Sistema Respiratório

Embriologia do Sistema Respiratório

Parte II - Mecanismos de ramificação; Principais malformações.

Conteúdo

Parte I

- Formação da cavidade torácica
- Embriologia do sistema respiratório

Parte II

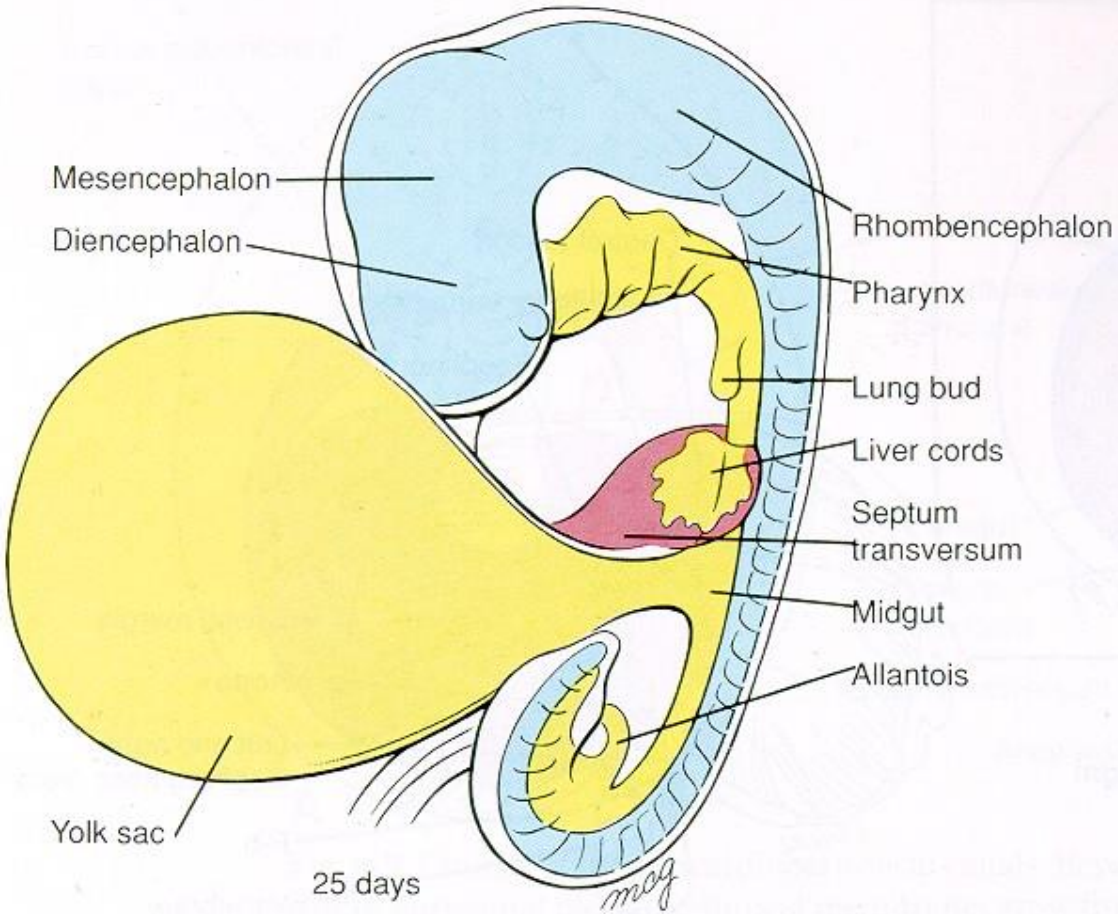
- Mecanismos celulares e moleculares do processo de ramificação
- Malformações do sistema respiratório

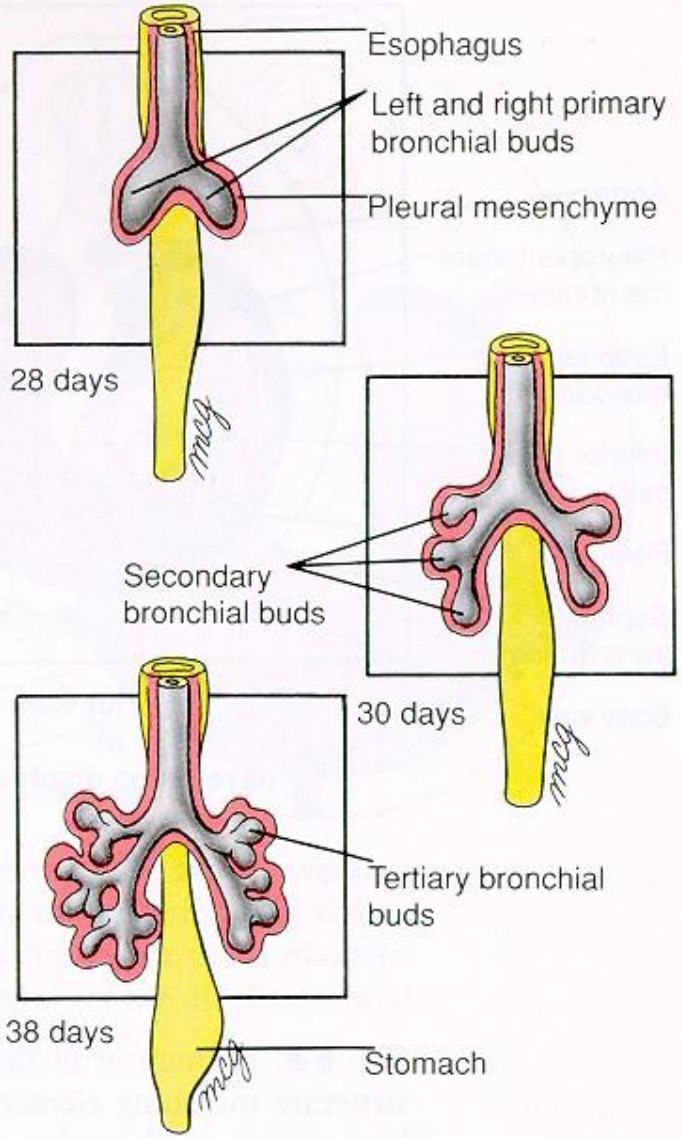
1. Resumo do desenvolvimento bronco-pulmonar humano

2. Ramificação e Morfogênese

3. Malformações do Sistema Respiratório

Resumo do desenvolvimento bronco-pulmonar humano


Mesencephalon
Diencephalon
Rhombencephalon
Pharynx
Lung bud
Liver cords
Septum transversum
Midgut
Allantois
Yolk sac
25 days


Esophagus
Left and right primary bronchial buds
Pleural mesenchyme
28 days
Secondary bronchial buds
30 days
Tertiary bronchial buds
38 days
Stomach

