

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
FACES GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**GABRIEL AUGUSTO BARBOSA DE FREITAS FRAZÃO BITTENCOURT**

**ATUAÇÃO DO FATOR INDUZÍVEL POR HIPÓXIA (HIF-1) SOBRE A VIA DE  
SINALIZAÇÃO NOTCH3**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para a conclusão de curso em bacharelado para Biomedicina, sob a orientação da professora Dra. Maria Creuza do Espírito Santo Barros Ferreira.

## **Atuação do fator induzível por hipóxia (HIF-1) sobre a via de sinalização Notch3**

Gabriel Augusto Barbosa de Freitas Frazão Bittencourt<sup>1</sup>  
Maria Creuza do Espírito Santo Barros Ferreira<sup>2</sup>

### **RESUMO**

Nas células existem vias de sinalização que tem como objetivo reconhecer um estímulo extracelular e utilizar de diferentes mecanismos para traduzir uma resposta, cumprindo sua função efetora dos processos fisiológicos. A via de sinalização celular do tipo Notch, é conservada evolutivamente e responsável pelo processo de diferenciação celular, desenvolvimento embrionário, proliferação e apoptose. Estudos apontam que a atividade de Notch3 em situações de microambientes gravemente hipóxicos, se eleva através de sua interação no receptor intracelular. O fator induzível por hipóxia (HIF-1) é um dos principais reguladores da transcrição que atua na adaptação celular em situações de baixa taxa de oxigênio. Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo compreender o mecanismo de regulação HIF-1 sobre a via de sinalização Notch3 em hipóxia.

Palavras-chave: Notch3, HIF-1, Sinalização.

### **Action of hypoxia-inducible factor (HIF-1) on the Notch3 signaling pathway**

#### **ABSTRACT**

There are signaling pathways in cells that aim to recognize an extracellular stimulus and use different mechanisms to translate a response, fulfilling its effector function of physiological processes. Notch-type cell signaling pathways are evolutionarily conserved and are responsible for the process of cell differentiation, embryonic development, proliferation and apoptosis. Studies show that Notch3 activity in severely hypoxic microenvironments is increased through its interaction with the intracellular receptor. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) is one of the main transcription regulators that acts on cellular adaptation in hypoxic situations. Given the above, this work aims to understand the HIF-1 regulation mechanism on the Notch3 signaling pathway in hypoxia.

Keywords: Notch3, HIF-1, Signaling.

---

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

<sup>2</sup>Professor Adjunto do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

## 1. INTRODUÇÃO

A biologia molecular é uma ciência que estuda estruturas genéticas em nível celular, tendo como objetivo analisar as moléculas e seus processos de replicação, tradução, expressão, regulação e características. Desta forma, a importância na compreensão do funcionamento das células pode nos auxiliar a garantir tratamentos mais eficientes e específicos para doenças genéticas e infecciosas, estender nossa expectativa de vida com qualidade e garantir o entendimento mais profundo de como o nosso organismo funciona em diversas situações. Todavia, para que um processo metabólico ocorra, necessita-se de um estímulo que gere uma reação em cadeia para o produto final (MORAES, 2013).

Para cumprir sua função nos processos fisiológicos, as células possuem vias de sinalização que reconhecem um estímulo extracelular e as utilizam como ferramentas para traduzir suas respostas. Este recurso ocorre pelas interações das proteínas e reações de fosforilação e desfosforilação. Para Lehninger (2014) essas reações são intermediadas pelas vias regulatórias, possuindo um papel fundamental para a regulação da expressão gênica, ou seja, toda reação molecular carece de uma proteção para agilizar o processo dos quais utilizam-se enzimas nas reações, sem que haja falhas no procedimento, evitando erros genéticos e assim as doenças que podem levar ao mal estar do indivíduo (LEHNINGER, 2014).

As sinalizações celulares do tipo Notch é conservada evolutivamente e responsável pelo processo de diferenciação celular, desenvolvimento embrionário, proliferação e apoptose. Essa família se divide em quatro tipo de subsinalizações: Notch 1, Notch 2, Notch 3 e Notch 4, sendo que possuem um domínio extracelular com receptores EGF-Like (epidermal growth fator) e uma porção intracelular NICD (Notch-IC). A falta de um desses mecanismos ou omissão de alguma molécula pode estar relacionada com diminuição da resposta imunitária, aumento de problemas ovarianos, dificuldade de especificação celular, aumentos de acidentes vasculares e oncogênese (PLATONOVA *et al*, 2017).

Dentro da via de sinalização temos proteínas reguladoras que evitam o desenvolvimento de problemas mencionados anteriormente. O fator induzível por hipóxia (HIF-1) é uma molécula descoberta por William Kaelin, Peter Ratcliffe e Gregg Semenza, sendo um fator de transcrição heterodimérico composto por HIF-1 $\alpha$  e HIF-1 $\beta$ . É um dos principais reguladores da transcrição que atua na adaptação celular em situações de hipóxia, ou seja, quando o corpo está com falta de oxigênio, a molécula de HIF-1 não é degradada, interferindo nas vias de sinalização, estimulando a ativação de diversos genes

e assim, induzindo desde o desenvolvimento das células tronco até a organogênese (VILLA et al, 2014).

