

PRINCIPAIS MUTAÇÕES GÊNICAS E ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS ENVOLVIDAS NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

INTRODUÇÃO: As cardiopatias congênitas são malformações do coração e dos vasos torácicos presentes ao nascimento. Tais anomalias correspondem aos defeitos congênitos mais comuns, afetando cerca de 1% dos nascidos vivos. As doenças cardíacas congênitas (DCC) apresentam considerável heterogeneidade e complexidade, de modo que são associadas a etiologias multifatoriais, envolvendo a interação entre diferentes genes e fatores ambientais. **OBJETIVO:** Esta revisão bibliográfica objetiva destacar as principais mutações gênicas e alterações epigenéticas associadas às cardiopatias congênitas citadas em artigos científicos publicados entre os anos 2015 e 2021. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão de literatura feita a partir de artigos buscados na base de dados PUBMED com descritores “congenital heart disease” e “genomic alterations”. **RESULTADOS:** A partir dos descritores utilizados, foram encontrados 312 artigos, dos quais foram selecionados 65 que tratavam de mutações gênicas não sindrômicas e alterações epigenéticas associadas às DCC. Foram excluídas 247 publicações, sendo 4 por não se encaixarem no intervalo de tempo determinado e as demais 243 por abordarem aneuploidias, manifestações sindrômicas ou temáticas não relacionadas às DCC. Muitos são os genes associados às cardiopatias congênitas, sendo a deleção 22q11.2 a mutação gênica presente em 12% dos casos de DCC com causa gênica identificada. Em 29% dos textos selecionados são citadas alterações relacionadas aos genes GATA 4 (7,69%), HAND1 e HAND2 (6,15%), TBX2, TBX3, TBX5 (6,15%) e à metilação das ilhas CPGs de diversos genes (9,23%). **CONCLUSÃO:** A descoberta das bases genéticas das cardiopatias congênitas permitiu a análise de mutações gênicas e alterações epigenéticas que afetam múltiplos e importantes pontos da organogênese do coração. Contudo, a etiologia das DCC permanece desconhecida em cerca de 50% dos pacientes. Logo, mais estudos são essenciais para a melhoria do diagnóstico e do tratamento de pacientes com DCC.

Descritores: Doença cardíaca congênita. Herança multifatorial. Mutação.

Referências bibliográficas:

ABUZENADAH, A.; AL-SAEDI, S.; KARIM, S.; AL-QAHTANI, M. Role of Overexpressed Transcription Factor FOXO1 in Fatal Cardiovascular Septal Defects in Patau Syndrome: Molecular and Therapeutic Strategies. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, Jeddah, 2018. DOI 10.3390/ijms19113547. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423812/>. Acesso em: 13 maio 2022.

AMARILLO, I. E. *et al.* De novo 9q gain in an infant with tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: Patient report and review of congenital heart disease in 9q duplication syndrome. **American journal of medical genetics**, v.167, n.12, p.2966-2974, Missouri, 2015. DOI 10.1002/ajmg.a.37296. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768185/>. Acesso em 07 maio 2022.

AMOEDO, S. *et al.* What is the impact of a novel MED12 variant on syndromic conotruncal heart defects? Analysis of case report on two male sibs. **Italian journal of pediatrics**, v. 46, n. 1, p. 98, Roma, 2020. DOI 10.1186/s13052-020-00865-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682435/>. Acesso em: 12 maio 2022.

BAHADO-SINGH, R. *et al.* Placental DNA methylation changes in detection of tetralogy of Fallot. **Ultrasound in obstetrics & gynecology**, v. 55, n.6, p. 768-775, Omaha, 2020. DOI 10.1002/uog.20292. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977211/>. Acesso em: 09 maio 2022.

BAHADO-SINGH, R. *et al.* Precision cardiovascular medicine: artificial intelligence and epigenetics for the pathogenesis and prediction of coarctation in neonates. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 35, n. 3, p. 457-464, Michigan, 2022. DOI 10.1080/14767058.2020.1722995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019381/>. Acesso em: 10 maio 2022.

CHANG, S. *et al.* DNA methylation abnormalities of imprinted genes in congenital heart disease: a pilot study. **BMC Medical genomics**, v.14, n1, 2021. DOI 10.1186/s12920-020-00848-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407475/>. Acesso em: 13 maio 2022.

CHEN, W.; LI, X.; SUN, L.; SHENG, W.; HUANG, G. A rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a Chinese family with recurrent fetal conotruncal defects. **Molecular genetics and genomic medicine**, v. 7, n. 8, Shanghai, 2019. DOI 10.1002/mgg3.847. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297990/>. Acesso em: 12 maio 2022.

