

Polimorfismos genéticos en pacientes con fisuras labio y/o palatinas no sindrómicas

Genetic polymorphisms in patients with cleft lip and/or palate non-syndromics

Cárdenas-Nieto Diana Milena^{a*}
Leone Paola E.^b
Paz-y-Miño César^b
Forero-Castro Maribel^c

Fecha de Recepción: 27.02.19

Fecha de aceptación: 08.05.19

DOI: <https://doi.org/10.19053/01217488.v10.n2.2019.9838>

Resumen

Dentro de los defectos congénitos más frecuentes se encuentran las fisuras labio y/o palatinas (FL/P), presentando una prevalencia de alrededor de 1:1.000 nacimientos vivos. El 70% de FL/P son de tipo no sindrómico, lo cual hace referencia a que se encuentran como un defecto aislado sin anomalías adicionales. Poseen una etiología compleja con un componente tanto ambiental como genético. Con el desarrollo de tecnologías de secuenciación del genoma humano se han identificado variantes polimórficas que pueden estar asociadas al fenotipo de FL/P y por tal motivo pueden contribuir a la etiología multifactorial de éstas. En esta revisión se describen las variantes comúnmente asociadas y su papel en la etiología de las FL/P. Los SNPs localizados en los genes *IFR6*, *MSX1*, *VAX1*, *PAX9*, *CHD1*, *FGF1*, *GREM1* y *WNT3* se han relacionado significativamente con la presencia de FL/P, y las variantes ubicadas en los genes *APC*, *GSK3*, *DVL2*, *BMP4*, *ABCA4*, *BHMT*, *NTN1*, *TBX1*, *EPHA3*, *FAM49A*, *MGMT*, *MMP3*, *TIMP2* y *NOG* aunque se ha reportado su asociación con la presencia de las fisuras orofaciales aún no es clara su relación con dicho fenotipo. Es importante realizar estudios de identificación de variantes genéticas que involucren poblaciones específicas con el fin de poder comprender la etiología de las FL/P no sindrómicas.

Palabras clave: FL/P, polimorfismos, genes, no-sindrómicas.

a Bióloga. Maestría en Ciencia Biológicas – Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas (GICBUPTC), Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja -Colombia dianamilena.cardenas@uptc.edu.co.

b PhD. (PEL) y DR. MSc. MD. (CPyM). Centro de Investigación Genética y Genómica, Universidad UTE. Quito-Ecuador

c PhD. Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas-UPTC, Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja -Colombia

Abstract

Among the most frequent congenital defects are cleft lip and/or palate (CL/P), with a prevalence of 1:1,000 live births. 70% of CL/P are non-syndromic, which means that they are found as an isolated defect without additional anomalies. They have a complex etiology with both an environmental and genetic component. By the development of human genome sequencing technologies have been identified polymorphic variants that may be associated with the CL/P phenotype and therefore may contribute to the multifactorial etiology of these. This review describes the commonly associated variants and their role in the etiology of CL/P. The SNPs located in the genes *IFR6*, *MSX1*, *VAX1*, *PAX9*, *CHD1*, *FGF1*, *GREM1* and *WNT3* have been significantly related to the presence of CL/P, and the variants located in the genes *APC*, *GSK3*, *DVL2*, *BMP4*, *ABCA4*, *BHMT*, *NTN1*, *TBX1*, *EPHA3*, *FAM49A*, *MGMT*, *MMP3*, *TIMP2* y *NOG*, although its association with the presence of orofacial fissures has been reported, its relationship with this phenotype is not yet clear. It is important to carry out studies to identify genetic variants that involve specific populations in order to understand the etiology of non-syndromic CL/P.

Key words: cleft lip and/or palate, polymorphism, genes, non-syndromic.

1. INTRODUCCIÓN

Las fisuras orofaciales son el defecto craneofacial más común en nacimientos vivos las cuales ocasionan complicaciones que afectan la alimentación, el habla y el desarrollo psicosocial [1, 2]. Dentro de las fisuras orofaciales se encuentran las fisuras de labio (FL), las fisuras labio y palatinas (FLP) y las fisuras palatinas (FP). Se cree que las FL y FLP son etiológicamente distintas de las FP, por tal motivo se denominan colectivamente fisuras labio y/o palatinas (FL/P) [3, 4]. Las FL/P presentan una prevalencia de aproximadamente 1 cada 1.000 nacimientos vivos, sin embargo, varía según la posición geográfica y la etnia, donde es mayor en asiáticos (1:500), seguido de europeos (1:1.000) y africanos (1:2.500) [1, 2, 5]. Asimismo, la frecuencia de dicha anomalía difiere según el sexo donde hay 2 hombres por 1 mujer entre los pacientes con FL/P y 2 mujeres por 1 hombre entre los pacientes con FP [6, 7].

El 70% de las FL/P son de tipo no-sindrómico, haciendo referencia a que se encuentran aisladas y no están acompañadas de anomalías físicas o cognitivas adicionales, el porcentaje restante son FL/P síndromicas que están acompañadas de anomalías congénitas adicionales [8-10]. Las FL/P no-sindrómicas son de origen multifactorial, parcialmente heredables e involucran un complejo de factores genéticos y ambientales [2, 5]. Más de 40 genes incluyendo *IRF6*, *VAX1*, *MSX1*, *FOXE1*, *MYH9*, *MAFB*, *ABCA4*, *BMP4*, *FGFR2*, *TGFA*, *TGFB3*, *MTHFR*, *GSTT1*, *PDGFC*, *FGF8*,

PVRL1, *SUMO1* y *CRISPLD2* se han asociado a la presencia de FL/P no síndromicas [2, 3, 11-14]

Con el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación del genoma humano, se han identificado variantes polimórficas que pueden estar asociados con la presencia de las FL/P no síndromicas, lo que ha contribuido a comprender la etiología multifactorial de este fenotipo. Teniendo en cuenta que las FL/P se han asociado con la presencia de múltiples polimorfismos en diferentes poblaciones, en esta revisión se describen las variantes polimórficas comúnmente asociadas a dicho fenotipo y su papel en su etiología.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura siguiendo los ítems de propuestos por “*systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)*”, los cuales incluyen la identificación, selección e inclusión de la literatura revisada. Se realizó una búsqueda en PubMed y en el *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>) utilizando los siguientes descriptores: “*polymorphisms*”, “*cleft lip*”, “*cleft palate*” y “*cleft lip and palate*”. Los artículos seleccionados fueron publicados hasta el 2018. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) tipo de estudio experimental; (b) estudios de casos-controles; (c) FL/P no síndromicas.

Para esta revisión se identificaron un total de 619 artículos en la búsqueda en la base de datos PubMed y fueron evaluados mediante la revisión de títulos y resumen, posterior a la remoción de artículos duplicados y revisión de estudios, 150 artículos fueron sometidos a revisión de texto completo. Acorde con los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron en la síntesis los datos de un total de 28 artículos científicos (Figura suplementaria 1). Los resultados son expuestos en diferentes secciones y se mencionarán los genes de mayor a menor frecuencia de variables polimórficas.

3. RESULTADOS

3.1 Patobiología y genética de las FL/P no sindrómicas

La embriogénesis del labio y paladar se inicia con la formación de una depresión ectodérmica denominada estomodeo compuesta por la cavidad bucal y nasal sin diferenciación, entre la 8-12 semanas se lleva a cabo la palatogénesis donde se origina el paladar el cual divide el estomodeo dando lugar a la cavidad bucal y la nariz por separado. En las etapas iniciales de la palatogénesis los procesos palatinos aparecen como protrusiones provenientes de las células mesenquimatosas derivadas de la cresta neural en las paredes laterales de la cavidad del estomodeo y crecen alrededor de la lengua verticalmente mediante la proliferación de las células mesenquimales derivadas de la cresta neural. La formación del labio se da a partir de la fusión de los procesos medial y lateral nasal, y posteriormente la fusión de éstos con el proceso maxilar, mediante dichas fusiones los procesos se contactan, se adhieren y se produce una lámina epitelial que posteriormente desaparece mediante procesos de muerte celular, cualquier falla en los procesos de formación del labio y paladar conducirá a la formación de FL/P [15-18].

Las fisuras orofaciales no sindrómicas incluyen las FL/P, las cuales poseen una etiología multifactorial con un fuerte componente genético [19, 20], donde el desarrollo temprano de las estructuras involucradas en los procesos de

palatogénesis y formación de labio, está mediada por las interacciones epitelio-mesenquimáticas lo cual depende de una amplia gama de moléculas de señalizaciones entre las cuales se incluyen *fibroblast growth factors (FGFs)*, *bone morphogenetic proteins (BMPs)*, y *transforming growth factors (TGFs)*, de igual manera, están involucrados varios factores de desarrollo tales como *msh homeobox (MSX)*, *paired box (PAX)*, e *interferon regulatory factor (IRF)* [21, 22].

La vía de señalización *FGF (fibroblast growth factor)*, juega un papel esencial en el desarrollo craneofacial, mediante la migración de las células de la cresta neural y regulación de las interacciones mesenquimales epiteliales durante la fusión de los procesos que originan las estructuras labio y palatinas [13, 21], al igual que la anterior vía, la señalización dada por la proteína *bone morphogenetic protein (BMP)*, está involucrada en la inducción, formación y migración de las células de la cresta neural craneal que dan lugar a la mayoría de las estructuras craneofaciales, además, está involucrada en procesos de formación de los primordios faciales [22]. En referencia a los factores *TGF (transforming growth factors)*, tienen un rol fundamental en procesos de palatogénesis, dado que se encuentran involucrados en procesos de fusión palatina, transformación epitelio-mesenquimática, proliferación celular e inductor de muerte celular programa necesarios para la formación craneofacial [22]. El factor de desarrollo *MSX*, se encuentra involucrado en las interacciones entre células epiteliales y mesenquimales que se dan durante la organogénesis, de igual manera, los genes que hacen parte de los factores de transcripción *PAX* juegan un papel importante durante el desarrollo fetal, especialmente En el desarrollo de la cresta neural que origina posteriormente las estructuras palatinas [18, 23], en referencia a los factores de transcripción *IRF* se ven involucrados en los procesos de regulación transcripcional en la morfogénesis de los labios, cuya expresión es detectable en el ectodermo orofacial temprano y luego se restringe a la capa peridérmica más externa antes de la fusión de labios y paladar [24, 25]. Otros genes se han visto involucrados en los procesos relacionados con la

formación de estructuras labio/palatinas, como en los procesos de palatogénesis y odontogénesis: los genes *MSX1*, *PAX9*, morfogénesis: *VAX1*, *FGF1*, uniones de tejidos: *CHD1*, procesos de proliferación, diferenciación y diferenciación celular: *MSX1*, *FGF1*, *WNT3* y organogénesis: *GREM1*.

A continuación, se describen cada una de las variantes genéticas que se han asociado con la presencia de FL/P. En la Tabla suplementaria 1 se describen en detalle las variantes polimórficas estudiadas en la susceptibilidad del fenotipo de FL/P, especificando gen, ubicación cromosómica, SNP (del inglés, polimorfismo de nucleótido simple) con su “rs”, variante, población analizada, número de muestra analizada, frecuencia genotípica, odds ratio, valor de p, y método de genotipificación utilizado en las diferentes investigaciones.

4. VARIANTES POLIMORFICAS ASOCIADAS CON LA PRESENCIA DE FL/P

Los principales cromosomas que albergan variantes polimórficas asociadas a las FL/P son los cromosoma 17 (*DVL2-17p13.1*, *NTN1-17p13.1*, *WNT3-17q21.31-q21.32*, *NOG-17q22*, *TIMP2-17q25.3*), el cromosoma 1 (*PAX7-1p36.13*, *ABCA4-1p21.1*, *IRF6-1q32.2*), el cromosoma 3 (*EPHA3-3p11.1*, *GSK3B-3q13.33*, *FGF12-3q28-q29*), el cromosoma 5 (*BHMT-5q14.1*, *APC-5q22.2*, *FGF1-5q31.3*), el cromosoma 10 (*VCL-10q22.2*, *VAX1-10q25.3*, *MGMT-10q26.3*) y el cromosoma 14 (*PAX9-14q13.3*, *BMP4-14q22.2*, *JAG2-14q32.33*), y los cromosomas cuyos genes no han sido estudiados en la búsqueda de polimorfismos asociados a la presencia de FL/P son el cromosoma 8, 9, 12, 18, 19, 21, X e Y (Figura 1). A continuación se mencionarán cada uno de los genes cuyas variantes polimórficas se han asociado al fenotipo de FL/P de acuerdo a la frecuencia de polimorfismos reportados.

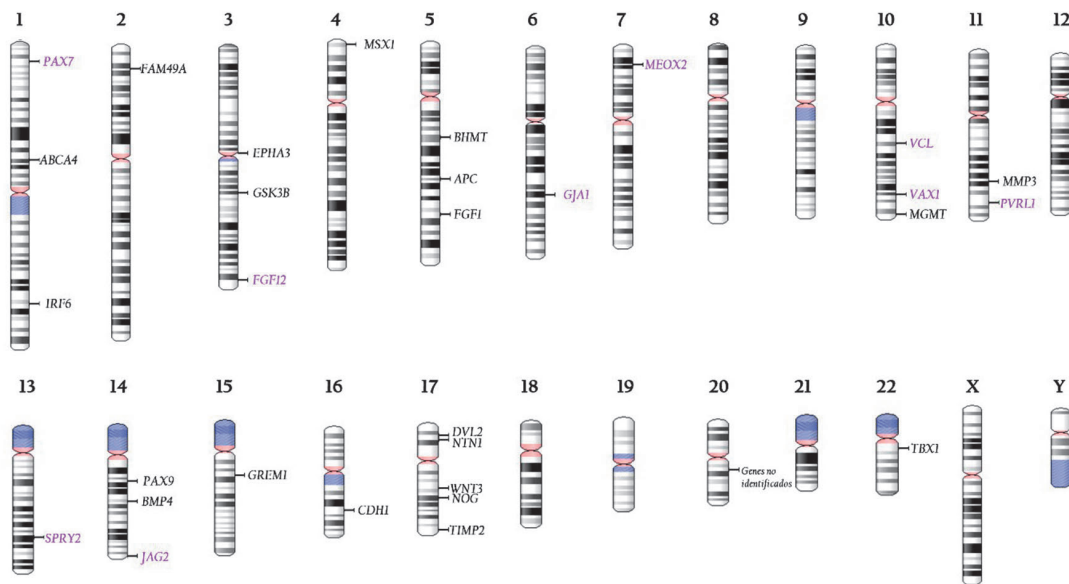


Figura 1. Genes cuyos polimorfismos han sido estudiados en la asociación con FL/P. Los genes resaltados en negro son los genes cuyos polimorfismos han sido asociados significativamente con las FL/P no sindrómicas y, los genes resaltados en morado son genes cuyas variantes genéticas, aunque han sido estudiadas no han sido asociadas significativamente con las FL/P no sindrómicas. Ideograma tomado de “The National Center for Biotechnology Information” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/tools/gdp>).

