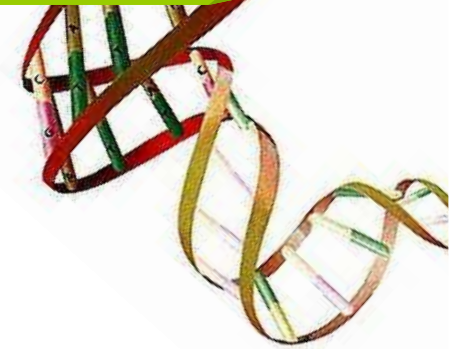
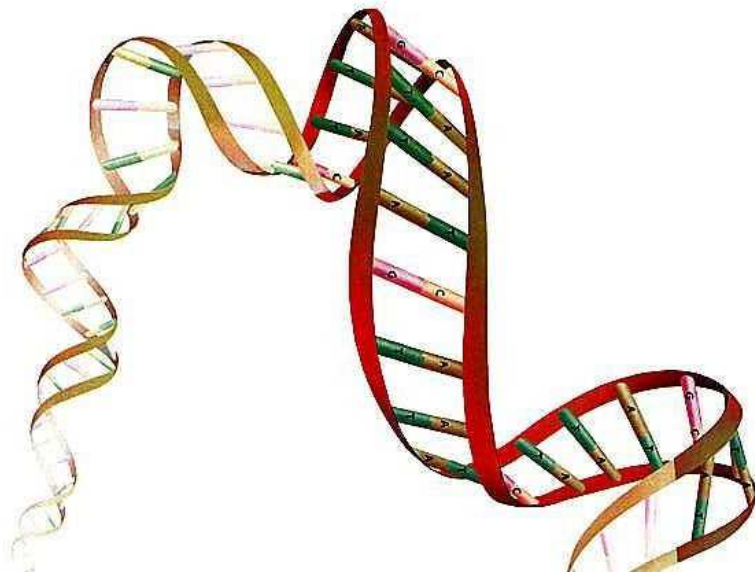


# Le LABIO-PALATOSCHISI e le malformazioni congenite esterne

## L'ereditarietà

14 aprile 2007

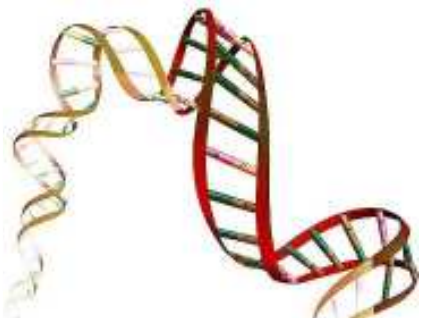


**Dott. Enrico Tarantino**  
Resp. Sez. Genetica Medica - AOU Pisa

# L'ereditarietà

Dati che suggeriscono l'intervento di fattori genetici nell'origine delle Labio-Palatoschisi (**LPS**):

- Storia familiare positiva in circa il 30% (L/PS) e 50% (PS)
- Differente concordanza fra gemelli MZ e DZ
- Epidemiologia



# L'ereditarietà

## CONCORDANZA

---

**L/PS**

**P/S**

**Gemelli MZ**

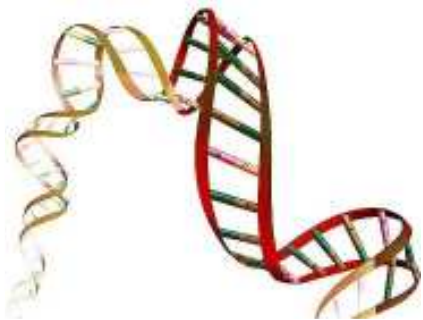
40%

35%

**Gemelli DZ**

4,2%

7,8%



# L'ereditarietà

## EPIDEMIOLOGIA

**L/PS**

1/1000  
(range 0,7 – 1,3)

razza bianca

3,6/1000

nativi americani

2,1/1000

razza gialla (Giapp.)

1,4/1000

razza gialla (Cina)

0.3/1000

razza nera e Maori

**PS**

0,4/1000

razza bianca e nera

1,9/1000

razza Maori



# L'ereditarietà

L'*Epidemiologia*, tuttavia, ci aiuta a riconoscere anche una importante componente “**ambientale**”.

Infatti, per le L/PS almeno, si evidenzia una incidenza elevata in alcune popolazioni di basso livello socio-economico mentre è decisamente più bassa in popolazioni etnicamente correlate ma di livello socio-economico più alto.



# L'ereditarietà

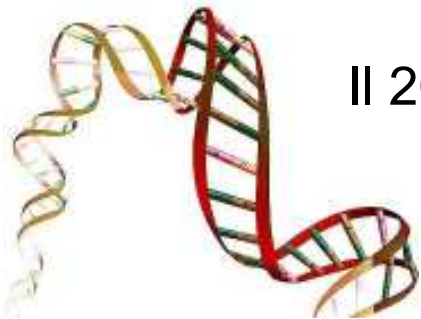
## Anomalie associate

**L/PS**                      circa 30%

**PS**                              circa 50%

Più di 350 *Sindromi*, geniche e cromosomiche, comprendenti le LPS sono state riportate fino al 2000.

