

# Científico chileno describe cómo se produce el labio leporino en Nature

La investigación da cuenta de cómo distintos factores genéticos y ambientales producen esta malformación craneal durante el desarrollo embrionario.



► “Reunimos estos factores genéticos y ambientales y vimos que al combinarse los dos es cuando se produce el labio leporino”, dice un investigador.

## Francisco Corvalán

Lo que se sabía antes sobre las causas del labio leporino y paladar hendido era bastante confuso. Se conocía que existían factores genéticos que pasaban de los padres al hijo o hija que podría producir esta malformación craneal. Sin embargo, en las mismas familias habían hermanos que eran totalmente normales, siendo que en algunos casos los dos padres tenían labio leporino. Si eso hubiese sido sólo un factor genético, todos sus hijos tendrían que haber nacido con labio leporino, y eso no siempre pasaba.

Por otro lado, se sabía que cuando la madre fumaba durante el embarazo, o cuando tenía estrés, diabetes o algún grado de desnutrición durante los primeros meses de gestación, el bebé tenía altas probabilidades de desarrollar esta condición. Pero, de nuevo, se han observado a madres que hacían exactamente lo mismo y sus hijos o hijas no desarrollaban la malformación. ¿Qué determina, entonces, que un bebé no pueda

desarrollar la formación de sus huesos craneales y nazca con labio leporino o paladar hendido? Un científico chileno dice que logró dar con la respuesta.

Un reciente estudio liderado por el académico e investigador de Neurobiología Celular y del Desarrollo de la University College London, Roberto Mayor, demostró que el labio fisurado o paladar hendido surge de factores genéticos combinados con factores de riesgo inflamatorios experimentados durante el embarazo, tales como el tabaquismo, diabetes, estrés, u cualquier otra afección que provoque inflamación. La investigación fue realizada en conjunto con científicos de Brasil y el Reino Unido, y fue recientemente publicada en la revista Nature Communications.

“No se podía entender estas dos fuentes de información por sí solas. Reunimos estos factores genéticos y ambientales y vimos que al combinarse los dos es cuando se produce el labio leporino. Eso nos permitió explicar este misterio, y explicar por qué habían

familias que a pesar de tener los factores genéticos, esos niños no nacieron con labio leporino”, explica Roberto Mayor, quien también está adscrito al Centro de Biología Integrativa de la Universidad Mayor.

Genéticamente hablando, se presentan altas probabilidades de gestar un bebé con labio leporino cuando los niveles de la proteína e-cadherina –que funciona como “pegamento” de los huesos craneales en su formación– son bajos. A esto también influyen factores inflamatorios que promueven con más fuerza esta malformación craneal.

“Nuestro labio se forma por células que durante el desarrollo embrionario están en la parte trasera de la cabeza, y migran y se fusionan en la parte delantera. Eso es el desarrollo normal, y el labio leporino se origina cuando estos grupos de células no logran fusionarse. Para que se fusionen y esas células migren se requiere una especie de “pegamento” entre las células. Ese pegamento es la molécula e-cadherina”, detalla el investigador.

Cuando existe, entonces, una mutación en la e-cadherina, ya sea porque los niveles de estas moléculas no son los suficientes para “pegar” las células, se produce el labio leporino y/o paladar hendido.

Sin embargo, lo más novedoso e inesperado ocurrió cuando durante la investigación se dieron cuenta que la inflamación también afecta directamente los niveles de esta proteína e-cadherina. “Ahí es donde se reúnen estos dos factores: la genética y la actividad del gen de la e-cadherina, y la inflamación que afecta los niveles de cuánta de esta proteína hay”, comenta Mayor.

El feto, independiente del mecanismo por el cual se gatilla la inflamación, va a responder de la misma manera. Todos estos factores que generan la inflamación tienen una vía común, que confluyen en estos factores ambientales que gatillan labio leporino. Mayor comenta que hasta ahora no es posible jerarquizar si el tabaquismo, el estrés, la

SIGUE ►►



► “Este estudio permite por primera vez en la historia prevenir esto (labio leporino)”, afirma un investigador.

**SIGUE ►►**

diabetes, la desnutrición u otro factor promueve más o no la inflamación y, por consecuencia, la formación de labio leporino.

Además, el científico chileno agrega que si sólo existe una mutación que afecte los niveles de e-cadherina, estos no son lo suficientemente bajos como para producir labio leporino. “Y si uno tiene inflamación, los niveles de e-cadherina bajan también, pero no lo suficiente como para afectar por sí sola esta malformación”.

La combinación de estos dos factores, tanto la mutación genética como la inflamación del organismo, provoca que los niveles de la e-cadherina sean tan bajos que no permita que las células se fusionen en el desarrollo embrionario. Con esto se pudo demostrar el mecanismo que provoca el labio leporino en el desarrollo embrionario.

**¿Cómo se produce el labio leporino?**

El labio fisurado, con o sin paladar hendi-

do, es la malformación craneofacial más común que se observa al nacer y afecta a 1 de cada 700 nacidos vivos. Puede tener consecuencias devastadoras para los infantes y sus familias, ya que los bebés pueden experimentar dificultades para alimentarse, hablar y escuchar, y pueden tener un mayor riesgo de infecciones del oído y problemas dentales.

Son orificios o hendiduras en el labio superior, en el techo de la boca o en ambas partes. El labio leporino y la hendidura del paladar se producen cuando las estructuras faciales de un feto no se cierran por completo.

Tener un bebé que nació con estos defectos puede resultar angustiante, pero el labio leporino y la hendidura del paladar se pueden corregir. En casi todos los bebés, se puede hacer una serie de cirugías para restaurar el funcionamiento adecuado y obtener una apariencia más normal, con una cantidad mínima de cicatrices. Sin embargo, con Roberto Mayor afirma que el desa-

rollo de su estudio podría permitir una detección temprana de riesgo de que un feto desarrolle esta malformación, y de alguna manera prevenir esto mediante antiinflamatorios.

“Las madres embarazadas podrían hacerse un test genético, que es muy barato y muy fácil, pero es también importante que personas no embarazadas y con antecedentes de familiares con labio leporino se pueden hacer el test genético también, y ver si tienen esta mutación en el gen de la e-cadherina o no. Eso es tan importante porque este problema de labio leporino ocurre tan temprano en el desarrollo que muchas madres no saben que están embarazadas a tal punto del desarrollo de esta malformación”, proyecta.

A pesar de eso, Mayor reconoce que no se puede saber tan temprano en el embarazo si un bebé viene con labio leporino. Pero si la madre tiene la mutación del gen que produce la proteína e-cadherina, un test genético podría prevenir que se forme. “Este

estudio permite por primera vez en la historia prevenir esto”, destaca el científico chileno.

Las proyecciones de este estudio abre varios frentes, según detalla el investigador. “El primero, que es más de ciencia básica, es tratar de entender por qué se requiere esta e-cadherina para que no se forme el labio leporino. Parece que es más simple que un simple “pegamento”, pero estamos trabajando para saber eso”.

La otra parte apunta a que con este descubrimiento se podrían desarrollar terapias génicas y celulares para mejorar los niveles de la proteína que ayuda a “pegar” las células en el desarrollo embrionario. “Pero si eso falla, y si además sabemos que el labio leporino se produce por la falta de la proteína e-cadherina, uno podría con terapia celular reemplazar estas células y por tanto curar el labio leporino”. Una posible cura ante esta afección que representa aproximadamente al 15% de las malformaciones congénitas. ●