IRF6

El gen *IRF6* (*interferon regulatory factor 6*) se localiza en el cromosoma 1 en la región q32.2, molecularmente se localiza entre las pares de bases 209.785.617 a 209.806.175 (*Homo sapiens*

Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13) [26]. Este gen lo conforman 9 exones, 20.354 pares de bases y se expresa normalmente en células epiteliales [27]. *IRF6* hace parte de una familia de nueve factores de transcripción que comparten un dominio de unión

a ADN muy conservado y un dominio de unión a proteína menos conservado, en lo referente a *IRF6* codifica un factor de transcripción que regula la expresión de los interferones y otros genes objetivo que son críticos para la función inmune y la curación de heridas, así como el desarrollo craneofacial mediante el control de la proliferación y diferenciación celular durante el desarrollo embrionario [28-30].

Se ha estudiado la asociación de 20 polimorfismos del gen *IRF6* y la presencia de fisuras orofaciales de tipo no sindrómico. En un estudio realizado por Gurramkonda, et al. [31], en 176 pacientes con FL/P no sindrómicas y 173 controles provenientes de India se reportó que el polimorfismo rs2235375 ubicado en el intrón 6 juega un rol importante en el riesgo de desarrollar las fisuras orofaciales no sindrómicas ($p=0.028$). Mijiti, et al. [32] estudiaron la asociación de 12 polimorfismos (rs7545538, rs2235377, rs2235371, rs7545542, rs861019, rs7552506, rs12403006, rs846808, rs34743335, rs151296501, rs2013162, rs2235373) del gen *IRF6* en un grupo de 100 pacientes con fisura labio y/o palatina y 60 controles de origen chino, de los 12 polimorfismos se identificó que el SNP rs7545538 mostraba una diferencia significativa en la frecuencia alélica entre los pacientes con fisura y los pacientes control donde los pacientes portadores del alelo G estaban un riesgo superior presentar dicha la anomalía ($p=0.007$).

En otro estudio realizado en 204 pacientes con fisuras orofaciales no sindrómicas y 226 controles procedentes de china, se analizaron 9 polimorfismos (rs2236909, rs861020, rs2073485, rs2235371, rs17317411, rs2013196, rs7552506, rs861019, rs3753518) ubicados en la región 1q32.2, y se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con fisuras en los polimorfismos rs2073485 ($p=0,002$), rs2235371 ($p=0,002$), rs2236909 ($p=0.001$) y rs861020 ($p=0.007$), donde los otros SNPs no mostraron asociación significativa con el fenotipo de fisuras orofaciales no sindrómicas [33]. Por otro lado, en un estudio desarrollado por Shi, et al. [34] en el cual se estudiaron 2 polimorfismos (rs2235371, rs642961) para el gen *IRF6* con el fin de establecer su asociación con las FL/P en una muestra de 175 individuos portadores de dicho fenotipo y 160 casos control,

únicamente el SNP rs642961 mostró diferencias significativas entre los dos grupos (rs2235371 – $p=0.20$, rs642961 – $p=0.002$). Lo anterior sugiere que los polimorfismos presentes en el gen *IRF6* dado su rol en los procesos de desarrollo y expresión en tejidos faciales, pueden tener un efecto en la etiología de las fisuras orofaciales no sindrómicas.

MSX1

El gen *MSX1* (*muscle segment homeobox 1*) se localiza en el cromosoma 4 en la región p16.2, molecularmente se ubica entre las pares de bases 4.859.665 a 4.863.936 175 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) [35]. Este gen está conformado por 2 exones y 4.271 pares de bases [36]. La familia *MSX* (*muscle segment homeobox*) está compuesta por dos genes *MSX1* y *MSX2*, que se expresan parcialmente sobreexpuestos en la región craneofacial en el desarrollo embrionario. El gen *MSX1* origina un represor transcripcional el cual es crucial en los procesos de palatogénesis y odontogénesis debido al rol que ocupa en la proliferación, diferenciación y muerte celular [37-39].

Cerca de 8 polimorfismos del gen *MSX1* han sido estudiados con el fin de encontrar asociaciones con la presencia de las fisuras orofaciales no sindrómicas. En un estudio realizado por Gurramkonda, et al. [31] en el cual se buscó identificar la asociación entre 5 polimorfismos (rs868257, rs6446693, rs1907998, rs6832405, rs11726039) y la presencia de FL/P en una población proveniente de India, únicamente se observó diferencias significativas entre el grupo control (176) y el grupo de pacientes portadores del fenotipo (173) del SNP rs11726039 ($p=0.038$), indicando que el polimorfismo rs11726039 se asocia con la presencia de las fisuras orofaciales. Por otro lado, se estudió la asociación de los polimorfismos del gen *MSX1* rs3775261 y rs12532 en una población de 200 individuos (100 individuos con fisuras orofaciales no sindrómicas/100 controles) provenientes de Irán, y se evidenció que el polimorfismo rs12532 es un factor de riesgo de susceptibilidad para el fenotipo de FL/P ($p<0,001$) [40], sin embargo, en un estudio desarrollado por Song, et al. [33] en el cual se analizó la asociación de los polimorfismos rs12532 y rs1042484 en una

población proveniente China (204 individuos con FL/P y 226 controles) no se evidenció asociación significativa entre dichos polimorfismos del gen *MSX1* y las fisuras orofaciales (rs12532- $p=0.663$ y rs1042484- $p=0.587$).

VAXI

El gen *VAXI* (*ventral anterior homeobox 1*) está compuesto por 3 exones y 4.767 bases, localizándose en la región cromosómica 10q25.3 entre las pares de bases 117.128.520 a 117.138.270 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*). El gen *VAXI* pertenece a una familia de genes que están involucrados en la regulación del desarrollo corporal y morfogénesis. La proteína codificada puede jugar un papel importante en el desarrollo del cerebro y el sistema visual [41-43]. En un estudio de caso-control en China (186 portadores del fenotipo de fisuras orofaciales no sindrómicas y 223 controles) se determinó la asociación de 5 SNPs ubicados en el gen *VAXI* (rs4752028, rs10787760, rs7078160, rs6585429, rs1871345), donde únicamente el genotipo CC (modelo recesivo) del polimorfismo rs4752028 mostró asociación significativa con el fenotipo de FL/P no sindrómicas con un incremento de riesgo ((TT+CT) vs CC, odds ratio: 1.89, 95%IC= 1.12-3.19 $p=0.017$) [44], de igual manera, en un estudio realizado a una población proveniente de Brasil compuesta por 300 pacientes con FL/P no sindrómicas y 385 casos controles no relacionados, en el cual se estudió la asociación de los polimorfismos rs10787760, rs6585429, rs1871345, rs7086344, rs751231 y rs751233 del gen *VAXI* con la presencia de fisuras orofaciales no sindrómicas, aunque los SNPs rs7086344, rs6585429 y rs751233 demostraban tener un efecto proyectivo contra dicho fenotipo (odd ratio <1) ningún polimorfismo reveló diferencias significativas entre la asociación con fisuras orales (rs10787760- $p=0.40$, rs6585429- $p=0.43$, rs1871345- $p=0.96$, rs7086344- $p=0.12$, rs751231- $p=0.83$ y rs751233- $p=0.58$) [45].

PAX9

En la región cromosómica 14q13.3 se ubica el gen *PAX9* (*paired box 9*) entre los pares de bases 36.657.568 a 36.677.807 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 20.237 bases

y 5 exones [46, 47]. El gen *PAX9* hace parte de la familia “*paired box (PAX)*” de genes de transcripción que juega un rol importante en los mecanismos de ontogenia, puntualmente el gen *PAX9* codifica factores de transcripción que se expresan en el mesénquima en todas las etapas de la odontogénesis, generando productos proteicos que son responsables de la comunicación cruzada entre los tejidos epiteliales y mesenquimales, y modulan la expresión de otros genes reguladores del desarrollo cruciales, como *MSX1* y *BMP4* [48-51]. La asociación entre la presencia de las fisuras orofaciales y los SNPs ubicados en el gen *PAX9* rs2236007, rs2295218, rs8004560, rs17104928, rs17176643, rs11156926, rs10131337, y rs7144276 fue estudiada por Song, et al. [33] en una población China compuesta por 204 pacientes con FL/P no sindrómicas y 226 casos controles no relacionados. Se encontró que de los 8 SNPs estudiados, únicamente el polimorfismo rs17176643 mostró diferencias significativas en la frecuencia alélica entre el grupo de pacientes con fisuras y el grupo de pacientes control ($p=0.030$), indicando que dicho polimorfismo presenta un factor de riesgo en la susceptibilidad de presentar fisuras orofaciales.

CDH1

El gen *CDH1* (*cadherin 1*) se localiza en el cromosoma 16 en el brazo largo en la posición 22.1 (16q22.1) abarcando las pares de bases desde la 68.737.292 hasta 68.835.537 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), contiene 16 exones que se distribuyen a lo largo de 98.324 pares de bases que conforman al gen [52, 53]. *CDH1* es miembro de la familia “*cadherin*” que codifica glicoproteínas transmembrana y juega un rol esencial en la adhesión célula-célula y en las uniones adherentes entre tejidos [54, 55] Tamara</author><author>Frampton, Adam</author></authors></contributors><titles><title>Gene of the month: E-cadherin (CDH1. En una investigación desarrollada por Rafighdoost, et al. [40] cuyo objetivo era determinar la asociación entre los polimorfismos del gen *CDH1* y el fenotipo de FL/P de tipo no sindrómico, se estudiaron 100 individuos con fisuras no sindrómicas y 100 casos controles no relacionados provenientes de Irán a los cuales se les realizó la identificación de los polimorfismos rs16260 y rs11642413, encontrando únicamente diferencias

significativas entre los grupos del polimorfismo rs16260 ($p < 0,001$), concluyendo que este SNP está asociado con el incremento del riesgo de presentar fisuras orofaciales, especialmente con las FL o FLP. Sin embargo, en un estudio con población de origen chino (331 pacientes con FL/P y 271 controles no relacionados) no se encontró asociación significativa entre el polimorfismo rs16260 ($p = 0,670$) y la presencia de las fisuras orofaciales, de igual manera, en el mismo estudio se realizó la asociación entre los polimorfismos rs9929218 y rs1801552 del gen *CDHI* y se encontró que el SNP rs1801552 con el genotipo TT se relacionaba significativamente con la disminución en la susceptibilidad de presentar FL/P en comparación con el genotipo CC ($p = 0,002$) [56].

4.1 Familia FGF

FGF1

El gen *FGF1* (*fibroblast growth factor 1*) se localiza en la región cromosómica 5q31.3 entre las pares de bases 142.592.179 y 142.698.070 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 105.892 pares de bases y 4 exones. *FGF1* es un factor de crecimiento teniendo un papel importante de la proliferación, migración y diferenciación celular en procesos biológicos como el desarrollo embrionario, la morfogénesis, la angiogénesis y la inflamación [57-60]. En una población proveniente de Irán (100 pacientes con FL/P y 100 pacientes controles no emparentados) se realizó la asociación entre los polimorfismos rs34010 y rs13317, y la susceptibilidad de presentar fisuras orofaciales, respecto al polimorfismo rs13317 no se encontró diferencia significativa entre los grupos y por ende no se encontró asociación entre el SNP y el fenotipo ($p = 0,588$), por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre la distribución del SNP rs34010 entre el grupo control y el grupo de pacientes con fisuras orofaciales donde, el genotipo CA y el genotipo CA + AA presentaban una mayor frecuencia en el grupo control comparado con el grupo de pacientes con FL/P constituyendo un factor protector contra la presencia de fisuras orofaciales ($p = 0,001$) [61].

FGF12

El gen *FGF12* (*fibroblast growth factor 12*) hace parte de la familia factores de crecimiento de fibroblasto (*fibroblast growth factors*) la cual está compuesta por cerca de 22 genes que juegan un papel importante en el crecimiento celular, la morfogénesis, la embriogénesis, la angiogénesis y la reparación de heridas, especialmente los productos del gen *FGF12* interactúan con los canales neuronales de sodio y contienen compuestos que pueden actuar como señal de localización nuclear, sin embargo, la función específica de este gen aún no se ha determinado [62-64]. El gen *FGF12* se localiza en el cromosoma 3 en la posición q28 a 29, entre las pares de bases 192.139.390 a 192.727.541 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) y lo conforman 5 exones y 266.541 pares de bases [65, 66]. En una investigación realizada por de Aquino, et al. [45] se estudió la asociación de 5 polimorfismos en el gen *FGF12* (rs6790664, rs11717284, rs1464942, rs12106855 y rs1875735) con la presencia de FL/P de tipo no sindrómico en una población proveniente de Brasil (300 pacientes con fisuras orofaciales no sindrómicas y 385 pacientes controles no relacionados), donde ninguno de los SNPs mostró diferencias significativas entre los grupos (rs6790664- $p = 0,50$, rs11717284- $p = 0,36$, rs1464942- $p = 0,74$, rs12106855- $p = 0,23$ y rs1875735- $p = 0,44$).

GREM1

El gen *GREM1* (*gremlin 1, DAN family BMP antagonist*) se ubica en el cromosoma 15q13.3 entre las pares de bases 32.718.004 a 32.745.106 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) abarcando cerca de 27.134 pares de bases y 2 exones. Codifica un miembro de la familia antagonista *BMP* (*bone morphogenic protein*) y desempeña un rol importante en la regulación de la organogénesis, diferenciación de tejidos y diferenciación de patrones corporales [67-70]. En un estudio realizado en una población proveniente de Polonia (334 pacientes con fisuras orofaciales no sindrómicas y 955 controles) donde se realizó el tamizaje de 4 polimorfismos del gen *GREM1* (rs16969681, rs16969816, rs16969862 y rs1258763) con el fin de determinar asociaciones con el fenotipo de fisuras orofaciales, se

determinó que todos los polimorfismos mostraban diferencias significativas entre los grupos control y afectados (rs16969681- $p=2.37 \times 10^{-5}$, rs16969816- $p=2.60 \times 10^{-5}$, rs16969862- $p=0.001$ y rs1258763- $p=1.10 \times 10^{-5}$), donde al presentar dichos polimorfismos se presentaba un menor riesgo de presentar fisuras orofaciales y, principalmente se encontró que al portar genotipo T del SNP rs16969681 se presenta 2,6 menor riesgo de presentar la anomalía, concluyendo por tal motivo que las variaciones genéticas influyen los niveles de expresión del gen *GREM1* contribuyendo a la etiología de las FL/P no sindrómicas [71]. Sin embargo, en un estudio realizado por Wang, et al. [72] en una población proveniente china (331 pacientes con fisuras orofaciales no sindrómicas y 271 pacientes control) se encontró que la presencia del polimorfismo rs1258763 juega un papel importante en el riesgo de desarrollar fisuras de tipo no sindrómico ($p=0.022$).

