

Medicent Electrón. 2018 jul.- sep.;22(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos****Epigenetic mechanisms and Notch signalling pathway in the origin of different birth defects****Noel Taboada Lugo, Manuela Herrera Martinez**Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: noeltl@infomed.sld.cu**RESUMEN**

Introducción: los genes codifican para una información potencial, pero la manera en que la secuencia de ADN se traduce en un fenotipo determinado no depende directamente de la secuencia en sí, sino de la interacción con factores ambientales, y aquí es donde los diferentes mecanismos epigenéticos vienen a desempeñar un papel fundamental. La vía de señalización Notch está relacionada con una enorme diversidad de procesos del desarrollo embrionario, y su disfunción está implicada en el origen de muchas malformaciones congénitas.

Objetivo: se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de proveer información actualizada sobre los mecanismos epigenéticos y la vía de señalización Notch en el proceso de desarrollo embrionario y su importancia en la implementación de estrategias para la prevención de diferentes defectos congénitos en humanos.

Métodos: la literatura médica publicada en idiomas español e inglés se recopiló a través de buscadores como PubMed, Medline, Scielo, Lilacs y la biblioteca Cochrane en enero de 2018 usando palabras clave apropiadas.

Conclusiones: el hecho de que las alteraciones epigenéticas, en contraste con los cambios genéticos como las mutaciones, son potencialmente reversibles, tiene importantes implicaciones para la implementación de estrategias para la prevención de diferentes defectos congénitos en humanos.

DeCS: anomalías congénitas/genética, receptores Notch, epigenómica.

ABSTRACT

Introduction: genes encodes a potential information, but the way in which the DNA sequence is translated into a specific phenotype does not depend directly on the sequence itself, but on the interaction with environmental factors and here is where the different epigenetic mechanisms play an important role. Notch signalling pathway is related to an enormous diversity of processes of the embryonic development and its dysfunction is involved in the origin of many congenital anomalies.

Objective: a bibliographic review was aimed at providing updated information on epigenetic mechanisms and Notch signalling pathway in the embryonic process and their importance in the implementation of strategies to prevent different human congenital defects.

Methods: medical literature published in Spanish and English language in January, 2018 was compiled from search engines such as PubMed, Medline, Scielo, Lilacs and Cochrane Library and using appropriate keywords.

Conclusions: the fact that epigenetic alterations are potentially reversible, in contrast to genetic changes as mutations, has important implications for the implementation of strategies to prevent different human congenital defects.

DeCS: congenital abnormalities/genetics, receptors, notch, epigenomics.

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 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 diferentes mecanismos epigenéticos vienen a desempeñar un papel fundamental.¹

El estudio de los sistemas de transducción de señales y de los mecanismos de comunicación intercelular ha experimentado un desarrollo vertiginoso en los últimos años, lo que conduce a la incorporación de nuevos conceptos críticos para poder entender cómo las células reciben y coordinan las señales del entorno y de otras células del mismo organismo, para controlar los procesos de proliferación, de diferenciación, de migración celular o de apoptosis durante la embriogénesis. Por estas razones, los autores se motivaron a realizar la presente revisión con el objetivo de proveer información actualizada sobre los mecanismos epigenéticos y la vía de señalización Notch en el proceso de desarrollo embrionario y su importancia en la implementación de estrategias para la prevención de diferentes defectos congénitos en humanos.

MÉTODOS

La revisión bibliográfica se realizó en enero de 2018, en función de criterios cronológicos y temáticos, tanto para monografías científicas como para artículos publicados en revistas médicas nacionales e internacionales, en versiones impresas o en línea, en los idiomas español e inglés del año 2000 a la fecha. Se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico y se consultaron las bases de datos: PubMed, Medline, Bireme (Scielo, Lilacs y Cochrane). Para la búsqueda de artículos en idioma español se utilizaron palabras claves como: defectos congénitos, mecanismos epigenéticos, epigenética, metilación del ADN, estado nutricional materno y vía de señalización

Notch, mientras que la literatura médica publicada en idioma inglés se recopiló a través de los descriptores: Congenital defects, Epigenetic mechanisms, Epigenetics, DNA Methylation, Maternal nutritional status and Notch signalling pathway. Se seleccionaron aquellos artículos que permitieran el acceso gratuito a textos completos y de acuerdo con su pertinencia, relevancia y fecha de publicación más reciente.

