

Revisión de la literatura

Células de la cresta neural y su rol en el desarrollo del conotrunk cardiaco durante la cardiogénesis: Una revisión de la literatura.

The role of neural crest cells in the formation of the conus and truncus arteriosus during heart development.

Juanita Montoya^{1,a}, María-Camila Guevara^{1,a}, Freddy Moreno-Gómez^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor (c) en Humanidades, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Juanita Montoya

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8324-5155>

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

E-mail: juanitam18@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 04 de febrero de 2020.

ACEPTADO: 21 de mayo de 2021.

RESUMEN

Introducción: El conotrunk cardiaco es una estructura embrionaria que al configurar el tracto de salida ventricular da origen al tronco pulmonar y a la aorta. En la actualidad se conoce que las células de la cresta neural desempeñan un papel fundamental en el correcto desarrollo de estas dos arterias, por lo que la etiología de cardiopatías congénitas derivadas de defectos del desarrollo del conotrunk han sido asociadas a fallas en la migración de estas células. **Objetivo:** Describir el rol de las células de la cresta neural en el desarrollo del conotrunk cardiaco durante la cardiogénesis. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda en MEDLINE a través de la combinación de los descriptores en salud “neural crest” AND “conotrunk anomalies” or “endocardial cushion” or “congenital heart defects” or “tetralogy of fallot”. De los 74 artículos identificados, se seleccionaron 35 que cumplieran con los criterios de inclusión para finalmente incluir 25 en la discusión. **Resultados:** Se encontró que la anomalía más común es el ventrículo derecho de doble salida y el tronco arterioso persistente. En este sentido, diversos factores de transcripción y de crecimiento, tales como el factor de transcripción TBOX 1, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa y beta, kinasa ligada a integrinas y factor de transcripción HOX entre otros como el receptor de crecimiento derivado de plaquetas, evidenciaron un rol directo en los procesos de migración de las células de la cresta neural hacia el conotrunk cardiaco. **Conclusiones:** Las células de la cresta neural cumplen un rol fundamental en la remodelación del tracto de salida cardiaco y la configuración de las arterias que se originan de los arcos faríngeos durante la cardiogénesis. Conocer los mecanismos de regulación genética que controlan la migración de las células de la cresta neural resulta fundamental para comprender la etiopatogénesis de las cardiopatías congénitas derivadas del conotrunk.

Palabras clave: Cardiogénesis, conotrunk cardiaco, células de la cresta neural, cojinetes endocárdicos, defectos congénitos del corazón, anomalías conotrunkales.

ABSTRACT

Background: The cardiac conotrunk is an embryonic structure that forms the outflow tract of the pulmonary trunk and the aorta. At the present time it is known that the cells from the neural crest play a fundamental role in the development of these two arteries. Therefore the etiology of congenital heart diseases caused by defects in the cardiac conotrunk development have been associated with failure in the migration of the neural crest cells. **Aim:** To describe the role of neural crest cells in the development of the cardiac conotrunk during cardiogenesis. **Materials and methods:** A MEDLINE search was performed using the combination of health descriptors “neural crest” AND “conotrunk anomalies” OR “endocardial cushion” OR “tetralogy of Fallot”. Out of the 74 articles identified, 35 of them met the inclusion criteria. Finally 25 articles were included in the discussion. **Results:** It was identified a group of genes and molecules that are related to the migration of neural crest cells, and are associated with congenital heart diseases derived from defects in the development of the cardiac conotrunk. The most common anomaly was found to be the double outflow tract and the patent truncus arteriosus. Various transcription and growth factors, such as the transcription factor TBOX 1, platelet derived growth factor alpha and beta, integrin linked kinase and transcription factor HOX, among others, like platelet-derived growth factor receptor, showed a crucial role in cell migration from the neural crest to the cardiac conotrunk. **Conclusions:** Neural crest cells play a fundamental role in the remodeling of the cardiac outflow tract and the configuration of the arteries that originate from the pharyngeal arches during cardiogenesis. To understand the genetic regulatory mechanisms that control the migration of neural crest cells is essential to understand the etiopathogenesis of congenital heart diseases derived from the conotrunk.

Key words: Cardiogenesis, cardiac conotrunk, neural crest cells, endocardial cushion, congenital heart defects, conotrunk anomalies.

Montoya J, Guevara MC, Moreno F. Células de la cresta neural y su rol en el desarrollo del conotrunk cardiaco durante la cardiogénesis: Una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):70-80.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Los defectos del conotronco cardíaco corresponden a un grupo de anomalías congénitas producto de una alteración en la cardiogénesis durante las primeras ocho semanas de desarrollo embrionario. Las anomalías conotroncales son las anomalías cardíacas más comunes, constituyendo el 20% de los casos diagnosticados en individuos nacidos vivos y el 30% del total de nacimientos.^{1,2} Las cardiopatías congénitas derivadas de defectos del desarrollo del conotronco son la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos, la atresia pulmonar, el tronco arterioso persistente y el ventrículo derecho de doble salida, todas ellas con un alto índice de morbilidad.³

Si bien la etiología de las anomalías conotroncales ha sido descrita como multifactorial, en los últimos 30 años se ha podido demostrar que el origen de los defectos del desarrollo del conotronco se encuentra asociado fundamentalmente a fallas en la migración de las células de la cresta neural (CCN). Las CCN, de origen neuroectodérmico, se encuentran implicadas en el desarrollo embrionario de diversas células, tejidos y estructuras del sistema nervioso simpático, de la piel, del esqueleto craneofacial y del arco aórtico.⁴ Es por ello que las anomalías durante el desarrollo de estos componentes han sido atribuidas a fallas en los procesos de separación o delaminación del tubo neural, inducción, migración y diferenciación, todos ellos dependientes del control genético mediado por diversos factores de transcripción y de crecimiento.⁵

En este sentido, comprender los aspectos genéticos y moleculares que regulan la cardiogénesis —específicamente el desarrollo del conotronco— resulta de gran utilidad al momento de identificar el origen de las cardiopatías congénitas.

Fases de la cardiogénesis

El desarrollo embrionario del corazón, o cardiogénesis, consiste en un proceso descrito a partir de cuatro fases: 1. Inicialmente la diferenciación del campo cardíaco en el mesodermo intraembrionario lateral a través de la migración de células progenitoras cardíacas pluripotenciales (primer campo cardíaco) y de células progenitoras cardíacas pluripotenciales (segundo campo cardíaco); 2. La conformación de dos tubos cardíacos que posteriormente se fusionan durante el plegamiento lateral del embrión; 3. La configuración del asa cardíaca a partir de la elongación, plegamiento y morfodiferenciación (tronco arterioso, bulbo cardíaco, seno venoso, ventrículo primitivo y atrio primitivo) del tubo cardíaco durante la incorporación del corazón a la cavidad pericárdica; y finalmente 4. La tabicación y compartimentalización del corazón primitivo a través del crecimiento contralateral de los cojinetes cardíacos a partir de las relaciones epitelio-mesénquimales establecidas por la migración de las CCN.⁶⁻⁹

Es precisamente durante esta última fase, en la que el conotronco se desarrolla para dar origen, desde el tracto de salida ventricular, al tronco pulmonar y a la aorta, proceso altamente influenciado por la migración de una población de CCN desde el rombencéfalo (rombómeros 6 y 8) a través de los arcos faríngeos tercero y cuarto/sexta.¹¹

