



LA EPIGENÉTICA Y LA VÍA NOTCH EN EL ORIGEN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Autores: Dra. Cynara Mirón Folgoso¹, Dra. Vivian Garcés Ortiz², Est. Roberto Breijo Mirón³

¹ Especialista de primer Grado en Medicina General Integral y Embriología clínica. Master en Asesoramiento Genético. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

² Especialista de primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Medicina Natural y Tardicional. Profesora Asistente.

³ Estudiante de 4to año de Medicina. Alumno ayudante de Imagenología.

Correo: cynara.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La secuenciación del genoma humano ha sido uno de los logros más importantes en la historia de la ciencia. Sin embargo, los científicos de todo el mundo comienzan a percatarse que conocer la información genética no es suficiente para comprender las diferentes manifestaciones fenotípicas.

Objetivo: Caracterizar los mecanismos epigenéticos relacionados con la vía de señalización Notch y la aparición de defectos congénitos.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en el período comprendido de diciembre del 2022 a marzo del 2023.

Conclusiones: La vía Notch controla el destino celular, mantiene la proliferación, apoptosis y diferenciación. La alteración en la expresión o función de los genes ya sea por mecanismos epigenéticos o por mutaciones está directamente asociada con el origen de defectos congénitos. En la presente investigación fueron consultadas 32 referencias bibliográficas, entre libros, revistas y sitios de internet, de ellas el 62.5 % con menos de cinco años.

Palabras clave: Mecanismos epigenéticos, señalización Notch, defectos congénitos



INTRODUCCIÓN

La secuenciación del genoma humano ha sido uno de los logros más importantes en la historia de la ciencia. Sin embargo, los científicos de todo el mundo comienzan a percatarse que conocer la información genética no es suficiente para comprender las diferentes manifestaciones fenotípicas, ya que la manera en que la secuencia de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) se traduce en un fenotipo determinado no depende solamente del genotipo de la persona, sino de la interacción con diferentes factores ambientales, y aquí es donde los mecanismos epigenéticos vienen a desempeñar un papel fundamental. ¹

Cada individuo posee una información genética o genoma único que está presente en cada una de las células que componen el organismo. Esta información que alberga la molécula de ADN viene determinada por la secuencia específica de los nucleótidos. No obstante, la secuencia de ADN no es el único factor que puede determinar o modular la función y actividad de los genes, la expresión de los mismos está determinada por la Epigenética. ² El término epigenética fue acuñado en 1937 por Conrad Waddington como "las interacciones causales entre genes y sus productos que dan lugar al fenotipo". ³

Epigenética significa literalmente «por encima de la genética». La definición más común es: «Estudio de los cambios reversibles y heredables de la expresión génica, que no conllevan alteraciones en la secuencia del ADN y que no siguen las leyes mendelianas. ¹

Cabe mencionar que, aquí, herencia no se refiere a cambios heredables de padres a hijos, sino a mantener la memoria epigenética y la integridad del genoma en cada división para preservar la identidad celular. Por lo tanto, el desarrollo de un organismo surge de la combinación de información genética y epigenética. ¹

La regulación genética no está sujeta solamente a la expresión de la cadena de nucleótidos que forman el ADN, sino a un complejo entramado de proteínas, metilaciones del ADN, reorganización de la cromatina y regulación por Ácido Ribonucleico no codificante (ARNnc) que interactúan entre sí para variar o alterar el proceso estándar de transformación ADN a proteína. ^{1,4}



Notch es una vía de señalización yuxtacrina con un funcionamiento unidireccional desde la membrana hasta el núcleo; está relacionada con una enorme diversidad de procesos del desarrollo embrionario, y su disfunción está implicada en el origen de muchos defectos congénitos. ^{1, 5}

Cada año, 7,9 millones de neonatos sufren algún tipo de defecto congénito con origen total o parcialmente genético; aproximadamente 3,3 millones de niños menores de cinco años fallecen debido a anomalías congénitas y 3,2 millones de los que sobreviven lo hacen con discapacidad de por vida. La Organización Mundial de la Salud calcula que, cada año, 276.000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida por esta causa. ^{6,7}

Los defectos congénitos son la segunda causa de mortalidad neonatal e infantil a nivel mundial y en niños menores de 5 años en las Américas. ^{8,9} El 3 % de los niños que nacen en Estados Unidos tienen algún tipo de defecto congénito importante, siendo una de las principales causas de mortalidad infantil en este país. ¹⁰