WNT3

Las vías de señalización de los genes pertenecientes a la familia *WNT* (*wingless-type MMTV integration site family*), juegan un papel fundamental en la embriogénesis craneofacial dado que controlan la actividad de otros genes y regulan las interacciones entre células durante el desarrollo embrionario [6, 73]. El gen *WNT3* (Wnt family member 3) es el gen candidato más ampliamente estudiado para las FL/P no sindrómicas, el gen se localiza en la región 17q21.31-q21.32 entre las pares de bases 46.762.506 a 46.818.692 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) abarcando cerca de 56.255 pares de bases y 5 exones. *WNT3* se ha visto involucrada en procesos de desarrollo embrionario, dando lugar a las extremidades, determinando la diferenciación del eje anterior y posterior y, se ha visto que se encuentra involucrada en procesos de formación facial [6, 74-76]. En un estudio realizado por Lu, et al. [3] en una población China compuesta por 236 pacientes con fisuras orofaciales y 400 pacientes control no emparentados, se encontró una asociación significativa del polimorfismo rs3809857 ($p=0.001$) del gen *WNT3* y el riesgo de desarrollar FL/P donde los individuos portadores del alelo T mostraban 2 veces menor riesgo de presentar fisuras orofaciales indicando que el alelo G constituía un factor de riesgo y el alelo

T un factor protector contra la susceptibilidad de presentar FL/P. En el mismo estudio, se realizó la asociación entre el polimorfismo rs9890413 del gen *WNT3* y las fisuras orofaciales ($p=0.008$), encontrando que los individuos que portaban el alelo G presentaban un riesgo 2,37 mayor de presentar FL/P.

APC

El gen *APC* (*WNT signaling pathway regulator*) se localiza molecularmente entre las pares de bases 112.707.498 a 112.846.239 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) en el cromosoma 5 en la región q22.2 y abarca cerca de 108.352 pares de bases y 16 exones. *APC* codifica para una proteína con múltiples funciones de unión siendo regulador clave en la vía de señalización *WNT* y está involucrada en procesos de crecimiento, migración y adhesión celular [77-79]. Se describió la asociación entre el polimorfismo rs448475 del gen *APC* en una población compuesta por 975 pacientes con fisuras orofaciales y 504 pacientes controles no relacionados provenientes de Brasil, encontrando asociación significativa con el fenotipo de fisuras orofaciales ($p=0.01$) [5].

GSK3

El gen *GSK3* (*glycogen synthase kinase 3 beta*) se localiza en la región cromosómica 3q13.33 desde las pares de bases 119.826.686 hasta 120.093.666 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando aproximadamente 266.981 pares de bases y 12 exones, éste gen integra la vía de señalización *WNT* y desempeña un rol importante en la homeostasis de las células epiteliales [73, 80, 81]. En un estudio realizado en una población compuesta por 975 pacientes con fisuras orofaciales y 504 pacientes controles no relacionados provenientes de Brasil se encontró asociación significativa entre la presencia del SNP rs13314595 del gen *GSK3* y las fisuras orofaciales ($p=0.0006$) [5].

DVL2

Asimismo, el gen *DVL2* (*dishevelled segment polarity protein 2*) está involucrado en la vía de señalización *WNT* y en la regulación de procesos biológicos desde la especificación del destino celular hasta el comportamiento celular, se localiza

en la región cromosómica 17p13.1 entre las pares de bases 7.225.341 a 7.234.545 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) abarcando cerca de 9.205 pares de bases y 15 exones [82-84]. rs35594616 del gen *DVL2*, en una población compuesta por 975 pacientes con fisuras orofaciales y 504 pacientes controles no relacionados provenientes de Brasil, encontrando una asociación con el fenotipo de fisuras orofaciales, esto debido a que dichos genes tienen importantes efectos en la dinámica de la vía de señalización *WNT* responsable de procesos relacionados con el desarrollo embrionario y diferenciación celular ($p=0.03$) [5].

BMP4

En la región 14q22.2 se localiza el gen *BMP4* (*bone morphogenetic protein 4*) entre las pares de bases 53.949.736 a 53.956.891 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) abarcando un total de 7.076 bases que contienen 4 exones. *BMP4* es miembro de la familia “*transforming growth factor-beta (TGF-β)*”, la cual juega un papel importante en desarrollo dental, diferenciación celular y formación ósea, especialmente *BMP4* durante el desarrollo dental juega un rol importante en las interacciones epitelio-mesenquimatosas [85-88]. Se ha estudiado la relación de 3 polimorfismos del gen *BMP4* (rs17563, rs2071047 y rs1957860) y la presencia de fisuras orofaciales. En una investigación realizada por Kempa, et al. [89] donde se buscaba encontrar la relación entre la presencia de los polimorfismos: rs17563, rs2071047 y rs1957860, y la presencia de FL/P, en dos poblaciones diferentes de Europa (Letonia: 164 pacientes con fisuras orofaciales y 190 pacientes control; Lituania: 127 pacientes con fisuras orofaciales y 127 pacientes de control), se encontró que en la población proveniente de Lituania ningún polimorfismo presente asociación significativa con el fenotipo de FL/P (rs17563- $p=0.569$, rs2071047- $p=0.224$ y rs1957860- $p=0.271$), sin embargo, en la población de Letonia los SNPs rs17563 ($p=0.018$) y rs2071047 ($p=0.009$) mostraron una asociación significativa con las FL y las FLP, disminuyendo la susceptibilidad de ser portadores del fenotipo. Lo anterior concuerda con Rafighdoost, et al. [90], quienes en un estudio realizado en una población iraní (132 pacientes con fisuras y 156 controles) encuentran asociación significativa entre el

fenotipo y la presencia del polimorfismo rs17563 ($p<0,001$), donde la presencia de éste disminuye significativamente el riesgo de presentar FL/P.

ABCA4

En el cromosoma 1, en el brazo corto en la región p21.1 se localiza el gen *ABCA4* (*ATP binding cassette subfamily A member 4*) entre las pares de bases 93.992.834 a 94.121.148, abarcando cerca de 128.296 bases que contienen 50 exones. El gen *ABCA4* es exclusivamente expresado en fotorreceptores, conos y bastones, cuya función es el transporte de varias moléculas a través de membranas extra a e intracelulares [91-95]. Se ha estudiado la asociación de dos polimorfismos ubicados en el gen *ABCA4*: rs560426 y rs481931, y la presencia de fisuras orofaciales no sindrómicas en poblaciones provenientes de India y China. En una investigación realizada por [Babu Gurramkonda, et al. [96]] en el cual se incluyeron 173 pacientes con FL/P y 176 casos controles no relacionados provenientes de India, no se encontró asociación significativa entre la presencia de dichos fenotipos con los polimorfismos rs560426 ($p=0.720$) y rs481931 ($p=0.387$), sin embargo, en una población proveniente de China se estudiaron a 344 pacientes con FL/P y a 324 casos controles no relacionados, y aunque el polimorfismo rs481931 no mostró diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.95$) se evidenció que el polimorfismo rs560426 mostraba asociación significativa con el fenotipo de fisuras orofaciales no sindrómicas pudiendo ser un factor de riesgo para desarrollar el fenotipo ($p=0.0041$) [97].

BHMT

En el cromosoma 5, en la posición 14.1 del brazo largo (5q14.1) se localiza el gen *BHMT* (*betaine-homocysteine S-methyltransferase*) entre las pares de bases 79.111.809 a 79.132.288 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 20.512 bases y 8 exones. Codifica para una enzima esencial que cataliza la reacción de remetilación de la homocisteína a la metionina, y participa en la conservación de la metionina y la desintoxicación de la homocisteína y, es responsable de hasta el 50% de la capacidad de metilación de homocisteína del hígado [98-101]. En un estudio llevado a cabo por Hu, et al. [98] que buscaba determinar la asociación entre los

polimorfismos rs651852, rs3797546 y rs3733890 del gen *BHMT* y la presencia de FL/P en una población de origen chino compuesta por 166 pacientes con fisuras orofaciales no sindrómicas y 285 pacientes control, se encontró una asociación significativa entre el genotipo CC del polimorfismo rs3797546 y las fisuras orofaciales ($p=0.020$), sin embargo no se detectó asociación alélica significativa entre los polimorfismos y la presencia de las FL/P ($p=0.199$).

NTNI

El gen *NTNI* (*netrin 1*) se localiza en el cromosoma 17 en la región p13.1 entre las pares de bases 9.021.510 a 9.244.000 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), conteniendo cerca de 222.459 bases y 7 exones. Hace parte de la familia de las *Netrin*, la cual origina un grupo de proteínas extracelulares que regulan la migración y la supervivencia celular durante el desarrollo y edad adulta, puntualmente *NTNI* participa en la migración celular durante la embriogénesis e invasión de las células mesenquimales, siendo un paso crítico en la fusión palatina [102-105]. Se estudió la relación entre los polimorfismos rs9904526 y rs9788972 del gen *NTNI* en una población China conformada por 602 pacientes con fisuras orofaciales y 510 pacientes controles no relacionados, concluyendo que el SNP rs9788972 ($p=0.07$) se asociaba significativamente con el incremento del riesgo de presentar fisuras orofaciales y, que la distribución del genotipo AG del polimorfismo rs9788972 difiere significativamente entre los grupos caso-control ($p=0.006$), mientras que el genotipo AG+AA del SNP rs9788972 incrementa la susceptibilidad de presentar fisuras orofaciales ($p=0.014$) [106].

TBX1

El gen *TBX1* (*T-box 1*) se localiza en la región cromosómica 22q11.2 entre las pares 19.756.703 a 19.783.593 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 10.632 pares de bases y 9 exones. Pertenece a una amplia familia de factores de transcripción, los cuales comparten un dominio conocido como *T-box* y juegan un papel importante en la formación de órganos y tejidos, La expresión *TBX1* varía espacial y temporalmente entre los tejidos y se ha observado que está

involucrado en procesos de relacionados con la regulación de la proliferación y diferenciación del epitelio del primordio palatino, jugando un rol importante en los procesos de fusión palatina. *TBX1* es el principal gen candidato para el síndrome de delección 22q11.2 el cual se caracteriza por hipoplasia del timo, anomalías cardiovasculares, insuficiencia velofaríngea, esquizofrenia defectos craneofaciales entre los cuales se destacan las FL/P [107-111]. En un estudio realizado por Paranaíba, et al. [112], se investigó la asociación entre la presencia de los polimorfismos rs28649236 y rs4819522 del gen *TBX1* y la susceptibilidad de presentar hendiduras orofaciales en una población proveniente de Brasil (367 casos con fisuras orofaciales y 413 controles no emparentados), encontrando respecto al SNP rs28649236 ($p=0.0002$) una diferencia significativa en la distribución alélica del entre los grupos y una asociación significativa entre la presencia del alelo G y la ocurrencia de las FL/P y, aunque no se encontraban diferencias significativas entre grupos respecto al SNP rs4819522 ($p=0.10$) se evidencia una mayor frecuencia de los genotipos CC vs CT+TT entre los grupos por lo anterior concluyen que existe una relación significativa entre los polimorfismos del gen *TBX1* y la presencia de FLP.

PAX7

En la región 1p36.13 entre las pares de bases 18.630.846 a 18.748.866 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*) se localiza el gen *PAX7* (*paired box 7*), el cual abarca cerca de 117.346 bases y 9 exones. Pertenece a la familia *Paired Box* la cual tiene un rol importante durante el desarrollo fetal y crecimiento del cáncer, sin embargo, aunque se ha comprobado que el factor de transcripción para el que codifica *PAX7* se expresa en células satelitales de estado quiescente a proliferativo y se especula que está involucrado en la supresión de tumores, su función específica del gen aún no ha sido esclarecida [70, 113-115]. En un estudio realizado por Guo, et al. [106] cuyo objetivo era encontrar la asociación entre 4 polimorfismos (rs742071, rs6659735, rs766325 y rs4920520) del gen *PAX7* en una población proveniente de China compuesta por 602 pacientes con fisuras orofaciales y 510 pacientes controles, se encontró que ningún polimorfismo presentaba asociación significativa con la presencia de las fisuras

orofaciales concluyendo que los polimorfismos del gen *PAX7* (rs742071- $p=0.792$, rs6659735- $p=0.852$, rs766325- $p=0.699$ y rs4920520- $p=0.782$) no tienen efecto en el riesgo de presentar dicho fenotipo.

SPRY2

El gen *SPRY2* (*sprouty RTK signaling antagonist 2*) se ubica en el cromosoma número 13 en la posición q13.1, entre las pares de bases 80.335.976 a 80.341.126 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 4.976 bases y 2 exones. Codifica una proteína que posee un dominio rico en cisteína esencial para la actividad inhibitoria de las proteínas de señalización del receptor tirosina quinasa jugando un papel importante en las funciones regulatorias en los procesos biológicos, además puede actuar en el desarrollo del paladar hendido dado que estimula la vía de los factores de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor-FGF*) [116-118]. En un estudio desarrollado en una población china conformada por 188 pacientes con fisuras orofaciales no sindrómicas y 228 casos controles, se investigó la asociación entre los polimorfismos rs4728, rs11911 y rs9574565 del gen *SPRY2* y la presencia de las FL/P no sindrómicas, sin embargo, ninguno de éstos polimorfismos mostró una asociación significativa con el fenotipo estudiado (rs4728- $p=0.44$, rs11911- $p=0.35$ y rs9574565- $p=0.72$) [119].