Así, el cono o bulbo cardíaco comienza su desarrollo en la etapa inicial de la fase de asa cardíaca para constituir el extremo cefálico del tubo cardíaco y del bulbo cardíaco, mientras que el tronco arterioso empieza su desarrollo en la etapa final de la fase de asa cardíaca para unir el cono al saco aórtico. Es a este conjunto, conformado por el bulbo cardíaco y el tronco arterioso, al que se le ha denominado conotronco o bulbo arterial del corazón.¹⁰

Desarrollo del tracto de salida ventricular

En el caso específico del desarrollo del tracto de salida ventricular, a partir del desarrollo del conotronco durante la fase de tabicación y compartimentalización de la cardiogénesis, del segundo campo cardíaco, células mesodérmicas de la parte caudal participan en el desarrollo de la porción de salida del ventrículo izquierdo (además de los atrios, el canal atrioventricular y las valvas atrioventriculares), mientras que células mesodérmicas de la parte cefálica contribuyen con el desarrollo del conotronco que formará la porción de salida del ventrículo derecho (además de las valvas sigmoideas, el saco aórtico, la aorta ascendente y el tronco pulmonar). Respecto al conotronco —denominados en la actualidad como cono (porción distal del bulbo cardíaco) y tronco o bulbo (tronco arterioso o bulbo arterioso)—, el mesénquima derivado del mesodermo paraxial y lateral subyacente al aparato faríngeo conformarán, finalizando la fase de asa cardíaca, el cono que dará origen al segmento proximal y el tronco que dará origen al segmento distal del tracto de salida ventricular, constituyendo el primero el tronco pulmonar y la aorta, y el segundo el segmento de unión del arco aórtico al corazón. Ambos segmentos se desarrollan a partir de la incorporación del mesodermo esplácnico subyacente al aparato faríngeo, el cual dará origen también a los anillos valvulares pulmonar y aórtico, a la porción proximal de las grandes arterias, a los infundíbulos ventriculares y al cierre de la comunicación interventricular.^{10,12}

Resulta fundamental mencionar que este mesénquima se forma por la migración —durante la cuarta y quinta semana— de las CCN desde el rombencéfalo, a la altura de los tres primeros pares de somitas y a través del tercero y cuarto/sexta arcos faríngeos, hasta el extremo arterial del tubo cardíaco.^{13,14} De esta forma, al finalizar la fase de asa de cardíaca, el corazón se encuentra constituido por cinco segmentos cardíacos primitivos que, céfalocaudal, constituyen el tracto de salida ventricular, el primordio de la región trabeculada del ventrículo derecho, el primordio de la región trabeculada del ventrículo izquierdo, el tracto de entrada primitivo

y los atrios primitivos derecho e izquierdo. En este momento de la cardiogénesis, el tracto de salida ventricular carece de crestas en su interior, por lo que constituye un solo conducto de salida (constituido por una capa miocárdica compacta y una gruesa capa de gelatina cardíaca) conectado a la región trabeculada del ventrículo derecho en formación. Es en este punto de conexión en donde el segmento proximal del tracto de salida ventricular (o cono) se une al tracto de salida embrionario (o tronco) para dar origen al anillo de inserción y a las válvulas arteriales, mientras que el saco aórtico da origen a la región proximal del tronco pulmonar y de la aorta^{10,12} (Figura 1).

Cuando empieza la última fase de la cardiogénesis o fase de tabicación y compartimentalización del corazón, al interior del tracto de salida ventricular, la gelatina cardíaca se va remodelando, al interior del cono y del tronco, de tal forma que el mesénquima se engrosa hacia la luz para conformar las crestas endocárdicas en el segmento proximal o cono (una en sentido derecho y dorsal, y otra en sentido izquierdo y ventral que, sin fusionarse, dividen el cono primitivo en un cono anterolateral y otro posteromedial) y en el segmento distal o tronco (una superior y otra inferior que, sin fusionarse, dividen el tronco en una porción troncal derecha y otra izquierda). Del segmento proximal, a partir del saco aórtico, se forman los troncos de la arteria pulmonar y de la aorta que, al conectarse con el segmento distal del tracto de salida ventricular, da origen a las válvulas sigmoideas pulmonar y aórtica en la medida que se proyecta hacia la cavidad pericárdica para, a partir del septo aórticopulmonar, dar origen a los dos conductos, pulmonar y aórtico, los cuales se continúan en sus porciones de salida desde los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente, formados a partir del cono (Figura 2). Cabe anotar que este septo aórticopulmonar se encuentra constituido por CCN que migraron a través del cuarto/sexta arco faríngeo.^{13,14}

Formación del tabique interventricular y separación aortica-pulmonar

La separación final del troncopulmonar y la aorta se encuentra establecida por la relación entre el extremo superior de la cresta derecha y dorsal del cono con el extremo inferior de la cresta superior del tronco, y entre el extremo superior de la cresta izquierda y ventral del cono con el extremo inferior de la cresta inferior del tronco. De igual forma, la cresta derecha y dorsal del cono se continúa por su extremo inferior con el borde anterior del canal atrioventricular; mientras que la cresta izquierda y ventral del cono se continúa por su extremo inferior con el tabique interventricular primitivo, en donde se adhiere al extremo ventricular del cojinete endocárdico superior del canal atrioventricular. Asimismo, las crestas troncales, por su extremo distal, se continúan con el septo aórticopulmonar. Finalizando la cardiogénesis, todas estas estructuras se fusionan –en sentido distal a proximal– entre sí para dar origen al tronco pulmonar a partir de la continuidad del cono

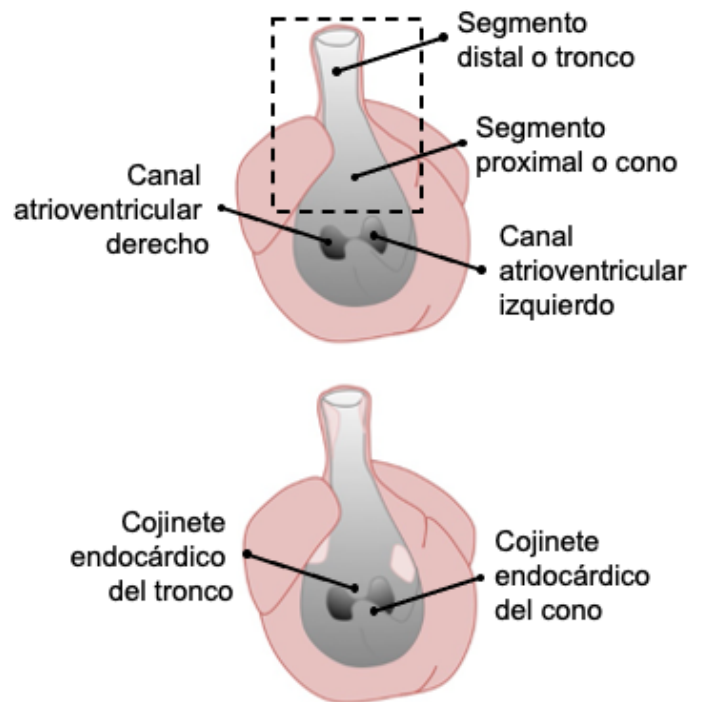


Figura 1. Desarrollo de las almohadillas o cojinetes endocárdicos troncales y bulbares. El conotrunko cardiaco corresponde al área delimitada por el recuadro. Tomado, modificado y adaptado desde https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Advanced_-_Outflow_Tract

