

## Válasz Dr. Reglódi Dóra professzor, MTA doktora opponensi kérdéseire

Szeretném megköszönni a Professzor Asszonynak, hogy értekezésem alapos és pozitív bírálatát, valamint az érdekes és elgondolkodtató kérdéseket, amelyekkel feltétlenül érdemes foglalkozni a jövőben.

### A feltett kérdésekre a válaszaim a következők:

**1. Tekintve, hogy a dúcléc nagyon sok képlet fejlődéséhez hozzájárul, a kérdésem, hogy a dúcléc vándorlási hibái milyen más fejlődési rendellenességekkel társulhat a dolgozatban részletesen bemutatott Hirschsprung betegség mellett? Milyen gyakori ezek együttes előfordulása? Tapasztaltak hasonlót az állatkísérletek során is esetleg?**

A ganglionlécből származó őssejtek különleges inváziós és migrációs képességgel rendelkezve az embryo szinte minden szervébe eljutnak, ahol – elsősorban az adott szöveti mikrokörnyezet hatására – ideg- és gliasejteké, pigment sejteké, kötőszöveti elemekké (csonttá és porccá) vagy endokrin sejteké differenciálódhatnak. E széles plaszticitású multipotens őssejtek fejlődésbiológiai és klinikai jelentőségét az adja, hogy a gasztrointesztinális rendszert és a craniofacialis régiót érintő születési rendellenességek jelentős része ganglionléc eredetű sejtek fejlődésének és működésének a zavarára vezethető vissza. A rendellenességek a pigmentációs zavar, az arckoponya különböző mértékű deformitásai mellett, gyakran olyan létfontosságú szerveket is érintenek, mint az autonóm idegrendszer, primer nyirokszervek, endokrin mirigyek, az érzékszervek vagy a cardiovascularis rendszer. A bélidegrendszer fejlődéséhez a RET receptoron kívül számos molekula, többek között a SOX10, PHOX2B transzkripciós faktorok, EDN3, GDNF növekedési faktorok, intra- és extracelluláris molekulák, citoszkeletális komponensek és adhézions fehérjék összehangolt működése szükséges. Ennek a multifaktoriális szabályozásnak a hibája miatt a Hirschsprung-kórban szenvedő gyermekek 30%-ának további születési rendellenessége van, és legalább 30 genetikai szindróma társul Hirschsprung-kórhoz (Amiel és mtsai., 2008; Vega-Lopez és mtsai., 2018).

A Hirschsprung betegség 70%-ban izolált formában jelenik meg, ugyanakkor előfordul egyéb születési rendellenesség részeként is, leggyakrabban 21-es triszómia (Down-szindróma, ahol 25%-al gyakoribb a congenitum megacolon fenotípus), Shah-Wardenburg szindróma (1:50.000), Haddad szindróma, Mowat-Wilson szindróma társbetegségeként jelentkezik. Ugyancsak Hirschsprung betegség társul a hypoganglionozis vagy a hyperganglionozissal és ectopicus ganglionok megjelenésével együtt járó neurondysplasiákhoz. Ezt tovább bonyolítja, hogy a neurondysplasiák gyakran szegmentális ganglionmentességgel is párosulnak. Számos esettanulmány bizonyítja, hogy Hirschsprung-kór előfordul a Bardet-Biedel szindróma, veleszületett centralis hypoventilációs szindróma, amihez neuroblastoma (1:10.000) is társul, Fryns szindróma, 2-es típusú multiplex endokrin neoplázia (1:30.000) és Smith-Lemli-Optiz szindróma esetében is.