VCL

En la posición q22.2 del cromosoma 10 entre las pares de bases 73.998.114 a 74.121.363 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 122.047 pares de bases y 22 exones, se localiza el gen *VCL* (*vinculin*). Este gen codifica para una proteína citoplasmática de unión a actina que reside en complejos de adhesión asociados a la membrana para formar uniones entre las células adyacentes y con la matriz extracelular [120-122]. En una población proveniente de Brasil conformada por 300 pacientes con fisuras orofaciales y 385 casos controles, de Aquino, et al. [45] realizó un estudio con el fin de asociar los polimorfismos rs4746172, rs10762573 y rs2131960 a dicho fenotipo, sin embargo, ninguno

de los SNPs mostró asociación significativa con las FL/P (rs4746172- $p=0.83$, rs10762573- $p=0.94$ y rs2131960- $p=0.62$)

GJAI

El gen *GJAI* (*Gap Junction protein alpha 1*) también llamado *CX43* se localiza en la región cromosómica 6q22.31 entre las pares de bases 121.435.646 a 121.449.727 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarca cerca de 14.151 y contiene 2 exones. *GJAI* hace parte de la familia “*connexin*” y codifica para la proteína *connexin 43* (*Cx43*) la cual forma canales transmembrana de unión gap que facilitan la comunicación entre citoplasma de dos células adyacentes permitiendo el intercambio intercelular de iones y metabolitos, asimismo contribuye a la migración normal celular y a la invasión de células tumorales [123-127]. En un estudio realizado en una población compuesta por 300 pacientes con FL/P y 385 pacientes control de Brasil, no se encontró asociación entre los polimorfismos rs11961755 ($p=0.68$) y rs12197797 ($p=0.94$) del gen *CX43* y el fenotipo de FL/P no sindrómicas [45].

JAG2

En el cromosoma 14 en la posición q32.33 se localiza el gen *JAG2* (*jagged canonical Notch ligand 2*) entre las pares de bases 105.140.981 a 105.168.824 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 27.844 bases y 26 exones. *JAG2* hace parte de la vía de señalización *NOTCH* la cual está implicada en variedad de procesos incluyendo destino celular, regulación, proliferación diferenciación y muerte celular, siendo esencial en los procesos involucrados en el desarrollo embrionario, especialmente *JAG2* es un receptor en la vía de señalización y se encuentra ampliamente involucrado en el mantenimiento y expansión de las células madre [128-132]. Con el fin de determinar la asociación entre el fenotipo de fisuras orofaciales no sindrómicas y el polimorfismo rs1057744, Paranaíba, et al. [112] identificaron la presencia de éste en una población proveniente de Brasil conformada por 367 pacientes con fisuras no sindrómicas y 413 controles no relacionados, concluyendo que aunque la frecuencia del genotipo GA del polimorfismo es mayor que los genotipos GG y

AA, no se encuentra una diferencia significativa entre los grupos de estudio ($p=0.36$).

MEOX2

En la región cromosómica 7p21.2 entre las pares de bases 15.611.212 a 15.686.812 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando aproximadamente 75.601 con 3 exones se localiza el gen *MEOX2* (*mesenchyme homeobox 2*, también conocido como *GAX*, *Growth Arrest-specific homeobox*). Junto con *MEOX1* (*mesenchyme homeobox 1*) componen la familia *MEOX* (*Mesenchyme homeobox*), y codifica un factor de transcripción que contiene un homeodominio que se expresa tanto en músculo liso vascular como en las células endoteliales vasculares, tiene función específica de regulador del crecimiento mediante la inhibición de la proliferación celular [133-136]. En un estudio realizado por Tran, et al. [137] no se encontró relación significativa entre el polimorfismo rs2237493 y la presencia de hendiduras orofaciales en una población de Vietnam (277 pacientes con FL/P y 293 casos controles no relacionados), indicando que no existen diferencias significativas de la distribución alélica y genotípica entre el grupo control y el grupo afectado ($p=0.995$).

PVRL1

PVRL1 (*encoding poliovirus receptor-like 1*, también conocido como *NECTINI gene nectin cell adhesion molecule 1*) se localiza en la región cromosómica 11q23.3 desde las pares de bases 119.638.098 a 119.729.200 (*Homo sapiens Updated Annotation Release 109.20190607, GRCh38.p13*), abarcando cerca de 68.093 pares de bases y 6 exones. Es miembro de la familia de las proteínas adhesivas de superficie celular y su función principal se relaciona con la formación de uniones entre células epiteliales. Juega un papel importante en el desarrollo del paladar dado que para que éste se origine se debe unir y fusionar el epitelio palatino, proceso que se encuentra regulado por la expresión de *PVRL1* [138-141]. Se estudió la asociación entre el fenotipo de FL/P y la presencia del polimorfismo rs7940667 en una población proveniente de Brasil (367 pacientes con fisuras orofaciales y 413 casos controles no relacionados), encontrando que el genotipo

CC del SNP rs7940667 es más frecuente en el grupo control en comparación con el grupo con fisuras orofaciales, sin embargo, no se encontró asociación significativa entre el riesgo de presentar la anomalía y la presencia de dicho polimorfismo ($p=0.61$) [112].

4.2 Otros genes involucrados en las fisuras orofaciales no sindrómicas

EPHA3

Se encontró en un estudio realizado por Yan, et al. [142] asociación significativa entre el rs7650466 del gen *EPHA3* localizado en la región cromosómica 3p11.1 y la presencia de las FL/P en una población de China compuesta por 180 individuos con fisuras orofaciales no sindrómicas y 167 pacientes control no relacionados, donde los individuos que portaban el alelo C presentaban una reducción del riesgo del 80% de presentar la anomalía orofacial en comparación con los individuos portadores del alelo T ($p=9.763 \times 10^{-11}$).

FAM49A

En un estudio realizado en 1062 pacientes provenientes de China (596 pacientes con fisuras orofaciales y 466 pacientes control) se encontró que la frecuencia alélica entre los grupos era significativamente diferente confirmando la asociación significativa entre el polimorfismo rs7572 del gen *FAM49A* localizado en 2p24.2 y la presencia de las FL/P no sindrómicas ($p=0.006$). Los pacientes portadores del alelo G mostraban un incremento del riesgo de presentar la anomalía en comparación con los pacientes portadores del alelo A [1].

MGMT

Chen, et al. [1] estudiaron la asociación del polimorfismo rs7922405 del gen *MGMT* ubicado en la región cromosómica 10q26.3 y la presencia de fisuras orofaciales no sindrómicas en una población compuesta por 596 pacientes con FL/P y 466 pacientes control no relacionados provenientes de China, encontrando asociación significativa entre el polimorfismo y el fenotipo estudiado, donde los individuos portadores del alelo A mostraban un incremento del riesgo de

desarrollar fisuras orofaciales no sindrómicas a comparación de los portadores del alelo G ($p=0.024$).

MMP3

Se encontró una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo rs522616 ($p=0.0003$) ubicado en el gen *MMP3* localizado en la región cromosómica 11q22.2 y la presencia de fisuras orofaciales de tipo no sindrómico en una población proveniente de Brasil compuesta por 494 individuos con FL/P y 413 individuos control, donde los individuos con al menos una copia del alelo A mostraban asociación con la presencia de hendiduras orofaciales, especialmente con las FLP y FP [143].

TIMP2

En un estudio realizado a una probación originaria de Brasil (494 pacientes con fisuras orofaciales y 413 casos control no relacionados) se encontró asociación significativa entre el SNP rs8179096 del gen *TIMP2* ubicado en la posición cromosómica 17q25.3 y la presencia de FL/P, donde los individuos que eran portadores de 1 o 2 copias del alelo C presentaban un mayor riesgo de presentar fisuras orofaciales a comparación de los individuos con el alelo T. Concluyendo que el gen *TIMP2* se encuentra involucrado como un gen de susceptibilidad en las hendiduras orofaciales ($p=0.0004$) [143].

NOG

Song, et al. [119] realizaron un estudio en una población proveniente de China (416 individuos: 188 pacientes con fisuras orofaciales y 288 controles sin parentesco) el cual pretendía determinar la asociación del polimorfismo rs227731 del gen *NOG* ubicado en 17q22 con la presencia de las fisuras orofaciales, encontrando una diferencia significativa entre los grupos donde, el genotipo rs227731-CC era menos frecuente en pacientes con hendiduras orofaciales asociándose con la disminución en la susceptibilidad de presentar FL/P no sindrómicas en comparación con el genotipo AA ($p=0.03$).

4.3 Genes no identificados

En dos estudios realizados en poblaciones provenientes de China e India, se realizó el estudio

de asociación de 6 polimorfismos ubicados en la región 20q12 (rs17820943, rs13041247, rs11696257, rs7360337, rs6129653 y rs6102085) y el fenotipo de fisuras orofaciales no sindrómicas. En el estudio desarrollado en la población proveniente de India, se involucraron 173 pacientes con fisuras orofaciales y 176 casos controles a los cuales se les realizó estudio de asociación con los polimorfismos rs13041247 y rs11696257, se encontró evidencia de la asociación significativa entre dichos polimorfismos y la presencia de las hendiduras orofaciales (rs13041247- $p=0.013$ y rs11696257- $p=0.013$) [96]. Lo anterior concuerda con un estudio realizado por Yin, et al. [143], quienes identifican una asociación significativa entre los polimorfismos rs17820943 ($p=0.001$), rs13041247 ($p=0.004$), rs11696257 ($p=0.002$), rs7360337 ($p=0.006$), rs6129653 ($p=0.011$) y rs6102085 ($p=0.045$) y, el fenotipo de fisuras orofaciales en una población proveniente de China la cual incluyó 602 pacientes con hendiduras orofaciales no sindrómicas y 590 pacientes control.

DISCUSIÓN

Con el desarrollo de tecnologías y su aplicación a la genética médica, han permitido identificar variantes polimórficas relacionadas con la presencia de las fisuras orofaciales. Los principales genes en los cuales se han identificado variantes polimórficas relacionadas con las FL/P son *IRF6*, *MSXI*, *VAX1*, *PAX9*, *CHDI*, *FGFI*, *GREM1* y *WNT3*, los cuales pueden contribuir a entender la etiología de las fisuras orofaciales.

Los genes mencionados anteriormente, cuyos polimorfismos se han visto mayormente asociados a la presencia de FL/P es debido a sus funciones genéticas, como el desarrollo craneofacial (*IRF6*), procesos de palatogénesis y odontogénesis (*MSXI*, *PAX9*), morfogénesis (*VAX1*, *FGFI*), uniones de tejidos (*CHDI*), procesos de proliferación, diferenciación y diferenciación celular (*MSXI*, *FGFI*, *WNT3*) y organogénesis (*GREM1*), todos se encuentran involucradas en procesos necesarios para el desarrollo embrionario y procesos de formación de las estructuras labio y/o palatinas. Pese a que se han encontrado variaciones polimórficas en dicho gen, cabe resaltar que se encuentran algunas diferencias según la población de estudio

y que no se han replicado en todas las poblaciones existentes, por lo tanto, es aconsejable realizar estudios en diferentes poblaciones para establecer con certeza variantes polimórficas relacionadas con la etiología de las fisuras orofaciales (Tabla 1).

Dentro de la literatura revisada se identificaron otros genes menos frecuentes, como *APC*, *GSK3*, *DVL2*, *BMP4*, *ABCA4*, *BHMT*, *NTN1*, *TBX1*, *EPHA3*, *FAM49A*, *MGMT*, *MMP3*, *TIMP2* y *NOG*,

y aunque algunos estudios reportan la asociación entre las FL/P y las variantes polimórficas de dichos genes, su función y la relación con sus procesos biológicos aun no es bien conocida. Por otro lado, aunque se estudiaron las variantes polimórficas de los genes *PAX7*, *SPRY2*, *VLC*, *GJAI*, *JAG2*, *MEOX2* y *PVRL1*, no se reportó en ningún estudio revisado su asociación con la susceptibilidad de presentar FL/P (Tabla 1.).

Tabla 1. Polimorfismos genéticos asociados al fenotipo de FL/P según la ubicación cromosómica

<i>Gen/polimorfismo</i>	<i>Referencia</i>	<i>Gen/polimorfismo</i>	<i>Referencia</i>	<i>Gen/polimorfismo</i>	<i>Referencia</i>
<i>ABCA4 (1p21.1)</i>		<i>FGF1 (5q31.3)</i>		<i>WNT3 (17q21.31-q21.32)</i>	
rs560426	[98]	rs34010	[61]	rs3809857	[3]
<i>IRF6 (1q32.2)</i>		<i>MGMT (10q26.3)</i>	[1]	rs9890413	[3]
rs2235375	[31]	rs7922405		<i>NOG (17q22)</i>	
rs7545538	[32]	<i>MMP3 (11q22.2)</i>	[144]	rs227731	[120]
rs2235373	[32]	rs522616		<i>TIMP2 (17q25.3)</i>	
rs642961	[32]	<i>PAX9 (14q13.3)</i>	[33]	rs8179096	[144]
rs2073485	[33]	rs17176643	[33]	<i>Región 20q11.2</i>	
rs2236909	[33]	<i>BMP4 (14q22.2)</i>		rs13041247	[85]
rs861020	[33]	rs17563	[89, 90]	rs11696257	[85]
<i>FAM49A (2p24.2)</i>		rs2071047	[91]	<i>Región 20q12</i>	
rs7572	[1]	<i>GREM1 (15q13.3)</i>		rs6102085	[86]
<i>EPHA3 (3p11.1)</i>		rs1258763	[72]	rs6129653	[86]
rs7650466	[32, 145]	rs16969681	[71]	rs17820943	[86]
<i>GSK3B (3q13.33)</i>		rs16969816	[71]	rs7360337	[86]
rs13314595	[5]	rs16969862	[71]	<i>TBX1 (22q11.21)</i>	[113]
<i>MSX1 (4p16.2)</i>		<i>CDHI (16q22.1)</i>		rs28649236	[113]
rs11726039	[31]	rs16260	[40, 56]		
rs12532	[40]	rs1801552	[56]		
<i>BHMT (5q14.1)</i>		<i>DVL2 (17p13.1)</i>			
rs3797546	[99]	rs35594616	[5]		
<i>APC (5q22.2)</i>		<i>NTN1 (17p13.1)</i>			
rs448475	[5]	rs9788972	[107]		

Por último, es importante continuar con el desarrollo de éste tipo de estudio dado que no solo nos permite identificar polimorfismos en diferentes poblaciones, sino también elucidar la función biológica de cada gen lo que permitirá comprender la asociación con el fenotipo de fisuras orofaciales.

CONCLUSIÓN

Las variantes polimórficas ubicadas en los genes *IFR6*, *MSX1*, *VAX1*, *PAX9*, *CHDI*, *FGF1*, *GREM1* y *WNT3* se han relacionado con la presencia de FL/P, los SNPs ubicados en los genes *APC*, *GSK3*, *DVL2*, *BMP4*, *ABCA4*, *BHMT*, *NTN1*, *TBX1*, *EPHA3*, *FAM49A*, *MGMT*,

MMP3, *TIMP2* y *NOG* aunque se ha reportado su asociación con la presencia de las fisuras orofaciales aún no es clara su relación con dicho fenotipo.