Estágio embrionário

Estágio pseudoglandular

Estágio Canalicular

Estágio Sacular

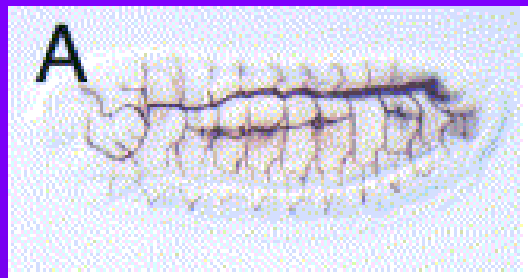
Estágio Alveolar

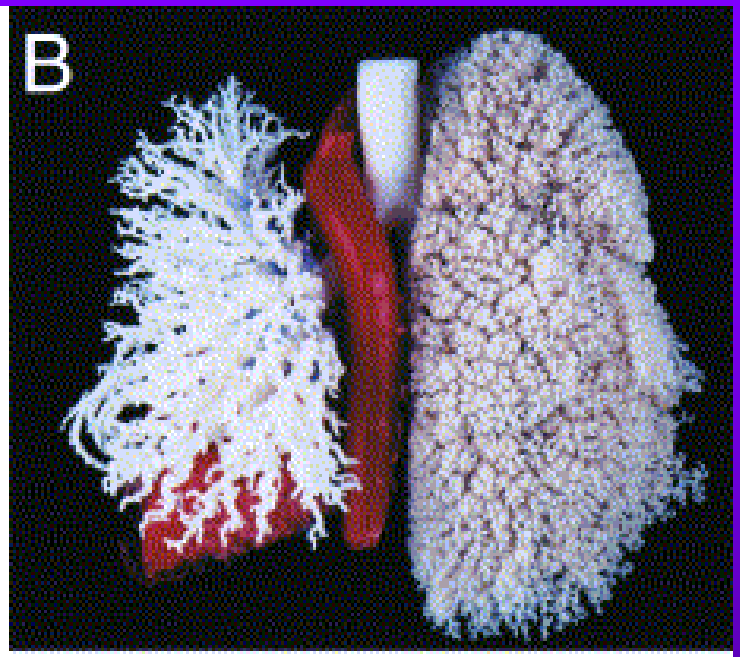
Ramificação e Morfogênese

Cardoso and Lü (2006) Development *133*, 1611-1624
Affolter et al (2003) Developmental Cell *4*, 11-18
Metzger et al (2008) Nature *453*, 745-751

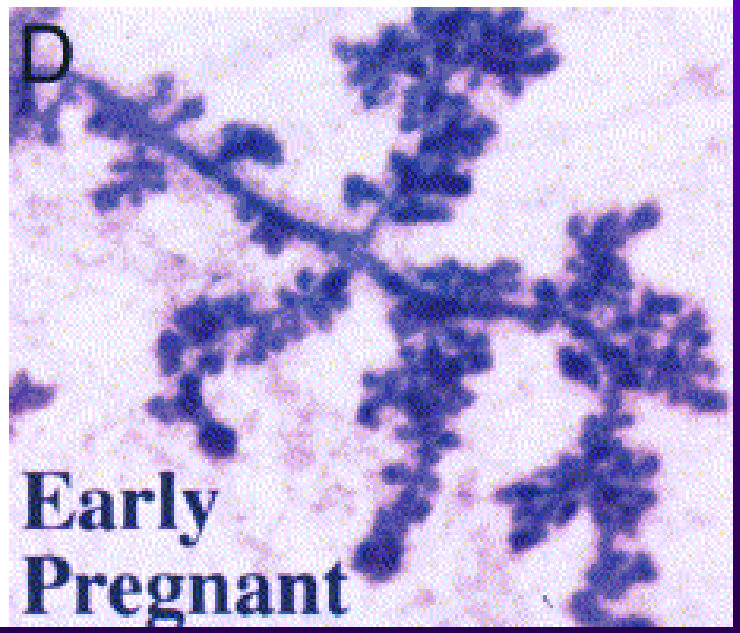
Sistema traqueal de Drosophila

Pulmão Humano adulto (vista posterior)