En Cuba durante el año 2021, el número de defunciones por malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas fue de 92 menores de un año, para una tasa de 0.9 por 1 000 nacidos vivos, con predominio de los defectos del sistema circulatorio. ¹¹

En Camagüey en el año 2021 existe una baja tasa de mortalidad infantil asociada a defectos congénitos con un registro de 0,5 por cada 1000 nacidos vivos, igual a la media nacional. ¹²

Dado que los mecanismos epigenéticos y la vía Notch han cobrado cada vez más importancia debido a la creciente asociación con la aparición de defectos congénitos, así como por su impacto en la salud de generaciones futuras, es la razón que motiva a los autores a realizar la presente investigación.

OBJETIVOS

General

Caracterizar los mecanismos epigenéticos relacionados con la vía de señalización Notch y la aparición de defectos congénitos.

Específicos

1- Describir los mecanismos epigenéticos.



2- Mencionar las principales funciones de la vía Notch.

3- Explicar el origen de algunos defectos congénitos como resultado del fallo en la vía de señalización Notch y los mecanismos epigenéticos.

DESARROLLO

Durante mucho tiempo se restó importancia a la epigenética, y se formó una idea muy arraigada al respecto de los genes, en el que se les daba el papel protagónico a estos y se describía que tanto el fenotipo y el desarrollo estaban determinados por ellos. Sin embargo, ya en las últimas décadas se hace necesario retomar la perspectiva de la epigenética y se vuelve a incluir en el análisis del desarrollo del hombre.¹³ De ellos, el mecanismo epigenético estudiado en mayor profundidad, dada la gran disponibilidad de técnicas para estudiarlo y su repercusión directa sobre la actividad génica es la metilación del ADN, proceso que ocurre de forma normal y es esencial para el desarrollo normal, la inhibición de expresión de ciertos genes, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X.^{1,15} En general, considera Taboada y col.^{1,3} que el patrón de metilación del genoma en células somáticas diferenciadas es estable y heredable; pese a esto, se ha documentado reprogramación de los patrones de metilación durante los estadios del desarrollo en células germinales y la etapa de preimplantación. Las células germinales primordiales sufren una demetilación genómica, mientras las células germinales maduras están hipermetiladas en comparación con las células somáticas.

Se ha estimado que entre el 6 y el 8 % de islas CpG están metiladas en el ADN genómico del cerebro, de la sangre, del músculo y del bazo, y se ha observado además metilación de islas CpG en genes tejido-específico importantes para el desarrollo, lo que sugiere un mecanismo programado de metilación del ADN.¹

Coincide López² con Luna y col.¹⁶ que las metilaciones del ADN constituyen marcas epigenéticas que lo modifican y pueden heredarse por la madre o el padre a la descendencia, esto se conoce como impronta genómica donde sólo un alelo de cada gen es transcripcionalmente activo y el otro es silenciado, lo cual se establece en la línea germinal de cada progenitor durante la gametogénesis y se mantiene a través del desarrollo somático de la descendencia. Las marcas epigenéticas de cada línea germinal pueden



controlar el silenciamiento o activación alelo-específica de muchos genes vecinos.

También se ha descrito que otra modificación de las histonas, la sumoilación, que consiste en la adición de una pequeña proteína reguladora relacionada con la ubiquitina, de aproximadamente 100 aminoácidos que puede regular la actividad de componentes nucleares claves. Estos elementos muestran que la vía de señalización Notch es altamente sensible a las modificaciones de la cromatina y de las histonas, procesos epigenéticos que contribuyen a la especificidad de genes diana que desempeñan un papel fundamental en el proceso de desarrollo embrionario. ¹

La adición de grupos metilo a las histonas se producen en las fases iniciales del silenciamiento transcripcional, proceso que es intensificado posteriormente por la metilación del ADN; precisamente, los cambios en la conformación de la cromatina son otro importante mecanismo epigenético, que no solo impacta en la expresión génica, sino también en muchos otros procesos biológicos. Las modificaciones en la cromatina actúan en una forma coordinada y ordenada para regular diferentes procesos celulares, como la transcripción, la replicación y la reparación del ADN. ^{1,6}

Luna ¹⁶ y Jouve ¹⁸ plantean que otro tipo de modificaciones epigenéticas son las determinadas por los llamados ARN de interferencia (RNAi), micro RNA o ARN no codificante (ncRNA). Se trata de pequeñas moléculas de ARN, de aproximadamente 20 bases nucleotídicas que, bien directamente u organizados en complejos llamados RISC (RNA-induced silencing complex), son capaces de interferir en la expresión de determinados genes o regiones del genoma.

