

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

П. Б. Гульмухамедов, Ж. А. Ризаев, Н. Л. Хабилов, К. Т. Бобоев

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,
Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: пороки развития верхнечелюстной области, расщелина губы, расщелина нёба, гены ксенобиотиков, CYP1A1 (Ile462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T).

Tayanch so'zlar: tug'ma yuz-jag' nuqsonlari, lab yorig'i, tanglay yorig'i, ksenobiotik genlar, CYP1A1 (Ile462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T).

Key words: congenital malformations of the maxillofacial region, cleft lip, cleft palate, xenobiotic genes, folate cycle, CYP1A1 (Ile462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T).

Изучение литературных источников, посвященных проблеме формирования ВПЧЛО, показало, что, несмотря на наличие исследований, посвященных изучению механизмов их формирования данные пороки развития увеличивается с каждым годом, вопросы патогенеза остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения на новом методическом уровне с использованием молекулярно-генетических технологий.

TUG'MA YUZ-JAG' NUQSONLARI PAYDO BO'LISHINI PATOGENETIK MEXANIZMLARI

P. B. Gulmuhamedov, J. A. Rizaev, N. L. Xabilov, K. T. Boboev

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand,
Toshkent davlat stomatologiya instituti, Toshkent,

Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Tug'ma yuz-jag' nuqsonlari (TYJN) paydo bo'lishi muammosi bo'yicha adabiy manbalarni o'rganish shuni ko'rsatdiki, ularning shakllanish mexanizmlari bo'yicha tadqiqotlar mavjudligiga qaramay, bu tug'ma yuz-jag' nuqsonlari har yili ortib bormoqda, patogenez masalalari dolzarbligicha qolmoqda va molekulyar genetik texnologiyalardan foydalangan holda yangi metodologik darajada qo'shimcha o'rganishni talab qiladi.

PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE FORMATION OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE MAXILLOFACIAL REGION

P. B. Gulmukhamedov, J. A. Rizaev, N. L. Habilov, K. T. Boboev

Samarkand state medical university, Samarkand,
Tashkent state dental institute, Tashkent,

Republican specialized scientific and practical center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan

The current study of literature sources devoted to the problem of the formation of congenital malformations of the maxillofacial region (CMMFR). The analysis showed that despite the presence of studies devoted to the study of the mechanisms of their formation, these malformations increase every year, pathogenesis issues remain relevant and require further study at a new methodological level using molecular genetic technologies.

В виду наличия неясных механизмов в патогенезе формирования ВПЧЛО внимание большинства ведущих ученых сосредоточено именно на их изучении [9,18].

Для лучшего понимания всех этих сложных механизмов необходимо понимание основ эмбрионального формирования морфологии лица, в котором принимают комбинационное участие пяти основных лицевых выступов, нарушение процессов сращения которых приводит к развитию ВПЧЛО [24].

Эмбриональное развитие губ начинается на четвертой неделе беременности с появлением парных лицевых верхнечелюстных выступов и непарного лобно-носового выступа. Начиная с пятой недели начинают развиваться медиальный и латеральный носовые отростки. На протяжении шестой и седьмой недели развития парные верхнечелюстные выступы начинают медиально расширяться и в итоге встречаются с носовыми отростками, тем самым образуя верхнюю губу [31,34]. Параллельно с этим, на протяжении шестой и седьмой недели в результате слияния парных медиальных носовых выступов начинается процесс формирования первичного нёба [30,33]. В то же время небные выступы также отходят медиально от парных верхнечелюстных выступов, после чего через неделю слияние небных пластин начиная с резцового отверстия и распространяясь до язычка приводит к образованию вторичного неба [29,33].

Воздействие неблагоприятных факторов в эти периоды эмбрионального развития приводит к задержке процессов сращения краев лицевых выступов, что в итоге приводит к формированию ВПЧЛО [2,13,35].

