

# Embriologia do Sistema Nervoso

**Como se inicia?** Após o óvulo ser fecundado e dar origem ao zigoto, se iniciam uma série de processos de divisão celular para formar o embrião. Na segunda semana de gestação existem três conjuntos de células chamados folhetos embrionários. Estes conjuntos formam o embrião. Os três folhetos são o endoderma, mesoderma e ectoderma. O endoderma é o folheto mais interno, o mesoderma o folheto mediano e o ectoderma o folheto mais externo do embrião. Cada folheto dá origem a um conjunto de órgãos específicos, a saber: o endoderma dá origem à maior parte dos órgãos internos, principalmente, os sistemas respiratório e digestório, o mesoderma forma os músculos e os ossos e a atenção recai sobre o **ectoderma** que forma a pele e o sistema nervoso.

## O Processo de Divisão

Na passagem da segunda para a terceira semana de gravidez ocorre um processo chamado de **invaginação** do ectoderma. A invaginação se dá quando as células se proliferam mais intensamente e migram para dentro de um orifício que se forma nesse folheto. Esse processo dá origem ao mesoderma e, neste ponto, o embrião é composto por três folhetos que estão justapostos. O mesoderma exerce uma forte influência sobre o ectoderma que o cobre, agora chamado **neuroectoderma**, porque é a partir dele que se formará a quase totalidade do sistema nervoso.

A partir da interação entre o mesoderma e o neuroectoderma as células do neuroectoderma passam a se proliferar e alongar, tornando-se cilíndricas. A região fica mais espessa e passa a ser chamada de **placa neural**. Esse processo também pode ser chamado de **diferenciação**. Então, as células continuam a se dividir e tornam-se agora prismáticas, causando com isso o dobramento da placa neural em torno de um sulco, o **sulco neural**. Esse processo também pode ser entendido como o **crescimento** da placa neural para formar o sulco neural. Após a formação do sulco neural o dobramento da placa acentua-se gradativamente, e ela acaba por se fechar sobre si mesma e formar um tubo - o **tubo neural**. No ponto de encontro dos lábios do sulco neural, quando o tubo está prestes a se formar, algumas células se destacam e constituem duas lâminas longitudinais, conhecidas como **cristas neurais**. A placa e, depois, o tubo e as cristas

neurais, podem ser considerados as mais precoces **estruturas precursoras** do sistema nervoso.

O tubo neural irá formar o sistema nervoso central, enquanto a crista dará origem aos componentes do sistema nervoso periférico. O embrião tem agora 1 mês de vida intrauterina. A formação de vários órgãos já se iniciou, em paralelo com a do sistema nervoso. Após a separação, o tubo neural irá para a próxima etapa que é a de fechamento, esta etapa é considerada a mais importante deste processo da formação do sistema nervoso. Primeiro fecha o meio e depois as duas pontas. A região superior do tubo neural se chama **Neuróporo Rostral**. Quando este se fecha, vai continuar crescendo de forma dilatada, passando por duas dilatações, sendo que a primeira dá origem a três vesículas primárias e a segunda dilatação irá formar cinco vesículas secundárias. Entre as vesículas primárias temos que a vesícula mais anterior é chamada **prosencefalo**, a do meio, **mesencefalo**, e a mais posterior, **rombencefalo**. O espaço no interior das vesículas é ocupado por um fluido orgânico, e dará origem aos ventrículos cerebrais e aos canais de comunicação entre eles. Durante o 2º mês de gestação, o tubo encurva-se e as vesículas subdividem-se, passando a ser cinco. O prosencefalo forma o **telencefalo** e o **diencefalo**. O mesencefalo não se modifica muito, e por isso continua sendo chamado assim. O rombencefalo subdivide-se em **metencefalo** e **mielencefalo**. Para trás do mielencefalo, o tubo neural continua cilíndrico, transformando-se gradativamente na medula espinhal primitiva.

**Atenção: É importante perceber que o conhecimento dessas transformações embrionárias contribui para entender a organização estrutural geral do sistema nervoso central.**

Assim, a vesícula telencefálica cresce enormemente para os lados e para trás e forma os dois hemisférios cerebrais, incluindo o **córtex** e os **núcleos da base**, que acabam cobrindo as estruturas mais posteriores. O **diencefalo** e o **mesencefalo** são as estruturas cobertas pelos hemisférios e se originam, respectivamente, da vesícula diencefálica e da vesícula mesencefálica do embrião. A vesícula metencefálica dá origem ao **cerebelo** e à **ponte**. O **bulbo** é formado pela vesícula mielencefálica. Finalmente, a medula espinhal primitiva cresce por igual sem se modificar muito, e dá origem à **medula espinhal** do adulto.