Muchos de los nucleótidos del ncARNs se unen a la región promotora de un ARN mensajero e interfieren con su procesamiento normal y, consecuentemente, provocan el silenciamiento de la expresión de los ARN mensajeros. ³

Es importante señalar que durante el desarrollo embrionario los genes se van expresando en cascada, dependiendo del momento y lugar que ocupa cada célula en el embrión o el feto en desarrollo. Los genes reguladores dirigen qué tipo de genes estructurales deben expresarse, de acuerdo con los estados



de relajación o compactación mediados por las modificaciones epigenéticas y los factores de transcripción. ¹⁶

Existen patrones epigenéticos reversibles, transitorios y circadianos, controlados por el remodelado de la cromatina, que son sensibles a los factores ambientales. Particularmente importante en el programa epigenético es el estado nutricional de la madre durante el embarazo y la lactancia. El estado nutricional de la madre durante la gestación puede influir en el desarrollo embriológico y modular su fenotipo, aun sin afectar su secuencia normal de nucleótidos, mediante diferentes mecanismos epigenéticos. ²⁰

Está claramente demostrado que el ácido fólico (AF) desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del programa de desarrollo embrionario, y su deficiencia implica además de consecuencias hematológicas la aparición de diferentes defectos congénitos. El AF es esencial para la síntesis de novo de precursores de nucleótidos, y además tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ADN, necesario para el proceso de morfogénesis. La cascada de reacciones que ocurren en la vía metabólica del AF garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína, y logra la formación de la metionina y de la SAM, el mayor donante intracelular de grupos metilo. ^{3,4}

Es criterio de los autores de la investigación que durante la etapa preconcepcional y prenatal es de vital importancia el consumo del ácido fólico para la prevención de los defectos congénitos así como lograr un adecuado desarrollo embrionario.

Taboada ³ confirma como hipótesis que un estado de desnutrición de aporte inadecuado de AF podría originar un defecto de cierre del tubo neural (DTN). El aporte suficiente de AF permite que la neurulación del cerebro y de la médula espinal, que ocurre entre los días 21 y 28 después de la concepción en los humanos, se lleve a cabo en forma correcta. La capacidad epigenética del AF, lograda mediante la adición de radicales metilos en los islotes CpG, regula dicho proceso y con ello disminuye la incidencia de DTN. Se plantea la capacidad del AF de inducir modificaciones epigenéticas a través de la modificación de histonas y de acción mediante ncRNAs o de micro RNAs.

El AF desempeña un papel fundamental en el metabolismo monocarbonado que produce pirimidinas y purinas para la síntesis del ADN y para la



generación de SAM, que es un donante universal de grupos metilos que regula diversos procesos epigenéticos; por ejemplo, la enzima histonametiltransferasa usa los grupos metilos para inducir marcas epigenéticas.^{3,4}

Estudios recientes han mostrado que una dieta deficiente en donantes de grupos metilo provoca cambios en los niveles de metilación de los residuos de lisina y arginina en las histonas H3 y H4, y que diferentes minerales, como el níquel y el cromo, inducen cambios en los patrones de metilación de las histonas H3K4, H3K9 y H3K27, que ocasionan diferentes grados de toxicidad y de efectos teratogénicos en ratones.^{1,3}

Algunos estudios experimentales y clínicos han demostrado que el fenómeno de la no disyunción está asociado a una inestabilidad cromosómica, y ella está relacionada con una hipometilación del ADN. En un experimento realizado con células de plantas y animales, donde se indujo una hipometilación del ADN tratándolo con 5-azacitidina, se observó inestabilidad cromosómica.^{22,23}

La vía de señalización Notch desempeña un papel importante en el desarrollo del período embrionario, donde se producen numerosas diferenciaciones tisulares (histogénesis), aparecen los esbozos de la mayor parte de los órganos (organogénesis) y se gesta la forma definitiva del embrión (morfogénesis). Resulta fundamental para que las capas germinales den origen a los tejidos que constituyen un organismo multicelular y controla críticamente las decisiones del destino celular en numerosos tejidos, incluyendo el mantenimiento de nichos de células madre y los procesos de proliferación, apoptosis y diferenciación.^{24,25,26}