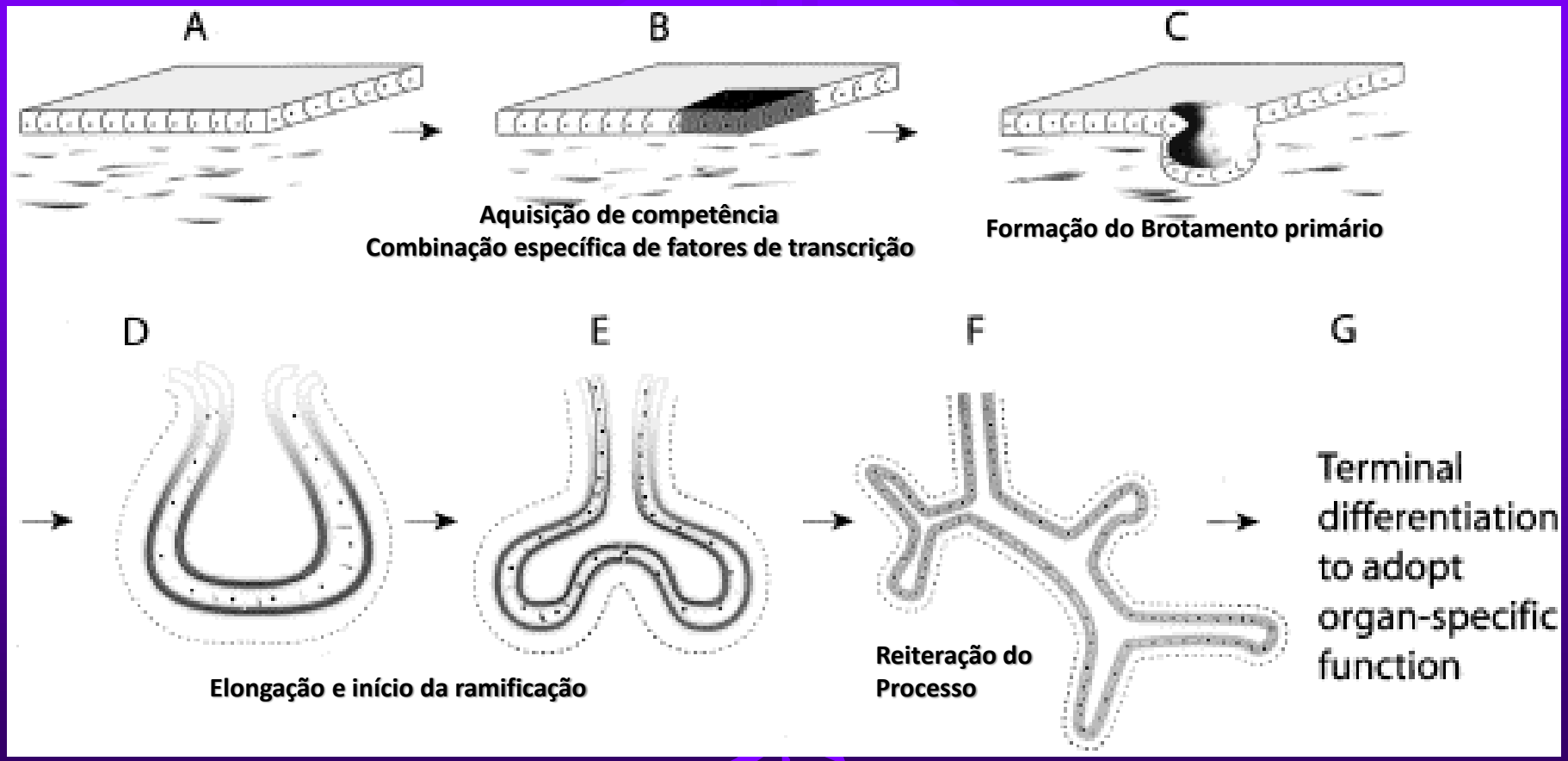
Tubos coletores renais adultos



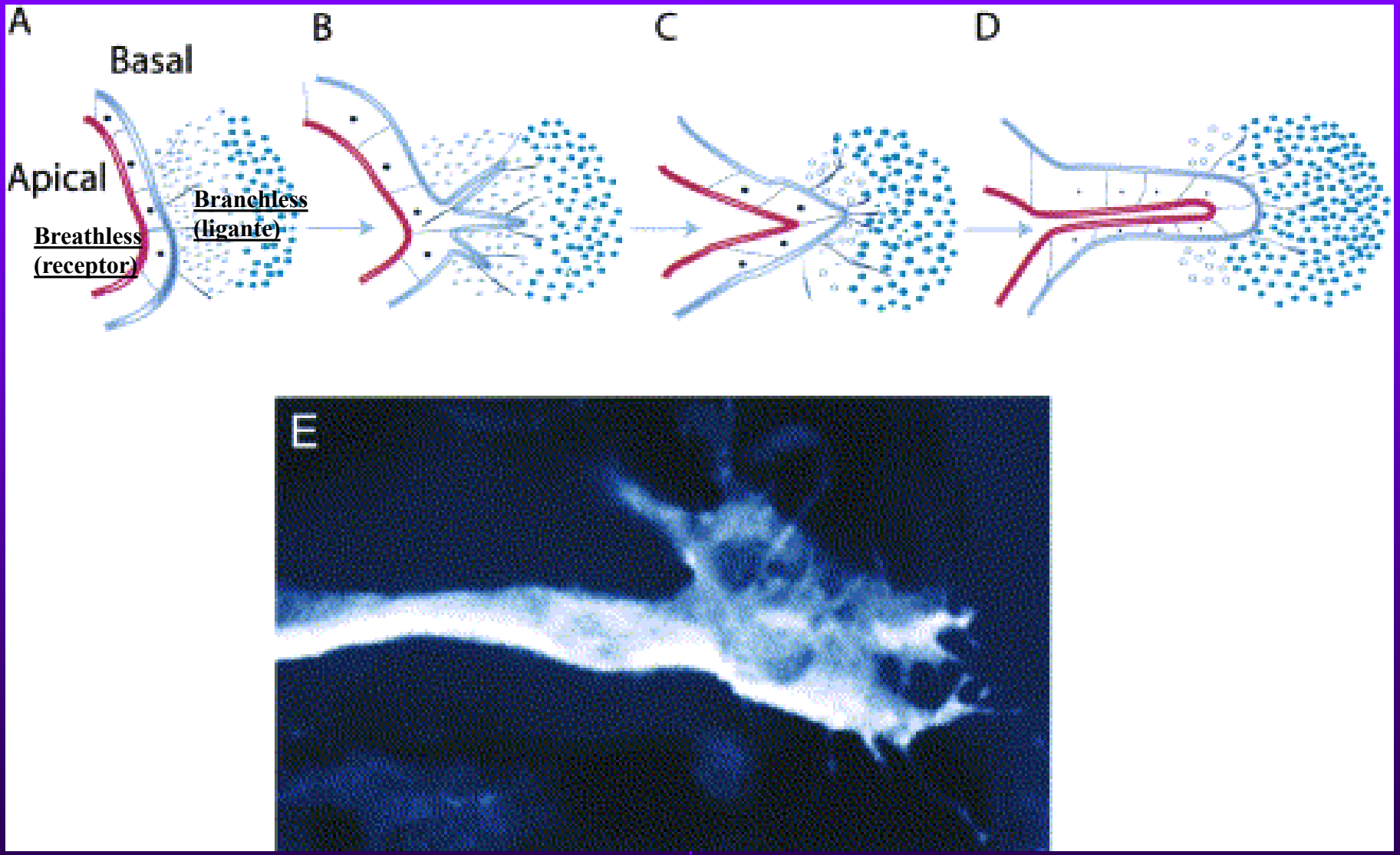
Glândula mamária de camundongo

Ramificação em nível celular

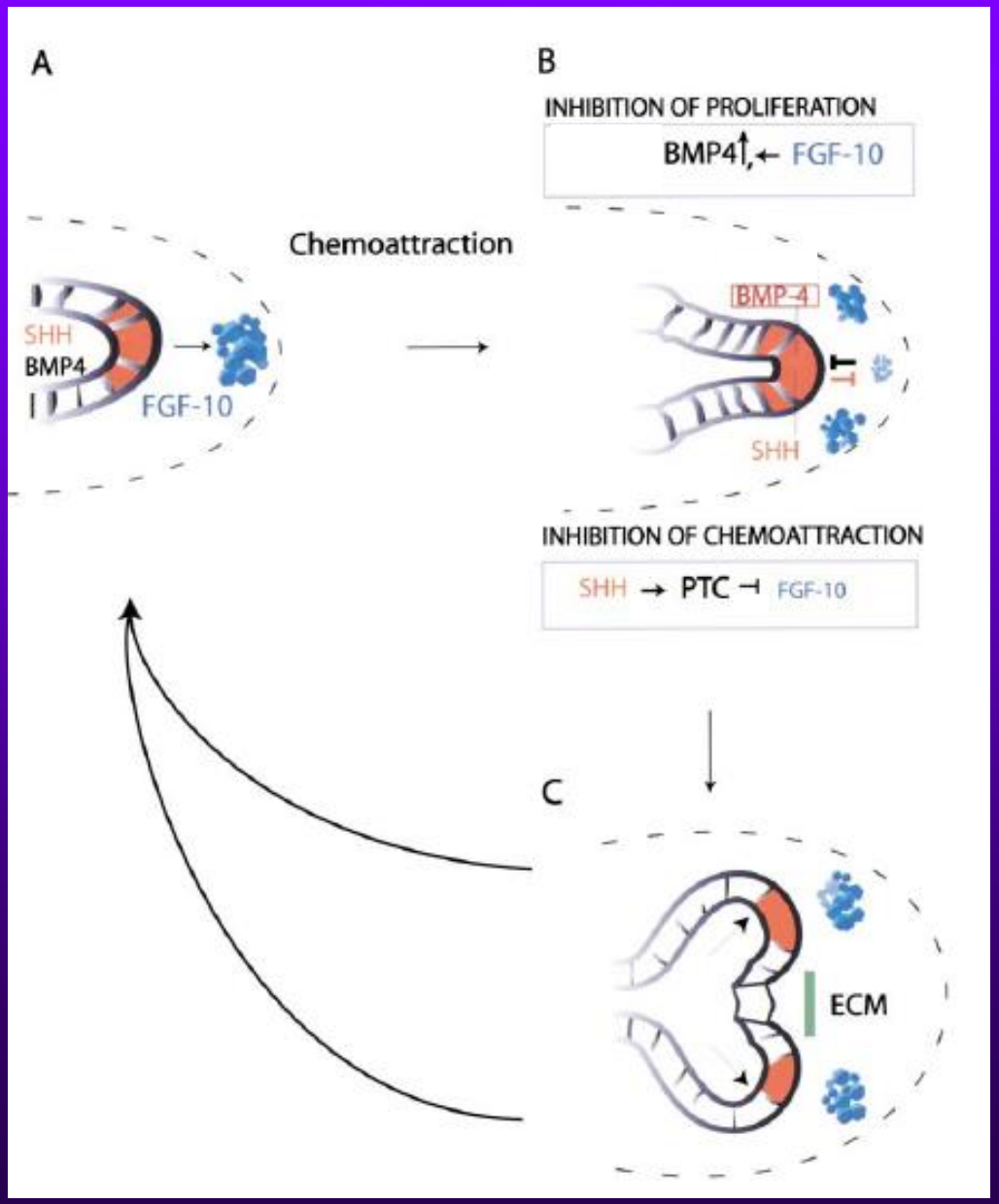
Pode ser dividida em passos sequênciais



Ramificação em nível subcelular (FGF): *Brancheless* e *Breathless* no sistema traqueal de Drosophila