Enquanto se processa a morfogênese do Sistema Nervoso Central, tem lugar também a do Sistema Nervoso Periférico. São as cristas neurais, que se formam lateralmente ao longo do tubo neural quando este se fecha, que vão dar origem à maioria

das estruturas do Sistema Nervoso Periférico. As células das cristas proliferam e migram ativamente, afastando-se do tubo neural. Ao longo do caminho, algumas se fixam em uma determinada região, agrupam-se e formam **gânglios**, enquanto as outras continuam a migração. Assim são formados os gânglios **espinhais** e os gânglios **autonômicos**, cujas células logo em seguida emitem axônios compactados em fascículos, que constituem os **nervos**. As **células da glia** que formam a bainha de mielina da maioria dos nervos são também originadas da crista neural. Também a porção medular da glândula suprarrenal tem essa origem embrionária.

## Etapas do Desenvolvimento

A partir de estudos dos neuroembriologistas em condições especiais criadas em laboratório com tecidos embrionários foi possível conhecer as etapas e os princípios do desenvolvimento do tecido nervoso. Estas etapas sucedem-se rapidamente até a constituição do indivíduo adulto. Para um melhor entendimento, as etapas são separadas didaticamente. São elas:

1. A determinação da identidade neural do neuroectoderma. também chamada de **indução**;
2. A proliferação celular controlada, também chamada de **multiplicação celular**;
3. A migração das células jovens, resultando na formação das diferentes regiões do sistema nervoso;
4. A diferenciação celular, com a aquisição da forma e das propriedades das células maduras;
5. A formação dos circuitos neurais;
6. A eliminação programada de células;
7. Mielinização.

## 1 - INDUÇÃO NEURAL: UMA CADEIA DE INTERAÇÕES CELULARES

Após a formação do neuroectoderma, ocorre um processo chamado de neurulação, o que significa dizer que essa região adquiriu uma **identidade neural**. Ela se refere a um destino neural que esta região passa a assumir. Podemos dizer que ocorre uma diferenciação neural, a partir do momento que a região assume sua identidade neural. Em outras palavras, as células que irão compor o tecido nervoso se diferem das outras células do ectoderma a partir de moléculas que vão bloquear o desenvolvimento dessas demais. Assim, a neurulação consiste no direcionamento da expressão gênica das células ectodérmicas no sentido da síntese de proteínas específicas do tecido nervoso, que vão resultar na gradativa transformação dessas células precursoras em células neurais.

## 2 - MULTIPLICAÇÃO CELULAR

A partir da célula-ovo, ou zigoto, o fenômeno mais comum da embriogênese é a **proliferação celular**, também chamada de **multiplicação celular**. No sistema nervoso, a multiplicação celular intensifica-se após a formação do tubo neural, a parede do tubo torna-se mais espessa, seu comprimento se alonga, o perfil adquire dobraduras e torções e, na região cranial, a forma cilíndrica original modifica-se inteiramente, com o surgimento das vesículas primitivas. Cada precursor atravessa rapidamente as etapas do ciclo celular durante algumas horas, divide-se em duas células-filhas, e estas recomeçam novo ciclo. Isso é quase sempre verdade para os precursores da neuroglia. Mas, no caso dos precursores neuronais, pode ocorrer que, das duas células-filhas, só uma recomeça o ciclo celular. A outra o interrompe, e inicia um longo movimento de migração para fora das proximidades do ventrículo. Desse modo, a parede do tubo neural, que inicialmente é formada por uma única camada de células, passa a ser constituída por várias camadas que, finalmente, originarão as regiões laminadas do sistema nervoso, como acontece no córtex cerebral. Em outros casos, formam-se aglomerações de neurônios que não apresentam a disposição em camadas, e que vão dar origem aos núcleos do sistema nervoso, como ocorre no diencefalo.