DESARROLLO

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 ácido desoxinucleico (ADN) y que no siguen las leyes mendelianas.»

El primer mecanismo epigenético descrito fue la metilación del ADN, la cual es catalizada por las enzimas DNA metiltransferasas (DNMT), las que transfieren grupos metilo (CH₃) de la S-adenosilmetionina (SAM) al carbono 5' de las citosinas presentes en los sitios llamados islas CPG. Estos grupos metilos quedan proyectados en el surco mayor del ADN y son reconocidos por proteínas de unión a sitios metilados, las cuales interfieren con la unión de los activadores transcripcionales al ADN.

En general, se considera 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 embriones en 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.¹⁻³ A la par con la metilación del ADN, la acetilación y la metilación de las histonas son las marcas epigenéticas mejor caracterizadas. Las histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4) son proteínas que se localizan en el núcleo, alrededor de las cuales el ADN se enrolla para favorecer la compactación de la cromatina. Aunque la metilación del ADN es clave en la regulación transcripcional, modificaciones en las histonas –principalmente en las H3 y H4–, permiten el empaquetamiento de la cromatina y el subsecuente silenciamiento génico.

Las enzimas metiladoras de histonas, denominadas histonas metil transferasas, reclutan diferentes DNMT a los promotores de los genes, las cuales a su vez reclutan enzimas desacetilasas (HDAC) y proteínas morfogénicas óseas MBD, que bloquean el acceso de la maquinaria transcripcional al promotor.³⁻⁴

Este modelo explica por qué la cromatina, que está rodeando un gen transcripcionalmente activo, es tan diferente de la que rodea un gen silenciado por metilación; además, sugiere que 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.⁵

Estos procesos tienen una interdependencia con los complejos de modificación de las histonas, como la metilación, acetilación y la fosforilación. La eucromatina se caracteriza por un alto nivel de acetilación de las histonas; de manera contraria, las histonas deacetilasas son capaces de remover esta marca epigenética y generar represión transcripcional. Las modificaciones postraduccionales de los residuos de lisina en las histonas, fundamentalmente en la histona H3, determinan la formación de las diferentes estructuras de cromatina.^{3,5,6}

La marca funcional de la lisina 9 (K9) de la histona H3 (H3K9) incluye el establecimiento y mantenimiento de la heterocromatina constitutiva y facultativa, el reclutamiento de los complejos represores de la transcripción en los loci de genes activos y la contribución a la formación de cromatina silente inducida por los microRNA sobre los loci normalmente expresados de eucromatina. La heterocromatina constitutiva, mantenida por H3K9, es fundamental para la integridad genómica mediante la prevención de alteraciones en la segregación cromosómica, en la recombinación y replicación del ADN. En células eucariotas, la heterocromatina constitutiva está hipoacetilada, con ausencia de metilación de H3K4, pero en cambio, es rica en ADN metilado, en dimetilación y trimetilación de H3K9 y metilación de H3K27 y H4K20.

La evidencia acumulada apoya la noción de que H3K4, H3K36, y posiblemente H3K79, facilitan la apertura de la configuración de la cromatina para formar eucromatina, que también está asociada con la fosforilación de la serina 10 y la acetilación de la lisina 9 de la histona H3, lo que permite la transcripción activa de los genes.^{4,5}

Aun cuando los mecanismos epigenéticos antes señalados constituyen el soporte o basamento de la epigenética, recientes avances han ampliado los conocimientos sobre este campo de la ciencia, al incluir otros procesos epigenéticos, como el ácido ribonucleico (ARN) no codificante, pequeños ARN, los priones, los efectos de la posición cromosómica y los denominados mecanismos «Polycomb».⁷

El estado nutricional de la madre en el programa epigenético

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.⁵

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. La disponibilidad de diferentes micronutrientes puede resultar en alteraciones en la metilación del ADN y la modificación de las histonas y provocar desregulación en la expresión de los genes que programan el desarrollo corporal.

