

## Literature Review: The Role of *RET* Gene Mutations in The Emergence of *Hirschsprung* Disease

Salsa Novela Azalia<sup>1\*</sup> & Yuni Ahda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departement of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Padang State University, West Sumatera, Indonesia<sup>1</sup>

### Article History

Received : March 25<sup>th</sup>, 2024

Revised : April 01<sup>th</sup>, 2024

Accepted : April 22<sup>th</sup>, 2024

\*Corresponding Author:

**Salsa Novela Azalia,**

Departement of Biology,  
Faculty of Mathematics and  
Natural Sciences, Padang  
State University, West  
Sumatera, Indonesia;  
Email:

[salsanvla18@gmail.com](mailto:salsanvla18@gmail.com)

**Abstract:** *Hirschsprung's* disease is a congenital condition characterized by a failure of nerve function along the gastrointestinal (GI) tract, resulting in the absence of enteric ganglia in the most distal segment of the colon. Although the prevalence rate is 1:5000 babies born, *Hirschsprung's* disease can have a significant impact on patients, especially in terms of quality of life. One of the main genetic factors often associated with the etiopathogenesis of *Hirschsprung's* disease is the *RET* gene. This study aims to provide scientific insight into advances in the understanding of genetic variants associated with *RET* gene mutations and their role in causing *Hirschsprung* disease. The research design used was literature review, articles were collected based on sources derived from Google Scholar, PubMed, and EMBASE which included national and international journals published in the last 10 years. Based on the articles collected, it was found that the *RET* gene is essential for the growth, migration, and maturation of precursor cells into functional neurons. Mutations in the *RET* gene can interfere with the normal formation and function of nerve cells, leading to symptoms typical of *Hirschsprung's* disease.

**Keywords:** Etiopathogenesis, *hirschsprung's*, mutations, *RET* gene.

### Pendahuluan

Penyakit *Hirschsprung* menimbulkan ancaman yang signifikan sebagai keadaan darurat bedah pediatrik yang umum, dengan tingkat morbiditas berkisar antara 4% hingga 60% dan tingkat kematian dari 3% hingga 11,2% (Trinidad *et al.*, 2022). Penyakit *Hirschsprung* adalah suatu kondisi bawaan atau kongenital yang ditandai dengan kegagalan fungsi saraf untuk menyelesaikan perkembangan sepanjang saluran gastrointestinal (GI), yang mengakibatkan tidak adanya ganglia enterik di segmen paling distal usus besar yang berada di *pleksus Meissner* pada submukosa dan *pleksus Auerbach* pada lapisan otot (Klein & Varga, 2020). Hal ini menyebabkan tidak terjadinya kontraksi otot tonik pada bagian yang terkena sehingga mengakibatkan obstruksi usus fungsional, dan jika tidak diobati akan terjadi megakolon toksik (*megacolon congenitum*)

yang menunjukkan pembesaran usus di bagian proksimal. Penyakit *Hirschsprung* terutama menyerang bayi dan anak kecil, dengan gejala klinis yang disebut dengan trias yaitu pengeluaran mekonium yang terlambat, muntah hijau, dan distensi abdomen (Butler Tjaden & Trainor, 2013).

Studi genetik dapat membantu mengidentifikasi individu yang berisiko terkena penyakit *Hirschsprung* berdasarkan profil genetiknya (Mu *et al.*, 2022). Deteksi dini melalui skrining genetik dapat menghasilkan intervensi yang tepat waktu dan meningkatkan hasil bagi individu yang terkena dampak. Salah satu faktor genetik utama yang terkait dengan penyakit *Hirschsprung* adalah gen *RET*. Gen *RET* yang terletak pada kromosom 10 memberikan instruksi untuk membuat protein yang penting untuk perkembangan sel saraf di saluran pencernaan (Natarajan *et al.*, 2022). Sistem saraf enterik / *Enteric Nervous System* (ENS) adalah jaringan

neuron kompleks yang mengatur berbagai fungsi usus, termasuk gerak peristaltik dan motilitas usus. Selama perkembangan janin, sel-sel prekursor bermigrasi sepanjang usus dan berdiferensiasi menjadi neuron khusus.