Embryonális kísérleteink rendszerint a bélcső izolálásával kezdődtek, ezért célzott módon a bélidegrendszer változásait követtük nyomon. Ezekben a kísérletekben nem jöhettek létre a humán embryóban fentebb felsorolt szindrómára utaló elváltozások. Ennek ellenére, amikor *in ovo* ganglionléc ablatióval próbáltunk ganglionmentes

vastagbelet létrehozni, akkor viszont a gyakori szívhibák (septum aortico-pulmonare fejlődési zavar) miatt, az embryok többsége 9-10 napos embryonális nap után el is pusztult. Továbbá, TALPID mutáns csirke embryoknál a vastagbél idegrendszerének hiánya együtt járt craniofacialis malformatiókkal, végtag és caudalis törzsfejlődési hibákkal. Hasonló fejlődési anomáliák jelentkeztek, amikor Shh gént replikáció-kompetens retrovírus segítségével juttattuk be a primitív csík stádiumú embryok caudalis mezoderma sejtekbe.

## **2. A dolgozatban számos növekedési faktor szerepét mutatta ki a szerző a crista neuralis sejtjeinek vándorlása, differenciációja során. Felmerül a kérdés, hogy ezek zavara szerepet játszhat-e innen kiinduló daganatok kialakulásában?**

A ganglionlécből származó sejtek egy olyan nagymértékben vándorló és multipotens őssejtpopulációt képviselnek, amely a gerinces embryo számos sejtípusának és szövetének fejlődéséhez járul hozzá, beleértve a melanocytákat, a neuro-, és viscerocraniumot, a perifériás és bélrendszeri idegrendszer neuronjait és gliáit, valamint a mellékvese velőállományát. A differenciálatlan ganglionléc sejtekre SOX10/PHOX2B transzkripciós faktorok expressziója jellemző, a velőcsőről történő delamináció után RET, EDNRB receptorokat, cadherineket, integrineket fejeznek ki. A nagyfokú mozgékonyssággal, invazivitással, proliferációval és pluripotenciával rendelkező ganglionléc sejtek Eph, neuropilin és Robo receptorokat is expresszálnak, amelyek az ephrin, semaforin és Slit molekulákat kötik meg. Ezek a kölcsönhatások a vándorló ganglionléc sejteket a megfelelő helyre irányítják, és megakadályozzák, hogy a ganglionléc mentes zónákba kerüljenek (Kuriyama és Mayor, 2008; Mellitzer és mtsai., 1999). A tumor sejtek a ganglionléc sejtekhez hasonlóan reagálnak a chemokinekre, és megváltoztatják ezeket a fejlődési jelátviteli mechanizmusokat a sejt-vándorlás és a célszöveti invázió elősegítése érdekében. Egy másik kulcsfontosságú jelátviteli útvonal, az CXCL12/CXCR4/CXCR7, aminek jól ismert szerepe van a tumorok metasztázisában; a hipoxiás körülmények HIF-függő módon serkentik a CXCR4 tumoros expresszióját, ami ezeket a sejteket az CXCL12-t expresszáló szövetekbe, például nyirokcsomókba, tüdőbe és csontokba irányítja.

### Példák ganglionléc eredetű tumorokra:

-A neuroblasztóma egy olyan ganglionléc eredetű gyermekkori daganat, amely molekuláris és klinikai fenotípusát tekintve nagyfokú heterogenitást mutat. A familiáris neuroblasztóma ritka, és a PHOX2B mutációihoz társul.

-A paraganglioma (PGL) és a pheochromocytoma (PCC) a paraxiális autonóm ganglionok, illetve a mellékvesekéreg chromaffin sejtjeiből származó ganglionléc eredetű daganatok. Bár a PCC-k többsége sporadikus, sok esetben azonos géneket érintő mutációkat azonosítottak a ganglionléc eredetű tumorok más formáival, például a Schwann sejt eredetű neurofibromatózissal és a multiplex endokrin neoplasiával (MEN). Ezek a gének közé tartoznak a RET, NF1 (neurofibromin), és a RAS család tagjai (Welander és mtsai., 2012).

-A melanocita a leggyakoribb ganglionléc-származék, amely rosszindulatú átalakuláson megy keresztül. A malignus melanoma előfordulása világszerte, így Magyarországon is évről-évre növekszik. Melanoma típusú daganatokban a ganglionléc sejtek fejlődésének számos viselkedési és molekuláris aspektusa rendellenes gyakorisággal ismétlődik, beleértve SOX10/Mitf expressziót, a cadherinváltást, a CXCR4 expressziót, és a mátrix-metalloproteáz szekréciót (Larribère, L., és Utikal, J. 2019).