Diferentes vitaminas y minerales, denominados colectivamente como micronutrientes, tienen una influencia decisiva en la salud de la embarazada y del producto de la concepción. Está claramente demostrado que el ácido fólico (AF) desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del programa de desarrollo embriofetal, y su deficiencia implica –además de consecuencias hematológicas– la aparición de diferentes defectos congénitos.⁸

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.⁹

Resultado de los cambios dinámicos de la regulación epigenética en el desarrollo, y particularmente durante la gametogénesis y la embriogénesis temprana, el epigenoma muestra una labilidad natural que le lleva a responder y adaptarse a factores ambientales de estrés, incluidas las modificaciones nutricionales. Por este hecho, el aporte de suplementos nutricionales alrededor de la concepción o la restricción en la dieta materna de oligoelementos, como el AF, la betaina, la colina, la metionina o la vitamina B12 en modelos de experimentación, han demostrado que afecta el establecimiento de los patrones de metilación del ADN, alterando la expresión genética y el fenotipo de la descendencia.

En fecha tan temprana como 1944, Callender observó una aparente relación entre la deficiencia de AF y una incidencia incrementada de prematuridad. Con posterioridad, en la década de los años 60, otros investigadores confirmaron como hipótesis que un estado de desnutrición de aporte inadecuado de AF podría originar un defecto de cierre del tubo neural (DTN).^{4,10}

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.^{9,10}

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. Además del AF, otros micronutrientes, como la betaina, la colina, la metionina y el zinc son necesarios para la conversión de homocisteína en metionina; los efectos de la deficiencia de estos nutrientes están interrelacionados, pues de la interacción entre ellos se originan diferentes alteraciones epigenéticas del ADN. 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.^{8,9}

Se conoce que la biodisponibilidad de SAM está directamente influenciada por la dieta. 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.

Se describen diversas modificaciones de las histonas influenciadas por los componentes de la dieta, como la carbonización, que se reduce por efectos de la restricción dietética y el envejecimiento, la ubiquitinación regulada por el níquel y otras modificaciones menos conocidas, como la ADP-ribosilación, deiminación o citrulinación, la lisina propionilación y la butirilación.^{2,4,5}

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 y aneuploidías. La trisomía 21 o síndrome Down es la aneuploidía más estudiada en humanos. La separación prematura de las cromátidas hermanas, especialmente de los cromosomas pequeños, es el mecanismo más frecuente en el origen de las aneuploidías.

Se conoce que la avanzada edad materna está estrechamente relacionada con la no disyunción meiótica. A comienzos de la década de los años 30, Penrose describió esta relación, y estudios recientes en ovocitos han mostrado que existe una concordancia directa entre el incremento de errores en meiosis I y la edad materna. Varias hipótesis han tratado de explicar los mecanismos subyacentes de esta relación, que aún no están totalmente esclarecidos; una de las más aceptadas es la denominada «deterioro de la cohesión entre los cromosomas», que se ha relacionado con el incremento de la edad de la mujer, y se considera en la actualidad un mecanismo clave en el origen de las aneuploidías en las madres con avanzada edad materna.

Las conexiones físicas entre los cromosomas homólogos y los centrómeros hermanos durante la meiosis son esenciales en la segregación y dependen de las proteínas llamadas cohesinas, que se unen a los cromosomas durante la fase S del ciclo celular y se degradan en anafase. Otro de los mecanismos causales involucrados está relacionado con la alteración en los procesos de recombinación y la asociación de inestabilidad cromosómica por hipometilación del ADN, lo que hace posible considerar que algunas alteraciones del metabolismo del AF podrían estar relacionadas con la aparición de este síndrome, dado que este participa, tanto en la síntesis como en la metilación del ADN, a través de la vía metabólica de la homocisteína.^{6,11,12}

En una investigación realizada, Wilson y colaboradores concluyeron que la suplementación oral con AF o una dieta rica en folatos, combinada con una suplementación de multivitaminas y micronutrientes, se asoció no solo con una disminución en la incidencia de DTN y otros defectos congénitos, sino también con complicaciones obstétricas.¹³