Gen *RET* sangat penting untuk pertumbuhan, migrasi, dan pematangan sel-sel prekursor menjadi neuron fungsional. Mutasi pada gen *RET* dapat mengganggu pembentukan dan fungsi normal sel-sel saraf, sehingga menyebabkan gejala khas penyakit *Hirschsprung* (Karim *et al.*, 2021). Varian yang berbeda pada gen *RET* dapat menghasilkan spektrum fenotip pada individu dengan penyakit *Hirschsprung* (Tomuschat & Puri, 2015). Beberapa mutasi menyebabkan penyakit *Hirschsprung* segmen pendek, mempengaruhi sebagian kecil usus besar, sementara mutasi lainnya menyebabkan aganglionosis kolon total atau segmen panjang (Wang & Camilleri, 2019). Jenis dan lokasi mutasi mempengaruhi tingkat keparahan dan luasnya keterlibatan sistem saraf enterik.

Meskipun jarang terjadi, penyakit *Hirschsprung* dapat menimbulkan dampak yang signifikan bagi pasien, terutama dalam hal kualitas hidup dan pemanfaatan layanan kesehatan (Abbasi *et al.*, 2021). Pembedahan invasif pada segmen usus aganglionik tetap menjadi pengobatan pilihan bagi pasien penyakit *Hirschsprung* karena mengurangi konsekuensi obstruksi yang mengancam jiwa. Pembedahan invasif untuk penyakit *Hirschsprung* menimbulkan biaya medis langsung yang besar, termasuk biaya yang berkaitan dengan prosedur pembedahan, rawat inap, anestesi, dan perawatan pasca operasi. Biaya-biaya ini dapat memberikan beban keuangan pada keluarga dan penyedia layanan kesehatan, terutama jika timbul banyak operasi atau komplikasi. Memahami dasar genetik penyakit *Hirschsprung* memungkinkan pengembangan pendekatan pengobatan yang disesuaikan dengan susunan genetik individu. Hal ini dapat menghasilkan terapi yang lebih efektif dan tepat sasaran, sehingga mengoptimalkan perawatan dan hasil pasien (Karim *et al.*, 2021).

Beberapa dekade terakhir, terdapat peningkatan yang signifikan dalam literatur tentang hubungan antara faktor genetik dan etiopatogenesis penyakit *Hirschsprung*.

Mengingat fakta ini, tujuan utama dari tinjauan literatur ini adalah: (1) untuk memberikan wawasan ilmiah tentang kemajuan dalam pemahaman varian genetik yang terkait dengan mutasi gen *RET* dan perannya dalam menyebabkan terjadinya penyakit *Hirschsprung*. (2) menguraikan harapan dan perspektif masa depan dalam etiopatogenesis dan pengobatan penyakit *Hirschsprung*, yang memiliki potensi untuk mendapatkan manfaat dari pemahaman mekanisme genetik dan molekuler untuk menyediakan target terapi baru dan pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi.

## Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini yaitu *literature review*. Sumber data yang digunakan berasal dari Google Scholar, PubMed, dan EMBASE yang mencakup jurnal nasional dan internasional yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan dalam tinjauan ini meliputi "*Hirschsprung's disease*", "*Gen RET*", "*Mutasi*", "*Patofisiologi*", "*etiologi*", dan "*Neurogenesis Enterik*". Tahapan seleksi dimulai dengan screening 1 untuk mengidentifikasi jurnal yang dapat diakses secara penuh dan yang tidak dapat diakses, kemudian dilanjutkan dengan screening 2 yang memeriksa judul dan abstrak, serta screening 3 yang meninjau latar belakang, metode, hasil, pembahasan, dan kesimpulan dari setiap artikel yang disertakan.

