

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Miroslav Matějček

Funkce buněk neurální lišty při vývoji hlavy a srdce

The role of neural crest cells in development of the head and the heart

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Ondřej Machoň, Ph.D

Praha, 2021

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně, a že jsem uvedl všechny zdroje a literaturu, z kterých jsem informace čerpal. Tato práce, ani její část nesloužila k získání jiného, ani stejného akademického titulu.

V Praze, 30. 4. 2021

Podpis

Poděkování:

Rád bych poděkoval RNDr. Ondřeji Machoňovi, Ph.D. za odborné vedení a ochotu, kterou mi při psaní práce vždy poskytl. Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Jaroslavu Fábikovi za rady a konzultace týkající se této práce.

Abstrakt

Neurální lišta je struktura vznikající z hranic neurální destičky při procesu neurulace, odkud migruje a diferencuje do mnoha typů buněk a tkání téměř ve všech částech těla obratlovců. Podílí se na stavbě lebky, čelistí a mnoha dalších struktur.

Cílem této práce je shrnout nejnovější poznatky o neurální liště a jejím vlivu při vývoji hlavy a srdce, její migraci a diferenciaci v těchto částech těla se zaměřením na genovou regulační síť a signály od okolních buněk. Jejich studium je klíčové pro objasnění genetických mutací či rakoviny.

Klíčová slova: neurální lišta, kraniální, kardiální, migrace, diferenciacie

Abstract

Neural crest (NC) is a structure arising from the neural plate borders during the the process of neurulation. From there neural crest cells migrate and differentiate into broad types of cells and tissues almost all over the body. These cells contributes on the building of skull, jaws and many other structures.

The aim of this thesis is to summarize recent findings about neural crest cells and their impact during the development of head and heart, their migration and differentiation in these part of the body with a special aim to gene regulatory network and signals from surrounding cells. Study of these cells is key for elucidating genetic mutations or cancer.

Key words: neural crest, cranial, cardiac, migration, differentiation

Seznam zkratek

AP	Antero-posterior	antero-posteriorní
BMP	Bone morphogenetic protein	kostní morfogenický protein
Dlx	Distal-less homeobox	
DV	Dorso-ventral	dorzo-ventrální
EMT	Epithelial–mesenchymal transition	Epitelo-mezenchymální tranzice
Eph	Ephrin	Efrin
ET	Endothelin	Endotelin
ETA	Endothelin receptor type A	Endotelinový receptor typu A
FGF	Fibroblast growth factor	fibroblastový růstový faktor
FNP	Frontonasal process	Čelní výběžek
GRN	Gene regulatory network	Genová regulační síť
Hox	Homeobox	
Msx	Muscle segment homeobox	
NL	Neural crest	Neurální lišta
Nrp	Neuropilin	
Otx2	Orthodenticle 2	
PA	Pharyngeal arch	Faryngový oblouk
TGF- β	Transforming growth factor	Transformující růstový faktor
Scx	Scleraxis	
Sema	Semaphorin	Semaforin
SHF	Second hearth field	Druhé srdeční pole
Shh	Sonic hedgehog	
WNT	Wingless/Int-1	

Obsah

1. Úvod	1
2. Historie výzkumu.....	2
3. Vznik a delaminace buněk NL	3
4. Kraniální neurální lišta	5
4.1. Migrace buněk kraniální neurální lišty	5
4.2. Vzorování kraniální neurální lišty	7
4.3. Diferenciace buněk kraniální neurální lišty	10
4.4. Funkce buněk kraniální neurální lišty v jednotlivých strukturách.....	10
4.4.1. Lebka.....	10
4.4.2. Zuby	12
4.4.3. Jazyk.....	13
4.4.4. Oči	13
4.4.5. Kraniální nervy.....	14
5. Kardiální neurální lišta	15
5.1. Migrace kardiální neurální lišty	15
5.2. Diferenciace kardiální neurální lišty	17
5.3. Funkce buněk kardiální neurální lišty v jednotlivých strukturách.....	17
5.3.1. Oblouk aorty.....	17
5.3.2. Výtokový trakt	17
5.3.3. Inervace srdce.....	18
6. Evoluce vzniku neurální lišty	19
7. Onemocnění a malfunkce spojené s neurální lištou	21
8. Závěr.....	22
9. Zdroje.....	23

1. Úvod

Neurální lišta (NL), jakožto specifická populace buněk je evoluční novinka obratlovců, vznikající na pomezí neurální destičky a non-neurálního ektodermu při procesu neurulace. Dle Le Douarin byla rozdělena na do čtyř subpopulací: kraniální, vagální, trupovou a sakrální. Ve všech čtyřech subpopulacích buňky neurální lišty podstoupí epitel-mezenchymální tranzici (EMT) a delaminují z oblasti vzniku. Následně migrují a osídlují různé oblasti po celém těle, kde diferencují a podílejí se na vzniku mnoha struktur a orgánů (Obr.1). Díky její rozsáhlé schopnosti diferencovat v mnoho buněčných typů mohlo u obratlovců vznikat mnoho nových tělesných struktur odlišujících se ve velikostech a tvarech u jednotlivých nadtříd a druhů. Největší evoluční inovace u obratlovců je komplexní hlava a lebka chránící mozek a senzorické orgány. Kromě hlavy se neurální lišta významně podílí na tvorbě srdce, nervové soustavy a mnoha dalších struktur.

Při svém vývoji buňky NL komunikují s okolním prostředím i mezi sebou, přičemž specifická genová regulační síť ovlivňuje jejich vývoj a diferenciaci. Jejich správná diferenciaci je navíc v kraniální oblasti ovlivňována kombinací transkripčních faktorů s homeodomény, které určují jejich prostorovou identitu podél antero-posteriorní a dorso-ventrální osy.

Tato práce si klade za cíl shrnout poznatky zaměřené na dvě subpopulace neurální lišty, konkrétně kraniální a subpopulaci vagální NL nazývanou kardiální NL. Zaměřím se na jednotlivé stupně vývoje NL, jako je indukce NL, EMT, delaminace, migrace a diferenciaci v rozlišné spektrum derivátů se zaměřením na transkripční faktory a signální dráhy, které její vývoj ovlivňují. Dále je práce zaměřená na podíl NL při stavbě jednotlivých orgánů nebo jejich částí v hlavě a srdci, historii oboru a onemocnění spojené s mutacemi buněk NL.

2. Historie výzkumu

Neurální lištu prvně popsal Wilhelm His v roce 1868 a pod názvem „Zwischenstrang“ jí definoval jako populaci buněk unikající z oblasti mezi endodermem a neurální trubicí tvořící spinální ganglia (His 1868). O 10 let později předvedl A. M. Marshall prvně termín neurální lišta jako longitudinální pruh rostoucí podél spinální chordy (Marshall 1878). Dle Hise tvořily buňky NL pouze ganglia, toto tvrzení vyvrátila Julia Platt. Ta zjistila, že kromě neurálních derivátů vznikají z neurální lišty i mesenchymální deriváty (Platt 1893).

Velký průlom přišel v druhé polovině 20. století díky objevu nových výzkumných technik, především sledování buněk při jejich migraci použitím autoradiografie. Při této metodě byly buňky označeny (³H)-Thymidinem a vloženy do neoznačeného embrya. Následné pozorování odhalilo konečné destinace označených migrujících buněk a jejich diferenciaci (Sauer a Walker 1959). Další klíčovou technikou, která přinesla pokrok ve studiu NL, byla tvorba chiméry kuřete a křepelky. Prvně jí předvedla na přelomu 60. let a 70. let Le Douarin a umožnil tak lepší mapování diferenciaci buněk NL. Tato metoda se zakládá na rozdílných vlastnostech křepelčích a kuřecích buněk. Buňky křepelky mají totiž, oproti buňkám kuřat, jinou stavbu jádérka, což po vložení do kuřecího embrya umožnilo snadnou identifikaci histologickým barvením (Le Douarin 1973).

Ke konci 20. století díky novým technikám získala pozornost studie savčích modelových organismů, konkrétně myši. Jejich pozorování bylo usnadněno použitím tkáňově specifických rekombináz. Zejména použití *Wnt1-Cre* řízené rekombinázy přineslo nové objevy týkající se výzkumu diferenciaci buněk NL a jejich podílu na tvorbě jednotlivých orgánů (např. Y. Chai et al. 2000; Jiang et al. 2000). V současnosti je předmětem zájmu také studium pluripotence buněk NL u jednotlivých stádiích. Tento výzkum se dostal do popředí především díky možnosti využití kmenových buněk odvozených od NL v genovém inženýrství a při léčbě onemocnění (Etchevers, Dupin, a Le Douarin 2019).

3. Vznik a delaminace buněk NL

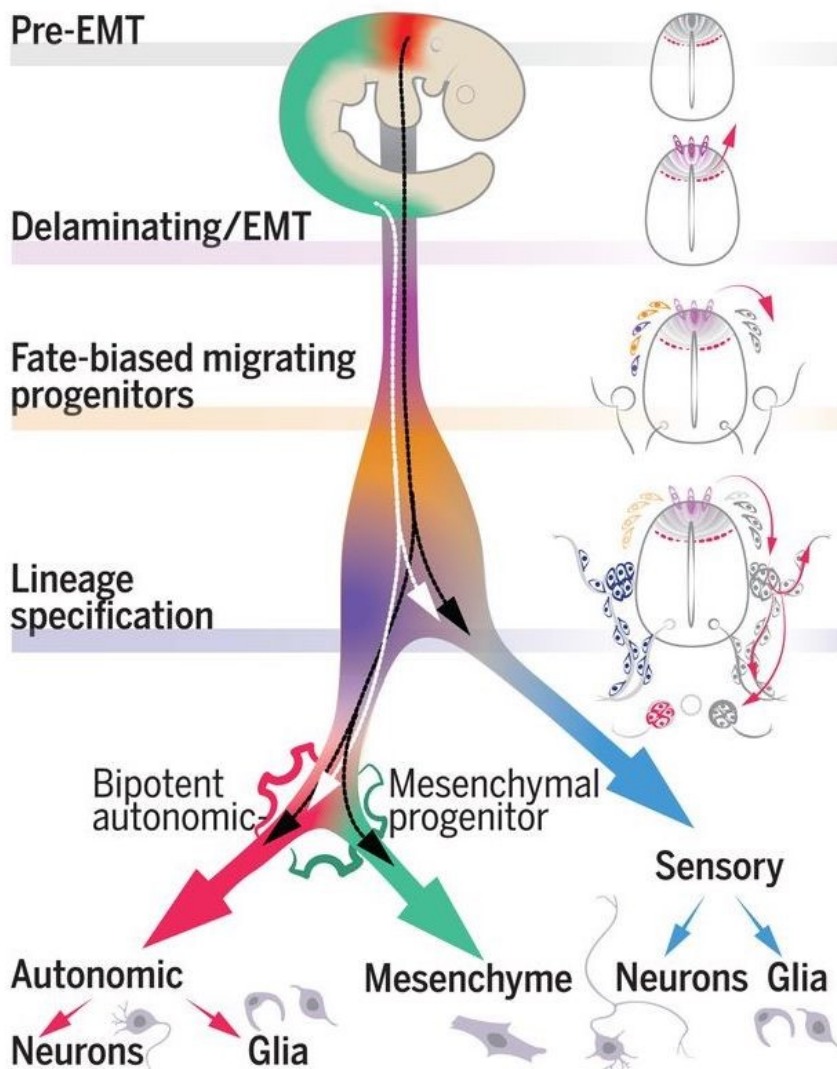
Vývoj NL začíná již v gastrulaci, kdy se v ektodermu tvořící hranice neurální destičky. Tato hranice odděluje budoucí neurální a epidermální část ektodermu a její buněčná populace dává vznik neurální liště, kraniálním plakodám a mnoha dalším buněčným typům (Groves a LaBonne 2014). Její vznik je úzce spojen s neurální indukci, a to až tak, že se zde vyskytují homologické signální okruhy (Simões-Costa a Bronner 2015).