Diferentes estudios se han realizado para investigar la metilación global o locus específica del ADN en pacientes con DTN. Está bien documentado que la deficiencia de AF incrementa el riesgo de estos defectos congénitos por disminución de la metilación de ADN; los estudios en humanos varían ampliamente en cuanto al diseño, al analizar diferentes subtipos clínicos de DTN, usar diferentes métodos de cuantificación de la metilación o estudiar ADN obtenido de tejidos diferentes. Algunos investigadores se han centrado fundamentalmente en las diferencias de metilación del ADN global, mientras que otros han cuantificado las diferencias de metilación específica en genes improntados, elementos transponibles y genes que codifican para enzimas reparadoras de ADN. Los hallazgos de hipometilación global del ADN sugieren que las alteraciones epigenéticas pueden provocar la disrupción del proceso de cierre del tubo neural. Sin embargo, recientes estudios no encontraron una correlación lineal entre la concentración eritrocitaria de AF y los niveles de metilación del ADN, por lo que los investigadores concluyen que se requieren nuevas investigaciones para una mejor comprensión de la interacción existente entre los niveles de AF, la metilación del ADN y la aparición de DTN.^{10,13,14}

Toriyama y colaboradores utilizaron un modelo animal, y mediante el estudio de células de mamíferos cultivadas, demostraron que la disrupción de la vía de la metilación mediada por el AF afecta el cierre normal del tubo neural y la ciliogénesis, al observar que los embriones con DTN tenían una inadecuada metilación del gen «septina 2», un gen que es clave en la regulación de la estructura y función de las estructuras ciliadas, lo que afecta la formación del complejo de septinas 2-6-7. Estos investigadores concluyeron que el AF favorece el cierre adecuado del tubo neural, al regular la metilación de la septina 2, la cual es fundamental para la formación normal de los cilios durante el desarrollo embriológico temprano.¹⁵

Además de los niveles de AF, se ha estudiado su relación con otros factores nutricionales maternos, como la obesidad exógena sobre los niveles de metilación del ADN. En un estudio realizado para determinar los niveles séricos de AF y los cambios en los patrones de metilación en 2 098 islotos CpG en 91 genes relacionados con el metabolismo del AF y la aparición de DTN, en mujeres con normopeso (con un índice de masa corporal (IMC: 18.5-24.9 kg/m²) y un grupo con obesidad (IMC>30kg/m²) a las que se les administraron 800 µg diarios de AF por ocho semanas, los autores observaron que las concentraciones séricas de AF se incrementaron en ambos grupos (normopesos y obesas), luego de la suplementación con AF.

Sin embargo, las mujeres obesas mantuvieron una relativa baja concentración. Ocurrieron cambios en la metilación de 56 y 99 islotos CpG en respuesta a la suplementación en las mujeres normopeso y obesas, respectivamente.

Un análisis de la ontología de los genes seleccionados reveló una respuesta a la suplementación en 61 procesos biológicos: cinco de ellos se identificaron solamente en mujeres con normopeso, relacionados con el cierre del tubo neural, mientras que en las mujeres obesas se identificaron 13 de los 61 procesos biológicos, incluido el metabolismo del AF, de la vitamina B12 y de procesos relacionados con la metilación del ADN.¹⁶

Papel de la vía de señalización Notch en el desarrollo embrionario

Los receptores Notch interactúan con ligandos específicos y desencadenan una cascada de señales intracelulares que regulan actividades celulares, como: el crecimiento, destino celular, proliferación y la muerte celular programada durante el desarrollo de organismos eucariotas.¹⁷

Los mecanismos específicos que están involucrados en la transcripción Notch-dependiente no son aún bien conocidos; sin embargo, estudios realizados en células de mamíferos han revelado un importante número de cofactores reclutados; estos incluyen la histona acetil transferasa GCN5, así como la enzima Brahma, relacionada con el remodelado de la cromatina. Investigaciones recientes indican que la vía de señalización Notch requiere el reclutamiento de complejos de histona acetilasas e intercambio de variantes de histonas para activar la transcripción. En adición, el gen *BRE1*, un homólogo del gen que codifica en levaduras para la histona 2B ubiquitin ligasa, es crucial para la función de la vía Notch *in vivo* y estimula la transcripción dependiente de Notch.¹⁷⁻¹⁹