Последние научные достижения в этой области предполагают, что в развитии ВПЧЛО могут быть задействованы различные сигнальные регуляторные пути (Wnt, Tgf- β , Hh, Fgf и др.) имеющие различия между собой, некоторые из которых участвуют только в развитии расщелины неба, а другие в формировании расщелины губы [23,25,32].

В работах A. Danescu et al. (2015) приводится, что морфогенетическая передача сигналов (Wnt, Tgf- β , Hh, Fgf и др.) наряду с другими транскрипционными регуляторными механизмами играет решающую роль в период эмбрионального развития. Вместе с тем, авторы подчеркивают недостаточную изученность взаимосвязей между нарушениями в механизмах передачи этих сигналов и формированием ВПЧЛО [11].

По данным L. Alvizi et al. (2015) эпителиально-мезенхимальные взаимодействия обеспечивают связь между двумя небными слоями, что крайне важно для роста и дифференцировки клеток во время многих процессов черепно-лицевого развития [5]. Как отмечают авторы, и приводится в публикациях других исследователей для небного слияния требуется образование эпителиального срединного шва, посредством включения процессов апоптоза и миграции клеток посредством участия различных сигнальных путей [13,14,22].

Возникающие нарушения в механизмах передачи этих сигналов приводят к нарушению процессов апоптоза и миграции клеток, следовательно и нарушению образования эпителиального срединного шва с формированием порока в орофациальной области плода [21].

Существуют мнения о важном вкладе генетического компонента в основы формирования ВПЧЛО, что непосредственно подтверждается высокой частотой наблюдаемых случаев порока в семьях с отягощенным анамнезом [20].

Помимо роли приведенных сигнальных путей в формировании ВПЧЛО результатами многочисленных исследований показана роль полиморфных локусов ряда генов, среди которых особое место отводится генам участвующих в процессах детоксикации ксенобиотиков и в регуляции обмена фолатов [21,22].

Известно, что все биохимические процессы в организме, в том числе и в период эмбриогенеза протекают на основе трех фаз биотрансформации активности метаболических ферментов (1-я фаза - окисление, 2-я фаза - конъюгация и 3-я - транспорт), имеющей решающее значение для детоксикации и выведения из организма экзогенных химических веществ, которые могут оказывать тератогенное воздействие [2, 3].

На основании результатов ряда экспериментальных и клинических исследований очевидно, что дисфункция и дизрегуляция ферментов биотрансформации может приводить к формированию ВПЧЛО [3]. По мнению исследователей прежде всего это связано с развитием оксидативного стресса вследствие накопления в организме промежуточных токсических веществ [4,7,12].

Одними из важных метаболических ферментов, принимающих участие в системе детоксикации ксенобиотиков являются цитохром P450-зависимые монооксигеназы (СУР) и гликопротеин Р [28].

На сегодня установлено, что геном человека содержит 57 генов, предположительно кодирующие функциональные ферменты СУР, экспрессируемые в основном в ткани печени [37].

СУР могут метаболизировать эндогенные или экзогенные субстраты, окисляя углерод и азот, приводя к образованию спиртовых групп. Наряду с этим, существуют данные, что СУР могут генерировать электрофильные метаболиты, которые могут быть еще более токсичными, чем исходный субстрат, что и доказывает их участие в механизмах инициации разнообразных пороков развития у плода [1,3].

В повышенном риске формирования не синдромных вариантов ВПЧЛО исследователи зарубежных стран М.О. Нехорошкина (2014), S.Thomas et al. (2014), А.А. Joshi et al. (2016), V. Karttunen et al. (2017), Н. Р. Da Silva et al. (2018) и др. пристальное внимание уделяют генам, регулирующим синтез ферментов, принимающих участие в процессах метаболизма ксенобиотиков (СУР1А1 (Ple462Val), MDR1 (C3435T), MDR1 (C1236T)) [2, 10,15,17].