## Hasil dan Pembahasan

### Epidemiologi penyakit *Hirschsprung*

Penyakit *Hirschsprung* terjadi pada 1 dari 5000 kelahiran hidup dan secara keseluruhan didominasi oleh laki-laki sebesar 4:1. Namun, untuk jenis penyakit *Hirschsprung* segmen pendek terdapat 4,2–4,4 laki-laki:perempuan dan untuk jenis segmen panjang terdapat 1,2–1,9 laki-laki:perempuan. Selain itu, risiko terjadinya pada saudara kandung adalah 200 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum (4% berbanding 0,02%). Hingga 30% pasien dengan penyakit *Hirschsprung* juga menunjukkan kelainan lain seperti cacat velokardiofasial, cacat jantung bawaan, malformasi saluran pencernaan,

kelainan Sistem Saraf Pusat (SSP), masalah genitourinari, malformasi kraniofasial, dan spina bifida. Selain itu, 2–15% kasus Penyakit *Hirschsprung* berhubungan dengan sindrom Down (Xiao *et al.*, 2023). Sekitar 80-85% kasus penyakit *Hirschsprung*, berada pada rektum dan kolon sigmoid (penyakit segmen pendek). Penyakit segmen panjang terjadi pada 20% kasus, dan ditandai dengan aganglionosis yang meluas ke proksimal kolon sigmoid. Aganglionosis kolon total lebih jarang terjadi, terjadi pada 3-8% pasien penyakit *Hirschsprung* (Butler Tjaden & Trainor, 2013).

### **Etiopatogenesis Penyakit *Hirschsprung***

Ada tiga pleksus saraf yang bertugas untuk mempersarafi usus yaitu pleksus submukosa (*Meissner*), pleksus mienterikus (*Auerbach*) (antara lapisan otot longitudinal dan sirkuler), dan pleksus pada mukosa yang lebih kecil. Semua pleksus ini terintegrasi dengan baik dan terlibat dalam semua aspek fungsi usus, termasuk penyerapan, sekresi, motilitas, dan pengaturan aliran darah (Butler Tjaden & Trainor, 2013). Apabila terjadi kehilangan sinyal saraf ekstrinsik dari sistem saraf pusat, fungsi usus tetap adekuat, karena terdapat arsitektur refleksif kompleks dari sistem *Enteric Nervous System* (ENS). Oleh karena itu, ENS sering disebut sebagai “otak kedua” berkaitan dengan sistem syaraf pada traktus gastrointestinal (GI). Kontraksi dan relaksasi otot polos usus berada di bawah kendali ganglia ENS (Natarajan *et al.*, 2022). Apabila terjadi kelebihan inhibisi saraf enterik, maka menyebabkan relaksasi otot, yang dimediasi oleh oksida nitrat dan neurotransmiter enterik lainnya. Aferen saraf ekstrinsik ke ENS mengandung serat kolinergik dan adrenergik. Serabut kolinergik umumnya menyebabkan kontraksi, sedangkan serabut adrenergik terutama menyebabkan penghambatan.

Pasien dengan penyakit *Hirschsprung*, terjadi abnormalisasi pada level pleksus mienterikus dan submukosa. Dengan tidak adanya refleks ENS, kendali otot polos usus sebagian besar bersifat ekstrinsik. Aktivitas sistem kolinergik dan sistem adrenergik 2-3 kali lipat aktivitas usus normal. Sistem kolinergik (rangsangan) diperkirakan mendominasi sistem adrenergik (penghambatan), yang menyebabkan peningkatan tonus otot polos. Hilangnya impuls relaksasi enterik intrinsik, peningkatan tonus

menyebabkan ketidakseimbangan kontraktilitas otot polos, peristaltik yang tidak terkoordinasi, dan obstruksi fungsional (Trinidad *et al.*, 2022).

Menurut penelitian, penyakit *Hirschsprung* dapat dibagi menjadi tiga jenis berdasarkan panjang segmen yang terkena yaitu *Short-segment HSCR* (80%) terjadi ketika segmen aganglionosis dari anus hingga sigmoid, umumnya lebih sering pada anak laki-laki. *Long-segment HSCR* (15%) terjadi ketika daerah aganglionosis meluas melebihi sigmoid hingga mencakup seluruh kolon dan usus halus, ditemukan secara merata pada anak laki-laki dan perempuan. *Total colonic aganglionosis* (5%) terjadi ketika seluruh kolon terkena aganglionosis (Tang *et al.*, 2018).