Chun (2019) aponta que de acordo com vários estudos a atividade dessa proteína em situações de microambientes gravemente hipóxicos leva a potencialização da via Notch3, através de sua interação no receptor intracelular INC. Como o receptor Notch3 é uma via que tem ligação com HIF-1 $\alpha$ , o aumento da metilação do DNA está envolvido diretamente nessa regulação, o que foi confirmado pelo estudo: “The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight”, tendo sido analisado o aumento de células T na resposta inflamatória (GARET-BAKELMAN et al, 2019).

Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo compreender o mecanismo de regulação HIF-1 sobre a via de sinalização Notch3 em hipóxia.

## **2. METODOLOGIA**

A revisão bibliográfica é a sustentação de uma pesquisa científica de acordo com Priscila Jacobsen (2017). Decorre de uma base de dados confiável para a construção teórica e validação de pensamentos, além de definir objetivos para o projeto. A síntese de uma nova ideia se interconecta com os pensamentos de vários autores, constituindo um pilar em nossa base de conhecimento. Em se tratando de um trabalho narrativo tende a analisar a literatura publicada em livros, artigos e revistas, afim de abordar uma análise crítica do autor (ROTHER, 2007).

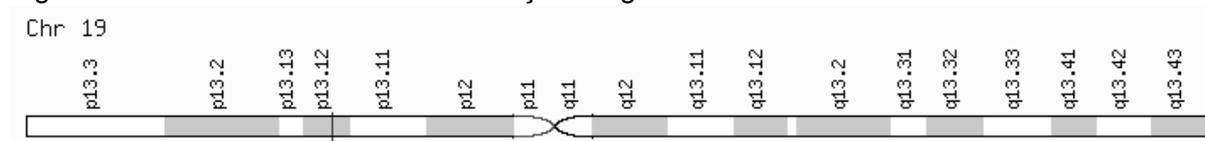
O recente estudo refere-se a uma pesquisa bibliográfica, tendo seus dados obtidos a partir livros, artigos, dissertações e teses em inglês, espanhol e português. As bases de dados utilizados incluíram: Pubmed, Scielo, portal bibliográfico do Google School e sites da Fiocruz e revista Science (2005-2020), por meio das palavras-chave: Notch3, HIF-1 e sinalização.

## **3. DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 O gene Notch3**

O gene Notch3 está localizado no locus 19p13.2-p13.1 representado pela figura 1, dispondo de 33 éxons e estende-se por 41 kb. A proteína codificada representa 2.321 aminoácidos no domínio transmembrânico. Sua função é controlar a multiplicação e diferenciação das células, além de estar relacionado com um mecanismo de apoptose (SILVA et al., 2013).

Figura 1 – Cromossomo 19 e a localização do gene Notch3



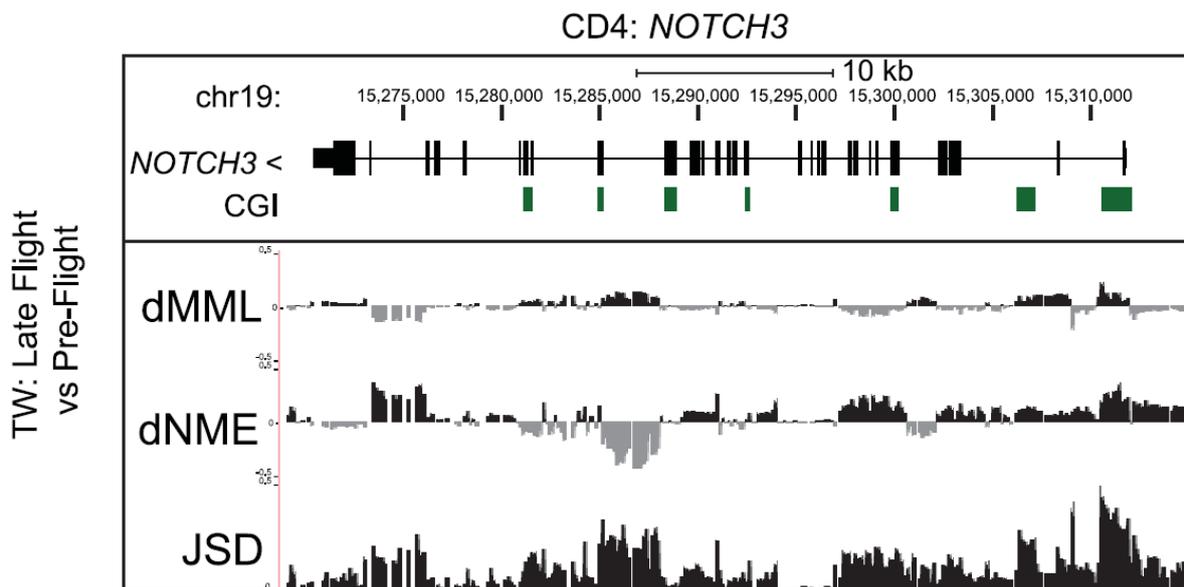
Fonte: WIS (2021).