anterolateral con la porción izquierda del tronco y para dar origen a la aorta a partir de la continuidad del cono posteromedial con la porción derecha del cono; y para establecer la continuidad del conotrunko con los respectivos ventrículos, el derecho a partir del cono anterolateral y la porción izquierda del tronco, y el izquierdo a partir del cono posteromedial y la porción derecha del tronco, en la medida que se constituye el tabique interventricular y se cierra la comunicación interventricular embrionaria^{10,12} (Figura 3). Con esto, queda claro el papel fundamental de la cresta neural cardíaca en el proceso de configuración del tracto de salida ventricular a partir de la tabicación y compartimentalización del conotrunko y la separación definitiva de los ventrículos derecho e izquierdo. Las CCN migran al conotrunko y a partir de la proliferación del mesénquima favorecen el desarrollo de las crestas del cono y del tronco, las cuales crecen a manera de un espiral de 180° para crear un septo aórticopulmonar que, helicoidal, hace que el tronco pulmonar gire alrededor de la aorta.^{12,15}

Regulación de las células de la cresta neural

Las CCN se originan a lo largo del tubo neural y dependiendo de

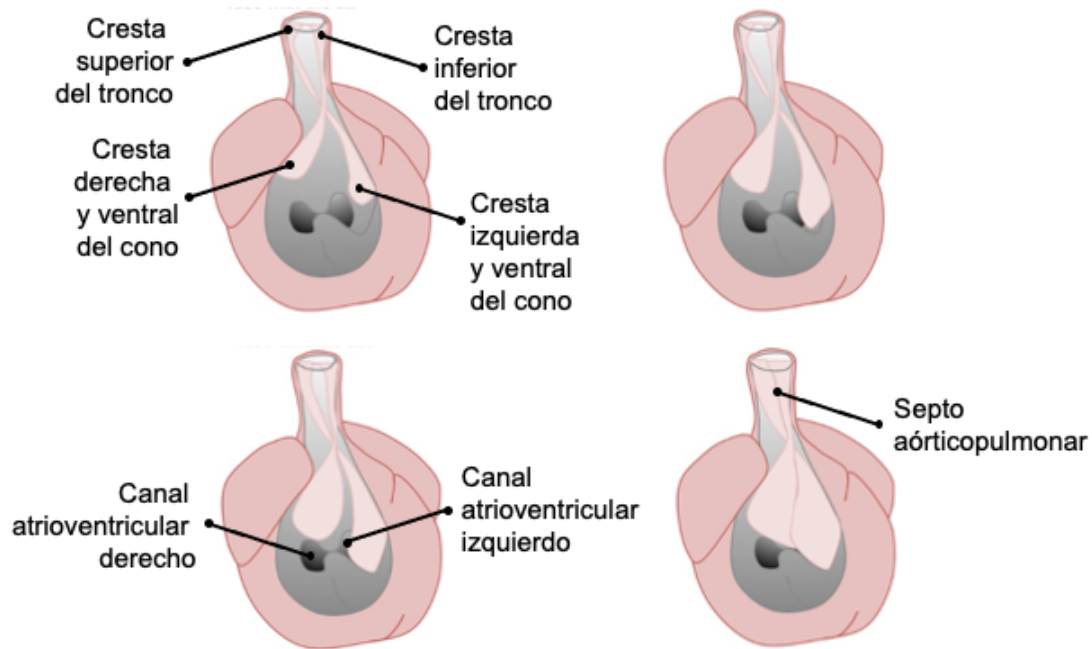


Figura 2. Crecimiento de las crestas , formación del septo aórticopulmonar y fusión con los cojinetes endocárdicos atrioventriculares. Tomado, modificado y adaptado desde https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Advanced_-_Outflow_Tract

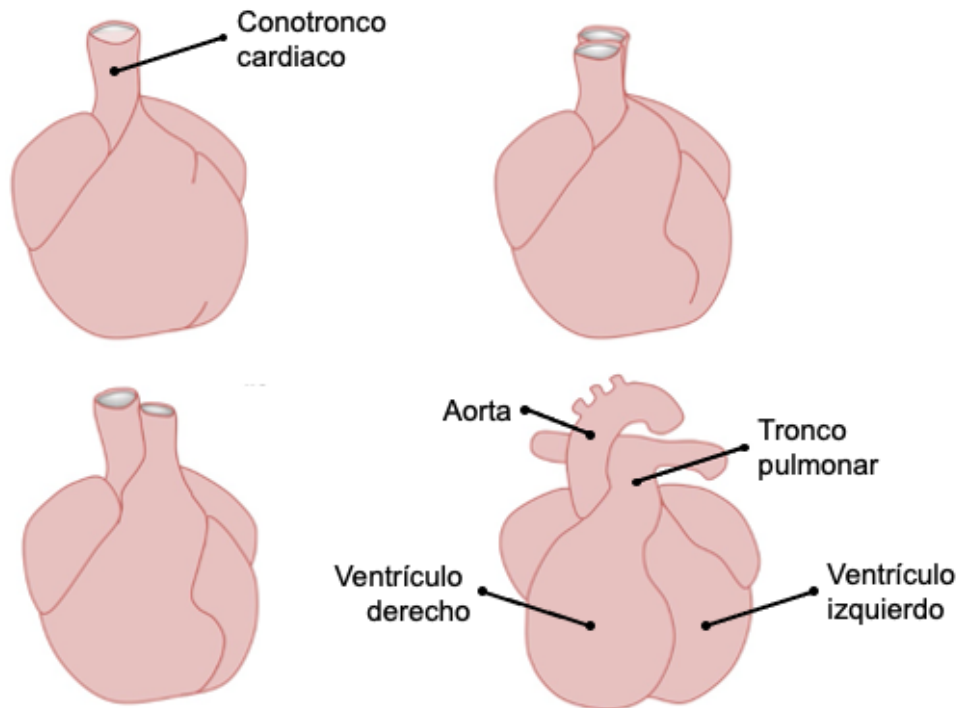


Figura 3. Crecimiento de las crestas , formación del septo aórticopulmonar y fusión con los cojinetes endocárdicos atrioventriculares. Tomado, modificado y adaptado desde https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Advanced_-_Outflow_Tract