Gangguan dalam migrasi sel-sel ganglion dari kepala ke ekor sepanjang saluran pencernaan antara minggu ke-5 dan ke-12 kehamilan dapat menyebabkan penyakit *Hirschsprung* (Torroglosa *et al.*, 2016). Peregangan dan kurangnya pasokan darah pada usus dapat mengakibatkan distensi usus, yang dapat menyebabkan terjadinya enterokolitis (radang pada usus halus dan kolon), yang seringkali menjadi penyebab kematian pada bayi atau anak yang menderita penyakit *Hirschsprung*. Fibronektin, laminin, molekul adhesi sel saraf (NCAM), dan faktor neurotropik yang terdapat dalam stroma usus diperlukan untuk perkembangan ganglion enterik yang normal, sedangkan ketidakhadiran atau disfungsi mungkin juga berperan dalam etiologi penyakit *Hirschsprung* (Luzón-Toro *et al.*, 2020). Penelitian ekstensif lainnya juga telah mengidentifikasi sejumlah gen kunci yang mengatur perkembangan sel puncak saraf dalam patogenesis penyakit *Hirschsprung* termasuk *RET*, *GDNF*, *GFR $\alpha$ 1*, *NRTN*, *EDNRB*, *ET3*, *ZFH1B*, *PHOX2b*, *SOX10*, dan *SHH* yang kemungkinan berkontribusi terhadap etiologi dan patogenesis penyakit *Hirschsprung* (Tang *et al.*, 2018).

### **Asal usul dan perkembangan ENS**

Sistem saraf enterik (ENS) adalah bagian dari sistem saraf yang beroperasi secara independen dari SSP untuk mengkoordinasikan perilaku kompleks usus. ENS memantau keadaan lumen dan dinding usus dan merespons dengan tepat, mengaktifkan refleks intrinsik yang menghasilkan gerakan peristaltik pencampuran

dan propulsif serta mengubah aliran darah dan sekresi air dan elektrolit (Torroglosa *et al.*, 2016). Ganglia enterik saling berhubungan membentuk dua plexus yang membentang di sepanjang usus: plexus mienterikus luar, terletak di antara lapisan otot polos longitudinal dan sirkular, dan membentang sepanjang usus, dan plexus submukosa bagian dalam, yang membentang di sepanjang usus. ditemukan secara eksklusif di usus kecil dan besar.

Mayoritas ENS berasal dari sel puncak saraf vagal yang bermigrasi yang berasal dari tabung saraf (neural crest) pada tingkat somit 1–7. Sel puncak saraf yang bermigrasi ke daerah usus mengalami serangkaian proses kompleks untuk mengisi seluruh panjang saluran pencernaan (Trinidad *et al.*, 2022). Saat sel-sel prekursor ini mencapai tujuannya, mereka berdiferensiasi menjadi berbagai sub tipe neuron dan sel glial, membentuk jaringan yang saling berhubungan mulai dari esofagus hingga anus. Dalam perkembangan normal, neuroblas ditemukan di esofagus pada minggu kelima kehamilan, dan bermigrasi ke usus kecil pada minggu ketujuh dan ke usus besar pada minggu kedua belas. Setelah sel-sel yang berasal dari puncak saraf memenuhi usus, mereka mengalami proliferasi dan diferensiasi untuk menghasilkan beragam jenis sel yang ada di ENS (Torroglosa *et al.*, 2016). Proses ini melibatkan pembentukan neuron enterik, yang bertanggung jawab untuk mengoordinasikan motilitas usus dan fungsi sensorik, serta sel glial enterik yang memberikan dukungan dan memelihara lingkungan mikro saraf.

