

ORIGEM E DESENVOLVIMENTO DA MIELINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL - UM ESTUDO DE REVISÃO

Priscilla Balestrin Mendes

Discente do Curso de Especialização em Anatomia e Histologia: Métodos de Ensino e Pesquisa do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: pricabm@gmail.com

Silvana Regina de Melo

Docente Doutora do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: srmelo@uem.br

RESUMO: Mielina é uma estrutura formada por uma membrana lipídica rica em glicofosfolídeos e colesterol, e recobre os axônios facilitando a rápida comunicação entre os neurônios. Os oligodendrócitos, que sintetizam e mantêm a bainha de mielina, estão entre as células mais vulneráveis do Sistema Nervoso Central (SNC) e são altamente especializadas. Os tratos mielinizados da substância branca no SNC apresentam importante função de promover a transmissão dos sinais neurais entre diferentes áreas corticais e subcorticais. A partir dos experimentos que provaram haver plasticidade no sistema nervoso, principalmente no que se referem aos neurônios, seus dendritos, axônios e sinapses, durante longo tempo permaneceu a dúvida: a formação da bainha de mielina seria rígida apenas por fatores genéticos ou as experiências externas alterariam esta estrutura? Por meio de pesquisa exploratória, este trabalho identificou teorias sobre o desenvolvimento da mielina, mostrando que seu desenvolvimento é regido por fatores internos (genéticos) e externos, como a estimulação ambiental e alimentação.

PALAVRAS-CHAVE: Axônios; Bainha de Mielina; Oligodendroglia; Plasticidade Neuronal.

ORIGIN AND DEVELOPMENT OF MYELIN IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM - A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: Myelin, a structure formed by a lipid membrane rich in cholesterol and glycopospholipids, envelops the axons and facilitates the rapid communication between neurons. Oligodendrocytes, which synthesize and maintain the myelin sheath, are highly specialized, albeit vulnerable, cells of the central nervous system (CNS). The white matter's myelinated tracts in the CNS have the important role of promoting the transmission of neural signals among different cortical and subcortical areas. Although experiments have shown that plasticity is extant in the nervous system, especially with regard to neurons and their dendrites, axons and synapses, doubts remained whether the formation of the myelin sheath is dependent on genetic factors or whether external experiences change this structure. Current exploratory research identified theories on the development of myelin and shows that their development depends on internal (genetic) and external factors, such as environmental stimulation and nutrition.

KEYWORDS: Axons; Myelin Sheath; Oligodendroglia; Neuronal Plasticity.

INTRODUÇÃO

No sistema nervoso central (SNC) a concentração de corpos neuronais em determinados locais e dos axônios em outros, constitui regiões denominadas de substância cinzenta e branca. A substância branca é composta por tratos de fibras nervosas e grande quantidade de células gliais, principalmente os oligodendrócitos (MELO, 2010).

O termo neuro-glia foi criado pelo patologista Rudolf Virchow e apareceu em seu livro "Cellular Pathology", em 1856 (NDUBAKU; BELLARD, 2008). As células da glia correspondem a uma grande quantidade da população de células do sistema nervoso e podem ser classificadas em categorias organizadas de acordo com sua localização e propriedades funcionais: neurolemócito (Sistema Nervoso Periférico - SNP) e oligodendrócito (no SNC), são células que enrolam-se ao redor do axônio formando uma estrutura semelhante a um "rocambolé" denominada de bainha de mielina; microglia possui aspectos característicos de células de imunidade e exercem essa função no sistema nervoso; e astrócito, que constitui a maior parte das células gliais desempenhando várias funções, dentre estas a manutenção da homeostase extracelular de K^+ , suporte metabólico aos neurônios (BACCI et al., 1999).

O conceito sobre as funções exercidas pelas células da glia mudou drasticamente nos últimos anos. Acreditava-se que estas representavam apenas suporte aos neurônios, mantendo-os unidos ("glia" vem do Grego *glue* que significa cola), no entanto outras funções vêm sendo apontadas, como nutrição neuronal, proteção e facilitação da condução para os neurônios, produção de fatores neurotróficos, manutenção da interação funcional com os neurônios, participação de mecanismos importantes como migração, proliferação, guia axonal, entre outras funções (BACCI et al., 1999; NDUBAKU; BELLARD, 2008).