su capacidad de migración hacia el mesodermo intraembrionario subyacente y de diferenciación de este hacia mesénquima, se subdividen en craneales o troncales, siendo las primeras las únicas con esta característica. En este sentido, la cresta neural cardiaca corresponde a una subdivisión de la cresta neural craneal cuyas células mesenquimáticas tienen la capacidad de diferenciarse en diferentes tejidos que, conectivos y musculares, constituyen la pared cardiaca, los tabiques de compartimentalización cardiaca y las estructuras valvulares, así como el sistema de conducción cardiaco. Todos estos procesos de migración, proliferación, diferenciación y supervivencia son controlados por factores de crecimiento, dentro de los que se destacan *Wingless* (Wnt), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) y ácido retinoico entre otros, los cuales cuentan con mayor significancia clínica al explicar el desarrollo anormal de la cardiogénesis que conlleva a la etiopatogénesis de cardiopatías congénitas. Por ejemplo, Wnt, a través de su cascada de señalización, interactúa con las BMP, para llevar a cabo los procesos migratorios iniciales de las CCN, e impulsar la salida de estas células del tubo neural y su migración hacia el tracto de salida. La mutación de estas moléculas o su ausencia, ha demostrado una disminución de las CCN en el tracto de salida con consiguiente aparición de malformaciones como la transposición de grandes vasos, ventrículo derecho de doble salida o truncus arteriosus persistente.¹⁶ Múltiples moléculas adicionales a estas, han sido descritas en la función y regulación de las CCN. Genes como los homeobox (Factor de transcripción HOX) también han sido descritos como reguladores vitales en los procesos migratorios de las células de la cresta neural al inducir y activar las CCN. Los factores de transcripción MSX1 y MSX2 han sido vinculados con la regulación de procesos apoptóticos de dichas células y la quinasa ligada a integrinas con el proceso de reorganización y modulación de las estructuras filamentosas de las CCN.^{26,27}

En la actualidad se ha podido demostrar que fallas en el control genético y bioquímico de la migración de las CCN se encuentran asociadas a una mala conformación del conotronco cardiaco.¹⁷ Por lo tanto, se consideró necesario hacer una descripción de los factores, genes y moléculas que ejercen un control sobre el proceso de activación, proliferación y migración de las CCN, con el fin de identificar las diversas etiologías que conllevan a la falla migratoria y por lo tanto, a la aparición de los defectos conotruncos. El objetivo de esta revisión de la literatura consistió en describir el rol de las CCN y sus reguladores moleculares y genéticos, en el desarrollo del conotronco cardiaco durante la cardiogénesis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura con búsqueda sistematizada para conocer la información disponible acerca del rol que cumplen las CCN en el desarrollo del conotronco cardiaco durante la cardiogénesis. Se realizó una búsqueda en la base de

datos MEDLINE a través del buscador PubMed, utilizando como criterio de elegibilidad la literatura disponible desde 1983 hasta el año 2020. Se utilizaron los términos MeSH “Neural crest” and “conotruncal anomalies” or “endocardial cushion” or “congenital heart defects” or “tetralogy of fallot”. Se excluyeron artículos que no incluyeran dentro de su estudio defectos del conotronco cardiaco. Inicialmente se obtuvieron 74 artículos, dentro de los cuales fueron seleccionados 35 artículos que tuvieron relación con la pregunta orientadora de este estudio. Posteriormente, los artículos fueron analizados y organizados según el autor, año de publicación y tipo de estudio. De estos 35 estudios, 25 fueron analizados e incluidos dentro de la Tabla 1. Estos 25 artículos contenían el análisis de un gen o una molécula implicados con el desarrollo conotruncal cardiaco durante la cardiogénesis.

RESULTADOS

Para analizar los 25 artículos se delimitaron las categorías de gen, proteína y malformación encontrada. Así, tres artículos reportaron anomalías asociadas al factor de transcripción T-Box1 (TBX1), dos artículos asociados al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFR α), un artículo asociado al factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFR β), tres artículos asociados a moléculas de adhesión, y nueve artículos asociados a diversos factores de transcripción y de crecimiento. Todos estos artículos tuvieron como objetivo principal la descripción de genes y/o moléculas involucradas en la migración de las CCN durante el proceso de cardiogénesis. Los genes identificados fueron los que codificaban para PDGFR α , Mef2c-AHF-cRE, Pcsk5, genes relacionados con conexina, ERK2, LRP6, Cdc42, foxc2 y factores de transcripción Hox y Tale. Las principales anomalías congénitas descritas en los artículos fueron el ventrículo derecho de doble salida y el tronco arterioso persistente.

DISCUSIÓN

La cardiogénesis, uno de los procesos más críticos y sensibles durante el desarrollo embrionario, inicia en la tercera semana de desarrollo intrauterino y finaliza en la octava semana cuando se da inicio al período fetal. La organogénesis del corazón se encuentra mediada por la participación de múltiples linajes celulares y la influencia de diversos factores moleculares. De manera especial, las CCN cumplen un papel fundamental en la inducción, especialización y formación de diversas estructuras cardiacas. Su migración hacia los cojinetes endocárdicos y la posterior diferenciación y especialización de las células mesenquimales hacia células endoteliales, células de músculo liso y células de tejidos conectivo que participan en la formación del septo aórticopulmonar y el tracto de salida ventricular son procesos que requieren de diferentes mecanismos moleculares que no solo se encargan de la migración de las CCN.⁴ Estas células pluripotenciales cumplen con una serie de funciones que no han sido del todo descritas ni

Anexo 1. Genes y/o moléculas implicados en la cardiogénesis.

Autor	Gen	Molécula	Rol	Malformación
Adachi N et al	TBX1	Tbx1 Factor de transcripción	Patrón regulatorio de la miogénesis branquiomérica.	Síndrome de DiGeorge
Aghajanian H et al	Pdgfra	Pdgfra (Receptor alfa del Factor de crecimiento derivado de plaquetas)	Pérdida de Pdgfra en endotelio derivado del mesénquima lleva a un defecto secundario de las células de la cresta neural	Ventriculo derecho de doble salida
Arima Y et al	Edn1	Edn1 (Endothelin-1)	Péptido vasoconstrictor, regulador del desarrollo craneofacial cardiovascular.	Anomalia de arterias coronarias
Arnold TD et al	ILK	ILK (kinasa ligada a integrina)	Kinasa serina/treonina reguladora de la señalización de las integrinas.	Tronco arterial dilatado con falla en septación del tracto de salida. (100%)
Chandler RL y Magnuson T	SWI/SNF	SWI/SNF -BAF A(complejo de remodelación de cromatina)	Activan de forma temprana los programas de transcripción de las células de la cresta neural,	Tracto de salida aortado
Chen YH et al	Msx1 y Msx2	Msx1 y Msx2 (factores de transcripción)	Factores de transcripción relacionados-NK que se encargan de interacciones entre tejidos para organogénesis. Protegen el segundo campo cardiaco de la apoptosis e inhiben la proliferación excesiva de CCN, células endoteliales y miocárdicas.	8/8 defectos interventriculares membranosos.
Costell M et al	HSPG2	Perlecan	Proteoglicano heparán-sulfato localizado en la matriz extracelular y membrana basal que permite el ensamblaje y función de estas mismas. Cumple un rol en el desarrollo del corazón, cartilago y SNC.	11/15 mutantes: transposición de los grandes vasos.
Hutson MR et al	FGF8	FGF8 (factor de crecimiento fibroblastos 8)	Provee señales mitogénicas, pro y anti diferenciadores y de supervivencia en los tejidos.	Acortamiento tracto de salida
Inman KE et al	FoxC2	FoxC2 (Forkhead transcription factor C2)	Expresada durante el desarrollo embrionario en el mesodermo, el endotelio de los arcos faríngeos, los tractos de salida y ventrículos y en las células de la cresta neural que colonizan los tractos de salida. Contribuyen a la formación de la aorta, tronco pulmonar, valvular y cojines endocárdicos.	Interrupción del arco aórtico tipo B.
Kirby ML et al		Ablación de pliegue neural		Dextrocardia
Kochilas L et al	Lgdel		Afecta remodelación del arco aórtico y estructuras vasculares.	No se afecta la migración de células de la cresta neural.
Leatherbury L et al	DGCR (región crítica de DiGeorge)	Proteína Pax-3	Proteína expresada por las células de la cresta neural	Asociado a defectos del tubo neural y síndrome velocardio
Lesacroart F y Zaffran S	Hox	Proteína Hox	Factores de transcripción crítico durante el desarrollo (alineamiento del eje anteroposterior). Cumple funciones pleiotrópicas, encargada de la diferenciación de células cardíacas y la remodelación del tubo cardíaco hacia un corazón adulto. Las CCN expresan genes HoxA1 para contribuir a la formación de los cojines endocárdicos del tracto de salida.	Defecto interventricular.
Li WE et al	Conexina43	Conexina43	Proteínas que forman las Gap junctions, las cuales están encargadas de mantener la homeostasis, regular la proliferación celular, diferenciación y el desarrollo embrionario.	Obstrucción del flujo de salida pulmonar
Liu Y et al	ODC42	cdc42	Proteína de unión a GTP que se encarga de regular la remodelación del citoesqueleto y establecer la polaridad celular, por lo cual cumple funciones como la migración, diferenciación y apoptosis. Se ha vinculado esta proteína al rol de las CCN, indicando que es un regulador de estas mismas.	16/18 Truncus arteriosus persistente