-A multiplex endokrin neoplázia (MEN) egy autoszomális dominánsan öröklődő endokrin tumoros szindróma. A RET gén mutációja miatt a MEN2A/B-t a ganglionléc-eredetű szövetek többszörös daganatai jellemzik. A RET receptor hiánya ganglionmentes bél kialakulásához (Hirschsprung-kór) vezet, míg a túlműködő RET receptor elsősorban a MEN szindrómához társuló tumorokat okoz. A disszertáció benyújtása után nemsokkal jelent meg egy közleményünk, amelyben embryomanipulációs módszerekkel először igazoltuk, hogy a RET-aktivitás fokozása ganglioneuromák és disztális ganglionmentes vastagbél egyidejű kialakulását eredményezi (Nagy és mtsai., 2020).

Tekintettel a ganglionléc és a rák kialakulásának hátterében álló közös mechanizmusokra, érthető, hogy a nagyfokú invazivitást mutató ganglionléc sejtek fejlődésének alapvető megértése potenciálisan fontos következményekkel járhat a rosszindulatú daganatok kezelésére. 2021-ben elnyert OTKA pályázatunk kiemelt célkitűzése a ganglionléc sejtek invazivitásának molekuláris és embryológiai karakterizálása, sejtmigrációra specifikus új molekulák azonosítása.

**3. A dolgozat alapját képező munkákban a vagus régióból vándorló dúclécsejtek állnak a fókuszban, mivel ezek adják a bél idegrendszer jelentős részét. A sacralis régió szerepe is szerepel a dolgozatban. A Slit-Robo szerepéről is történik röviden említés a bevezetésben, ami a sacralis sejtek vándorlását akadályozza. Az irodalomban a sacralis sejtek szerepére számos ellentmondás található. A kérdés, hogy a legújabb eredmények ismeretében mi a mai álláspont a sacralis régió részvételével kapcsolatban?**

Általánosan elfogadott, hogy az utóbél bélidegrendszere a vagus és a sacralis ganglionléc sejtekből származik. A vagus régióból származó ganglionléc sejteket célzó állatkísérletek már kimutatták, hogy e ganglionléc sejtek vándorlás hibái az embryonális bél rendellenes vagy részleges kolonizációját érintik, ami olyan bélrendszeri neuropathiákat okoz, mint a Hirschsprung-kór vagy neuralis bélrendszeri diszplázia. Azt azonban még nem lehet teljes biztonsággal kijelenteni, hogy a sacralis ganglionléc sejtek is részt vesznek-e ezeknek a betegségeknek a kialakulásában.

A sacralis régióból származó ganglionléc sejtekhez a vagus eredetű ganglionléc sejtek hasonlóan nagy távolságokra képesek vándorolni, hogy a distális bélben neuronokat és gliákat képezzenek. A kétféle ganglionléc sejt eltérő migrációs sebességet mutat (sacralis~17  $\mu\text{m}/\text{h}$  versus vagusból származó 35-40  $\mu\text{m}/\text{h}$ ). A sacralis ganglionlécéből a madarak és az emlősök medencetáji ganglionjai és a Remak-ideg (csak a madaraknál) alakulnak ki. Általánosan elfogadott, hogy először az extrinsic ganglionok (pelvicus ganglion, Remak-ganglionlánc, az ideg előalakja) jönnek létre, majd innen nőnek a rostok a disztális bélszakaszra és vándorolnak a neuronok prekurzorai a colorectum mesenchymális rétegébe (Wang és mtsai., 2011; Hang és mtsai., 2022).