Em estudos constatados por Hosseini-Alghaderi e Baron (2020) com camundongos, foi verificada a importância da via de sinalização Notch3 para o desenvolvimento da vasculatura, onde foi confirmado que a diminuição dessa via de ativação ocasionou em defeitos de maturação das células musculares lisas, diminuindo a espessura da parede vascular e gerando mal formações dos vasos arteriais. Diminuindo o recrutamento de pericitos, que são células que revestem os vasos sanguíneos, dando estabilização e suporte aos mesmos, ocasionando manifestações clínicas como hemorragias e defeitos na barreira hematoencefálica (HOSSEINI-ALGHADERI; BARON, 2020).

No decorrer do desenvolvimento vascular, as células precursoras endoteliais se distinguem e constituem as redes tubulares. Quando ocorre a angiogênese, as redes passam pelo processo de germinação e assim os vasos sanguíneos são fortificados pelo recrutamento das células periendothelias, que se diferenciam em células do músculo liso vascular (DAMICO, 2007).

Em um outro estudo realizado pela NASA no ano de 2017, constatou-se que teve uma mudança significativa na produção das células de resposta imune inata e adquirida. Através da análise de metilação do DNA exposta pela figura 2, o promotor NOTCH3 sofreu uma alteração de 10,7% para 20,2%, sendo suas diferenças comparadas pelo método de Jensen-Shannon, com base nos níveis de metilação normalizada (dNME) e níveis de metilação (dMML) (GARET-BAKELMAN *et al.*, 2019).

Figura 2 – Mudanças globais na metilação do DNA em voo aeroespacial



Legenda: TW: Sujeito do vôo; Late Flight: Depois do vôo; Pre-flight: Antes do vôo; MML: Níveis de metilação; NME: Metilação normalizada; JSD: Distância do promotor pelo método de Jensen-Shannon.

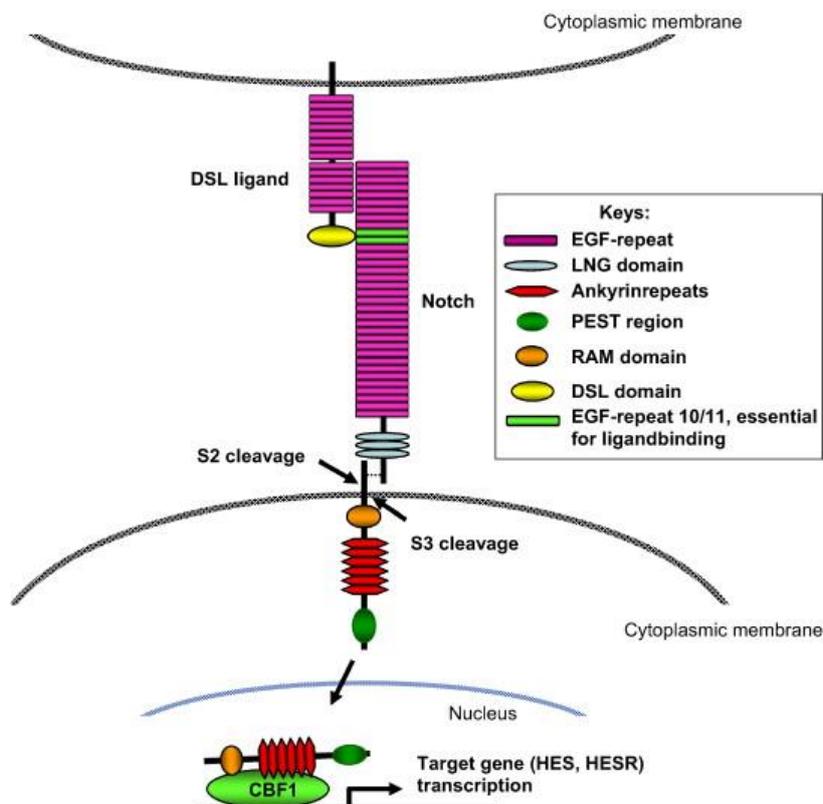
Fonte: GARET-BAKEMAN et al. (2019).

### 3.2 Composição e mecanismo de ação da via de sinalização Notch

A via de sinalização Notch é formada por três tipos de domínios celulares: um extracelular, transmembranar e outro intracelular, podendo utilizar de cinco diferentes ligantes nos mamíferos: Jagged 1, Jagged 2, homólogos de Serrate, Delta 1, 3 e 4 e Homólogos de Delta. Sua ativação é realizada pelo receptor-ligante das células adjacentes pela enzima metaloprotease (HOSSEINI-ALGHADERI; BARON, 2020).