Algunos estudios realizados durante el desarrollo embrionario del ratón han revelado la conexión entre mutaciones de diferentes genes de la vía de señalización Notch y la presencia de diferentes malformaciones congénitas craneofaciales, como las hendiduras labio/palatinas, lo que evidencia que esta vía de señalización podría tener un importante papel en la formación de los arcos branquiales, protagonistas en la morfogénesis de la cara y el cuello.²⁰

El estudio de esta vía de señalización implica que su conocimiento integral ayudaría a comprender mejor algunos aspectos de la morfogénesis, puesto que, al actuar como un controlador maestro en el proceso de desarrollo embrionario, ofrece puntos específicos y susceptibles de intervención que posibilitan la prevención de determinadas malformaciones congénitas.^{18,19}

Relación entre el papel de la vía de señalización Notch y los mecanismos epigenéticos en el origen de diferentes malformaciones congénitas

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» (SUMO, por sus siglas

en inglés, de aproximadamente 100 aminoácidos- puede regular la actividad de componentes nucleares claves.^{3,4,21}

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. De igual forma, la sobreexpresión de dos grupos Polycomb, que provocan el silencio transcripcional, incrementan la proliferación celular inducida por Notch y causan la hipermetilación de algunos genes, por lo que emerge como un mecanismo adicional que puede actuar, de conjunto con la vía de señalización Notch, en los diferentes programas de expresión génica.^{5,7,20}

La vía de señalización Notch ha sido objeto de investigación en múltiples áreas, como los procesos de desarrollo de diferentes órganos y tejidos, así como en el origen de diferentes malformaciones congénitas, además de otros trastornos genéticos de origen multifactorial, como las enfermedades comunes del adulto, como el cáncer y la diabetes mellitus, en los procesos inmunes y en la inflamación.²²⁻²⁵

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.²⁰

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.

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.²⁶

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.

El rasgo facial clásico de triángulo invertido se encuentra en un 95 % de los pacientes que son diagnosticados basándose en el fenotipo del conducto intrabiliar hepático. Estos rasgos faciales sugieren que *Jagged 1* participa en la morfogénesis del tercio medio facial; para ello se han utilizado varios modelos animales, como ratón y zebrafish, para modelar las características craneofaciales presentes en el síndrome Alagille.²⁷

El uso del modelo de ratón ha permitido identificar cuál es la función que desarrolla el gen *Jagged1* durante la morfogénesis facial. La delección de *Jagged 1* en células de la cresta neural craneal en un ratón *Wnt1-cre; Jag1 Flox/Flox* permitió obtener el fenotipo de hipoplasia del tercio medio facial; los investigadores plantearon que la etiología de la hipoplasia del tercio medio facial en estos ratones fue una 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

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

proviene 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.^{28,29}

La señalización de la vía Notch regula también la diferenciación celular del proepicardio y del mesodermo pericárdico adyacente. La inhibición de la expresión de Notch en el linaje epicárdico inhibe la formación de las arterias coronarias; además, reduce la proliferación de los cardiomiocitos y el grosor de la pared miocárdica. Se comprobó, a través de experimentos en modelos murinos, que las mutaciones en el gen *Jagged 1* o la inhibición de la señalización Notch provocan distintas cardiopatías congénitas, principalmente de la aorta y el tracto de salida.^{23,30}

La evidencia obtenida de los modelos experimentales revisados indica que los fenotipos cardíacos más frecuentes asociados a defectos de las células de la cresta neural corresponden a la persistencia del tronco arterioso, doble salida ventricular derecha, defectos septales interventriculares y de los aparatos valvulares aórtico y pulmonar, entre otros menos frecuentes.^{30,31}