Anexo 1. Genes y/o moléculas implicados en la cardiogénesis (Continuación)

Autor	Gen	Molécula	Rol	Malformación
Momma K et al	C.22q11.2 (TVX1 y Crkl)	FGF8		Tetralogía de fallo(10-21%)
Richarte AM et al	PDGFRA	PDGFR (Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa y beta)	Señalización en el proceso de formación mesenquimal. Puede compensar cuando hay una pérdida en el α .	PDGFR alfa: Defectos craneofaciales y en la formación de la porción membranosa del septo ventricular y del arco aórtico PDGFR beta: CIV y defectos de la porción membranosa del septo ventricular en 8 de 10 embriones ambos: Truncus arteriosus persistente y defectos del tabique ventricular (CIV)
Szumaska D et al		Pcsk5 (Proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 5)	Miembro de la familia de la proteína convertasa similar a la subtilisina que media la escisión del prodominio y la activación de miembros de la familia TGFB / BMP (factor de crecimiento transformante beta / familia de proteínas morfogenéticas óseas: escinde y activa GDF-11 (factor de diferenciación de crecimiento 11) y, por lo tanto, regula los parálogos de Hox caudal (genes Homeobox) para controlar el desarrollo esquelético anorrectal, renal y caudal. Se expresa en el mesodermo anterior del embrión justo antes de que la placa cardiogénica se forme y se cree que tiene un papel importante en etapas tempranas en el desarrollo cardiaco mediante el mesodermo craneocardiaco.	En ratones heterocigotos no se vieron malformaciones. En homocigotos se vieron malformaciones cardíacas como dextrocardia, defectos del tabique auricular y ventricular (CIA, CIV), tronco arterial común (CAT), anillo vascular, arco aórtico derecho y conducto arterial hipoplásico.
Vallejo-Illarramendi A et al		FAK (Quinasa de adhesión focal)	Interviene en la transducción de señales por los receptores de factores de crecimiento e integrinas, importantes para el desarrollo cardiovascular normal.	Paladar hendido (67%), VSD (100%), truncus arteriosus persistente (69%), dextraposisión (cabalgamiento) de la aorta (25%), coartación del arco aórtico (39%), tronco braquiocéfálico común (56%), defectos del arco aórtico (61%).
Testori A et al	2 loci: 2q35 y 3q25.32			Malformaciones conotruncales y defectos del septo ventricular
Tallquist MD et al		PDGFR α (Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa)	Señalización en el desarrollo de la cresta neural de origen cardiaco y céfalico en etapas tardías. Recientemente, se ha demostrado que otros tejidos requieren la señalización de PDGFR α , incluido el riñón, fibroblastos intersticiales, testículos, células de Leydig y células de las vellosidades intestinales.	Anomalías del arco aórtico (más del 50%), truncus arteriosus persistente, arteria subclavia de origen ectópico (frecuentemente originada de la aorta descendente y en un caso del tronco pulmonar), defectos del septo ventricular en la porción membranosa.
Çabuk F et al	Región T-box del gen TBX1	TBX1 factor de transcripción	Factor de transcripción involucrado en la regulación de procesos de desarrollo durante la organogénesis	Tetralogía de Fallot
Sullivan R et al		Conexina a1 / b gatactosidasa	Efecto negativo en las uniones gap las cuales median la señalización intercelular implicada en el crecimiento y desarrollo celular.	Defectos en el tracto de salida del ventrículo derecho, ventrículo derecho posicionado a la izquierda, dilatación del ventrículo derecho y consecuente hendidura interventricular profunda, abultamiento de la región contruncal
Song L et al		Lrp6	Correceptor transmembrana esencial para la transducción de la señalización Wnt.	100% de los embriones con las mutaciones tuvieron una morfogénesis cardíaca anómala.
Newbern J et al	Microdelección 22q11.2	ERK2	Quinasa (familia de las MAP quinasas), estimulada principalmente receptores tirosin quinasa. Activa cascadas de señalización y transmite información desde señales de los receptores de la superficie celular a los efectores citoplásmicos y nucleares. Los receptores activos catalizan el ensamblaje de complejos de múltiples proteínas adaptadoras que unen los receptores a una cascada de protein quinasas de 3 niveles compuesta de quinasas Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MAP quinasas quinasas (MEK1 / MEK2) y MAP quinasas (ERK1 / ERK2). Efectores importantes de la cascada ERK1 / 2 son factores de transcripción, incluido el factor de respuesta sérica (SRF), que dirige la expresión de una amplia gama de genes	Anomalías conotruncales (truncus arteriosus persistente, VSD, ventrículo derecho de doble salida) y craneofaciales (hipoplasia mandibular, úvula bifida, incompetencia velofaríngea, hipertelorismo, surco nasolabial liso y anomalías del oído) que surgen de la perturbación del desarrollo de la cresta neural y presentan defectos comparables al espectro del síndrome de DiGeorge.

comprendidas, aspecto que debe ser abordado por la investigación médica con el fin de esclarecer cada vez más, aquellas posibles propiedades regulatorias sobre las funciones a nivel genético y/o bioquímico de las CCN.