Továbbá, transzgenikus egérkísérletek szerint a SOX10-pozitív sacralis velőcsőből származó ganglionléc sejtek az alsó húgyutakat is benépesítik és ugyancsak ezzel a kísérleti modellel igazolták, hogy a Spina bifida mutánsokban a ganglionléc sejtek nem megfelelő neurális differenciálódáson mennek keresztül, késve vándorolnak a húgyhólyag falába (Wiese és mtsai., 2017; Deal és mtsai., 2021), veleszületett neurogén incontinenciát okozva (Loftus és Wood, 2016).

**4. Az előző kérdéssel kapcsolatosan felmerül a kérdés, hogy ismert-e olyan betegség, amikor csak a sacralis régióból származó sejtek vándorlása szenved**

**zavart? Vagy tekintve, hogy a bél idegrendszer distalis részének is nagy részét a vagus régióból származó sejtek telepítik be, ezek képesek kompenzálni egy esetleges sacralis vándorlási zavart?**

Bár a mesenchymális sejtekből származó Endothelin-3, GDNF, BMP4 vagy az epitheliális Hedgehog jelátviteli útvonal génjeire mutáns egerek vékonybélben hiányoznak a neuronok, ennek ellenére a null-mutáns egerek disztálin utóbelében néhány neuron kifejlődik, s ezek nagy valószínűséggel a sacralis velőcső területéről származtak (Erickson és mtsai., 2012; Uesaka és mtsai., 2021). A feltett kérdésre nehéz egyértelmű választ találni. Ennek elsődleges oka, hogy nem ismeretes olyan molekula, ami kizárólag a sacralis ganglionlécet vagy annak származékait jellemzi, ezért nem tudjuk meghatározni pontos részvételét, és a rendellenes fejlődése miatt fellépő hiányt. Az elmúlt években jelentek meg ugyan közlemények, amelyek humán embryok paraffinos sorozatmetszetein megkísérelték részletesen jellemezni a lumbosacralis velőcsőből származó ganglionléc sejtek fejlődését (Krepunga és mtsai., 2020; Arango-Toro és Domenech-Mateu, 1993), de a molekuláris biológiai adatok hiányoznak. Margarido és mtsai (2020) PROX1 transzkripciós faktor átmeneti expresszióját figyelte meg a csirke sacralis ganglionlécből származó ganglionokban. Huang és mtsai (2020) szerint a Cdh19 (cadherin-19) molekula specifikusan az egér embryo sacralis ganglionléc sejteiben expresszálódik és meghatározza migrációját. Ennek ellenére nem ismert, hogy milyen hatást gyakorolnak a sacralis ganglionléc sejtek a bélidegrendszer fejlődésére és későbbi működésére? Továbbra is nyitott kérdés, hogy vajon a sacralis ganglionlécből származó sejteket lehet-e az enterális ganglionok képzésére használni vagus eredetű ganglionléc sejtek hiánya esetében? Embryomanipulációs kísérletek szerint a sacralis ganglionléc sejtek csak azután vándorolnak be jelentős számban az utóbelbe, miután a vagus eredetű sejtek megtelepedtek a bél teljes hosszában. Ez arra utal, hogy a bélidegrendszer kialakulásában való részvételhez a sacralis sejtek kölcsönhatásba lépnek a vagus eredetű sejtekkel, vagy az általuk termelt faktorokkal, jelzőmolekulákkal. Az viszont nem ismert, hogy mi történik a sacralis velőcső irtása (ablatio) után a vagus eredetű ganglionléc sejtekkel, hogyan kompenzálják a hiányt? Ez nagyon érdekes kérdés, és érdemes vele a jövőben foglalkozni.