### **Gen *RET* dan Perannya dalam neurogenesis enterik**

Gen *RET* terletak pada kromosom 10q11.2, dan mengodekan reseptor tirosin kinase (RTK) memiliki peran penting dalam berbagai proses seluler, termasuk kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, dan migrasi yang penting untuk perkembangan sistem saraf enterik (Takahashi, 2022). Struktur *RET* meliputi domain ekstraseluler yang berinteraksi dengan faktor pertumbuhan, domain transmembran, dan domain intraseluler yang mengandung aktivitas enzimatis tirosin kinase (Bhattarai *et al.*, 2022). Gen *RET* berperan penting dalam perkembangan sistem saraf enterik, yang mengontrol pergerakan otot di usus dan mengatur fungsi usus. Selama

perkembangan embrio, sel-sel bermigrasi dari puncak saraf untuk membentuk sistem saraf enterik di sepanjang saluran pencernaan. Gen *RET* terlibat dalam jalur sinyal yang memandu migrasi dan diferensiasi sel-sel ini, memastikan pembentukan sel-sel saraf yang tepat di usus besar (Natarajan *et al.*, 2022).

Protein *RET* menjangkau membran sel, sehingga salah satu ujung protein tetap berada di dalam sel dan ujung lainnya menonjol dari permukaan luar sel (Bhattarai *et al.*, 2022). Penempatan protein ini memungkinkannya berinteraksi dengan faktor spesifik di luar sel dan menerima sinyal yang membantu sel merespons lingkungannya. Ketika molekul yang merangsang pertumbuhan dan perkembangan (faktor pertumbuhan) menempel pada protein *RET*, serangkaian reaksi kimia kompleks di dalam sel dipicu. Reaksi-reaksi ini menginstruksikan sel untuk mengalami perubahan tertentu, seperti pembelahan atau pematangan untuk menjalankan fungsi khusus.

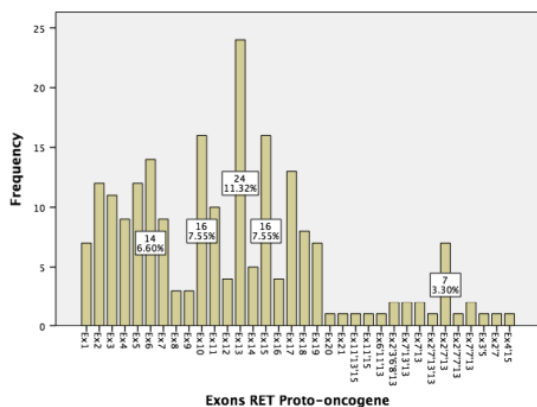
### **Mutasi gen *RET* pada Penyakit *Hirschsprung***

Mutasi pada gen *RET* dapat mengganggu jalur sinyal sel, sehingga mengakibatkan kegagalan sel saraf mencapai bagian distal usus besar. Akibatnya, individu dengan penyakit *Hirschsprung* memiliki bagian kolon yang kekurangan sel saraf, sehingga menyebabkan penyumbatan fungsional dan menghalangi keluarnya tinja secara normal (Natarajan *et al.*, 2022). Tidak adanya sel-sel saraf di segmen usus besar yang terkena mengganggu kontraksi otot yang diperlukan untuk memindahkan tinja melalui usus, sehingga menyebabkan gejala sembelit dan disfungsi usus. Dalam kasus penyakit *Hirschsprung*, mutasi pada gen *RET* sering kali melibatkan domain ekstraseluler atau domain kinase intraseluler dari reseptor (Sunardi *et al.*, 2023). Mutasi ini dapat mengganggu interaksi *RET* dengan ligannya, seperti faktor neurotropik turunan sel glial (GDNF), mengganggu sinyal hilir dan mempengaruhi perkembangan sistem saraf enterik.

Ada beberapa jenis mutasi pada gen *RET* yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit *Hirschsprung*. Beberapa mutasi mengakibatkan hilangnya fungsi protein *RET* sepenuhnya, sementara mutasi lainnya dapat menyebabkan produksi protein atau aktivitas sinyal yang tidak normal (Bhattarai *et*

al., 2022). Perubahan genetik spesifik yang terkait dengan penyakit *Hirschsprung* dapat bervariasi di antara individu yang terkena, mempengaruhi tingkat keparahan gejala dan tingkat keterlibatan usus.

