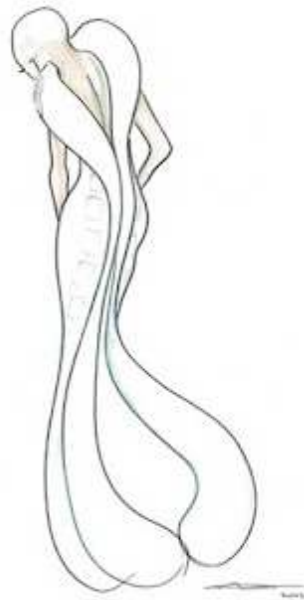


Neurulação e crista neural



Tópicos a tratar na aula de hoje:

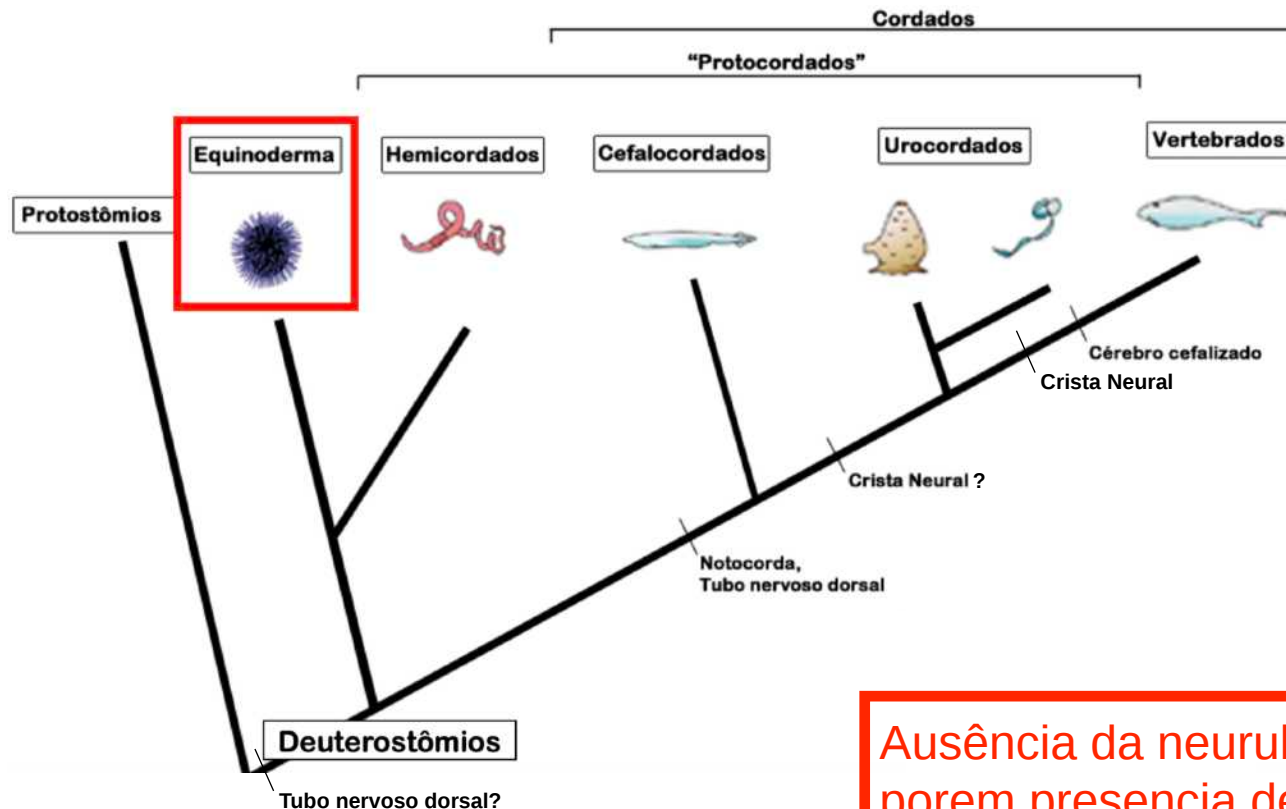
Neurulação

- Origens evolutivos da neurulação
- Processo de neurulação na rã, galinha, e humano
- Padronização dos eixos AP e DV do tubo neural
- Diferenciação neural no SNC

Crista Neural

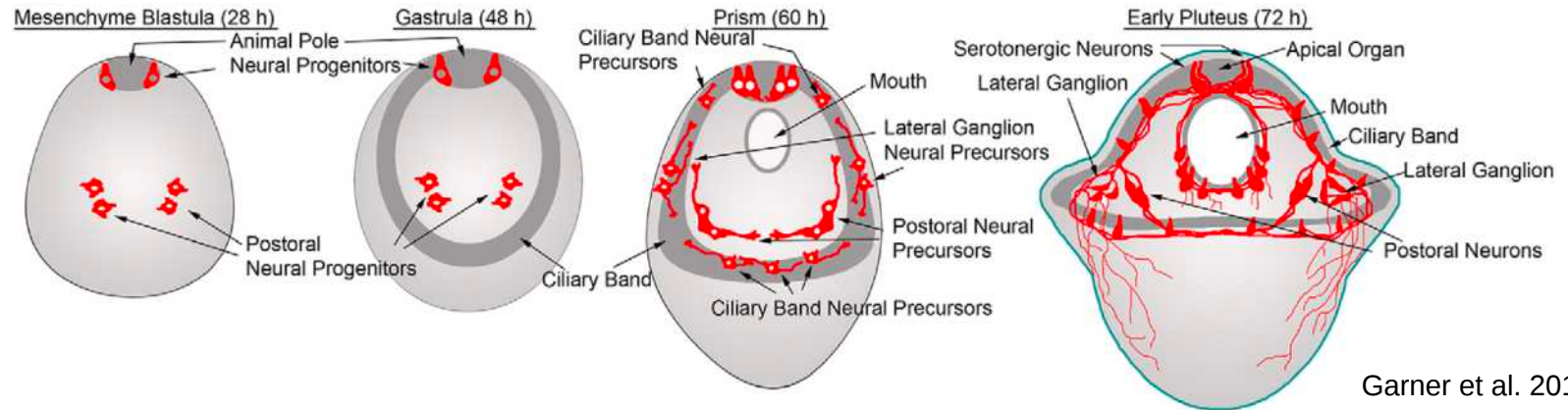
- Perspectiva histórica
- Multipotencialidade da crista neural
- Migração da crista neural

Origens evolutivas da neurulação e crista neural em deuterostômios



Ausência da neurulação;
porem presença de
programa conservado da
neurogênese.

Desenvolvimento do sistema nervoso de ouriços: larva

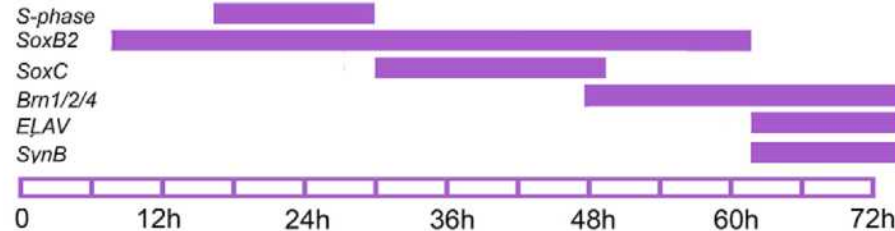


Garner et al. 2016

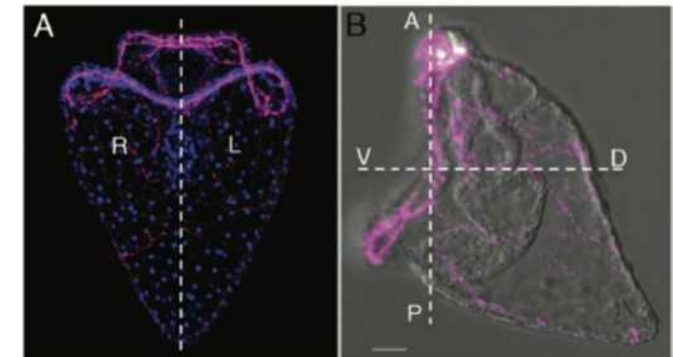
Animal Pole Domain - Serotonergic Neural Progenitors/Precursors



Postoral Neural Progenitors/Precursors

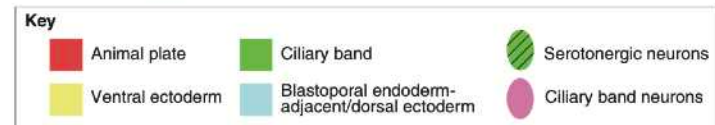
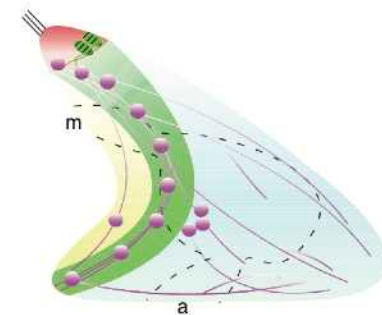
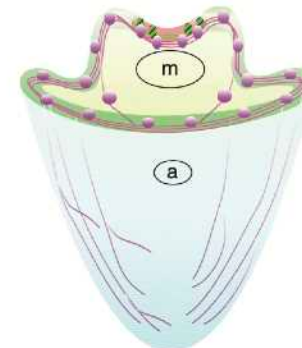


Garner et al. 2016

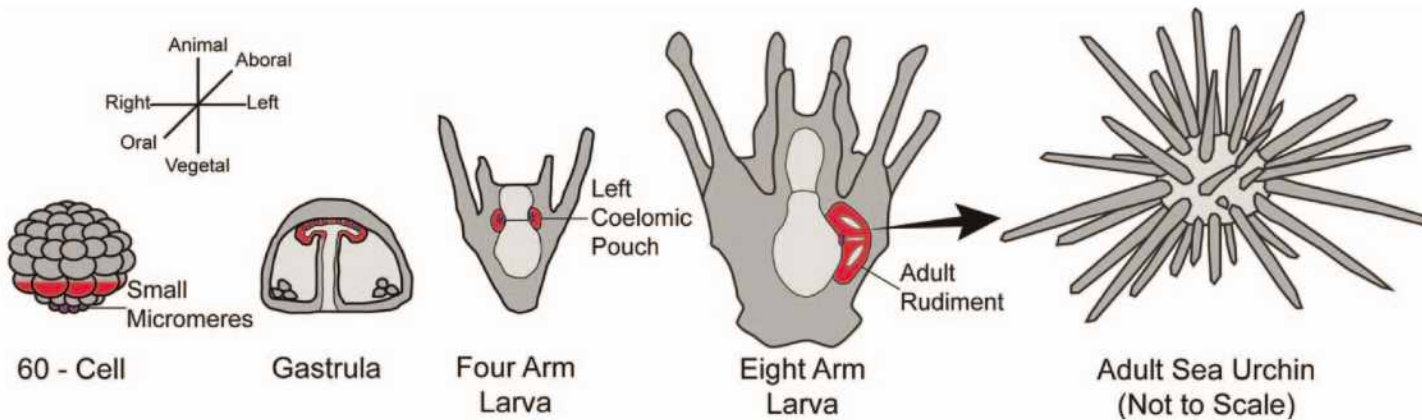


A Ventral/posterior view

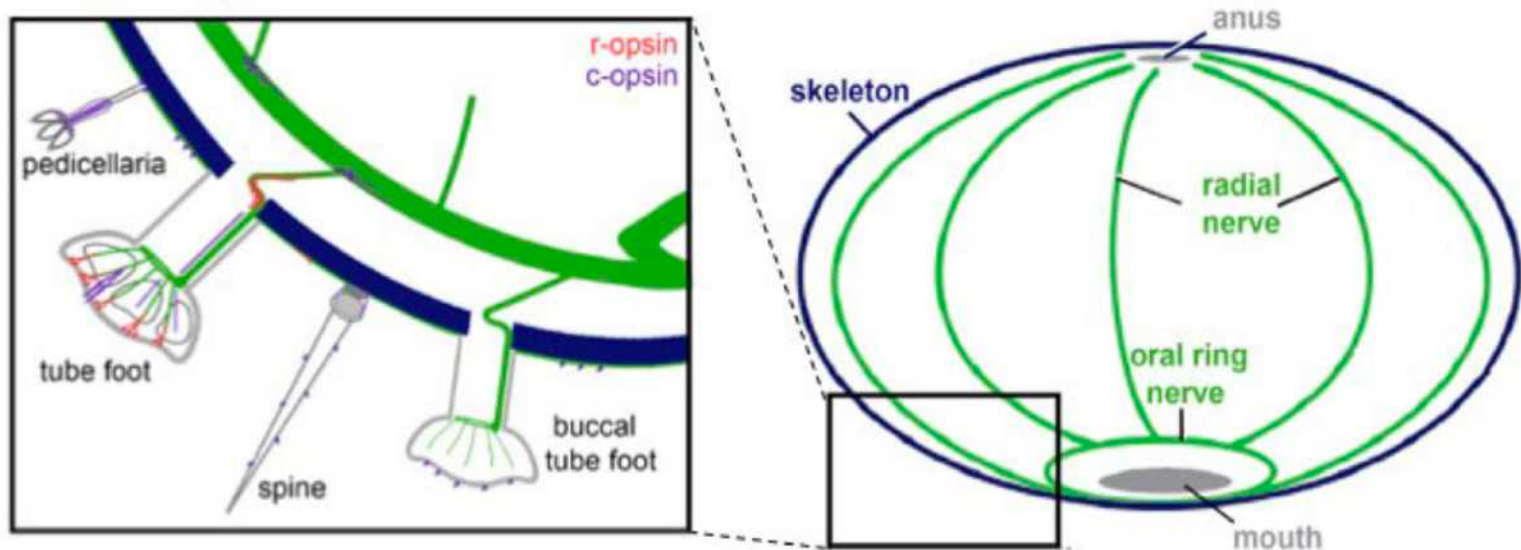
B Lateral view



Desenvolvimento do sistema nervoso de ouriços: adultos

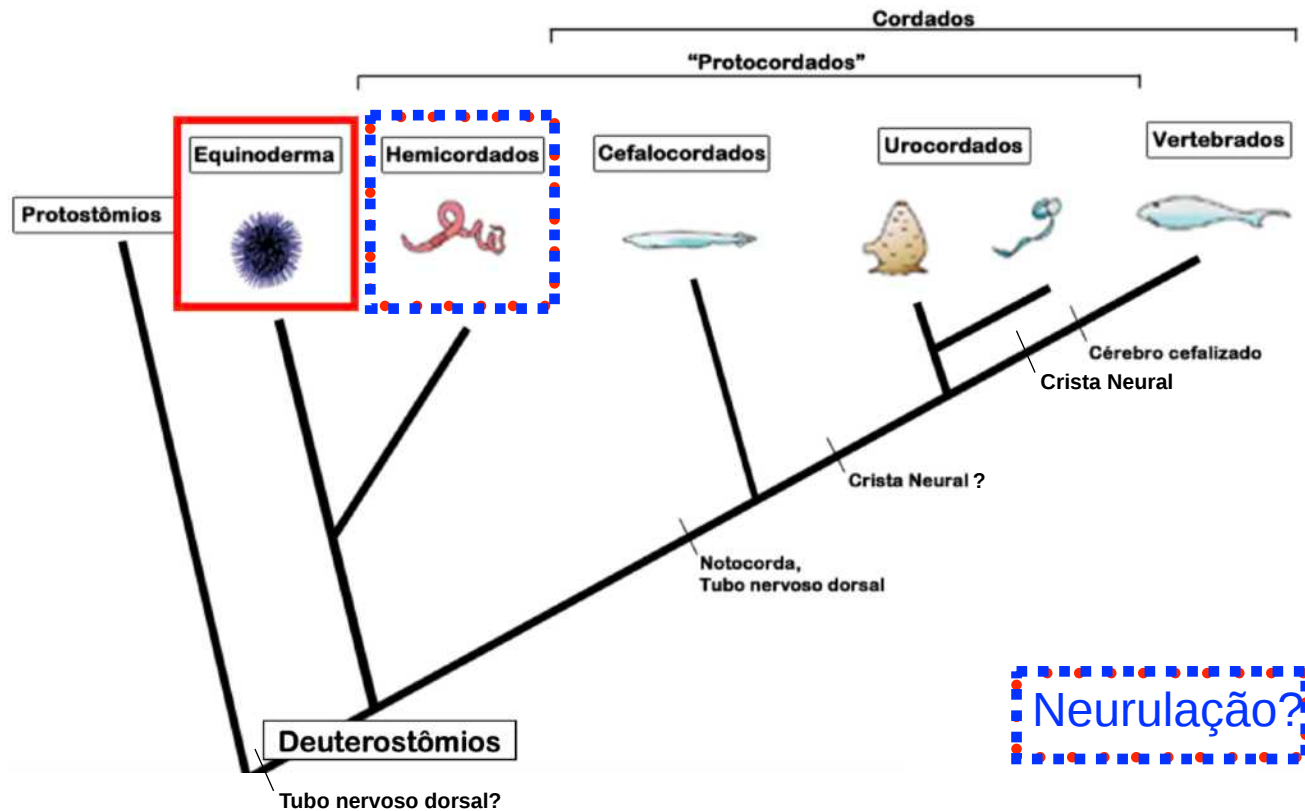


Warner et al. 2012

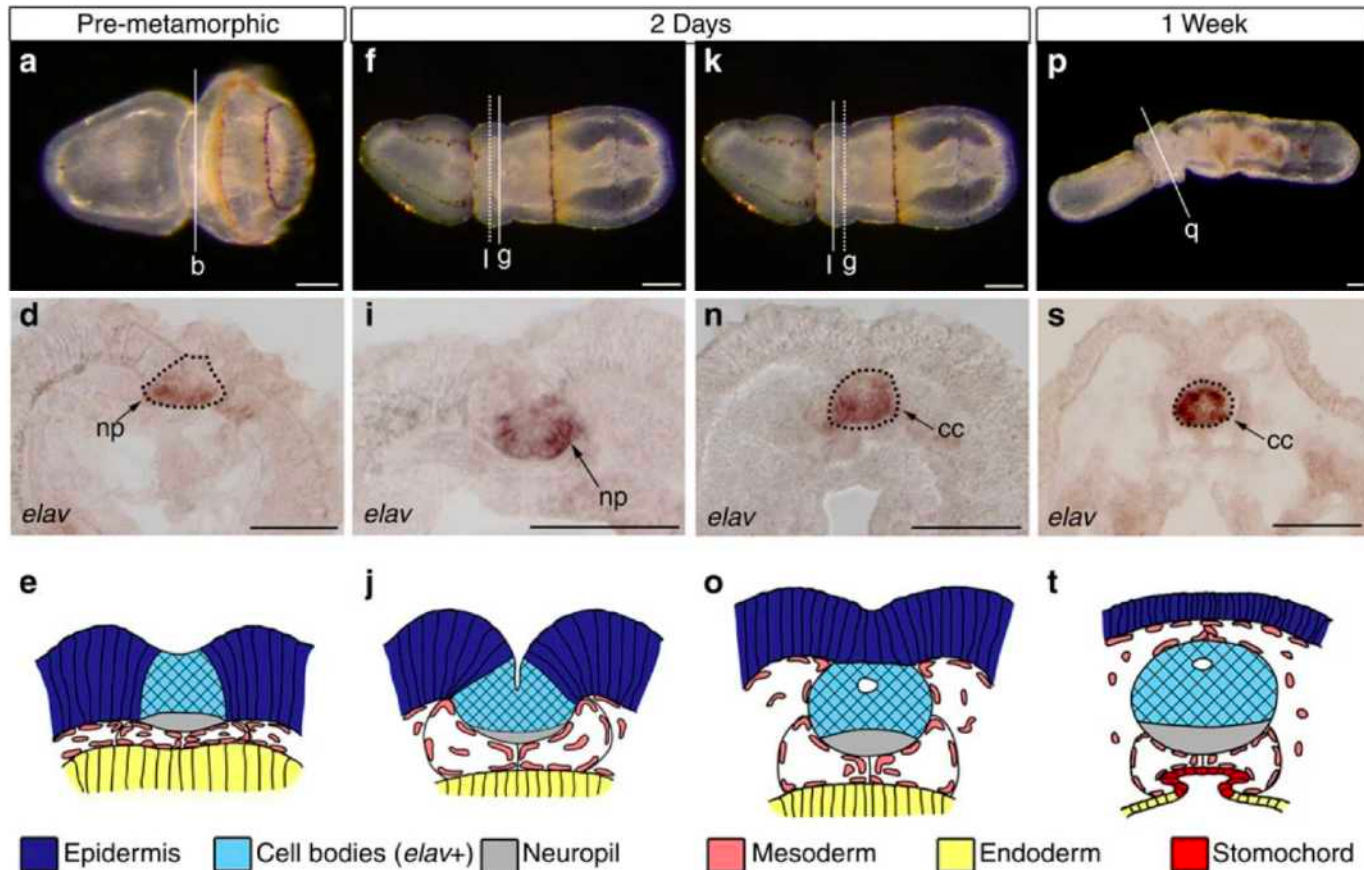


Ulrich-Lütter et al. 2011

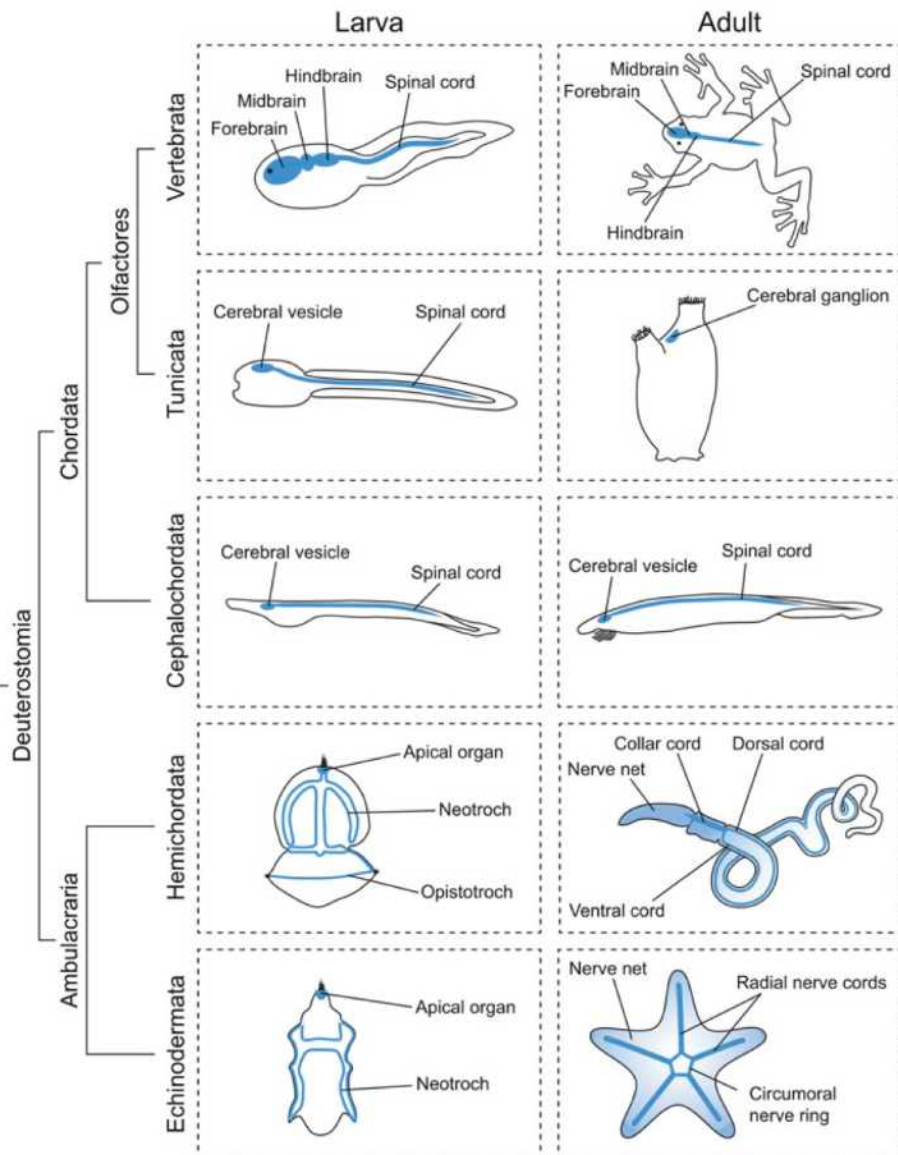
Origens evolutivas da neurulação e crista neural em deuterostômios