Prvním krokem vzniku NL je indukce hranic neurální destičky pomocí signalizačních kaskád genové regulační sítě. Dochází k němu při neurální indukci pomocí kaskád signalizačních modulů WNT, BMP, FGF a Notch (Groves a LaBonne 2014; Endo, Osumi, a Wakamatsu 2002), které dále ovlivňují expresi genů z rodin *Zic*, *Msx*, *Gbx2*, *Pax3/7*, *Tfap2*, *Dlx5/6*. Ty se vzájemně překrývají, ovlivňují a tvoří doménu mezi neurálním a non-neurálním ektodermem (Khudyakov a Bronner-Fraser 2009). Dochází mezi nimi k jisté asymetrii exprese, díky ní se diferencují osudy buněčné populace, která se zde nachází (Hong a Saint-Jeannet 2007).

Tyto geny, především *Pax3/7*, *Zic* a *Msx* specifikující hranici neurální destičky a následně ovlivňují geny specifikující neurální lištu. K jejich aktivaci nejspíše dochází pomocí transkripčního faktoru *Tfap2*, který svou aktivitou pomáhá dalším genům aktivovat enhancery ovlivňující geny z modulu specifikující neurální lištu a kraniální plakody (Nikitina, Sauka-Spengler, a Bronner-Fraser 2008). U plakod se jedná o geny *Six1*, *Eya1/2* a *Irx1* aktivované pomocí *Foxi1/3*, *Gata2/3* a *Dlx5/6* v oblastech laterálně od genů specifikující NL, se kterými se do jisté míry překrývají a kooperují spolu (Grocott, Tambalo, a Streit 2012). V oblasti budoucí neurální lišty se exprimují geny *FoxD3*, *Snai2*, *Ets1*, *Sox8/9/10* a *Pax3/7*, některé se aktivují v této fázi, jiné svou expresí indukovali již hranici neurální destičky. Výsledkem jejich exprese, vzájemné regulace a interakce je odlišená populace buněk, která se nachází mezi neurální destičkou a preplakodální oblastí a je připravená projít epitelelo-mezenchymální tranzicí (EMT) (Simões-Costa a Bronner 2015).

EMT je složitý proces při kterém dochází ke ztrátě adhezivních vlastností buněk typických pro epitelové buňky, jakožto i ke změně cytoskeletu a dramatickému zvýšení motility (Martik a Bronner 2017). Skládá se ze dvou stupňů, nejdříve dojde k adhezi a následně disperzi buněčné populace. Zásadním krokem díky kterému mohou buňky tento proces provést je změna povrchu. Při něm dochází k transformaci kaderinu, a to z typu 1 na typ 2 (Simões-Costa a Bronner 2015). Na této transformaci se podílí geny *Sox10* nebo *FoxD3*, které down-regulují expresi kaderinu typu 1. *FoxD3* se navíc podílí na represi *Tspan18*, proteinu, který udržuje

buněčnou adhezi a zabraňuje delaminaci (Cheung et al. 2005; Dottori et al. 2001). Pro regulaci kaderinu typu 2 jsou důležité geny *Twist* u obojživelníků a *Zeb2* u amniot. Jejich důležitost byla zjištěna pomocí experimentálních knock-outů, během kterých nedocházelo k buněčné disperzi (Barriga et al. 2013; Rogers, Saxena, a Bronner 2013). Důležitým delaminačním procesem je také degradace bazální membrány pomocí metaloproteáz regulovaných *Snail1/2* a *Zeb2* (Theveneau a Mayor 2011) a změna v cytoskeletální struktuře, při které dochází k polymerizaci aktinu. Ta je regulovaná RhoGTPázami jejichž aktivita je pod kontrolou genů specifických neurální lištu. Například u kuřat je Rho2 pod kontrolou *Snail1/2*, *FoxD3* a *Sox10* (Yilmaz a Christofori 2009; Perez-Alcala, Nieto, a Barbas 2004). Po EMT jsou oddělené skupiny buněk připravené migrovat podél antero-posteriorní osy do svých určených lokací. Celý proces EMT se časově odlišuje u různých skupin obratlovců, u ptáků a ryb k EMT dochází po uzavření



neurální destičky a u obojživelníků a savců po uzavření (Martik a Bronner 2017).

Obrázek 1: Schéma jednotlivých procesů vývoje NL. Po delaminaci buňky NL migrují do příslušných lokalit a diferencují do příslušných buněčných typů. (Převzato ze Soldatov et al. 2019)

4. Kraniální neurální lišta

4.1. Migrace buněk kraniální neurální lišty

Migrace buněk kraniální neurální lišty se odehrává ve třech krocích: zahájení migrace podél dorzo-laterální cesty, osídlování faryngových oblouků a čelního výběžku a jejich invaze (Kulesa et al. 2010). Během těchto procesů se buňky kraniální NL z oblastí posteriorní části středního mozku a zadního mozku členěného do sedmi rhombomer rozdělují do tří separátních proudů a osídlují oblasti příslušných faryngových oblouků. Buňky z předního mozku a z anteriorní části středního mozku osídlují oblast čelního výběžku (Minoux a Rijli 2010).

Z proudu buněk migrujících do čelního výběžku které interagují s nosními plakodami vzniká čelní kost, primitivní ústní jamka (lat. stomodeum) a nosní dírky. Proud buněk z posteriorní části středního mozku a z rhombomer 1 a 2 a migruje do oblasti prvního faryngového oblouku. Následuje proud ze 4. rhombomery mířící do 2. faryngového oblouku a poslední proud z rhombomer 6 a 7 migruje do 3. a 4. faryngového oblouku (Minoux a Rijli 2010). Z rhombomer 3 a 5 žádné buňky nemigrují. O skutečném důvodu tohoto jevu se stále diskutuje, může se jednat o zvýšenou apoptózu, nebo sníženou proliferaci buněk v těchto oblastech. U ptačích embryí a u drápatky byla dokázána zvýšená apoptóza zapříčiněná geny z rodin Msx a BMP signalizací. U savčích a rybích embryí ale bylo zjištěno, že zvýšená apoptóza zcela nesegreguje buněčné proudy a že u nich neexistuje rhombomerický mechanismus, který by jí cíleně aktivoval. Malá část buněk je schopna separace a zapojení do sousedících migrujících proudů (Kulesa et al. 2010).

Migrující buňky kraniální NL jsou do svých cílových lokalit směřovány interakcemi s atraktanty a repelenty exprimovanými z okolních buněk a interakcemi s ostatními migrujícími buňkami NL. Signální molekuly vylučované z okolního prostředí se v buňce vážou na proteiny z rodiny RAS a následně indukují tvorbu filopodií a lamelopodií ve směru atrakce a své cílové lokality (Mayor a Carmona-Fontaine 2010). Vzájemná interakce mezi buňkami NL probíhá různými mechanismy: kontaktní inhibicí, chemotaxí, pohyb v závislosti populačního tlaku a polarizace (Kulesa et al. 2010).

Jak již bylo zmíněno, ze 3. a 5. rhombomery nemigrují žádné buňky NL, na tom se podílí neuregulin a jeho receptor ErbB4, který se nachází v oblastech rhombomer 3 a 5 (Golding et al. 2004). Pro segregaci proudů je důležitá signalizace Eph/efrin. U drápatky produkuje každá rhombomera jiný efrin, čímž dochází k oddělení jednotlivých proudů migrujících buněk kraniální NL (Smith et al. 1997). Společně s efriny se na separaci podílí interakce Nrp/Sema. Kromě toho receptor npn1 společně s ligandem vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem

(VEGF) exprimovaným v ektodermu řídí osídlení 2. faryngového oblouku (Schwarz et al. 2008; McLennan et al. 2010). Na migraci buněk mířících do 2. faryngového oblouku se navíc podílí Twist, který je exprimován v mesenchymu PA2 a transkripční faktor T-box 1 (Tbx1) exprimovaný v mesenchymu. Ty působí jako směrovače do jejich cílené destinace a oddělují od sebe proudy 1. a 2. faryngového oblouku (Moraes et al. 2005; Soo et al. 2002).

4.2. Vzorování kraniální neurální lišty

Po migraci a invazi oblouků je důležité udržet prostorovou a časovou informaci buněk pro následnou diferenciaci. Na správné poziční identitě se spolu podílí extracelulární signály z okolních buněk a kombinace homeodomain transkripčních faktorů buněk kraniální NL. Identitu podél antero-posteriorní osy udává Hox kód a identitu podél dorso-ventrální osy Dlx kód (Minoux a Rijli 2010).

Hox geny udávají anteroposteriorní (AP) identitu již v premigratorním stádiu a společně s kyselinou retinovou se podílí také na segregaci a formování rhombomer, z kterých buňky migrují. Přesnou expresi genů řídí enhancery, díky nimž má každý faryngového oblouk svůj specifický Hox (Obr.2A) kód (Parker, Pushel, a Krumlauf 2018). AP identita přitom není pevně stanovena, existuje zde jistá plasticita, díky které nemají buňky předem daný svůj osud, ale mohou být přeprogramovány, aby kopírovaly osud jiného faryngového oblouku. Expresie jednotlivých genů Hox mají svoji anteriorní hranici, přes kterou se nedostávají, přičemž 1. faryngový oblouk žádné geny z rodiny Hox neexprimuje. Mechanismus, tohoto procesu zatím není přesně znát, ale předpokládá se, že v něm hraje roli FGF signalizace, která se podílí na aktivaci Hox genů. Pro správné formování tohoto oblouku je zřejmě nutná exprese Hox nezávislé domény, roli zde nejspíš hraje *Orthodenticle 2 (Otx2)*, myší mutanti tohoto genu totiž postrádají mandibulární a frontální hlavové elementy (Minoux a Rijli 2010; Matsuo et al. 1995; Kuratani, Matsuo, a Aizawa 1997).