A partir disso, ocorre uma segunda reação proteolítica intracelular, na qual outra enzima chamada  $\delta$ -secretase cliva e libera um domínio NICD. O mesmo é levado ao núcleo onde se heterodimeriza com uma proteína de ligação, formando uma sequência de sinal de recombinação, já que o NICD não se liga diretamente ao DNA. Assim, esse cruzamento sintetiza um heterodímero com a proteína RBP-Jk que retira co-repressores e favorece a ligação de co-ativadores, formando um complexo transcricional que ativa a expressão de diferentes genes reprimidos como representado na figura 3 (VASCONCELOS, 2011).

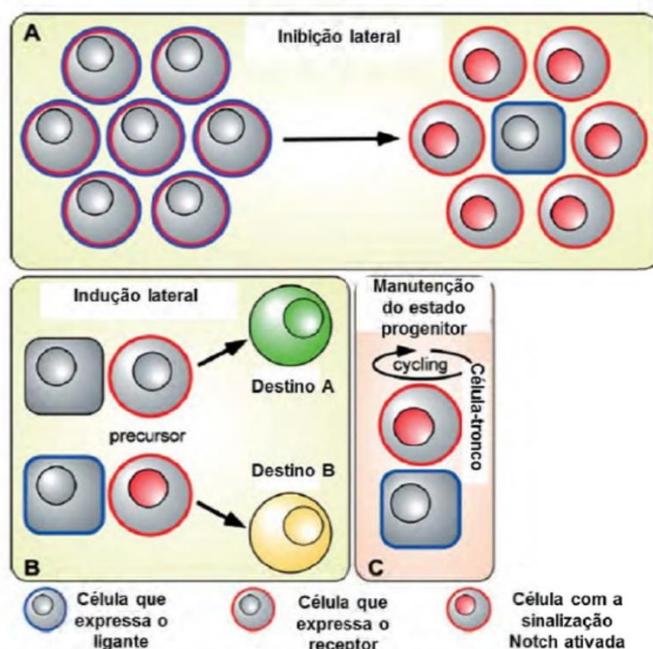
Figura 3 – Processo de sinalização do receptor Notch.



Legenda: Cytoplasmic membrane: membrana citoplasmática; DSL ligand: ligantes Delta, Serrate ou Lag2; S2 cleavage: representação do corte pela metaloprotease; S3 cleavage: representação do corte pela  $\delta$ -secretase; Nucleus: núcleo; CBF1: sequência de sinal de recombinação; Target gene (HES, HESR) transcription: gene alvo da transcrição (HES,HESR); EGF-repeat: porção extracelular do Nocth; LNG domain: domínio LNG; Ankyrinrepeats: repetição de anquirina; PEST region: região PEST; RAM domain: domínio RAM; DSL domain: domínio DSL; EGF-repeat 10/11, essential for ligandbinding: ligação do ligante com a porção de repetição EGF 10/11. Fonte: BARON *et. al*; (2008).

Dessa reação ela irá atuar através do mecanismo de inibição lateral ou indução lateral. Na inibição lateral, sua reação faz a indução das células progenitoras terem destinos diferentes mesmo se forem idênticas, o que varia para este processo é a quantidade do ligante, mostrado na parte A da figura 4. Na indução lateral, os precursores expressam o receptor Notch, mas não seu ligante, pois são estímulos externos representado na parte B da figura 4. Também possui papel fundamental para manutenção das células estaminais, ou seja, a replicação de células troncos exposto na parte C da figura 4. Outro papel é permitir a replicação das células tronco e suas maturações, como TCD4+ ou TCD8+, destinando as células filhas de herança assimétrica (BATISTA, 2014).

Figura 4 – Mecanismos de ação da via de sinalização Notch no processo de replicação e maturação celular



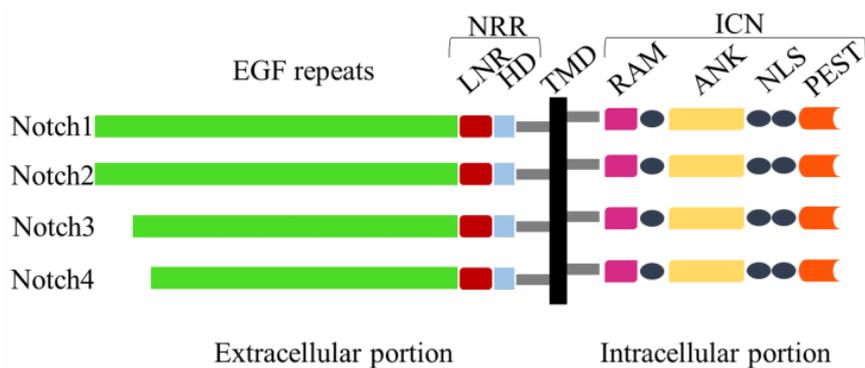
Legenda: Cycling: ciclo.

Fonte: VASCONCELOS (2011).