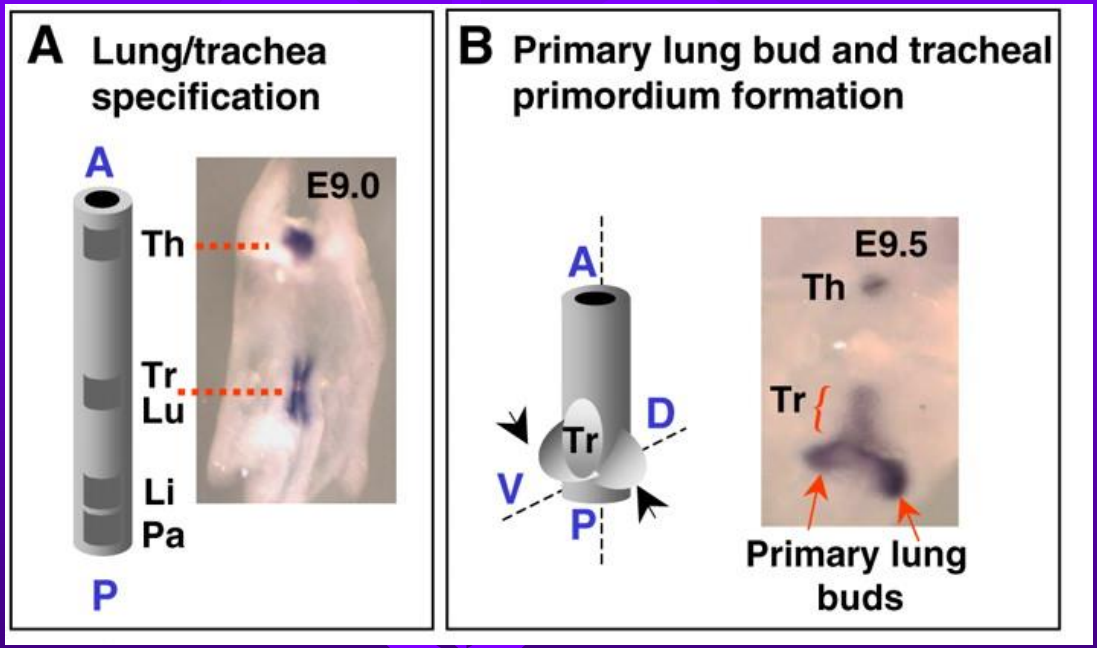


Modelo molecular de ramificação reiterada: papel de Shh e BMP-4



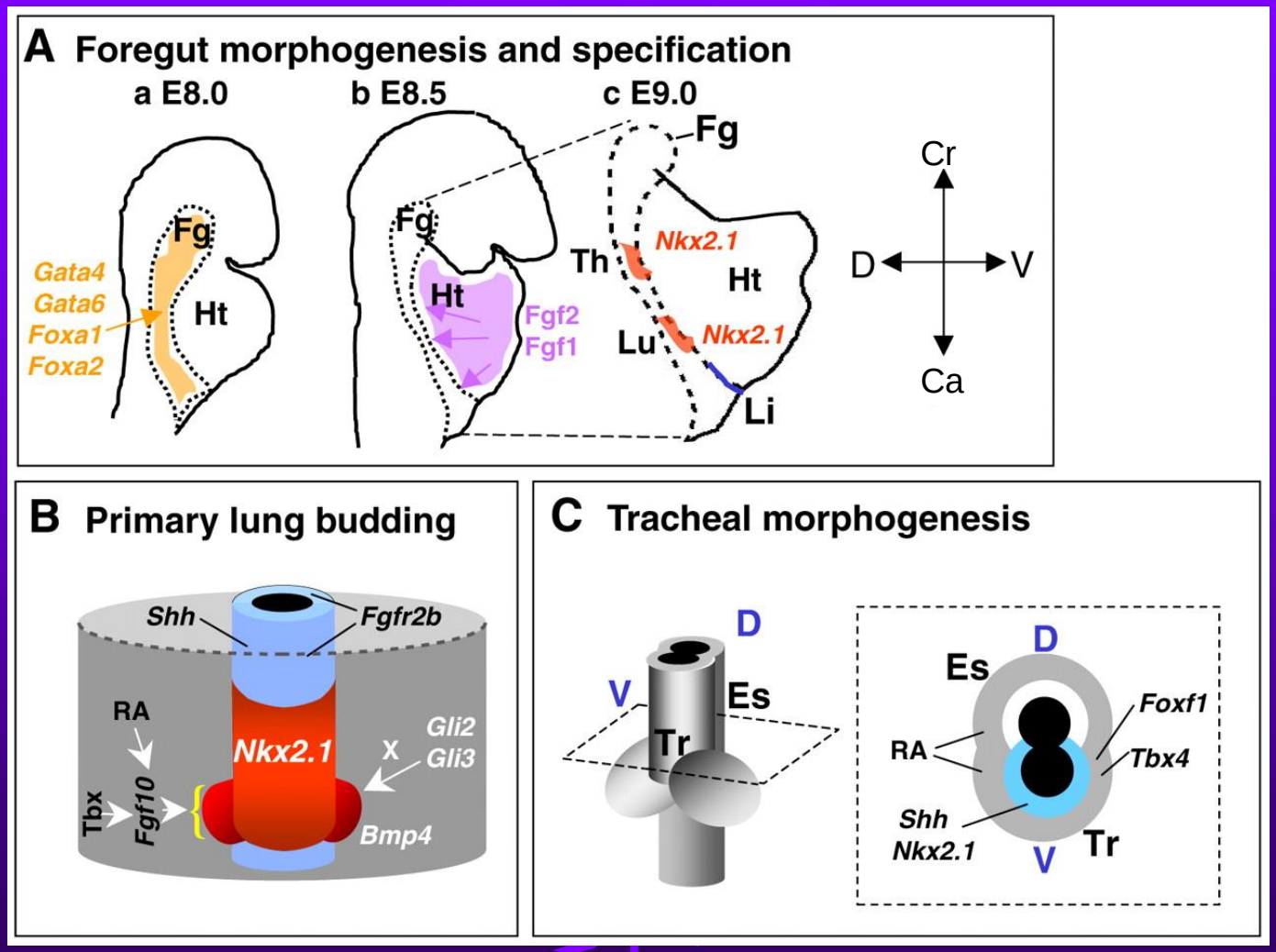
Eventos chave durante o desenvolvimento inicial do sistema respiratório

Nkx2.1
(Fator de transcrição tireoidiano – Ttf1)



Cardoso, W. V. et al. Development 2006;133:1611-1624

Regulação molecular dos eventos iniciais no desenvolvimento da traquéia e do pulmão.