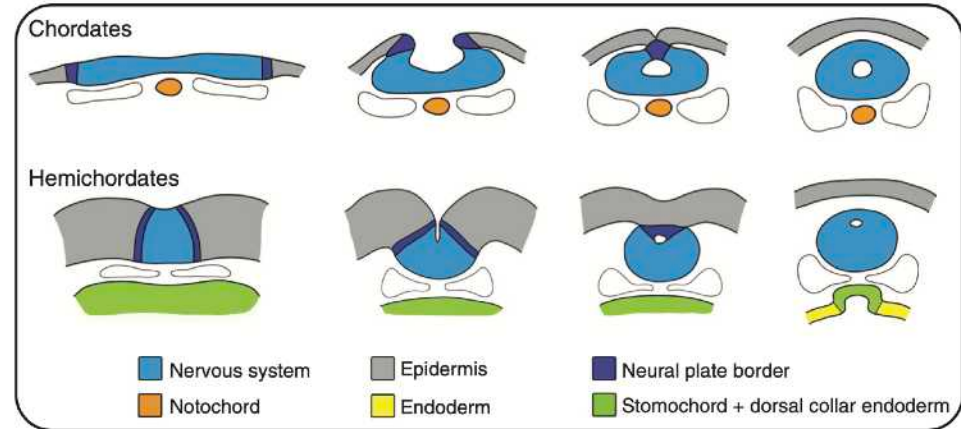
Desenvolvimento do sistema nervoso de hemicordados



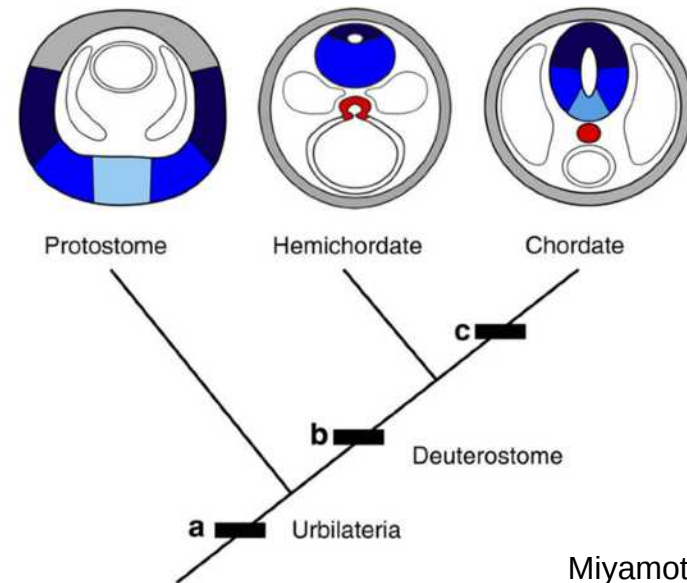
Evolução da neurulação



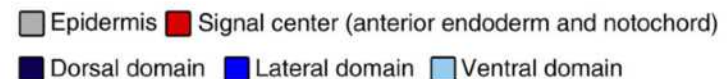
Formery et al. 2019



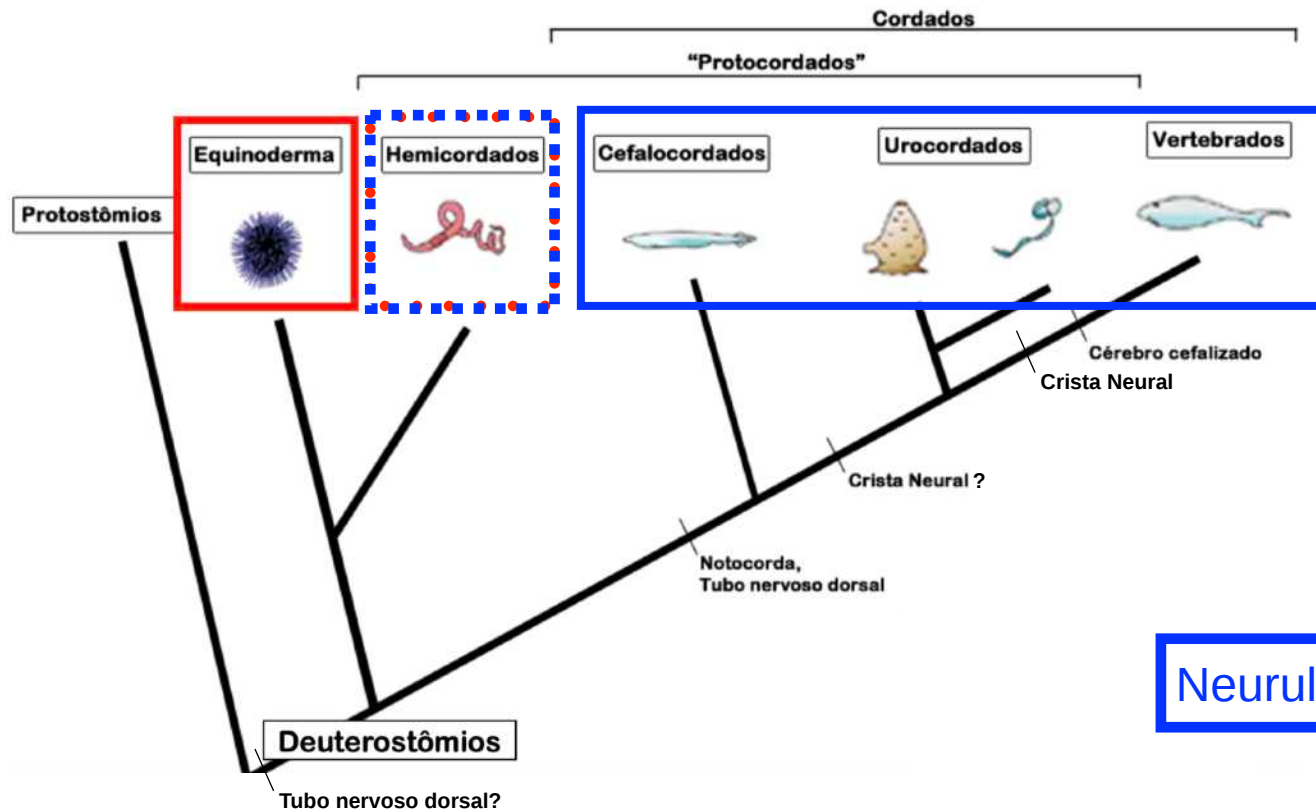
Miyamoto & Wada, 2015



Miyamoto & Wada, 2013

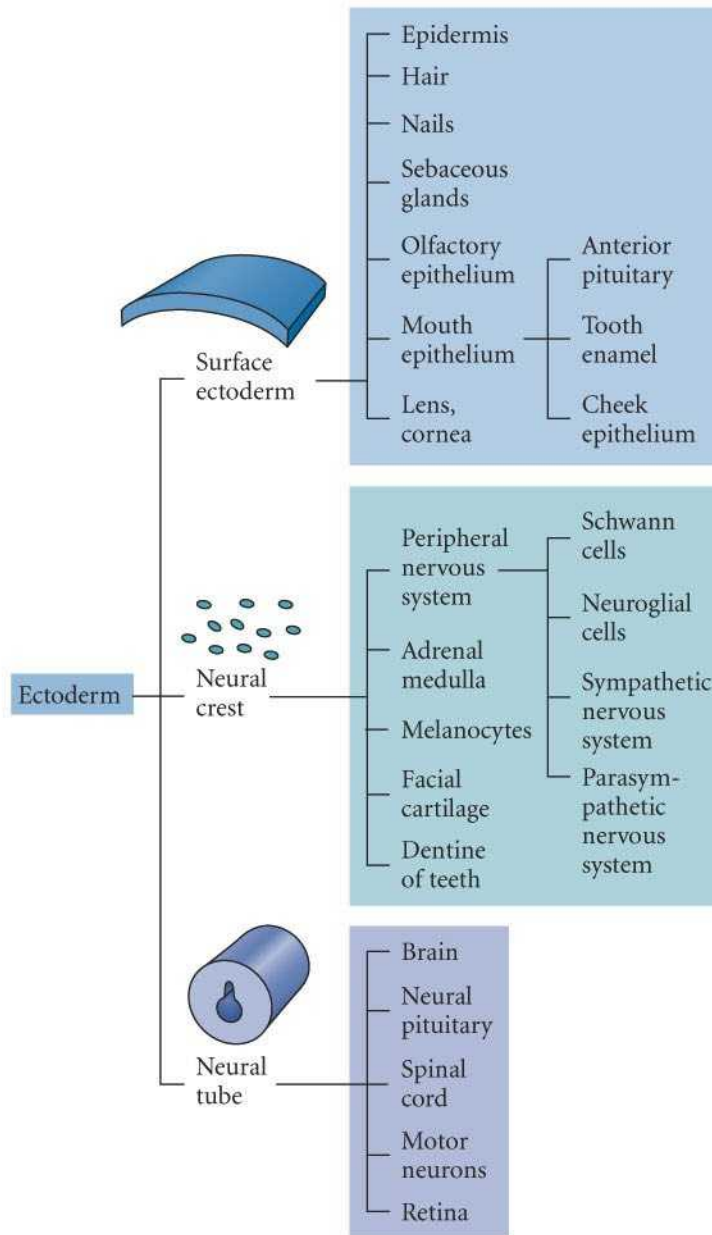


Origens evolutivos da neurulação e crista neural em deuterostômios

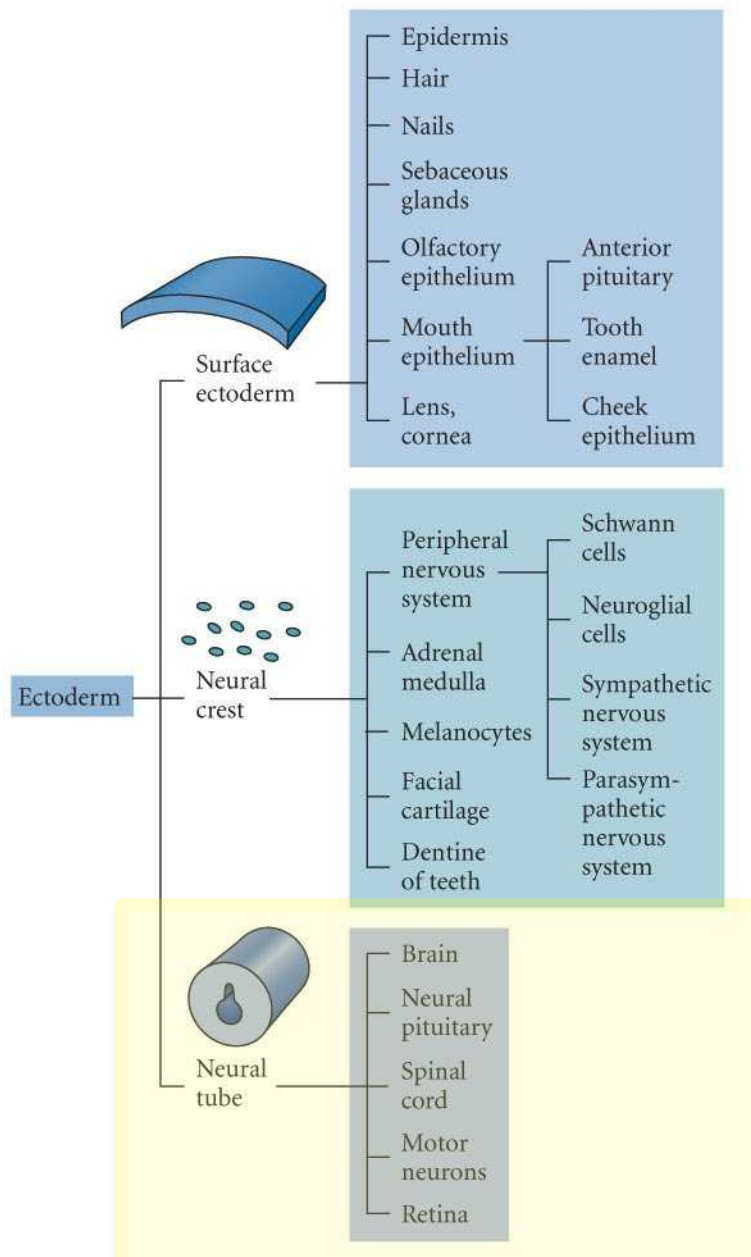


Neurulation

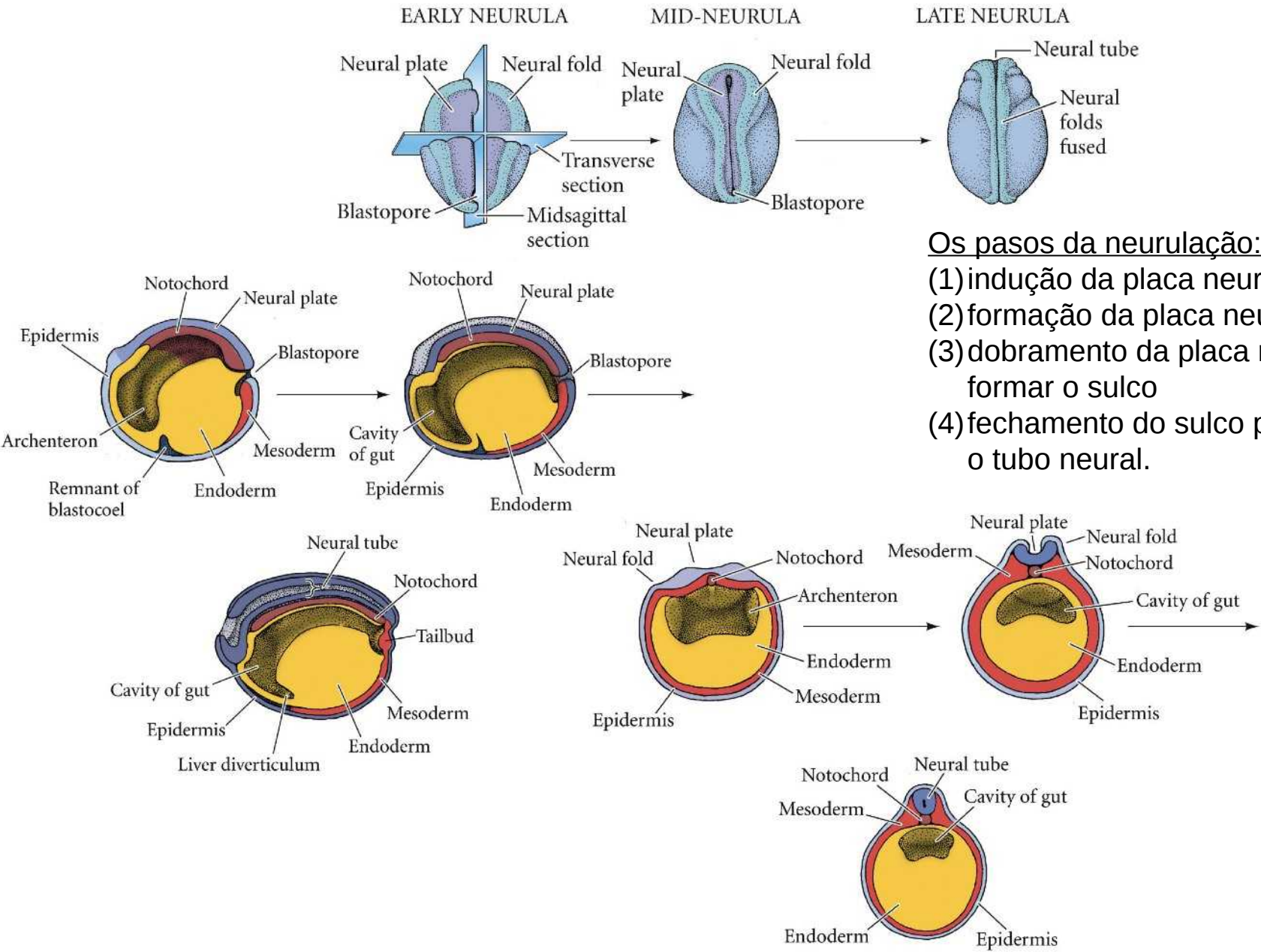
Derivativos da ectoderme



Derivativos da ectoderme



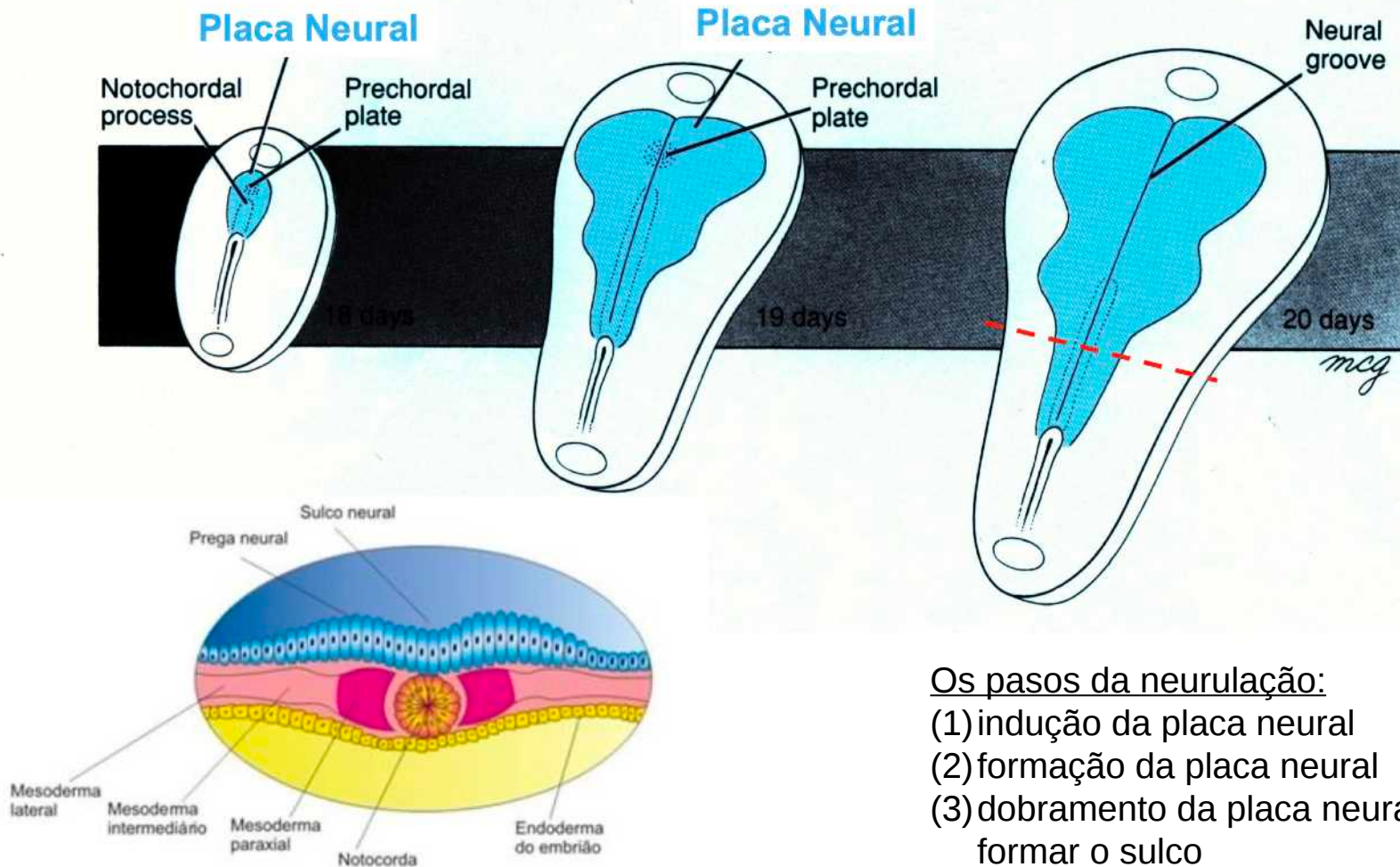
Neurulação em anfíbios



Os passos da neurulação:

- (1) indução da placa neural
- (2) formação da placa neural
- (3) dobramento da placa neural para formar o sulco
- (4) fechamento do sulco para formar o tubo neural.

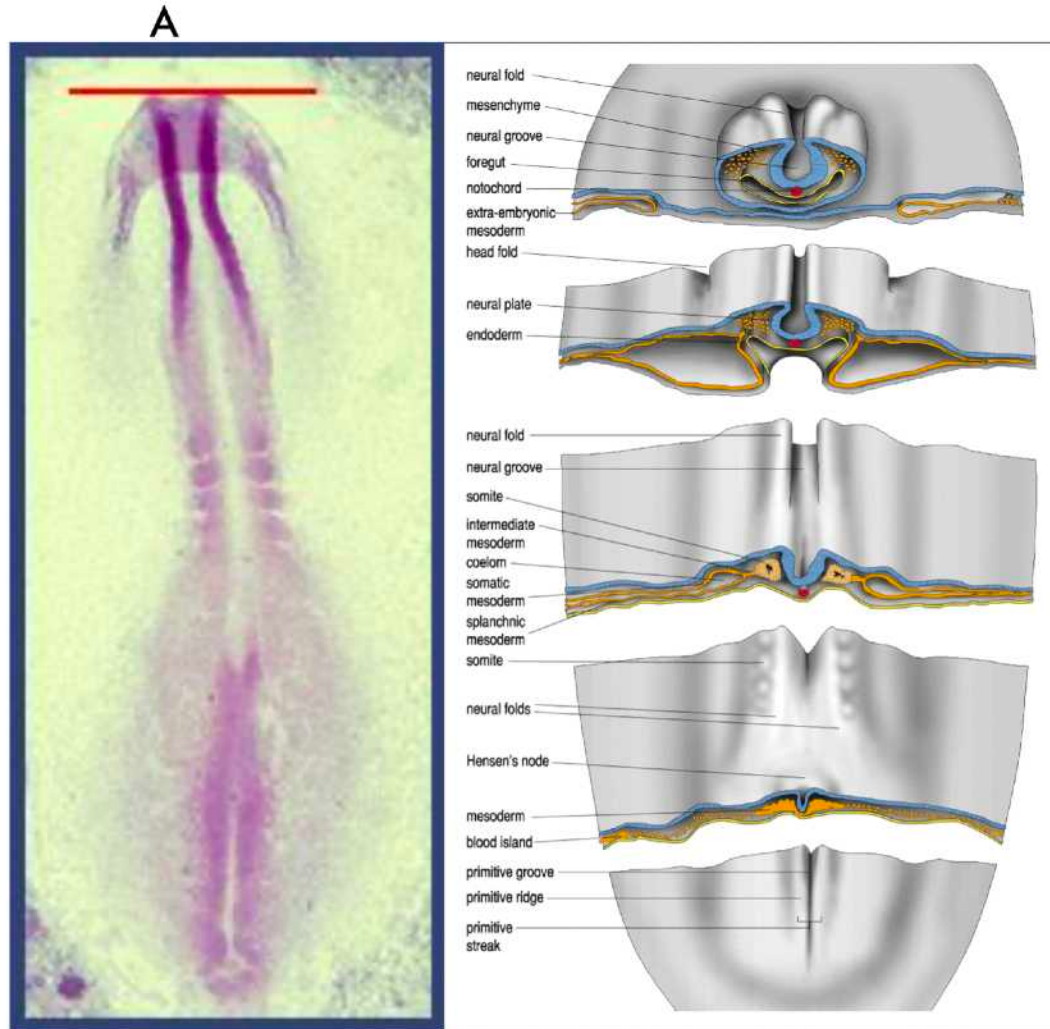
Neurulação em galinha



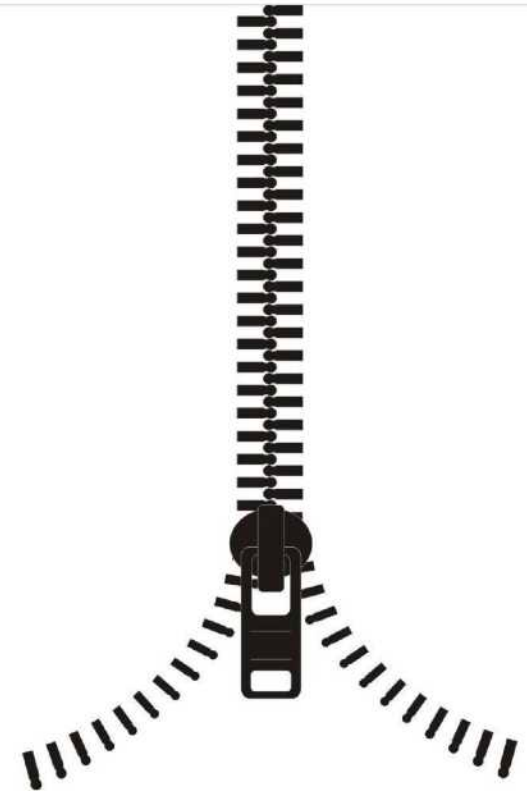
Os passos da neurulação:

- (1) indução da placa neural
- (2) formação da placa neural
- (3) dobramento da placa neural para formar o sulco
- (4) fechamento do sulco para formar o tubo neural.