**5. Érdekes, amit a bevezetőben ír a jelölt, hogy milyen nagy faji különbségek találhatók a plexusokban. Halakban teljesen hiányoznak, hüllőkben és kétélűekben pedig egyszerűbb felépítésű, illetve a humán bél idegrendszer fejlődési mintázat pedig inkább a madarakhoz hasonlít, mint a rágcsálókhoz. Mi magyarázhatja a plexus submucosus evolúció során későbbi megjelenését, milyen funkcionális jelentősége lehet ennek?**

A plexus submucosus, a submucosalis szövetben található, amely összeköti a felszíni nyálkahártyát a gyomor és a belek mélyebb izomrétegeivel. A myentericus plexus-sal ellentétben a plexus submucosus funkciója nincs annyira egyértelműen meghatározva. A gyomorban a myentericus plexus-sal ellentétesen dolgozik, szerepe részben gátló lehet, így finomhangolja az izomösszehúzóásokat. Komparatív anatómiai és élettani kísérletek alapján a plexus submucosus fő funkciója a lumenben lévő környezet érzékelésében, a gyomor-bélrendszeri véráramlás és a hámsejtek működésének szabályozásában van. Ahol ezek a funkciók minimálisak pl. nyelőcsőben ott a plexus submucosa hiányozhat. Továbbá, általánosan elfogadott, hogy vékony-, és vastagbélben a plexus myentericus-al összhangban működik a perisztaltikus hullámok előidézésében és az emésztőrendszeri mirigyek működésének

fokozásában.

Néhány kísérletes adat, ami a plexus submucosus evolúció során későbbi megjelenését magyarázhatja: A csontos halak és a kétéltűek esetében is gyaktak előfordul, hogy a submucosalis neuronok hiányoznak (Harder, 1975) vagy gyengén vannak reprezentálva (Karila és Holmgren, 1995; Wallace és mtsai., 2005; Olsson, 2009). A submucosalis plexus hiánya összefügg a muscularis mucosae hiányával; például a szívárványos pisztrángban a submucosalis plexus szintjén neuronok csak a bél caudalis részében vannak jelen, az egyetlen olyan bélszakaszban, ahol jól fejlett a muscularis mucosae (Ezeasor, 1979). Az édesvízi angolnák plexus submucosusában csak elvétve találhatók neuronok, ezért nagy valószínűséggel a plexus myentericus neuronjai vesznek részt a nyálkahártya működésének szabályozásában. Talán az angolnákkal végzett kísérletek világítanak rá legjobban, hogy milyen folyamatok állhatnak a plexus submucosus kialakulásának hátterében. Sorteni és mtsai., (2014) édesvízi és sós vízben tartott, éheztetett angolnáknak hasonlította össze a myentericus és submucosalis plexusok differenciálódását. Éheztetett és sós vízben tartott angolnák bélrendszerében a neuronok száma szignifikánsan megnőtt; a magas sótartalom enterális neuroplaszticitást vált ki, amit a submucosalis plexus neuronjainak növekvő száma jelez, és ez biztosítja az állat enterális homeosztázisának fenntartását extrém körülmények között. A változó környezet hatással van a bél mikrobiom összetételére, a nyálkahártya differenciáltsági fokára, szöveti szerkezetének összetettségére ami következményesen kihat a submucosalis plexus evolúciós, embryonális és patológiás fejlődésére is (Sorteni és mtsai., 2014; Dehler és mtsai., 2017; Vincentini és mtsai., 2021).

Köszönöm a betűelütésekre és a szövegszerkesztés hibáira mutató észrevételeket. A dolgozatot alaposan átnéztem, a hibákat kijavítottam, a sémás rajzok minőségét javítottam, az értekezésben szereplő ábrák 80%-át nagy felbontású képekre cseréltem ki, a Bevezetés és a Diskusszió fejezeteket a megfelelő helyeken az utóbbi 2-3 évben megjelent közlemények következtetéseivel és referenciáival egészítettem ki. Az idézett publikációk idejére vonatkozó kérdésre a válaszem, hogy miután egy közel 15 éves munka történetéről szól az értekezés, igyekeztem a saját munkákat az akkori publikációs környezetbe elhelyezni, ezért fordulhatott elő, hogy kevés publikáció származik az utóbbi 3-4 évben megjelentek közül. Természetesen, átnéztem a teljes disszertációt, és mindenhol igyekeztem a legújabb publikációkat is megemlíteni. Ez nem volt különösen nehéz, hiszen a disszertáció megírásához felhasznált 10 közlemény eredményeit közel 400 független citáció idézte. A bírálókra adott válasz és az értekezés átdolgozás során 38 db. 2019-2022-es cikk került idézésre.