Los defectos del desarrollo del conotrongo cardiaco representan del 15% al 20% del total de las anomalías congénitas del corazón, siendo la tetralogía de Fallot la malformación más común. Entre las demás anomalías, con morfología similar, se encuentran la atresia pulmonar con comunicación interventricular (especialmente debido a defectos de la porción membranosa de los ventrículos), el tronco arterioso persistente, el ventrículo derecho de doble salida, la transposición de los grandes vasos y la interrupción del arco aórtico. Estos defectos conotruncosales se asocian comúnmente con el síndrome de delección 22q11 y en el contexto de síndrome de DiGeorge/velocardiofacial, en donde el 75% de los pacientes presentan anomalías cardíacas. Debido a la asociación de estas anomalías con las alteraciones en la estructura del corazón durante el desarrollo, se ha estudiado la manera como diferentes genes, y las moléculas que codifican, regulan los procesos de señalización, migración y especialización de las CCN.³ El tener un esquema claro de lo que se conoce hasta el momento de estos factores reguladores, permite delimitar un punto de partida hacia la investigación de los mecanismos por los que se generan las diferentes anomalías conotruncosales descritas, así posibilitando la profundización en los aspectos etiológicos que en un futuro pueden generar un impacto importante en el pronóstico, abordaje y tratamiento de las patologías.

Asociación entre síndrome de delección 22q11.1 y defectos conotruncosales

Se han asociado algunas anomalías cromosómicas a la aparición de defectos conotruncosales, y estos, suelen ser de los hallazgos más comunes en estos pacientes. Uno de los síndromes más estudiados, ha sido el síndrome de delección 22q11, el cual incluye distintas expresiones fenotípicas como el síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial y el síndrome de anomalía conotruncal facial.¹⁸ Los hallazgos fenotípicos encontrados en estos pacientes se han asociado a fallas en las CCN, atribuidas a dos genes localizados en la región 22q11.2 del gen TBX1, el cual cumple un rol esencial para la función, Factor de Crecimiento de Fibroblastos 8 que se encarga de proveer señales mitogénicas, diferenciadoras y de supervivencia para las CCN.¹⁸ Asimismo, se ha identificado que la delección de TBX1 está vinculada con la aparición del síndrome de DiGeorge.¹⁹

En la revisión realizada por Momma,¹⁸ para identificar las anomalías cardiovasculares asociadas al síndrome de delección 22q11.2, se encontró un promedio del 10% al 21% para tetralogía de Fallot, seguido por un 20% al 41% para tronco arterioso persistente y por un 78% para defecto interventricular semimembranoso, todos

ellos defectos interventriculares. Otros hallazgos menos comunes fueron la transposición de los grandes vasos y los defectos septales atriales. En conclusión, este estudio demostró que la delección de un locus en la región 22q11.2 conlleva a defectos cardiovasculares de origen conotruncal; sin embargo, cabe resaltar que a pesar de que la tetralogía de Fallot es la anomalía conotruncal más común en el síndrome de delección 22q11, en el estudio realizado por Çabuk²⁰ no se pudo evidenciar un rol específico de la región T-box del gen TBX1 en la etiología de tetralogía de Fallot aislada del síndrome.

Rol de las moléculas de adhesión en la migración de las CCN

Las moléculas de adhesión permiten la comunicación e interacción entre células y la matriz extracelular a nivel tisular. Las integrinas, son una familia de glicoproteínas que permiten la interacción entre las células y los demás componentes no fibrilares de la matriz extracelular. Su rol en la migración de las CCN, si bien no descrito en su totalidad, implica la acción de la quinasa ligada a integrinas (ILK) que regula las cascadas de señalización a través de las integrinas $\beta 1$ y $\beta 3$ de las CCN para modular y reorganizar los filamentos de actina que permiten su migración. En uno de los estudios analizados, se encontró que la ablación de la ILK resultó en la dilatación del tronco arterial con septación alterada del tracto de salida ventricular en el 100% de los casos.²¹ Por otra parte, se ha visto que las quinasas de adhesión focal (FAK) intervienen en la transducción de señales mediante los receptores de factores de crecimiento e integrinas, importantes para el desarrollo cardiovascular normal.

Vallejo *et al*²² observaron que las células de la cresta neural cardíaca que carecían de FAK presentaron alteraciones en la migración normal, dando como resultado una diferenciación reducida en el músculo liso dentro de las arterias del arco aórtico y una rotación del tracto de salida cardíaca alterada, lo que terminó en una raíz aórtica dextropuesta. Además, en este estudio realizado in vivo en embriones, se vió mediante placas histológicas que dentro de los cojinetes conotruncosales, las CCN sin FAK formaron un mesénquima menos organizado, con expresión reducida de perlecano y semaforina 3C, además de presentar fibras de estrés de actina F, mucho más desorganizadas en el septo aórticopulmonar. Las malformaciones más prevalentes fueron la comunicación interventricular (100%), el paladar hendido (67%), el tronco arterioso persistente (69%), la dextraposisión (cabalgamiento) de la aorta (25%), la coartación del arco aórtico (39%), el tronco braquiocefálico común (56%) y los defectos del arco aórtico (61%). Por otra parte, la ausencia de FAK resultó en una reducción de la fosforilación in vivo de Crkl y Erk1/2, importantes componentes de una vía de señalización esencial para el desarrollo de las CCN. Los resultados indican que FAK cumple con un papel esencial en el desarrollo del tracto de salida ventricular al promover la activación de moléculas como Crkl y Erk1/2.²²

Li *et al*²³ estudiaron el rol de las conexinas en la formación de las arterias coronarias. Estas, son proteínas que forman las uniones comunicantes tipo GAP y se encargan de mantener la homeostasis entre células e inducir la proliferación y la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario. La ablación del gen que codifica para la conexina 43 produjo una obstrucción del flujo de salida pulmonar y un defecto en las arterias coronarias. Sullivan *et al*²⁴ estudiaron ratones transgénicos que expresan la proteína de unión conexina $\alpha 1/b$ gatactosidasa, la cual tiene un efecto negativo en las uniones tipo GAP. Durante el experimento se obtuvieron pocos transgénicos viables, lo que sugirió que la expresión de esta proteína de unión es deletérea. Aquellos viables presentaron defectos del tracto de salida del ventrículo derecho. Se vió entonces que la reducción de las uniones tipo GAP en las células de la cresta neural cardiaca, ya sea por la inhibición negativa dominante de la unión tipo GAP o la pérdida de la función de las conexinas, es perjudicial para el desarrollo del tracto de salida ventricular, principalmente el ventrículo derecho. Costell y Carmona estudiaron la función del proteoglicano perlecan y su rol en la migración de las CCN, encontrando que este proteoglicano desempeña un rol en el desarrollo del corazón, del cartílago y del sistema nervioso central, todos ellos influenciados por la migración de las CCN. La mutación de esta molécula resultó en un 73% de transposición de grandes vasos y 6% de ventrículo de doble salida, sin hallazgos de defectos interventriculares.²⁵