DIGILIO, M. C; MARINO, B. What is new in genetics of congenital heart defects. **Frontiers in pediatrics**, v.4, p. 120, Roma, 2016. DOI 10.3389/fped.2016.00120. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27990414/>. Acesso em: 07 maio 2022.

FASHAM, J. *et al.* Elucidating the clinical spectrum and molecular basis of HYAL2 deficiency. **Genetics in medicine**, v. 24, n.3, p.631-644, 2022. DOI 10.1016/j.gim.2021.10.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906488/>. Acesso em: 13 maio 2022.

FERESE, R. *et al.* Heterozygous missense mutations in NFATC1 are associated with atrioventricular septal defect. **Human mutation**, v. 39, n. 10, p. 1428-1441, Holanda, 2018. DOI 10.1002/humu.23593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007050/>. Acesso em: 10 maio 2022.

FIRULLI, B. A.; FIRULLI, A. B. Partially Penetrant Cardiac Neural Crest Defects in Hand1 Phosphomutant Mice: Dimer Choice That Is Not So Critical. **Pediatric cardiology**, v. 40, n.

7, p. 1339-1344, Indianapolis, 2019. DOI 10.1007/s00246-019-02162-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338559/>. Acesso em 16 maio 2022.

GAO, R. *et al.* Pioneering function of *Isl1* in the epigenetic control of cardiomyocyte cell fate. **Cell research**, v.29, n.6, p. 486-501, 2019. DOI 10.1038/s41422-019-0168-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024170/>. Acesso em: 14 maio 2022.

GAO, X. *et al.* Association of functional variant in *GDF1* promoter with risk of congenital heart disease and its regulation by *Nkx2.5*. **Clinical science**, v. 133, n.12, p. 1281-1295, 2019. DOI 10.1042/CS20181024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171573/>. Acesso em: 13 maio 2022.

GELB, B. D. Genetic Discovery for Congenital Heart Defects. *In: Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease: From Gene Function and Cellular Interaction to Morphology* [Internet]. Tokyo: 2016, p. 355-360. DOI 10.1007/978-4-431-54628-3_51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787103/>. Acesso em: 07 maio de 2022.

GLIDEWELL, S. C. *et al.* Transcriptional Impact of Rare and Private Copy Number Variants in Hypoplastic Left Heart Syndrome. **Clinical and translational science**, v. 8, n. 6, p. 682-689, Colorado, 2015. DOI 10.1111/cts.12340. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26534787/>. Acesso em: 11 maio 2022.

GRASSI, M. S. *et al.* Cytogenomics Investigation of Infants with Congenital Heart Disease: Experience of a Brazilian Center. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v.118, n.1, p. 61-67, São Paulo, 2022. DOI 10.36660/abc.20190894. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195210/>. Acesso em 13 maio 2022.

GRUNERT, M. *et al.* Altered microRNA and target gene expression related to Tetralogy of Fallot. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 19063, Berlim, 2019. DOI 10.1038/s41598-019-55570-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836860/>. Acesso em: 11 maio de 2022.

GUO, D. F. *et al.* *TBX5* loss-of-function mutation contributes to atrial fibrillation and atypical Holt-Oram syndrome. **Molecular medicine reports**, v. 13, n. 5, p.4349-4356, Shanghai, 2016. DOI 10.3892/mmr.2016.5043. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035640/>. Acesso em: 12 maio 2022.

GUO, T. *et al.* Histone Modifier Genes Alter Conotruncal Heart Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. **American journal of human genetics**, v. 97, n. 6, p. 869-877, Filadélfia, 2015. DOI 10.1016/j.ajhg.2015.10.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608785/>. Acesso em: 13 maio 2022.

HARRISON, O. J. *et al.* Endogenous Reference Genes for Gene Expression Studies on Bicuspid Aortic Valve Associated Aortopathy in Humans. **PLoS one**, v. 11, n. 10, Cambridge, 2016. DOI 10.1371/journal.pone.0164329. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727313/>. Acesso em: 10 maio 2022.

HILL, J. T. *et al.* Heart morphogenesis gene regulatory networks revealed by temporal expression analysis. **Development**, v. 144, n. 19, p. 3487-3498, Salt Lake City, 2017. DOI 10.1242/dev.154146. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807900/>. Acesso em 05 maio de 2022.

HOU, Y. S. *et al.* Identification of epigenetic factor KAT2B gene variants for possible roles in congenital heart diseases. **Bioscience reports**, v.40, n.4, Harbin, 2020. DOI 10.1042/BSR20191779. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239175/>. Acesso em 15 maio 2022.