### 3 – Migração Celular

Logo que a célula precursora de um neurônio para de se dividir, inicia-se um movimento migratório que leva o neurônio juvenil ao local definitivo onde se estabelecerá. O neurônio juvenil pode migrar de diferentes maneiras. A mais frequente é a chamada **locomoção**: a célula migrante desloca-se arrastando o corpo celular. Um dos seus polos estende projeções de membrana para frente em uma determinada direção, formando um prolongamento-líder, e o corpo do neurônio segue atrás, puxando um prolongamento menor, caudal. Outro modo de deslocamento celular é **chamado translocação nuclear**: a célula apresenta prolongamentos em duas direções, ancorados nas superfícies do tubo neural, e o núcleo com algumas organelas deslocam-se “por dentro” dos prolongamentos, reposicionando o corpo celular. Finalmente, quando um desses prolongamentos se solta, o que permanece pode “puxar” o corpo celular, que então se desloca para uma posição diferente.

As proteínas que compõem o citoesqueleto do neurônio são as responsáveis pela migração neuronal do desenvolvimento, pois sofrem transformações que encurtam e alongam prolongamentos, e movem o citoplasma, o núcleo e as demais organelas citoplasmáticas.

### 4 – Diferenciação Celular

A diferenciação tem aspectos morfológicos, bioquímicos e funcionais, e consiste na gradativa expressão dos fenótipos neuronais em cada um desses níveis. É importante salientar que o **fenótipo** são as características observáveis de um organismo. No plano morfológico, o corpo celular cresce em volume e vão se formando os prolongamentos dendríticos, até que a configuração de cada tipo celular esteja estabelecida, como é característico do adulto. Ao mesmo tempo, em um dos polos do corpo celular de cada neurônio ocorre a emissão de um axônio que cresce numa direção determinada para buscar alvos sinápticos próximos ou distantes.

No plano bioquímico, as células começam a sintetizar as moléculas que garantirão a função neuronal madura, especialmente as enzimas que participam do metabolismo de neuromediadores; as proteínas que compõem canais iônicos embutidos na membrana, participantes dos processos de produção de sinais elétricos, e outras moléculas. No plano funcional, começam a aparecer e a amadurecer os diferentes sinais elétricos que serão

utilizados pelos neurônios para gerar, receber e transmitir informações. Assim, a diferenciação deve ser entendida como uma sequência ordenada de expressão de diferentes genes em cada tipo neuronal, que leva as células a produzirem as suas moléculas características e assim se tomarem maduras. Em outras palavras, a diferenciação são as maneiras diversas que os genes tem para se expressar nas células neurais, formando os neurônios e as células da glia, por exemplo.

## 5 - CRESCIMENTO AXÔNICO E SINAPTOGÊNESE

Ainda durante a migração, o neurônio juvenil pode emitir um axônio, que cresce ao longo de um trajeto preciso e consistente até a proximidade das células-alvo, com as quais estabelece contatos especializados. O axônio emerge como um prolongamento do corpo celular, e logo forma uma estrutura característica na sua extremidade, chamada **cone de crescimento**. O cone é a estrutura especializada em “conduzir” o axônio ao longo do trajeto certo até o alvo. Por isso, não só ele possui uma ultraestrutura especializada para movimentar-se, como também sensores químicos capazes de reconhecer pistas presentes no microambiente no qual o axônio cresce.

Mas como o cone de crescimento sabe “para onde ir” durante seu crescimento? Pois bem, a teoria da **quimioespecificidade** diz que se conhecem já diferentes pistas moleculares que influenciam o direcionamento dos cones de crescimento, e com isso a formação dos circuitos neurais durante o desenvolvimento. O axônio em crescimento realiza um percurso específico através de um meio cheio de sinais moleculares que o vão orientando até alcançar o seu alvo, também específico. O cone de crescimento apresenta receptores moleculares na sua membrana que reconhecem as pistas existentes no meio.

Após o caminho do cone de crescimento até a região alvo, a região terminal do axônio em crescimento passa por um intenso processo de arborização. Nesse momento do desenvolvimento começa a **sinaptogênese**, isto é, a formação de sinapses. Em cada ramo aparecem pequenos botões que tocam os dendritos ou o corpo das células-alvo (os botões sinápticos). Nestas regiões de contato é estabelecida uma complexa maquinaria molecular que permite a comunicação entre os neurônios.