Neurulação em galinha

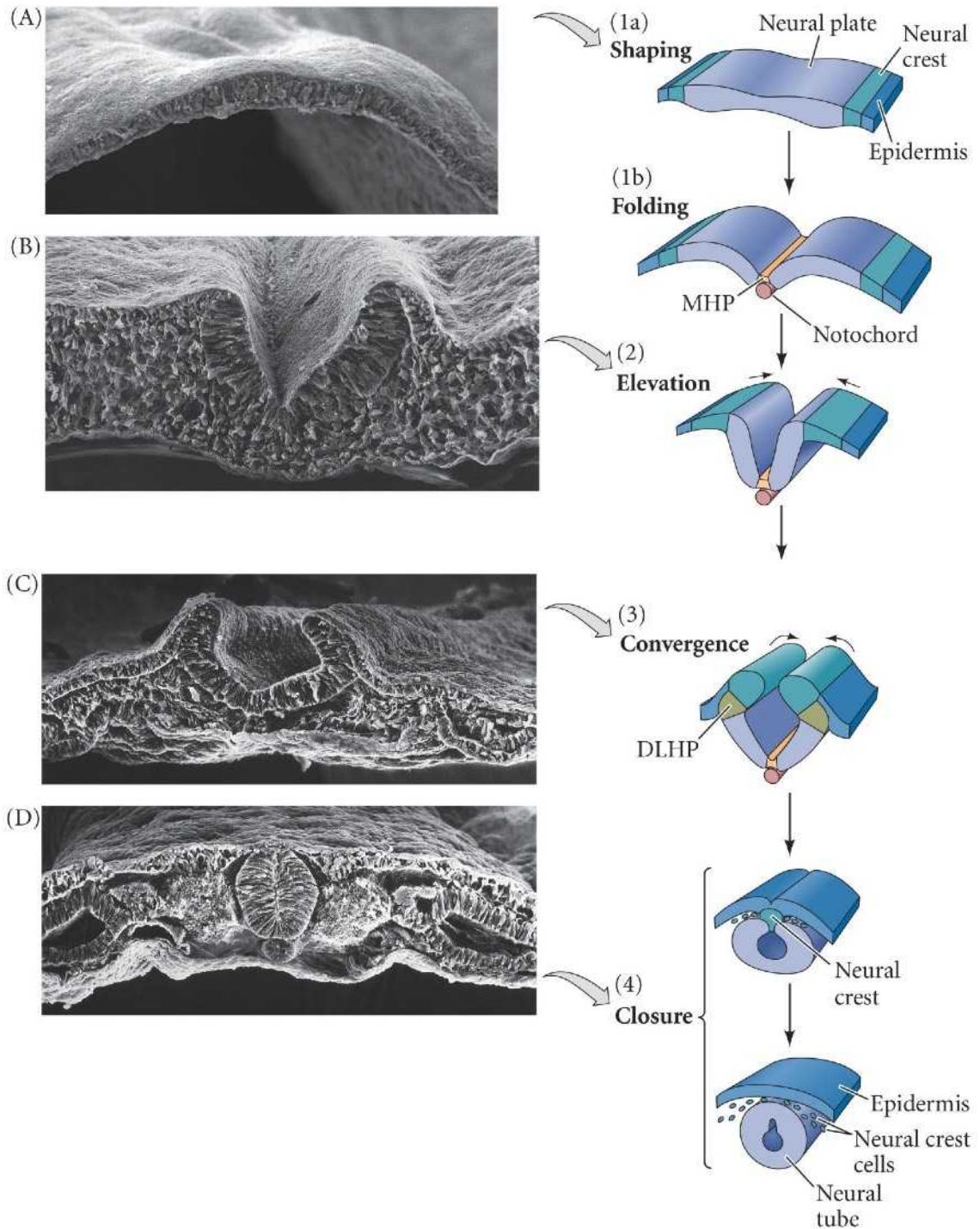


Região céfálica/anterior

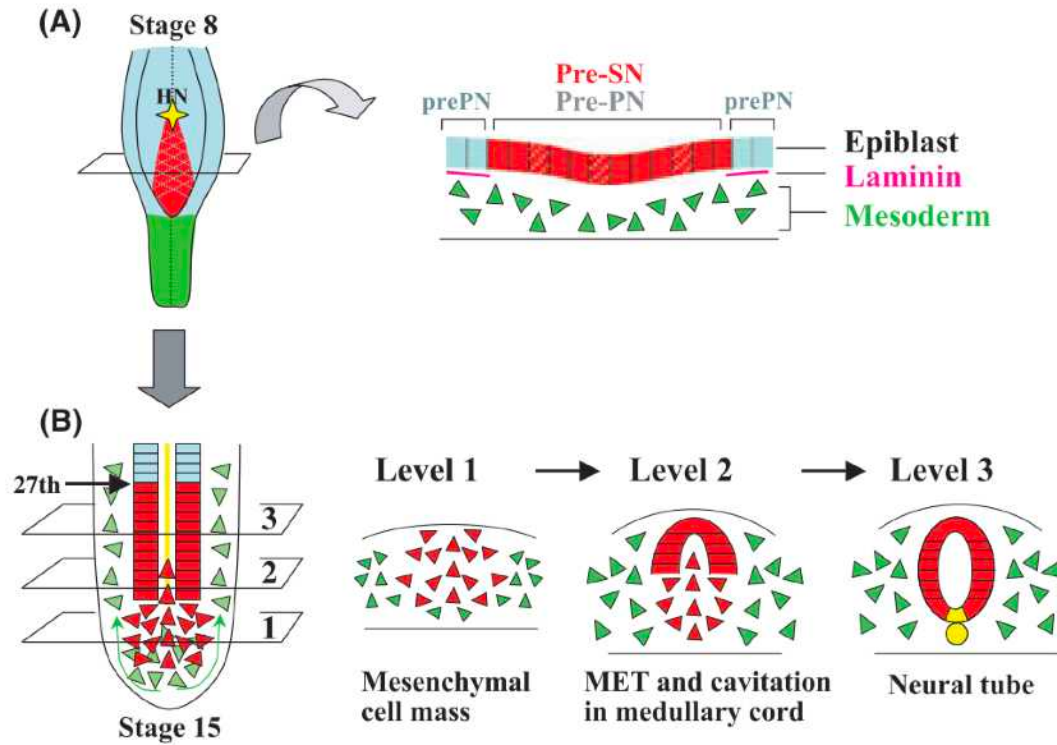


Região caudal/posterior

Neurulação primária em galinha

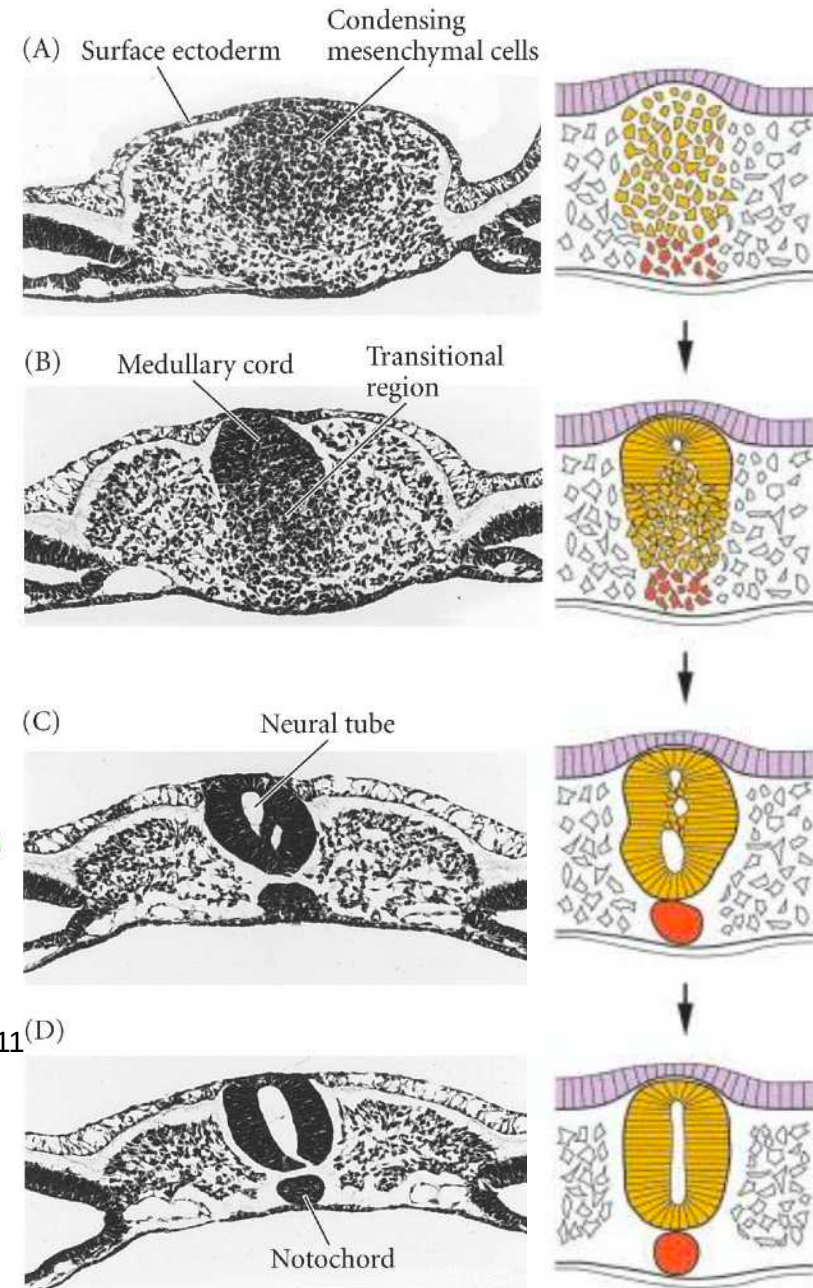


Neurulação secundária em galinha



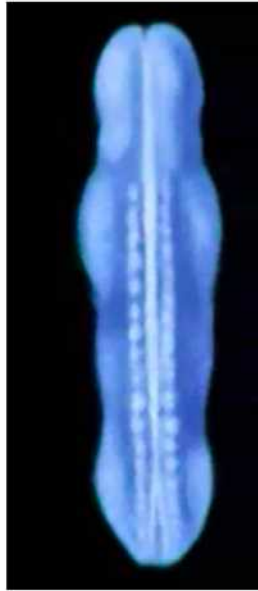
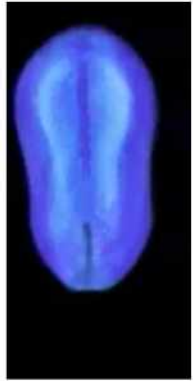
Shimokita Takahashi, 2011^(D)

Região caudal do embryo de galinha de 25 somitos



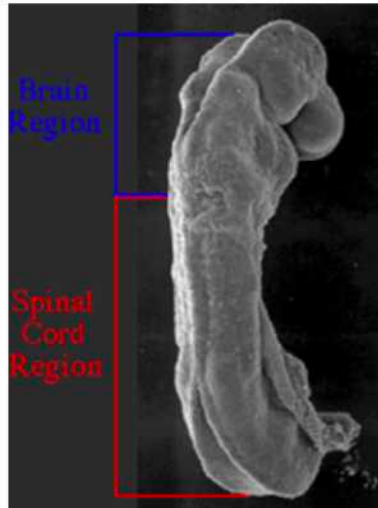
Duband, 2010

Neurulação em humanos

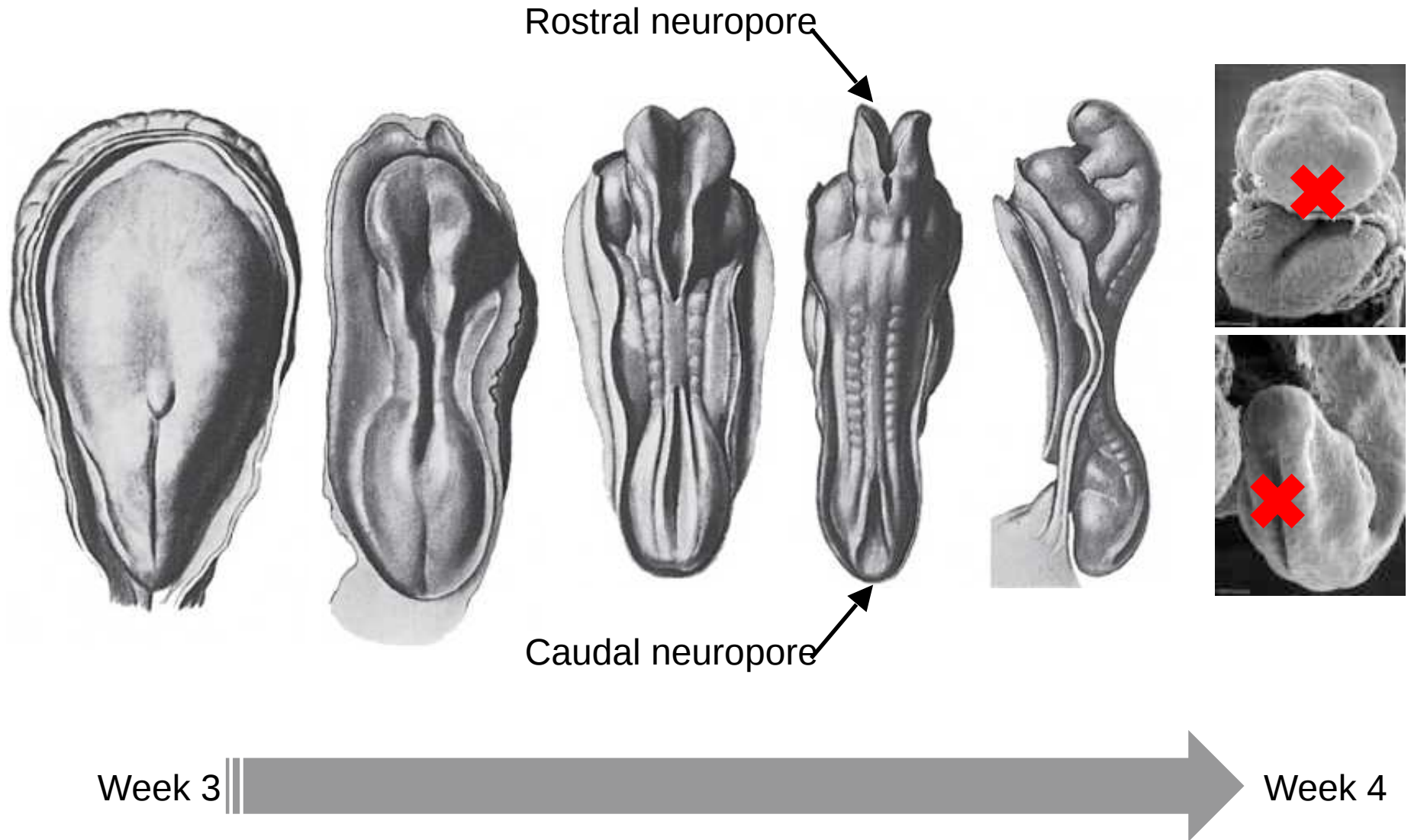


Diferença:

* Fechamento do tubo neural



Neurulação em humano



Defeitos no fechamento do tubo neural em humanos

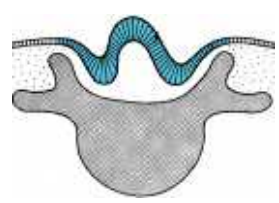
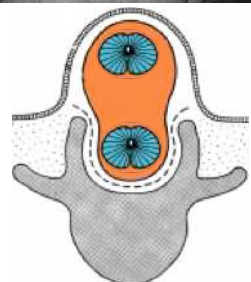
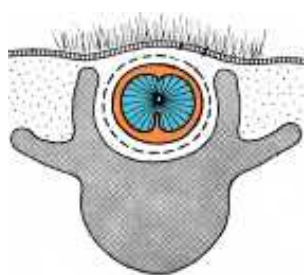
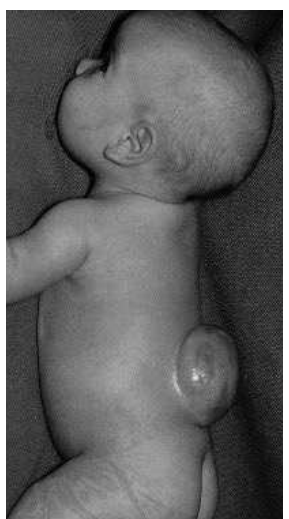
SPINA BIFIDA



Spina bifida occulta

Spina bifida cystica

ANENCEPHALY

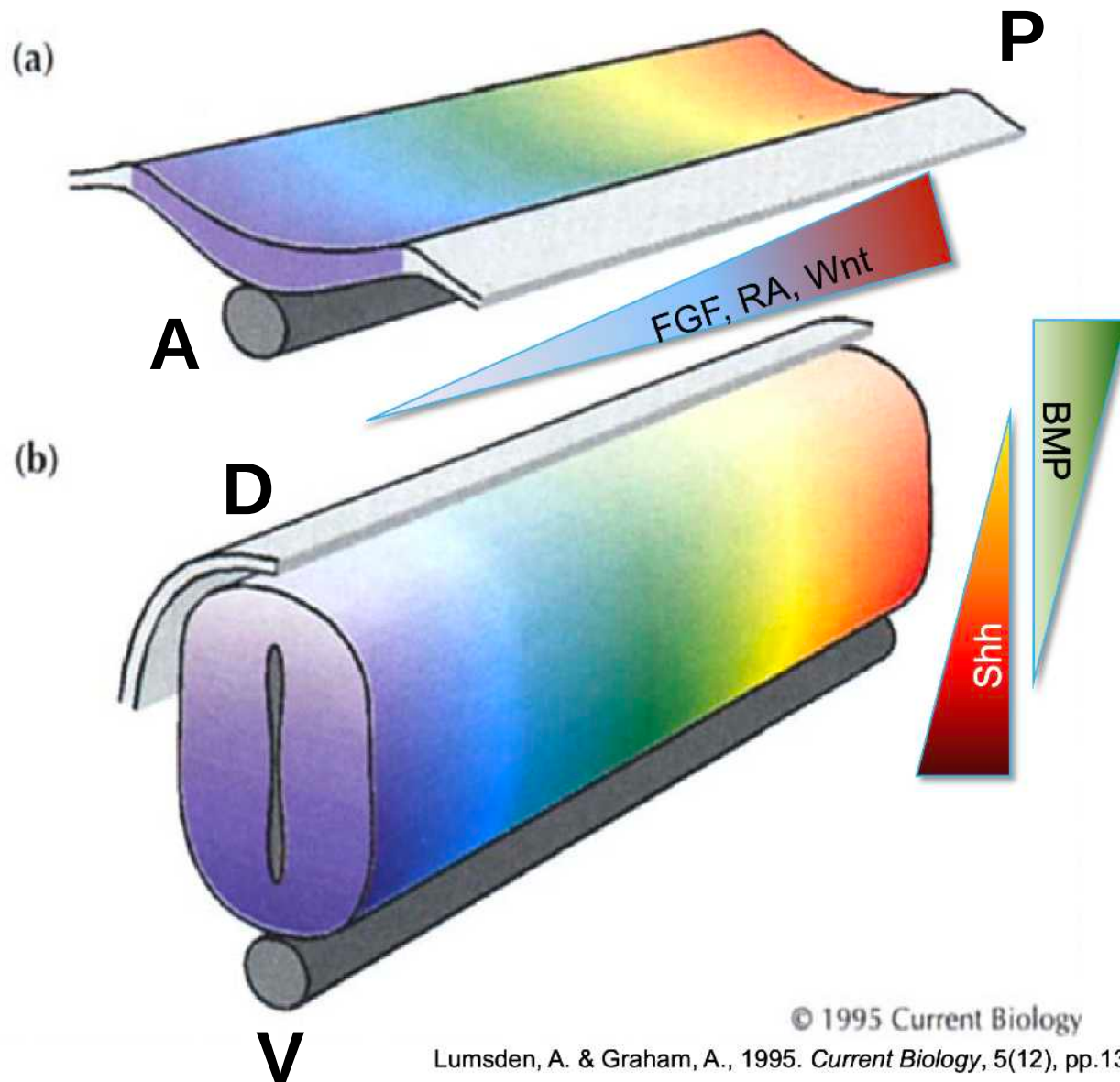


- 1. Meningocele
- 2. Meningomyelocele
- 3. Myeloschisis

 Cerebrospinal fluid
 Nervous tissue

Ácido fólico reduce a incidência de mão formações do tubo neural em ~70%

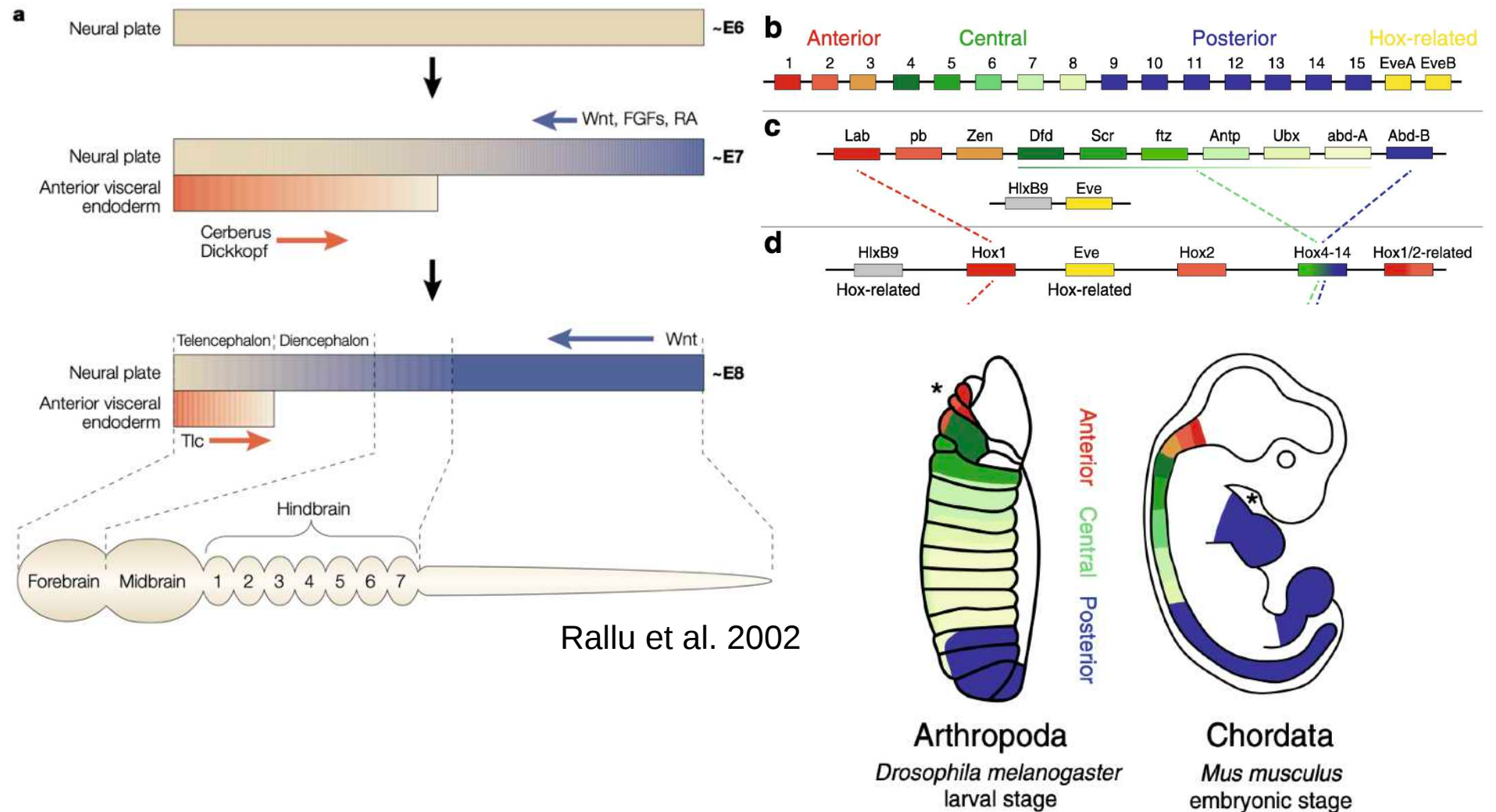
Padronização dos eixos do tubo neural



© 1995 Current Biology

Lumsden, A. & Graham, A., 1995. *Current Biology*, 5(12), pp.1347–1350.