A maioria dos axônios que possuem mais de 1 μ m de diâmetro são mielínicos. A bainha de mielina nos axônios do SNP é constituída pelos neurolemócitos, também denominados células de Schwann, e no SNC é constituída pelos oligodendrócitos (AFIFI; BERGMAN, 2007).

A bainha de mielina é uma estrutura única formada por uma membrana lipídica rica em glicofosfolipídeos e colesterol (SIMONS; TRAJKOVIC, 2006), que recobre os axônios e facilita a rápida comunicação entre os neurônios. Em 1853, Virchow usou o termo mielina para se referir à grande massa de bainha envolvendo alguns axônios. O termo oligodendrócito foi sugerido por Pio Del Rio-Hortego, que observou que esta célula possuía menor comprimento e menos ramificação quando comparado aos astrócitos e ainda sugeriu que, assim como o neurolemócito, formava mielina, teoria provada anos depois por meio da microscopia eletrônica (NDUBAKU; BELLARD, 2008).

A mielina trouxe diversas vantagens para os vertebrados e os demais organismos que a possuem, como a melhora na fuga de predadores, ataques predatórios com mais sucesso, a sincronia da contração muscular melhor, o sistema nervoso tornou-se mais compacto e a melhora na capacidade para processar rapidamente as informações complexas (HARTLINE, 2008).

A bainha de mielina acelera a condução do impulso nervoso, pois ela funciona como um isolante, sendo assim, os impulsos ocorrem aos saltos ao longo do axônio, através dos nódulos de Ranvier. Estes funcionam como replicadores e o impulso é fortalecido e enviado em salvas, de nódulo em nódulo, onde os íons sódio invadem o nódulo e em seguida os canais de potássio se abrem para propulsionar o impulso até

o nódulo seguinte (FIELDS, 2008a). A influência que a mielina pode causar na velocidade de condução ocorre através da regulação do diâmetro do axônio, espessura da bainha de mielina, o número e o espaço de nódulos de Ranvier, estrutura nodal e a composição molecular dos canais de íons nas regiões nodais e paranodais (FIELDS, 2008b).

O oligodendrócito, assim como os neurônios, possui origem ectodérmica, um pequeno nicho populacional de diferentes regiões do SNC, havendo dois tipos de precursores: as OPCs (células precursoras dos oligodendrócitos), situados na zona subventricular do encéfalo e um grupo localizado na medula espinal ventral (NDUBAKU; BELLARD, 2008). Neurônios controlam o desenvolvimento dos oligodendrócitos, regulando sua proliferação, diferenciação e sobrevivência (SIMONS; TRAJKOVIC, 2006).

Para coordenar a biogênese da mielina é necessário ocorrer uma comunicação recíproca entre neurônios e oligodendrócitos (BOIKO; WINKLER, 2006). Cada parte da mielina é construída por meio de uma delicada orquestra de moléculas que a sintetiza. Durante sua formação, os oligodendrócitos estendem processos celulares que alcançam os axônios e enrolam-se em volta deles, podendo enrolar-se em 10 - 20 segmentos axonais em cada mielinização (NDUBAKU; BELLARD, 2008). Esse processo de desenvolvimento da mielinização se estende até por volta dos 30 anos, em encéfalo humano (FIELDS, 2005; FIELDS 2008a).

Acreditava-se que o SNC fosse um órgão estático, onde não pudessem ocorrer mudanças significativas. Porém, pesquisas vêm mostrando que esse sistema pode ser alterado tanto estrutural como funcionalmente em resposta ao ambiente. O termo que vem sendo utilizado para esse evento é plasticidade cerebral, que se refere a mudanças bioquímicas, celulares e comportamentais que ocorrem durante o desenvolvimento normal do ser humano e também após lesões que alteram o ambiente neural (DUBRACH; MAKLEY; DODD, 2004).