Es importante resaltar que la presencia de algunos polimorfismos en una población puede estar relacionada con su composición étnica, debido a esto, es necesario realizar investigaciones futuras que abarquen poblaciones específicas con el fin de poder comprender la etiología de las FL/P de tipo no sindrómico.

REFERENCIAS

- [1] C. Chen, Q. Guo, J. Shi, X. Jiao, K. Lv, X. Liu, *et al.*, “Genetic variants of *MGMT*, *RHPN2*, and *FAM49A* contributed to susceptibility of nonsyndromic orofacial clefts in a Chinese population,” *J Oral Pathol Med*, vol. 47, pp. 796-801, Sep 2018.
- [2] M. J. Dixon, M. L. Marazita, T. H. Beaty, and J. C. Murray, “Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences,” *Nature Rev Genet*, vol. 12, p. 167, 02/18/online 2011.
- [3] Y. P. Lu, W. T. Han, Q. Liu, J. X. Li, Z. J. Li, M. Jiang, *et al.*, “Variations in *WNT3* gene are associated with incidence of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in a northeast Chinese population,” *Genet Mol Res*, vol. 14, pp. 12646-12653, Oct 19 2015.
- [4] Y. Pan, W. Zhang, Y. Du, N. Tong, Y. Han, H. Zhang, *et al.*, “Different roles of two novel susceptibility loci for nonsyndromic orofacial clefts in a Chinese Han population,” *Am J Med Genet Part A*, vol. 155, pp. 2180-2185, 2011/09/01 2011.
- [5] V. Vijayan, R. Ummer, R. Weber, R. Silva, and A. Letra, “Association of *WNT* Pathway Genes With Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate,” *Cleft Palate Craniofac J*, vol. 55, pp. 335-341, Mar 2018.
- [6] B.-Q. Wang, S.-T. Gao, K. Chen, Z.-Q. Xu, J.-M. Sun, Y. Xia, *et al.*, “Association of the *WNT3* polymorphisms and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate: evidence from a meta-analysis,” *Bioscience Rep*, vol. 38, p. BSR20181676, 2018.
- [7] C. Paz-y-Miño, M. E. Sánchez, M. Del Pozo, R. Burgos, C. Pérez, and P. E. Leone, “Análisis genético de las fisuras faciales humanas. Reevaluación del tipo de herencia: Poligénica o monogénica?,” *Rev Fac Cs Med*, vol. 23, pp. 20-24, Abr 1998.
- [8] R. J. Pengelly, L. Arias, J. Martínez, R. Upstill-Goddard, E. G. Seaby, J. Gibson, *et al.*, “Deleterious coding variants in multi-case families with non-syndromic cleft lip and/or palate phenotypes,” *Sci Rep*, vol. 6, p. 30457, 07/26/online 2016.
- [9] R. J. Pengelly, R. Upstill-Goddard, L. Arias, J. Martínez, J. Gibson, M. Knut, *et al.*, “Resolving clinical diagnoses for syndromic cleft lip and/or palate phenotypes using whole-exome sequencing,” *Clin Genet*, vol. 88, pp. 441-449, 2015/11/01 2015.
- [10] S.-J. Zhang, P. Meng, J. Zhang, P. Jia, J. Lin, X. Wang, *et al.*, “Machine Learning Models for Genetic Risk Assessment of Infants with Non-syndromic Orofacial Cleft,” *Genom Proteom Bioinf*, vol. 16, pp. 354-364, 2018.
- [11] T. C. Carter, A. M. Molloy, F. Pangilinan, J. F. Troendle, P. N. Kirke, M. R. Conley, *et al.*, “Testing reported associations of genetic risk factors for oral clefts in a large Irish study population,” *Birth Defects Res A*, vol. 88, pp. 84-93, 2010.
- [12] N. S. Mohamad Shah, S. Sulong, W. A. Wan Sulaiman, and A. S. Halim, “Two novel genes *TOX3* and *COL21A1* in large extended Malay families with nonsyndromic cleft lip and/or palate,” *Mol Genet Genomic Med*, vol. 7, pp. e635-e635, 2019.
- [13] X. Nie, K. Luukko, and P. Kettunen, “FGF signalling in craniofacial development and developmental disorders,” *Oral Dis*, vol. 12, pp. 102-111, 2006/03/01 2006.

- [14] E. Pauws and P. Stanier, “FGF signalling and SUMO modification: new players in the aetiology of cleft lip and/or palate,” *Trends Genet*, vol. 23, pp. 631-640, 2007.
- [15] L. M. Escobar, J. Prada, C. Téllez, and J. Castellanos, “Genetic basis of orofacial cleft formation in humans,” *Rev CES Odontol*, vol. 26, pp. 57-67, 2013.
- [16] M. Dudas, J. Kim, W.-Y. Li, A. Nagy, J. Larsson, S. Karlsson, *et al.*, “Epithelial and ectomesenchymal role of the type I TGF- β receptor ALK5 during facial morphogenesis and palatal fusion,” *Dev Biol*, vol. 296, pp. 298-314, 2006.
- [17] M. Dudas, W.-Y. Li, J. Kim, A. Yang, and V. Kaartinen, “Palatal fusion – Where do the midline cells go?: A review on cleft palate, a major human birth defect,” *Acta Histochem*, vol. 109, pp. 1-14, 2007/03/01/ 2007.
- [18] M. A. Montenegro and M. Rojas, “Aspectos Moleculares en la Formación de la Cara y del Paladar,” *Int J Morphol*, vol. 23, pp. 185-194, 2005.
- [19] A. K. Hoebel, D. Drichel, M. van de Vorst, A. Böhmer, S. Sivalingam, N. Ishorst, *et al.*, “Candidate Genes for Nonsyndromic Cleft Palate Detected by Exome Sequencing,” *J Dent Res*, vol. 96, pp. 1314-1321, 2017.
- [20] E. Mangold, K. Ludwig, and M. Nöthen, “Breakthroughs in the genetics of orofacial clefting,” *Trends Mol Med*, vol. 17, pp. 725-733, 2011.
- [21] F. Rahimov, A. Jugessur, and J. C. Murray, “Genetics of nonsyndromic orofacial clefts,” *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* vol. 49, pp. 73-91, 2012.
- [22] B. Levi, S. Brugman, V. W. Wong, M. Grova, M. T. Longaker, and D. C. Wan, “Palatogenesis: engineering, pathways and pathologies,” *Organogenesis*, vol. 7, pp. 242-254, Oct-Dec 2011.
- [23] J. W. Sull, K.-Y. Liang, J. B. Hetmanski, M. D. Fallin, R. G. Ingersoll, J. Park, *et al.*, “Maternal transmission effects of the PAX genes among cleft case-parent trios from four populations,” *Eur J Hum Genet*, vol. 17, pp. 831-839, 2009.
- [24] R. J. Richardson, N. L. Hammond, P. A. Coulombe, C. Saloranta, H. O. Nousiainen, R. Salonen, *et al.*, “Periderm prevents pathological epithelial adhesions during embryogenesis,” *J Clin Invest*, vol. 124, pp. 3891-3900, 2014.
- [25] M. T. Parada-Sanchez, E. Y. Chu, L. L. Cox, S. S. Undurty, J. M. Standley, J. C. Murray, *et al.*, “Disrupted IRF6-NME1/2 Complexes as a Cause of Cleft Lip/Palate,” *J Dent Res*, vol. 96, pp. 1330-1338, 2017.
- [26] Genetic Home Reference. (2019). *IRF6 gene: Interferon regulatory factor 6*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IRF6#location>
- [27] University of California Santa Cruz, “Human Gene IRF6 (ENST00000367021.7) “ 2019.
- [28] Y. A. Kousa, R. Roushangar, N. Patel, A. Walter, P. Marangoni, R. Krumlauf, *et al.*, “IRF6 and SPRY4 Signaling Interact in Periderm Development,” *J Dent Res*, vol. 96, pp. 1306-1313, 2017.
- [29] T. Taniguchi, K. Ogasawara, A. Takaoka, and N. Tanaka, “IRF Family of Transcription Factors as Regulators of Host Defense,” *Annual Rev Immunol* vol. 19, pp. 623-655, 2001/04/01 2001.
- [30] Y. Gou, T. Zhang, and J. Xu, “Chapter Fifteen - Transcription Factors in Craniofacial Development: From Receptor Signaling to Transcriptional and Epigenetic Regulation,” *Curr Topics Dev Biol*, vol. 115, Y. Chai, Ed., ed: Academic Press, 2015, pp. 377-410.
- [31] V. B. Gurramkonda, A. H. Syed, J. Murthy, and B. Lakkakula, “IRF6 rs2235375 single nucleotide polymorphism is associated

- with isolated non-syndromic cleft palate but not with cleft lip with or without palate in South Indian population,” *Braz J Otorhinolaryngol*, vol. 84, pp. 473-477, Jul - Aug 2018.
- [32] A. Mijiti, W. Ling, Guli, and A. Moming, “Association of single-nucleotide polymorphisms in the IRF6 gene with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in the Xinjiang Uyghur population,” *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 53, pp. 268-274, Mar 2015.
- [33] T. Song, D. Wu, Y. Wang, H. Li, N. Yin, and Z. Zhao, “SNPs and interaction analyses of IRF6, MSX1 and PAX9 genes in patients with nonsyndromic cleft lip with or without palate,” *Mol Med Rep*, vol. 8, pp. 1228-1234, Oct 2013.
- [34] J. Shi, T. Song, X. Jiao, C. Qin, and J. Zhou, “Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the IRF6 and TFAP2A in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCLP) in a northern Chinese population,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 410, pp. 732-736, Jul 15 2011.
- [35] Genetic Home Reference. (2019). *MSX1 gene*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MSX1#location>
- [36] University of California Santa Cruz, “Human Gene MSX1 (ENST00000382723.4) “ 2019.
- [37] J. Liang, J. Von den Hoff, J. Lange, Y. Ren, Z. Bian, and C. E. L. Carels, “MSX1 mutations and associated disease phenotypes: genotype-phenotype relations,” *Eur J Hum Genet*, vol. 24, pp. 1663-1670, 2016.
- [38] A. Paradowska-Stolarz, “MSX1 gene in the etiology orofacial deformities,” *Postepy Hig Med Dosw*, vol. 69, pp. 1499-1504, 2015.
- [39] A. Shibata, J. Machida, S. Yamaguchi, M. Kimura, T. Tatematsu, H. Miyachi, *et al.*, “Identification of nuclear localization signals in the human homeoprotein MSX1,” *Biochem Cell Biol*, vol. 96, pp. 483-489, 2018/08/01 2017.
- [40] H. Rafighdoost, M. Hashemi, A. Narouei, E. Eskanadri-Nasab, G. Dashti-Khadivaki, and M. Taheri, “Association between CDH1 and MSX1 gene polymorphisms and the risk of nonsyndromic cleft lip and/or cleft palate in a southeast Iranian population,” *Cleft Palate Craniofac J*, vol. 50, pp. e98-e104, Sep 2013.
- [41] Genetic Home Reference. (2019). *VAX1 gene*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VAX1#location>
- [42] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene VAX1* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=vax1
- [43] Gene Cards. (2019). *VAX1 Gene (Protein Coding)*. Available: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VAX1&keywords=vax1>
- [44] D. Li, T. Liu, X. Meng, Q. Guo, J. Shi, Y. Hao, *et al.*, “Polymorphic variants in VAX1 and the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a population from northern China,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, p. e6550, Apr 2017.
- [45] S. N. de Aquino, A. C. Messetti, E. Bagordakis, H. Martelli-Júnior, M. S. O. Swerts, E. Graner, *et al.*, “Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate,” *BMC Med Genet*, vol. 14, pp. 53-53, 2013.
- [46] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene PAX9 (ENST00000402703.6)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=pax9
- [47] Genetic Home Reference. (2019). *PAX9 gene*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PAX9#location>

- [48] V. Tallón-Walton, M.-C. Manzanares-Céspedes, P. Carvalho-Lobato, I. Valdivia-Gandur, S. Arte, and P. Nieminen, "Exclusion of PAX9 and MSX1 mutation in six families affected by tooth agenesis. A genetic study and literature review," *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 19, pp. e248-e254, 2013.
- [49] O. Bonczek, V. Balcar, and O. Serý, "PAX9 gene mutations and tooth agenesis: A review," *Clin Genet*, vol. 92, pp. 467-476, 2017.
- [50] W. Zhang, H. C. Qu, and Y. Zhang, "PAX-9 polymorphism may be a risk factor for hypodontia: a meta-analysis," *Genet Mol Res*, vol. 13, pp. 9997-10006, Nov 28 2014.
- [51] E. Isman, S. Nergiz, H. Acar, and Z. Sari, "PAX9 polymorphisms and susceptibility with sporadic tooth agenesis in Turkish populations: a case-control study," *BMC Genomics*, vol. 14, pp. 733-733, 2013.
- [52] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene CDH1 (ENST00000261769.9)* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=cdh1
- [53] G. H. Reference. (2019). *CDH1 gene*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CDH1#>
- [54] G. Liu, "CDH1 promoter methylation in patients with cervical carcinoma: a systematic meta-analysis with trial sequential analysis," *Future Oncol* vol. 14, pp. 51-63, 2018/01/01 2017.
- [55] T. Gall and A. Frampton, "Gene of the month: E-cadherin (CDH1)," *J Clin Pathol*, vol. 66, pp. 928-932, 2013.
- [56] H. Song, X. Wang, J. Yan, N. Mi, X. Jiao, Y. Hao, *et al.*, "Association of single-nucleotide polymorphisms of CDH1 with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a northern Chinese Han population," *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, p. e5574, Feb 2017.
- [57] I. Prudovsky, D. Kacer, J. Davis, V. Shah, S. Jayanthi, I. Huber, *et al.*, "Folding of Fibroblast Growth Factor 1 Is Critical for Its Nonclassical Release," *Biochemistry*, vol. 55, pp. 1159-1167, 2016.
- [58] M. Li, P. Page-McCaw, and W. Chen, "FGF1 Mediates Overnutrition-Induced Compensatory β -Cell Differentiation," *Diabetes*, vol. 65, pp. 96-109, 2016.
- [59] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene FGF1 (ENST00000621536.4)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=FGF1
- [60] National Center for Biotechnology Information. (2019). *FGF1 fibroblast growth factor 1 [Homo sapiens (human)]*. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2246>
- [61] Z. Rafiqdoost, A. Rafiqdoost, H. Rafiqdoost, M. Hashemi, J. Khayatzadeh, and E. Eskandari-Nasab, "Investigation of FGF1 and FGFR gene polymorphisms in a group of Iranian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate," *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 78, pp. 731-736, May 2014.
- [62] Y. Hanada, Y. Nakamura, Y. Ozono, Y. Ishida, Y. Takimoto, M. Taniguchi, *et al.*, "Fibroblast growth factor 12 is expressed in spiral and vestibular ganglia and necessary for auditory and equilibrium function," *Sci Rep*, vol. 8, pp. 11491-11491, 2018.
- [63] I. Guella, L. Huh, M. B. McKenzie, E. B. Toyota, E. M. Bebin, M. L. Thompson, *et al.*, "De novo FGF12 mutation in 2 patients with neonatal-onset epilepsy," *Neurology Genetics*, vol. 2, pp. e120, 2016.
- [64] F. Nakayama, T. Yasuda, S. Umeda, M. Asada, T. Imamura, V. Meineke, *et al.*, "Fibroblast growth factor-12 (FGF12) translocation into intestinal epithelial cells is dependent on a novel cell-penetrating peptide domain: involvement of internalization in the in vivo role of exogenous FGF12," *J Biol Chem*, vol. 286, pp. 25823-25834, 2011.