Especificação do eixo AP do tubo neural



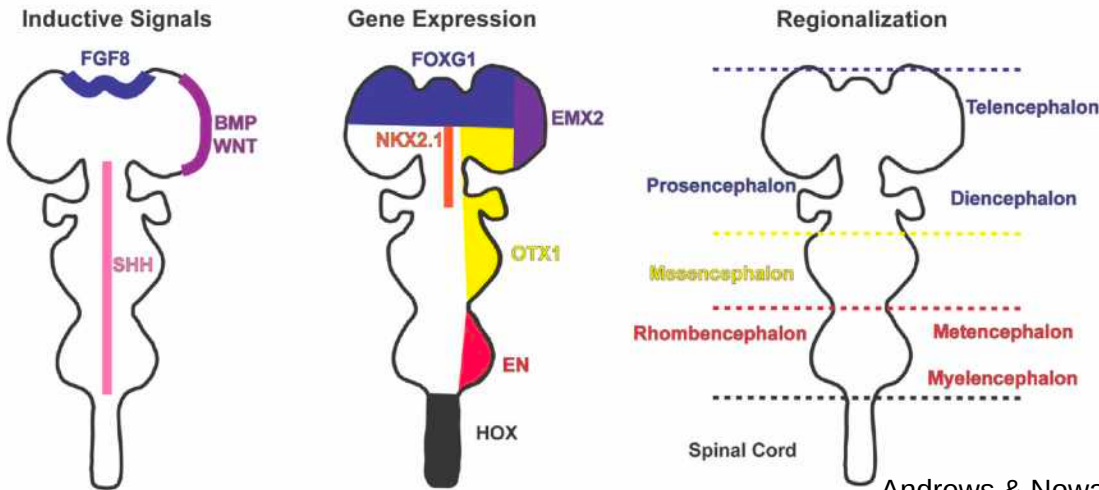
Rallu et al. 2002

Dubug et al. 2018

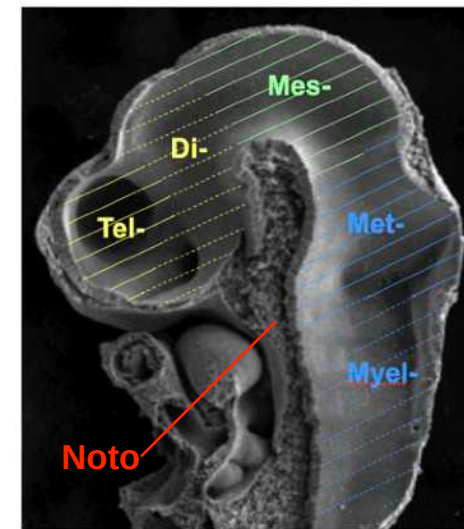
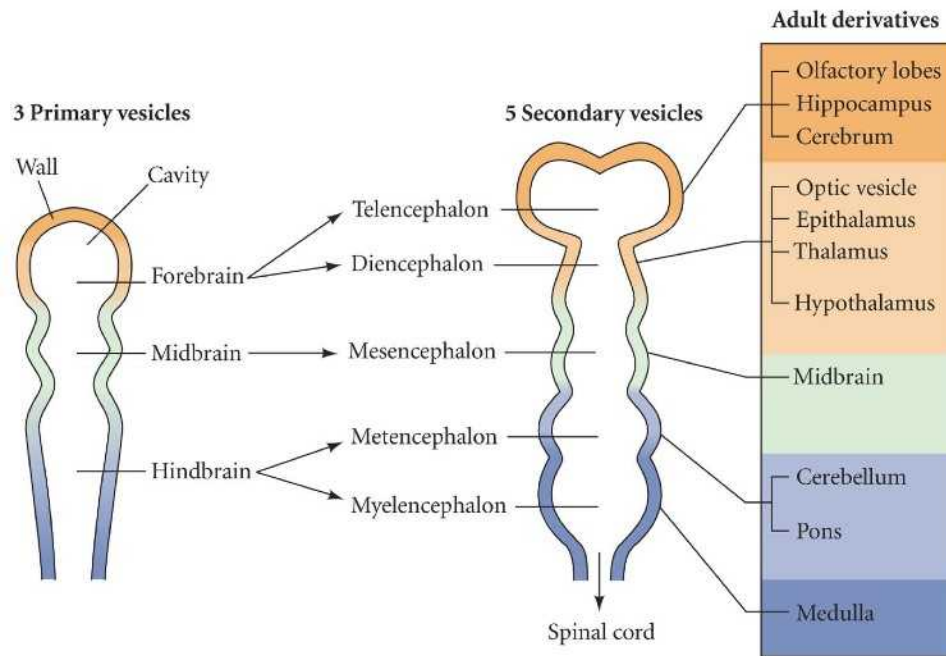
Especificação do eixo AP do cérebro

B

Brain Region Specification



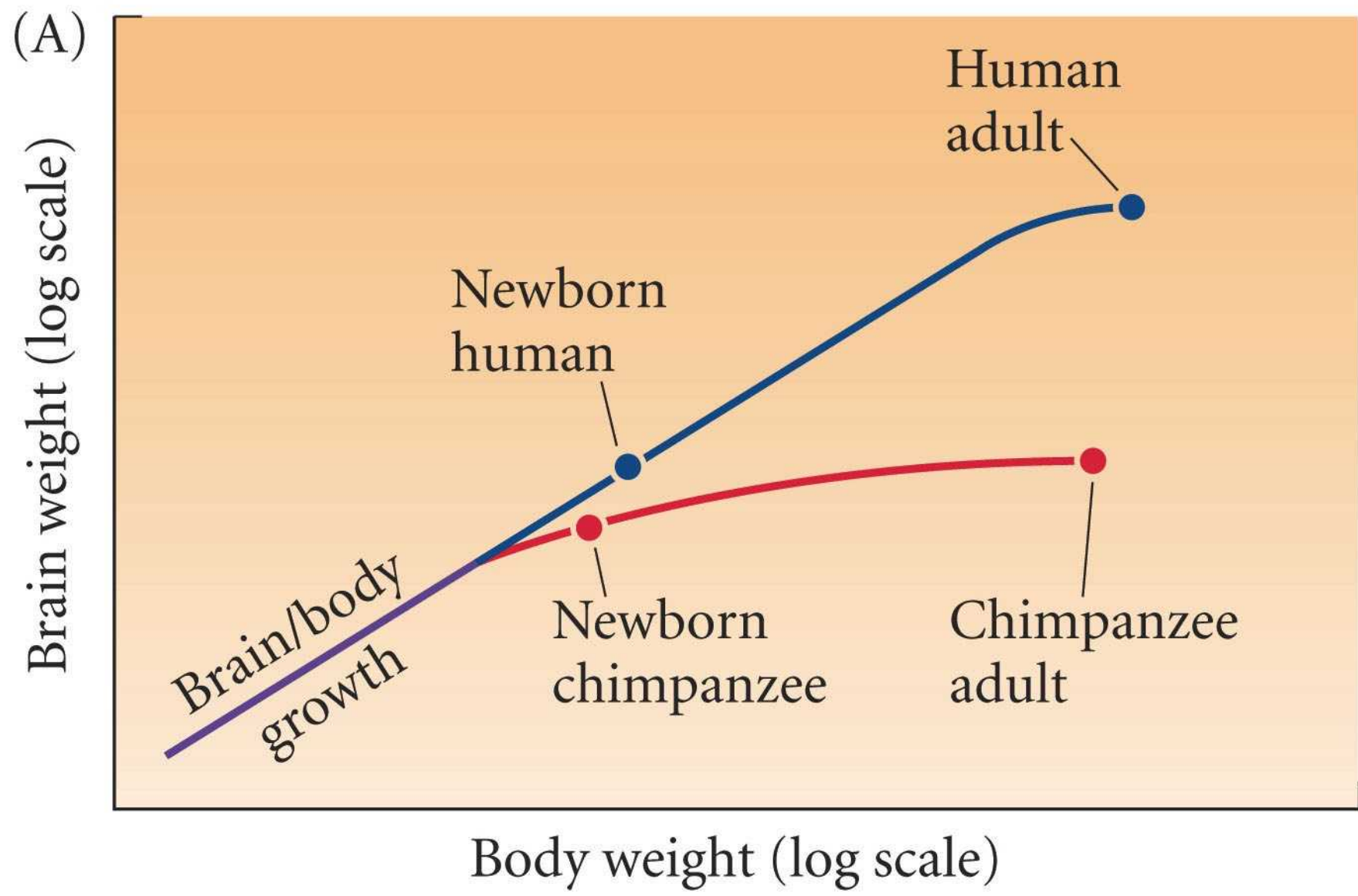
Andrews & Nowakowski, 2019



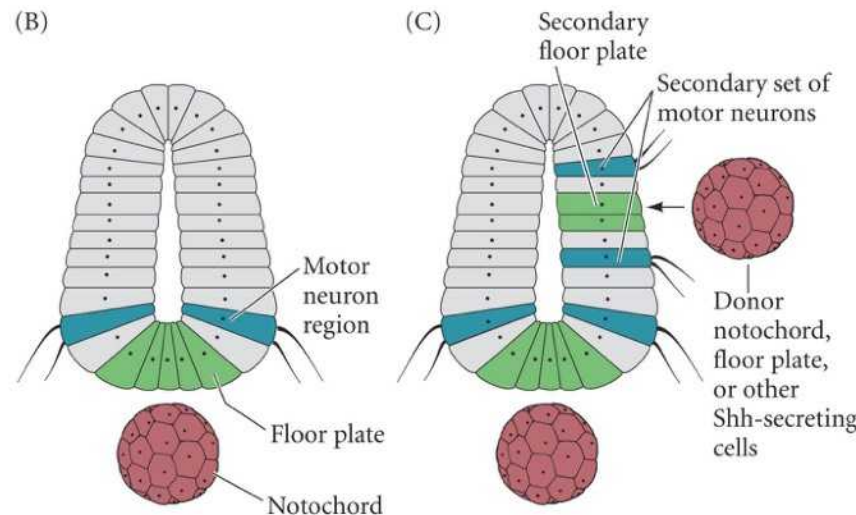
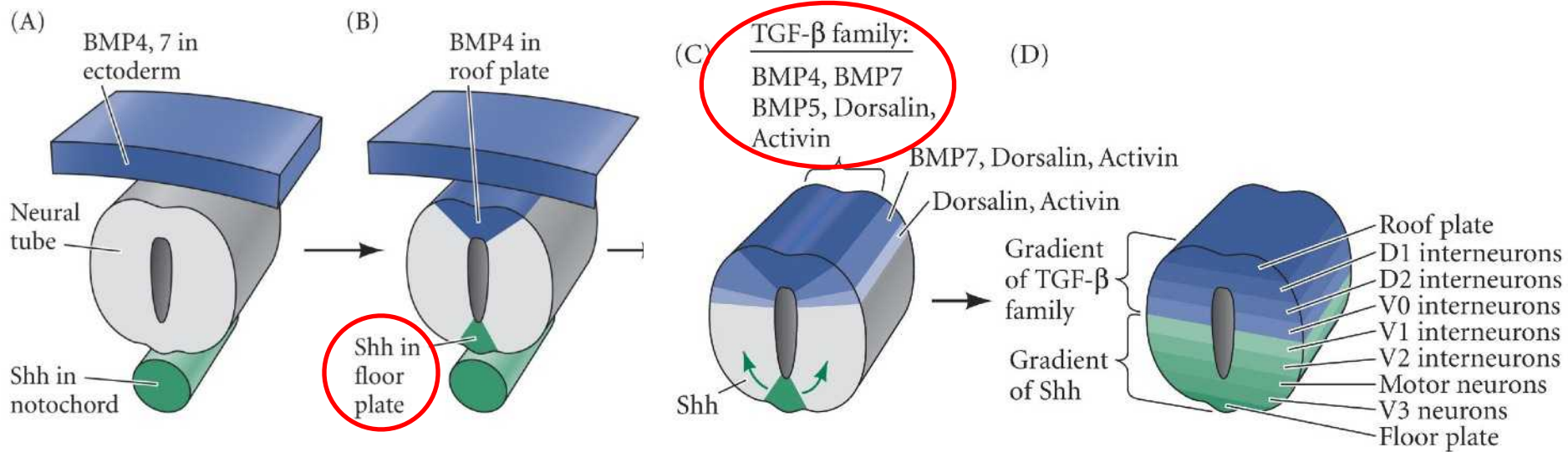
Rombomeros
no metencéfalo
e myelencéfalo.

Mouse 10 days. http://www.med.unc.edu/embryo_images/

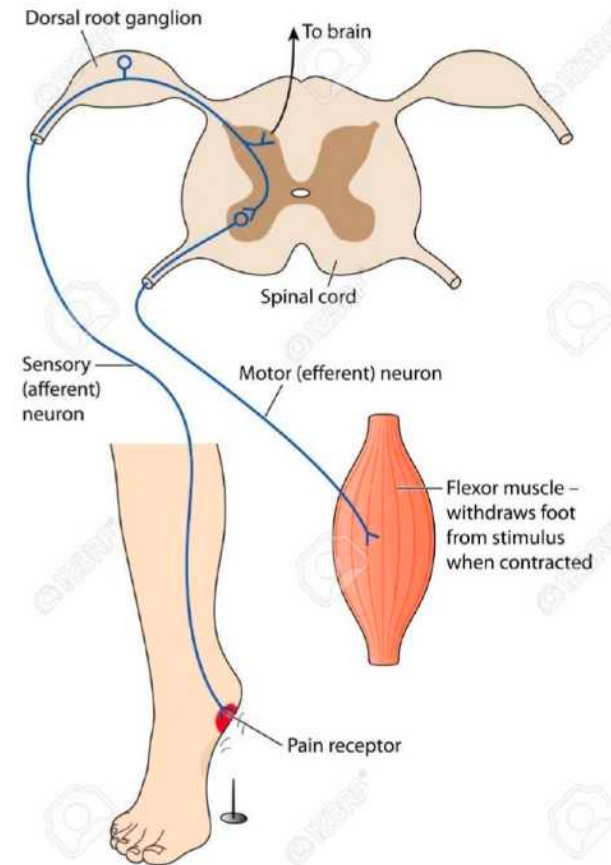
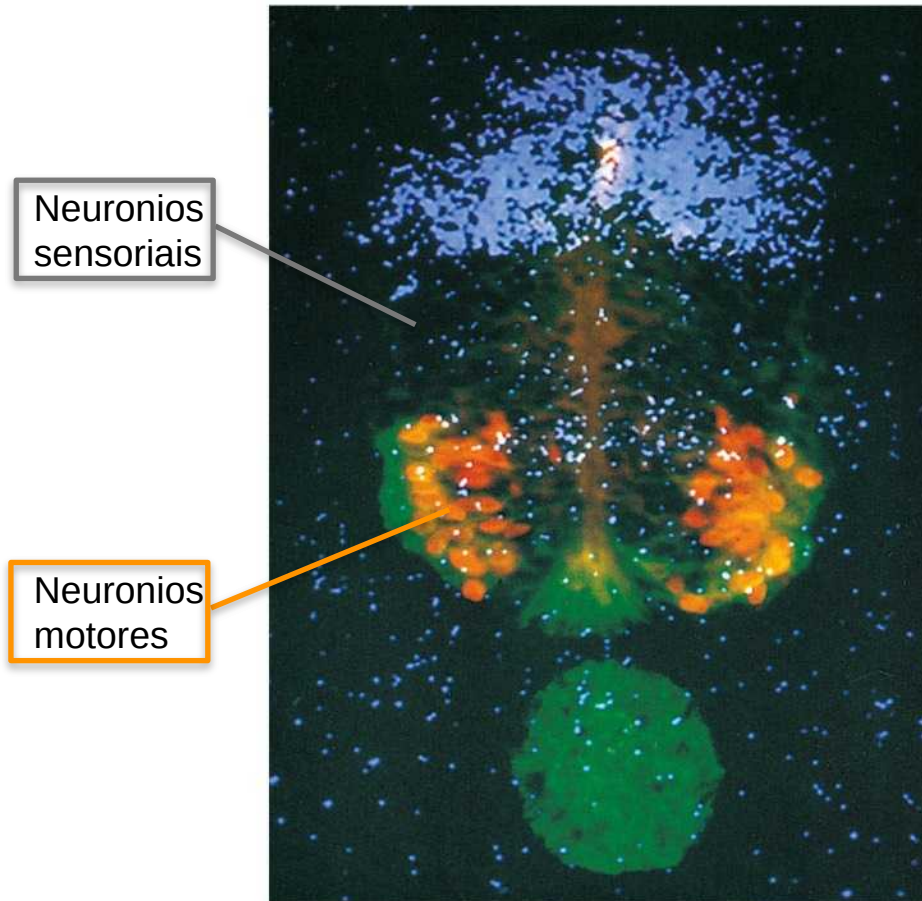
Retenção do crescimento fetal do cérebro em humanos



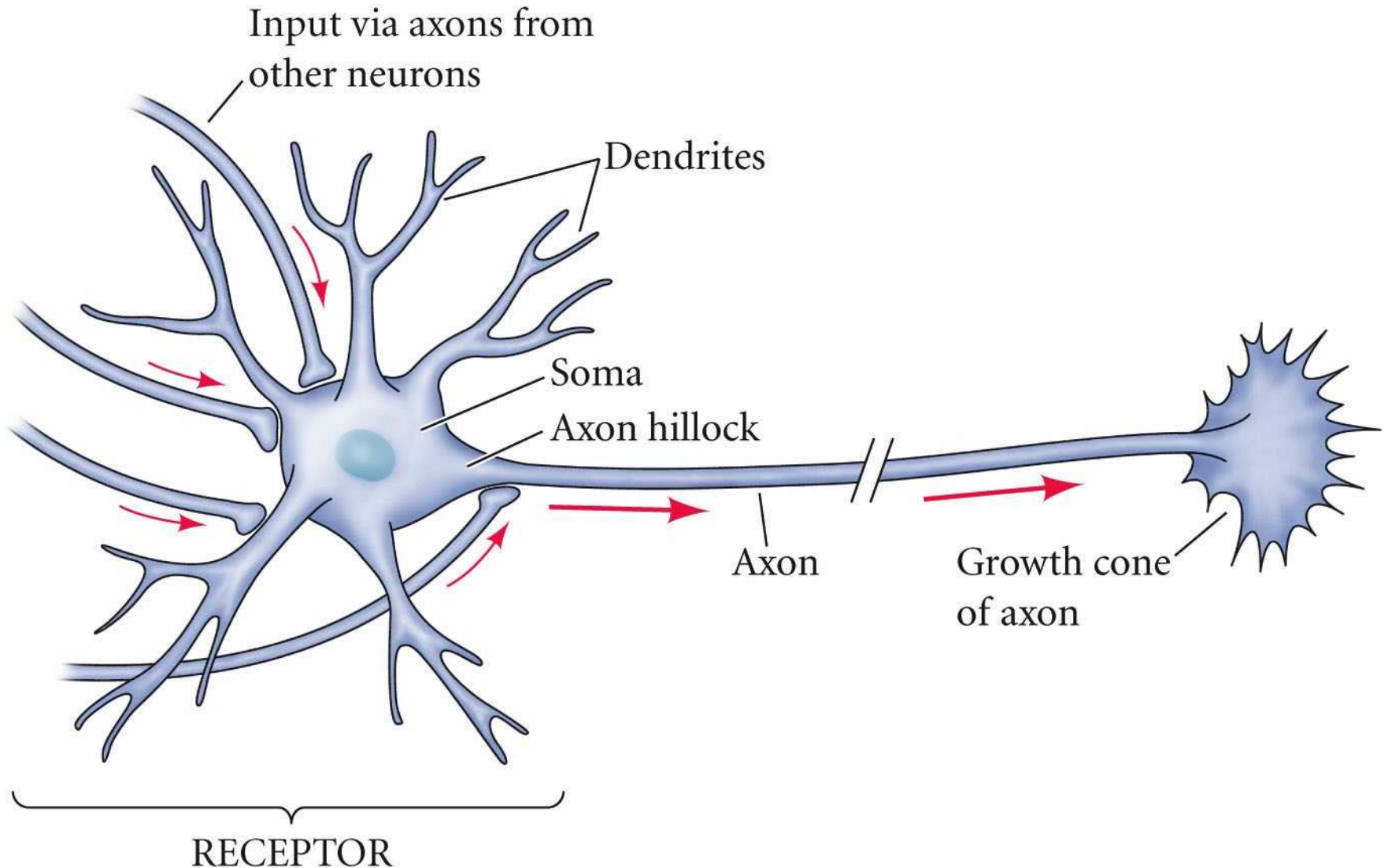
Especificação do eixo DV do tubo neural



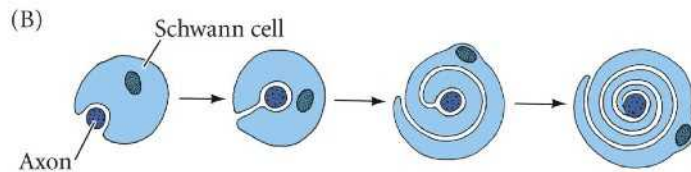
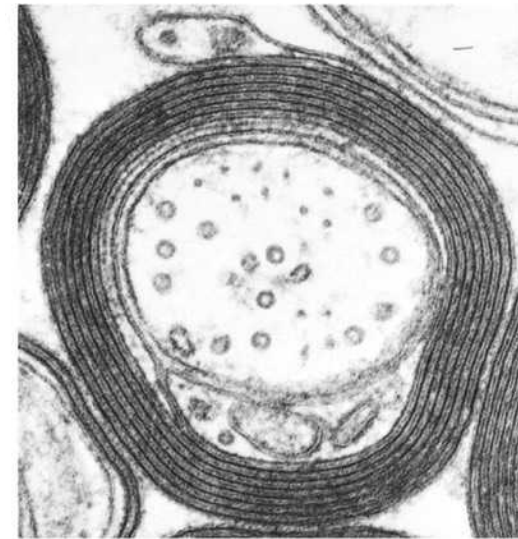
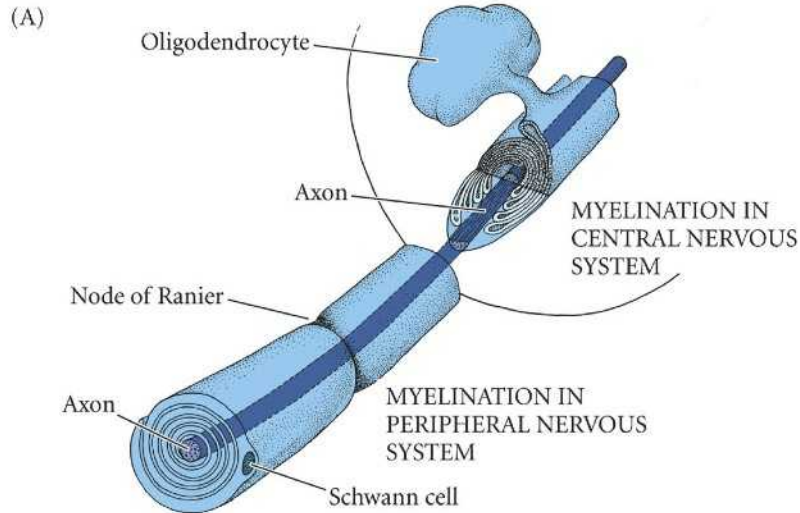
Especificação do eixo DV do tubo neural