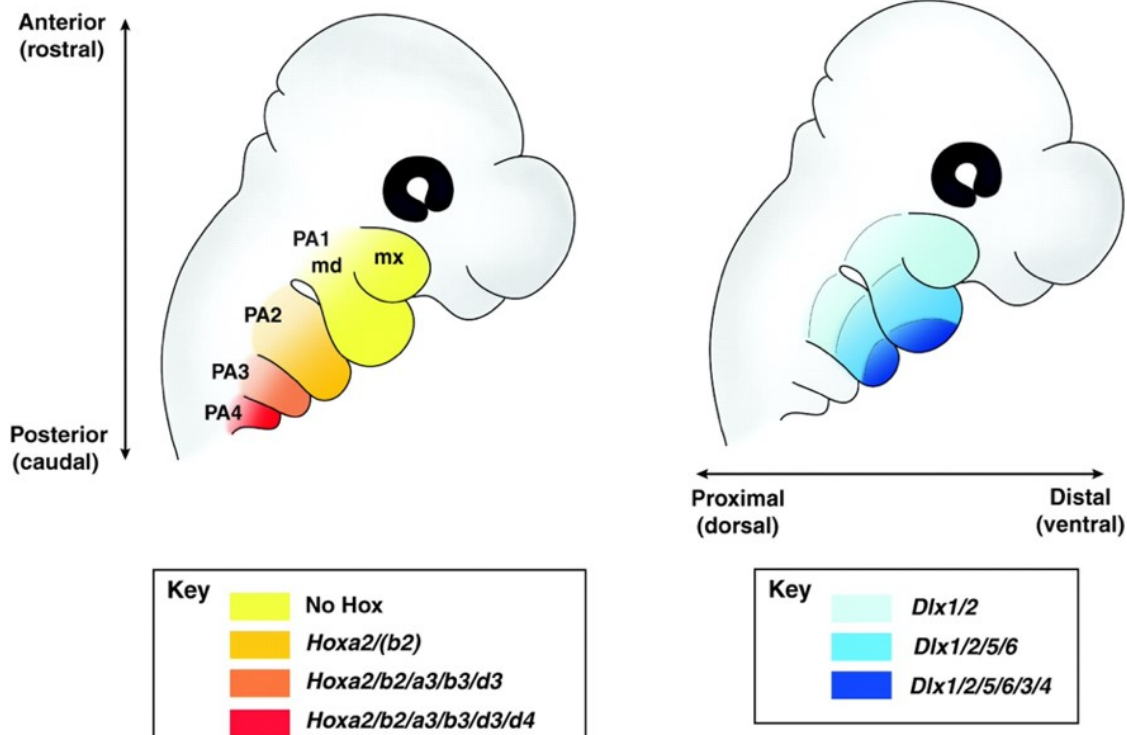
Ve 2. faryngovém oblouku jsou exprimovány *Hoxa2*, *Hoxb2* *Hoxa1* a *Hoxb1*. Bez těchto genů by PA2 tvořil stejné deriváty jako PA1, což bylo dokázáno jejich experimentální inaktivací u myši (Parker, Pushel, a Krumlauf 2018). Ty následně tvořili proximální deriváty PA1, jako Meckelova chrupavka nebo sluchové kůstky (Köntges a Lumsden 1996). Všechny tyto geny jsou pod přímou kontrolou popsáných enhancerů. *Hoxb1*, který aktivuje svoji expresi společně s *Hoxa1* díky kyselině retinové, aktivuje společně s koregulátory Meis a Pbx svůj upstream regulační element a řídí migraci rhombomery 4 do PA2. *Hoxa2* má enhancer skládající se ze 4 částí (NC1-NC4), které se částečně překrývají a řídí expresi v rhombomerech 3 a 5 a PA2, můžou ale fungovat i nezávisle na ostatních. NC2 a NC3 jsou mezi obratlovci konzervované, naopak mezi NC1 a NC4 jsou velké rozdíly. U části NC4 se nachází jediná zatím objevená interakce mezi GRN a Hox, jelikož NC4 má vazebnou doménu pro transkripční faktor *AP2/Tfap2*, který hraje důležitou roli při specifikaci neurální lišty (viz výše). Celý tento enhancer je regulován transkripčním faktorem Krox20. Enhancer *Hoxb2* má stejné koregulátory jako *Hox1b*, který ho také částečně ovlivňuje. *Hoxa3* má společné enhancery

společně s *Hoxa4*, konkrétně se jedná o Kreisler-response element a vagální enhancer buněk NL, ovlivňují jak rhombomery 5-6, tak i PA3 a proud který do něj směřuje. *Hoxa3* se podílí také na vývoji PA4, což bylo dokázáno experimentální inaktivací, při které docházelo k dysfunkci skeletálních elementů těchto oblouků. Totéž bylo zjištěno také u *Hoxa2*, který má také vliv na vývoj PA3 a PA4, ten je zřejmý pouze, když dojde k deleci *Hoxa3*. Celkově má v jednotlivých paralogních skupinách Hox genů (PA) největší význam *Hoxa*, další fungují spíše podpůrně a v případě delece (Parker, Pushel, a Krumlauf 2018).

Po určení AP identity a oddělení jednotlivých oblouků je důležité vytvořit vnitřní obloukovou identitu podél DV osy, což zajišťují transkripční faktory s homeodómnou *Dlx* genů, mající proximální limity a distální překrytí. U savců se vyskytuje celkem 6 genů (*Dlx* 1-6), které jsou důležité pro formování kraniofaciálních elementů, *Dlx* mají homeodómnou příbuznou s doménou Distal-less vyskytující se u octomilky. Nejvíce proximálně je exprimován *Dlx 1/2* (Obr. 2B) podílející se na správném formování horní i dolní čelisti a vyskytující se v mandibulárních i maxilárních výběžcích, ve kterých udržují expresi *Pou3f3*, *Foxl2* a *Irx5* důležitých pro maxilární výběžky. *Dlx 5/6* se vyskytuje více proximálně a podílí se na vývoji dolní čelisti a jejich místo exprese udává budoucí umístění kloubního spojení s horní čelistí (Obr. 2B). Kromě toho udržuje v PA1 expresi genů *Hand1/2*, *Alx3/4*, *Pitx1*, *Gbx2*, *Bmp7*, *Dlx3/4*, které se podílí na indukcii mandibulárních elementů a zároveň tlumí expresi genů

A The pharyngeal Hox code

B The pharyngeal Dlx code



Obrázek 2: Rozložení homeodómén transkripčních faktorů při vzorování NL A) rozložení Hox transkripčního faktoru B) rozložení *Dlx* transkripčních faktorů (převzato z Minoux a Rijli 2010)

indukovaných *Dlx 1/2*, *Dlx 3/4*, které se exprimují v distálních oblastech PA1-2, se podílí na formování mandibulárních výběžků. Stejně jako u Hox kódu se i *Dlx* překrývá a navzájem interaguje. To bylo dokázáno selektivní delecí *Dlx 5/6* při které se vyvinula zrcadlový obraz horní čelisti místo spodní (Minoux a Rijli 2010; Beverdam et al. 2002).

Signály od okolních buněk pomáhají homeodoménám určit prostorově-časovou identitu buněk NL, velikost a tvar jejich derivátů. Mezi nejdůležitější signalizační dráhy patří BMP, FGF, HH a kyselina retinová. Endotelin 1, sekretovaný všemi třemi zárodečnými listy, je důležitý pro iniciaci formování mandibulárních výběžků v brzkém embryonálním vývoji. Po něm převeze roli již zmiňovaná doména *Dlx 5/6*. V PA1 se zapojuje do specifikace místa, kde vznikne spojení horní a spodní čelisti (Minoux a Rijli 2010). FGF je důležitý faktor pro přežití buněk kraniální NL, hraje také významnou roli pro udržení prostorové identity podél AP a DV os a určení pravo-levé symetrie (Albertson a Yelick 2005). Společně s BMP formují mandibulo-maxilární oblast a určuje oblast budoucího ústního otvoru (Shigetani, Nobusada, a Kuratani 2000). *Shh* exprimovaný především z endodermy předního střeva udává důležité informace o tvarech a velikostech derivátů faryngových oblouků a založení skeletárních elementů podél mediolaterální osy. Je také důležitý pro přežití buněk kraniální NL. Společně s kyselinou retinovou hraje důležitou roli u vzorování FNP (Minoux a Rijli 2010).

4.3. Diferenciace buněk kraniální neurální lišty

Buňky neurální lišty v oblasti hlavy mají oproti ostatním segmentům větší plasticitu. Dokážou derivovat v jak neurální, tak non-neurální deriváty. To bylo potvrzeno experimenty izolací buněk NL ze středního mozku, které byly následně pomnoženy a analyzovány. Bylo zjištěno, že buňky NL před EMT a migrací jsou schopny diferenciovat v sensorické, mesenchymální, autonomní nervové deriváty. (Dupin a Sommer 2012). Dle Baggioliniho mají buňky NL pluripotentní potenciál jak v premigratorním, tak i v migračním stádiu (Baggiolini et al. 2015). Díky signálům z okolí jsou ale buňky kraniální NL schopné tvořit mezenchymální deriváty i postmigratorním stádiu (Dash a Trainor 2020). Po migraci a určení prostorové a časové informace buňky projdou procesy bifurkace, ve kterých se buňky diferencují do své finální podoby. Při prvním rozdělení dochází k oddělení sensorické linie od autonomní nervové a mezenchymální linie, po kterém následuje druhý proces bifurkace, ve němž dochází k oddělení mesenchymální linie (Obr.1) (Murillo-Rincón a Kaucka 2020). Na každém rozdělení jednotlivých linií se podílí odlišné transkripční faktory, regulační faktory *Twist1*, *Prry2*, *Dlx2* určují diferenciaci v mesenchymové deriváty, naopak pro diferenciaci v sensorické deriváty jsou důležité regulační faktory *Neurog2*, *Pou4f1* a *Nkx2.1* (Soldatov et al. 2019)

4.4. Funkce buněk kraniální neurální lišty v jednotlivých strukturách

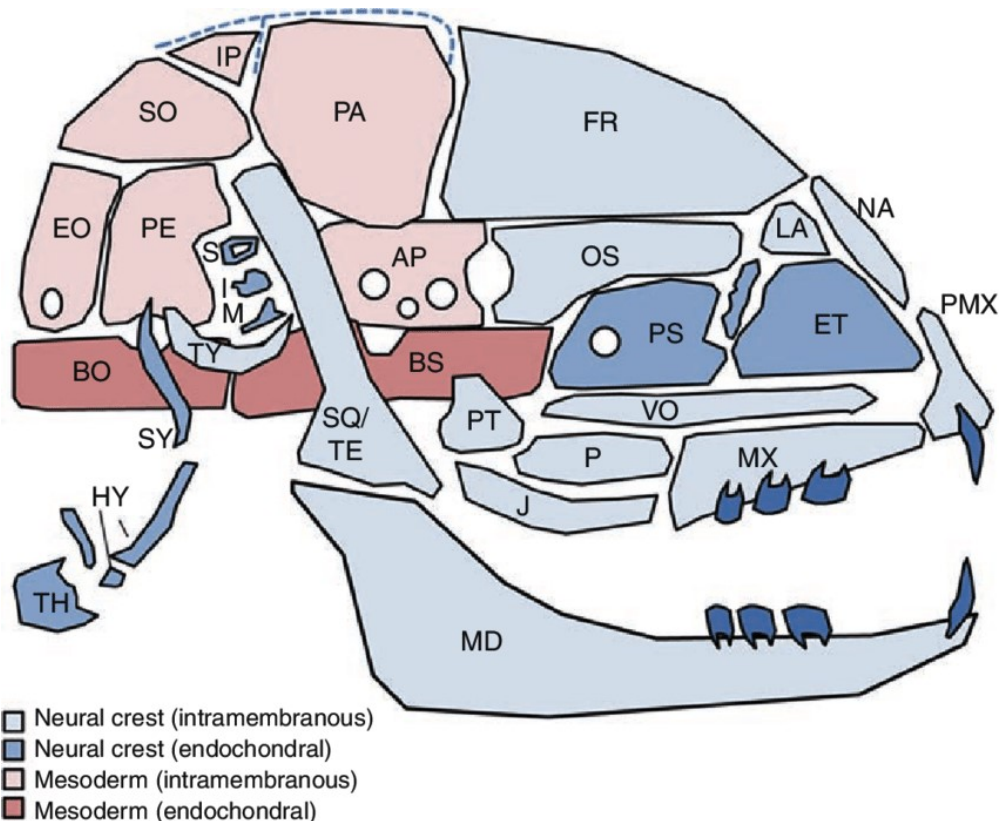
4.4.1. Lebka

Hlava obratlovců představuje nejkomplexnější strukturu těla, umožnila obratlovcům adaptace na různé životní strategie a podmínky (Gans a Northcutt 1983). Jedna z hlavních evolučních novinek, která se na této změně podílela je lebka, tvořená diferencovanými buňkami NL a buňkami mezodermy. V embryonálním stádiu je prvotní báze lebky složena z chrupavek a nazývá se chondrokranium. V průběhu embryonálního vývoje a v postnatálním období většina chondrokrania dokončí endochondrální osifikaci a chrupavky zůstávají zachovány jen v místě styku jednotlivých kostí (lat. synchondrosis) (Kaucka a Adameyko 2019; Murillo-Rincón a Kaucka 2020). Kromě kostí vzniklých z chrupavek vznikají kosti ještě intramembranózní osifikací, kdy namísto osifikace chrupavky dochází k osifikaci vaziva. Oba způsoby jsou při tvorbě kostí vzniklých z NL využívány (Obr.3) (Mishina a Snider 2014). Pravá kostěná lebka se skládá ze dvou částí: viscerokrania (obličejová část lebky) a neurokrania (mozková část lebky), přičemž buňky NL tvoří téměř celou obličejovou část a na tvorbě mozkové části se podílí spolu s osteoblasty diferencovaných z mezodermy a tvoří čelní kost. Ty mají oproti těm vzniklých z NL rozdílné vlastnosti: osteoblasty diferencované z NL rychleji

rostou, jsou schopné lepší regenerace a méně podléhají apoptóze než ty diferenciované z mezodermu (Yang Chai a Maxson 2006; Wu et al. 2017).