HUANG, R. T. *et al.* CASZ1 loss-of-function mutation associated with congenital heart disease. **Gene**, v.595, n.1, p. 62-68, 2016. DOI 10.1016/j.gene.2016.09.044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693370/>. Acesso em: 13 maio 2022.

JUSTINO, A. *et al.* Comprehensive massive parallel DNA sequencing strategy for the genetic diagnosis of the neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. **European journal of human genetics**, v. 23, n. 3, p. 347-353, Lisboa, 2015. DOI 10.1038/ejhg.2014.97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24896146/>. Acesso em: 14 maio 2022.

LAHM, H. *et al.* Tetralogy of Fallot and Hypoplastic Left Heart Syndrome - Complex Clinical Phenotypes Meet Complex Genetic Networks. **Current genomics**, v. 16, n. 3, p. 141-158, Munique, 2015. DOI 10.2174/1389202916666150303232520. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069455/>. Acesso em: 11 maio 2022.

LALANI, S. R. Other genomic disorders and congenital heart disease. **American Journal of Medical Genetics**, v. 184, n.1, p.107-115, 2020. DOI 10.1002/ajmg.c.31762. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909881/>. Acesso em: 08 maio 2022.

LAN, Y. *et al.* Stage-specific regulation of DNA methylation by TET enzymes during human cardiac differentiation. **Cell reports**, v. 37, n. 10, p. 110095, Nova Iorque, 2021. DOI 10.1016/j.celrep.2021.110095. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879277/>. Acesso em: 08 maio 2022.

LI, B.; PI, T.; LIU, Y.; XU, Y.; XU, R. CITED2 Mutations in Conserved Regions Contribute to Conotruncal Heart Defects in Chinese Children. **DNA and cell biology**, v. 36, n. 7, p. 589-595, Shanghai, 2017. DOI 10.1089/dna.2017.3701. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436679/>. Acesso em: 11 maio 2022.

LI, N. *et al.* Mutations in the Histone Modifier PRDM6 Are Associated with Isolated Nonsyndromic Patent Ductus Arteriosus. **American journal of human genetics**, v. 98, n. 6, p. 1082-1091, New Haven, 2016. DOI 10.1016/j.ajhg.2016.03.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181681/>. Acesso em: 09 maio 2022.

LISTER, R. *et al.* Intrauterine Programming of Diabetes Induced Cardiac Embryopathy. **Diabetes and obesity international journal**, v.4, n.3, Estados Unidos, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32537569/>. Acesso em: 07 maio 2022.

LIU, Y.; LI, B.; XU, Y.; SUN, K. Mutation Screening of Gata4 Gene in CTD Patients Within Chinese Han Population. **Pediatric cardiology**, v. 38, n. 3, p. 506-512, Shanghai, 2017. DOI 10.1007/s00246-016-1542-0. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161810/>. Acesso em: 16 maio 2022.

LIU, Y. *et al.* Association of Rare Recurrent Copy Number Variants With Congenital Heart Defects Based on Next-Generation Sequencing Data From Family Trios. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 819, Filadelfia, 2019. DOI 10.3389/fgene.2019.00819. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552105/>. Acesso em: 15 maio 2022.

MA, L. *et al.* De novo missense variants in PPP1CB are associated with intellectual disability and congenital heart disease. **Human genetics**, v.135, n.12, p. 1399-1409, Nova Iorque, 2016. DOI 10.1007/s00439-016-1731-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681385/>. Acesso em: 08 maio 2022.

MASSADEH, S. *et al.* Novel Autosomal Recessive Splice-Altering Variant in PRKD1 Is Associated with Congenital Heart Disease. **Genes**, v. 12, n.5, Riyadh, 2021. DOI 10.3390/genes12050612. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919081/>. Acesso em: 08 maio 2022.

MCKEAN, D. M. *et al.* Loss of RNA expression and allele-specific expression associated with congenital heart disease. **Nature Communications**, v.7, p. 12824, 2016. DOI 10.1038/ncomms12824. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670201/>. Acesso em: 08 maio 2022.

MORTON, S. U.; QUIAT, D. SEIDMAN, C.E. Genomic frontiers in congenital heart disease. **Native reviews: cardiology**, v. 19, n.1, p.26-42, 2022. DOI 10.1038/s41569-021-00587-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272501/>. Acesso em: 12 maio 2022.

PAN, Y. *et al.* A Novel TBX1 Loss-of-Function Mutation Associated with Congenital Heart Disease. **Pediatric cardiology**, v.36, n. 7, p. 1400-1410, Shanghai, 2015. DOI 10.1007/s00246-015-1173-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860641/>. Acesso em 13 maio 2022.