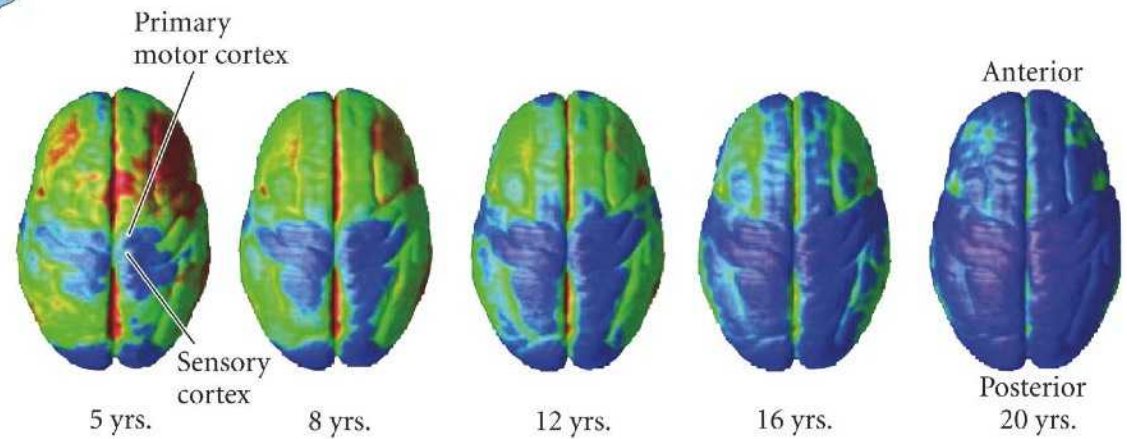
Morfologia de um neurônio



Mielinização no sistema nervoso periférico e central



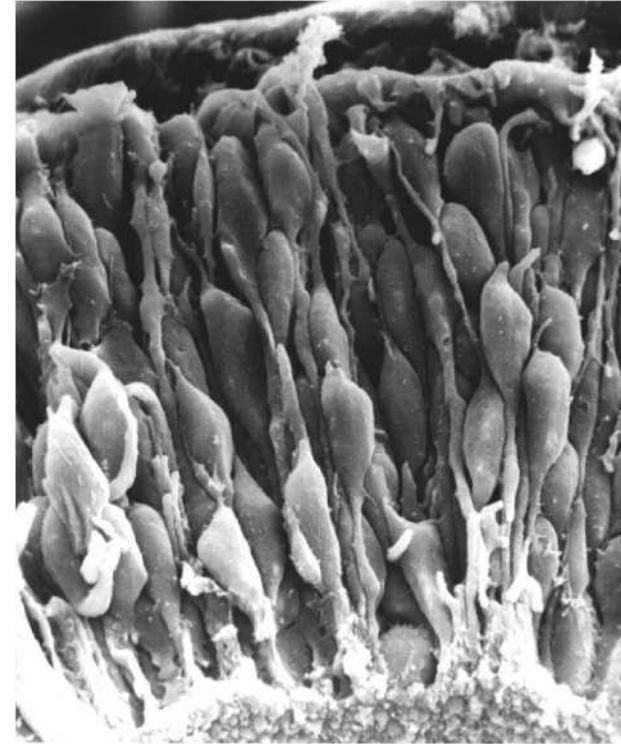
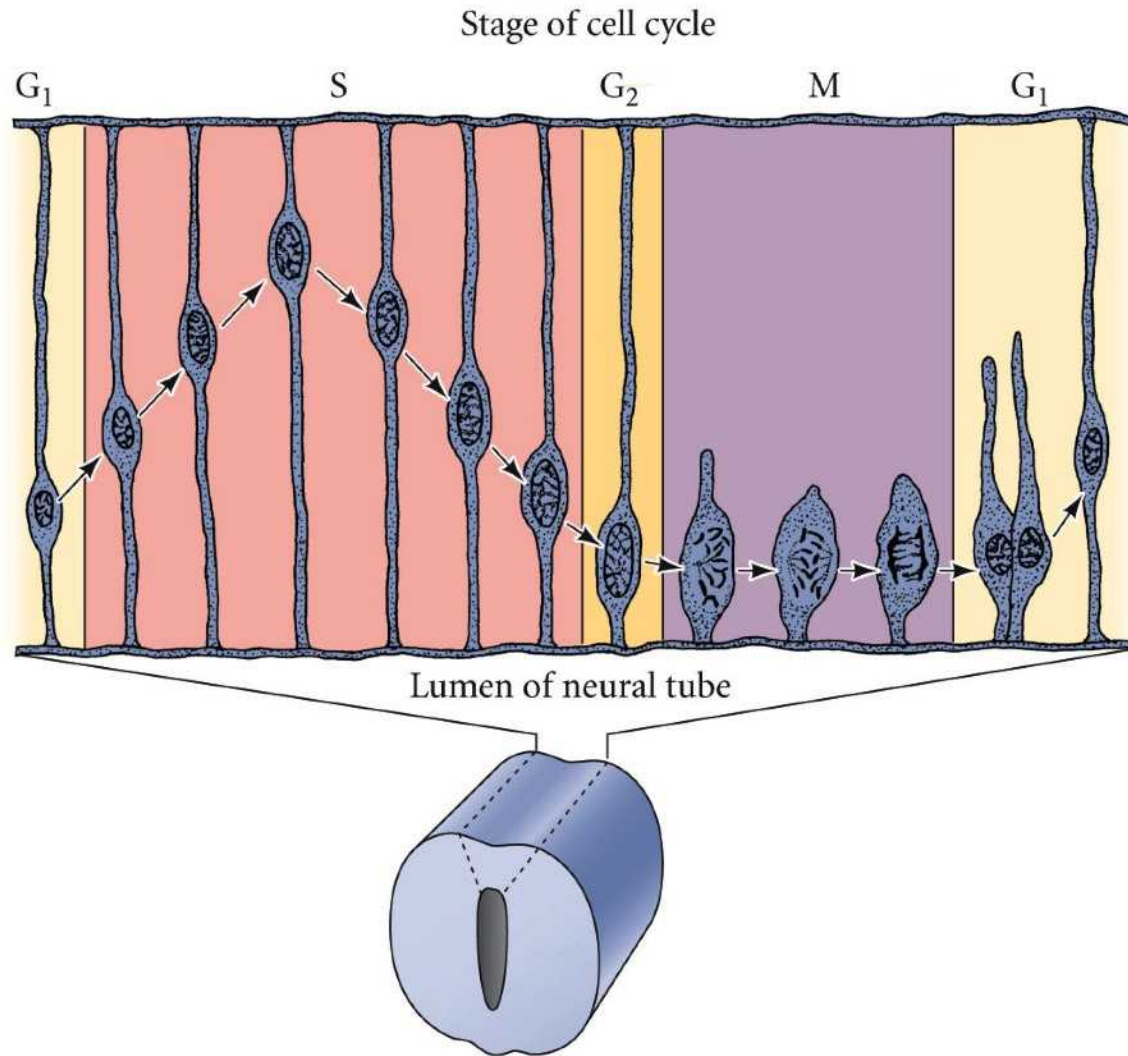
Os oligodendrócitos contribuem com a milinização no SNC, enquanto as células de Schwann contribuem no SNP.



Veia do lado direito o grão de mielinização que acontece durante a

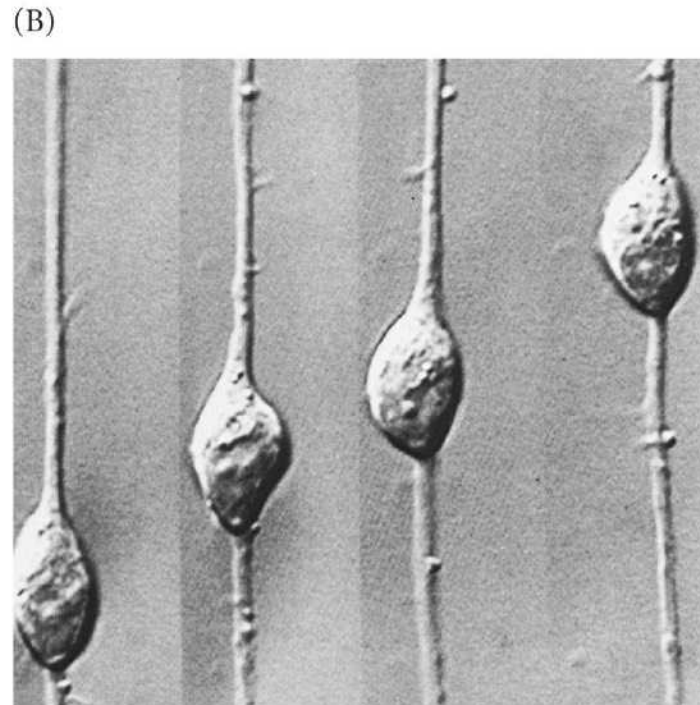
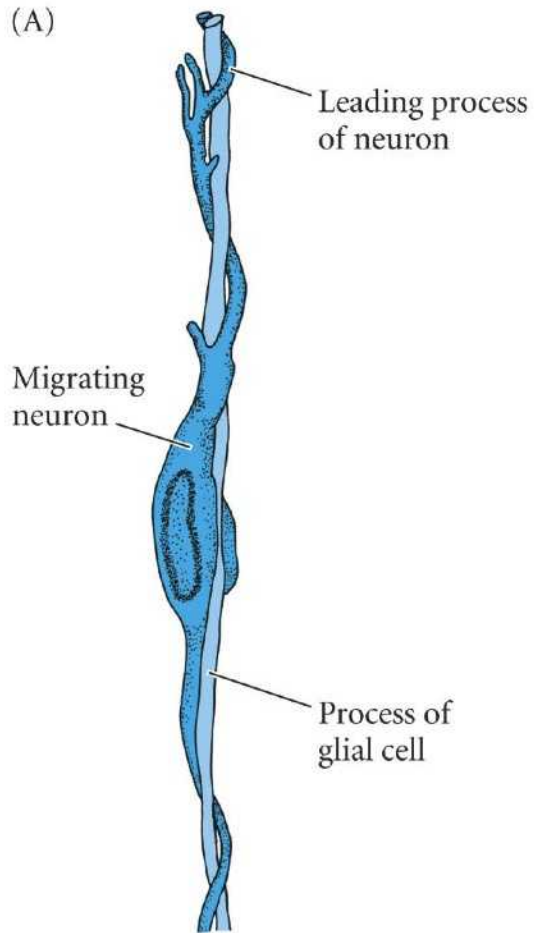


Neuroepitelio germinativo do tubo neural



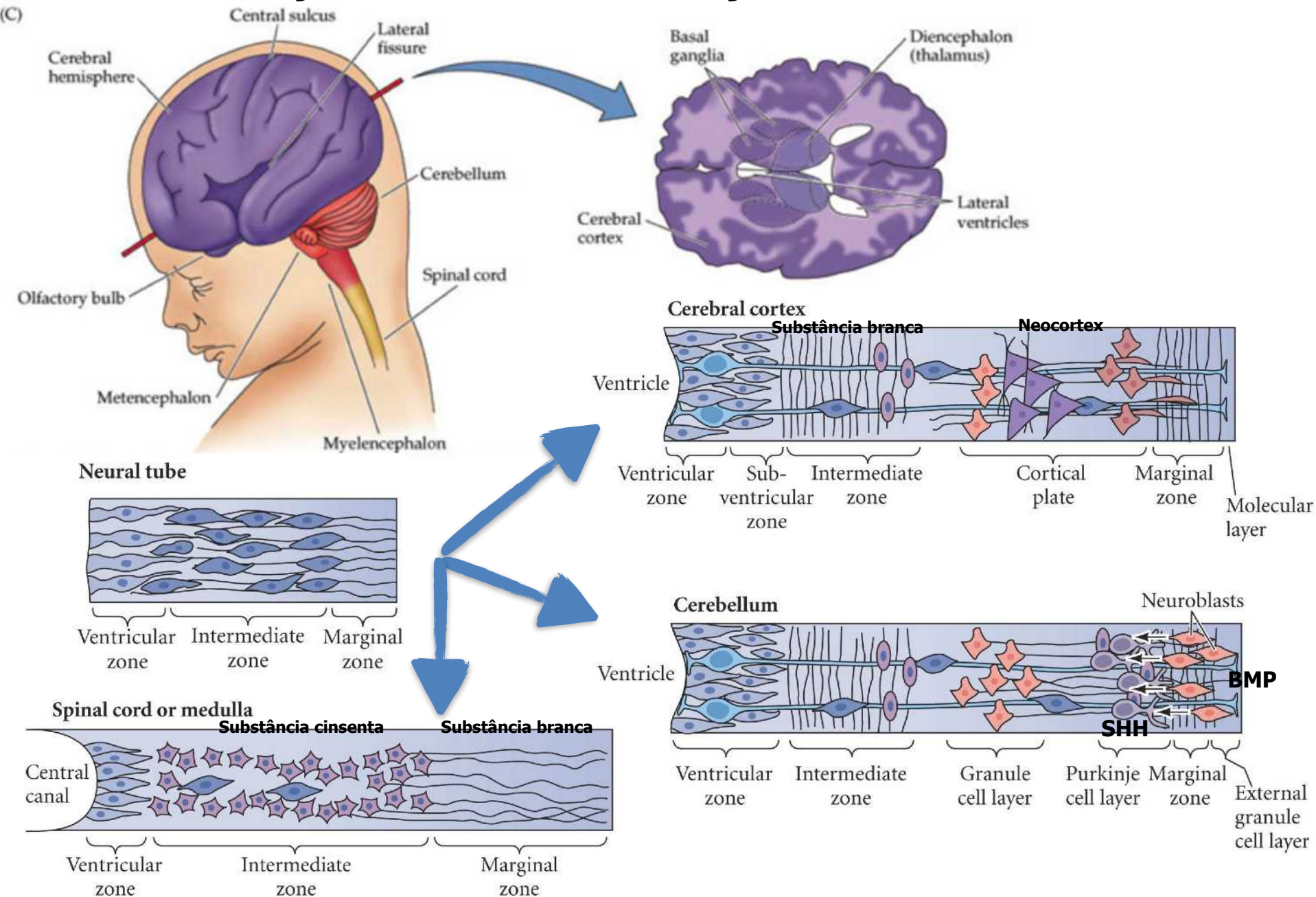
Neuroblastos (células tronco epiteliais) proliferam na camada mais ventricular do tubo neural

Interação glia neurônio

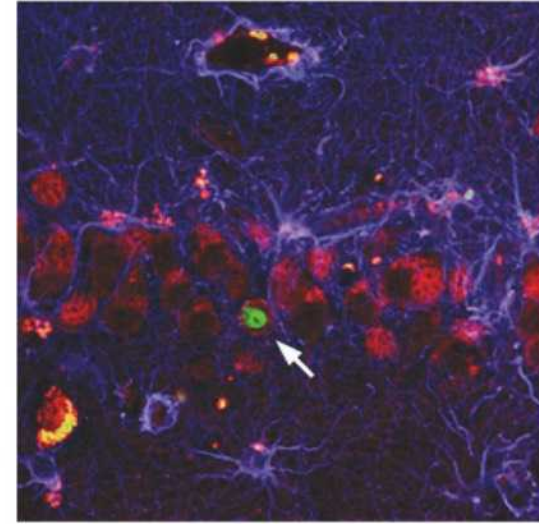
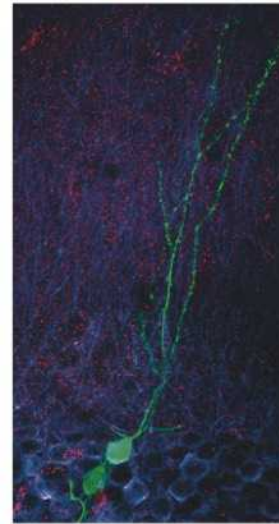
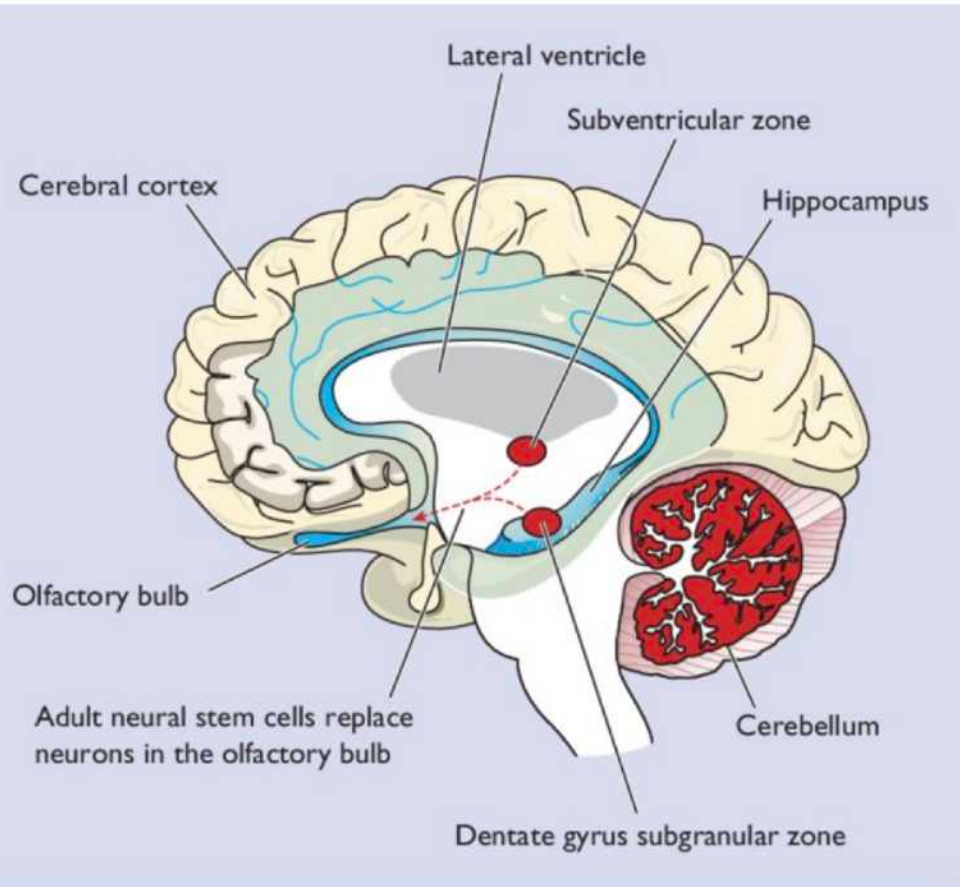


Estratificação e diferenciação neuronal no SNC

(C)



Células tronco multipotentes no cerebro humano



Ekonomou et al. 2008

Derivativos da ectoderme

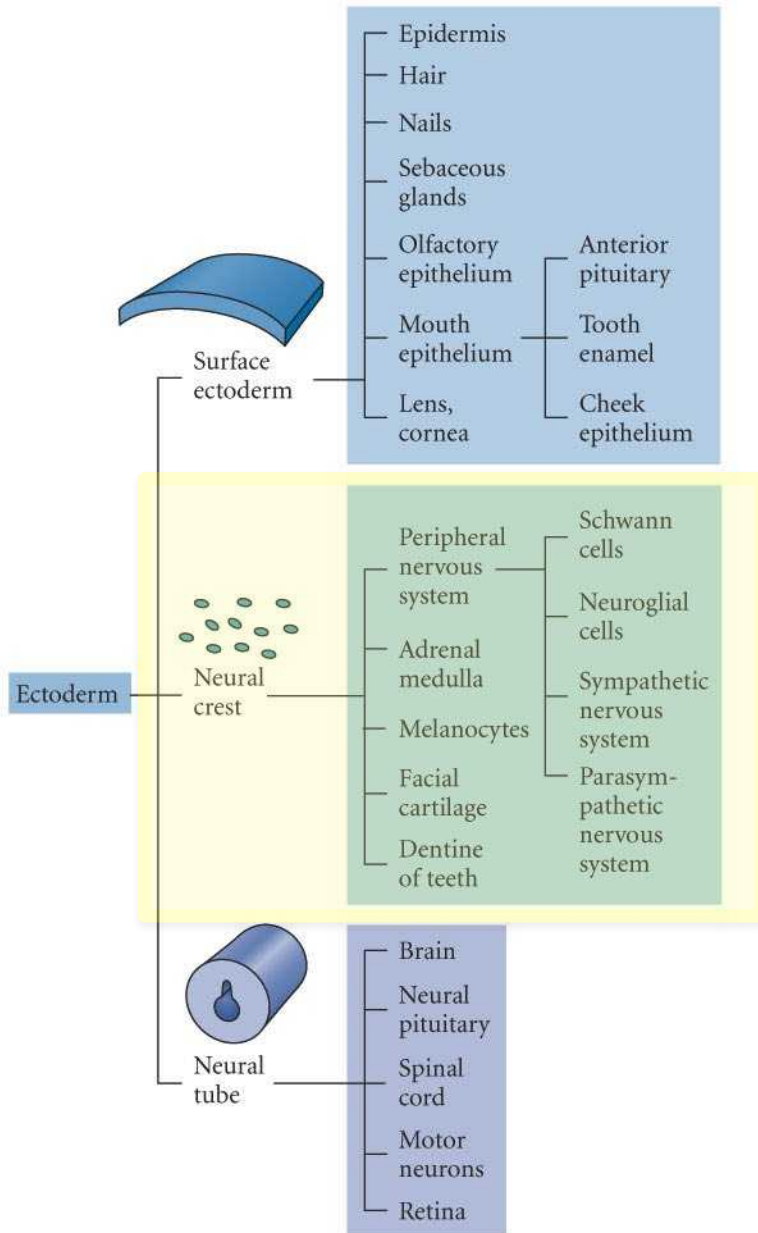


TABLE 13.1 Some derivatives of the neural crest

Derivative	Cell type or structure derived
Peripheral nervous system (PNS)	Neurons, including sensory ganglia, sympathetic and parasympathetic ganglia, and plexuses Neuroglial cells Schwann cells
Endocrine and paraendocrine derivatives	Adrenal medulla Calcitonin-secreting cells Carotid body type I cells
Pigment cells	Epidermal pigment cells
Facial cartilage and bone	Facial and anterior ventral skull cartilage and bones
Connective tissue	Corneal endothelium and stroma Tooth papillae Dermis, smooth muscle, and adipose tissue of skin, head, and neck Connective tissue of salivary, lachrymal, thymus, thyroid, and pituitary glands Connective tissue and smooth muscle in arteries of aortic arch origin

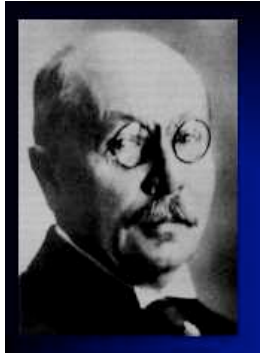
Source: After Jacobson 1991, based on multiple sources.

História da Crista Neural



Wilhelm His (Basel 1831-1904), fundador da histologia e do micrótomo

1868 descreve a crista neural como "Zwischenstrang" entre a placa neural e a ectoderme não neural, e a chamo de crista ganglionar.



Sven Hörstadius (Estocolmo 1898-1996), estabelece o termo morfógenos

1950 faz uma grande revisão da crista neural em anfíbios



James Weston (nascido nos EUA) e Par Chibon (nascido em França, sem foto)

Nos anos 1960s usam isótopos radioativos em galinha (Weston) e em salamandra (Chibon) para descobrir diferentes destinos de células da crista neural.