- [65] Genetic Home Reference. (2019). *FGF12 gene, fibroblast growth factor 12*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FGF12#location>
- [66] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene FGF12 (ENST00000454309.6)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=FGF12
- [67] Genetic Home Reference. (2019). *Gen GREM1, Gremlin 1, antagonista BMP de la familia DAN*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GREM1#normalfunction>
- [68] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene GREM1 (ENST00000622074.1)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=GREM1
- [69] I. J. H. van Vlodrop, M. M. L. Baldewijns, K. M. Smits, L. J. Schouten, L. van Neste, W. van Criekinge, *et al.*, “Prognostic significance of Gremlin1 (GREM1) promoter CpG island hypermethylation in clear cell renal cell carcinoma,” *Am J Pathol*, vol. 176, pp. 575-584, 2010.
- [70] D. B. McKenna, J. Van Den Akker, A. Y. Zhou, L. Ryan, A. Leon, R. O’Connor, *et al.*, “Identification of a novel GREM1 duplication in a patient with multiple colon polyps,” *Fam Cancer*, vol. 18, pp. 63-66, 2019/01/01 2019.
- [71] A. Mostowska, K. K. Hozyasz, P. Wójcicki, K. Żukowski, A. Dąbrowska, A. Lasota, *et al.*, “Association between polymorphisms at the GREM1 locus and the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Polish population,” *Birth Defects Res A*, vol. 103, pp. 847-856, 2015.
- [72] X. Wang, H. Song, X. Jiao, Y. Hao, W. Zhang, Y. Gao, *et al.*, “Association between a single-nucleotide polymorphism in the GREM1 gene and non-syndromic orofacial cleft in the Chinese population,” *J Oral Pathol Med*, vol. 47, pp. 206-210, Feb 2018.
- [73] P. A. Andrade Filho, A. Letra, A. Cramer, J. L. Prasad, G. P. Garlet, A. R. Vieira, *et al.*, “Insights from studies with oral cleft genes suggest associations between WNT-pathway genes and risk of oral cancer,” *J Dental Res*, vol. 90, pp. 740-746, 2011.
- [74] Genetic Home Reference. (2019). *WNT3 gene, Wnt family member 3*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/WNT3>
- [75] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene WNT3 (ENST00000225512.5)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=WNT3
- [76] A. Mostowska, K. K. Hozyasz, B. Biedziak, P. Wojcicki, M. Lianeri, and P. P. Jagodzinski, “Genotype and haplotype analysis of WNT genes in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate,” *Eur J Oral Sci*, vol. 120, pp. 1-8, 2012.
- [77] Genetic Home Reference. (2019). *APC gene, WNT signaling pathway regulator*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APC#location>
- [78] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene APC (ENST00000257430.8)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=apc
- [79] J. Borowsky, T. Dumenil, M. Bettington, S. Pearson, C. Bond, L. Fennell, *et al.*, “The role of APC in WNT pathway activation in serrated neoplasia,” *Mod Pathol*, vol. 31, pp. 495-504, 2017.
- [80] C. Galli, M. Piemontese, S. Lumetti, E. Manfredi, G. Macaluso, and G. Passeri, “GSK3b-inhibitor lithium chloride enhances activation of Wnt canonical signaling and osteoblast differentiation on hydrophilic titanium surfaces,” *Clin Oral Implants Res*, vol. 24, pp. 921-927, 2012.
- [81] National Center for Biotechnology Information. (2019). *GSK3B glycogen synthase kinase 3 beta [Homo sapiens (human)]*. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2932>

- [82] P. De Marco, E. Merello, A. Consales, G. Piatelli, A. Cama, Z. Kibar, *et al.*, “Genetic analysis of disheveled 2 and disheveled 3 in human neural tube defects,” *J Mol Neurosci*, vol. 49, pp. 582-588, 2013.
- [83] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene DVL2 (ENST00000005340.9)* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=DVL2
- [84] National Center for Biotechnology Information. (2019). *DVL2 dishevelled segment polarity protein 2 [Homo sapiens (human)]*. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1856>
- [85] S. Modica and C. Wolfrum, “The dual role of BMP4 in adipogenesis and metabolism,” *Adipocyte*, vol. 6, pp. 141-146, 2017.
- [86] M. Yu, H. Wang, Z. Fan, C. Xie, H. Liu, Y. Liu, *et al.*, “BMP4 mutations in tooth agenesis and low bone mass,” *Arch Oral Biol*, vol. 103, pp. 40-46, 2019/07/01/ 2019.
- [87] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene BMP4 (ENST00000559087.5)* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=BMP4
- [88] Genetic Home Reference. (2019). *BMP4 gene, bone morphogenetic protein 4*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BMP4#location>
- [89] I. Kempa, L. Ambrozaitytė, J. Stavusis, I. Akota, B. Barkane, A. Krumina, *et al.*, “Association of BMP4 polymorphisms with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft in Latvian and Lithuanian populations,” *Stomatologija*, vol. 16, pp. 94-101, 2014.
- [90] H. Rafighdoost, M. Hashemi, H. Danesh, F. Bizhani, G. Bahari, and M. Taheri, “Association of single nucleotide polymorphisms in AXIN2, BMP4, and IRF6 with Non-Syndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in a sample of the southeast Iranian population,” *J Appl Oral Sci*, vol. 25, pp. 650-656, Nov-Dec 2017.
- [91] J. Zernant, Y. A. Xie, C. Ayuso, R. Riveiro-Alvarez, M.-A. Lopez-Martinez, F. Simonelli, *et al.*, “Analysis of the ABCA4 genomic locus in Stargardt disease,” *Hum Mol Genet*, vol. 23, pp. 6797-6806, 2014.
- [92] M. V. Salles, F. L. Motta, R. Martin, R. Filippelli-Silva, E. Dias da Silva, P. Varela, *et al.*, “Variants in the ABCA4 gene in a Brazilian population with Stargardt disease,” *Mol Vis*, vol. 24, pp. 546-559, 2018.
- [93] A. Auricchio, I. Trapani, and R. Allikmets, “Gene Therapy of ABCA4-Associated Diseases,” *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 5, pp. a017301-a017301, 2015.
- [94] Genetic Home Reference. (2019). *ABCA4 gene, ATP binding cassette subfamily A member 4*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ABCA4#normalfunction>
- [95] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene ABCA4 (ENST00000370225.3)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=ABCA4
- [96] V. Babu Gurramkonda, A. Hussain Syed, J. Murthy, G. Chaubey, and V. K. Bhaskar Lakkakula, “Polymorphic variants near 1p22 and 20q11.2 loci and the risk of non-syndromic cleft lip and palate in South Indian population,” *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 79, pp. 2389-2393, Dec 2015.
- [97] N. Mi, Y. Hao, X. Jiao, X. Zheng, J. Shi, and Y. Chen, “A polymorphic marker associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in a population in Heilongjiang Province, northern China,” *Arch Oral Biol*, vol. 60, pp. 357-361, Feb 2015.
- [98] Y. Hu, E. Chen, Y. Mu, J. Li, and R. Chen, “BHMT Gene Polymorphisms as Risk Factors for Cleft Lip and Cleft Palate in a Chinese Population,” *Biomed Environ Sci*, vol. 24, pp. 89-93, 2011/04/01/ 2011.

- [99] R. Bellampalli, M. Vohra, K. Sharma, N. Bhaskaranand, K. Bhat, K. Prasad, *et al.*, “Acute lymphoblastic leukemia and genetic variations in BHMT gene: Case-control study and computational characterization,” *Cancer Biomark*, vol. 19, pp. 393-401, 2017.
- [100] National Center for Biotechnology Information. (2019). *BHMT betaine-homocysteine S-methyltransferase* Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/635>
- [101] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene BHMT (ENST00000274353.9)* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=BHMT
- [102] A. Méneret, E. A. Franz, O. Trouillard, T. C. Oliver, Y. Zagar, S. P. Robertson, *et al.*, “Mutations in the netrin-1 gene cause congenital mirror movements,” *J Clin Invest*, vol. 127, pp. 3923-3936, 2017.
- [103] S. Jiang, J. Y. Shi, Y. S. Lin, S. J. Duan, X. Chen, J. J. Jiao, *et al.*, “NTN1 gene was risk to NSCLO among Han Chinese Population,” *Oral Dis*, vol. 25, pp. 535-542, 2018.
- [104] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene NTN1 (ENST00000173229.6)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=ntn1
- [105] Genetic Home Reference. (2019). *NTN1 gene, netrin 1*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NTN1#location>
- [106] Q. Guo, D. Li, X. Meng, T. Liu, J. Shi, Y. Hao, *et al.*, “Association between PAX7 and NTN1 gene polymorphisms and nonsyndromic orofacial clefts in a northern Chinese population,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, p. e6724, May 2017.
- [107] C.K.Huertas-Rodríguez, C. Payán-Gómez, and R. M. Forero-Castro, “El síndrome 22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia,” *Rev Colomb Psiquiatr*; vol. 44, pp. 50-60, 2015.
- [108] S. Gao, X. Li, and B. A. Amendt, “Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome,” *Curr Allergy Asthma Rep* vol. 13, pp. 613-621, 2013.
- [109] N. Funato, M. Nakamura, J. A. Richardson, D. Srivastava, and H. Yanagisawa, “Tbx1 regulates oral epithelial adhesion and palatal development,” *Hum Mol Genet*, vol. 21, pp. 2524-2537, 2012.
- [110] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene TBX1 (ENST00000332710.8)* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=tbx1
- [111] Genetic Home Reference. (2019). *TBX1 gene, T-box 1*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TBX1#location>
- [112] L. M. Paranaiba, S. N. de Aquino, A. Bufalino, H. Martelli-Junior, E. Graner, L. A. Brito, *et al.*, “Contribution of polymorphisms in genes associated with craniofacial development to the risk of nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population,” *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 18, pp. e414-420, May 1 2013.
- [113] J. Dulak, “Many roles for Pax7,” *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, vol. 16, pp. 21-22, 2017.
- [114] Genetic Home Reference. (2019). *PAX7 gene, paired box 7*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PAX7#location>
- [115] U. o. C. S. Cruz. (2019). *Human Gene PAX7 (ENST00000420770.6)* Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=PAX7
- [116] R. Zhou, M. Wang, W. Li, S. Wang, Z. Zhou, J. Li, *et al.*, “Gene-Gene Interactions among SPRYs for Nonsyndromic Cleft Lip/Palate,” *J Dental Res* vol. 98, pp. 180-185, 2019/02/01 2018.

- [117] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene SPRY2 (ENST00000377104.3)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=SPRY2
- [118] genetic Home Reference. (2019). *Gen SPRY2, antagonista de señalización RTK sprouty 2*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SPRY2#location>
- [119] T. Song, J. Shi, Q. Guo, K. Lv, X. Jiao, T. Hu, *et al.*, “Association between NOGGIN and SPRY2 polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate,” *Am J Med Genet A*, vol. 167A, pp. 137-141, Jan 2015.
- [120] T. Fukunaga, W. Zou, J. T. Warren, and S. L. Teitelbaum, “Vinculin regulates osteoclast function,” *The J Biol Chem* vol. 289, pp. 13554-13564, 2014.
- [121] Genetic Home Reference. (2019). *VCL gene, vinculin*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VCL#location>
- [122] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene VCL (ENST00000211998.9)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=VCL
- [123] J. Ming, Y. Zhou, J. Du, S. Fan, B. Pan, Y. Wang, *et al.*, “miR-381 suppresses C/EBP α -dependent Cx43 expression in breast cancer cells,” *Biosci Rep*, vol. 35, p. e00266, 2015.
- [124] M. Busby, M. T. Hallett, and I. Plante, “The Complex Subtype-Dependent Role of Connexin 43 (GJA1) in Breast Cancer,” *Int J Mol Sci* vol. 19, p. 693, 2018.
- [125] R. Gu, J. Xu, Y. Lin, W. Sheng, D. Ma, X. Ma, *et al.*, “The role of histone modification and a regulatory single-nucleotide polymorphism (rs2071166) in the Cx43 promoter in patients with TOF,” *Sci Rep* vol. 7, pp. 10435-10435, 2017.
- [126] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene GJA1 (ENST00000649132.1)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=GJA1
- [127] Genetic Home Reference, “GJA1 gene, gap junction protein alpha 1,” 2019.
- [128] A. Sasnauskiene, V. Jonusiene, A. Krikštaponienė, S. Butkyte, D. Dabkevičienė, D. Kanopiene, *et al.*, “NOTCH1, NOTCH3, NOTCH4, and JAG2 protein levels in human endometrial cancer,” *Medicine (Kaunas)*, vol. 50, pp. 14-18, 2014.
- [129] N. Nowwarote and T. Osathanon, “Dysregulation of Notch signaling related genes in oral lichen planus,” *Asian Pac J Trop Biomed*, vol. 7, pp. 666-669, 2017.
- [130] D. Chiron, M. Sophie, G. Descamps, M. Philippe, S. Le Gouill, S. Marionneau, *et al.*, “Critical role of the NOTCH ligand JAG2 in self-renewal of myeloma cells,” *Blood Cells Mol Dis*, vol. 48, pp. 247-253, 2012.
- [131] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene JAG2 (ENST00000331782.7)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=JAG2
- [132] National Center for Biotechnology Information. (2019). *JAG2 jagged canonical Notch ligand 2 [Homo sapiens (human)]*. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3714>
- [133] Y. Chen, A. B. Rabson, and D. H. Gorski, “MEOX2 regulates nuclear factor-kappaB activity in vascular endothelial cells through interactions with p65 and IkappaBbeta,” *Cardiovasc Res*, vol. 87, pp. 723-731, 2010.
- [134] L. Tian, Z. Z. Tao, H. P. Ye, G. Y. Li, Z. F. Zhan, and H. W. Tuo, “Over-expression of MEOX2 promotes apoptosis through inhibiting PI3K/Akt pathway in laryngeal cancer cells,” *Neoplasma*, vol. 65, pp. 745-752, 2018.
- [135] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene MEOX2 (ENST00000262041.5)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=MEOX2