PAOLUCCI, M. *et al.* The Genetic Landscape of Patent Foramen Ovale: A Systematic Review. **Genes**, v. 13, n. 12, Roma, 2021. DOI 10.3390/genes12121953. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946902/>. Acesso em: 07 maio 2022.

PAYNE, S. *et al.* A critical role for the chromatin remodeller CHD7 in anterior mesoderm during cardiovascular development. **Developmental biology**, v. 405, n. 1, p. 82-95, Londres, 2015. DOI 10.1016/j.ydbio.2015.06.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102480/>. Acesso em: 10 maio 2022.

PREUSS, C. *et al.* Family Based Whole Exome Sequencing Reveals the Multifaceted Role of Notch Signaling in Congenital Heart Disease. **PLoS genetics**, v. 12, n. 10, 2016. DOI

10.1371/journal.pgen.1006335. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27760138/>. Acesso em 14 maio 2022.

PUGLIANI, S. *et al.* 3'UTR SNPs and Haplotypes in the GATA4 Gene Contribute to the Genetic Risk of Congenital Heart Disease. **Revista española de cardiología**, v.69, n.8, p. 760-762, 2016. DOI 10.1016/j.rec.2016.03.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118528/>. Acesso 05 maio 2022.

QUINTERO-RIVERA, F. *et al.* MATR3 disruption in human and mouse associated with bicuspid aortic valve, aortic coarctation and patent ductus arteriosus. **Human molecular genetics**, v. 24, n. 8, p. 2375-2389, Boston, 2015. DOI 10.1093/hmg/ddv004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574029/>. Acesso em: 13 maio 2022.

RICHTER, F. *et al.* Genomic analyses implicate noncoding de novo variantes in congenital heart disease. **Nature genetics**, v. 52, n.8, p.769-777, 2020. DOI 10.1038/s41588-020-0652-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601476/>. Acesso em: 08 maio 2022.

SALIBA, A. *et al.* Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. **Jornal de pediatria**, v. 96, n.3, p. 279-288, 2020. DOI 10.1016/j.jpmed.2019.07.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421069/>. Acesso em: 10 maio 2022.

SGARDIOLI, I. C. *et al.* Testing criteria for 22q11.2 deletion syndrome: preliminary results of a low cost strategy for public health. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 14, n. 1, Campinas, 2019. DOI 10.1186/s13023-019-1098-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159889/>. Acesso em: 14 maio 2022.

SHI, Y. *et al.* The Functional Polymorphism R129W in the BVES Gene Is Associated with Sporadic Tetralogy of Fallot in the Han Chinese Population. **Genetic testing and molecular biomarkers**, v. 23, n. 9, p. 601-609, Changsha, 2019. DOI 10.1089/gtmb.2019.0085. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386585/>. Acesso em: 10 maio 2022.

SICKO, R. J. Genetic Variants in Isolated Ebstein Anomaly Implicated in Myocardial Development Pathways. **PloS one**, v. 11, n. 10, Nova Iorque, 2016. DOI 10.1371/journal.pone.0165174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788187/>. Acesso em: 11 maio 2022.

SUN, Y. M. *et al.* A HAND2 Loss-of-Function Mutation Causes Familial Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis. **G3**, v. 6, n. 4, p.987-992, Shanghai, 2016. DOI 10.1534/g3.115.026518. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865696/>. Acesso em: 11 maio 2022.

TAN, T. Y. *et al.* Monoallelic BMP2 Variants Predicted to Result in Haploinsufficiency Cause Craniofacial, Skeletal, and Cardiac Features Overlapping Those of 20p12 Deletions. **American journal of human genetics**, v. 101, n. 6, p. 985-994, Melbourne, 2017. DOI 10.1016/j.ajhg.2017.10.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198724/>. Acesso em: 13 maio 2022.

THEIS, J. L. *et al.* Recessive MYH6 Mutations in Hypoplastic Left Heart With Reduced Ejection Fraction. **Circulation**, v. 8, n. 4, p. 564-571, Rochester, 2015. DOI 10.1161/CIRCGENETICS.115.001070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085007/>. Acesso em: 16 maio 2022.

THOMFORD, N. E. *et al.* Genomics and Epigenomics of Congenital Heart Defects: Expert Review and Lessons Learned in Africa. **Omic: a journal of integrative biology**, v.22, n.5, p. 301-321, 2018. DOI 10.1089/omi.2018.0033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762087/>. Acesso em: 10 maio 2022.