Správná přeměna nediferencovaných buněk NL v chondrocyty a osteocyty je řízena transkripčními faktory, které přesněji specifikují jejich osud. Pro tvorbu chondrocytů je velmi důležitý transkripční faktor Sox9, který pozitivně reguluje expresi Col2a1 a Col11a2 a potlačuje osteogenezi. Chondrogenese je regulována pomocí represorů z rodiny Muscle segment homeobox transcriptional factors (Msx), zejména se jedná o *Msx1* a *Msx2*. Ty zároveň s represí chondrogenese stimulují osteogenezi. Pro vývoj kostí je velmi důležitý transkripční faktor *Runx2*, který zvyšuje produkci osifikačních genů *Colla1*, *Spp1*, *Ibsp*, *Bglap*, a *Fnl*. *Runx2* úzce spolupracuje s Msx geny, ty regulují expresi jak *Runx2* tak také *Osterix* (Sp7). Všechny tyto geny jsou exprimovány v mezenchymu odvozeného od neurální lišty a v případě *Runx2* se navíc podílí i na tvorbě zubů (Dash a Trainor 2020).

Kromě transkripčních faktorů se správné diferenciaci a poziční identitě podílí signalizační kaskády WNT, FGF, TGF- β a BMP, jejichž ligandy jsou vylučovány ze signalizačních center. FGF udržuje buňky v podobě progenitorů a umožňuje růst kostí a chrupavek. V případě jeho mutace a snížení exprese dochází k předčasné, úplné osifikaci lebečních švů (kraniosynostóza). Naopak v případě jejího zvýšení dochází k udržování buněk v podobě progenitorů, proto je důležité udržet jeho přesnou expresi. FGF8 je důležitý pro rozdělení osudů buněk NL a tvorbě chrupavek v oblasti faryngálních oblouků. Svojí vazbou na receptor *Fgfr1* zvyšuje expresi *Pax9* indukující diferenciaci v chondrocyty. Při jeho mutaci dochází ke zvýšené expresi *Sox10*, vedoucí k rozsáhlé diferenciaci na nervové buňky, ztrátě faryngových chrupavek, která může skončit až rozštěpy patra. S FGF úzce spolupracuje BMP, se kterým se navzájem ovlivňují a zvýšená exprese BMP může opět způsobit kraniosynostózu. BMP se také podílí na regulaci exprese *Sox9*, jehož snížená exprese v oblasti Meckelově chrupavky nebo mandibulárním oblouku má za následky špatné formování lebky a čelistí, včetně rozštěpu patra. Stejně signální dráhy jako BMP se účastí *Tuf*, oba faktory se váží na TGF- β 2 receptor, který se dále váže na TGF- β 1 receptor a fosforyluje ho. TGF- β indukuje proliferaci v oblasti tvrdého patra a faryngových oblouků a v celé hlavové oblasti determinuje osud buněk NL, aby z nich vznikly kostěné deriváty. *Wnt* následně svojí aktivitou diferencuje progenitory na chondrocyty a osteocyty. Při vyšší míře exprese reprimuje *Sox9* a z buněk budou vznikat kosti. V případě převahy *Sox9* dochází k inhibici *Wnt* kaskády a *Runx2*, což vede ke zvýšené tvorbě chrupavek a inhibici tvorby kosti (Dash a Trainor 2020; Wu et al. 2017; D'Souza et al. 2010).



Obrázek 3: Lebka myši s vyznačeným původem kostí a jejich osifikací. Legenda: AP velká křídla klínová (alisphenoid) ; BO zadní kost týlní (basioccipitale) BS zádni kost klínová (basisphenoid); EO postranní kost týlní (exooccipitale); ET kost čichová (os ethmoideum); FR kost čelní (os frontale); HY jazylka (os hyoideum); I kováčinka (incus); IP kost mezitemenní (os interparietale); kost lícni (jugale/zygoma); LA kost slzní (os lacrimale); M kladívko (malleus); MD dolní čelist (mandibula/dentale); MX horní čelist (maxilla), NA kost nosní (os nasale); OS malá křídla klínová (orbitosphenoid); P kost patrová (os palatinum); PA kost temenní (os parietale); PE skalní část spánkové kosti včetně bradavkového výběžku (pars petrosa ossis temporalis cum processus mastoidei); PMX mezičelist (premaxila); PS přední kost klínová (presphenoid); PT křídlový výběžek kosti klínové (processus pterygoideus ossis sphenoidalis); S třmínek (stapes); SO svrchní kost týlní (supraoccipitale); SQ/TE šupina kosti spánkové (squama temporalis); SY bodcovitý výběžek kosti spánkové (processus styloideus ossis temporalis); TH chrupavka štítná (cartilago thyroidea); TY prstenec bubínkový (annulus tympanicus); a VO kost radličná (vomer) (převzato z D'Souza et al. 2010)

4.4.2. Zuby

Na tvorbě zubů se podílí buňky kranální NL společně s dentálním epitelem. NL tvoří heterogenní populaci, která díky environmentálním signálům diferencuje v zubní dřevě, cementoblasty produkující zubní cement a odontoblasty produkující dentin. Buňky NL pro vývoj zubů využívají, podobně jako osteoblasty transkripční faktor *Runx2*, který indukuje diferenciaci v cementoblasty. (Fraser et al. 2010) Pro správnou polaritu a diferenciaci tvaru a velikosti zubů jsou důležité signalizační kaskády FGF a BMP. FGF indukuje vznik stoliček a BMP indukuje vznik řezáků (Yang Chai a Maxson 2006).

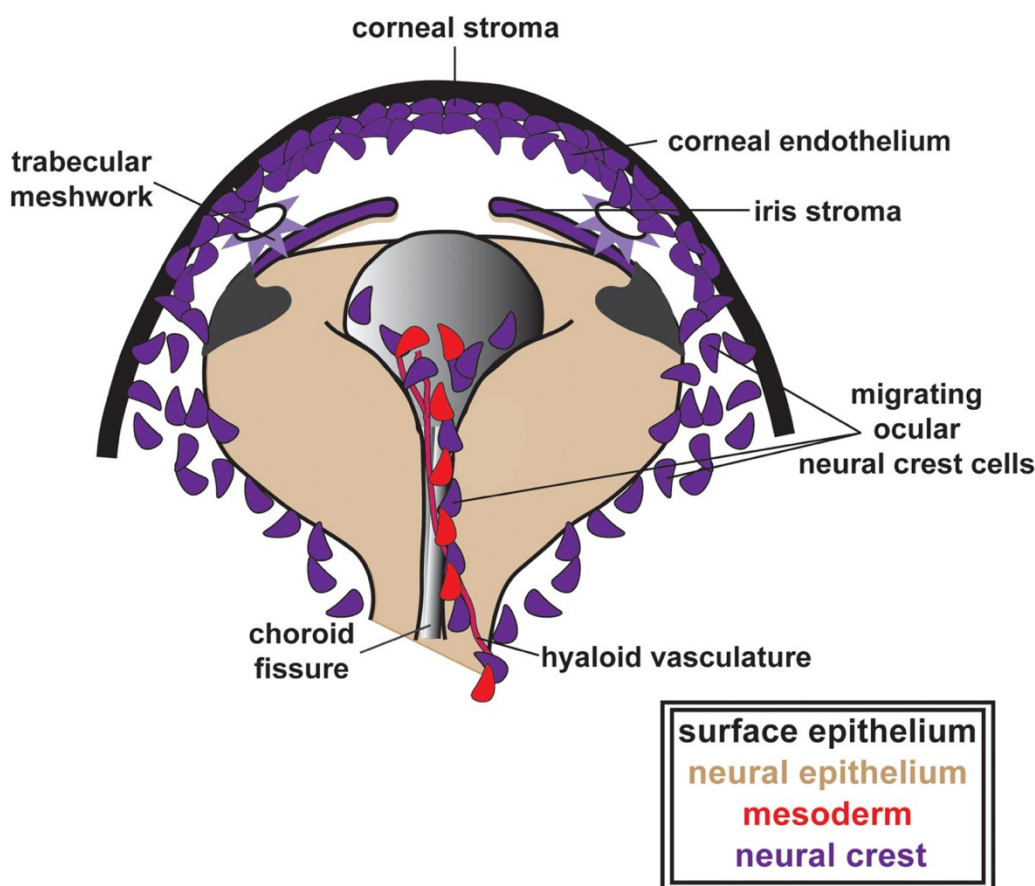
4.4.3. Jazyk

Oblast jazyka je tvořena třemi odlišnými populacemi buněk: buňkami NL, buňkami příčně pruhované svaloviny migrujících ze somitů a buňkami epitelu. Hlavní úloha derivátů neurální lišty, které se v oblasti jazykového primordia nachází jako první, je ovlivňování svalových prekurzorů, tvorba pojivových tkání a šlach. Samotný jazyk vzniká z oblasti faryngálních oblouků, do kterých po fúzi jazykových valů migrují svalové progenitory z okcipitálních somitů. Těm buňky kraniální NL slouží jako lešení při organizaci postmigratorních buněk a zdroj signálních molekul pro jejich správnou diferenciaci a proliferaci. Hlavní signální molekuly exprimované buňkami neurální lišty jsou: FGF, TGF- β , Shh a transkripční faktory Dlx. Dlx slouží pro určení dorzo-ventrální polaritě faryngálních oblouků a v případě *Dlx5/6* společně s Hand2 určují distální mandibulární doménu, ve které jazyk vzniká. Navíc hraje Dlx důležitou roli při diferenciaci, determinaci a proliferaci myogenních progenitorů. Buňkami NL exprimovaný FGF10, jehož regulace je řízena TGF- β , hraje důležitou roli při proliferaci a organizaci myoblastů. Jiná signální molekula z rodiny FGF, FGF6 je důležitou součástí svalové regenerace. Shh společně s Wnt řídí správnou stavbu jazyka a předává informace z epitelu do myogenních progenitorů (Parada, Han, a Chai 2012; Cobourne et al. 2019; Fabik et al. 2020).

Správná stavba šlach je také řízena signály z buněk kraniální NL. Konkrétně transkripčním faktorem Scleraxis (*Scx*), který kontroluje správnou expresi kolagenu a opět TGF- β a FGF. TGF- β indukuje expresi *Scx* a kolagenu typu 1. Na hranici svalů a šlach jsou exprimovány FGF 4 a 8, hrající důležitou roli při jejich vzájemné interakci (Parada, Han, a Chai 2012).

4.4.4. Oči

Mezenchymální buňky derivované z neurální lišty, nazývané periokulární mezenchym (POM), migrují do oblasti vznikajících očí z předního a středního mozku ve třech proudech, které se následně podílejí na vzniku stromatu rohovky, duhovky, stromálních keranocytů, trabekulární sítě a řasnatém svalu (Obr.4). Také poskytuje signály pro správný vývoj a diferenciaci epitelu retinálního pigmentu optického váčku derivovaného z neuro-ektodermu. Ze zkoumání syndromů spojených s malfunkcí POM, byly zjištěny signální molekuly a transkripční faktory podílející se na správné derivaci buněk kraniální NL. Zejména se jedná o transkripční faktory Pitx2 regulující RA a FOX1C, který se negativně reguluje s LMX1B. Ten hraje důležitou roli při tvorbě trabekulární sítě a vysoká míra exprese FOX1C je důležitá při tvorbě rohovky, naopak jeho represe hraje klíčovou roli při diferenciaci stromálních keranocytů (Williams a Bohnsack 2015; 2020).