Dentre as múltiplas formas de plasticidade no cérebro, numerosos autores registram alterações na estrutura sináptica e na morfologia neuronal. Pesquisa pioneira feita por Hebb (1949 apud MARKHAM; GREENOUGH, 2004), utilizando ratos e camundongos criados em ambiente complexo ou enriquecido, demonstraram alterações na morfologia cerebral, quando comparados a dois grupos de animais: o primeiro foi criado isoladamente e sem estímulos e o segundo foi criado com interação social e sem estímulos. A plasticidade no SNC ocorre em três situações: desenvolvimento, aprendizagem e após processos lesionais. Na presença de lesões ocorre desarranjo na rede neural e em seguida o SNC inicia seus processos de reorganização e regeneração. Esta plasticidade está relacionada com diversos fatores que interferem direta ou indiretamente nesse evento, como influência do ambiente, estado emocional, nível cognitivo, idade, entre outros (OLIVEIRA; SALINA; ANNUNCIATO, 2001).

Os tratos mielinizados da substância branca no SNC apresentam a importante função de promover a transmissão dos sinais neurais entre diferentes áreas corticais e subcorticais, sendo seu funcionamento relacionado a fatores externos, como a estimulação ambiental e alimentação, e internos.

A partir dos experimentos que provaram haver plasticidade no sistema nervoso, principalmente no que se referem aos neurônios, seus dendritos, axônios e sinapses, durante longo tempo permaneceu a dúvida: a formação da bainha de mielina seria regida apenas por fatores genéticos ou as experiências externas alterariam esta estrutura?

Alguns estudos têm sugerido haver plasticidade da substância branca, conhecimentos que podem alicerçar e inovar as teorias sobre a capacidade de adaptação do SNC ao meio, bem como oferecer subsídios para melhor compreensão das doenças desmielinizantes, desordens psiquiátricas e processos cognitivos.

Em face do exposto, este trabalho tem como objetivo identificar teorias sobre o desenvolvimento da mielina no SNC e os fatores relacionados ao desenvolvimento.

2 METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa de caráter exploratório a partir de referências teóricas publicadas em revistas e jornais, nacionais e internacionais, na base de dados do Portal da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Ensino Superior) e PUBMED (US National Library of Medicine e Institute of Health)/ Medline.

3 DESENVOLVIMENTO

Os oligodendrócitos estão entre as células mais vulneráveis do SNC e são altamente especializadas. São produto final da linhagem de células que tem um complexo e preciso programa de proliferação, migração, diferenciação e mielinização para finalmente produzir a bainha de mielina dos axônios (BRADL; LASSMANN, 2010).

Estas células apresentam prolongamentos que emergem do pericário, mas não tão numerosos e ramificados como nos astrócitos. Morfologicamente, podem ser divididos em dois tipos: os oligodendrócitos satélites, situados próximos aos corpos celulares dos neurônios e os fasciculares, localizados em meio aos axônios dos neurônios. Os prolongamentos dos oligodendrócitos fasciculares formam expansões aplanadas que se enrolam em torno dos axônios centrais formando as bainhas de mielina (LENT, 2005).

Além de sintetizar a mielina, os oligodendrócitos também a mantêm. São derivados de células precursoras da zona subventricular (SVZ) do SNC, presentes em todos os estágios no SNC, durante toda a fase adulta (COMPSTON et al., 1997). Quando a membrana da célula da glia enrola-se em volta de um determinado axônio deixando pouco ou nada de citoplasma entre as voltas adjacentes podemos nomeá-la como mielina. Existem espaços de citoplasma ao longo do axônio, entre as bainhas de mielina, onde são encontrados os grupos de canais de sódio e ali os potenciais de ação são regenerados, esses são os nódulos de Ranvier. Essa região de mielina compacta isola o axônio do meio extracelular e permite a condução do impulso através de saltos (BOIKO; WINCKLER, 2006).

A velocidade de um impulso nervoso chega a ser 100 vezes mais rápida em axônios mielinizados, mas para que ocorra o aumento da velocidade de condução a espessura da bainha

deve ser proporcional ao diâmetro da fibra em seu interior. Faz-se uma proporção entre o diâmetro do axônio sem mielina que é dividido pelo tamanho total da fibra, incluindo a mielina, que deve dar 0,6. Essa mielina que envolve o axônio chega a enrolar-se de 10 a 150 vezes entre cada nódulo de Ranvier, porém não é conhecido como os oligodendrócitos determinam a quantidade necessária de voltas para cada axônio (FIELDS, 2008a).