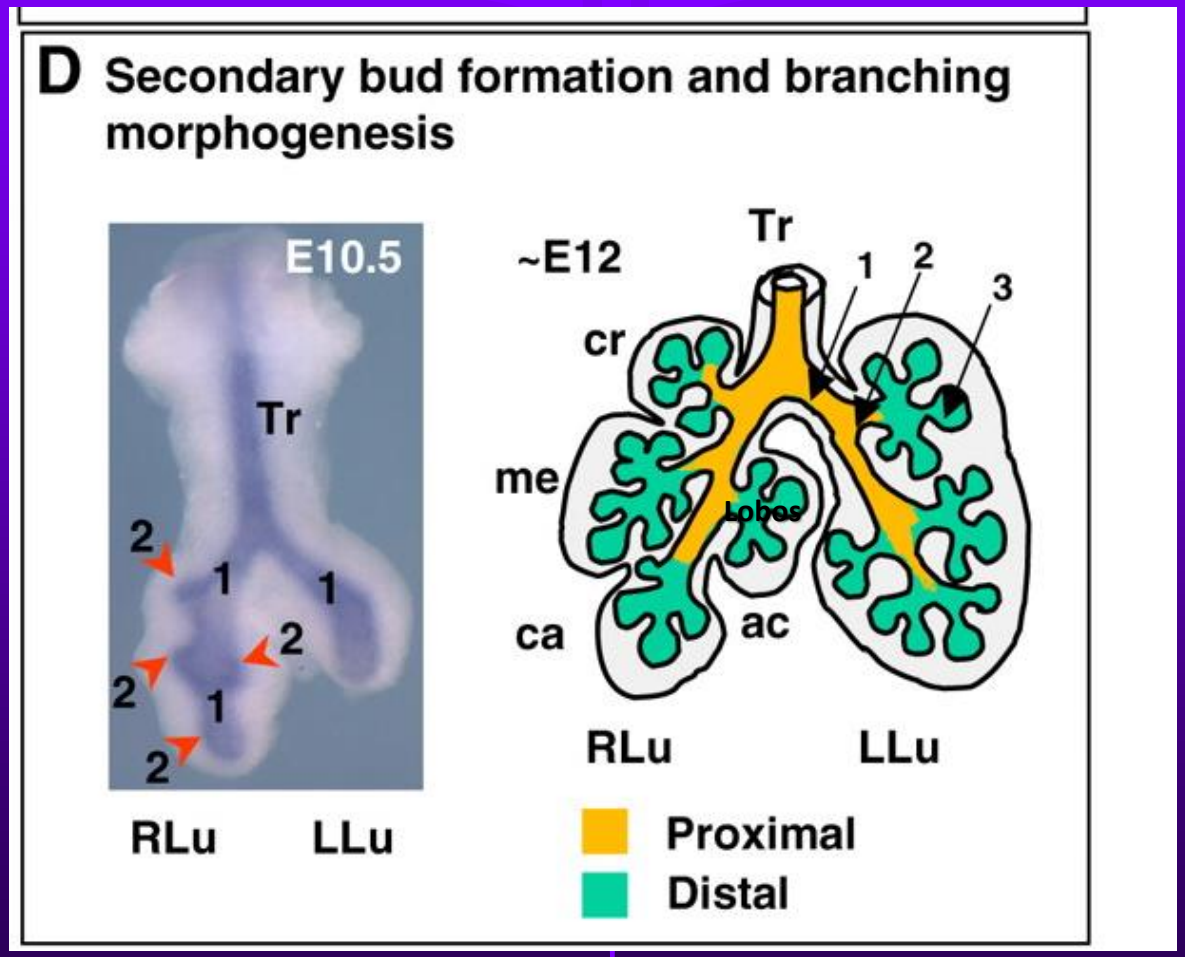


Cardoso, W. V. et al. Development 2006;133:1611-1624

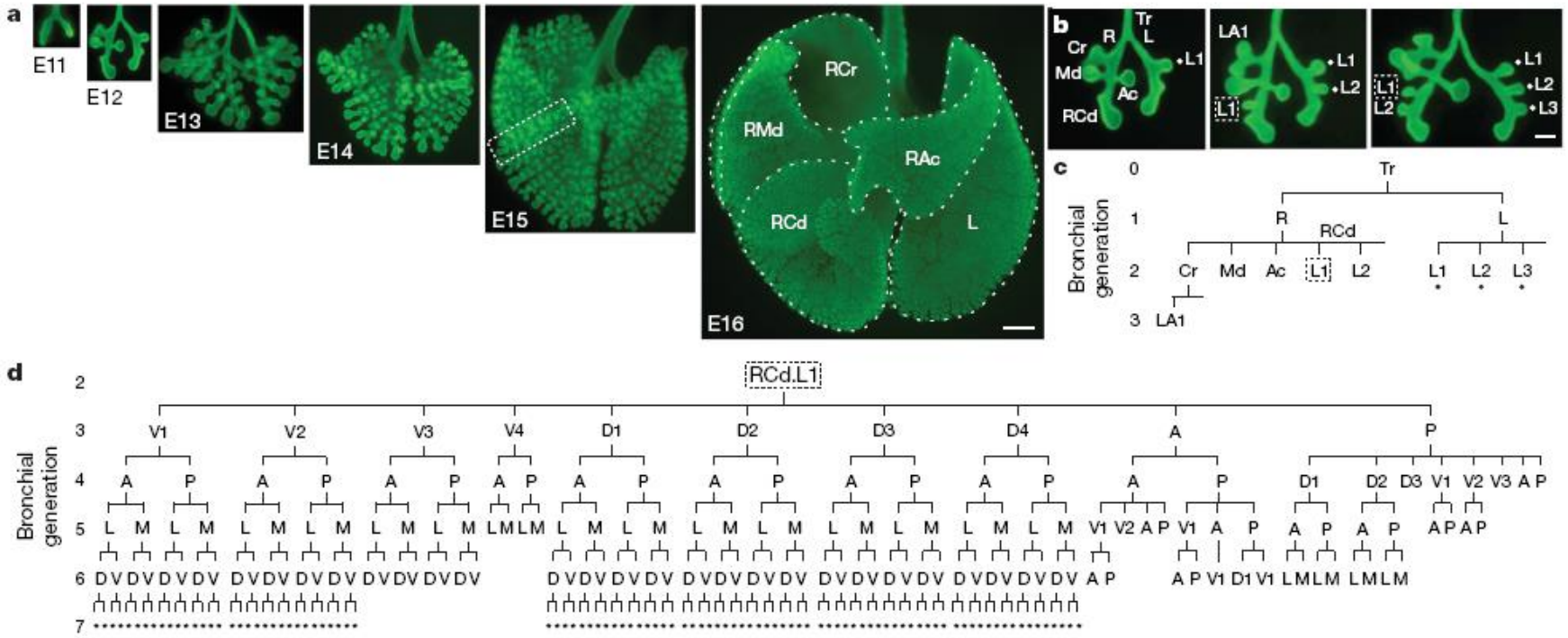
Development

Como o processo de ramificação é coordenado em larga escala ?