### 3.3 Tipos de Notch e suas manifestações clínica

Os mamíferos possuem quatro tipos de vias de sinalização Notch: Notch1, Notch2, Notch3 e Notch4, conforme demonstrado na figura 5. Dependendo da mutação que ocorra, promove inibição ou superexpressão dessa via, possibilitando processos e doenças totalmente distintas (PLATONOVA *et al.* 2017).

Figura 5 – Estrutura dos receptores Notch 1, 2, 3, 4



Legenda: EGF repeats: repetição EGF; Extracellular portion: porção extracelular; Intracellular portion: porção intracelular; NRR: região reguladora extracelular; ICN (NICD): região intracelular do Notch; LNR, HD, TMD, RAM, ANK, NLS, PEST: domínios específicos.

Fonte: PLATONOVA *et al.* (2017).

A ativação da via de sinalização Notch1 permite que células linfóides imaturas evitem diferenciar-se em células dendríticas, linfócitos B ou células mielóides. Desta forma, proporciona a sobrevivência na  $\beta$ -seleção, diminuindo a chance do desenvolvimento tumoral, deste modo as células linfóides se maturam corretamente para TCD4+ e TCD8+, por meio da seleção negativa (SERRANO-COLL, 2017).

Em um estudo de coorte realizado no Instituto Nacional do Câncer em 2008 no Rio de Janeiro, foi constatado em sessenta e oito amostras, que 82,4% dos pacientes, apresentavam mutação na via Notch1 no domínio de heterodimerização e correlacionaram com uma leucemia inferior ou igual a  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ , interligado com o CD10+. O estudo está relacionado com a Leucemia Linfóide Crônica, citado em um dos exames específicos mencionados pelo grupo Fleury. Ele também diagnosticou duas irmãs com 15 e 18 anos com Leucemia Linfóide Aguda da linhagem T, apresentando-se comum na fusão do gene SIL-TAL1, expressando o gene HOX11L2, de acordo com a pesquisadora Marcela Braga Mansur (MANSUR, 2008).

Já a via de sinalização Notch2, é utilizada para o desenvolvimento de células do coração, fígado, rins, dentes e ossos. Toda célula capaz de fazer o organismo se desenvolver durante a vida. Suas mutações estão relacionadas com: Síndrome de Alagille, Síndrome de Hadju-Cheney e cânceres (LEE *et al.*, 2009).

A Síndrome de Alagille é uma doença causada por no mínimo 10 mutações do gene Notch2, o que altera o seu receptor no formato dobrado tridimensionalmente e dificulta a sinalização através do ligante JAGGED1. Sua manifestação clínica se dá por meio de anomalias no fígado, coração, olhos, face e esqueleto. A principal alteração clínica é a colestase, que é a diminuição ou interrupção do fluxo biliar (KAMATH *et al.*, 2011).

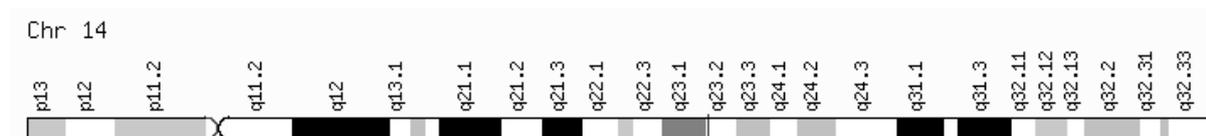
Outra relação é a presença de osteólise que é a perda de massa óssea, característica comum da Síndrome de Hadju-Cheney. Ela é uma doença autossômica dominante onde ocorrem várias mutações no final da região do éxon 34, sucedendo o aumento de expressão do Notch2 e conseqüentemente uma deformidade óssea. Como o gene está relacionado com a superexpressão do mesmo, ele pode ocasionar câncer nas células imunológicas (DANTAS *et al.*, 2013).

Na via de sinalização de Notch3, sua função é a sobrevivência das células musculares lisas presentes na parede dos vasos sanguíneos. A proteína Nocth3 ajuda na regulação de outros genes por intermédio do modelo chave-fechadura. A principal doença relacionada com este gene é a Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL), definida como uma arteriopatia cerebral hereditária, causando acidentes vasculares cerebrais, demência e enxaqueca (CORREIA, 2011).

A via de sinalização Notch4 refere-se ao fator de crescimento epidérmico, no qual é resultante de diversas transcrições, sofrendo splicing e ocasionando a proteólise de proteínas isorformas. A Associação Brasileira de Oncorinologologia, através do estudo: "Downregulation of Notch4 --- a prognostic marker in distinguishing oral verrucous carcinoma from oral squamous cell carcinoma", é relatado que o aumento da expressão dessa via em células escamosas oral e em carcinomas verrucosos oral está relacionada com múltiplos carcinomas (HARISHANKAR *et al.*, 2019).