Por otro lado, las cardiopatías congénitas más prevalentes a nivel mundial incluyen los defectos septales interventriculares y la tetralogía de Fallot, que dentro de sus manifestaciones contempla la comunicación interventricular, la aorta cabalgante y la doble salida ventricular derecha; mientras que, dentro de las más graves, aunque menos frecuentes, se encuentra la persistencia del tronco arterioso, los defectos de los aparatos valvares arteriales, la transposición de grandes vasos y la coartación aórtica; si bien estas dos últimas no se hallan dentro de los fenotipos observados con mayor frecuencia en los modelos experimentales, su manifestación estaría relacionada con alteraciones en el desarrollo de las células de la cresta neural. Estas observaciones sugieren que esta población celular es susceptible de sufrir alteraciones que conducen a defectos congénitos, posiblemente debido a una mayor exposición en sus diferentes estadios de diferenciación y funcionamiento espacio-temporal.³⁰⁻³²

El fenotipo clínico del síndrome Down abarca un conjunto complejo de alteraciones que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, el patrón dismórfico craneofacial característico, así como el incremento de la frecuencia de hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Los pacientes adquieren los hitos del desarrollo de forma tardía, tanto en el área motora como en el lenguaje. El coeficiente intelectual promedio en pacientes con síndrome Down es de 35 a 70 puntos. Estudios en ratones han sugerido que los defectos en la neurogénesis, en la transmisión sináptica y en las vías de señalización celular podrían contribuir al trastorno del desarrollo a través de una inhibición excesiva de la neurotransmisión.^{12,33}

Existen diversos genes en la región crítica del síndrome Down. El gen *Dyrk1A* (21q22.13) se expresa en el sistema nervioso, tanto durante el desarrollo embrionario como en la vida adulta; su función es la inhibición de la proliferación celular y la promoción de la diferenciación neuronal prematura. Diversos estudios en ratones, que sobreexpresan el gen *Dyrk1A*, mostraron trastornos del aprendizaje, así como de la memoria espacial. De igual forma, el gen *Sim2* (21q22.13), ortólogo al gen *Single minded* de la *Drosophila*, es un factor de transcripción y principal regulador del desarrollo; también se expresa en el cerebro humano en desarrollo, y los ratones transgénicos con sobreexpresión de este gen han demostrado problemas de aprendizaje leve y de memoria. La molécula de adhesión del síndrome Down (*Dscam*, 21q22.2) se expresa en las dendritas neuronales y contribuye a la plasticidad sináptica; sin embargo, inhibe la ramificación de las dendritas cuando se sobreexpresa en las neuronas del hipocampo *in vitro* y en el ratón, con tres copias del gen *Dscam*.

Existen genes fuera de la región crítica del síndrome Down que se han asociado al fenotipo neurológico de los pacientes con este síndrome cromosómico. El gen Sinaptojanina 1 (*Synj1*) que codifica para «sinaptojanin 1», una proteína formadora de vesículas en la sinapsis neuronal, que desempeña un papel importante en la neurotransmisión, pues desfosforila el fosfatidilinositol bifosfato, el cual se encontró alterado en un modelo de ratón con síndrome Down, y que se normalizó al reducir la dosis génica de *Synj1* de tres a dos copias.³³