A javított értekezés az alábbi URL linken érhető el:

<https://semmelweis.hu/stemcell/files/2022/01/MTA-Nagydoktori.pdf>

Végezetül köszönöm Dr. Reglődi Dóra Professzor Asszony értekezésemről írt pozitív véleményét, gondolatébresztő kérdéseit, és azt, hogy a doktori munkát nyilvános vitára alkalmasnak tartotta.

2022. január 25.

Dr. Nagy Nándor

.....  
Amiel, J., Sproat-Emison, E., Garcia-Barcelo, M., Lantieri, F., Burzynski, G., Borrego, S., Pelet, A., Arnold, S., Miao, X., Griseri, P., Brooks, A. S., Antinolo, G., de Pontual, L., Clement-Ziza, M., Munnich, A., Kashuk, C., West, K., Wong, K. K., Lyonnet, S., Chakravarti, A., ... Hirschsprung Disease Consortium (2008). Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *Journal of medical genetics*, 45(1), 1–14. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>

Arango-Toro, O. and Domenech-Mateu, J.M. (1993) Development of the pelvic plexus in human embryos and fetuses and its relationship with the pelvic viscera. *European Journal of Morphology*, 31, 193–208

Deal, K. K., Chandrashekar, A. S., Beaman, M. M., Branch, M. C., Buehler, D. P., Conway, S. J., & Southard-Smith, E. M. (2021). Altered sacral neural crest development in Pax3 spina bifida mutants underlies deficits of bladder innervation and function. *Developmental biology*, 476, 173–188. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.03.024>

Dehler, C. E., Secombes, C. J., & Martin, S. (2017). Seawater transfer alters the intestinal microbiota profiles of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Scientific reports*, 7(1), 13877. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13249-8>

Donato, G., Presta, I., Arcidiacono, B., Vismara, M., Donato, A., Garo, N. C., & Malara, N. (2020). Innate and Adaptive Immunity Linked to Recognition of Antigens Shared by Neural Crest-Derived Tumors. *Cancers*, 12(4), 840. <https://doi.org/10.3390/cancers12040840>

Erickson C.S., Zaitoun I. , Haberman K.M. et al.(2012). Sacral neural crest-derived cells enter the aganglionic colon of Ednrb-/- mice along extrinsic nerve fibers. *J Comp Neurol*. 2012; 520: 620-632

Ezeasor DN. Ultrastructural observations on the submucous plexus of the large intestine of the rainbow trout (*Salmo gairdneri*, Rich.) *Z Mikrosk Anat Forsch*. 1979;93:803–812.

Harder W. *Anatomy of Fishes*. Stuttgart: Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung; 1975. pp. 136–159. 364-406.

Huang, T., Hou, Y., Wang, X., Wang, L., Yi, C., Wang, C., Sun, X., Tam, P., Ngai, S. M., Sham, M. H., Burns, A. J., & Chan, W. Y. (2022). Direct Interaction of Sox10 With Cadherin-19 Mediates Early Sacral Neural Crest Cell Migration: Implications for Enteric Nervous System Development Defects. *Gastroenterology*, 162(1), 179–192.e11.

Karila P, Holmgren S. Enteric reflexes and nitric oxide in the fish intestine. *J Exp Biol*. 1995;198:2405–2411.

Kruepunga, N., Hikspoors, J., Hülsman, C., Mommen, G., Köhler, S. E., & Lamers, W. H. (2020). Extrinsic innervation of the pelvic organs in the lesser pelvis of human embryos. *Journal of anatomy*, 237(4), 672–688. <https://doi.org/10.1111/joa.13229>

Kuriyama S, Mayor, R. 2008. Molecular analysis of neural crest migration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 1349– 1362.