- [136] National Center for Biotechnology Information. (2019). *MEOX2 mesenchyme homeobox 2 [Homo sapiens (human)]*. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4223>
- [137] D. L. Tran, H. Imura, A. Mori, S. Suzuki, T. Niimi, M. Ono, *et al.*, “Association of MEOX2 polymorphism with nonsyndromic cleft palate only in a Vietnamese population,” *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 58, pp. 124-129, Jul 2018.
- [138] S. Y. Shu, M. J. Zhang, H. Q. Cheng, S. J. Tang, W. L. Chen, S. R. Wu, *et al.*, “Mutation analysis of PVRL1 in patients with non-syndromic cleft of the lip and/or palate in Guangdong,” *Genet Mol Res*, vol. 14, pp. 3400-3408, 2015.
- [139] D. Aşlar and H. Taştan, “Identification of Novel Variants in the PVRL1 Gene in Patients With Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate,” *Genet Test Mol Biomarkers*, vol. 20, pp. 269-272, 2016.
- [140] University of California Santa Cruz. (2019). *Human Gene NECTINI (ENST00000264025.7)*. Available: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?db=hg38&hgg_gene=PVRL1
- [141] Genetic Home Reference. (2019). *NECTIN1 gene, nectin cell adhesion molecule 1*. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NECTIN1#location>
- [142] J. Yan, H. Song, N. Mi, X. Jiao, and Y. Hao, “Nucleotide variants of the NAT2 and EGF61 genes in patients in Northern China with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, p. e7973, Sep 2017.
- [143] A. Letra, R. M. Silva, L. G. Motta, S. H. Blanton, J. T. Hecht, J. M. Granjeirol, *et al.*, “Association of MMP3 and TIMP2 promoter polymorphisms with nonsyndromic oral clefts,” *Birth Defects Res A*, vol. 94, pp. 540-548, Jul 2012.
- [144] X. Yin, L. Ma, Y. Li, M. Xu, W. Wang, H. Wang, *et al.*, “Genetic variants of 20q12 contributed to non-syndromic orofacial clefts susceptibility,” *Oral Dis*, vol. 23, pp. 50-54, Jan 2017.
- [145] Y. An, W. Duan, G. Huang, X. Chen, L. Li, C. Nie, *et al.*, “Genome-wide copy number variant analysis for congenital ventricular septal defects in Chinese Han population,” *BMC Med Genomics*, vol. 9, p. 2, Jan 8 2016.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

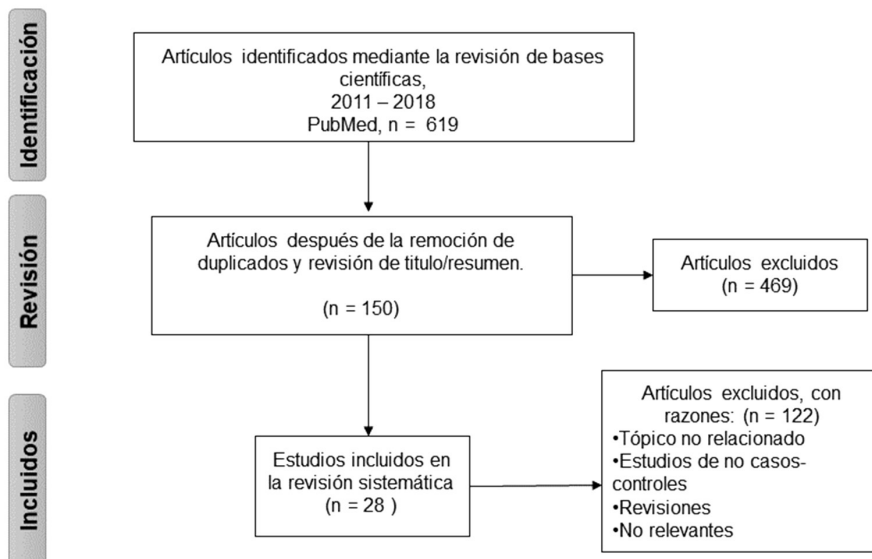


Figura suplementaria 1. Diagrama de flujo de la selección de los 28 estudios incluidos en la revisión sistemática.

Tabla suplementaria 1. Variantes polimórficas estudiadas en la susceptibilidad del fenotipo de fisuras labio y/o palatinas.

Gen	Ubicación cromosómica	SNP	Variante	Población	Casos/ controles	Frecuencia genotípica	Odds ratio	P	Método de genotipificación	Referencia
ABCA4	1p22	rs560426	A/G	India	173/176	AA= 31.94% AG= 50% GG= 18.06%	AG vs AA: 1.19, 95%CI=0.73-1.96 GG vs AA: 0.99, 95%CI=0.52-1.86	0.720	KASPar SNP Genotyping	[96]
ABCA4	1p22	rs481931	C/A	India	173/176	CC=28.47% CA=47.22% AA=24.31%	CA vs CC: 1.09, 95%CI=0.65-1.81 AA vs CC: 1.52, 95%CI=0.81-2.84	0.387	KASPar SNP Genotyping	[96]
ABCA4	1p22.1	rs560426	A/G	China	344/324		AG vs AA: 1.39, 95%CI=0.99-1.94 GG vs AA: 2.39, 95%CI=1.12-2.12	0.0041	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[97]
ABCA4	1p22.1	rs481931	C/A	China	344/324		CA vs CC: 1.00, 95%CI=0.71-1.43 AA vs CC: 1.00, 95%CI=0.68-1.70	0.95	Mini-sequencing (SNAPSHOT)	[97]
PAX7	1p36.13	rs742071	G/T	China	602/510	GG= 88.87% GT= 10.96% TT= 0.17%	1.05, 95%CI= 0.73-1.52	0.792	ABI Prism 3730XL DNA sequencer	[106]
PAX7	1p36.13	rs6659735	G/A	China	602/510	GG= 89.04% AG= 10.80% AA= 0.17%	1.03, 95%CI= 0.72-1.49	0.852	ABI Prism 3730XL DNA sequencer	[106]
PAX7	1p36.13	rs766325	G/A	China	602/510	GG= 66.78% AG= 29.07% AA= 4.15%	1.04, 95%CI= 0.84-1.29	0.699	ABI Prism 3730XL DNA sequencer	[106]
PAX7	1p36.13	rs4920520	G/A	China	602/510	GG= 71.93% AG= 25.08% AA= 2.99%	1.03, 95%CI= 0.82-1.30	0.782	ABI Prism 3730XL DNA sequencer	[106]
IRF6	1q32.2	rs2235375	G/C	India	176/173	GG=30.1% GC= 20.1% CC= 40.9%	1.40, 95%CI=1.04-1.90;	0.028	KASPar SNP Genotyping	[31]

IRF6	1q32.2	rs2235377	C/T	China	100/60		0.06	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs2235371	C/T	China	100/60		1.06	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs2013162	C/A	China	100/60		0.05	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs7545542	C/T	China	100/60		0.07	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs7545538	C/G	China	100/60	1.89, 95%IC=1.18-3.03	0.007	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs2235373	G/A	China	100/60		0.03	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs861019	A/G	China	100/60		0.83	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs752506	G/C	China	100/60		0.42	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs12403006	T/A	China	100/60		0.83	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs846808	C/T	China	100/60		0.64	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs34743335	A/T	China	100/60		0.93	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs151296501	GCTTCTTG/-	China	100/60		0.06	MiSeqTMBenchtop Sequencer	[32]
IRF6	1q32.2	rs2235371	C/T	China	175/160		0.20	ABI sequencer 377	[34]
IRF6	1q32.2	rs642961	G/A	China	175/160		0.002	ABI sequencer 377	[34]
IRF6	1q32.2	rs2236909	A/G	China	204/226	AA= 48 AG= 88 GG= 68	0.001	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs861020	A/G	China	204/226	Dominante: AA= 103 AG= 86 GG= 15 Recesivo: 1.300, 95%IC= 1.072-1.569 2.099, 95%IC= 1.199-3.674	0.007 0.009	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs2073485	A/G	China	204/226	Dominante: AA= 97 AG= 81 GG= 38 Recesivo: 0.733, 95%IC=0.603-0.891	0.002	Sequenom MassARRAY	[33]

IRF6	1q32.2	rs2235371	C/T	China	204/226	CC= 114 CT= 72 TT= 17	Dominante: 0.739, 95%IC= 0.610-0.895	0.002	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs17317411	C/T	China	204/226	CC=186 CT=18 TT=0	Dominante: 0.787, 95%IC= 0.390-1.588	0.504	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs2013196	C/T	China	204/226	CC= 156 CT=46 TT= 2	Dominante: 1.015, 95%IC= 0.811-1.296	0.898	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs7552506	C/G	China	204/226	CC= 134 CG= 64 GG= 6	Dominante: 0.986, 95%IC= 0.808-1.203	0.889	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs861019	A/G	China	204/226	AA= 109 AG= 83 GG= 12	Dominante: 1.101, 95%IC= 0.836-1.222	0.909	Sequenom MassARRAY	[33]
IRF6	1q32.2	rs3753518	C/G	China	204/226	CC= 178 CG= 26 GG= 0	Dominante: 0.996, 95%IC= 0.750-1.323	0.979	Sequenom MassARRAY	[33]
FAM49A	2p24.2	rs7572	G/A	China	596/466		1.297, 95% CI=1.074-1.567	0.006	HI-SNP technology Illumina X-10	[1]
EPHA3	3p11.1	rs7650466	T/G	China	180/167		0.211, 95%CI= 0.131-0.338	9.763 X 10 ⁻¹¹	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[32, 145]
GSK3B	3q13.33	rs13314595	TT/TC	Brasil	471/504			0.0006	TaqMan	[5]
FGF12	3q28-q29	rs6790664	A/C	Brasil	300/385	AA=24.7% AC= 51.7% CC= 23.6%	1.00, 95%IC=0.80-1.24	0.50	TaqMan	[45]
FGF12	3q28-q29	rs11717284	A/T	Brasil	300/385	AA=30.5% AT=50.1% TT= 19.4%	0.85, 95%IC=0.68-1.06	0.36	TaqMan	[45]
FGF12	3q28-q29	rs1464942	A/T	Brasil	300/385	AA=8.7% AT=41.8% TT= 49.5%	0.91, 95%IC=0.72-1.16	0.74	TaqMan	[45]

FGF12	3q28-q29	rs12106855	A/G	Brazil	300/385	AA= 17.2% AG= 47% GG= 35.8%	1.05, 95%IC=0.85-1.31	0.23	TaqMan	[45]
FGF12	3q28-q29	rs1875735	C/G	Brazil	300/385	CC= 23.4% CG= 47% GG= 29.6%	0.97, 95%IC=0.78-1.20	0.44	TaqMan	[45]
MSX1	4p16.2	rs868257	C/G	India	173/176		CG vs CC: 0.93, 95%IC=0.60-1.55 GG vs CC: 1.14, 95%IC=0.67-2.24	0.822	KASPar SNP Genotyping	[96]
MSX1	4p16.2	rs6446693	T/C	India	173/176		TC vs TT: 1.40, 95%IC=0.85-2.31 CC vs TT: 1.23, 95%IC=0.65-2.34	0.066	KASPar SNP Genotyping	[96]
MSX1	4p16.2	rs1907998	A/G	India	173/176		AG vs AA: 0.97, 95%IC=0.68-1.60 GG vs AA: 0.67, 95%IC=0.36-1.23	0.336	KASPar SNP Genotyping	[96]
MSX1	4p16.2	rs6832405	G/T	India	173/176		GT vs GG: 0.94, 95%IC=0.68-1.50 TT vs GG: 1.00, 95%IC=0.40-2.59	0.969	KASPar SNP Genotyping	[96]
MSX1	4p16.2	rs11726039	T/C	India	173/176		TC vs TT: 0.69, 95%IC=0.43-1.06 CC vs TT: 0.22, 95%IC=0.04-1.03	0.038	KASPar SNP Genotyping	[96]
MSX1	4p16.2	rs1042484	C/T	China	204/226	CC= 183 CT= 21 TT= 0	Dominante: 0.920, 95%IC= 0.680-1.244	0.587	Sequenom MassARRAY	[33]
MSX1	4p16.2	rs12532	A/G	China	204/226	AA= 80 AG= 97 GG= 30	Dominante: 0.985, 95%IC= 0.788-1.163	0.663	Sequenom MassARRAY	[33]

MSX1	4p16.2	rs3775261	C/A	Iran	100/100	CC= 82 CA= 17 AA= 1	1.42, 95%IC=0.76-2.66	1.00	tetra amplification refractory Mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR),	[40]
MSX1	4p16.2	rs12532	A/G	Iran	100/100	AA= 65 AG= 32 GG= 3	2.73, 95%IC=1.73-4.29	<0.001	tetra amplification refractory Mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR),	[40]
BHMT	5q14.1	rs651852	A/G	China	166/285		0.97, 95%IC=0.73-1.27 AA+GA vs GG: 1.05, 95%IC=0.63-1.73	0.810 0.864	TaqMan	[98]
BHMT	5q14.1	rs3797546	T/C	China	166/285		1.21, 95%IC=0.91-1.62 TT+CT vs CC: 2.10, 95%IC=1.11-3.95	0.199 0.020	TaqMan	[98]
BHMT	5q14.1	rs3733890	G/A	China	166/285		0.87, 95%IC=0.64-1.19 GG+GA vs AA: 1.27, 95%IC=0.63-2.57	0.87 0.461	TaqMan	[98]
APC	5q22.2	rs448475	G/C	Brasil	471/504			0.01	TaqMan	[5]
FGF1	5q31.3	rs34010	C/A	Iran	100/100	CC= 48% CA= 39% AA= 13%	CA vs CC: 0.29, 95%IC=0.16-0.55 CA+AA vs CC: 0.36, 95%IC=0.19-0.69	0.001 0.001	Tetra amplification refractory Mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR),	[61]
FGF1	5q31.3	rs13317	A/G	Iran	100/100	AA= 67% AG= 27% GG= 6	AG vs AA: 0.84, 95%IC=0.46-1.56 GG vs AA: 6.00, 95%IC=0.70-51.2	0.588 0.101	tetra amplification refractory Mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR),	[61]
GJA1	6q22.31	rs11961755	A/G	Brazil	300/385	AA= 4.4% AG= 35% GG= 60.6%	0.91, 95%IC=0.70-1.19	0.68	TaqMan	[45]
GJA1	6q22.31	rs12197797	C/G	Brasil	300/385	CC= 61.6% CG= 35% GG= 3.4%	0.99, 95%IC=0.76-1.29	0.94	TaqMan	[45]
MEOX2	7p21.2	rs2237493	T/G	Vietnam	277/293		1.118, 95%CI=0.874-1.495	0.995	TaqMan	[137]