CONCLUSIONES

El hecho de que las alteraciones epigenéticas –en contraste con los cambios genéticos, como las mutaciones– son reversibles, tiene importantes implicaciones en la implementación de estrategias para la prevención de diferentes defectos congénitos en humanos. La identificación de los genes del desarrollo, cuya alteración en la expresión o función –ya sea por mecanismos epigenéticos o por mutaciones– esté directamente asociada con el origen de defectos congénitos, ofrecería la posibilidad de un diagnóstico temprano y la identificación de mujeres altamente susceptibles de tener descendencia afectada por estos defectos, y abriría el camino al desarrollo futuro de técnicas de manipulación genética que permitirán controlar o regular la expresión o función de dichos genes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cienc Salud*. 2012;10(1):59-71.
2. Martín-Subero JI, Sieber R. Epigenética y epigenómica. *Bol Cient Inf Acad Mex Ped*. 2016;1:261-277.
3. Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R. Discapacidad intelectual: Aproximación a factores causales genéticos y epigenéticos. *Rev Invest Inform Salud [internet]*. 2012 [citado 23 ene. 2018];7(18):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/cum-57350>
4. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Rev Genetics*. 2012;13:97-109.
5. Tchassovnikarova IA, Kingston RE. Beyond the Histone Code: A physical map of chromatin states. *Mol Cell [internet]*. 2018 Jan. 4 [citado 23 ene. 2018];69(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29304334>
6. Novelle García M. Análisis de la influencia epigenética de los tratamientos de reproducción asistida en los resultados gestacionales y perinatales [tesis]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2015 [citado 23 ene. 2018]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/666365/novelle_%20garcia_monica.pdf?sequence=1
7. Bratkowski M, Yang X, Liu X. Polycomb repressive complex 2 in an autoinhibited state. *J Biol Chem [internet]*. 2017 Aug. 11 [citado 23 ene. 2018];292(32):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28607149>
8. Taboada Lugo N, Mollineda Trujillo Á, Herrera Martínez M, Algora Hernández AE, Noche González G, Noa Machado MD. Niveles séricos de zinc y cobre en madres con descendencia afectada por defectos del tubo neural. *Rev Cubana Pediatr [internet]*. 2017 jul.-sep. [citado 23 ene. 2018];89(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000300004
9. Taboada Lugo N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Cubana Med Gen Integr [internet]*. 2016 [citado 23 ene. 2018];32(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmgj.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167/110>
10. Rochtus A, Jansen K, Van Geet C, Freson K. Nutri-epigenomic studies related to neural tube defects: Does folate affect neural tube closure via changes in DNA methylation? *Mini Rev Med Chem [internet]*. 2015 [citado 23 ene. 2018];15(13):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26349489>

11. Brooker AS, Berkowitz KM. The roles of cohesins in mitosis, meiosis, and human health and disease. *Methods Mol Biol* [internet]. 2014 [citado 23 ene. 2018];1170:[aprox. 37 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495907/>
12. Orihuela Mercado O, Taboada Lugo N, Quintero Escobar K. Caracterización clínico genética del Síndrome Down en la zona Paitití, municipio Trinidad, Beni, Bolivia. *Rev Invest Inform Salud*. 2014;9(21).
13. Wilson RD, Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, *et al*. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* [internet]. 2015 Jun. [citado 23 ene. 2018];37(6):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334606>
14. Wang L, Lin S, Zhang J, Tian T, Jin L, Ren A. Fetal DNA hypermethylation in tight junction pathway is associated with neural tube defects: A genome-wide DNA methylation analysis. *Epigenetics* [internet]. 2017 Feb. [citado 23 ene. 2018];12(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28059605>
15. Toriyama M, Toriyama M, Wallingford JB, Finnell RH. Folate-dependent methylation of septins governs ciliogenesis during neural tube closure. *FASEB J*. [internet]. 2017 Aug. [citado 23 ene. 2018];31(8):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432198>
16. Park HJ, Bailey LB, Shade DC, Hausman DB, Hohos NM, Meagher RB, *et al*. Distinctions in gene-specific changes in DNA methylation in response to folic acid supplementation between women with normal weight and obesity. *Obes Res Clin Pract* [internet]. 2017 Nov.-Dec. [citado 23 ene. 2018];11(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X17300625>
17. Bray SJ. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* [internet]. 2006 Sep. [citado 23 ene. 2018];7(9):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921404>
18. Bravo Patiño A, Baizabal Aguirre VM. La vía de señalización Notch y el desarrollo embrionario animal. *REB* [internet]. 2005 [citado 23 ene. 2018];24(3,4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/03/h_87-96_NotchBravo.pdf
19. Menendez MT, Ong EC, Shepherd BT, Muthukumar V, Silasi-Mansat R, Lupu F, *et al*. BRG1 (Brahma-Related Gene 1) promotes endothelial *Mrtf* transcription to establish embryonic capillary integrity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [internet]. 2017 Jul. 20 [citado 23 ene. 2018];37(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://atvb.ahajournals.org/content/37/9/1674.long>
20. Carbonell Medina BA. Rol de la vía de señalización Notch durante el desarrollo de estructuras craneofaciales. *Rev Fac Odontol* [internet]. 2014 [citado 23 ene. 2018];26(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0121-246X2014000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. Fukuto A, Ikura M, Ikura T, Sun J, Horikoshi Y, Shima H, *et al*. SUMO modification system facilitates the exchange of histone variant H2A.Z-2 at DNA damage sites. *Nucleus* [internet]. 2017 Dec. 14 [citado 23 ene. 2018];9(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19491034.2017.1395543>
22. Baldi A, De Falco M, De Luca L, Cottone G, Paggi MG, Nickoloff BJ, *et al*. Characterization of tissue specific expression of Notch-1 in human tissues. *Biol Cell* [internet]. 2004 May [citado 23 ene. 2018];96(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248490004000334>
23. Mann ZF, Gálvez H, Pedreno D, Chen Z, Chrysostomou E, Žak M, *et al*. Shaping of inner ear sensory organs through antagonistic interactions between Notch signalling and Lmx1a. *eLife* [internet]. 2017 Dec. 4 [citado 23 ene. 2018];6:[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724992/>
24. Serrano-Coll HA. Papel de la vía de señalización Notch en la diferenciación de las células inmunes. *CES Med* [internet]. 2017 jul.-dic. [citado 23 ene. 2018];31(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052017000200155&lng=en&nrm=iso&tlng=es

