

A RELAÇÃO DO GENE *IRF6* COM A OCORRÊNCIA DE FISSURA LABIOPALATINA

RELATIONSHIP OF THE *IRF6* GENE WITH THE OCCURRENCE OF CLEFT LIP AND PALATE

Marcos Roberto Tovani Palone¹, Thaieny Ribeiro da Silva², Vivian Patricia Saldias Vargas², Gisele da Silva Dalben³

RESUMO

A fissura labiopalatina é considerada uma alteração do desenvolvimento embrionário. Este fenótipo ocorre em decorrência da interação de fatores genéticos e ambientais, o que sugere um padrão de herança multifatorial. Entre os genes candidatos a este fenótipo, o *IRF6* aparece como um dos mais importantes.

Descritores: fenda labial; fissura palatina; genética.

ABSTRACT

Cleft lip and palate is considered a change in embryonic development. This phenotype occurs as a result of the interaction of genetic and environmental factors, suggesting a multifactorial inheritance pattern. Among the candidate genes for this phenotype, the *IRF6* appears as one of the most important.

Key-words: cleft lip; cleft palate; genetics.

INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina é a malformação craniofacial (Figura 1) de ocorrência mais comum na espécie humana, com uma prevalência de aproximadamente 1:700 indivíduos nascidos vivos e padrão de herança poligênica multifatorial resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos.¹⁻⁴ Tal associação dificulta a identificação dos genes específicos envolvidos no desenvolvimento deste tipo de anomalia.

Evidências encontradas nos resultados de pesquisas realizadas no mundo todo confirmam o padrão multifatorial da etiologia das fissuras labiopalatinas.⁵ A investigação dos fatores genéticos envolvidos com a formação da face tem sido alvo de trabalhos realizados por inúmeros cientistas. Por meio da confirmação da participação de alguns genes na formação de fissuras orofaciais, seria possível o estabelecimento de conhecimentos sedimentados e específicos acerca da formação do lábio e palato, conferindo a possibilidade de intervenção mais precisa na prevenção da atuação dos fatores predisponentes para a ocorrência de fissuras.

Estudos de ligação e associação indicam alguns genes candidatos ao desenvolvimento de fissuras labiopalatinas, incluindo *TGFA*, *TGFB2*, *TGFB3*, *FOXE1*, *FGF*, *GLI2*, *JAG2*, *SATB2*, *LHX8*, *SKI*, *ERBB2*, *SPRY2*, *TBX10*, *MSX2*, *MSX1* e *IRF6*.⁶

Gene *IRF6*

O gene *IRF6*, denominado Fator Regulador de Interferon-6, é membro de uma família de nove fatores reguladores de

transcrição. A ocorrência de mutações heterozigóticas neste gene levam ao desenvolvimento da Síndrome de van der Woude e pterígeo poplíteo, além de ser responsável por cerca de 12% das fissuras orais não sindrômicas.

Este gene é elemento imprescindível para a diferenciação do epitélio oral e participa, ainda, na determinação de uma adequada adesão epitelial para a formação do palato, sendo considerado essencial para o desenvolvimento do lábio e palato e, portanto, elemento-chave no desenvolvimento oral e maxilofacial.^{5,6}

Estudo realizado por Matsuzawa *et al.*,⁷ utilizando modelo animal, relata que o gene *IRF6* está envolvido no desenvolvimento do lábio, palato, além de pele e genitália externa. Revela também uma participação importante dos genes *MSX1* e *TGF-β* no desenvolvimento do lábio e palato, sendo que essas moléculas podem ser genes alvos regulados pelo *IRF6* e, assim, regulam a expressão do *IRF6* por meio da sinalização transduzida por estes dois.

Alguns trabalhos indicam que substituições de aminoácidos nas estruturas conservadas do gene *IRF6*, as quais correspondem às áreas da porção N-terminal e de domínio de ligação ao DNA hélice-alça-hélice, seriam capazes de eliminar a capacidade de ligação e reconhecimento ao DNA, bem como a de ligação a outras proteínas ou mesmo deleção desse gene, resultando em haploinsuficiência e, desta forma, atingindo o desenvolvimento craniofacial.⁷⁻⁹

Pesquisas recentes sugerem a existência de uma possível associação entre os genes *MSX1*, *TGFA*, *PAX9*, *FGFR1* e *IRF6*, os quais correspondem a genes candidatos ao desenvolvimento de fissura labiopalatina com a ocorrência de agenesias dentárias.^{10,11}

Salienta-se, ainda, que a presença de anomalias dentárias pode representar um marcador clínico adicional para fissuras labiopalatinas, ao passo que as duas condições seriam parte do mesmo componente genético.^{12,13}

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 17, n. 2, p. 107 - 108, 2015

1. Especialista em Odontopediatria, mestrando em Ciências da Reabilitação no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil.