Factores de transcripción y crecimiento y su papel en la migración de las CCN

Uno de los factores de crecimiento más estudiados ha sido el PDGFR α . Se cree que su receptor regula la morfogénesis en el segundo campo cardiaco y modula el comportamiento de las CCN. Su pérdida conlleva a un defecto de este mismo grupo celular, afectando el mesénquima del campo cardiaco. Aghajanian *et al*²⁸ demostraron que la ablación del gen que codifica el receptor alfa de PDGFR, resultó en malformaciones conotrunkales, siendo más prevalente el ventrículo de doble salida y la transposición de grandes vasos, los cuales se presentaron en el 20% de los biomodelos murinos. Por otra parte, Richarte *et al*⁴ estudiaron el papel del receptor de PDGFR β , observando que cumplen un rol importante en la señalización durante el proceso de formación del mesénquima cardiaco. Se cree que PDGFR β , el cual está expresado en múltiples células mesenquimáticas en estadios tempranos del embrión, puede compensar cuando hay una pérdida en el receptor PDGFR α . Ambos receptores pueden unirse al ligando de PDGFB y señalizar a través de muchas vías intracelulares similares. Los ratones que carecen de PDGFR β o PDGFB mueren perinatalmente por defectos vasculares como resultado de la expansión insuficiente de las células del músculo liso vascular y la diferenciación a pericitos. Entre las anomalías cardíacas encontradas tras el déficit de PDGFR β se destacaron la comunicación interventricular, específicamente por defectos

de la porción membranosa del septo interventricular en ocho de diez embriones. Además, la pérdida combinada de PDGFR α y PDGFR β en las CCN dio como resultado anomalías cardíacas relacionadas con las mismas, incluidos el tronco arterioso persistente y los defectos del tabique interventricular. Por lo tanto, se considera que se requiere de la señalización combinada de los receptores PDGF para el reclutamiento suficiente de las células de la cresta neural cardiaca en la región conotrunkal y para la formación del septo aórticopulmonar y del tabique interventricular.⁴

Los factores de transcripción ligados a NK, MSX1 y MSX2 estudiados por Chen *et al*,²⁶ se encargan de proteger el segundo campo cardiaco de apoptosis y proliferación excesiva de CCN, de células endoteliales y de células miocárdicas. Los autores encontraron que la ablación de estos factores está ligada a defectos conotrunkales, asociado a que el 100% de los mutantes estudiados presentaron defectos interventriculares membranosos, el 62,5% mutantes presentaron ventrículo derecho de doble salida, el 12,5% tetralogía de Fallot y el 12,5% tronco arterioso persistente.²⁶

El factor de transcripción HOX (perteneciente a los genes homeobox) es conocido por ser el factor más crítico durante el desarrollo embrionario, cumpliendo roles de inducción en la diferenciación, remodelación y proliferación celular. Las CCN expresan genes HoxA1 para contribuir con su migración hacia el tracto de salida ventricular y con la formación de los cojinetes endocárdicos. Estos genes participan en la inducción y activación de las CCN e inducen otros factores de transcripción que permiten la función de estas células. Lescroart *et al*²⁷ encontraron que la ablación de estos genes lleva a defectos interventriculares y malformaciones de las arterias carótidas. Por otra parte, se ha visto que la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 5 (Pcsk5) está involucrada en la regulación de los grupos parálogos de los genes HOX mediante la activación de miembros de la familia Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF β) y BMP, las cuales se escinden y activan el Factor de Diferenciación de Crecimiento 11 (GDF11). Se ha visto que esta proteína está expresada en el mesodermo anterior del embrión justo antes de que el primero campo cardiogénico se forme, por lo que se cree que tiene un papel importante en etapas tempranas en el desarrollo cardíaco mediante la relación entre el mesodermo intraembrionario cefálico y cardiaco. En el estudio de Szumska *et al*²⁸ no se vieron malformaciones en ratones heterocigotos; sin embargo, en homocigotos se vieron malformaciones cardíacas como dextrocardia, defectos del tabique interatrial e interventricular, tronco arterial común y conducto arterial hipoplásico, además de fallas en el anillo vascular y el arco aórtico derecho.

Newbern *et al*²⁹ estudiaron el rol de la quinasa regulada por señales extracelulares EKR2, la cual es estimulada principalmente por receptores de tirosina quinasa. Esta quinasa activa cascadas de señalización y transmite información desde los receptores de la superficie celular a los efectores citoplásmicos y nucleares.

Los receptores activos catalizan el ensamblaje de complejos de múltiples proteínas adaptadoras que unen los receptores a una cascada de proteínas quinasas compuesta de quinasas Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf) y MAP quinasas quinasas (MEK1/MEK2 y ERK1/ERK2). Efectores importantes de la cascada ERK1/2 son factores de transcripción, incluido el Factor de Respuesta Sérica (SRF), el cual dirige la expresión de una amplia gama de genes que se han visto involucrados en la correcta migración de las CCN. Tras la delección del gen, en el cromosoma 22q11.2, se observaron múltiples anomalías cardíacas conotruncuales (tronco arterioso persistente, comunicación interventricular y ventrículo derecho de doble salida) y malformaciones craneofaciales que surgen de la perturbación del desarrollo de la cresta neural.²⁹

CONCLUSIONES

Las CCN desempeñan un rol fundamental en la conformación del conotruncado cardíaco y en la remodelación del tracto de salida ventricular y de las arterias que se originan del arco faríngeo durante la cardiogénesis. La perturbación en alguno de los procesos en los cuales están involucradas, como alteraciones en las señales mitogénicas diferenciadoras y de supervivencia, regulación de cascadas de señalización y diferenciación del músculo liso de los vasos cardíacos, entre otros, conlleva a la aparición de anomalías cardíacas entre las que se destacan los defectos conotruncuales, presentes en aproximadamente entre el 15% y el 20% del total de las cardiopatías congénitas. Dada la evidencia de la función primordial de estas células en el desarrollo embrionario, nuevos estudios describen de forma detallada los mecanismos a través de los cuales se cumple sus funciones, al mismo tiempo que se dilucidan los resultados por alteración de las mismas, dando como resultado una serie de cardiopatías congénitas. Es por ello que el reconocimiento de los múltiples elementos que participan en la cardiogénesis como lo son los genes reguladores de la diferenciación celular, factores de transcripción y crecimiento, así como moléculas de adhesión, que eventualmente pueden verse alterados, requieren de investigación básica con correlación clínica para sentar las bases de terapias cardiovasculares regenerativas que puedan ser llevadas a cabo tanto en la infancia como en la edad adulta.

Teniendo en cuenta que en los últimos 30 años se ha planteado el origen de las anomalías conotruncuales como multifactorial, y siendo las CCN uno de los factores principales, es de gran importancia plantear y conocer qué moléculas juegan un rol determinante en la función de estas células. La identificación de los genes TBX1, HOX, DGCR, PDGFRA y PDGFRB factores de crecimiento y factores de transcripción que influyen de manera directa o indirecta el desarrollo, proliferación y migración de estas células, plantean que existe un control adicional a la función de estas células y permiten establecer diversas etiologías genéticas y/o bioquímicas a estas malformaciones. El desarrollo de defectos conotruncuales va más allá del defecto migratorio de

las CCN, y comprende una serie de mecanismos regulatorios a través de moléculas encargadas en estimular o inhibir la función de estas células. Comprender estos procesos y la función de las CCN, abre nuevas etiologías para dichas patologías, y por lo tanto, nuevas posibilidades terapéuticas hacia futuro. Es pertinente que las investigaciones a futuro hagan énfasis en establecer posibilidades terapéuticas que no solo prevengan la aparición de dichas malformaciones, sino que también generen un impacto en las patologías una vez identificadas.