VCL	10q22.2	rs4746172	C/T	Brasil	300/385	CC= 7% CT= 40.4% TT= 52.6%	1.00, 95%IC=0.78-1.27	0.83	TaqMan	[45]
VCL	10q22.2	rs10762573	A/C	Brasil	300/385	AA= 12.7% AC= 40.2% CC= 47.1%	1.05, 95%IC=0.83-1.32	0.94	TaqMan	[45]
VCL	10q22.2	rs2131960	A/C	Brasil	300/385	AA= 47.5% AC= 40.8% CC= 11.7%	0.90, 95%IC=0.72-1.13	0.62	TaqMan	[45]
VAXI	10q25.3	rs4752028	T/C	China	186/223	TT=36.56% CT= 41.40% CC= 22.04%	1.21, 95%IC=0.92-1.60 (TT+CT) vs CC= 1.89, 95%IC= 1.12-3.19	0.168 0.017	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[44]
VAXI	10q25.3	rs10787760	C/T	China	186/223	CC= 54.84% CT= 38.17% TT= 6.99%	0.88, 95%IC=0.65-1.21	0.439	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[44]
VAXI	10q25.3	rs7078160	G/A	China	186/223	GG= 28.49% GA= 47.31% AA= 24.19%	1.05, 95%IC=0.80-1.39	0.727	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[44]
VAXI	10q25.3	rs6585429	A/G	China	186/223	AA= 37.10% GA= 47.85% GG= 15.05%	0.89, 95%IC=0.67-1.18	0.417	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[44]
VAXI	10q25.3	rs1871345	G/A	China	186/223	GG= 27.96% GA= 48.39% AA= 23.66%	1.09, 95%IC=0.82-1.44	0.541	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[44]
VAXI	10q25.3	rs7086344	C/T	Brasil	300/385	CC= 69.7% CT= 25.7% TT= 4.6%	0.96, 95%IC=0.73-1.27	0.12	TaqMan	[45]
VAXI	10q25.3	rs10787760	A/G	Brasil	300/385	AA= 39.7% AG= 46% GG= 14.3%	1.04, 95%IC=0.83-1.290	0.42	TaqMan	[45]
VAXI	10q25.3	rs6585429	A/G	Brasil	300/385	AA= 9.8% AG= 41.2% GG= 49%	0.82, 95%IC=0.64-1.04	0.43	TaqMan	[45]

VAX1	10q25.3	rs1871345	C/T	Brasil	300/385	CC= 56.6% CT= 38% TT=5.4%	1.02, 95%CI=0.79-1.31	0.96	TaqMan	[45]
VAX1	10q25.3	rs751231	A/C	Brasil	300/385	AA= 63.3% AC= 33.7% CC= 3%	1.09, 95%CI=0.83-1.43	0.83	TaqMan	[45]
VAX1	10q25.3	rs751233	A/G	Brasil	300/385	AA= 3.7% AG= 31.6% GG= 64.7%	0.84, 95%CI=0.64-1.11	0.58	TaqMan	[45]
MGMT	10q26.3	rs7922405	A/G	China	596/466		1.245, 95%CI=1.038-1.494	0.024	HI-SNP technology Illumina X-10	[1]
MIMP3	11q22.2	rs522616	G	Brasil	494/413		0.62, 95%CI= 0.51-0.76	0.00003	TaqMan	[143]
PVRL1	11q23.3	rs7940667	C/A	Brasil	367/413	CC= 71.7% CA= 27.5% AA= 0.8%	1.07, 95%CI=0.81-1.43	0.61	PCR-RFLP	[112]
SPRY2	13q31.1	rs4728	T/G	China	188/228	TT= 60.6% GT= 34.6% GG= 4.8%	GT vs TT: 1.27, 95%CI=0.83-1.92 GG vs TT: 1.49, 95%CI=0.86-1.93	0.44	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[119]
SPRY2	13q31.1	rs11911	T/G	China	188/228	TT= 29.8% GT= 50.0% GG= 20.2%	GT vs TT: 0.85, 95%CI=0.54-1.34 GG vs TT: 0.67, 95%CI=0.38-1.16	0.35	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[119]
SPRY2	13q31.1	rs9574565	C/T	China	188/228	CC= 69.7% CT= 26.6% TT= 3.7%	CT vs CC: 0.85, 95%CI=0.55-1.32 TT vs CC: 1.16, 95%CI=0.40-3.39	0.72	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[119]
PAX9	14q13.3	rs2236007	A/G	China	204/226	AA= 106 AG= 84 GG= 14	Dominante: 1.060, 95%CI= 0.877-1.282	0.546	Sequenom MassARRAY	[33]
PAX9	14q13.3	rs2295218	A/T	China	204/226	AA= 62 AT= 98 TT= 43	Dominante: 0.920, 95%CI= 0.746-1.134	0.434	Sequenom MassARRAY	[33]

PAX9	14q13.3	rs8004560	A/G	China	204/226	AA= 113 AG= 71 GG= 19	Dominante: 1.073, 95%IC= 0.886-1.300	0.472	Sequenom MassARRAY	[33]
PAX9	14q13.3	rs17104928	A/G	China	204/226	AA= 73 AG= 94 GG= 37	Dominante: 1.001, 95%IC= 0.822-1.220	0.990	Sequenom MassARRAY	[33]
PAX9	14q13.3	rs17176643	A/C	China	204/226	AA= 37 AG= 94 CC= 37	Dominante: 1.292, 95%IC= 1.026-1.627	0.030	Sequenom MassARRAY	[33]
PAX9	14q13.3	rs11156926	A/T	China	204/226	AA= 112 AT= 79 TT= 12	Dominante: 0.918, 95%IC= 0.758-1.111	0.378	Sequenom MassARRAY	[33]
PAX9	14q13.3	rs10131337	C/T	China	204/226	CC= 99 CT= 82 TT= 22	Dominante: 0.1034, 95%IC= 0.855-1.250	0.729	Sequenom MassARRAY	[33]
PAX9	14q13.3	rs7144276	A/T	China	204/226	AA= 133 AT= 60 TT= 11	Dominante: 1.006, 95%IC= 0.825-1.228	0.950	Sequenom MassARRAY	[33]
BMP4	14q22.2	rs17563	T/C	Irán	132/156		0.28, 95%CI=0.15-0.55	<0.0001	PCR-RFLP	[90]
BMP4	14q22.2	rs17563	G/A	Letonia	164/190		0.67, 95%IC= 0.476-0.933	0.018	TaqMan	[89]
BMP4	14q22.2	rs2071047	G/A	Letonia	164/190		0.63, 95%IC= 0.446-0.891	0.009	TaqMan	[89]
BMP4	14q22.2	rs1957860	T/C	Letonia	164/190		0.93, 95%IC= 0.672-1.296	0.679	TaqMan	[89]
BMP4	14q22.2	rs17563	G/A	Lituania	127/99		1.13, 95%IC= 0.747-1.698	0.569	TaqMan	[89]
BMP4	14q22.2	rs2071047	G/A	Lituania	127/99		1.30, 95%IC= 0.852-1.975	0.224	TaqMan	[89]
BMP4	14q22.2	rs1957860	T/C	Lituania	127/99		0.80, 95%IC= 0.531-1.195	0.271	TaqMan	[89]
JAG2	14q32.33	rs1057744	A/G	Brasil	367/413	AA= 31.8% AG= 49.5% GG= 18.5%	1.09, 95%IC= 0.89-1.34	0.36	PCR-RFLP	[112]
GREM1	15q13.3	rs1258763	G/A	China	331/271		1.62, 95%CI= 1.15-2.30	0.022	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[72]

GREM1	15q13.3	rs16969681	C/T	Polonia	334/955	0.384, 95%IC= 0.243-0.607	2.37 X 10-05	PCR-RFLP	[71]
GREM1	15q13.3	rs16969816	A/G	Polonia	334/955	0.548, 95%IC= 0.413-0.727	2.60 X 10-05	PCR-RFLP	[71]
GREM1	15q13.3	rs16969862	A/G	Polonia	334/955	0.51, 95%IC= 0.34-0.77	0.001	PCR-RFLP	[71]
GREM1	15q13.3	rs1258763	A/G	Polonia	334/955	0.57, 95%IC= 0.44-0.73	1.10 X 10-05	PCR-RFLP	[71]
CDHI	16q22.1	rs16260	C/A	China	331/271	AA vs CC: 1.06, 95%IC= 0.50-2.26 AC vs CC: 1.18, 95%IC= 0.82-1.63	0.670	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[56]
CDHI	16q22.1	rs9929218	G/A	China	331/271	AA vs GG: 0.77, 95%IC= 0.27-2.15 AG vs GG: 1.36, 95%IC= 1.36, 95%IC= 0.90-1.85	0.227	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[56]
CDHI	16q22.1	rs1801552	C/T	China	331/271	TT vs CC: 0.48, 95%IC= 0.30-0.77 CT vs CC: 0.85, 95%IC= 0.60-1.22	0.002 0.008	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[56]
CDHI	16q22.1	rs16260	C/A	Irán	100/100 AA= 2	3.41, 95%IC= 1.96-5.96	<0.001	tetra amplification refractory Mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR),	[40]
CDHI	16q22.1	rs11642413	A/G	Irán	100/100 AA= 37 AG= 40 GG= 23	0.94, 95%IC= 0.63-1.39	1.00	tetra amplification refractory Mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR),	[40]
DVL2	17p13.1	rs35594616	T/C	Brasil	471/504		0.03	TaqMan	[5]
NTNI	17p13.1	rs9904526	T/C	China	602/510	TT= 44.68% CT= 44.68% CC= 10.63%	0.426	ABI Prism 3730XL DNA sequencer	[106]

NTN1	17p13.1	rs9788972	G/A	China	602/510	GG= 59.14% AG= 35.88% AA= 4.98%	1.20, 95%IC= 0.98-1.47 GG vs GG= 1.43, 95%IC= 1.11-1.86 P=0.006 GG vs (AG+AA)= 1.36, 95%IC= 1.06-1.74 p= 0.014	0.07	ABI Prism 3730XL DNA sequencer	[106]
WNT3	17q21.31-q21.32	rs3809857	G/T	China	236/400	GG= 46.4% GT= 47.4% TT= 6.2%	GT vs GG: 0.548, 95%IC= 0.390-0.772 TT vs GG: 0.807, 95%IC= 0.417-1.562	P= 0.001 P= 0.525	PCR-RFLP	[3]
WNT3	17q21.31-q21.32	rs9890413	A/G	China	236/400	AA= 94% AG= 5.7% GG= 0.30%	AG vs AA: 2.153, 95%IC= 1.204-3.852 GG vs AA: 7.337, 95%IC= 0.815-66.074	P= 0.008 P= 0.038	PCR-RFLP	[3]
NOG	17q22	rs227731	A/C	China	188/228	AA= 44.7% AC= 52.1% CC= 3.2%	AC vs AA: 1.01, 95%IC= 0.68-1.50 CC vs AA: 0.31, 95%IC= 0.12-0.80	0.03	mini-sequencing (SNAPSHOT)	[119]
TIMP2	17q25.3	rs8179096	T	Brasil	494/413		0.57, 95%IC= 0.41-0.77	0.0004	TaqMan	[143]
LOC102724968	20q11.2	rs13041247	T/C	India	173/176	TT= 52.08% TC= 45.14% CC= 2.78%	TC vs TT: 0.89, 95%IC= 0.56-1.40 CC vs TT: 0.21, 95%IC= 0.07-0.65	0.013	KASPar SNP Genotyping	[96]
LOC102724968	20q11.2	rs11696257	C/T	India	173/176	TT= 52.08% TC= 45.14% CC= 2.78%	TC vs TT: 0.89, 95%IC= 0.56-1.40 CC vs TT: 0.21, 95%IC= 0.07-0.65	0.013	KASPar SNP Genotyping	[96]
LOC102724968	20q12	rs17820943	C/T	China	676/705		0.75, 95%IC= 0.63-0.90	0.001	Sequenom MassARRAY	[144]
LOC102724968	20q11.2	rs13041247	T/C	China	676/705		0.77, 95%IC= 0.65-0.92	0.004	Sequenom MassARRAY	[144]
LOC102724968	20q11.2	rs11696257	C/T	China	676/705		0.75, 95%IC= 0.63-0.90	0.002	Sequenom MassARRAY	[144]
LOC102724968	20q12	rs7360337	A/G	China	676/705		0.79, 95%IC= 0.67-0.94	0.006	Sequenom MassARRAY	[144]
No identificado	20q12	rs6129653	T/A,C	China	676/705		1.24, 95%IC= 1.05-1.46	0.011	Sequenom MassARRAY	[144]
No identificado	20q12	rs6102085	G/A	China	676/705		0.83, 95%IC= 0.69-0.99	0.045	Sequenom MassARRAY	[144]

No identificado	20q12	rs6129653	C/T	China	602/590	CT vs CC: 1.33, 95%IC=1.06-1.68 TT vs CC: 1.91, 95%IC= 1.34+2.71 CT/TT vs CC: 1.43, 95%IC=1.15-1.78	0.0001	TaqMan	[144]
No identificado	20q12	rs6129653	C/T	China	602/590	CT vs CC: 1.28, 95%IC=1.04-1.57 TT vs CC: 2.13, 95%IC= 1.57-2.88 CT/TT vs CC: 1.43, 95%IC=1.18-1.73	0.0001	TaqMan	[144]
No identificado	20q12	rs6129653	C/T	China	602/590	CT vs CC: 0.93, 95%IC=0.67-1.30 TT vs CC: 1.07, 95%IC= 0.61-1.86 CT/TT vs CC: 0.96, 95%IC=0.70-1.31	0.958	TaqMan	[144]
TBX1	22q11.21	rs28649236	A/G	Brasil	367/413	AA= 95.1% AG= 3.3% GG= 1.6%	0.0002	PCR-RFLP	[112]
TBX1	22q11.21	rs4819522	C/T	Brasil	367/413	CC= 53.4% CT= 41.4% TT= 5.2%	0.10	PCR-RFLP	[112]