Fgfr2

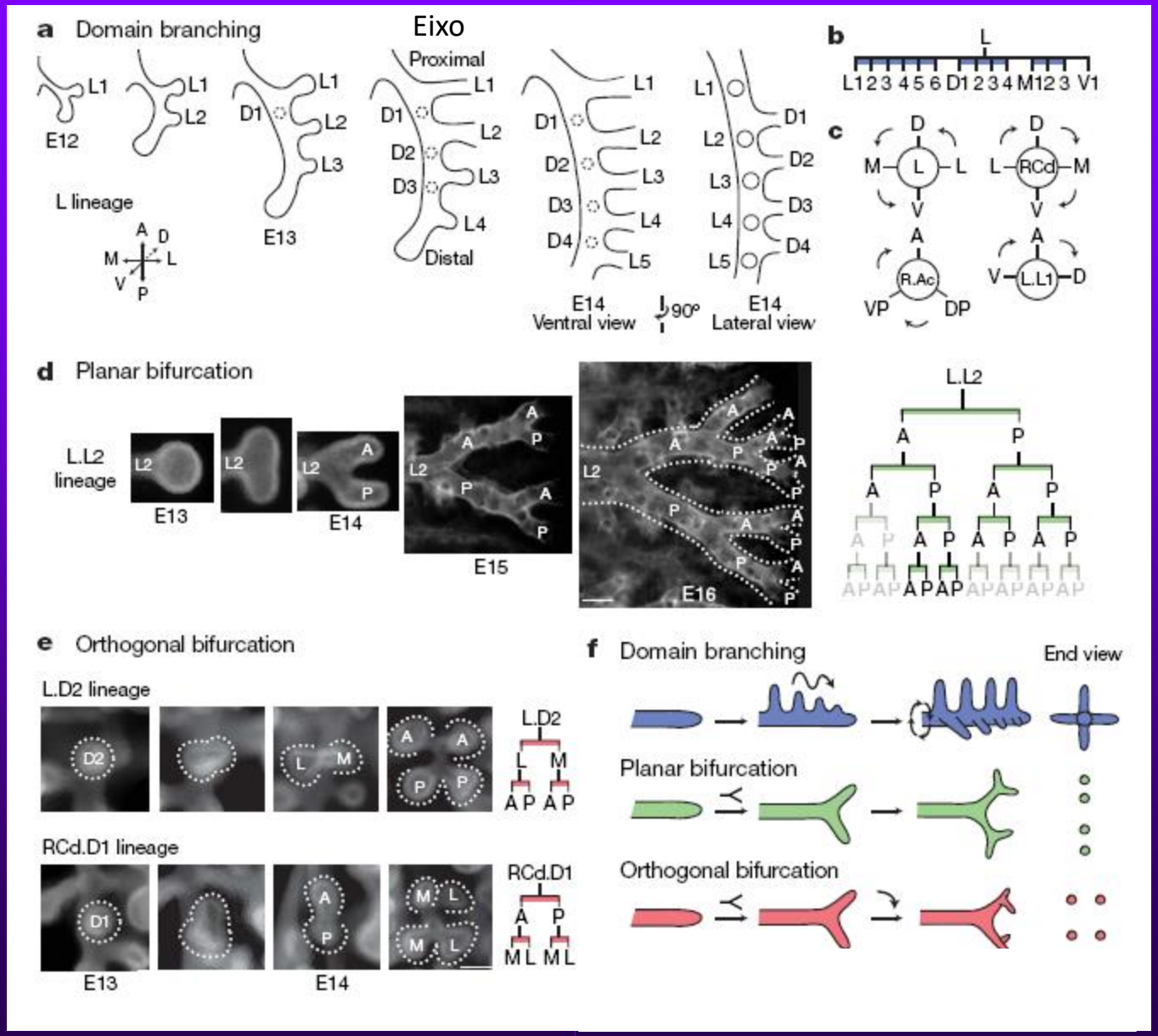


Ramificação da árvore brônquica do camundongo

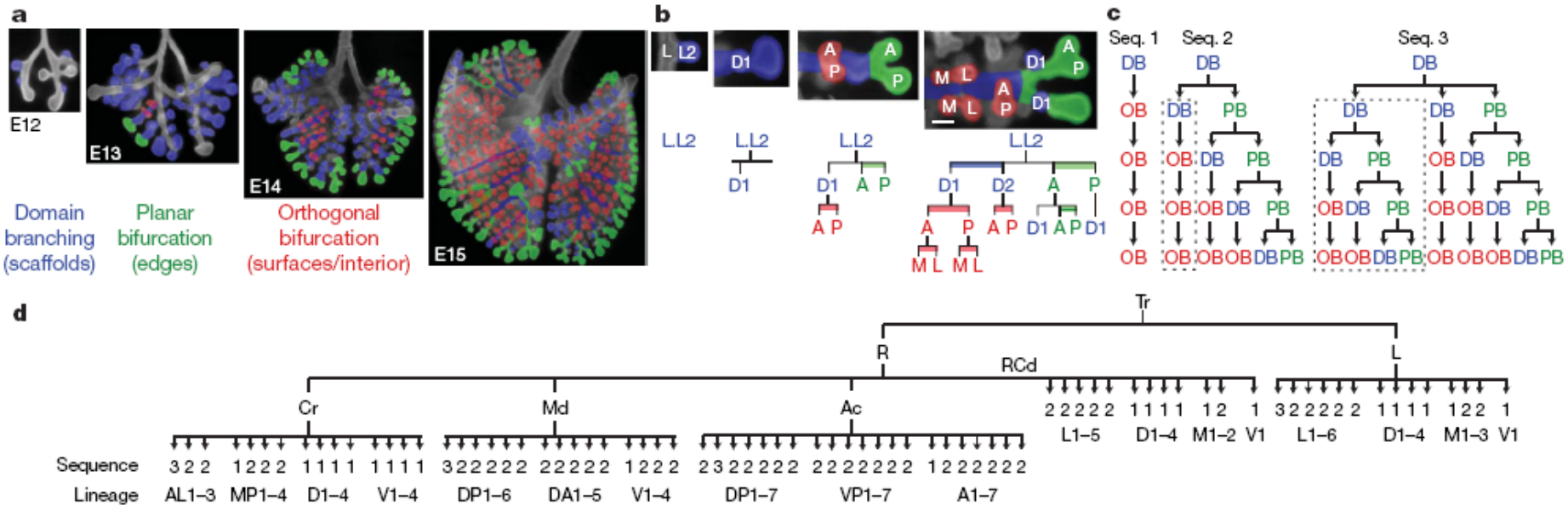


Montagem total com marcação de E-caderina para mostrar o epitélio das vias aéreas

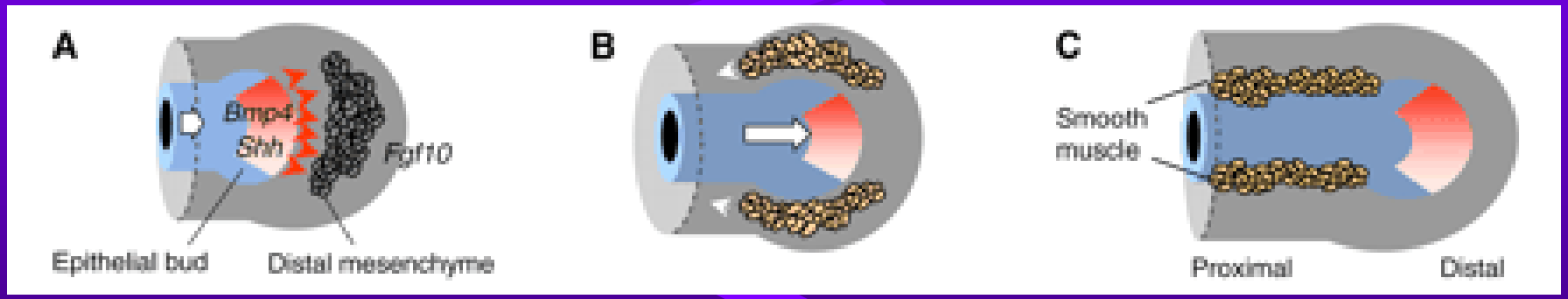
Modos de ramificação no desenvolvimento pulmonar



Visualização dos diferentes modos de ramificação durante o desenvolvimento



Desenvolvimento da musculatura lisa dos brônquios está associada ao processo de brotamento e ramificação



Malformações do Sistema Respiratório

Table 1. Examples of mutations in mouse giving a reported lung and/or tracheal phenotype