25. Derada Troletti C, Lopes Pinheiro MA, Charabati M, Gowing E, van Het Hof B, van der Pol SMA, *et al.* Notch signaling is impaired during inflammation in a Lunatic Fringe-dependent manner. *Brain Behav Immun* [internet]. 2017 Dec. 28 [citado 23 ene. 2018];69:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29289661>
26. Narumi Y, Min BJ, Shimizu K, Kazulkawa I, Sameshina K, Nakamura K, *et al.* Clinical consequences in truncating mutations in exon 34 of NOTCH2: report of six patients with Hajdu-Cheney syndrome and a patient with serpentine fibula polycystic kidney syndrome. *Am J Med Genet* [internet]. 2013 Mar. [citado 23 ene. 2018];161(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.35772>
27. Huppert SS. A Faithful JAGGED1 haploinsufficiency mouse model of arteriohepatic dysplasia (Alagille Syndrome) after all. *Hepatology* [internet]. 2015 Nov. 11 [citado 23 ene. 2018];63(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28338>
28. Taboada Lugo N, Herrera Martínez M, Algora Hernández A, Noche González G, Noa Machado M. Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015). *Rev Cubana Obstet Ginecol* [internet]. 2016 [citado 23 ene. 2018];42(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/110/90>
29. Ugur B, Chen K, Bellen HJ. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. *Dis Models Mech* [internet]. 2016 [citado 23 ene. 2018];9:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://dmm.biologists.org/content/9/3/235>
30. Kerstjens-Frederikse WS, Van De Laar IM, Vos YJ, Verhagen JMA, Berger RMF, Lichtenbelt KD. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet Med*. 2016;18:914-923.
31. Monroy-Muñoz IE, Pérez-Hernández N, Vargas-Alarcón G, Ortiz-San Juan G, Buendía-Hernández A, Calderón-Colmenero J, *et al.* Cambiando el paradigma en las cardiopatías congénitas: de la anatomía a la etiología molecular. *Gaceta Méd Méx* [internet]. 2013 [citado 23 ene. 2018];149:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2013/gm132k.pdf>
32. Ramos V, Roa I. Células de la cresta neural y su relación con cardiopatía congénita: Revisión sistemática de la literatura. *Int J Morphol* [internet]. 2016 jun. [citado 23 ene. 2018];34(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95022016000200013&script=sci_arttext&tlng=pt
33. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Méx* [internet]. 2016 sep.-oct. [citado 23 ene. 2018];37(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-23912016000500289&script=sci_arttext

Recibido: 12 de febrero de 2018

Aprobado: 4 de marzo de 2018

Noel Taboada Lugo. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: noeltl@infomed.sld.cu