### **3.4 O gene HIF-1**

As situações de hipóxia costumam provocar diversos sintomas, entretanto, nosso organismo é capaz de se adaptar a esse meio. O gene HIF-1 trata-se de um fator de transcrição heterodimérico formado por duas subunidades: HIF-1 $\alpha$  e HIF-1 $\beta$ . O HIF-1 $\alpha$ , localizado no locus 14q23.2 exposto pela figura 6, é regulado pelo nível de oxigênio intracelular e naturalmente degradado, enquanto o HIF-1 $\beta$  é invariável e regula a expressão do HIF-1 $\alpha$  no gene alvo em hipóxia. Esse heterodímero é responsável por regular a expressão de mais de quinhentos genes de forma direta ou indireta e tem envolvimento com a migração, proliferação e diferenciação celular, além de, estimular a angiogênese, a regulação do pH, a dilatação dos vasos sanguíneos e a inibição da respiração mitocondrial. Sua principal função é controlar a expressão de algumas vias em situações de hipóxia celular, assim o nosso organismo consegue replicar e maturar as células sem que ocorra erros genéticos no processo (GUSTAFSSON *et al.*, 2005).

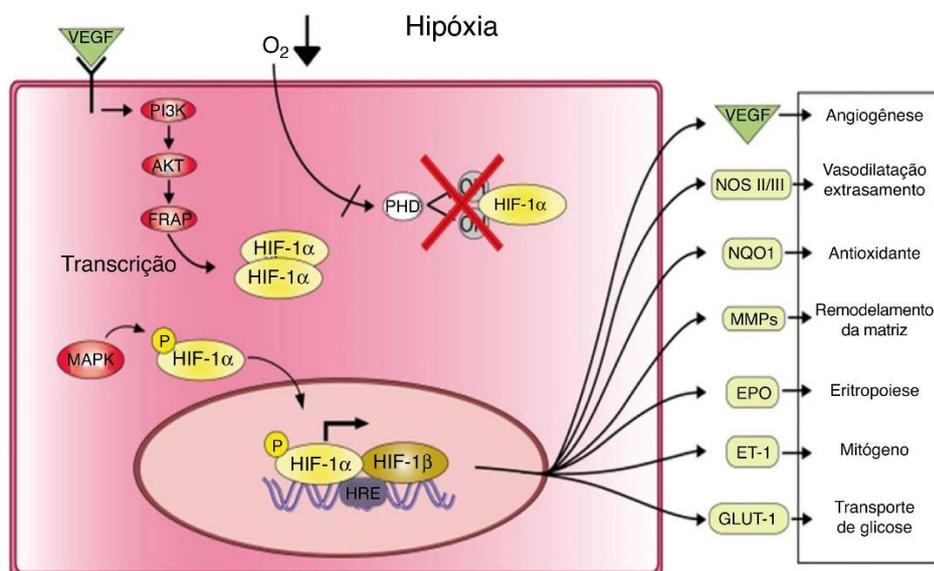
Figura 6 – Cromossomo 14 e a localização do gene HIF-1 $\alpha$ 

Fonte: WIS (2021).

### 3.5 Mecanismo de ação do HIF-1

Normalmente o HIF-1 $\alpha$  é transcrito no núcleo com o auxílio de fosfatidilinositol3-quinase (PI3K) ou proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) / ERK1 / 2, as duas são proteínas de especificidade. O HIF-1 $\alpha$  quando encontrado no citoplasma, geralmente é degradado por meio de proteassomas e ubiquitilação. Entretanto, em uma situação de hipóxia a degradação é evitada e o nível de HIF-1 $\alpha$  se eleva, desta forma, começa a exercer suas funções transcricionais nos genes específicos, sendo regulado pela ação por HIF-1 $\beta$ , como demonstrado na figura 7. Em casos de intervenção medicamentosa as opções são: a degradação de HIF-1 $\alpha$  por hidroxilação, a utilização dos seus coativadores para a atividade desse mecanismo ou a modulação da atividade do gene (QIANG *et al.*, 2012).

Figura 7 – Mecanismo de ação do HIF-1 sobre hipóxia

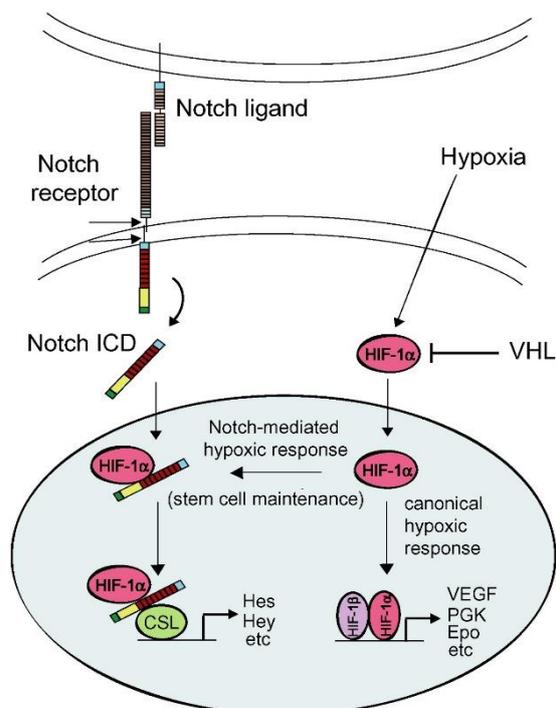


Fonte: FERNÁNDEZ-TORRES *et al* (2017).