На основе исследования 235 женщин, проживающих в Западно-Сибирском регионе России, российские авторы Л.А. Гордеева и соавт. (2013) изучили ассоциацию генов системы GST (T1, M1 и P1) с риском рождения у них детей с пороками развития. Результаты характеризовались наличием ассоциации генотипа GSTT1 «0/0» у матери с рождением ребенка с ВПЧЛО (OR=3.63; P=5,18×10⁻⁹). При этом не выявлено ассоциаций генетических полиморфизмов GSTM1 (del) и GSTP1 (Ile105Val) у матери с повышенным риском рождения детей с врожденными пороками. С учетом этого исследователи заключили, что гомозиготная делеция гена GSTT1 у женщин Западно-Сибирского региона является фактором риска врожденных дефектов у ребенка [1].

Несколько позже в поисках генетических факторов развития ВПЧЛО российский исследователь М.О. Нехорошкина (2014) провела анализ полиморфных генов ксенобиотиков у 810 больных детей с расщелиной нёба и губы проживающих в Краснодарском крае (Россия). Результаты исследования генов NAT2, ABCB1, CYP1A2, CYP1B1, NQO1 CYP1A2, CYP1B1, ABCB1 показали ассоциацию генов CYP1A2 и NQO1 с повышенным риском развития врожденной расщелины губы и связь гена CYP1B1 с повышенным риском начала врожденной расщелины нёба [2].

В исследованиях И.В. Шаталиной и соавт. (2016) изучены наличие связей полиморфизмов генов GSTM1 (del) и GSTP1 (Ile105Val) и курения с рождением детей с врожденными пороками сердца и ВПЧЛО. Результаты исследования характеризовались отсутствием прямых связей полиморфных генов GSTM1 (del) и GSTP1 (Ile105Val) с риском развития врожденных пороков сердца и ВПЧЛО. Однако, курение в семье способствовало увеличению значимости генотипов GSTP1 (Ile105Val) в риске в формировании у ребенка пороков [3].

Роль генов системы ксенобиотиков CYP1A1 и GSTM1 в механизмах формирования ВПЧЛО установлена и румынскими учеными Kozma A. et al. (2019) [19].

С целью обнаружения новых генетических факторов риска формирования ВПЧЛО N. Karas Kuželicki et al. (2018) в ходе ретроспективного исследования с изучением 172 женщин и их детей с ВПЧЛО установили роль гетерозиготного и мутантного генотипов гена глицин-N-метилтрансферазы (OR=2.1; 95 % CI: 1.0–4.0 и OR=2.4; 95 % CI: 1.3–4.5) в качестве факторов риска ВПЧЛО. Более того, исследователями был обнаружен синергизм между вариантами генотипов глицин-N-метилтрансферазы и дигидрофолатредуктазы в развитии ВПЧЛО (OR=7.0; 95 % CI: 2.0–23.0).

В качестве дополнительных причинных факторов развития ВПЧЛО современными исследованиями обнаружена значимость специфических эпигенетических модификаций [6]. Так, сообщается, что изменения экспрессии генов посредством метилирования ДНК и модификации гистонов способствуют развитию различных вариантов ВПЧЛО [10]. К примеру, исследования в области эпигенетики показывают, что только изолированная расщелина губы является вариантом ВПЧЛО с различной этиологией [18].

Совместная роль генетического компонента и факторов окружающей среды в риске формирования врожденных пороков остается мало изученной. Для изучения совместного влияния генетических вариантов генов биотрансформации и загрязненного диоксидом азота, оксидом азота, монооксидом углерода и твердыми частицами размерами менее 10.0 и 2.5 -микрон воздуха на риск формирования ВПЧЛО у детей рожденных (n=206) в Калифорнии А.М. Padula et al. (2021) провели исследования, в результате которых обнаружили ассоциацию повышенного риска рождения детей с изолированной расщелиной губы с воздействием загрязнением воздуха твердыми частицами размером менее 10 микрон и двух вариантов гена CYP [27].