O desenvolvimento dos oligodendrócitos em humanos tem início durante o segundo trimestre de gestação, logo após o surgimento da maioria dos neurônios, continua durante o nascimento e perdura pela vida adulta (JOKOVCEVSKI et al., 2009). Alguns estudos mostram que assim como em ratos, os oligodendrócitos de humanos também possuem múltiplas origens, apontando três diferentes populações de células precursoras de oligodendrócitos (OPCs) (BRADL; LASSMANN, 2010). As primeiras OPCs que aparecem por volta da nona semana na eminência gangliônica e na SVZ são caracterizados pela expressão de Olig 1, PDGFR β e NG2 proteoglicanos e se espalham pelo córtex em poucas semanas. Os oligodendrócitos aparecem primeiramente em regiões ventrais e depois invadem regiões dorsais durante a metade da gestação. No próximo estágio do desenvolvimento, os oligodendrócitos transitam para um local, onde se acredita que recebam os sinais necessários para maturação. A maturação é marcada pela expressão de proteínas da mielina. As duas expressões de proteína com níveis detectáveis são da proteína básica da mielina (MBP) e proteína proteolípido (PLP). A primeira bainha de mielina é formada no tálamo por volta da 18ª semana. A mielinização no ser humano ocorre em décadas (JOKOVCEVSKI et al., 2009).

A mielinização é um exemplo impressionante de como diversas células em cooperação podem construir uma estrutura complexa. Tanto a mielina do SNC quanto do SNP podem ser divididas em dois compartimentos, baseados em características morfológicas: mielina compacta e não-compacta. Na mielina compacta, o espaço extracelular possui, somente, por volta de 2 nm de espessura, enquanto que os folhetos citoplasmáticos da membrana da mielina de consecutivas voltas são praticamente fundidos, excluindo citoplasma do compartimento. Já na mielina não-compacta esse espaço possui geralmente de 12-14 nm, sendo que intracelularmente possui espaço suficiente para ter quantidades significativas de citoplasma e citoesqueleto (KURSULA, 2008). A bainha de mielina é um isolante importante que possibilita o alcance de velocidades mais altas na condução do impulso nervoso através dos axônios (LENT, 2005).

Estudos imunohistoquímicos, como os de Compston e colaboradores (1997) e Simons e Trajkovic (2006), revelam que a mielina de mamíferos conta com aproximadamente 70% do peso seco do SNC. A mesma é composta por lipídeos (70-75% do peso seco) e proteínas (25-30%). O colesterol é encontrado em torno de 25%, os fosfolípídeos em torno de 40-45% e o restante, 25-30%, é de galactolípido (GalC). O lipídeo que aparece em menor quantidade é o gangliosídeo, menos de 1% do total (COMPSTON et al., 1997). As duas proteínas mais abundantes são PLP, com aproximadamente 50%, conhecida como "membrane-spanning" que atravessa

o retículo endoplasmático e o Golgi; e MBP (30-40%), sintetizada por ribossomos livres, porém cujo mRNA está situado na bainha de mielina (COMPSTON et al., 1997; SIMONS; TRAJKOVIC, 2006).

A mielinização pode ser dividida em etapas. Primeiramente, ocorre o reconhecimento e a adesão do oligodendrócito ao axônio apropriado. Então, ocorre a síntese e o transporte dos componentes da mielina para o axônio fazendo com que a bainha de mielina se enrole em volta dos axônios e por fim ela torna-se compacta (SIMONS; TRAJKOVIC, 2006).

No início dos anos 20, Paul Flechsig observou que a mielinização do córtex iniciava logo após o nascimento e continuava até, aproximadamente, os 18 anos. Então ele sugeriu que as áreas com maturação precoce controlam os movimentos relativamente simples ou análises sensoriais enquanto as áreas com mielina que aparecem mais tarde controlam as funções mentais mais complexas. Para mostrar isso, ele criou mapas de acordo com a idade de mielinização. Embora os axônios possam funcionar antes de serem envolvidos pela mielina, o funcionamento adulto normal só é atingido após a mielinização. Logo, a mielinização funciona como um índice de maturação cerebral. Um exemplo que mostra isso são os movimentos que os bebês e crianças são capazes de fazer, que embora complexos, ainda não mostram a capacidade de coordenação e movimento motor extremamente fina dos adultos, só alcançados após o término da formação da mielina, na adolescência (KOLB; WHISHAW, 2002).