### 3.6 HIF-1 $\alpha$ no Notch3 em situação de hipóxia

Em estudos de Villa *et al.* (2014), identificaram-se que o HIF-1 $\alpha$  ligou e estabilizou o INC a partir da clivagem de  $\gamma$ -secretase. O gene estimula um cross-talk entre Notch e HIF-1 $\alpha$  através da região promotora Hes1, que é um gene alvo do Notch, aumentando a clivagem de  $\gamma$ -secretase e o domínio INC, sendo capaz de translocar-se para os genes alvo do núcleo, conforme figura 8 (VILLA *et al.*, 2014).

Figura 8 – Atuação do HIF-1 na via Notch



Legenda: Notch ligand: ligante Notch; Notch receptor: receptor Notch; Notch ICD: NICD Notch; Notch-mediated hypoxic response: Notch mediado com resposta a hipóxia; Stem cell maintenance: Manutenção de células-tronco; Hypoxia: Hipóxia; Canonical hypoxic response: Resposta hipóxica canônica; VHL: Supressor de tumor Von Hippel-Lindau.

Fonte: GUSTAFSSON *et al.* (2005).

Estudos apontam que uma superexpressão de HIF-1 $\alpha$ , supressão de HIF-1 $\beta$  ou a falta de degradação do heterodímero, leva a célula ao aumento/alteração da expressão de genes específicos, o que pode ocasionar no desenvolvimento de um tumor. Como a via de sinalização Notch3 está envolvida no controle da multiplicação celular, diferenciação das

células e mecanismo de apoptose, foi constatado por Shareef (2013) a identificação da troca da respiração aeróbia por fermentação com o aumento de anidrase carbônica (CA9), através da superexpressão de HIF-1 $\alpha$  em células tumorais (SHAREEF *et al.*, 2013).

Com base nos estudos Garet-Bakelman *et al.* (2019), Chun e Hargens demonstra que o HIF-1 pode estar envolvido nas expressões de citocinas em astronautas e que esse mecanismo de adaptação celular estaria relacionado diretamente na defesa do organismo para evitar mutações por conta da radiação cósmica. Logo, para viagens espaciais mais longas deve-se entender a regulação desse mecanismo de adaptação celular (GARET-BAKELMAN *et al.*, 2019).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As vias de sinalização são de extrema importância para a homeostase do organismo, uma única alteração compromete toda a cascata levando manifestações clínicas para todo o corpo. O gene Notch3 tem como função controlar a multiplicação celular dos músculos lisos e sustentá-las. A diminuição dessa via pode ocasionar uma baixa quantidade do epitélio e conseqüentemente o mal funcionamento.

O estudo sobre o esse gene realizado pela NASA tem um papel fundamental para o entendimento do funcionamento do organismo humano, visto que há um aumento crescente na exploração espacial. Deste modo, a utilização de técnicas modernas como na biologia molecular faz-se necessária para a contribuição conhecimento dos estudos genômicos sobre o funcionamento intracelular.

A descoberta do gene HIF-1 em 2019, auxilia no entendimento sobre os mecanismos de adaptação celular em diferentes ambientes e situações. Logo, apesar de complexo a via de sinalização Notch3, identifica mudanças globais na expressão do DNA, pela sua alteração e conseqüentemente ajuda a desenvolver terapias genômicas para diminuir efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