Esta vía interviene en la neurogénesis, hematopoyesis y vasculogénesis. Específicamente Notch 2 en la morfogénesis dental, Notch 3 en la neurogénesis y adipogénesis, y Notch 4 en el desarrollo vascular, renal y hepático.^{25,26}

Cualquier desregulación de la función de Notch, como consecuencia de mutaciones en cualquiera de los múltiples genes involucrados en esta vía, puede inducir a que ocurran malformaciones congénitas.²⁷

La aparición de un tipo específico de malformación congénita depende del mecanismo del desarrollo que esté involucrado; así, las alteraciones de la



motilidad celular afectan la posición o la orientación final de los órganos. La ausencia de apoptosis hace que persistan estructuras que normalmente desaparecen. Las inducciones defectuosas provocan la agenesia o duplicación de estructuras o de órganos, y las diferenciaciones fallidas llevan a la síntesis de proteínas anormales, lo cual altera la morfología y la función de los tejidos.

28

Durante el desarrollo normal del paladar, se ha detectado la expresión de varios genes componentes de la vía de señalización Notch. Las mutaciones inducidas en ellos, como Jagged 2 y Hes 1, en modelos animales como el ratón, han mostrado alteraciones en el desarrollo de varias estructuras craneofaciales, como paladar, dientes, maxilares, base y bóveda craneal. ^{28,}

29

Uno de los síndromes monogénicos que cursa con alteraciones en el desarrollo de estructuras craneofaciales es el de Hajdu-Cheney, que se transmite con una herencia autosómica dominante. El fenotipo craneofacial de estos pacientes incluye el dismorfismo facial, micrognatismo, deficiente cierre de suturas craneales y formación de huesos wormianos. ⁽²⁹⁾

Los pacientes con este síndrome presentan una mutación puntual en el exón 34 del gen Notch 2, lo que genera un defecto en la síntesis del dominio PEST de la región intracelular de la proteína Notch 2. El dominio PEST está involucrado en la ubiquitinación y degradación de la porción intracelular del receptor Notch; por tanto, la ausencia de este dominio permite que la activación de la vía Notch no sea regulada adecuadamente. ³⁰

Otro síndrome malformativo que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante es la displasia arteriohepática o síndrome Alagille, que debido al efecto pleiotrópico del gen afecta el sistema hepático, cardíaco, esquelético, renal, oftalmológico y el desarrollo facial. Este síndrome es causado predominantemente por una haploinsuficiencia del gen Jagged 1; sin embargo, en algunos pacientes se han identificado mutaciones en el gen Notch 2. Este síndrome fenotípicamente se caracteriza por un patrón dismórfico craneofacial que incluye: frente ancha, barbilla puntiaguda, punta de la nariz bulbosa, hipoplasia del tercio medio facial, que proporciona una apariencia facial de triángulo invertido, y craneosinostosis ocasional. ³⁰



La delección de Jagged 1 en células de la cresta neural craneal en un ratón Wnt1-cre; Jag1 Flox/Flox permite obtener el fenotipo de hipoplasia del tercio medio facial; los investigadores plantean que su etiología en estos ratones es consecuencia de una proliferación celular reducida de las células de la cresta neural en el tercio medio facial, aberrante vasculogénesis y deficiente producción de matriz extracelular en los procesos palatinos, asociados con un crecimiento anormal de la región facial.^{20,30}

La neurulación está constituida por los procesos embriogénicos que intervienen en la formación de la placa neural, de los pliegues neurales, y en el cierre de estos últimos, para formar el tubo neural. La creación y el desarrollo subsiguiente del tubo neural primitivo pueden definirse en términos de gradientes de influencias inductivas, donde los genes de la vía Notch tienen una importancia especial en regular la competencia de una célula a reaccionar a las señales inductoras que provienen de dentro del tubo neural y de los otros tejidos embrionarios circundantes; por otra parte, la vía Notch inhibe la diferenciación neural en muchos linajes celulares.³¹

Infarcts and Leukoencephalopathy), es una enfermedad cerebrovascular hereditaria que ocasiona un declive cognitivo y demencia. Se trata de una enfermedad vascular sistémica que afecta pequeños vasos y se transmite de forma autosómica dominante. La enfermedad está ligada a una mutación del gen Notch 3 en el punto cromosómico 19p13, proteína relacionada, además, con la diferenciación de los adipocitos durante el desarrollo.^{29,32}

Finalmente es criterio de los autores del presente trabajo que conocer la constitución genética de un individuo no es suficiente, si no conocemos el medio que le rodea y las posibles marcas epigenéticas como resultado de esta constante interacción.