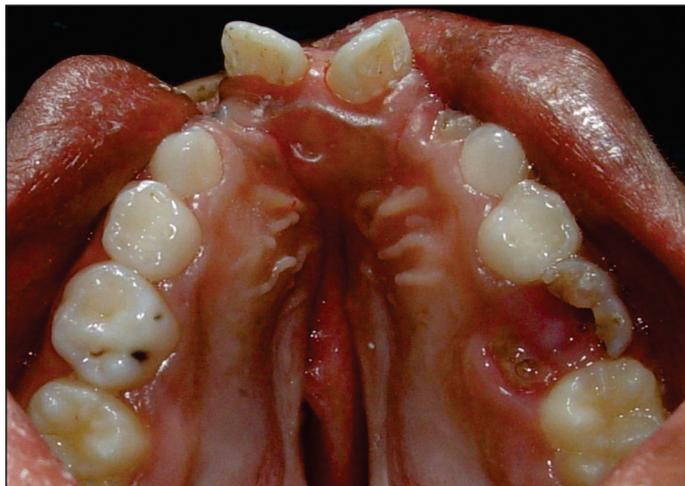
2. Especialista em Odontopediatria, mestra em Ciências da Reabilitação, doutoranda em Ciências da Reabilitação no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil.

3. Especialista em Odontopediatria, mestra em Ciências da Reabilitação, doutora em Patologia Bucal, cirurgiã-dentista do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil.

Recebido em 10/6/2014. Aceito para publicação em 12/2/2015.

Contato: marcos_palone@hotmail.com

Figura 1. Criança com fissura completa de lábio e palato



CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da etiologia genética dos fenótipos fissura labiopalatina e agenesia dentária é de extrema importância, pois em princípio seria de grande auxílio no aconselhamento genético. Além disto, por meio de terapia gênica, poderia ser viabilizada uma diminuição dos efeitos provocados por estas alterações, que ocorrem em função de proteínas alteradas nos genes envolvidos.⁶

REFERÊNCIAS

1. Palone MRT, Silva TR, Vieira NA, Dalben GS. A importância do controle da microbiota bucal e o uso de biomaterial em cirurgias de enxerto alveolar secundário nos pacientes com fissura labiopalatina. *Investigação*. 2014;13(2):19-23.
2. Palone MRT, Silva TR, Vieira NA, Dalben GS. Microbiota do trato gastrointestinal de crianças com fissura envolvendo o palato. *Microbiol Foco*. 2013;5(21):11-8.
3. Palone MRT. Fatores modificadores da microbiota gastrointestinal e sua relação com malformações craniofaciais. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba* 2014; 16(2): 107-8.
4. Palone MRT, Silva TR, Dalben GS. A Bioengenharia tecidual em favor da reabilitação de indivíduos com fissura labiopalatina. *Medicina*. 2014. (no prelo).
5. Beaty TH, Ruczinski I, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Hetmanski JB, et al. Evidence for gene environment interaction in a genome wide study of nonsyndromic cleft palate. *Genet Epidemiol*. 2011;35(6):469-78.
6. Neves, LT. Triagem de mutação no éxon 3 do gene *IRF6* em indivíduos com fissura labiopalatina e agenesia dentária: padronização de protocolo para sequenciamento de DNA genômico a partir de saliva [tese]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru; 2009.
7. Matsuzawa N, Yoshiura KI, Machida J, Nakamura T, Niimi T, Furukawa H, et al. Two missense mutations in the *IRF6* gene in two Japanese families with Van der Woude syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(4):414-7.
8. Muenke M. The pit, the cleft and the web. *Nat Genet*. 2002;32(2):219-20.
9. Ben J, Jabs EW, Chong SS. Genomic, cDNA and embryonic expression analysis of zebrafish *IRF6*, the gene mutated in the human oral clefting disorders Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Gene Expr Patterns*. 2005;5(5):629-38.
10. Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. *MSX1*, *PAX9*, and *TGFA* contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res*. 2004;83(9):723-7.
11. Vieira AR, Cooper ME, Marazita ML, Orioli IM, Castilla EE. Interferon regulatory factor 6 (*IRF6*) is associated with oral - facial cleft in individuals that originate in South America. *Am J Med Genet A*. 2007;143(17):2075-8.
12. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res*. 2003;82(3):162-5.
13. Letra A, Menezes R, Granjeiro GM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res*. 2007;86(10):986-91.