Obrázek 3: Migrace neurální lišty a její podíl na jednotlivých strukturách oka (převzato z Williams a Bohnsack 2020)

4.4.5. Kraniální nervy

Kromě mezenchymových derivátů utváří buňky neurální lišty také části periferního nervového systému, konkrétně Schwannovy buňky, satelitní buňky, sensorická a motorická ganglia, na jejichž vývoji se buňky NL podílí společně s kraniálními plakody. Po migraci buňky kraniální NL tvoří sensorická ganglia kraniálních nervů V, VII, IX a X a motorická ganglia nervů III a XI. Pro specifikaci buněk kraniální NL tvořící ganglia jsou důležité transkripční faktory neurogenin 1 a 2. Ty jsou negativně regulovány rodinou transkripčních faktorů Hes, která kromě neurogeninů ovlivňuje ještě další transkripční faktory podporující vznik neurálních derivátů Mash1 a Math. Tento přesný regulační vztah podněcuje správnou formaci nervů derivovaných z NC (Cordes 2001; Méndez-Maldonado et al. 2020).

Pro lepší přenos signálu v axonech periferního nervového systému jsou důležité myelinové pochvy tvořeny Schwannovými buňkami. Jejich správná diferenciace je dána interakcí Sox10 a Oct6 aktivující Krox20, který aktivací tvorby myelin basic proteinu (MBP), myelin proteinu zero (MPZ), proteolipid proteinu (PLP), a gap junction proteinů Connexin32 and Connexin47 dovede Schwannovy buňky k finální determinaci jejich osudu (Martik a Bronner 2017).

5. Kardiální neurální lišta

Srdeční a cévní deriváty NL jsou tvořeny subpopulací buněk na pomezí kraniální a vagální neurální lišty nazývaných obecně kardiální neurální lišta. Tato populace buněk se nachází v oblasti ohraničenou otickým váčkem a 3. somitem, odpovídající rhombomerám 6-8. V nich buňky kardiální NL podstoupí EMT a migrují do faryngových oblouků 3-6, subpopulace buněk pokračuje dále a osidluje srdeční výtokový trakt. V těchto oblastech následně kondenzují a tvoří hladkou svalovinu tunica media a aortopulmonální septum (Yamagishi 2020).

5.1. Migrace kardiální neurální lišty

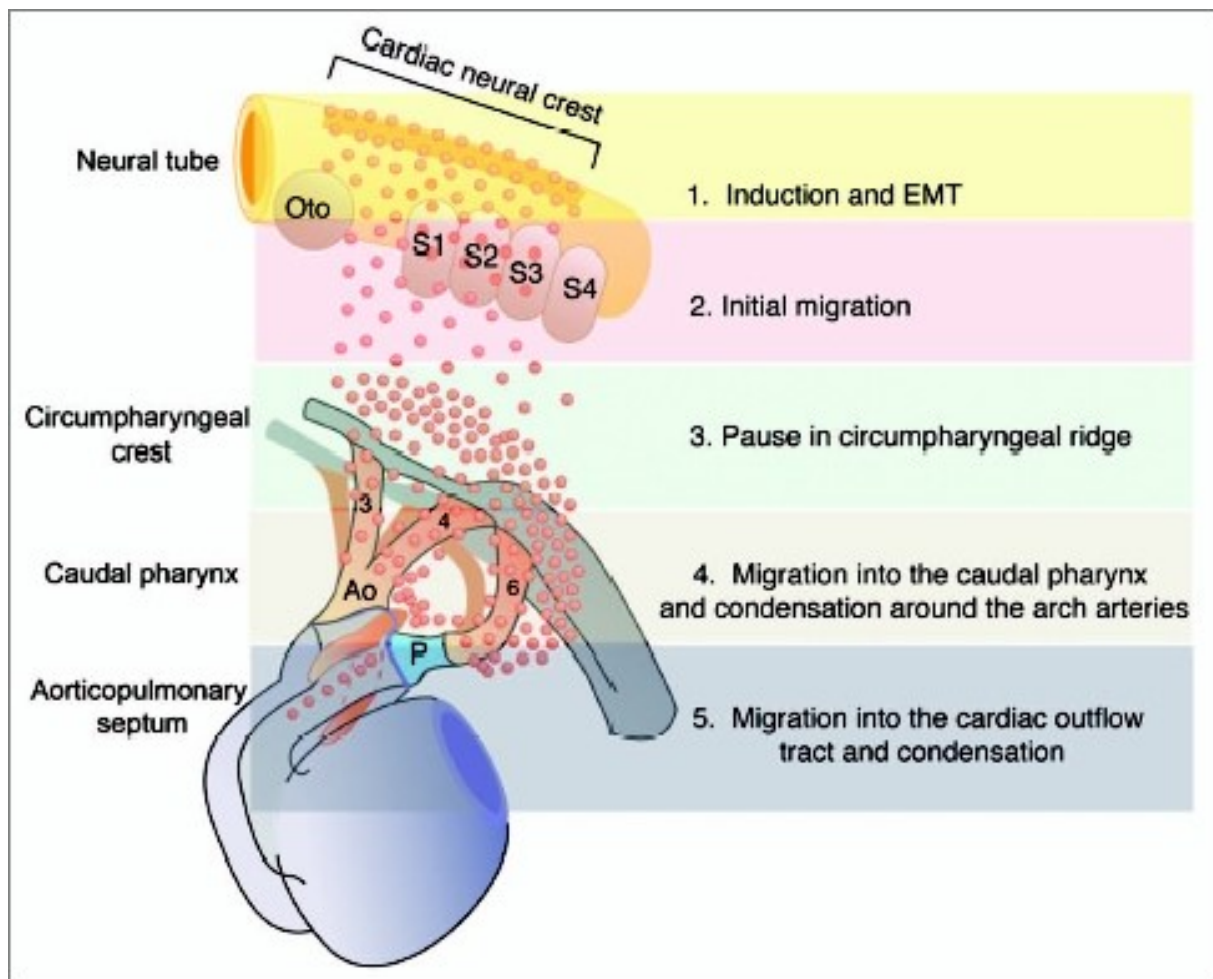
Buňky kardiální neurální lišty migrující stejně jako buňky kraniální NL z jednotlivých rhombomer, po EMT se oddalují od neurální trubice, a přes cirkumfaryngový hřbet migrují do 3. až 6. faryngového oblouku, ve kterém část buněk zůstává a ostatní pokračují dále do výtokového traktu (Obr. 5). Stejně jako ostatní proudy buněk migrujících z rhombomer jsou buňky kardiální NL do své lokality vábeny chemoatraktanty a po čas migrace spolu, i s okolním prostředím, interagují pomocí filopodií (Kirby a Hutson 2010)

Po opuštění rhombomer migrují buňky kardiální NL do cirkumfaryngového hřbetu, ve kterém buňky čekají na dokončení výstavby faryngových oblouků. Přesný mechanismus, díky kterému se buňky zastaví není znám, ale předpokládá se, že při tomto procesu využívá efrin a jeho receptor. Ve chvíli, kdy jsou oblouky zformovány opouští buňky kardiální NL cirkumfaryngový hřbet a migrují do příslušných oblouků (Kirby a Hutson 2010). Aby jednotlivé oblouky osídlila správná populace buněk, jsou buňky směřovány díky interakcím mezi chemoatraktanty a receptory nacházejících se v buňkách NL (Scholl a Kirby 2009).

Pro osidlování 4. oblouku je důležitá signalizace Slit/Robo a FGF8. Na nasměrování buněk do faryngových oblouků se opět podílí signalizace Endotelin/endotelinový receptor. Endotelin 1 je exprimován endotelem faryngových tepen a jeho receptor se nachází na buňkách migrující kardiální NL. Kromě migrace je endotelinová interakce důležitá také pro správné vzorování, vitalitu a proliferaci. Důležitou roli hraje také BMP, ten se váže na receptor BMPRII a interaguje s LIM kinázou, která má regulační účinky na cytoskelet a podobný efekt na cytoskelet má i signalizace TGF- β . Ve chvíli, kdy migrují buňky kraniální NL dorazí k příslušným obloukům začnou kondenzovat kolem faryngových tepen a utvářet jejich obal. Pro správnou kondenzaci jsou zásadní Sdf1, jeho receptory Cxrc4 a Rac1. Kromě kondenzace

hraje Sdf1 s Cxcr4 důležitou roli pro zastavení buněk kardiální NL v oblastech kolem tepen (Kirby a Hutson 2010).

Oblast kolem faryngových tepen opouští část populace, která v migraci pokračuje a putuje do výtokového traktu. Mechanismus a molekuly, které buňky do traktu vedou zatím nejsou přesně známy, nicméně se předpokládá, že chemokinin Sdf se na migraci podílí. Po migraci buňky kondenzují a tvoří aortopulmonální septum a srdeční ganglia. Pro správnou kondenzaci jsou důležité BMP receptory Alk2, Alk6 a také intracelulární přenašeč BMP dráhy Smad4, ten hraje důležitou roli pro přežití buněk. Semaforin a jeho ko-receptory Neuropilin a Plexin se také na migraci a kondenzaci podílí (Kirby a Hutson 2010; Scholl a Kirby 2009).



Obrázek 4: Schéma migrace kardiální NL od delaminace se zastavení v cirkufaryngovém hřbetu a osídlováním cílových destinací. (převzato z Kirby a Hutson 2010)

5.2. Diferenciace kardiální neurální lišty

I srdeční neurální lišta diferencuje v mesenchymální deriváty. Buňky tedy prochází dvěma procesy bifurkace. Pomocí aktivace *Hand2*, *Hand1*, *Dkk1*, a *Gata6* se buňky přeměňují v mesenchymální deriváty, ty se následně podílí na vzniku výtokového traktu, aortálních obloučích a z nich vznikající oblouk aorty a plicní cévy (Soldatov et al. 2019). V těchto oblastech diferencují buňky NL v buňky hladké svaloviny. Na tom se podílí transkripční faktor *MRTF-B* a Notch signalizace (Inman et al. 2010).

5.3. Funkce buněk kardiální neurální lišty v jednotlivých strukturách

5.3.1. Oblouk aorty

Oblouk aorty vzniká přeměnou faryngových aortálních oblouků, ty vznikají jako série bilaterálně symetrických tepen, které u vodních obratlovců vedou krev do žaber. V průběhu vývoje propojují aortální vak s párovými dorzálními aortami, a následně jsou remodelovány na karotidu (krkavici), ductus arteriosus a aortální oblouk (Obr. 6A). Na vývoji aortálních oblouků se podílí buňky druhého srdečního pole (angl. Second heart field, SHF) a kardiální NL z postotické oblasti a také kraniální NL z pre-otické oblasti a diferencují v buňky hladké svaloviny, které tvoří střední stěnu tepen tunica media. Na správné přestavbě aortálních oblouků se podílí růstový faktor *PDGFR α* , signalizace ET1 a endotelinový receptor a *Pitx2*. *PDGFR α* je důležitý pro zastavení buněk v aortálních obloučích a remodelaci. ET1 a jeho receptor ETA hrají důležitou roli pro asymetrické rozložení mesenchymu v obloučích a hemodynamický tok skrz cévy, ten se také podílí na remodelaci (Inman et al. 2010; Schussler et al. 2021).