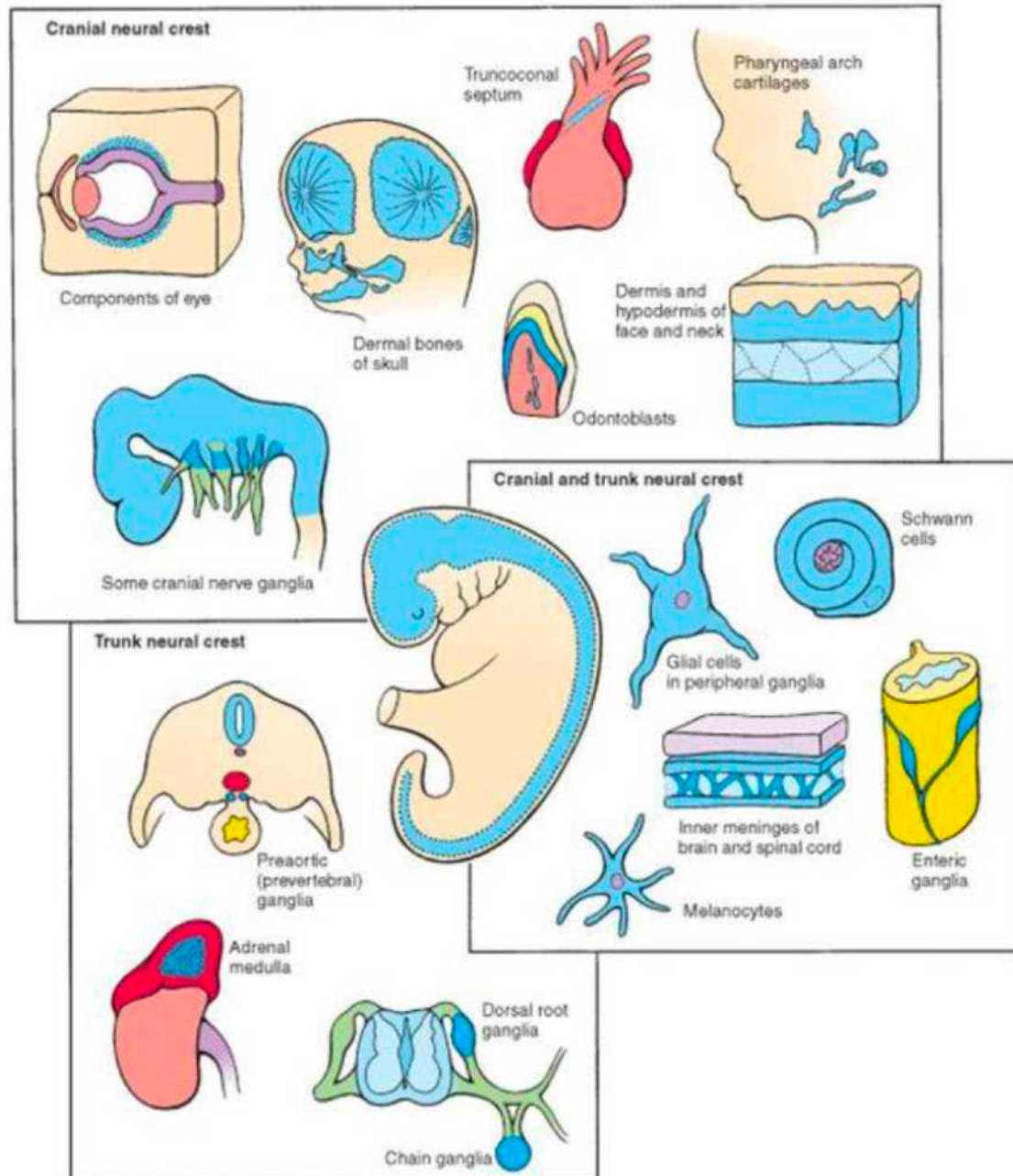
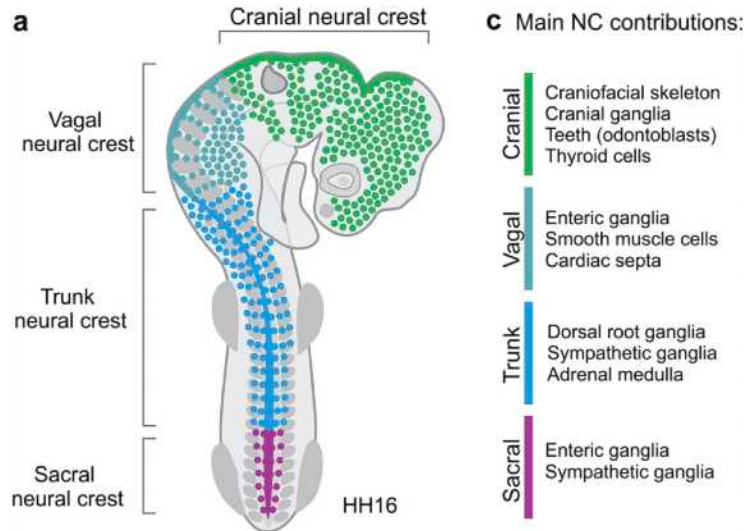


Nicole Le Dourin (nascida em França)

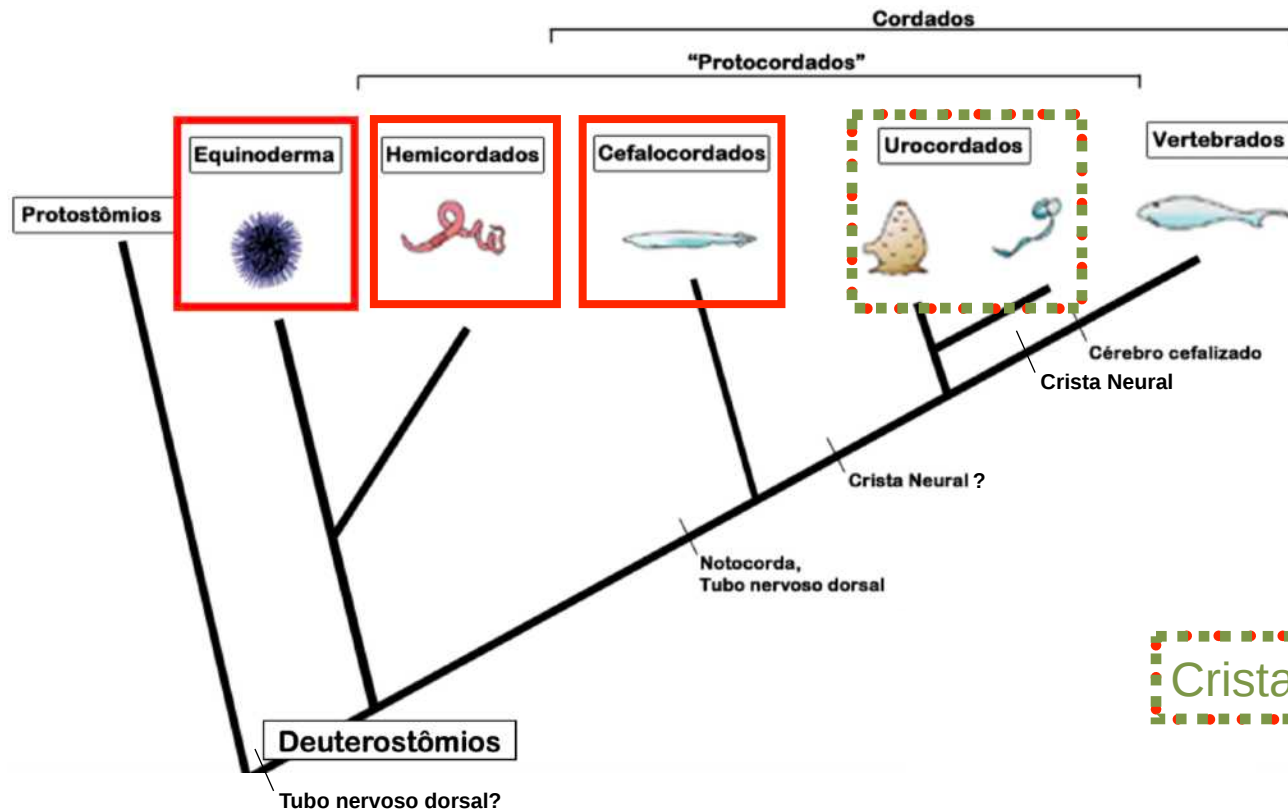
Nos anos 1960s usou isótopos radioativos e desenvolveu a técnica de quimeras codorna/galinha para acompanhar os destinos celulares da crista neural.

Milestone 2 (1929): Taking a leaf from the book of cell f

Derivados da Crista Neural



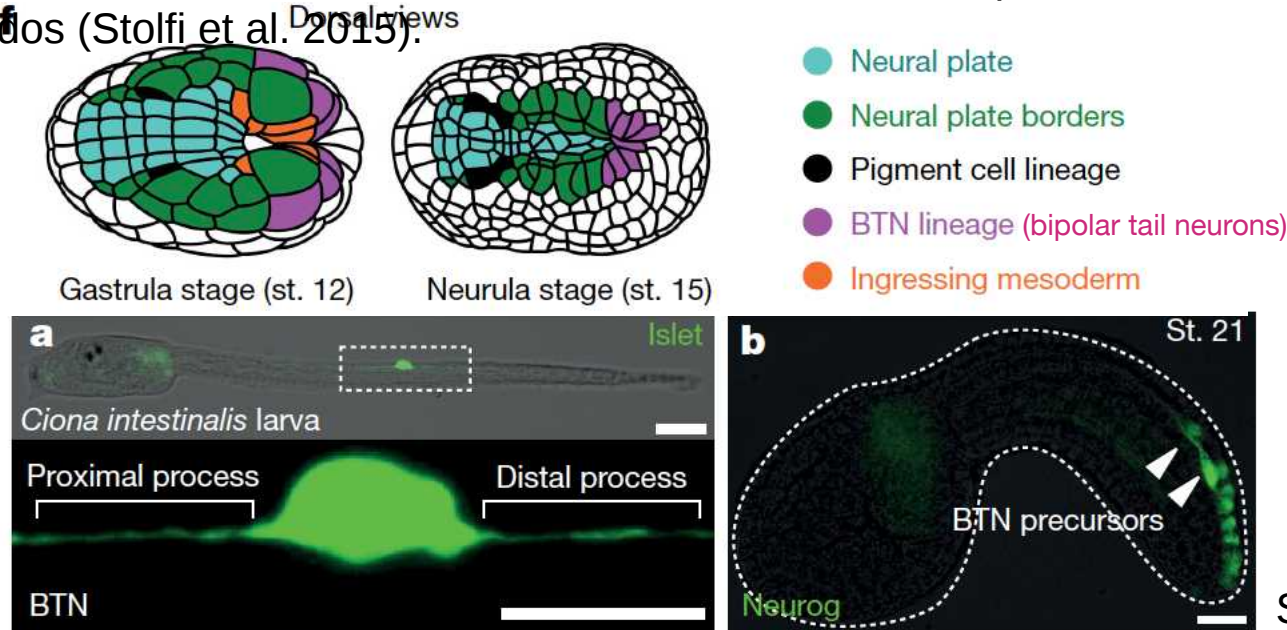
Origens evolutivas da neurulação e crista neural em deuterostômios



'Células semelhantes à crista neural' em ascídias

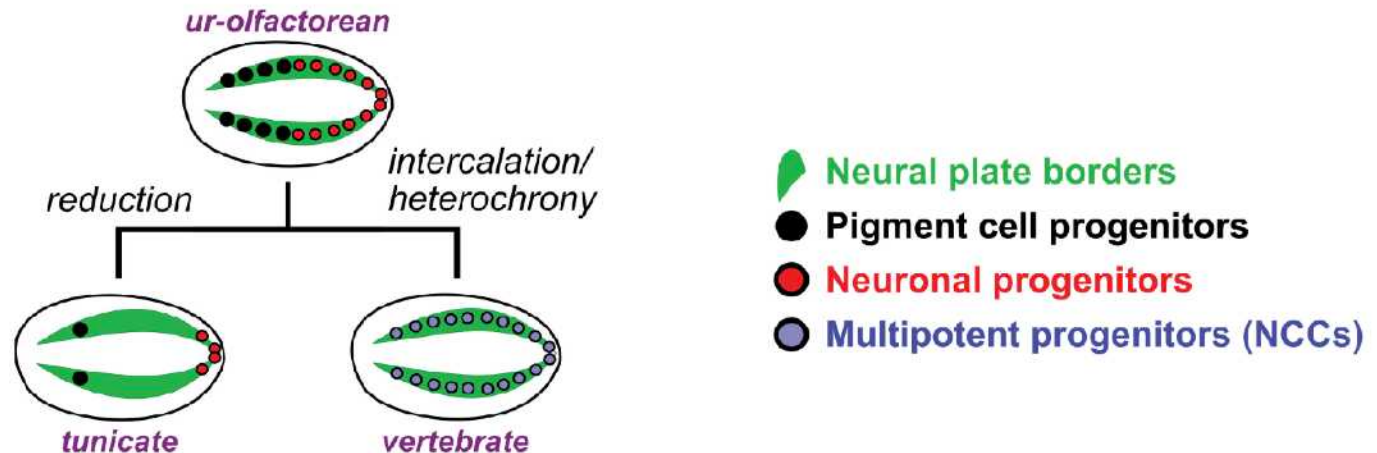
Um grupo de células laterais do tronco que expressam o marcador de crista neural HNK-1 foram reportadas em ter a capacidade migratória (Jeffery et al. 2008).

As ascídias contêm células na borda da placa neural que se diferenciam em destinos semelhantes às células da crista neural, mas não tem a multipotencialidade da crista de vertebrados (Stolfi et al. 2015).

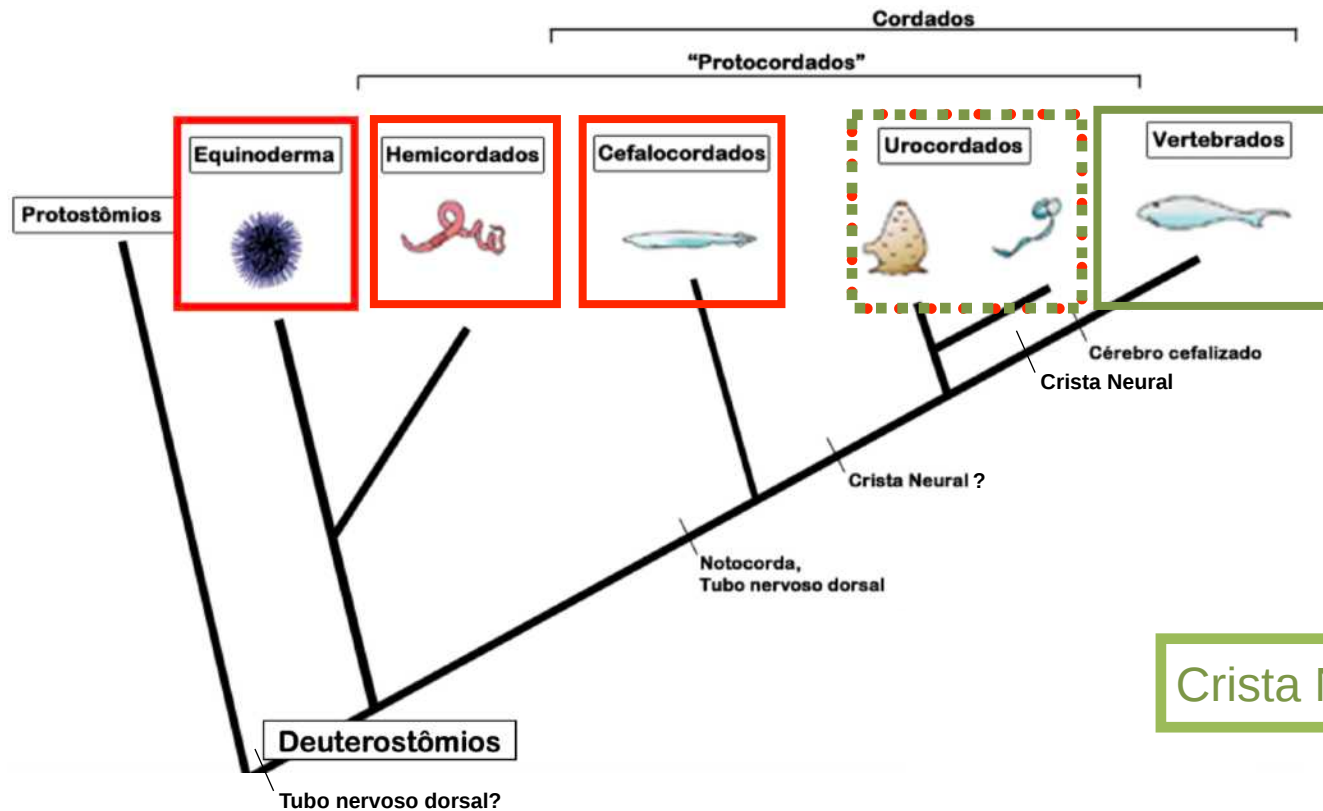


Stolfi et al., 2015

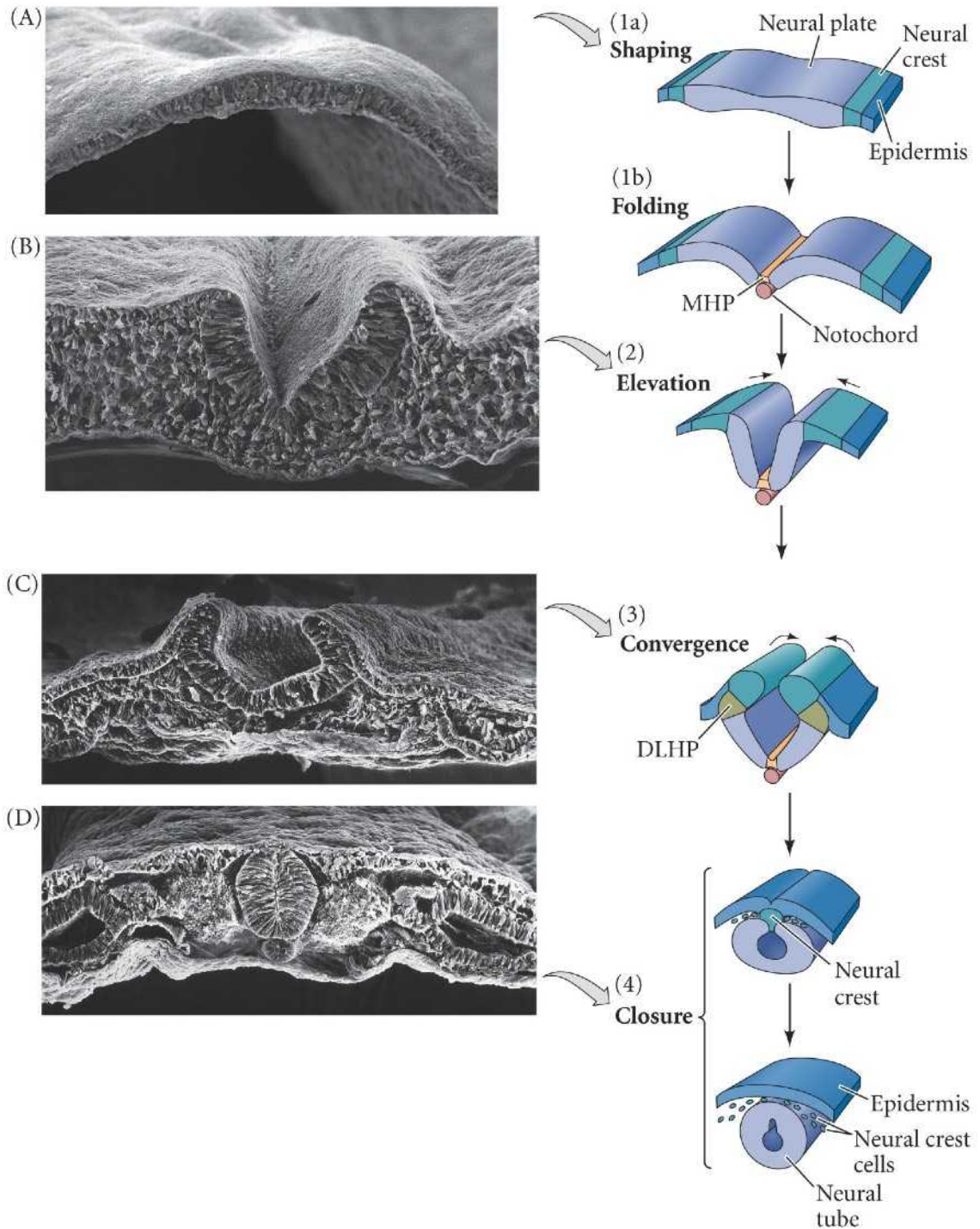
Modelo da evolução da crista neural em vertebrados:



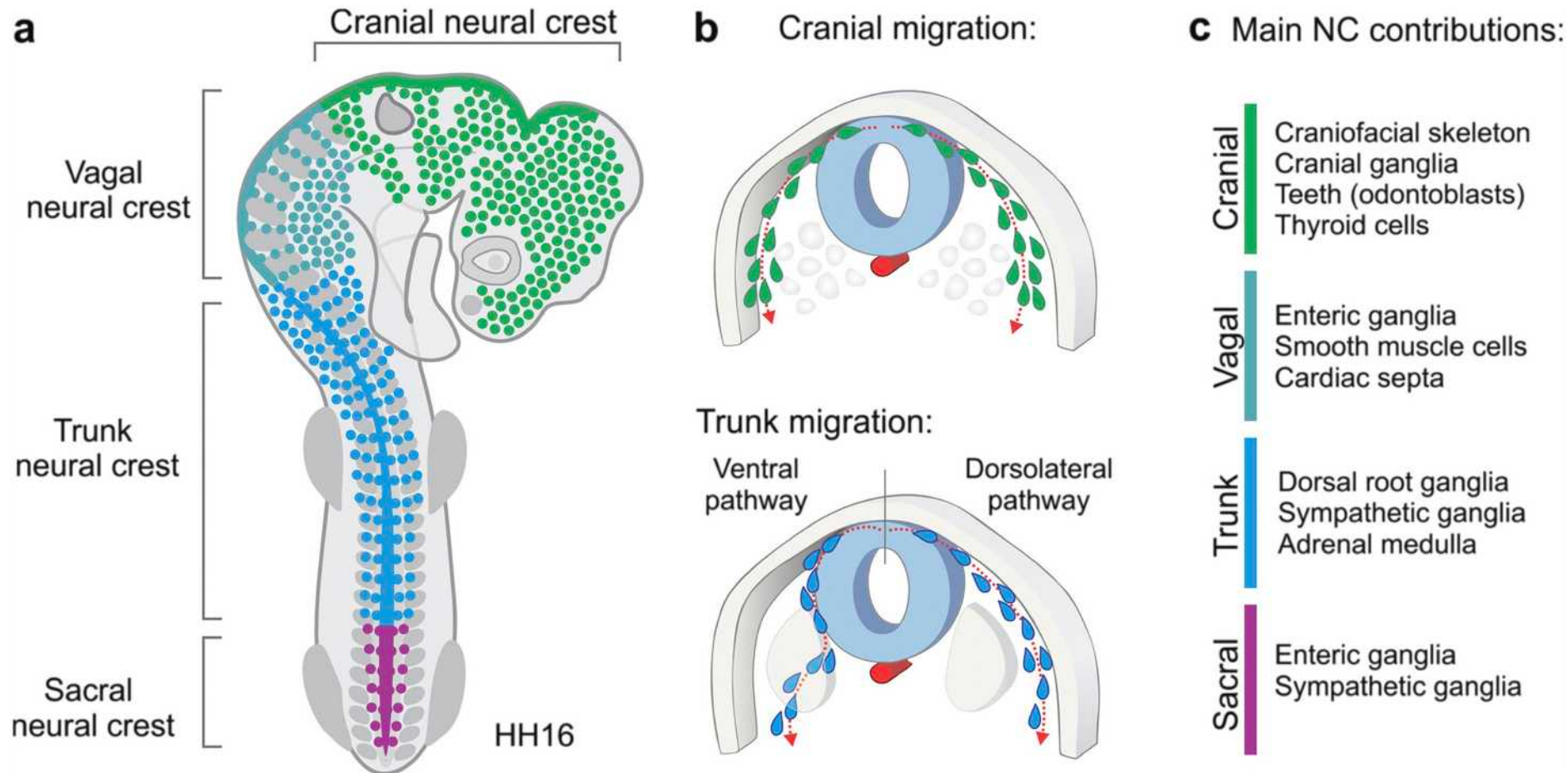
Origens evolutivas da neurulação e crista neural em deuterostômios