## 6 - ELIMINAÇÃO E MORTE ANUNCIADA

As etapas ontogenéticas (o processo evolutivo), descritas até agora, resulta em um excesso de neurônios, de circuitos neurais e de sinapses. O desenvolvimento normal inclui uma fase de **morte celular natural** e esta fase é de algum modo regulada pela quantidade de tecido-alvo presente no embrião. Existência de fatores **neurotróficos**, isto é, substâncias capazes de garantir a sobrevivência dos neurônios juvenis, sem as quais estes morreriam. O primeiro fator neurotrófico conhecido, exatamente o que atua sobre os neurônios dos gânglios espinhais, dando-lhe o nome de fator de crescimento neural (NGF, do inglês nerve growth factor). A identificação dos fatores neurotróficos seguiu-se à descoberta de que o fenômeno da morte celular natural ocorre em todo o sistema nervoso das diferentes espécies animais. Na maioria dos casos, a morte celular é apenas parcial, e parece ser um mecanismo de ajuste numérico das populações de neurônios em relação aos seus alvos.

Os fatores tróficos são produzidos pelos alvos e talvez também pelas fibras aferentes. São secretados, reconhecidos e capturados pelos neurônios, que com eles fazem contato sináptico. No interior dos neurônios, atuam sobre o DNA, bloqueando um processo ativo de “suicídio” da célula, chamado **apoptose**, e realizado através da síntese de enzimas cuja função é matar a célula. As células que projetam axônios para uma mesma região-alvo competem pelos neurônios com os quais estabelecerão contato. Aquelas que conseguem estabilizar suas sinapses obtêm suficiente quantidade de fatores neurotróficos do alvo e sobrevivem, mas as que não conseguem entram em apoptose e desaparecem. Ocorre também a eliminação seletiva de axônios e de sinapses, ambos produzidos “em excesso” como os neurônios. É relevante dizer que a morte dos neurônios é um processo natural, ocorre também durante a adolescência, sendo conhecida como **poda sináptica**.

## 7 - Mielinização

Não se pode determinar um momento em que o sistema nervoso se torna adulto porque o sistema continua a se transformar durante toda a vida adulta. Se considera que o processo da mielinização marca o estágio final de maturação ontogenética do sistema nervoso. A mielina é um material isolante (constituído por lipídios ou gorduras) que faz parte da membrana de certas células da neuroglia, os oligodendrócitos. Em um certo momento, quando essa membrana glial toca as fibras nervosas, vai-se enrolando em torno delas até formar uma espessa espiral que cobre a fibra toda. Nem todas as fibras do sistema nervoso são mielinizadas, mas as que são possuem maiores velocidades de condução dos impulsos nervosos. No cérebro humano, a mielinização pode atualmente ser acompanhada em vida por técnicas de neuroimagem por ressonância magnética capazes de revelar detalhes da composição da substância branca cerebral. Essa técnica revelou que a mielinização se inicia nos grandes feixes de fibras do tronco encefálico, bem ao final da gravidez e nos primeiros dias após o nascimento, ascendendo depois aos feixes diencefálicos e à parte posterior do corpo caloso (1 a 3 meses pós-natais), em seguida à cápsula interna e ao restante do corpo caloso (na altura dos 6-8 meses), alcançando a substância branca dos hemisférios cerebrais ao final do primeiro ano de vida. A partir daí, acredita-se que o processo se prolongue lentamente até a puberdade, em todas as regiões cerebrais.

### Resumindo...

- ✓ A divisão embrionária são as etapas do desenvolvimento do Sistema Nervoso.
- ✓ Na segunda semana de gestação o embrião é formado pelo ectoderma, mesoderma e endoderma.
- ✓ O endoderma dá origem ao Sistema Nervoso.
- ✓ A crista neural e o tubo neural formam o sistema nervoso.
- ✓ O fechamento do tubo neural é o momento mais importante da formação do Sistema Nervoso.
- ✓ O tubo neural forma o Sistema Nervoso Central.
- ✓ A crista neural forma o Sistema Nervoso Periférico.
- ✓ As três vesículas iniciais originam outras cinco vesículas que formarão as estruturas finais do Sistema Nervoso Central.



## Referências:

LENT, Roberto. Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência - 2ª edição. Atheneu, 2010.

❖ Se quiser se aprofundar em algum tema específico que foi tratado por aqui, busque no site e, se não encontrar, nos avise. Será um prazer ajudar na sua jornada pelo conhecimento!

