

Terceira semana do desenvolvimento humano

Professor: Bruce Werner

Resumo

Gastrulação

- Transformação do disco bilaminar em trilaminar
- Embrião com 3 camadas germinativas
- Gastrulação começa com a linha primitiva

Linha Primitiva

- Formada no epiblasto
- Aumento de volume das células
- Sulco primitivo
- Nó primitivo
- Fosseta primitiva
- Sua formação inicia a gastrulação e define os eixos do embrião (cranio-caudal)

Formação do endoderma

- Primeira camada a ser formada
- Migração do epiblasto pelo sulco primitivo
- Deslocação/substituição do hipoblasto pelo epiblasto migrante = origem ao endoderma definitivo
- Transição epitélio-mesenquimal

Formação do mesoderma

- Nova migração de epiblastos
- Epiblastos ficam no meio da camada de endoderma já existente e da camada de epiblasto acima dele

Formação do ectoderma

- Epiblastos que não migraram
- Epiblasto remanescente=ectoderma

*a gastrulação só termina com a regressão da linha primitiva

A linha primitiva e os eixos corporais

Forma os eixos corporais

- Craniocaudal
- Mediolateral
- Esquerdo-direito

Indução da linha primitiva:

- Formada pelos epiblastos
- Indução para deslocamento dos epiblastos para a formação da linha: tecidos extraembrionários
- Estímulos para a formação da linha: Wnt ,TgfBeta (Nodal) = desepitalização e migração
- Inibidores da sinalização para a formação da linha primitiva: Bmp (não forma linha primitiva)
- Linha primitiva sofre alongamento : extensão convergente

Eixo esquerdo-direito:

- Assimetria bilateral (órgãos diferentes)
- Inicia no fluxo nodal
- Esquerda: Nodal, Lefty2, Pitx2 (mesoderma da placa lateral)
- Modelo mecanossensorial: fluxo de cálcio para a região esquerda

As camadas germinativas

- Endoderma, mesoderma e ectoderma = camadas derivadas do EPIBLASTO
- Todos os tecidos e órgãos embrionários serão derivados destas camadas

*hipoblasto: endoderma extraembrionário

O endoderma embrionário

- Transformação epitélio-mesenquimal = a célula perde característica epitelial e ganha característica mesenquimal
- Transformação de ADESÃO E FORMATO: determinados por duas sinalizações :
 - Adesão: Snail - inibição da E-caderina (inibe a adesão de células)
 - Formato: Rho - projeções de actina (expansão da membrana)

*INGRESSÃO: movimento de transformação de células e migração pelo sulco primitivo para formar endoderma e mesoderma

Mapas de destino esperado:

- Epitélio do tubo digestivo
- Placa précardal (membrana orofaríngea, tubo neural)

O mesoderma embrionário

- Mesoderma Cardiogênico
- Mesoderma Extraembrionário (Âmnio, saco vitelínico e alantoide)
- Mesoderma Paraxial (somitos+mesoderma da cabeça)
- Mesoderma Intermediário
- Mesoderma da Placa Lateral

*Processo notocordal

O ectoderma embrionário

- Só se forma após a formação do mesoderma
- Placa neural
- Ectoderma que não se transforma em placa neural = ectoderma cutâneo
- Processo notocordal
- Nó primitivo
- Linha primitiva (regrede conforme a placa neural se desenvolve)
- Pólos embrionários:
 - Membrana orofaríngea (parte de cima): ectoderma + endoderma. Membrana se rompe e dá origem a cavidade oral (4ª semana)
 - Membrana cloacal (parte de baixo): ectoderma+endoderma. Abertura do trato digestivo e urinário (7ª semana)

*NÃO HÁ MESODERMA NESTAS MEMBRANAS

A notocorda

- Formada por células do nó primitivo que migram
- Derivada do mesoderma
- Formação do processo notocordal (forma mesoderma)
- Processo notocordal se desenvolve no sentido caudal-cranial até a membrana orofaríngea
- A medida que o processo notocordal se expande, ocorre regressão da linha primitiva
- Processo notocordal se funde com o endoderma = surge a placa notocordal
- CANAL NEUROENTÉRIO: comunicação entre as três camadas/ as células podem migrar por dentro desse canal
- Formação do “tubo sólido” = notocorda definitiva
- Notocorda: formação do tubo neural, núcleo pulposos (se transforma em fibrocartilagem)

Etapas da formação da notocorda:

- Processo notocordal (acima do endoderma)
- Placa notocordal (se funda com o endoderma e se expande)
- Notocorda definitiva (regrede e forma um tubo sólido)

Parte dois

Mesoderma paraxial

Se diferencia em cabeça e tronco

- Cabeça: dará origem ao mesênquima (músculos da face, mandíbula e garganta)
- Tronco: dará origem aos somitos (maior parte do esqueleto axial)

Somitos:

- Em pares

- Se formam ao lado do tubo neural
- Para ser somito: precisa de segmentação

Somitogênese:

- Sinalização celular: DELTA-NOTCH
- Morfógenos: Fgf8 e ácido retinóico

Mesoderma intermediário

- Mesoderma intermediário fica ao lado do paraxial
- Lateral aos somitos
- Se desenvolve no troco
- Origina o sistema urinário e parte do sistema genital

Mesoderma da placa lateral

- Lateral ao mesoderma intermediário
- Não se segmenta
- Padroniza o eixo esquerdo-direito
- Se divide (17º dia):
 - Parte perto do ectoderma (em direção ao amnio): mesoderma somático
 - Parte perto do endoderma (em direção ao saco vitelínico): mesoderma esplâncnico (ou visceral) - 21º dia:
 - Somatopleura: mesoderma somático +ectoderma
 - Esplanchnopleura: mesoderma esplâncnico +endoderma