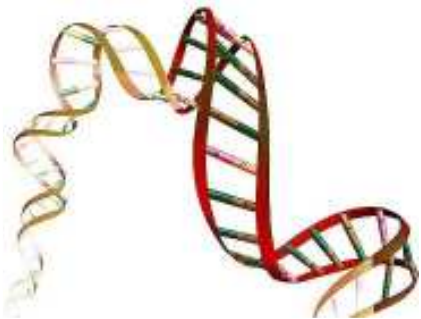
Il 20% circa di questi bambini nascono *pretermine*.



# L'ereditarietà

## Modelli di trasmissione ereditaria

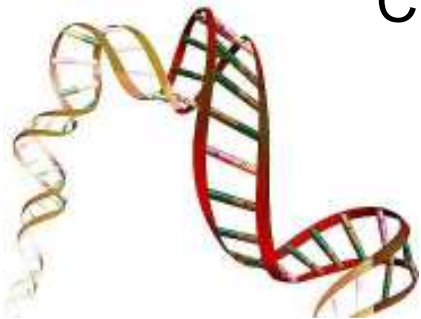
- **multifattoriale:** prevede la concorrenza di più fattori genetici “addittivi”, conferenti una *suscettibilità*, che insieme a fattori ambientali permettono il superamento della *soglia* di comparsa del difetto
- **“major genes” :** prevede la concorrenza di più geni di cui, tuttavia, solo uno o alcuni hanno un maggior peso nel conferire la suscettibilità
- **mendeliano:** Sindromi con LPS determinati da difetto di un singolo gene



# L'ereditarietà

## Rischio di ricorrenza per LS con o senza PS (L/PS)

Grado di parentela con il P	Rischio di ricorrenza
Gemelli MZ	40%
Fratelli	3% - 5%
Figli	3% - 5%
Nipoti	1%
Cugini 1° grado	<0,5%

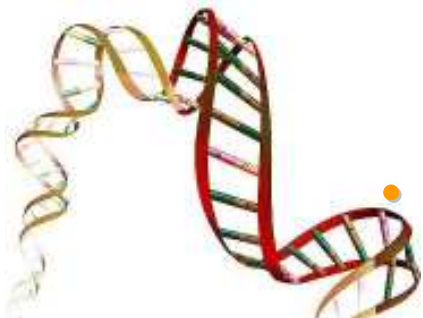




# L'ereditarietà

## Metodi di indagine per la ricerca dei geni coinvolti

- **Linkage:** ricerca di segmenti di DNA condivisi da membri della stessa famiglia affetti e non presenti nei membri non affetti
- **Associazione:** identificazione di alleli condivisi dagli affetti in 2 “loci” in una data popolazione
- **Modelli animali:** studio di mutazioni spontanee ovvero di esperimenti transgenici su topi
- **Analisi di espressione:** ricerca di geni la cui espressione si sovrappone al tempo critico ed al tessuto specifico per lo sviluppo del labbro e del palato



### • **Forme mendeliane di LPS**

## Geni implicati nelle LPS

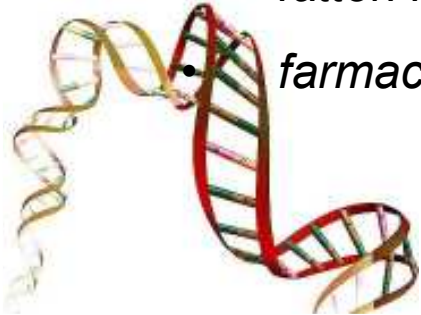
Gene	Localizzazione	Sindrome
<b>IRF6</b>	1q32	Van der Woude
SKI1	1q32	
<u>MTHFR</u>	1p36	
<b><u>TGFA</u></b>	2p13	
<b>TP63</b>	3q27	EEC
<b><u>MSX1</u></b>	4p16	Witkop
EDN1	6p24.1	
<b>FGFR1</b>	8p11.2 – 8p11.1	Kallmann
PPP3CC	8p21.3	
FOXE1	9q22	Bamforth-Lazarus
<b>PVRL1</b>	11q23	Margarita Island
<b><u>TGFB3</u></b>	14q24	
GABRB3	15q11.2 – 15q12	
FOXC2	16q22 – 16q24	Linfedema-dischisiasi
<u>RARA</u>	17q21	
<u>BCL3</u>	19q13	
<b>TBX22</b>	Xq21	PS e anchiloglossia

# L'ereditarietà

## INTERAZIONI GENI-AMBIENTE

Un importante filone di indagine è quello relativo allo studio della interazione tra “varianti” di geni candidati ( **TGFA**, TGFB3, MSX1, BCL3, RARA, **MTHFR**, **CBS** ) ed alcuni fattori ambientali:

- *fumo di sigaretta*
- *alcool*
- *fattori nutrizionali* (vitamine, acido folico)
- *farmaci* (antiepilettici, statine)



# L'ereditarietà

Alcuni recenti studi hanno evidenziato una interazione tra TGFA e fumo di sigaretta da una parte e tra MTHFR e CBS e fattori nutrizionali dall'altra, nell'insorgenza di LPS.

Anche se occorre prudenza nell'accettare queste conclusioni (altri studi non le hanno confermate) tuttavia è consigliabile mettere in atto alcuni comportamenti:

- **assunzione di Acido Folico** (già peraltro raccomandata per la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale a tutte le donne in età fertile e comunque prima di una gravidanza);
- **astensione dal fumo di sigaretta**