Mutasi gen *RET* dapat terjadi di berbagai posisi genome, termasuk exon yang mengkode domain protein *RET* (Tomuschat & Puri, 2015). Beberapa mutasi mungkin mempengaruhi domain kinase *RET*, yang penting untuk aktivitas enzimatik dan sinyalnya. Mutasi lain dapat mengganggu situs pengikatan ligan atau domain interaksi protein-protein, mengganggu fungsi reseptor normal dan jalur transduksi sinyal (Sunardi *et al.*, 2023). Exon 13 memainkan peran penting dalam pengkodean domain tirosin kinase dalam protoonkogen *RET* dimana efeknya paling terlihat pada penurunan fungsi usus. Pada prinsipnya; sebagian besar tempat mutasi yang dilaporkan dalam gen *RET* dalam meta-analisis mempengaruhi bagian intraseluler Produk *RET* [Exon 1-10 (Ekstraseluler) Exon 11 (Transmembran) Exon 12-21 (Intraseluler) (Tomuschat & Puri, 2015). Namun, telah dilaporkan bahwa lokasi mutasi yang berbeda pada protein *RET* dapat menyebabkan tingkat aganglionosis yang berbeda. Misalnya, mutasi pada fosforilasi protein kinase A yang diduga atau situs docking intraseluler, dapat menyebabkan aganglionosis rektosigmoid atau aganglionosis usus total (Mu *et al.*, 2022).



**Gambar 1.** Distribusi mutasi gen *RET* di seluruh exon gen *RET* (Tomuschat & Puri, 2015)

Hasil meta analisis berkaitan dengan efek gen *RET* terbaru, dengan menganalisis total 23 studi dengan 1270 orang yang terkena penyakit *Hirschsprung* ditemukan bahwa 228 pasien (18%) dari penyakit *Hirschsprung* ini adalah

*RET+*. Dari 228, 96 (42%) menderita rektosigmoid, 81 (36%) segmen panjang, 18 (8%) sebagai *Total colonic aganglionosis* TCA, dan 17 (7%) orang menderita *RET+* namun tidak diketahui tempat aganglioniknya lebih lanjut (Tomuschat & Puri, 2015). Secara umum, tingkat deteksi mutasi secara keseluruhan jarang melebihi 20%, hal ini menunjukkan bahwa membawa mutasi *RET* mungkin hanya mempunyai sedikit hubungan dengan fenotip penyakit/tipe keluarga dan bahwa variabel ini dan variabel lainnya lebih bergantung pada genotipe di lokus yang berbeda dan/atau faktor penentu lingkungan. Penjelasan lain mungkin bahwa selain urutan pengkodean gen *RET*, intron dan wilayah promotor bertanggung jawab atas ekspresi penyakit *Hirschsprung*. Pada penelitian terbaru, berdasarkan studi asosiasi dan genomik komparatif yang berfokus pada rangkaian non-coding yang dilestarikan, mutasi pada Intron 1 diidentifikasi dan memberikan kontribusi risiko 20 kali lipat lebih besar dibandingkan mutasi coding (Sunardi *et al.*, 2023).

## Kesimpulan

Beberapa literatur berkaitan dengan hubungan mutasi pada gen *RET* dengan etiopatogenesis penyakit *Hirschsprung* mengatakan adanya hubungan yang erat diantara kedua hal tersebut dimana gen *RET* tidak hanya sebagai salah satu pencetus terjadinya penyakit *Hirschsprung*, namun juga mutasinya dapat memberikan informasi bagaimana efek mutasi gen *RET* pada awal patofisiologi penyakit *Hirschsprung*. Selain itu, varian jenis mutasi gen *RET* juga mempengaruhi tempat terjadinya aganglionik pada kolon yang terkena. Hal ini dapat membantu memahami lebih dalam deteksi dini yang bersifat molekuler penyakit *Hirschsprung* sehingga langkah preventif dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan.

## Ucapan Terima Kasih

Puji Syukur kepada Allah SWT. yang telah memberi kesempatan penulis untuk menulis artikel ini. Terima kasih kepada semua pihak yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan arahan, saran dan motivasi dalam penulisan artikel ini.