Larribère, L., & Utikal, J. (2019). Stem Cell-Derived Models of Neural Crest Are Essential to Understand Melanoma Progression and Therapy Resistance. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 111. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00111>

Loftus, C. J., & Wood, H. M. (2016). Congenital causes of neurogenic bladder and the transition to adult care. *Translational andrology and urology*, 5(1), 39–50. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.03>

Maguire, L. H., Thomas, A. R., & Goldstein, A. M. (2015). Tumors of the neural crest: Common themes in development and cancer. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 244(3), 311–322. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24226>

Margarido, A. S., Le Guen, L., Falco, A., Faure, S., Chauvet, N., & de Santa Barbara, P. (2020). PROX1

is a specific and dynamic marker of sacral neural crest cells in the chicken intestine. *The Journal of comparative neurology*, 528(5), 879–889. <https://doi.org/10.1002/cne.24801>

Mellitzer G, Xu Q, Wilkinson DG. 1999. Eph receptors and ephrins restrict cell intermingling and communication. *Nature* 400: 77– 81.

Nagy, N., Guyer, R. A., Hotta, R., Zhang, D., Newgreen, D. F., Halasy, V., Kovacs, T., & Goldstein, A. M. (2020). RET overactivation leads to concurrent Hirschsprung disease and intestinal ganglioneuromas. *Development* (Cambridge, England), 147(21), dev190900. <https://doi.org/10.1242/dev.190900>

Olsson C. Autonomic innervation of the fish gut. *Acta Histochem.* 2009;111:185–195.

Powell DR, Blasky AJ, Britt SG, Artinger KB. 2013. Riding the crest of the wave: parallels between the neural crest and cancer in epithelial-to-mesenchymal transition and migration. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 5: 511– 522.

Sorteni, C., Clavenzani, P., De Giorgio, R., Portnoy, O., Sirri, R., Mordenti, O., Di Biase, A., Parmeggiani, A., Menconi, V., & Chiocchetti, R. (2014). Enteric neuroplasticity in seawater-adapted European eel (*Anguilla anguilla*). *Journal of anatomy*, 224(2), 180–191. <https://doi.org/10.1111/joa.12131>

Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, Krek W. 2003. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature* 425: 307– 311.

Tang, W., & Bronner, M. E. (2020). Neural crest lineage analysis: from past to future trajectory. *Development* (Cambridge, England), 147(20), dev193193. <https://doi.org/10.1242/dev.193193>

Uesaka T, Okamoto M, Nagashimada M, és mtsai (2021). Enhanced enteric neurogenesis by Schwann cell precursors in mouse models of Hirschsprung disease. *Glia*. 2021; 69: 2575-2590.

Vega-Lopez, G. A., Cerrizuela, S., Tribulo, C., & Aybar, M. J. (2018). Neurocristopathies: New insights 150 years after the neural crest discovery. *Developmental biology*, 444 Suppl 1, S110–S143. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.05.013>

Vicentini, F. A., Keenan, C. M., Wallace, L. E., Woods, C., Cavin, J. B., Flockton, A. R., Macklin, W. B., Belkind-Gerson, J., Hirota, S. A., & Sharkey, K. A. (2021). Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome*, 9(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01165-z>

Wallace KN, Akhter S, Smith EM, et al. Intestinal growth and differentiation in zebrafish. *Mech Dev.* 2005;122:157–173.

Wang, X., Chan, A. K., Sham, M. H., Burns, A. J., & Chan, W. Y. (2011). Analysis of the sacral neural crest cell contribution to the hindgut enteric nervous system in the mouse embryo. *Gastroenterology*, 141(3), 992–1002.e10026. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.002>

Wiese, C. B., Deal, K. K., Ireland, S. J., Cantrell, V. A., & Southard-Smith, E. M. (2017). Migration pathways of sacral neural crest during development of lower urogenital tract innervation. *Developmental biology*, 429(1), 356–369. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2017.04.011>

Wessely, A., Steeb, T., Berking, C., & Heppt, M. V. (2021). How Neural Crest Transcription Factors Contribute to Melanoma Heterogeneity, Cellular Plasticity, and Treatment Resistance. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5761. <https://doi.org/10.3390/ijms22115761>