

Regione Toscana



A.O.U.P.



Provincia di Pisa



Comune di Pisa



**AISMEL**  
Associazione Italiana Studio  
Malformazioni Esterne e Labiopalatoschisi  
**ONLUS**



## **LABIOPALATOSCHISI e malformazioni congenite esterne**

Prevenzione, informazione, trattamento.  
Il ruolo dei Centri di Riferimento Regionali e delle famiglie  
in prospettiva di una nuova legislazione nazionale.

**Pisa 12 Aprile 2008**

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

Le schisi oro-facciali comprendono una buona parte di tutti i difetti congeniti nell'uomo.

Sulla base dei dati anatomici, genetici ed embriologici questi difetti possono essere classificati in:

***Labio-(palato)schisi (L/PS)***      inc.    1:1000 circa

***Palatoschisi (PS)***                      inc. 0.4:1000 circa

E, in relazione alla presenza o meno di altre anomalie fisiche e/o psico-intellettive, in:

forme isolate    (circa 70% per L/PS, 50% per PS)

forme sindromiche (Associazioni, Anomalie cromosomiche,  
Malattie mendeliane)

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

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

- Storia familiare positiva in circa il 30% (L/PS) e 50% (PS)
- Diversità di concordanza tra gemelli MZ (40-60%) e DZ (5%)
  - Epidemiologia (diversa incidenza in popolazioni diverse)

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

Dati che suggeriscono l'intervento di *fattori ambientali* nell'origine delle Labio-Palatoschisi (**L/PS**):

- Storia familiare positiva in circa il 30% (L/PS) e 50% (PS)
- Diversa concordanza tra gemelli MZ
- Epidemiologia (diversa incidenza in relazione allo stato socio-economico)

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

### *Fattori ambientali riconosciuti:*

- Talidomide
- Alcuni antiepilettici (fenitoina, acido valproico)
- Alcool
- Fumo di sigaretta
- Fattori nutrizionali
- Statine ?

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

### Modelli di trasmissione ereditaria

- **multifattoriale:** prevede la concorrenza di più fattori genetici “addittivi”, conferenti ciascuno una *suscettibilità*, che con il contributo di 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

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

### 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 da affetti non consanguinei 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 nella insorgenza delle LPS

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



# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

### *INTERAZIONI GENI-AMBIENTE*

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

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

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

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**

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

Recentemente (2006-2007) l'attenzione si è appuntata su due vie metaboliche indipendenti che hanno dimostrato di contribuire in maniera significativa alla patogenesi delle L/PS:

- la via dei *fattori di crescita dei fibroblasti e loro recettori (FGF e FGFR)*
- la via dei *piccoli modificatori simil-ubiquitina (SUMO)*

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

Gli **FGF** e **FGFR** sono proteine che fanno partire segnali per la regolazione “trascrizionale” nel nucleo in funzione della crescita cellulare. In pratica, modulano l’espressione di un certo numero di geni in particolari stadi dello sviluppo embrionale nei vari tessuti.

- Nell’uomo, mutazioni in FGFR 1,2 e 3 sono di solito associate a **craniosinostosi** e ad altre malformazioni scheletriche (specifiche mutazioni di FGFR3, p.e., sono la causa della *Acondroplasia*).
- Mutazioni di FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGF8 sono state trovate in pazienti con L/PS isolata e non in numerosi pazienti di controllo. Inoltre, mutazioni dei geni FGF3, FGF7, FGF10 e FGF18 sono risultate sopra rappresentate nei pazienti L/PS rispetto ai controlli.

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

Le **SUMO** sono piccole molecole coinvolte nella modificazione “post-traduzionale”, e quindi nella funzione, di molte proteine : alcune di queste in particolare, svolgono un ruolo nello sviluppo embrionale del palato.

Le proteine codificate da alcuni geni già citati (P63, SATB2, MSX1, TBX22 tutti fattori di trascrizione) si sono dimostrate “bersaglio” delle SUMO.

# LABIOPALATOSCHISI

## *Aspetti genetici: “update”*

### **CONCLUSIONI**

Ad oggi possiamo dire che parte del mistero che avvolgeva le cause genetiche delle schisi oro-faciali fino a non molti anni fa è stato svelato.

Si valuta approssimativamente che, per quanto riguarda le L/PS isolate (non sindromiche), i geni riconosciuti come contributori principali all'insorgenza di questi difetti (FGF, IRF6, MSX1, TBX22) siano coinvolti, nell'insieme, in circa il 25% dei casi.

Non trascurando le vie già battute, il percorso iniziato sulla comprensione dei meccanismi molecolari alla base della attività funzionale delle SUMO probabilmente ci porterà nei prossimi anni alla identificazione di un'altra significativa percentuale di cause e, perché no?, alla possibilità di interventi preventivi.