## Referensi

- Abbasiasl, H., Hakim, A., & Zarea, K. (2021). Explaining the Care Experiences of Mothers of Children with *Hirschsprung's* Disease: A Qualitative Study. *Global Pediatric Health*, 8. <https://doi.org/10.1177/2333794X211015520>
- Bhattarai, C., Poudel, P. P., Ghosh, A., & Kalthur, S. G. (2022). The RET gene encodes RET protein, which triggers intracellular signaling pathways for enteric neurogenesis, and RET mutation results in *Hirschsprung's* disease. *AIMS Neuroscience*, 9(1). <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2022008>
- Butler Tjaden, N. E., & Trainor, P. A. (2013). The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. In *Translational Research* (Vol. 162, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.03.001>
- Karim, A., Tang, C. S. M., & Tam, P. K. H. (2021). The Emerging Genetic Landscape of Hirschsprung Disease and Its Potential Clinical Applications. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 9). <https://doi.org/10.3389/fped.2021.638093>
- Klein, M., & Varga, I. (2020). *Hirschsprung's* disease—recent understanding of embryonic aspects, etiopathogenesis and future treatment avenues. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 56, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/medicina56110611>
- Luzón-Toro, B., Villalba-Benito, L., Torroglosa, A., Fernández, R. M., Antiñolo, G., & Borrego, S. (2020). What is new about the genetic background of Hirschsprung disease? In *Clinical Genetics* (Vol. 97, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/cge.13615>
- Mu, J., Zhang, Y., Liao, G., Li, X., Luo, Y., Huang, Z., Luo, C., & Wu, K. (2022). Association of rs2435357 and rs2506030 polymorphisms in RET with susceptibility to hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fped.2022.103093>
- Natarajan, D., McCann, C., Dattani, J., Pachnis, V., & Thapar, N. (2022). Multiple Roles of Ret Signalling During Enteric Neurogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.832317>
- Sunardi, M., Ito, K., Sato, Y., Uesaka, T., Iwasaki, M., & Enomoto, H. (2023). A Single RET Mutation in Hirschsprung Disease Induces Intestinal Aganglionosis Via a Dominant-Negative Mechanism. *CMGH*, 15(6). <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.12.003>
- Takahashi, M. (2022). RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer. *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*, 98(3). <https://doi.org/10.2183/pjab.98.008>
- Tang, C. S. man, Li, P., Lai, F. P. L., Fu, A. X., Lau, S. T., So, M. T., Lui, K. N. C., Li, Z., Zhuang, X., Yu, M., Liu, X., Ngo, N. D., Miao, X., Zhang, X., Yi, B., Tang, S., Sun, X., Zhang, F., Liu, H., ... Ngan, E. S. W. (2018). Identification of Genes Associated With Hirschsprung Disease, Based on Whole-Genome Sequence Analysis, and Potential Effects on Enteric Nervous System Development. *Gastroenterology*, 155(6). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.09.012>
- Tomuschat, C., & Puri, P. (2015). RET gene is a major risk factor for *Hirschsprung's* disease: a meta-analysis. *Pediatric Surgery International*, 31(8). <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3731-y>
- Torroglosa, A., Alves, M. M., Fernández, R. M., Antiñolo, G., Hofstra, R. M., & Borrego, S. (2016). Epigenetics in ENS development and Hirschsprung disease. In *Developmental Biology* (Vol. 417, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.06.017>
- Trinidad, S., Kayima, P., Kotecha, V., Massenga, A., Rymeski, B., Frischer, J. S., Situma, M., & Kotagal, M. (2022). *Hirschsprung's*

- disease in low- and middle-income countries. *Seminars in Pediatric Surgery*, 31(2).  
<https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151163>
- Wang, X. J., & Camilleri, M. (2019). Hirschsprung disease: Insights on genes, penetrance, and prenatal diagnosis. In *Neurogastroenterology and Motility* (Vol. 31, Issue 11).  
<https://doi.org/10.1111/nmo.13732>
- Xiao, J., Hao, L. W., Wang, J., Yu, X. S., You, J. Y., Li, Z. J., Mao, H. D., Meng, X. Y., & Feng, J. X. (2023). Comprehensive characterization of the genetic landscape of familial *Hirschsprung's* disease. In *World Journal of Pediatrics* (Vol. 19, Issue 7). <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00686-x>