В системе детоксикации ксенобиотиков помимо CYP, еще одним из важных участников, способствующих выведению из клеток разнообразных лекарственных средств, является гликопротеин-P, кодируемый геном MDR1 (ABCB1), роль которого в формировании ВПЧЛО также активно обсуждается [6,12]. В частности, А.Отуми et al. (2013) предполагая влияние полиморфного гена ABCB1 (MDR1) на риск образования не синдромных вариантов ВПЧЛО провели исследования с участием 150 больных с ВПЧЛО, в которых обнаружили значимую связь между однонуклеотидными полиморфизмами ABCB1 и развитием ВПЧЛО (P<0,05) [26].

Обзорные исследования A. Avantaggiato et al. (2014) показали, что наряду с такими факторами как алкоголь, курение и наркотики, в развитии ВПЧЛО важную роль играют и полиморфизмы генов MDR1 [6].

В метаанализе по изучению вовлеченности полиморфизмов ABCB1 в механизмы ВПЧЛО выполненном L. Tettamanti et al. (2017), авторами не обнаружено между ними достоверных связей, что, по их мнению, возможно было связано с малым количеством исследованной выборки больных [36]. В противоположность этому, изучая молекулярные механизмы развития ВПЧЛО, ассоциированные с факторами окружающей среды, M. A. Garland et al. (2020) пришли к выводам о вкладе полиморфных генов ABCB1 в процессы, приводящие к нарушению орофациального развития у плода [12].

Таким образом, проанализировав механизмы развития ВПЧЛО очевидно, что они являются одними из наиболее сложных патологий, в патогенезе которых задействовано множество факторов внешней среды и генетической природы [12].

Изучение литературных источников, посвященных проблеме формирования ВПЧЛО, показало, что, несмотря на наличие исследований, посвященных изучению механизмов их формирования данные пороки развития увеличивается с каждым годом, вопросы патогенеза остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения на новом методическом уровне с использованием молекулярно-генетических технологий.

Использованная литература:

1. Гордеева Л.А., Воронина Е. Н., Соколова Е. А., Ермоленко Н.А., Гареева Ю. В., Сутулина И. М., Глушков А. Н. (2013). Ассоциация генетических полиморфизмов STT1, GSTM1 И GSTP1 (Ile105Val) у матерей с риском врожденных пороков развития у их детей в Западной Сибири: исследование случай-контроль. Пренатальная диагностика, 33(11), 1095-1101. doi:10.1002/pd.4204.
2. Нехорошкина М.О. Роль генетических факторов в развитии врожденных расщелин губы и нёба среди населения Краснодарского края. Автореферат на соиск уч степ канд мед наук, 2014. Белгород, С. 18.
3. Ризаев Ж.А., Шамсиев Ж.А., Зайниев С.С. Оценка организации хирургической помощи детям с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта на примере города Самарканда // Проблемы биологии и медицины 2021, №1 (125). - С. 59-62.
4. Ризаев Ж.А., Шамсиев Ж.А., Шамсиев Р.А., Зайниев С.С. Сопутствующие пороки развития у детей с врожденной расщелиной губы и неба // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. 2020. №1. - С. 48-51.
5. Ризаев Ж.А., Юсупалиева К. Принципы планирования комплексного лечения деформаций челюстей при атипичных пороках лица у детей // Сборник материалов 3-научно-практического международного конгресса "Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии" Ташкент. - 2019, - С. 112-114.
6. Шаталина И. В., Гареева Ю. В., Гордеева Л. А., Воронина Е. Н., Сутулина И. М., Филипенко М. Л. (2016). Ассоциации генетических полиморфизмов GSTM1 (del) и GSTP1 (Ile105Val) и курения в семье с врожденными пороками развития. Российский журнал генетики: Прикладные исследования, 6 (2), 197-201. doi:10.1134/s2079059716020118.
7. Abdollahi-fakhim S, Estiar MA, Varghaei P. Common Mutations of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in Non-Syndromic Cleft Lips and Palates Children in North-West of Iran. 2015;27(78):7-14.
8. Alvizi, L., Ke, X., Brito, L. A., Seselgyte, R., Moore, G. E., Stanier, P., & Passos-Bueno, M. R. (2017). Differential methylation is associated with non-syndromic cleft lip and palate and contributes to penetrance effects. Scientific Reports, 7(1), 2441. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02721-0.
9. Avantaggiato A, Cura F, Girardi A, Lauritano D. Role of environmental factors in onset of non-syndromic orofacial cleft in Italian population. Annals of Oral & Maxillofacial Surgery 2014 Feb 14;2(1):3.
10. Bezerra, J., Oliveira, G., Soares, C., Cardoso, M., Ururahy, M., Neto, F., ... Hirata, M. (2014). Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. Oral Diseases, 21(3), 393–399. doi:10.1111/odi.12292.
11. Cantone, I., & Fisher, A. G. (2013). Epigenetic programming and reprogramming during development. Nature Structural & Molecular Biology, 20(3), 282–289. https://doi.org/10.1038/nsmb.2489.
12. Crockett D.J., Goudy S.L. Cleft lip and palate. Fac. Plast. Surg. Clin. N. Am. 2014; 22 (4): 573—86.
13. Da Silva, H. P. V., Oliveira, G. H. de M., Ururahy, M. A. G., Bezerra, J. F., de Souza, K. S. C., Bortolin, R. H., de Rezende, A. A. (2018). Application of high-resolution array platform for genome-wide copy number variation analysis in patients with nonsyndromic cleft lip and palate. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 32(6), e22428. doi:10.1002/jcla.22428.
14. Danescu, A, Mattson, M, Dool, C, Diewert, VM, Richman, JM. 2015. Analysis of human soft palate morphogenesis supports regional regulation of palatal fusion. J Anat. 227(4):474–486.