- BARON, M.; TRUMP, D.; WANG, T. An overview of Notch3 function in vascular smooth muscle cells. **Progress in biophysics and molecular biology**. v. 96, n. 1, pp. 499-509, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2007.07.006>.
- BATISTA, M. S. S. **A via de sinalização Notch no desenvolvimento da gónada embrionária de ratinho**. 2014, 80f. Dissertação para obtenção do grau Mestre em Biologia Molecular em Saúde. Portugal: Almada, 2014. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/9524/1/Batista%2c%20Marta%20Sofia%20Serra.pdf>. Acesso em: 23 mai 2021.
- CHUN, Y.S. HARGENS, A. R. Hypothetical role of hypoxia-inducible factor-1 in adaptations to microgravity. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédica**. Ciudad de la Habana , v. 38, n. 3, pp. 341, 2019 . Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002019000300012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000300012). Acesso em: 20 jun 2021
- CORREIA, N. M. F. **Síndrome CADASIL: Epidemiologia, Clínica e Genética**. 2011, 33f. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Artigo de Revisão Bibliográfica Portugal: Porto, 2011. Disponível em: [https://sigarra.up.pt/icbas/pt/pub\\_geral.show\\_file?pi\\_doc\\_id=24623#:~:text=A%20CADASIL%20%C3%A9%20causada%20por,estabilidade%20estrutural%20e%20funcional%20vascular](https://sigarra.up.pt/icbas/pt/pub_geral.show_file?pi_doc_id=24623#:~:text=A%20CADASIL%20%C3%A9%20causada%20por,estabilidade%20estrutural%20e%20funcional%20vascular). Acesso em: 23 mai 2021.
- DAMICO, F. M. Angiogênese e doenças da retina. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. v. 70, n. 3, pp. 547-553, 2007. DOI: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000300030>>.
- DANTAS, É. L. R. et al. Síndrome de Hadju-Cheney: alterações renais em um relato de caso. **Brazilian Journal of Nephrology**. v. 35, n. 2, pp. 165-167, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130026>.
- FERNÁNDEZ-TORRES, J et al. Role of HIF-1 $\alpha$  signaling pathway in osteoarthritis: a systematic review. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 57, n. 2, pp 162-173, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.008>.
- GARRETT-BAKELMAN, F. E. et al. The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. **Science**, v. 364, n. 6436, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau8650>.
- GUSTAFSSON, M. V. et al. Hypoxia Requires Notch Signaling to Maintain the Undifferentiated Cell State. **Developmental Cell**. v. 9, n. 5, pp. 617-628, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.09.010>.
- HARISHANKAR, M. K.; MOHAN, A. M.; KRISHNAN, A. V.; DEVI, A. Downregulation of Notch4 – a prognostic marker in distinguishing oral verrucous carcinoma from oral squamous cell carcinoma. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 85, n. 1, p. 11–16, 2019. DOI: [10.1016/j.bjorl.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.09.005).

HOSSEINI-ALGHADERI, S.; BARON, M. Notch3 in development, health and disease. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 1–17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10030485>.

JACOBSEN, P. **Como fazer uma revisão bibliográfica**. 2017. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/blogdabc/como-fazer-uma-revisao-bibliografica-2/>. Acesso em: 20 abr 2021.

KAMATH, B.M. et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 2, n. 49, p. 138-144, 2012. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100544.

LEE, Suk Young, et al. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer Science**, v. 100, n. 5, p. 920–926, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01130.x>.

LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MANSUR, M. B. **Mutações do gene Notch1 e outras alterações moleculares relacionadas a etiopatogênese das leucemias linfoblásticas agudas de linhagem (LLA-T)**. 2008, 102f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Oncologia. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/MUTAcOES\\_DO\\_GENE\\_NOTCH1\\_E\\_OUTRAS\\_ALTERAcOES\\_MOLECULARES\\_inse.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/MUTAcOES_DO_GENE_NOTCH1_E_OUTRAS_ALTERAcOES_MOLECULARES_inse.pdf). Acesso em: 23 mai 2021.

MORAES, C. S. et al. **Métodos experimentais no estudo de proteínas**. 1ª Edição. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2013.

PLATONOVA, N. et al. Targeting Notch as a Therapeutic Approach for Human Malignancies. **Current pharmaceutical design**. Schiphol, v. 23, n. 1, p. 108-134, 2017. DOI: 10.2174/1381612822666161006160524.

QIANG, L. et al. HIF-1 $\alpha$  is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling pathway. **Cell Death Differ**. v. 19, n. 1, pp. 284–294, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.95>.

ROTHER, E. T. **Revisão sistemática X revisão narrativa**. Acta Paulista de Enfermagem [online]. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

SERRANO-COLL, H. A. **Papel de la vía de señalización Notch en la diferenciación de las células inmunes**. CES Med., v. 31, n. 2, p. 155-162, 2017. DOI: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.31.2.4>.

SHAREEF, M. M. et al. Interaction of HIF-1 $\alpha$  and Notch3 Is Required for the

Expression of Carbonic Anhydrase 9 in Breast Carcinoma Cells. **Genes Cancer**. v. 4, n. 11-12, pp. 513-523, 2013. DOI: 10.1177 / 1947601913481670.

SILVA, G. B. T. et al. **Análise genético molecular de pacientes com suspeita de CADASIL**. 2013. Disponível em: <https://www.prp.unicamp.br/pibic/congressos/xxicongresso/paineis/000337.pdf>. Acesso em: 23 mai 2021.

VASCONCELOS, M. **O papel da sinalização Notch na diferenciação do epitélio pulmonar**. 2011, 207f. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular em Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências. São Paulo: Butantã, 2011. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-16052012-100050/publico/MichelleVasconcelos\\_Doutorado.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-16052012-100050/publico/MichelleVasconcelos_Doutorado.pdf). Acesso em: 23 mai 2021.

VILLA, C. H. et al. Nontranscriptional Role of Hif-1a in Activation of  $\gamma$ -Secretase and Notch Signaling in Breast Cancer. **Cell Reports**, v. 8, n. 4, p. 1077-1092, 2014. DOI: 10.1016 / j.celrep.2014.07.028.

WIS (Weizman Institute of Science). **Geneloc: Genome locator**. 2021. Disponível em: <https://genecards.weizmann.ac.il/geneloc/index.shtml>. Acesso em: 20 jun 2021.