A Crista Neural: origem embrionário



A Crista Neural: migração e derivados



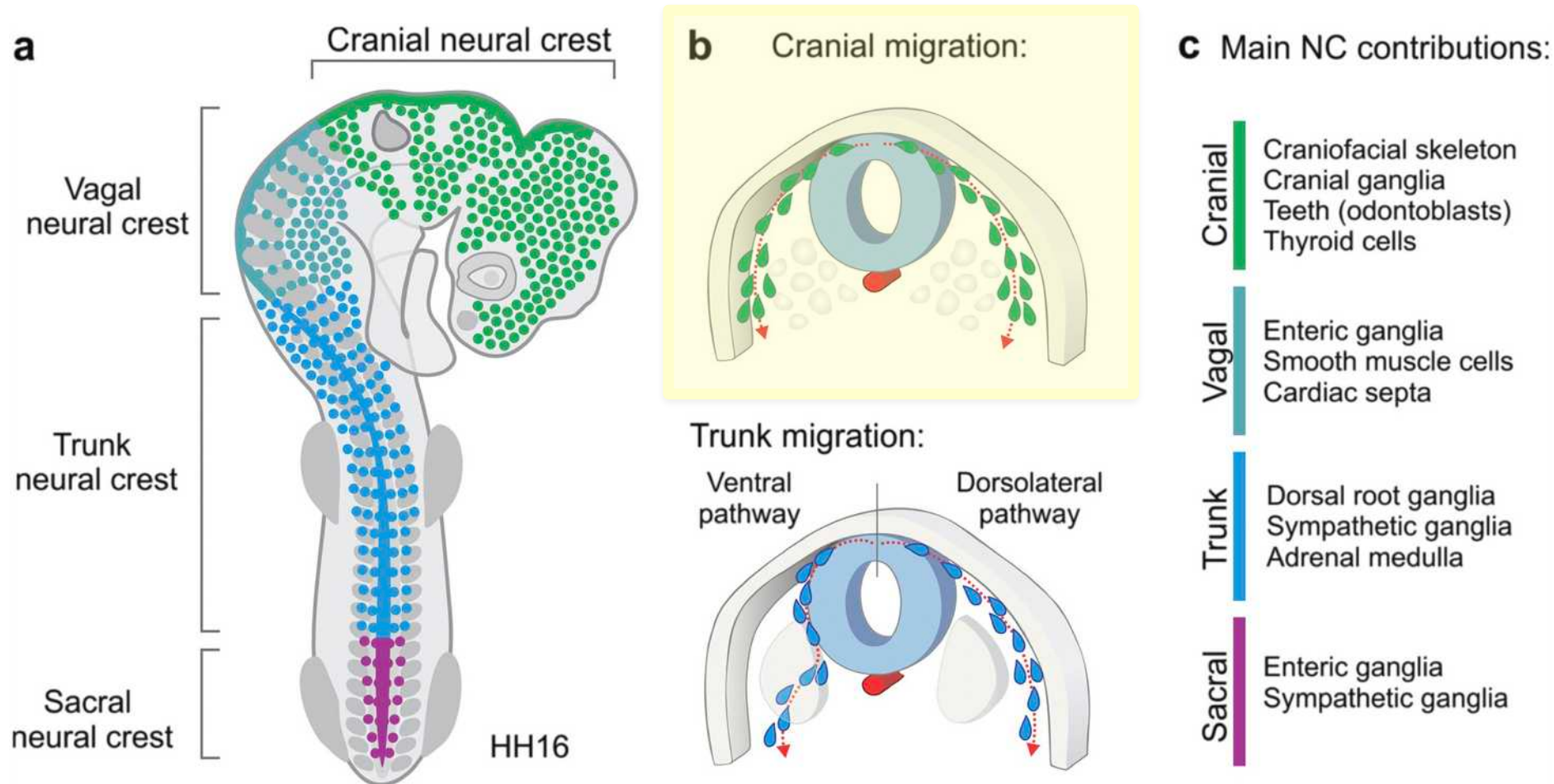
Crista neural craniana - cartilagem, osso, neurônios cranianos, glia e tecido conjuntivo da face

Crista neural cardíaca - melanócitos, neurônios da cartilagem e tecidos conjuntivos

Crista neural do tronco - gânglios contendo neurônios sensoriais, gânglios simpáticos, medula adrenal, neurônios ao redor da aorta

Crista neural sacral - gânglios contendo neurônios sensoriais e simpáticos

A Crista Neural: migração e derivados



Crista neural craniana - cartilagem, osso, neurônios cranianos, glia e tecido conjuntivo da face

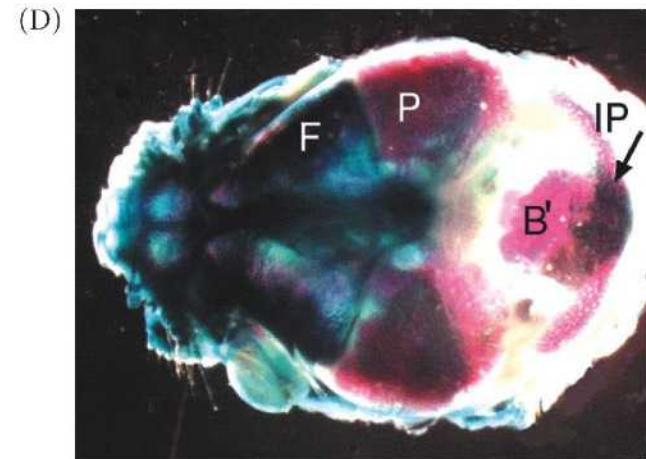
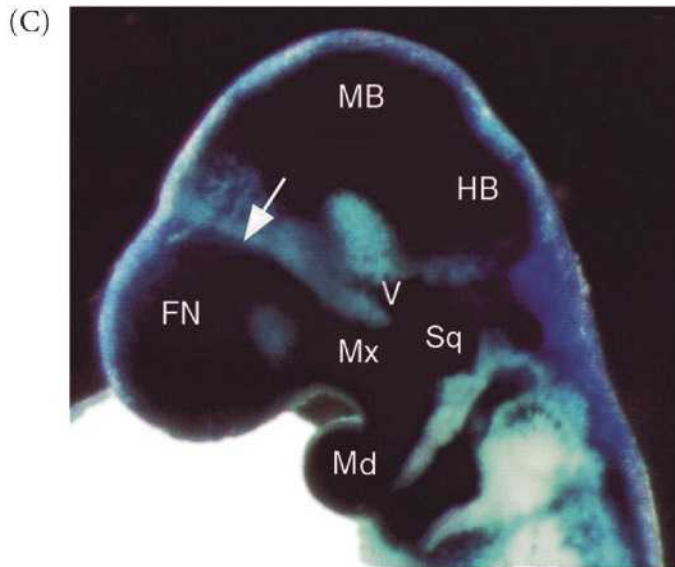
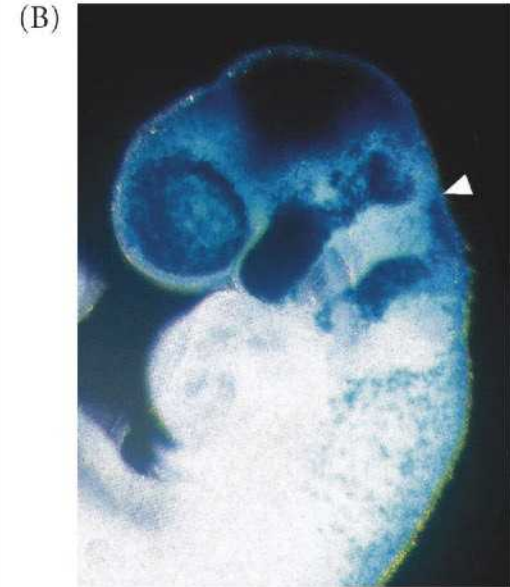
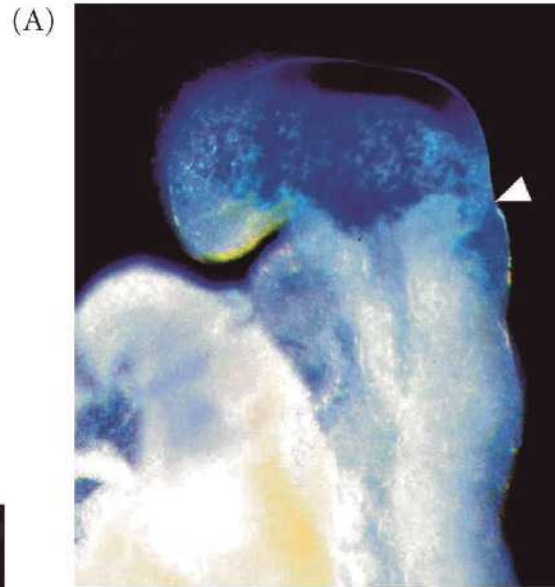
Crista neural cardíaca - melanócitos, neurônios da cartilagem e tecidos conjuntivos

Crista neural do tronco - gânglios contendo neurônios sensoriais, gânglios simpáticos, medula adrenal, neurônios ao redor da aorta

Crista neural sacral - gânglios contendo neurônios sensoriais e simpáticos

A Crista Neural: migração craniana

Células da crista neural de camundongo, marcando a expressão de β -galactosidase



FN, frontal nasal process

MB, midbrain

HB, hindbrain

Mx, maxilla

Md, mandible

Sq, squamosal bone

F, frontal bone

P, parietal

B, mineralized bone

IP, interparietal bone

V, trigeminal ganglion

FN, frontal nasal process

B, midbrain

HB, hindbrain

Mx, maxilla

Md, mandible

Sq, squamosal bone

F, frontal bone

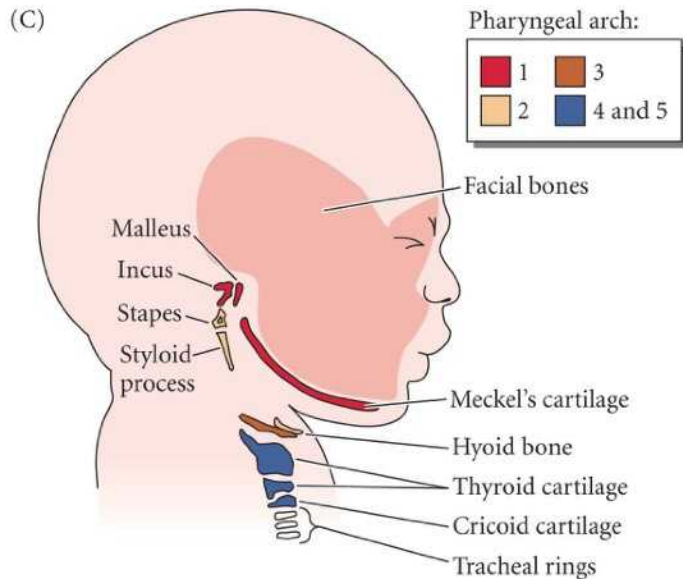
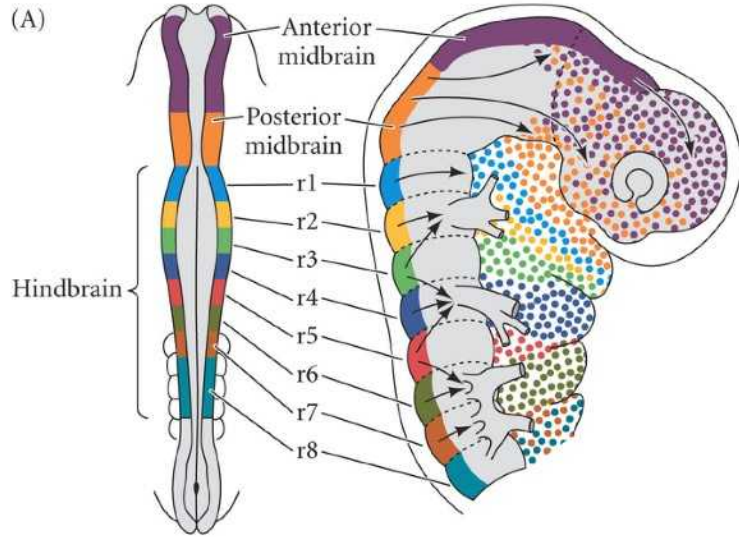
P, parietal

B, mineralized bone

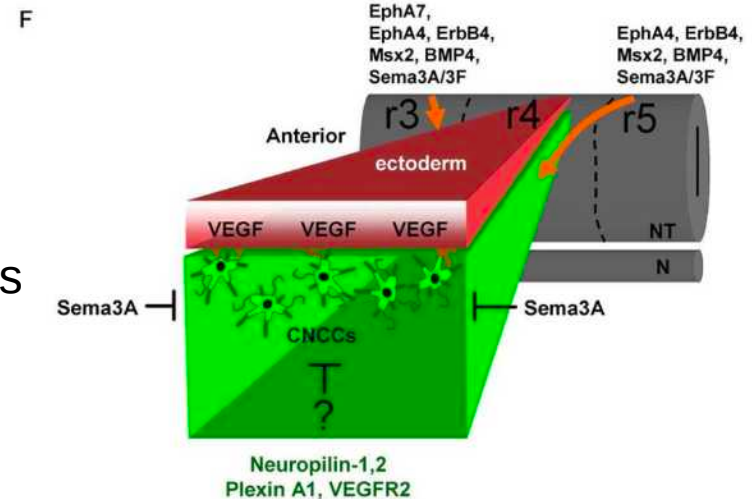
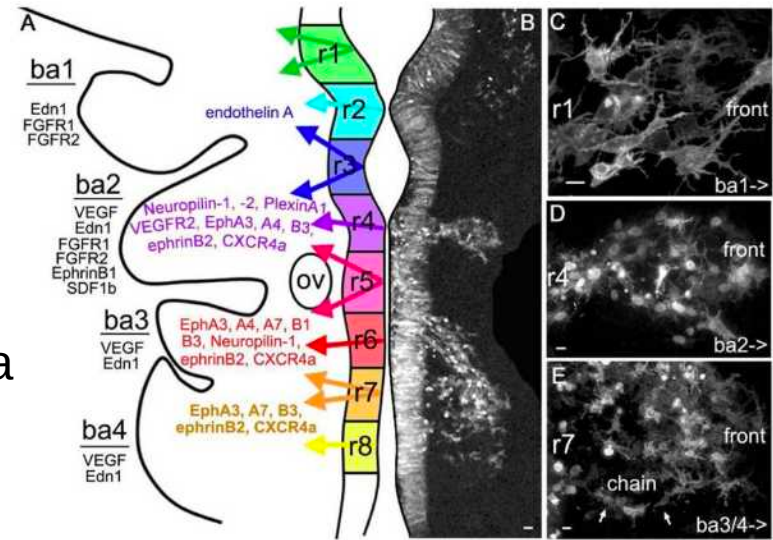
IP, interparietal bone

V, trigeminal ganglion

A Crista Neural: migração craniana



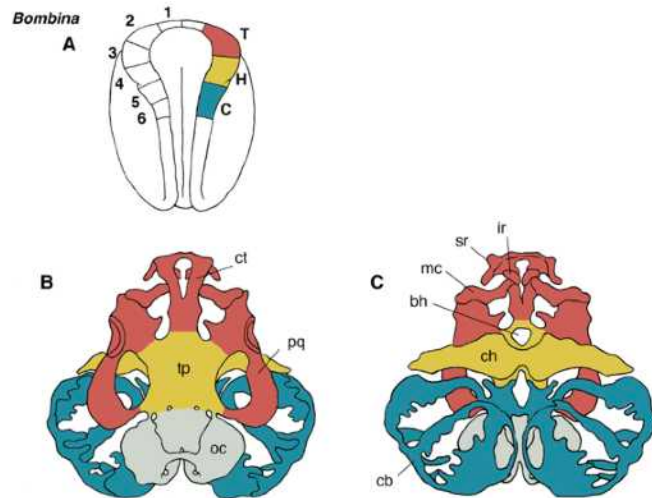
Células da crista neural craniana estão espacialmente distribuídas ao longo do eixo rostrocaudal (A->P) e migram longas distâncias desde a região dorsal do tubo neural até a cabeça e arcos branquiais.



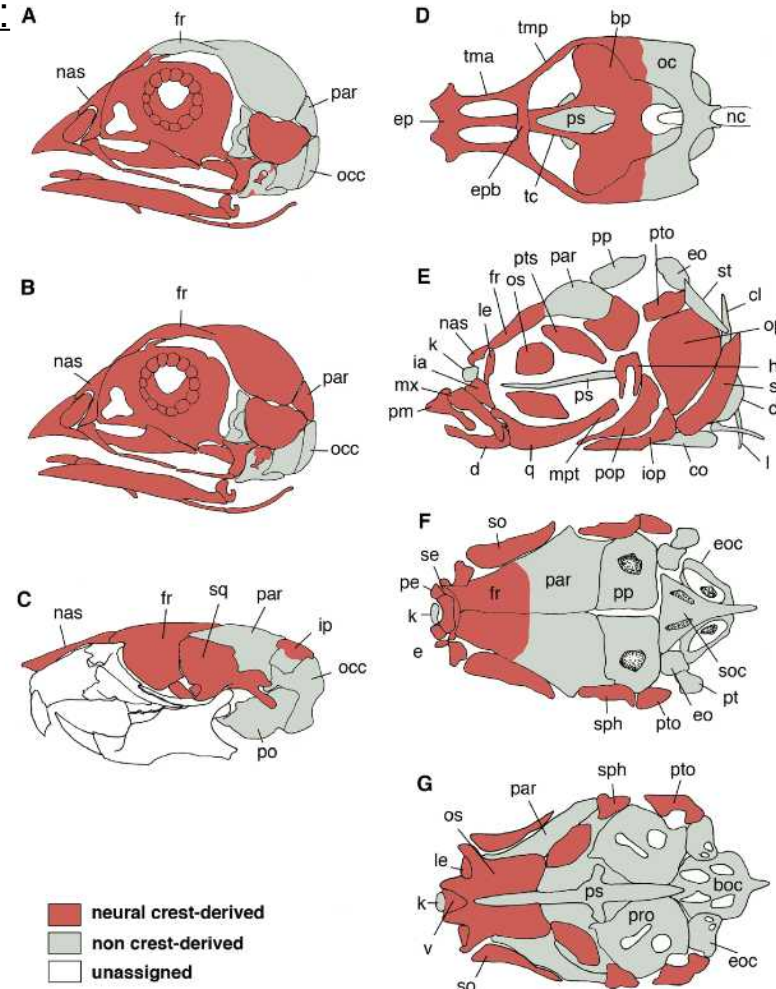
Kulesa et al. 2011

Derivado craniofaciais da crista neural em vertebrados

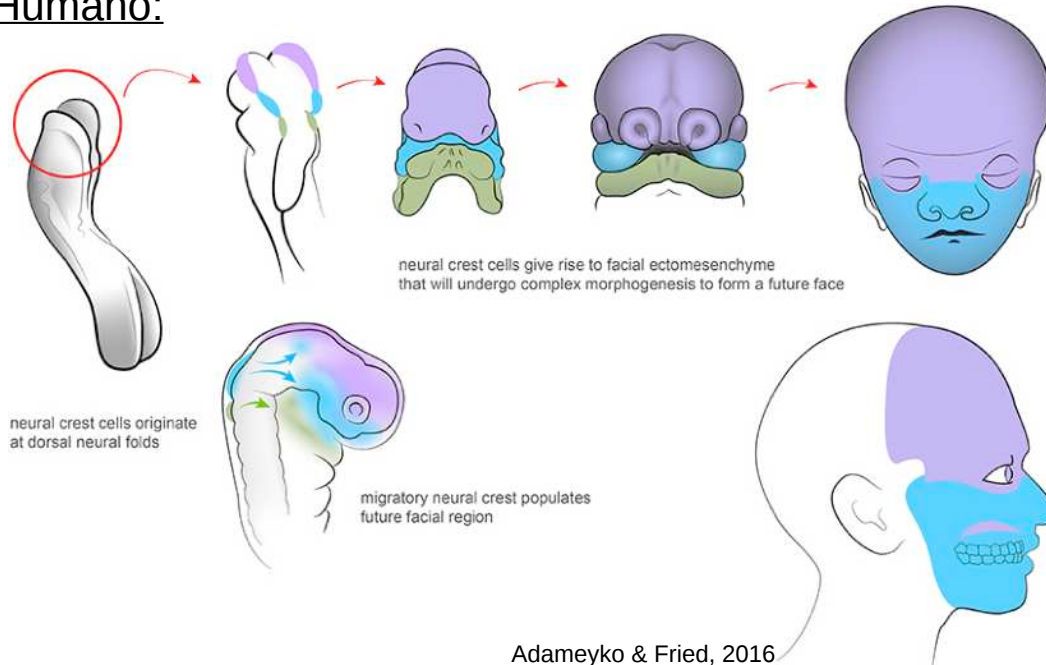
Sapo:



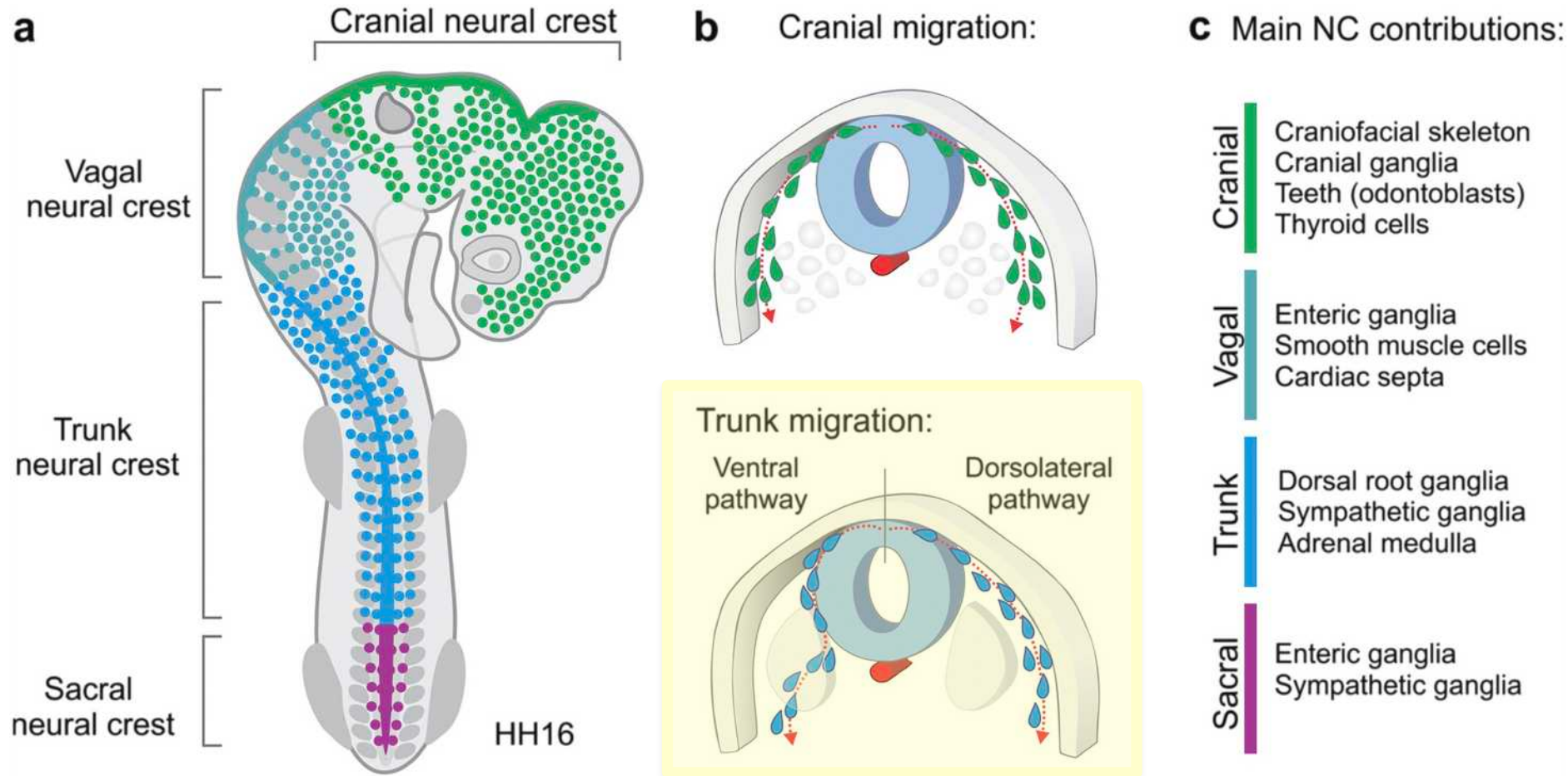
Ave:



Humano:



A Crista Neural: migração e derivados



Crista neural craniana - cartilagem, osso, neurônios cranianos, glia e tecido conjuntivo da face

Crista neural cardíaca - melanócitos, neurônios da cartilagem e tecidos conjuntivos

Crista neural do tronco - gânglios contendo neurônios sensoriais, gânglios simpáticos, medula adrenal, neurônios ao redor da aorta