15. Garland, M. A., Reynolds, K., & Zhou, C. J. (2020). Environmental mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Research*, 112(19), 1660–1698. doi:10.1002/bdr2.1830.
16. Han, A., Zhao, H., Li, JY, Pelikan, R, Chai, Y. 2014. ALK5-mediated transforming growth factor beta signaling in neural crest cells controls craniofacial muscle development via tissue-tissue interactions. *Mol Cell Biol*. 34 (16):3120–3131.
17. Han, D, Zhao, H, Parada, C, Hacia, JG, Bringas, P, Chai, Y. 2012. A TGFβ-Smad4-Fgf6 signaling cascade controls myogenic differentiation and myoblast fusion during tongue development. *Development*. 139(9):1640–1650.
18. Joshi, A.A., Vaidya, S.S., St-Pierre, M.V. et al. Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Pharm Res* 33, 2847-2878 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2028-8>.
19. Karas Kuželički, N., Šmid, A., Kek, T., Eberlinc, A., Geršak, K., & Mlinarič-Raščan, I. (2018). Common polymorphism in the glycine N-methyltransferase gene as a novel risk factor for cleft lip with or without cleft palate. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/j.ijom.2018.06.001.
20. Karttunen, V., Mohammed, A. M., & Vähäkangas, K. (2017). The Significance of ABC Transporters in Human Placenta for the Exposure of Fetus to Xenobiotics. *Reproductive and Developmental Toxicology*, 1275–1300. doi:10.1016/b978-0-12-804239-7.00067-6.
21. Kolker A.R., Sailon A.M., Meara J.G., Holmes A.D. Midline cleft lip and bifid nose deformity: description, classification, and treatment. *J Craniofac Surg*. 2015; 26 (8): 2304—8.
22. Kozma A. et al. Genetic factors involved in the development of cleft lip and/or palate //Romanian Journal of Medical and Dental Education. – 2019. – T. 8. – №. 1.
23. Leslie E.J., Marazita M.L. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet*. 2013; 163 (4): 246—58.
24. Li, C., Lan, Y., & Jiang, R. (2017). Molecular and Cellular Mechanisms of Palate Development. *Journal of Dental Research*, 96(11), 1184–1191. doi:10.1177/0022034517703580.
25. Li, J.Y., Yuan, Y, He, JZ, Feng, JF, Han, X, Jing, JJ, Ho, TV, Xu, J, Chai, Y. 2018. Constitutive activation of hedgehog signaling adversely affects epithelial cell fate during palatal fusion. *Dev Biol*. 441(1):191–203.
26. Maarse W., Rozendaal A.M., Pajkrt E., Vermeij-Keers C., Mink van der Molen A.B., van den Boogaard M.J. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *J. Med. Genet*. 2012; 49 (8):490—8.
27. Martelli D.R., Coletta R.D., Oliveira E.A., Swerts M.S., Rodrigues L.A., Oliveira M.C. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2015; 81 (5): 514—9.