5.3.2. Výtokový trakt

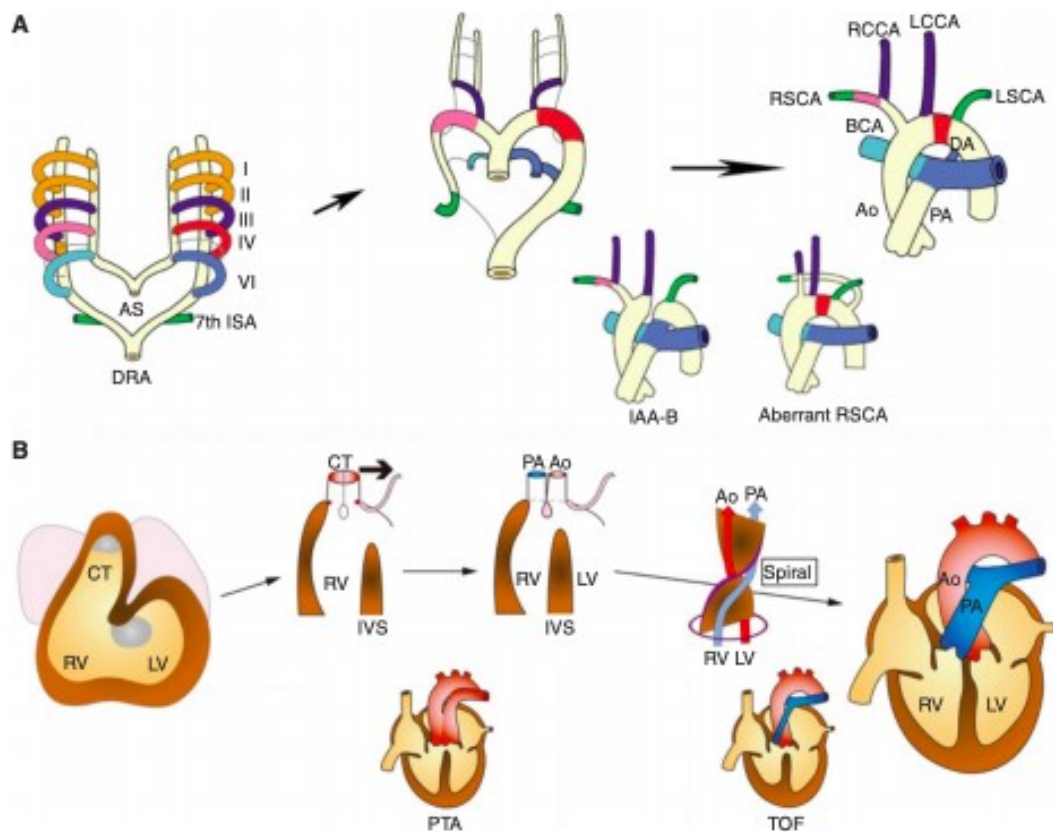
Na tvorbě výtokového traktu a jeho septaci se buňky kardiální NL podílejí společně s buňkami prvního a druhého kardiálního pole. Buňky druhého kardiálního pole dávají vznik srdeční svalovině a subpulmonálním konu. Navíc vylučováním SEMA3C přitahují buňky kraniální NL do pravého výtokového traktu a společně se podílí na tvorbě výstelky pravé komory. Tato populace kardiální NL se také podílí na septaci a rozdělení konotrunkku. Ve chvíli, kdy je výtokový trakt vytvořen, začnou buňky kraniální NL tvořit septační komplex. Po svém vytvoření septační komplex expanduje a vede k septaci a rozdělení na plicnici a aortu. Následně po septaci projdou tepny rotací a zaujmou ideální pozici vůči komorám, ke kterým se připojují (Obr. 6B) (Schussler et al. 2021).

Buňky SHF a kardiální NL společně také tvoří poloměsíčitě chlopně, které oddělují komory od tepen. U savců a obratlovců se nachází dvě: plicnicová, které odděluje pravou komoru od

plicnice a aortální, které odděluje levou komoru od aorty. Kardiální NL má jejich tvorbě minoritní podíl, její buňky se nachází pouze na špičkách kapes a zastává spíše podpůrnou roli při vzorování, promování diferenciaci a apoptózy buněk druhého kardiálního pole (Yamagishi 2020).

5.3.3. Inervace srdce

Srdeční neurální lišta se společně s lištou trupovou podílí na vzniku neuronů a ganglií srdce. Z kraniální NL vznikají parasympatické nervy a z trupové sympatické. Také inervuje převodní systém srdce. I když jsou hlavní komponenty převodního systému diferenciovány ze srdeční svaloviny, kraniální NL diferencuje ve fibroblasty, které jsou jeho součástí (Yamagishi 2020).



Obrázek 6: Schéma přestavby oblouky aorty (A) a výtokového traktu (B) včetně jejich nejčastějších onemocnění (převzato z Yamagishi 2020).

6. Evoluce vzniku neurální lišty

Neurální lišta se jako evoluční novinka vyskytuje pouze u obratlovců, a to jak čelistnatých, tak i kruhoústých (Parker, Pushel, a Krumlauf 2018). Přesto se u zbylých skupin strunatců vyskytují skupiny buněk s podobnými vlastnostmi jako mají buňky NL: také vznikající z hranic neurální destičky, která exprimuje molekulární faktory jako *Snail*, *Zic*, *Pax3/7* a *Msx* a migrují podél paraxiálního mesodermu (Stolfi et al. 2015). Například u pláštěnce *E. turbinata* se vyskytují buňky s jistým migračním potenciálem podél neurální trubice dávající vznik pigmentovým buňkám (Jeffery, Strickler, a Yamamoto 2004).

S příchodem obratlovců se začíná vyskytovat pravá neurální lišta a struktury, které z jejích buněk vznikají. Jednou z hlavních evolučních novinek, na které se buňky NL podílejí společně s ektodermovými plakody je nová hlava, jejíž vznik a s ním společná evoluce čelistí umožnila přesun obratlovců od pasivního příjmu potravy k predaci (Gans a Northcutt 1983). Všechny změny v tělním plánu spojené s neurální lištou byly možné díky přestavbě genové regulační sítě (GRN) tvořenou cis-regulačními elementy a transkripčními faktory (Davidson 2010). Díky této síti jsou buňky nacházející se na hranici neurální desky schopné tvořit deriváty ektomesenchymového i non-ektomesenchymového původu a také moduly specifikuji neurální lištu, díky kterýmž jsou buňky schopny delaminovat a putovat podél AP osy (York a McCauley 2020). Další z důležitých událostí umožňující tvorbu složitěho tělního plánu obratlovců je velká genová/ celogenomová duplikace, díky níž bylo možné vytvářet změny v cis-regulačním modulu a to i v modulu specifikuji tvorbu neurální lišty (Kassahn et al. 2009). Všechny tyto moduly a geny spojené s neurální lištou jsou zakonzervované u většiny obratlovců, částečně se lišící u jednotlivých skupin. Tyto změny umožnily tvořit nové typy buněk, jako jsou například odontoblasty nebo podpůrné buňky (pillar cell) v Cortiho orgánu (Medeiros 2013; Meulemans a Bronner-Fraser 2005) a fenotypové rozdíly, které jednotlivé třídy obratlovců charakterizují.

Největší evoluční skok přichází s oddělením čelistnatých obratlovců od kruhoústých. U nich se vyskytují genotypové jevy nevyskytující se u žádné jiné skupiny. Například při analýze GNR neurální lišty mihule bylo zjištěno, že vůbec netvoří vagální populaci buněk NL (Green, Uy, a Bronner 2017) a také se u nich v premigratorním stádiu nenachází transkripční faktory *Ets1* a *Twist1/2*, které hrají klíčovou roli při specifikaci NC u čelistnatců. U kruhoústých se ale tyto transkripční faktory vyskytují až později v žaberních obloucích a spinálních gangliích (Sauka-Spengler et al. 2007; Betancur, Bronner-Fraser, a Sauka-Spengler 2010). Jako jediná třída kruhoústí také netvoří odontoblasty a pravou čelist tvořenou z mandibulární a maxilární oblasti (Depew et al. 2005). Jejich čelist je tvořena z pre-mandibulární (vrchní ret) a

mandibulární (spodní ret, velum) oblasti (Shigetani et al. 2002). Jejich dentální elementy jsou tvořeny z keratinu (Green a Bronner 2014). Na rozdíl od čelistnatých obratlovců, kde jsou dentální elementy tvořena z minerálních látek a odontoblastů produkujících dentin. Odontoblasty se prvně vyskytovaly jako externí ochrana hlavy a těla, později byly začleněny do faryngových oblouků. Postrádají také senzorická, autonomní sympatická ganglia (Johnels 1956). Ty se částečně liší u chrupavčitých ryb, kde nejsou sympaticky propojena podél antero-posteriorní osy, ale nachází se zde separátně (Green, Simoes-Costa, a Bronner 2015).

7. Onemocnění a malfunkce spojené s neurální lištou

S rozmachem studií neurální lišty, popisující její iniciaci, migraci a diferenciaci, byla objevena spousta mutací a onemocnění od nich odvozených. Ta jsou souhrnně pojmenovány neurokristopatie. Především s mutacemi kraniální a kardiální NL jsou spojena závažné poruchy orgánů v krajních případech končící až smrtí (Beligere et al. 1977).

Nejzávažnější onemocnění spojená s kraniální NL se týkají malfunkcí mesenchymových derivátů. Především malfunkce spojené s chybnou diferenciací a proliferací lebečních kostí a chrupavek způsobují závažné vady jako rozštěp patra nebo kraniosynostóza. K rozštěpu patra dochází nepřesnou signalizací SMAD, FGF a TGF- β a může se týkat jak tvrdého, tak také měkkého patra (Funato, Nakamura, a Yanagisawa 2015). Oba tyto typy malfunkcí jsou součástí Pierre-Robinova (PR) syndromu. Kromě zmiňovaného rozštěpu se PR syndrom projevuje zmenšením a nesprávnou stavbou spodní čelisti, jazyka a obstrukcemi dýchacích cest. Dalším významným syndromem spojeným s abnormálním vývojem lebky je Treacher-Collins syndrom. Ten se vyznačuje mutací genu *Tcofl* a zvýšenou apoptózou buněk NL migrujících do 1. a 2. faryngeálního oblouku. Díky této mutaci dochází k hypoplazii obličejové části lebky a defektům středního ucha (Siismets a Hatch 2020). Ke kraniosynostóze, neboli předčasnému srůstu lebečních švů, dochází stejně jako u rozštěpu nepřesnou signalizací FGF vedoucí k předčasné osifikaci. Díky srůstu švů není lebka schopná růst a dochází k deformacím lebky i mozku, které mohou končit až smrtí (Dash a Trainor 2020).

Srdeční vady odvozené od mutací kardiální NL postihují výtokový trakt a oblouk aorty. Vlivem mutace N-kaderinu nejsou buňky kardiální NL ve výtokovém traktu schopny vytvořit septační komplex a nedochází tak ke správné septaci plicnice a aorty. K chybné septaci dochází u Fallotovy tetralogie (TOF) a u perzistentního truncus aorticus (PTA) (Obr. 6B). U aortálních oblouků dochází v důsledku chybného vývoje NL k interrupci aortálního oblouku typu B a chybnému vývoji levé podklíčkové tepny. Tyto vady jsou symptomy syndromů způsobených delecí části 22. chromozomu. Konkrétně se jedná o DiGeorgův syndrom, velokardiofaciální syndrom a Takaův syndrom. Všechny tyto syndromy způsobují kromě poruch výtokového traktu a aortálního oblouku také poruchy ve stavbě hlavy (Yamagishi 2020).

8. Závěr

Populace buněk neurální lišty (NL) se klíčově podílí na vývoji těla obratlovců, a to jak přímo svými deriváty, tak i nepřímo interakcemi s ostatními buňkami. I když byla objevena před více jak 150 lety, nejzásadnější objevy týkající se jejího vývoje byly objeveny v posledních dekádách díky novým technikám a postupům. Jeden z hlavních cílů této práce je představit nejzásadnější procesy vývoje, jakou jsou EMT, delaminace, migrace a diferenciaci se zaměřením na geny a proteiny, které je při těchto procesech ovlivňují. Jelikož NL se dá podle vlastností rozdělit do několika odlišných subpopulací. Práce byla tedy zaměřena na subpopulaci kraniální a kardiální.