CONCLUSIONES

Los mecanismos epigenéticos son continuos, dinámicos y están involucrados en el desarrollo normal del ser humano, destacándose dentro de ellos las metilaciones del ADN, modificaciones de las histonas y la regulación por ARN no codificante.



La vía de señalización Notch desempeña un papel clave para regular el destino celular, crecimiento, proliferación y la muerte celular programada durante el desarrollo.

La alteración en la expresión o función de los genes ya sea por mecanismos epigenéticos o por mutaciones está directamente asociada con el origen de defectos congénitos y tienen importantes implicaciones en la implementación de estrategias para la prevención de estos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Taboada Lugo N, Herrera Martínez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. *Medicent Electrón* [Internet] 2018 [citado 12 Abr 2023]; 22(3): [aprox 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82260>

2-López López M, Ortega Vázquez A. Epigenética. *Revista de la Academia Mexicana de Ciencias* [Internet]. 2022 [citado 12 Abr 2023];73(4): 6-12. Disponible en: <https://www.revistaciencia.amc.edu.mx>

3-Taboada Lugo N. Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Acta Médica del Centro* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2023];13(1): 439-454. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s2709-7979272019000100439&Ing=es.Epub30-Sep-2019

4-Chin Chan M, Maldonado Velázquez MG. Contaminación y epigenética: ¿nuestras experiencias afectan la salud de nuestros hijos?. *Revista Digital Universitaria* [Internet]. 2018 [citado 19 Abr 2023];19(1) : [aprox 13 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2018.v19n1.a2>

5-Castro Larios LA. Efectos de la pérdida de función de la vía Notch en el desarrollo craneofacial de embriones de pollo (*Gallus gallus*). Estadios HH18 y HH21. [Tesis Doctoral]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2018. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://repositorio.una.edu.co/handle/unal/69251&ved=2ahUKEwjNkomhxvXwAhWkgAKHYkfa_sQFjABegQIBBAC&usq=AOvVaw3fNzMpS6VLZ3P_jaKzo22X



- 6- Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Protocolo de vigilancia en salud pública. Defectos congénitos. Oct 2018. Disponible en: www.ins.gov.co
- 7- Mazzi Gonzales de Prada E. Defectos congénitos. Rev. bol. ped. [Internet]. 2015 [citado 2022 Ene 20]; 54(3): 148-159. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000300006&lng=es.
- 8-PAHO. Boletín informativo. Malformaciones congénitas. Junio 2015. Disponible en: http://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=datos-y-estadisticas&alias=711-bole-tin-informativo-malformaciones-congenitas&Itemid=235.
- 9-Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N° 370. Abril de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
- 10- Durán P, Liascovich R, Barbero P, Bidondo M P, Groisman B, Serruya S, de Francisco L A, Becerra-Posada F, Gordillo Tobar A. Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. *Revista panamericana de salud pública*. [Internet]. 2019 [citado 2019 Dic 23]. *Disponible en:* <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.44>
- 11- República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2021 [en línea]. La Habana 2021 [citado 10 de marzo 2022]. ISSN: 1561-4433.
- 12- MINSAP. Registro provincial estadístico, Camagüey: Sectorial Provincial de salud; 2021
- 13-Blanco Pereira ME, Gonzáles Gil A, Luna Ceballos EJ, Almeida Torre L, TorresDel Valle FD, Bethencourt Herrera EA. Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2019 [citado 28 Mar 2023]; 41(4): [aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92076>
- 14- Bassols J, Carreras Badosa G, Prats Puig A, Xargay Torrent S ,López Bermejo A. Papel de la epigenética en el crecimiento del niño pequeño para la edad gestacional. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [Internet].2021[citado 10 de abril 2023]; 12(2):39-47. Disponible en: <https://www.pulso.com>.
- 15- Bermúdez Garcell AJ, Bienvenida Serrano NB, Gámez Ginés R. Mecanismos básicos de la epigenética.ccm [Internet].2020 [citado 10 de abril 2023];24(1):301-320.Disponible



en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15604381202000100301&Ing=es