RECOMENDACIONES

A pesar de que se han identificado múltiples genes que tienen una influencia directa sobre la migración y diferenciación de las CCN, aún se desconocen los mecanismos precisos bajo los cuales la mutación de dichos genes conlleva a defectos conotruncuales y los patrones fenotípicos que producen cada una de las alteraciones. Es por esto que es necesario realizar avances en investigación en modelos murinos en el contexto de la biología del desarrollo para, a través de embriología comparada y de medicina traslacional, vincular dichos genes y las moléculas que codifican a defectos del desarrollo del conotruncado y su posible asociación a fallas en la migración de las CCN. Con base en los hallazgos de los estudios analizados, se evidencia la necesidad de enfocar futuros estudios hacia el campo tanto diagnóstico como terapéutico de cardiopatías congénitas, teniendo en cuenta los roles de las moléculas y su respectivos genes, que participan en las diferentes funciones de las CCN.

REFERENCIAS

1. Lin M, Zheng J, Peng R, Du L, Zheng Q, Lei T, Xie H. Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations in fetuses with conotruncal heart defects by genome-wide high-resolution SNP array. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Apr 2; 33(7):1211-7. DOI: 10.1080/14767058.2018.1517316
2. Vaidyanathan B, Kumar S, Sudhakar A, Kumar RK. Conotruncal anomalies in the fetus: referral patterns and pregnancy outcomes in a dedicated fetal cardiology unit in South India. *Annals of pediatric cardiology*. 2013; 6(1):15. DOI: 10.4103/0974-2069.107227
3. Lahiri S, Gil W, Daria S, Joshua G, Parul J, Redmond B, Elizabeth W. Genetic abnormalities/syndromes significantly impact perioperative outcomes of conotruncal heart defects. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2020; 13(1):38. DOI: 10.4103/apc.apc_51_19
4. Richarte AM, Mead HB, Tallquist MD. Cooperation between the PDGF receptors in cardiac neural crest cell migration. *Developmental biology*. 2007; 306(2):785-796. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.04.023
5. Pachajoa H, Moreno F. Células de la cresta neural: Evolución, bases embrionarias y desarrollo craneo-facial. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Estomatol*. 2015; 23(2):45-56.

6. Sadler TW. Embriología médica de Langman. Décimasegunda edición. Lippincot Williams & Wilkins: Barcelona; 2012.
7. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Quinta edición. Elsevier: Barcelona; 2014.
8. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016
9. Scott G. Biología del desarrollo. Séptima Edición. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 2006.
10. Arteaga S, García MA. Embriología humana y biología del desarrollo. Editorial Médica Panamericana: México; 2013
11. Núñez-Patiño R, Yepes N, Solorza-Kasperson M, Moreno F. Cardiogénesis: Bases estructurales y moleculares a partir del modelo de rata Wistar. *Salutem Scientia Spiritus* 2017; 3(1):37-45
12. Salazar-García M, Sánchez-Gómez C, Contreras-Ramos A, Carrillo-Ávalos B, Revilla-Monsalve MC, Palomino-Garibay MA. Los segmentos cardíacos primitivos, su implicación en la cardiogénesis normal aplicada a la cardiología pediátrica. *Arch Cardiol Méx.* 2006; 76 (Suppl 4):46-57.
13. Waldo KL, Kirby ML. Cardiac neural crest contribution to the pulmonary artery and sixth aortic arch artery complex in chick embryos aged 6 to 18 days. *Anat Rec.* 1993; 237: 385-399. DOI: 10.1002/ar.1092370312
14. Kirby ML, Waldo KL. Role of the neural crest in congenital heart disease. *Circulation.* 1990; 82:332-340. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.332
15. Sánchez-Gómez C, Pliego PL, Contreras RA, Munguía RMA, Salazar García M, García RHL *et al.* Histological study of the proximal and distal segments of the embryonic outflow tract and great arteries. *Anat Rec Part A.* 2005; 283A: 2002-21. DOI: 10.1002/ar.a.20138
16. Hutson MR, Kirby ML. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2017; 18(1):101-110. DOI: 10.1016/j.semcdb.2006.12.004
17. Aghajanian H, Cho YK, Rizer NW, Wang Q, Li L, Degenhardt K, Jain R. *Pdgfra* functions in endothelial-derived cells to regulate neural crest cells and the development of the great arteries. *Disease Models & Mechanisms.* 2017 Sep 1;10(9):1101-8. DOI: 10.1242/dmm.029710.
18. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *The American journal of cardiology.* 2010; 105(11):1617-24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.333
19. Adachi N, Bilio M, Baldini A, Kelly RG. Cardiopharyngeal mesoderm origins of musculoskeletal and connective tissues in the mammalian pharynx. *Development.* 2020; 147(3). DOI: 10.1242/dev.185256
20. Çabuk F, Karabulut HG, Tuncali T, Karademir S, Bozdayı M, Tükün A. *TBX1* gene mutation screening in patients with non-syndromic Fallot tetralogy. *Turk J Pediatr.* 2007; 49:61-68.
21. Arnold TD, Zang K, Vallejo-Illarramendi A. Deletion of integrin-linked kinase from neural crest cells in mice results in aortic aneurysms and embryonic lethality. *Disease Models & Mechanisms.* 2013; 6(5):1205-12. DOI: 10.1242/dmm.011866
22. Vallejo-Illarramendi A, Zang K, Reichardt LF. Focal adhesion kinase is required for neural crest cell morphogenesis during mouse cardiovascular development. *J Clin Invest.* 2009;119(8):2218-2230. DOI: 10.1172/JCI38194
23. Li WE, Waldo K, Linask KL, Chen T, Wessels A, Parmacek MS, Kirby ML, Lo CW. An essential role for connexin43 gap junctions in mouse coronary artery development. *Development.* 2002; 129(8):2031-42. PMID: 11934868
24. Sullivan R, Huang GY, Meyer RA, Wessels A, Linask KK, Lo CW. Heart malformations in transgenic mice exhibiting dominant negative inhibition of gap junctional communication in neural crest cells. *Dev Biol.* 1998; 204(1):224-234. DOI: 10.1006/dbio.1998.9089
25. Costell M, Carmona R, Gustafsson E, González-Iriarte M, Fässler R, Muñoz-Chápuli R. Hyperplastic conotruncal endocardial cushions and transposition of great arteries in perlecan-null mice. *Circulation research.* 2002; 91(2):158-64. DOI: 10.1161/01.res.0000026056.81424.da
26. Chen YH, Ishii M, Sun J, Sucov HM, Maxson Jr RE. *Msx1* and *Msx2* regulate survival of secondary heart field precursors and post-migratory proliferation of cardiac neural crest in the outflow tract. *Developmental biology.* 2007 Aug 15;308(2):421-37. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.05.037
27. Lescroart F, Zaffran S. Hox and Tale transcription factors in heart development and disease. *International Journal of Developmental Biology.* 2018; 62(11-12):837-46. DOI: 10.1387/ijdb.180192sz
28. Szumska D, Cioroch M, Keeling A, Prat A, Seidah NG, Bhattacharya S. *Pcsk5* is required in the early cranio-cardiac mesoderm for heart development. *BMC Dev Biol.* 2017; 17(1):6. DOI: 10.1186/s12861-017-0148-y
29. Newbern J, Zhong J, Wickramasinghe RS, *et al.* Mouse and human phenotypes indicate a critical conserved role for ERK2 signaling in neural crest development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(44):17115-17120. DOI: 10.1073/pnas.0805239105