VAN, O. A. F. *et al.* Patient-Specific TBX5-G125R Variant Induces Profound Transcriptional Deregulation and Atrial Dysfunction. **Circulation**, v. 145, n. 8, p. 606-619, Holanda, 2022. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.05434. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113653/>. Acesso em: 09 maio 2022.

VANLERBERGHE, C. *et al.* 15q11.2 microdeletion (BP1-BP2) and developmental delay, behaviour issues, epilepsy and congenital heart disease: a series of 52 patients. **European journal of medical genetics**, v. 58, n. 3, p. 140-147, Paris, 2015. DOI 10.1016/j.ejmg.2015.01.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596525/>. Acesso em: 15 maio 2022.

WAARDENBERG, A. J. *et al.* Prediction and validation of protein-protein interactors from genome-wide DNA-binding data using a knowledge-based machine-learning approach. **Open biology**, v. 6, n. 9, Sydney, 2016. DOI 10.1098/rsob.160183. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683156/>. Acesso em: 11 maio 2022.

WALDRON, L. *et al.* The Cardiac TBX5 Interactome Reveals a Chromatin Remodeling Network Essential for Cardiac Septation. **Developmental cell**, v. 36, n. 3, p. 262-275, Chicago, 2016. DOI 10.1016/j.devcel.2016.01.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859351/>. Acesso em 10 maio 2022.

WANG, J. *et al.* HAND1 Loss-of-Function Mutation Causes Tetralogy of Fallot. **Pediatric cardiology**, v. 38, n. 3, p. 547-557, Shanghai, 2017. DOI 10.1007/s00246-016-1547-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942761/>. Acesso em: 14 maio 2022.

WINBERG, J. *et al.* No evidence for mosaic pathogenic copy number variations in cardiac tissue from patients with congenital heart malformations. **European journal of medical genetics**, v. 58, n. 3, p. 129-133, Estocolmo, 2015. DOI 10.1016/j.ejmg.2015.01.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652018/>. Acesso em: 10 maio 2022.

XIE, H. *et al.* Identification of TBX2 and TBX3 variants in patients with conotruncal heart defects by target sequencing. **Human genomics**, v. 12, n. 1, p. 77, Shanghai, 2018. DOI 10.1186/s40246-018-0176-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30223900/>. Acesso em: 14 maio 2022.

YAN, S. *et al.* CHD7 regulates cardiovascular development through ATP-dependent and -independent activities. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 46, p. 28847-28858, Birmingham, 2020. DOI

10.1073/pnas.2005222117. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127760/>. Acesso em: 14 maio 2022.

YANG, B. *et al.* Protein-altering and regulatory genetic variants near GATA4 implicated in bicuspid aortic valve. **Nature Communications**, v. 8, p. 15481, Michigan, 2017. DOI 10.1038/ncomms15481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541271/>. Acesso em: 10 maio 2022.

YANG, Y. Y. *et al.* Case Report: First Case of Non-restrictive Ventricular Septal Defect With Congestive Heart Failure in a Chinese Han Male Infant Carrying a Class II Chromosome 17p13.3 Microduplication. **Frontiers in pediatrics**, v. 10, Taiwan, 2022. DOI 10.3389/fped.2022.825298. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311053/>. Acesso em: 09 maio 2022.

ZAFFRAN, S. *et al.* Ectopic expression of Hoxb1 induces cardiac and craniofacial malformations. **Genesis**, v. 56, n. 6, p. e23221, França, 2018. DOI 10.1002/dvg.23221. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134070/>. Acesso em: 08 maio 2022.

ZANG, K. K. *et al.* Gene network and familial analyses uncover a gene network involving Tbx5/Osr1/Pcsk6 interaction in the second heart field for atrial septation. **Human molecular genetics**, v. 25, n. 6, p. 1140-1151, Wuhan, 2016. DOI 10.1093/hmg/ddv636. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744331/>. Acesso em: 12 maio 2022.

ZHENG, S. Q. *et al.* Identification of variants of ISL1 gene promoter and cellular functions in isolated ventricular septal defects. **American Journal of Physiology**, v. 321, n.3, p. 443-452, Tianjin, 2021. DOI 10.1152/ajpcell.00167.2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260301/>. Acesso em: 15 maio 2022.

ZHOU, J. *et al.* Genome-wide methylation analysis reveals differentially methylated CpG sites and altered expression of heart development-associated genes in fetuses with cardiac defects. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 22, n. 3, p. 1032, Shanghai, 2021. DOI 10.3892/etm.2021.10464. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373718/>. Acesso em: 09 maio 2022.