16- Luna Ceballos EJ, Castro López M, León Luna D. La epigenética en el curso de la vida: un reto en la formación continua del personal de salud. *Revista Médica Electrónica*. [Internet]. 2020 [citado 20 feb 2023]; 42(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242020000101669

17- *Sánchez Serrano SL, Lamas M*. Epigenética: un nuevo lenguaje, un nuevo destino. *CIENCIA ergo-sum*. [Internet]. 2018 [citado 20 feb 2023]; 6(2): 105-110. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/elresidente>

18- Jouve Barreda N. LA EPIGENÉTICA. SUS MECANISMOS Y SIGNIFICADO EN LA REGULACIÓN GÉNICA. *Cuadernos de Bioética* [Internet]. 2020 [citado 20 feb 2023]; 31(103): 405-419. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es>

19- Campos Casal FH. Epigenética: la lectura entre líneas del código genético. *Rev. Agron. Noroeste Argent.* [Internet]. (2018) [citado 20 feb 2023]; 38 (2): 69-103. Disponible en: <https://ranar.faz.unt.edu.ar>

20- Prados Siles IM. La ruta de señalización Notch en hematopoyesis: comparación de la función de Notch1 en células madre fetales y adultas [Tesis Doctoral]. Sevilla, España: Universidad Pablo de Olavide; 2013. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis%3Fcodigo%3D84929%26orden%3D1%26info%3Dlink&ved=2ahUKEwjelNSxx_XwAhXQneAKHYI8A5wQFjAAegQIAxAC&usq=AOvVaw0j3T9H-bEGw4Bjvqbu_AHz

21- Mazzi Gonzales de Prada E. Defectos congénitos. *Rev. bol. ped.* [Internet]. 2015 [citado 2022 Ene 20]; 54(3): 148-159. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000300006&Ing=es.

22- Taboada Lugo Noel. La vía de señalización Notch en el origen de algunas malformaciones congénitas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2018 Sep [citado 2021 diciembre 23]; 44(3): 1-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000300010&Ing=es

23- Li X-Y, Zhai W-J, Teng C-B. Notch Signaling in Pancreatic Development. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2016 [citado 2021 diciembre 10]; 17(1). <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/48>



24-Arteaga Martínez SM, García Peláez M I. Embriología humana y biología del desarrollo. México: Editorial Médica Panamericana; 2013. Disponible en: <http://booksmedicos.org>

25-Castro Larios LA. Efectos de la pérdida de función de la vía Notch en el desarrollo craneofacial de embriones de pollo (*Gallus gallus*). Estadios HH18 y HH21. [Tesis Doctoral]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2018. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/69251&ved=2ahUKEwjNkomhXvXwAhWkg- AKHYkfA_sQFjABegQIBBAC&usg=AOvVaw3fNzMpS6VLZ3P_jaKzo22X

26- Wang L, Song G, Liu M, Chen B, Chen Y, Shen Y, et al. MicroRNA-375 overexpression influences P19 cell proliferation, apoptosis and differentiation through the Notch signaling pathway. Intern J Mol Med. [Internet]. 2016[citado 2021 diciembre 10]; 37(1):47-55. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/37/1/47>

27- Serrano Coll HA. Papel de la vía de señalización Notch en la diferenciación de las células inmunes. CES Med [Internet] 2017 [Citado 2021 diciembre 12]; 31(2): 155-162. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/4034>

28-Guruharsha KG, Kankel MW, Artavanis-tsakonas S. The Notch signalling system: recent insights into the complexity of a conserved pathway. Nat Publ Gr [Internet]. 2018 [citado 2022 diciembre 10]; 13(9):654–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3272>

29- Carbonel BA. Rol de la vía de señalización Notch durante el desarrollo de estructuras craneofaciales. Rev Fac Odontol Univ Antioq [Internet]. 2014 [citado 2021 diciembre 10]; 26(1): 164- 179. Disponible en: www.scielo.org.co/scielo.php?script=s_arttext&pid=S0121-246x2014000200011

30-Rangarajan A, Talora C, Okuyama R, Nicolas M, Mammucari C, Oh H, et al. Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. EMBO J 2021; 20:3427-3436. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11432830/>



31- Moore KI, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología Clínica. 9na ed. Madrid: Elsevier; 2013.

32-Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, van Noort M, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. Nat Genet 2003; 33:416-421. Available from: <https://core.ac.uk>