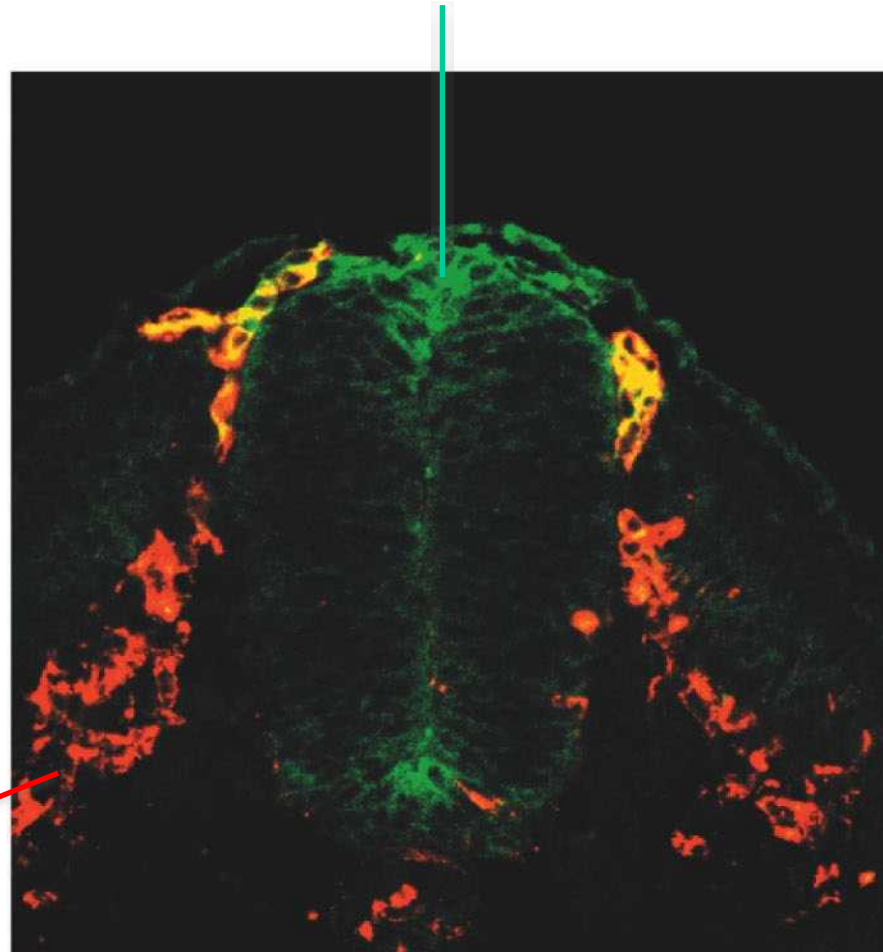
Crista neural sacral - gânglios contendo neurônios sensoriais e simpáticos

A Crista Neural: migração no tronco

RhoB - polimeriza a actina para estabelecer o citoesqueleto e microfilamentos para migração

RhoB

HNK-1



HNK-1 marca células da crista neural em migração

A Crista Neural: migração no tronco

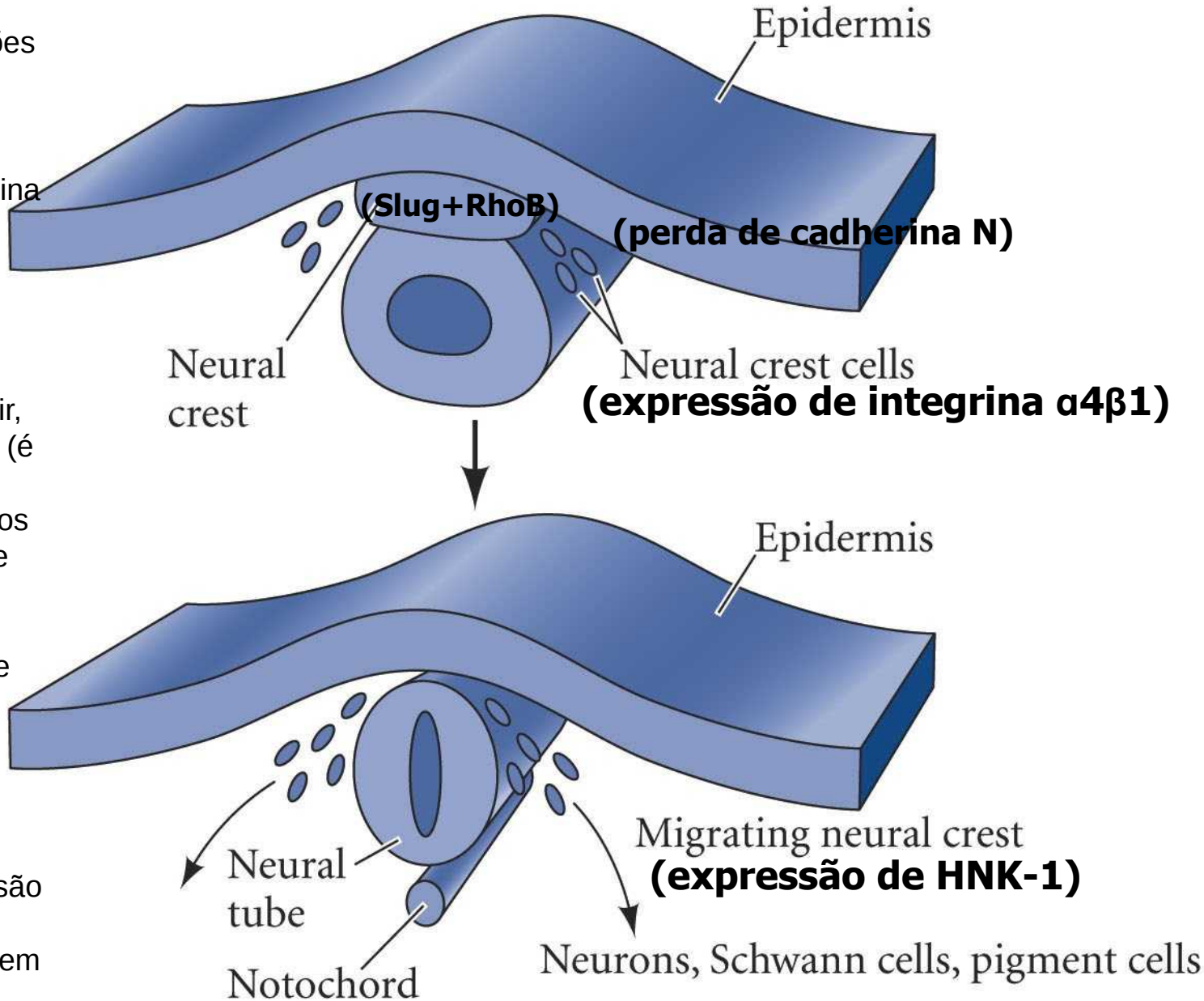
Slug - dissocia as junções celulares compactas do epitélio da crista neural

RhoB - polimeriza a actina para estabelecer o citoesqueleto e microfilamentos para migração

Caderina N - ao diminuir, as células se dissociam (é re-expressa com agregação para formar os gânglios da raiz dorsal e simpática)

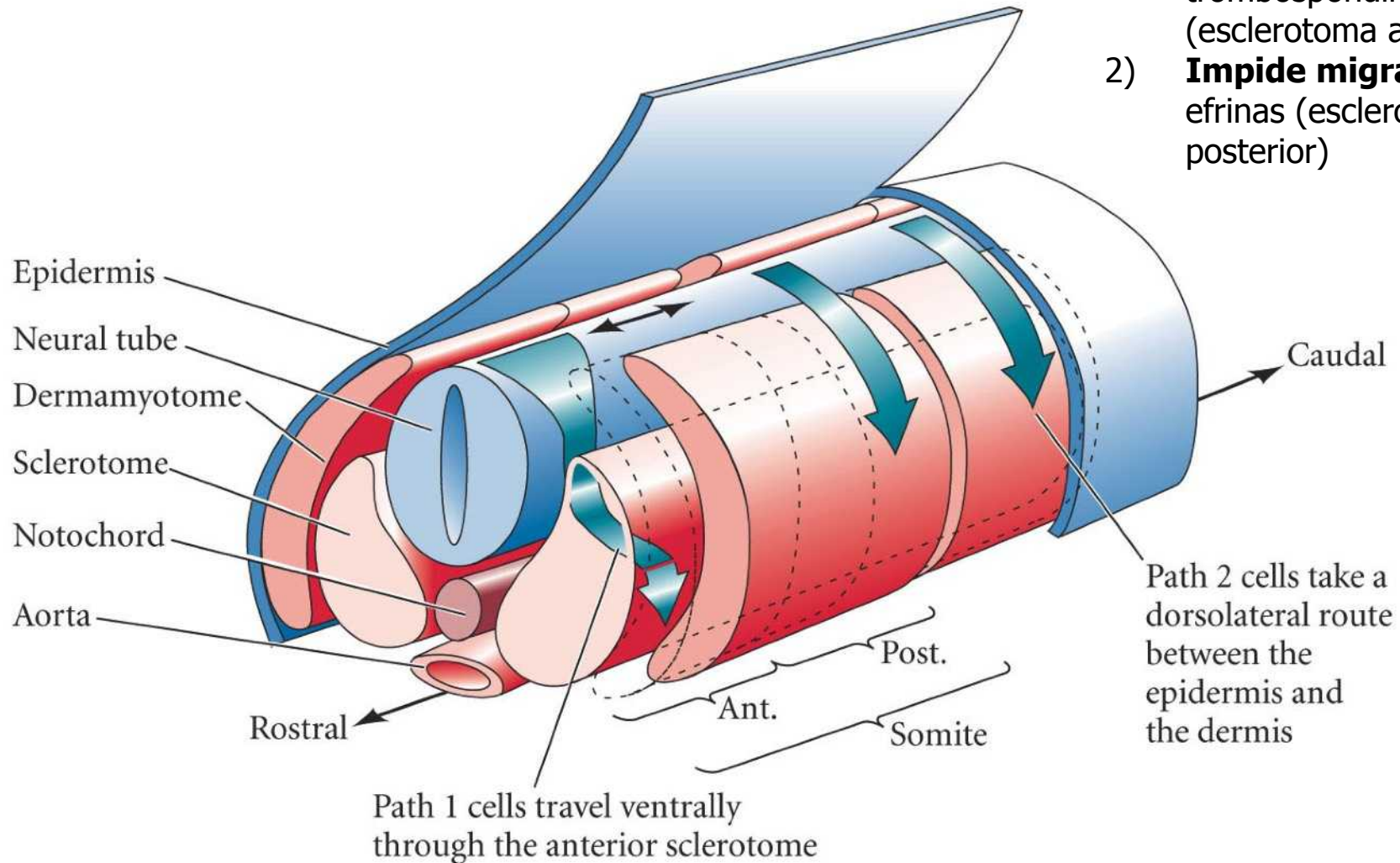
$\alpha 4\beta 1$ regula a adesão e migração de células da crista neural de longo prazo em moléculas de matriz extracelular

HNK-1 proteína de adesão celular que marca as células da crista neural em migração

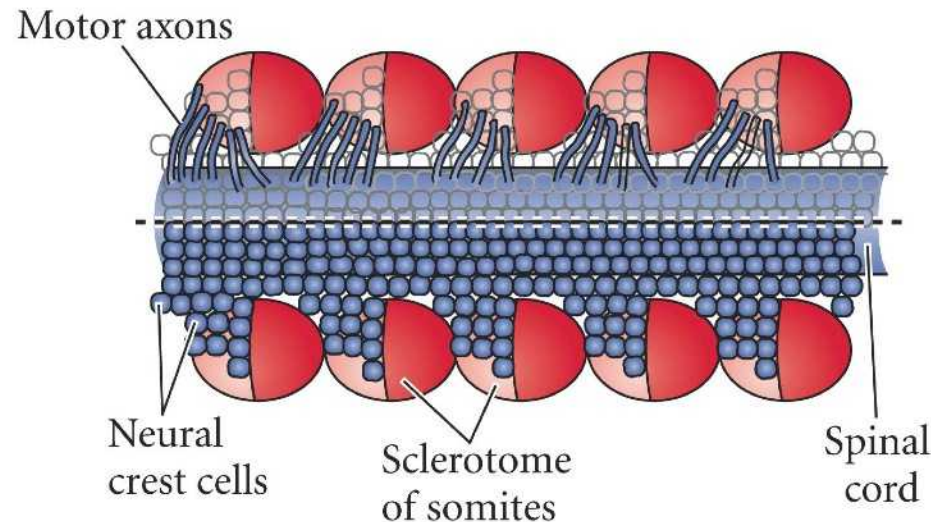
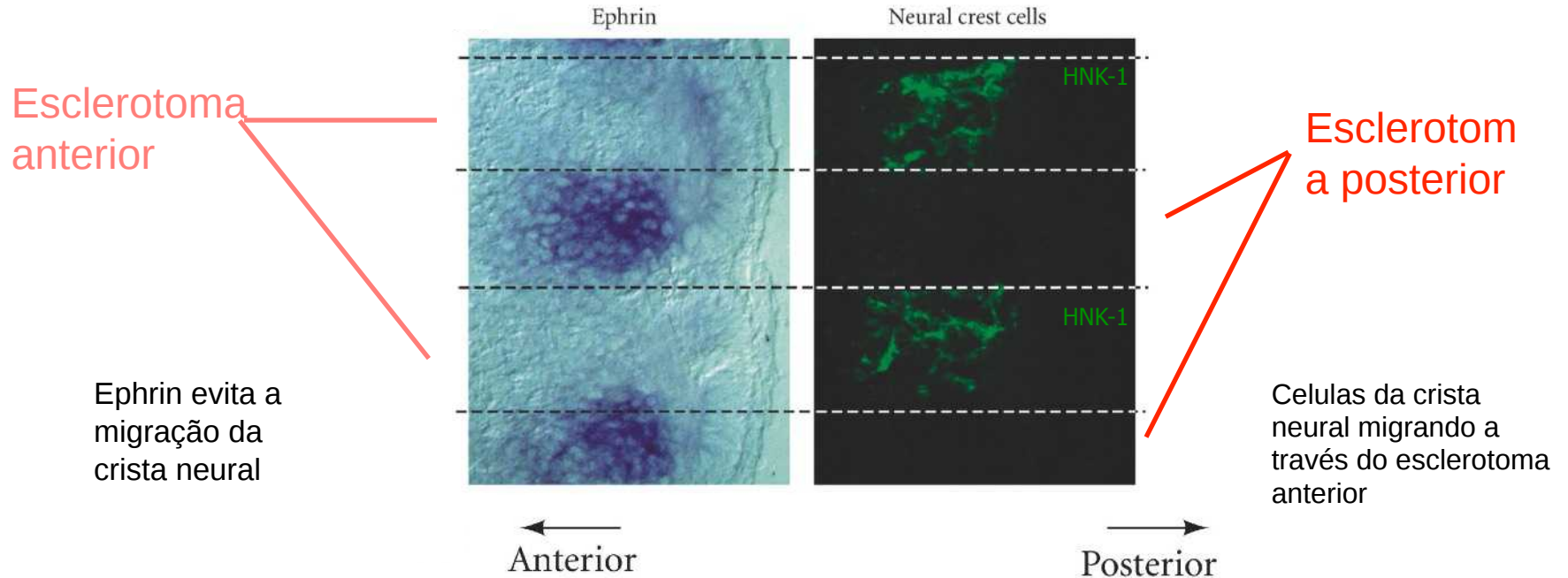


A Crista Neural: migração no tronco

- 1) **Promueve** migración: fibronectina, laminina, tenascina, colágeno y proteoglicanos, trombospondina (esclerotoma anterior)
- 2) **Impide** migración: efrinas (esclerotoma posterior)



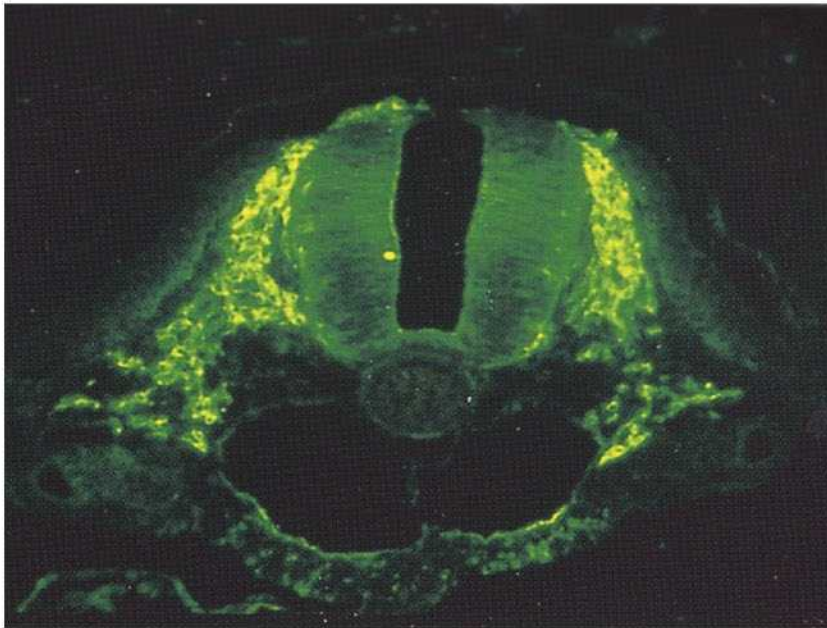
A Crista Neural: migração no tronco



A Crista Neural: migração no tronco

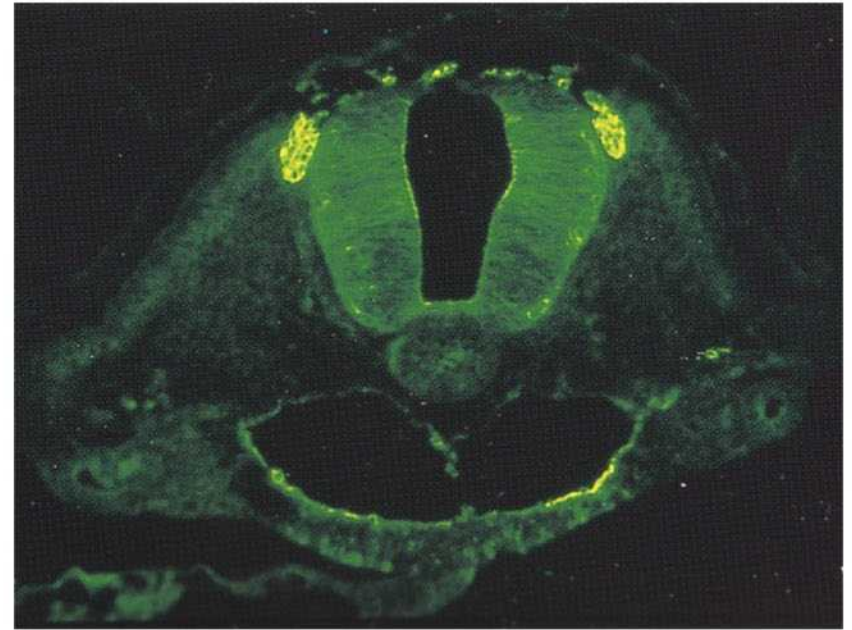
HNK-1 (amarillo)

Anterior: extensive migration



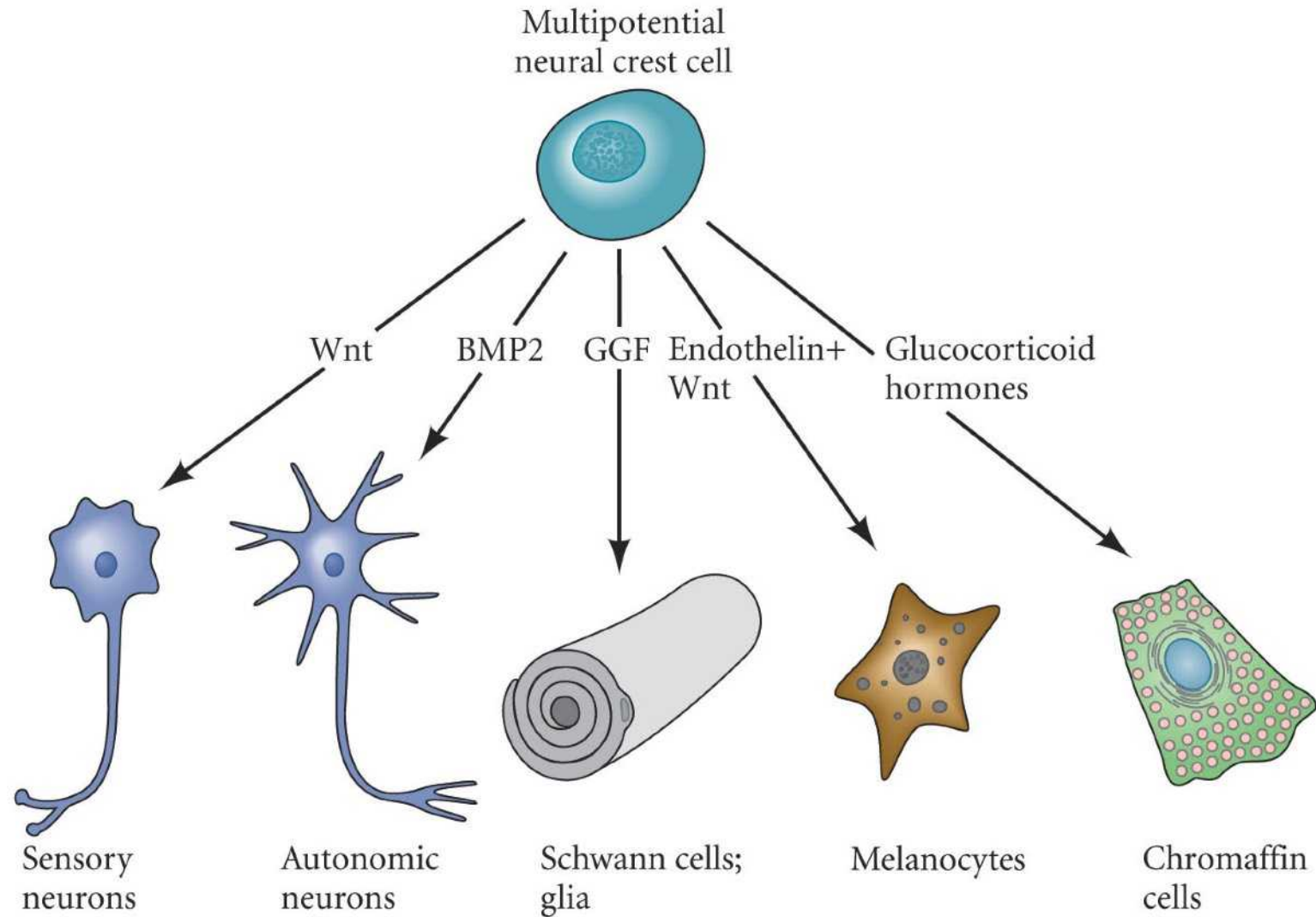
Rota 1: Crista neural migra ventralmente a través do esclerotoma na região anterior do somita

Posterior: no migration



Rota 1: Crista neural migra dorsalmente acima do dermamiotoma na região posterior do somita

A Crista Neural: células multipotentes



Fatores parácrinos encontrados no ambiente durante a migração determinaram o destino da célula da crista neural que é multipotente.

Conclusões

- Aspectos comparativos do desenvolvimento neural em equinodermos e hemicordados: (a) em equinodermos a neurogênese acontece em regiões específicas da ectoderme e os neurônios passam por uma sequência de diferenciação previsível; (b) em hemicordados eventos morfológicos semelhantes à neurulação acontecem na região do colarinho e são induzidos pela borda dorsal da endoderme (em ausência de notocorda).
- Os passos da neurulação primária: i. indução da placa neural, ii. formação da placa neural, iii. dobramento da placa neural para formar o sulco, iv. fechamento do sulco para formar o tubo neural.
- A neurulação secundária acontece na região lumbar (posterior) por agregação de precursores mesenquimais que formam um tubo sólido, seguida pela abertura da cavidade interior.
- O fechamento da neurulação pode acontecer do lado anterior ao posterior (galinha), ou no meio expandido o fechamento da dobradiça para os dois lados (mamíferos).
- O eixo DV do tubo neural determina regiões que induzem neurônios sensoriais do lado dorsal e neurônios motores do lado ventral (sinais de indução: BMP, shh).
- O eixo AP do tubo neural determina as distintas regiões do cérebro e a medula espinhal (sinais de indução: Wnts, FGF, RA do lado posterior; e expressão gênica de fatores de transcrição, incluindo genes Hox)
- O SNC se regionaliza e forma camadas de diferenciação neuronal.
- Células *semelhantes* a crista neural estão localizados na borda da placa neural em tunicados (ascídias).
- A crista neural se origina na borda da placa neural e dependendo da região no eixo AP, as contribuições da crista são numerosas: esqueleto, dentes, células tiróides, musculatura, gânglios, etc.
- As células da crista neural tem a capacidade de migrar distâncias longas por meio de sinais complexas.