Gene symbol	Gene name	Expression pattern	Phenotype	Reference
Signaling molecule				
Egfr	Epidermal growth factor receptor	Epithelium and mesenchyme	Impaired branching and deficient alveolization	Miettinen et al. (1997)
Fgf18	Fibroblast growth factor 18	Mesenchyme	Deficient alveolization	Usui et al. (2004)
Fgf9	Fibroblast growth factor 9	Epithelium and pleura	Impaired branching, reduced mesenchyme	Colvin et al. (2001)
Grem1	Gremlin 1	Epithelium and mesenchyme	Deficient alveolization	Michos et al. (2004)
Hip1	Huntingtin-interacting protein 1	Mesenchyme	Impaired branching	Chuang et al. (2003)
Shh	Sonic hedgehog	Epithelium	Impaired branching, tracheoesophageal fistula	Litingtung et al. (1998)
Tgfb3	Transforming growth factor, β3	Epithelium and pleura	Impaired branching	Kaartinen et al. (1995)
Wnt7b	Wingless-related MMTV integration site 7B	Epithelium	Vascular defect, reduced mesenchyme	Shu et al. (2002)
Catnnb1	β-Catenin	Epithelium	Impaired branching, proximal/distal specification	Mucenski et al. (2003)
Ltbp4	Latent transforming growth factor β binding protein 4	Not reported	Pulmonary emphysema	Sterner-Kock et al. (2002)
Wnt5a	Wingless-related MMTV integration site 5A	Mesenchyme and epithelium	Increased branching, tracheal defect	Li et al. (2002)
Fgf10	Fibroblast growth factor 10	Mesenchyme	Lung agenesis	Sekine et al. (1999)
Fgfr2b	Fibroblast growth factor receptor 2b	Epithelium	Lung agenesis	De Moerlooze et al. (2000)
Fgf8	Fibroblast growth factor 8	Not reported	Right pulmonary isomerism	Fischer et al. (2002)
Acvr2b	Activin receptor IIB	Not reported	Right pulmonary isomerism	Oh and Li (1997)
Nodal	Nodal	Not reported	Right pulmonary isomerism	Lowe et al. (2001)
Lefty1	Left right determination factor 1	Not reported	Left pulmonary isomerism	Meno et al. (1998)
Traf4	Tnf receptor associated factor 4	Not reported	Tracheal defect	Shiels et al. (2000)
Fgfr3/Fgfr4	Fibroblast growth factor receptor 3/4	Epithelium and mesenchyme	Deficient alveolization	Weinstein et al. (1998)
Nog	Noggin	Mesenchyme	Lobation defect	Weaver et al. (2003)
Transcription factor				
Cebpa	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), α	Epithelium	Hyperproliferation of type II cells	Sugahara et al. (2001)
Foxa1/Foxa2	Forkhead box A1/A2	Epithelium	Impaired branching, reduced smooth muscle	Wan et al. (2005)
Foxf1a	Forkhead box F1a	Mesenchyme	Impaired branching, lobation defect	Lim et al. (2002)
Hoxa5	Homeobox A5	Mesenchyme	Impaired branching, tracheal defect	Aubin et al. (1997)
Klf2	Kruppel-like factor 2 (lung)	Not reported	Impaired sacculation	Wani et al. (1999)
Mycn	Neuroblastoma myc-related oncogene 1	Epithelium	Impaired branching	Moens et al. (1992)
Trp63	Transformation-related protein 63	Epithelium	Tracheobronchial defect	Daniely et al. (2004)
Titf1	Thyroid transcription factor 1	Epithelium	Loss of distal lung fate, impaired branching, tracheoesophageal fistula	Kimura et al. (1996)
Nfib	Nuclear factor I/B	Epithelium and mesenchyme	Sacculation defect	Steele-Perkins et al. (2005)
Sox11	SRY-box-containing gene 11	Epithelium	Hypoplastic lung	Sock et al. (2004)
Tcf21	Transcription factor 21 (Pod1)	Mesenchyme	Impaired branching	Quaggin et al. (1999)
Rarb/Rara	Retinoic acid receptor α/β	Epithelium and mesenchyme	Left lung agenesis and right lung hypoplasia	Mendelsohn et al. (1994)
Pitx2	Paired-like homeodomain transcription factor 2	Mesenchyme	Right pulmonary isomerism	Lin et al. (1999)
Foxj1	Forkhead box J1	Epithelium	Left-right asymmetry, loss of ciliated cells	Brody et al. (2000)
Gata6	GATA-binding protein 6	Epithelium	Impaired sacculation	Yang et al. (2002)
Gli2/Gli3	GLI-Kruppel family member GLI2/GLI3	Mesenchyme	Lung agenesis	Motoyama et al. (1998)
Ascl1	Achaete-scute complex homolog-like 1	Neuroendocrine cells	Loss of neuroendocrine cells	Ito et al. (2000)
Others				
Eln	Elastin	Mesenchyme	Deficient alveolization	Wendel et al. (2000)
Lmnb1	Lamin B1	Epithelium and mesenchyme	Deficient alveolization	Vergnes et al. (2004)
Lama5	Laminin α5	Epithelium and pleura	Defective lobation	Nguyen et al. (2002)
Pcaf	p300/CBP-associated factor	Epithelium and mesenchyme	Defective proximal and distal epithelial cell differentiation	Shikama et al. (2003)
Adam17	A disintegrin and metallopeptidase domain 17	Epithelium	Impaired epithelial differentiation, impaired branching	Zhao et al. (2001) Peschon et al. (1998)
Crh	Corticotropin releasing hormone	Epithelium	Defective epithelial and mesenchymal maturation	Muglia et al. (1999)
Pthlh	Parathyroid hormone-like peptide	Epithelium	Deficient alveolization	Rubin et al. (2004)
Itga3	Integrin α3	Epithelium	Impaired branching	Kreidberg et al. (1996)
Cutl1	Cut-like 1	Epithelium	Impaired epithelial differentiation	Ellis et al. (2001)

Malformações Associadas ao desenvolvimento do pulmão propriamente dito

Agenesias e hipoplasias Pulmonares

Cistos Pulmonares

Doença da membrana hialina

Malformações da região traqueoesofágica

Atresias e fístulas traqueosofágicas

Agenesia Pulmonar

Bilateral

Não formação do broto pulmonar

Unilateral (mais comum)

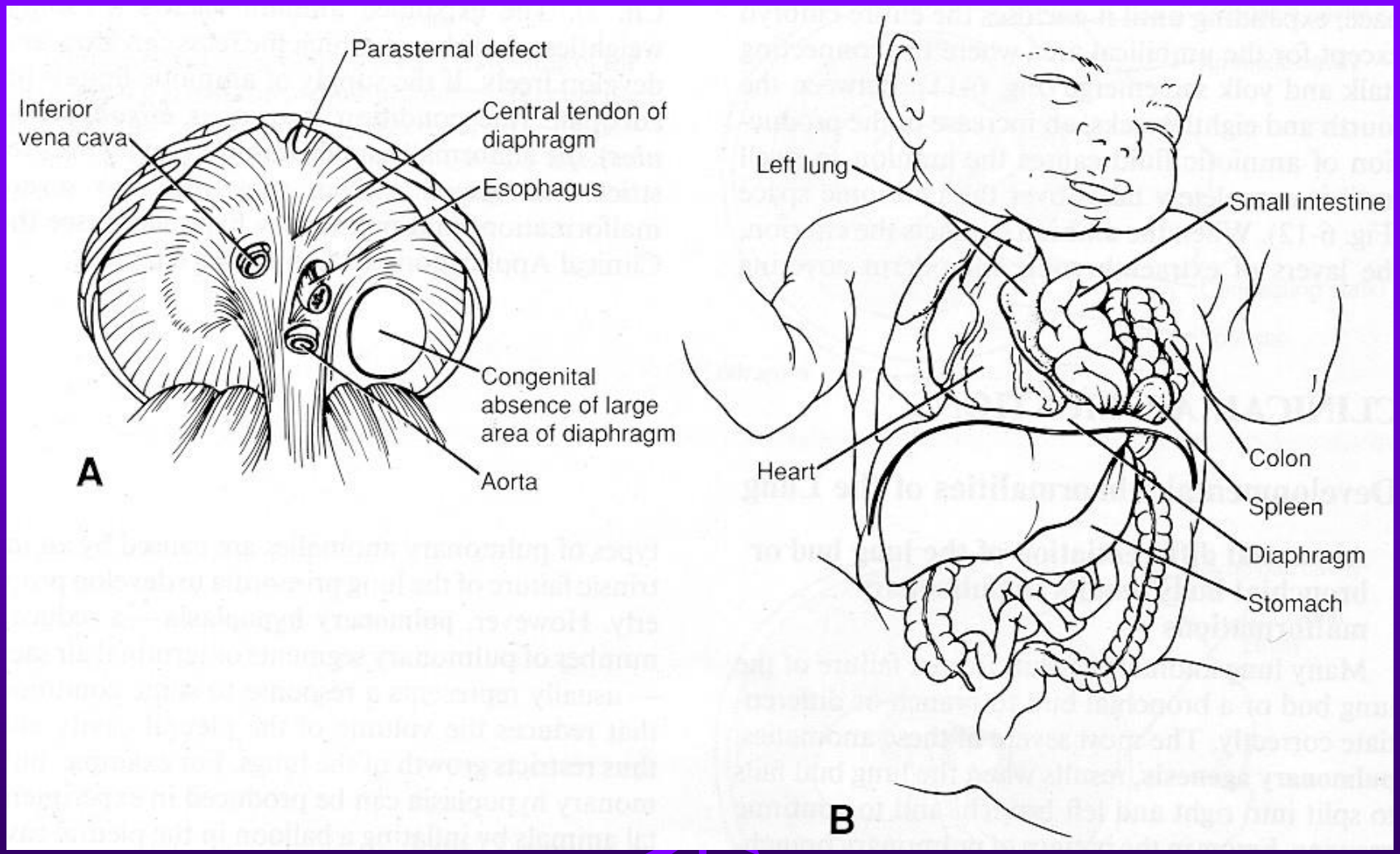
Compativel com a vida

Hiperexpansão pulmonar

Hipoplasia Pulmonar

Oligohidrâmnio

Hérnia Diafragmática Congênita



Hérnia Diafragmática Congênita

Cistos Pulmonares congênitos

Decorrentes da dilatação de brônquios terminais

Número variável

Mais comuns na periferia do pulmão

Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém Nascido (Doença da Membrana Hialina)