Mesoderma e o eixo mediolateral

- Medial: lateral , passa a ser dorso-ventral
- Eixo dorso ventral : depois do dobramento, o que é medial passa a ser dorsal, e o que é lateral, passa a ser ventral
- Genes/fatores envolvidos na dorsalização: Noggin, Chordin, Cerberus, Nodal
 - *a região que mais expressar esses fatores, terá maior dorsalização
- Sinalização para ventralizar: Bmp, Wnt
 - *Noggin e Chordin : inibidores da Bmp

Tudo o que é medial será dorsal

Tudo o que é lateral será ventral

A placa neural

- Indução neural: formação da placa neural
- Ocorre no ectoderma
- Células ectodérmicas se transformam em células com características neuroepiteliais

- Sentido de crescimento da placa neural: crânio – caudal
- Sentido do crescimento da placa neural é contrário ao da linha primitiva: a medida que a placa neural se desenvolve (para baixo), ocorre regressão da linha primitiva
- Formação do sulco neural (placa neural robusta)
- **A placa neural origina o sistema nervoso central (SNC)**

Como ocorre a indução neural:

O nó primitivo é o centro organizador da indução neural: inibe BMP (Noggin, Chordin, Nodal, Cerberus) e sinaliza/estimula a secreção de Fgf8. Essa inibição e secreção estimula a indução neural, pois gera a queda da atividade do gene Smad1.

- A inibição de Smad1 é suficiente para a indução da formação da placa neural

*quando o Smad1 está ativo, não há indução da placa neural

SNC=inibição de BMP

A padronização craniocaudal

- Sinalização combinatória: Wnts, Bmps e Nodal

	Inibição	Sinalização
Cabeça	Wnt e Bmp	-
Tronco	Bmp	Wnt e Nodal
Cauda	-	Wnt, Nodal e Bmp

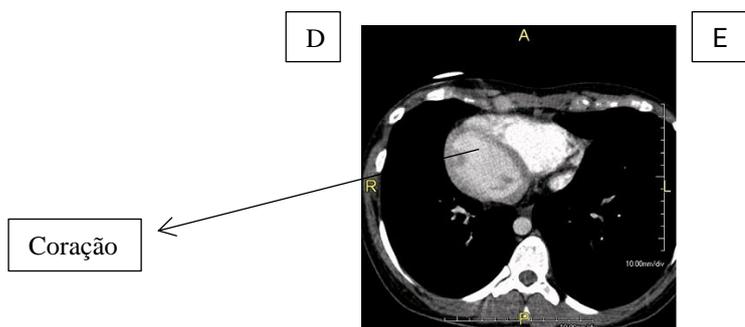
- Perda de inibição da sinalização de Wnt = perda de estruturas cefálicas

Exercícios

1. Qual principal sistema é desenvolvido durante a terceira semana do desenvolvimento?
2. Qual a origem embrionária de um tumor situado entre o ânus e sacro de uma criança após o nascimento?
3. Explique como ocorre a indução neural e aponte o que deve ser inibido para que ocorra o desenvolvimento do SNC.

Caso clínico

A síndrome de Kartagener, também conhecida como discinesia ciliar primária (DCP) –(síndrome dos cílios imóveis) é uma doença hereditária e, geralmente com inversão dos órgãos torácicos e abdominais. A suspeita clínica se dá por meio do histórico do paciente: infecções crônicas do trato respiratório superior e inferior (pneumonias de repetição), otites crônicas, bronquite e expectoração mucopurulenta abundante, algumas vezes acompanhada de escarros hemoptóicos, com evolução crônica.



- a) A formação da linha primitiva no desenvolvimento embrionário nos permite organizar a formação de novos eixos e direções. Quais são eles?
- b) Qual estrutura é responsável pela determinação de direção direita e esquerda durante o desenvolvimento? Qual a relação da determinação direita/esquerda com a síndrome de Kartagener?

Gabarito

1. O sistema nervoso central, que compreende o encéfalo e medula espinal, começa a se desenvolver durante a terceira semana do desenvolvimento embrionária.
2. O tumor surge a partir da linha primitiva e, como as células da linha são pluripotentes (podem dar origem a mais de um órgão ou tecido), o tumor possui diferentes tipos de tecido derivados de todas as três camadas germinativas.
3. Através do nó primitivo, que é o centro organizador da indução neural, ocorre inibição da BMP (Noggin, Chordin, Nodal, Cerberus) e estimulação a secreção de Fgf8. Essa inibição e secreção estimula a indução neural, pois gera a queda da atividade do gene Smad1.
A inibição de BMP é necessária para que ocorra o desenvolvimento do sistema nervoso central.

Gabarito caso clínico

- a) Eixo craniocaudal, eixo mediolateral, direita e esquerda.
- b) Determinam o sentido “direita/esquerda” no desenvolvimento embrionário: nó primitivo e modelo mecanossensorial.
Nó primitivo: a partir do fluxo nodal de uma substância que se move de uma região para a outra - a região para onde o fluxo vai, fica sendo a região esquerda, e a região para o onde o fluxo não vai, direita.
Modelo mecanossensorial: a medida em que o fluxo nodal (substância morfógena) se move para a região esquerda, também ocorre um fluxo de cálcio (cálcio aumenta na região esquerda e diminui na direita). Essa transição é auxiliada e percebida por células ciliadas ativas e imóveis. As células ciliadas imóveis (“antenas”) percebem o fluxo do morfógeno e do cálcio e estimulam a determinação e expressão de genes na região esquerda. Quando os cílios móveis não funcionam, não ocorre o fluxo para a região esquerda, os genes são expressos na região direita e há malformação em relação ao eixo direito esquerdo; não há uma padronização correta de direita e esquerda.