U buněk kraniální NL práce objasnila proces migrace a osídlování faryngových oblouků a čelního výběžku. Při migraci jsou buňky NL ovlivňovány velkým množstvím signálů, které vedou buňky do finální destinace, kterou osídlují. Po migraci je nutné pro správný vývoj a diferenciaci buněk udržet jejich prostorovou identitu, to zajišťuje kombinace exprimovaných homeodómén a signální molekuly vylučované z okolních buněk. V posledních letech bylo vzorování věnováno velké množství pozornosti, jelikož se objevilo velké množství genů významně ovlivňující vzorování a morfogenezi. Tyto vady jsou spojeny s mutací právě těchto genů. Když buňky získají svou prostorovou a časovou identitu, podstupují diferenciaci a společně s okolními buňkami úzce spolupracují na tvorbě jednotlivých orgánů hlavy. Tato práce uvádí jednotlivé signalizační kaskády a transkripční faktory důležité pro správnou tvorbu orgánů. I když jednotlivé mechanismy jsou poměrně známé, stále je potřeba dalšího výzkumu pro lepší pochopení vzájemné interakce mezi odlišnými buněčnými populacemi.

Buňky kardiální NL jsou oproti buňkám kraniální NL méně prozkoumané, a to i přes fakt, že způsobují vážné zdravotní problémy v hraničních případech končících smrtí. Práce uvádí jednotlivá stadia jejich vývoje, jednotlivé signalizační kaskády a transkripční faktory udržující přesnou migraci a diferenciaci.

Práce na závěr shrnuje nejčastější onemocnění spojená s kardiální a kraniální subpopulací NL. Podle mého názoru je problematika NL, už jen kvůli těmto závažným chorobám, stále zajímavým tématem, který si zaslouží pozornost a další výzkum.

9. Zdroje

- Albertson, R. Craig, a Pamela C. Yelick. 2005. „Roles for Fgf8 Signaling in Left–Right Patterning of the Visceral Organs and Craniofacial Skeleton". *Developmental Biology* 283 (2): 310–21. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.04.025>.
- Baggiolini, Arianna, Sandra Varum, José María Mateos, Damiano Bettosini, Nesy John, Mario Bonalli, Urs Ziegler, et al. 2015. „Premigratory and Migratory Neural Crest Cells Are Multipotent In Vivo". *Cell Stem Cell* 16 (3): 314–22. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.017>.
- Barriga, Elias H., Patrick H. Maxwell, Ariel E. Reyes, a Roberto Mayor. 2013. „The hypoxia factor Hif-1 α controls neural crest chemotaxis and epithelial to mesenchymal transition". *Journal of Cell Biology* 201 (5): 759–76. <https://doi.org/10.1083/jcb.201212100>.
- Beligere, N., W. Bentson, S. Pruzansky, a I. M. Rosenthal. 1977. „Association of Congenital Heart Disease and Oro- Facial Anomalies". *Pediatric Research* 11 (4): 524–524. <https://doi.org/10.1203/00006450-197704000-00924>.
- Betancur, Paola, Marianne Bronner-Fraser, a Tatjana Sauka-Spengler. 2010. „Genomic code for Sox10 activation reveals a key regulatory enhancer for cranial neural crest". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (8): 3570–75. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906596107>.
- Beverdam, Annemiek, Giorgio R. Merlo, Laura Paleari, Stefano Mantero, Francesca Genova, Ottavia Barbieri, Philippe Janvier, a Giovanni Levi. 2002. „Jaw Transformation with Gain of Symmetry after Dlx5/Dlx6 Inactivation: Mirror of the Past?" *Genesis* 34 (4): 221–27. <https://doi.org/10.1002/gene.10156>.
- Cobourne, Martyn T., Sachiko Iseki, Anahid A. Birjandi, Hadeel Adel Al-Lami, Christel Thauvin-Robinet, Guilherme M. Xavier, a Karen J. Liu. 2019. „How to Make a Tongue: Cellular and Molecular Regulation of Muscle and Connective Tissue Formation during Mammalian Tongue Development". *Seminars in Cell & Developmental Biology* 91 (červenec): 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.04.016>.
- Cordes, S. P. 2001. „Molecular Genetics of Cranial Nerve Development in Mouse". *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (9): 611–23. <https://doi.org/10.1038/35090039>.
- Dash, Soma, a Paul A. Trainor. 2020. „The Development, Patterning and Evolution of Neural Crest Cell Differentiation into Cartilage and Bone". *Bone* 137 (srpen): 115409. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115409>.
- Davidson, Eric H. 2010. *The Regulatory Genome: Gene Regulatory Networks In Development And Evolution*. Elsevier.
- Depew, Michael J., Carol A. Simpson, Maria Morasso, a John L. R. Rubenstein. 2005. „Reassessing the Dlx Code: The Genetic Regulation of Branchial Arch Skeletal Pattern and Development". *Journal of Anatomy* 207 (5): 501–61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00487.x>.

- Dottori, Mirella, Michael K. Gross, Patricia Labosky, a Martyn Goulding. 2001. „The Winged-Helix Transcription Factor Foxd3 Suppresses Interneuron Differentiation and Promotes Neural Crest Cell Fate". *Development* 128 (21): 4127–38.
- D’Souza, Rena, L-Bruno Ruest, Robert Hinton, a Kathy Svoboda. 2010. „Development of the Craniofacial Complex". In , 153–81. https://doi.org/10.1007/978-1-84882-822-3_10.
- Dupin, Elisabeth, a Lukas Sommer. 2012. „Neural Crest Progenitors and Stem Cells: From Early Development to Adulthood". *Developmental Biology, Neural Crest*, 366 (1): 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.02.035>.
- Endo, Yukinori, Noriko Osumi, a Yoshio Wakamatsu. 2002. „Bimodal Functions of Notch-Mediated Signaling Are Involved in Neural Crest Formation during Avian Ectoderm Development". *Development* 129 (4): 863–73.
- Etchevers, Heather C., Elisabeth Dupin, a Nicole M. Le Douarin. 2019. „The diverse neural crest: from embryology to human pathology". *Development* 146 (dev169821). <https://doi.org/10.1242/dev.169821>.
- Fabik, Jaroslav, Katarina Kovacova, Zbynek Kozmik, a Ondrej Machon. 2020. „Neural crest cells require Meis2 for patterning the mandibular arch via the Sonic hedgehog pathway". *Biology Open* 9 (bio052043). <https://doi.org/10.1242/bio.052043>.
- Fraser, Gareth J., Robert Cerny, Vladimir Soukup, Marianne Bronner-Fraser, a J. Todd Strelman. 2010. „The Odontode Explosion: The origin of tooth-like structures in vertebrates". *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 32 (9): 808–17. <https://doi.org/10.1002/bies.200900151>.
- Funato, Noriko, Masataka Nakamura, a Hiromi Yanagisawa. 2015. „Molecular basis of cleft palates in mice". *World Journal of Biological Chemistry* 6 (3): 121–38. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i3.121>.
- Gans, Carl, a R. Glenn Northcutt. 1983. „Neural Crest and the Origin of Vertebrates: A New Head". *Science* 220 (4594): 268–73. <https://doi.org/10.1126/science.220.4594.268>.
- Golding, Jon P, Dorothy Sobieszczuk, Monica Dixon, Edward Coles, Jeff Christiansen, David Wilkinson, a Martin Gassmann. 2004. „Roles of ErbB4, Rhombomere-Specific, and Rhombomere-Independent Cues in Maintaining Neural Crest-Free Zones in the Embryonic Head". *Developmental Biology* 266 (2): 361–72. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2003.11.003>.
- Green, Stephen A., a Marianne E. Bronner. 2014. „The Lamprey: A Jawless Vertebrate Model System for Examining Origin of the Neural Crest and Other Vertebrate Traits". *Differentiation, Exotic Animals in Development*, 87 (1): 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2014.02.001>.
- Green, Stephen A., Marcos Simoes-Costa, a Marianne E. Bronner. 2015. „Evolution of vertebrates: a view from the crest". *Nature* 520 (7548): 474–82. <https://doi.org/10.1038/nature14436>.
- Green, Stephen A., Benjamin R. Uy, a Marianne E. Bronner. 2017. „Ancient evolutionary origin of vertebrate enteric neurons from trunk-derived neural crest". *Nature* 544 (7648): 88–91. <https://doi.org/10.1038/nature21679>.

- Grocott, Timothy, Monica Tambalo, a Andrea Streit. 2012. „The Peripheral Sensory Nervous System in the Vertebrate Head: A Gene Regulatory Perspective". *Developmental Biology* 370 (1): 3–23. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.06.028>.
- Groves, Andrew K., a Carole LaBonne. 2014. „Setting Appropriate Boundaries: Fate, Patterning and Competence at the Neural Plate Border". *Developmental Biology, Placodes*, 389 (1): 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.11.027>.
- His, Wilhelm. 1868. Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes: die erste Entwicklung des Hühnchens im Ei. F.C.W. Vogel.
- Hong, Chang-Soo, a Jean-Pierre Saint-Jeannet. 2007. „The Activity of Pax3 and Zic1 Regulates Three Distinct Cell Fates at the Neural Plate Border". *Molecular Biology of the Cell* 18 (6): 2192–2202. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-11-1047>.
- Chai, Y., X. Jiang, Y. Ito, P. Bringas, J. Han, D.H. Rowitch, P. Soriano, A.P. McMahon, a H.M. Sucov. 2000. „Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis". *Development* 127 (8): 1671–79. <https://doi.org/10.1242/dev.127.8.1671>.
- Chai, Yang, a Robert E. Maxson. 2006. „Recent Advances in Craniofacial Morphogenesis". *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 235 (9): 2353–75. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20833>.
- Cheung, Martin, Marie-Christine Chaboissier, Anita Mynett, Elizabeth Hirst, Andreas Schedl, a James Briscoe. 2005. „The Transcriptional Control of Trunk Neural Crest Induction, Survival, and Delamination". *Developmental Cell* 8 (2): 179–92. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.12.010>.
- Inman, Kimberly E., Max Ezin, Marianne Bronner-Fraser, a Paul A. Trainor. 2010. „Chapter 7.1 - Role of Cardiac Neural Crest Cells in Morphogenesis of the Heart and Great Vessels". In *Heart Development and Regeneration*, editoval Nadia Rosenthal a Richard P. Harvey, 417–39. Boston: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381332-9.00020-7>.
- Jeffery, William R., Allen G. Strickler, a Yoshiyuki Yamamoto. 2004. „Migratory Neural Crest-like Cells Form Body Pigmentation in a Urochordate Embryo". *Nature* 431 (7009): 696–99. <https://doi.org/10.1038/nature02975>.
- Jiang, X., D.H. Rowitch, P. Soriano, A.P. McMahon, a H.M. Sucov. 2000. „Fate of the mammalian cardiac neural crest". *Development* 127 (8): 1607–16. <https://doi.org/10.1242/dev.127.8.1607>.
- Johnels, Alf G. 1956. „On the Peripheral Autonomic Nervous System of the Trunk Region of Lampetra Planeri". *Acta Zoologica* 37 (3): 251–86. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6395.1956.tb00047.x>.
- Kassahn, Karin S., Vinh T. Dang, Simon J. Wilkins, Andrew C. Perkins, a Mark A. Ragan. 2009. „Evolution of gene function and regulatory control after whole-genome duplication: Comparative analyses in vertebrates". *Genome Research* 19 (8): 1404–18. <https://doi.org/10.1101/gr.086827.108>.
- Kaucka, Marketa, a Igor Adameyko. 2019. „Evolution and Development of the Cartilaginous Skull: From a Lancelet towards a Human Face". *Seminars in Cell & Developmental Biology* 91 (červenec): 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.12.007>.

Khudyakov, Jane, a Marianne Bronner-Fraser. 2009. „Comprehensive spatiotemporal analysis of early chick neural crest network genes". *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists* 238 (3): 716–23. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21881>.