- Frequente (mas não exclusiva) em recém nascidos
  - Deficiência de Proteína surfactante

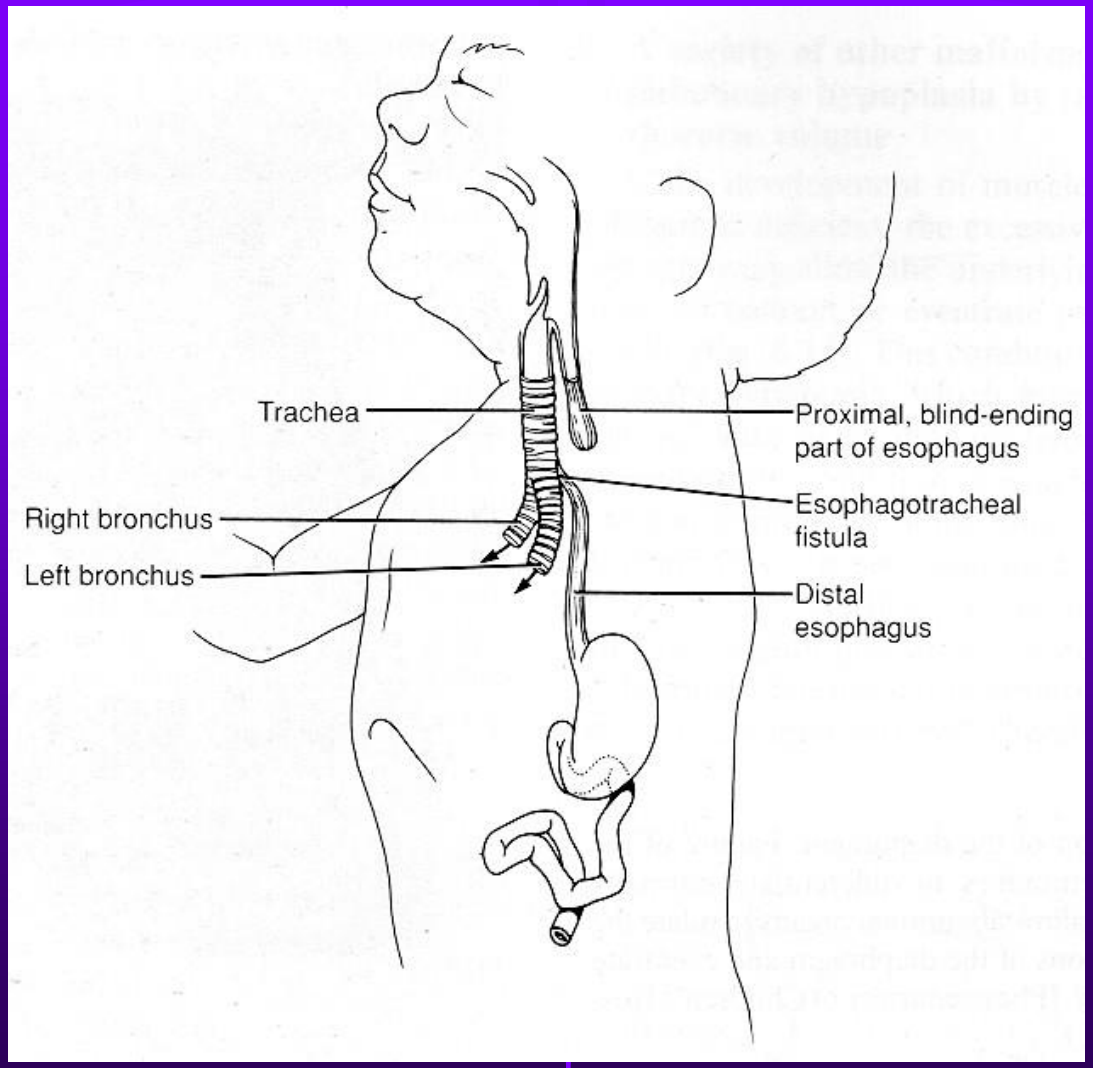
Fístula traqueoesofágica

1:4000 recém nascidos vivos

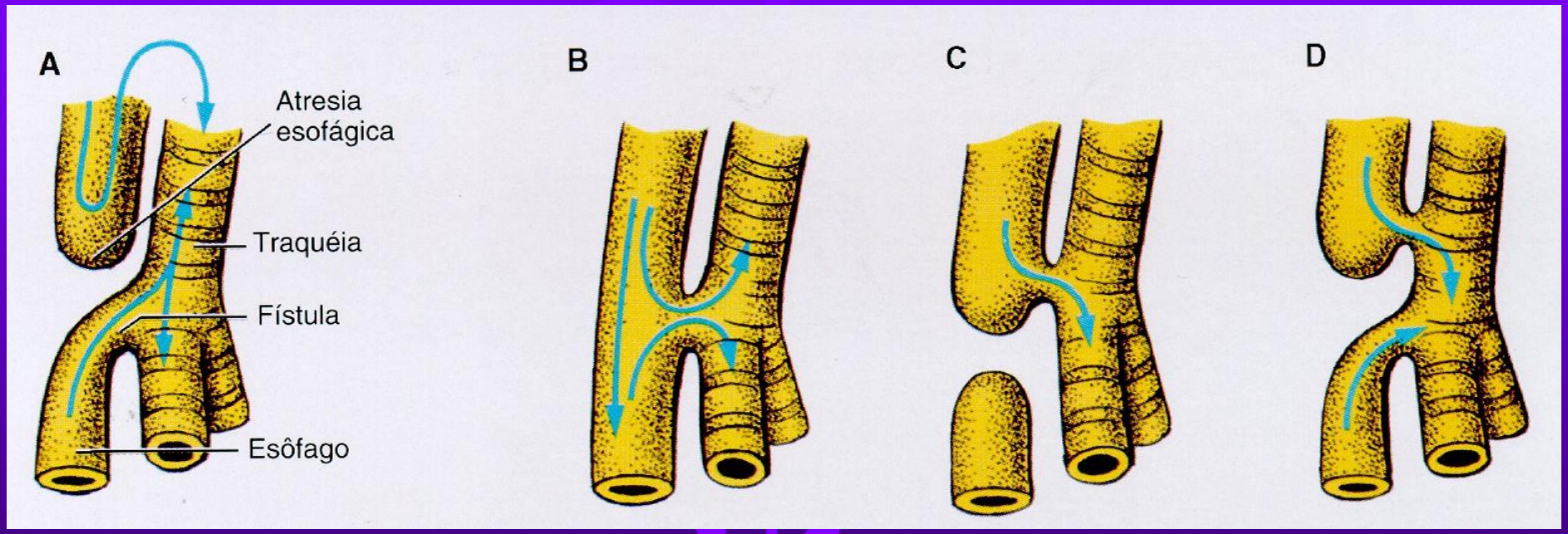
85% dos casos associados a atresia esofágica

Mais freqüente no sexo masculino

Fístula traqueoesofágica com atresia de esôfago



Principais variedades de fístula traqueoesofágica



Questões para Revisão

1. Em nível celular quais são as etapas pelas quais um epitelio passa durante o processo de ramificação?

2.Quais os mecanismos moleculares e vias de sinalização envolvidos no processo de ramificação?

3.Quais os principais modos de ramificação observados durante o desenvolvimento do pulmão de mamíferos?

4. Como ocorre a regulação molecular inicial do desenvolvimento pulmonar?

5. Quais são as mais importantes malformações congênitas do sistema respiratório?

- Formação da cavidade torácica e embriologia do sistema respiratório

- Mecanismos celulares e moleculares do processo de ramificação e malformações do sistema respiratório