28. Noda, K, Mishina, Y, Komatsu, Y. 2016. Constitutively active mutation of ACVR1 in oral epithelium causes submucous cleft palate in mice. *Dev Biol*. 415(2):306–313.
29. Omoumi, A., Wang, Z., Yeow, V. et al. Fetal polymorphisms at the ABCB1-transporter gene locus are associated with susceptibility to non-syndromic oral cleft malformations. *Eur J Hum Genet* 21, 1436-1441 (2013). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.25>.
30. Padula, A. M., Yang, W., Schultz, K., Lee, C., Lurmann, F., Hammond, S. K., & Shaw, G. M. (2021). Gene-environment interactions between air pollution and biotransformation enzymes and risk of birth defects. *Birth Defects Research*, 113(9), 676–686. doi:10.1002/bdr2.1880.
31. Pan X, Wang P, Yin X, Liu X, Li D, Li X, Wang Y, Li H, Yu Z. Association between Maternal MTHFR Polymorphisms and Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in Offspring, A Meta-Analysis Based on 15 Case-Control Studies. *Int J Fertil Steril*. 2015 Jan-Mar;8(4):463-80. doi: 10.22074/ijfs.2015.4186. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25780529; PMCID: PMC4355933.
32. Pan Y, Zhang W, Ma J, Du Y, Li D, Cai Q, Jiang H, Wang M, Zhang Z, Wang L. Infants' MTHFR polymorphisms and nonsyndromic orofacial clefts susceptibility: a meta-analysis based on 17 case-control studies. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2162–9.
33. Sandy J.R. Molecular, clinical and political approaches to the problem of cleft lip and palate. *Surgeon*. 20013; 1 (1): 9—16.
34. Setó-Salvia N., Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: association with other common anomalies. *Eur. J. Med. Genet*. 2014; 57 (8): 381—93.
35. Stanier P., Pauws E. Development of the lip and palate: FGF signalling. *Front. Oral. Biol*. 2012; 16: 71—80.
36. Stuppia L., Capogreco M., Marzo G., Rovere D.L., Antonucci I, et al. Genetics of Syndromic and Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg*. 2011;2(5):1722-1726.
37. Taib B.G., Taib A.G., Swift A.C., van Eeden S. Cleft lip and palate: diagnosis and management. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2015; 76 (10): 584—91.
38. Tang M.Y., Chao S.Y., Leung W.Y., Liu K.W., Fung P.G., Chan H.B. Routine screening ultrasound in children with cleft palate and/or lip: a single center experience. *J. Craniofac. Surg*. 2016; 27 (1): 29—31.
39. Tettamanti L, Avantiaggiato A, Nardone M, Palmieri A, Tagliabue A. New insights in orofacial cleft: epidemiological and genetic studies on italian samples. *Oral Implantol (Rome)*. 2017 Apr 10;10(1):11-19. doi: orl/2017.10.1.011.
40. Yuan Q, Blanton SH, Hecht JT. 2011. Genetic causes of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Adv Otorhinolaryngol* 70:107–113.