Kirby, Margaret L, a Mary R Hutson. 2010. „Factors controlling cardiac neural crest cell migration". *Cell Adhesion & Migration* 4 (4): 609–21. <https://doi.org/10.4161/cam.4.4.13489>.

Köntges, G., a A. Lumsden. 1996. „Rhombencephalic Neural Crest Segmentation Is Preserved throughout Craniofacial Ontogeny". *Development (Cambridge, England)* 122 (10): 3229–42.

Kulesa, Paul M., Caleb M. Bailey, Jennifer C. Kasemeier-Kulesa, a Rebecca McLennan. 2010. „Cranial Neural Crest Migration: New Rules for an Old Road". *Developmental biology* 344 (2): 543–54. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.04.010>.

Kuratani, Shigeru, Isao Matsuo, a Shinichi Aizawa. 1997. „Developmental Patterning and Evolution of the Mammalian Viscerocranium: Genetic Insights into Comparative Morphology". *Developmental Dynamics* 209 (2): 139–55. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199706\)209:2<139::AID-AJA1>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199706)209:2<139::AID-AJA1>3.0.CO;2-J).

Le Douarin, Nicole. 1973. „A Biological Cell Labeling Technique and Its Use in Experimental Embryology". *Developmental Biology* 30 (1): 217–22. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(73\)90061-4](https://doi.org/10.1016/0012-1606(73)90061-4).

Marshall, A. MILNES. 1878. „Memoirs: The Development of the Cranial Nerves in the Chick". *Journal of Cell Science* s2-18 (69): 10–40. <https://doi.org/10.1242/jcs.s2-18.69.10>.

Martik, Megan L., a Marianne E. Bronner. 2017. „Regulatory Logic Underlying Diversification of the Neural Crest". *Trends in Genetics: TIG* 33 (10): 715–27. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.07.015>.

Matsuo, I., S. Kuratani, C. Kimura, N. Takeda, a S. Aizawa. 1995. „Mouse Otx2 Functions in the Formation and Patterning of Rostral Head". *Genes & Development* 9 (21): 2646–58. <https://doi.org/10.1101/gad.9.21.2646>.

Mayor, Roberto, a Carlos Carmona-Fontaine. 2010. „Keeping in touch with contact inhibition of locomotion". *Trends in Cell Biology* 20 (6–3): 319–28. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2010.03.005>.

McLennan, Rebecca, Jessica M. Teddy, Jennifer C. Kasemeier-Kulesa, Morgan H. Romine, a Paul M. Kulesa. 2010. „Vascular Endothelial Growth Factor Regulates Cranial Neural Crest Migration In Vivo". *Developmental biology* 339 (1): 114–25. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.12.022>.

Medeiros, Daniel Meulemans. 2013. „The Evolution of the Neural Crest: New Perspectives from Lamprey and Invertebrate Neural Crest-like Cells". *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology* 2 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1002/wdev.85>.

Méndez-Maldonado, Karla, Guillermo A. Vega-López, Manuel J. Aybar, a Iván Velasco. 2020. „Neurogenesis From Neural Crest Cells: Molecular Mechanisms in the Formation of Cranial Nerves and Ganglia". *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00635>.

Meulemans, Daniel, a Marianne Bronner-Fraser. 2005. „Central Role of Gene Cooption in Neural Crest Evolution". *Journal of Experimental Zoology. Part B, Molecular and Developmental Evolution* 304 (4): 298–303. <https://doi.org/10.1002/jez.b.21047>.

- Minoux, Maryline, a Filippo M. Rijli. 2010. „Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development". *Development* 137 (16): 2605. <https://doi.org/10.1242/dev.040048>.
- Mishina, Yuji, a Taylor Nicholas Snider. 2014. „Neural crest cell signaling pathways critical to cranial bone development and pathology". *Experimental cell research* 325 (2): 138–47. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.01.019>.
- Moraes, Filipa, Ana Nóvoa, Loydie A. Jerome-Majewska, Virginia E. Papaioannou, a Moisés Mallo. 2005. „Tbx1 Is Required for Proper Neural Crest Migration and to Stabilize Spatial Patterns during Middle and Inner Ear Development". *Mechanisms of Development* 122 (2): 199–212. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2004.10.004>.
- Murillo-Rincón, Andrea P., a Marketa Kaucka. 2020. „Insights Into the Complexity of Craniofacial Development From a Cellular Perspective". *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.620735>.
- Nikitina, Natalya, Tatjana Sauka-Spengler, a Marianne Bronner-Fraser. 2008. „Dissecting Early Regulatory Relationships in the Lamprey Neural Crest Gene Network". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (51): 20083–88. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806009105>.
- Parada, C., D. Han, a Y. Chai. 2012. „Molecular and Cellular Regulatory Mechanisms of Tongue Myogenesis". *Journal of Dental Research* 91 (6): 528–35. <https://doi.org/10.1177/0022034511434055>.
- Parker, Hugo J., Irina Pushel, a Robb Krumlauf. 2018. „Coupling the Roles of Hox Genes to Regulatory Networks Patterning Cranial Neural Crest". *Developmental Biology*, The Neural Crest: 150 years after His' discovery, 444 (prosinec): S67–78. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.03.016>.
- Perez-Alcala, Siro, M. Angela Nieto, a Julio A. Barbas. 2004. „LSox5 Regulates RhoB Expression in the Neural Tube and Promotes Generation of the Neural Crest". *Development* 131 (18): 4455–65. <https://doi.org/10.1242/dev.01329>.
- Platt, Julia Barlow. 1893. „Platt: Ectodermic origin of the cartilages of the head - Google Scholar". 1893. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Ectodermic%20origin%20of%20the%20cartilages%20of%20the%20head&author=J.%20B.%20Platt&publication_year=1893&journal=Anat.%20Anz.&volume=8&pages=506-509.
- Rogers, Crystal D., Ankur Saxena, a Marianne E. Bronner. 2013. „Sip1 mediates an E-cadherin-to-N-cadherin switch during cranial neural crest EMT". *Journal of Cell Biology* 203 (5): 835–47. <https://doi.org/10.1083/jcb.201305050>.
- Sauer, Mary Elmore, a Bruce E. Walker. 1959. „Radioautographic Study of Interkinetic Nuclear Migration in the Neural Tube." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 101 (3): 557–60. <https://doi.org/10.3181/00379727-101-25014>.
- Sauka-Spengler, Tatjana, Daniel Meulemans, Matthew Jones, a Marianne Bronner-Fraser. 2007. „Ancient Evolutionary Origin of the Neural Crest Gene Regulatory Network". *Developmental Cell* 13 (3): 405–20. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.08.005>.

Shigetani, Yasuyo, Yoshiaki Nobusada, a Shigeru Kuratani. 2000. „Ectodermally Derived FGF8 Defines the Maxillomandibular Region in the Early Chick Embryo: Epithelial–Mesenchymal Interactions in the Specification of the Craniofacial Ectomesenchyme". *Developmental Biology* 228 (1): 73–85. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9932>.

Shigetani, Yasuyo, Fumiaki Sugahara, Yayoi Kawakami, Yasunori Murakami, Shigeki Hirano, a Shigeru Kuratani. 2002. „Heterotopic Shift of Epithelial-Mesenchymal Interactions in Vertebrate Jaw Evolution". *Science* 296 (5571): 1316–19. <https://doi.org/10.1126/science.1068310>.

Scholl, Ann Marie, a Margaret L. Kirby. 2009. „Signals controlling neural crest contributions to the heart". *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine* 1 (2): 220–27.

Schussler, Olivier, Lara Gharibeh, Parmeseeven Mootoosamy, Nicolas Murith, Vannary Tien, Anne-Laure Rougemont, Tornike Sologashvili, Erik Suuronen, Yves Lecarpentier, a Marc Ruel. 2021. „Cardiac Neural Crest Cells: Their Rhombomeric Specification, Migration, and Association with Heart and Great Vessel Anomalies". *Cellular and Molecular Neurobiology* 41 (3): 403–29. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00863-w>.

Schwarz, Quentin, Joaquim M. Vieira, Beatrice Howard, Britta J. Eickholt, a Christiana Ruhrberg. 2008. „Neuropilin 1 and 2 control cranial gangliogenesis and axon guidance through neural crest cells". *Development* 135 (9): 1605–13. <https://doi.org/10.1242/dev.015412>.

Siismets, Erica M., a Nan E. Hatch. 2020. „Cranial Neural Crest Cells and Their Role in the Pathogenesis of Craniofacial Anomalies and Coronal Craniosynostosis". *Journal of Developmental Biology* 8 (3). <https://doi.org/10.3390/jdb8030018>.

Simões-Costa, Marcos, a Marianne E. Bronner. 2015. „Establishing Neural Crest Identity: A Gene Regulatory Recipe". *Development (Cambridge, England)* 142 (2): 242–57. <https://doi.org/10.1242/dev.105445>.

Smith, A., V. Robinson, K. Patel, a D. G. Wilkinson. 1997. „The EphA4 and EphB1 Receptor Tyrosine Kinases and Ephrin-B2 Ligand Regulate Targeted Migration of Branchial Neural Crest Cells". *Current Biology: CB* 7 (8): 561–70. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(06\)00255-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(06)00255-7).

Soldatov, Ruslan, Marketa Kaucka, Maria Eleni Kastriti, Julian Petersen, Tatiana Chontorotzea, Lukas Englmaier, Natalia Akkuratova, et al. 2019. „Spatiotemporal Structure of Cell Fate Decisions in Murine Neural Crest". *Science* 364 (6444). <https://doi.org/10.1126/science.aas9536>.

Soo, Kenneth, Meredith P. O'Rourke, Poh-Lynn Khoo, Kirsten A. Steiner, Nicole Wong, Richard R. Behringer, a Patrick P. L. Tam. 2002. „Twist Function Is Required for the Morphogenesis of the Cephalic Neural Tube and the Differentiation of the Cranial Neural Crest Cells in the Mouse Embryo". *Developmental Biology* 247 (2): 251–70. <https://doi.org/10.1006/dbio.2002.0699>.

Stolfi, Alberto, Kerrianne Ryan, Ian A. Meinertzhagen, a Lionel Christiaen. 2015. „Migratory Neuronal Progenitors Arise from the Neural Plate Borders in Tunicates". *Nature* 527 (7578): 371–74. <https://doi.org/10.1038/nature15758>.

- Theveneau, Eric, a Roberto Mayor. 2011. „Collective Cell Migration of the Cephalic Neural Crest: The Art of Integrating Information". *Genesis* 49 (4): 164–76. <https://doi.org/10.1002/dvg.20700>.
- Williams, Antionette L., a Brenda L. Bohnsack. 2015. „Neural Crest Derivatives in Ocular Development: Discerning the Eye of the Storm". *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews* 105 (2): 87–95. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21095>.
- . 2020. „The Ocular Neural Crest: Specification, Migration, and Then What?" *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.595896>.
- Wu, Taofen, Guiqian Chen, Fei Tian, a Hong-Xiang Liu. 2017. „Contribution of Cranial Neural Crest Cells to Mouse Skull Development". *The International Journal of Developmental Biology* 61 (8–9): 495–503. <https://doi.org/10.1387/ijdb.170051gc>.
- Yamagishi, Hiroyuki. 2020. „Cardiac Neural Crest". *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, únor, a036715. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036715>.
- Yilmaz, Mahmut, a Gerhard Christofori. 2009. „EMT, the Cytoskeleton, and Cancer Cell Invasion". *Cancer and Metastasis Reviews* 28 (1): 15–33. <https://doi.org/10.1007/s10555-008-9169-0>.
- York, Joshua R., a David W. McCauley. 2020. „The origin and evolution of vertebrate neural crest cells". *Open Biology* 10 (1). <https://doi.org/10.1098/rsob.190285>.