A mielinização é coordenada por diferentes sinais. Os trabalhos que descrevem de onde parte o sinal, quando e por qual motivo revelam que neurônios e glia se comunicam bidirecionalmente, de várias formas, para a realização da mielinização (SHERMAN; BROPHY, 2005). Os neurônios dão instrução às células da glia de forma que os OPCs, no SNC, migrem e se diferenciem em oligodendrócitos pós-mitóticos, que produzem a bainha de mielina e permitem o desenvolvimento da substância branca. Durante a fase ativa da mielinização cada oligodendrócito deve produzir aproximadamente $5-50 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ de mielina numa área de superfície, por dia. Adicionalmente cada qual é capaz de produzir mais de 40 segmentos em múltiplos axônios, em pequeno espaço de tempo (SIMONS; TRAJKOVIC, 2006).

Existem dois motivos importantes para essa sinalização. Primeiramente os sinais auxiliam o controle, apontando o momento adequado em que os oligodendrócitos em diferenciação passam a formar a mielina, mostrando o tempo e o local. Eles também informam o número de oligodendrócitos que o axônio precisa para a mielinização, sendo que ela não ocorre sem esse sinal. Por outro lado, os sinais enviados dos oligodendrócitos para os neurônios indicam como deve ser a formação dos complexos multiproteicos da membrana axonal dentro de distintos locais nos nódulos de Ranvier. Muitos fatores tróficos (responsáveis pelo crescimento axonal) e de crescimento, como PDGF-A (produzido por neurônios e astrócitos), FGF-2, IGF-1, NT-3 e CNTF, produzidos por astrócitos, têm sido apontados como reguladores do desenvolvimento dos oligodendrócitos (SIMONS; TRAJKOVIC, 2006).

Antes do início da mielinização, precursores de oligoden-

drocitos se transformam primeiro em oligodendrócitos pré-mielinizantes e posteriormente em células maduras produtoras de mielina. Em seguida, MBP (Myelin Basic Protein) e PLP (Proteolipid Protein), proteínas da mielina, enviam informação para produção de bainha de mielina (BARRES, 2008; JOKOVCEVSKI et al., 2009). No cérebro fetal de humanos existe uma dissociação entre a diferenciação dos oligodendrócitos e a mielinização. Os oligodendrócitos pré mielinizantes aparecem por volta da metade da gestação, entre a 17ª e 20ª semana; já o início da mielinização ocorre durante o último trimestre. Os fatores do crescimento, como BDNF, são conhecidos como reguladores da diferenciação dos oligodendrócitos (LEE; FIELDS, 2009). Trabalhos mostram que tanto quanto fatores de crescimento os fatores de transcrição específicos para oligodendrócitos (Olig 1 e Olig 2) influenciam sua proliferação e diferenciação (JOKOVCEVSKI et al., 2009).

Além disso, alguns estudos usando culturas de oligodendrócitos na ausência de neurônios indicam que a diferenciação ainda assim pode ocorrer, o que sugere que os oligodendrócitos podem possuir programas intrínsecos, influenciados por fatores externos (SIMONS; TRAJKOVIC, 2006).

Poderíamos sugerir que o processo de mielinização está relacionado a dois fatores: interno, que seria o comando genético e externo, que corresponderia às experiências que o indivíduo vivencia, compreendidos como os alimentos ingeridos por este indivíduo desde sua origem embrionária, mas principalmente após o nascimento, e também os estímulos vivenciados pelos órgãos dos sentidos e suas respectivas respostas.

Para desenvolver e manter o cérebro em condições favoráveis é necessário que as matérias-primas (lipídeos e proteínas) sejam consumidas em quantidade suficiente para que os neurônios e a glia desenvolvam-se adequadamente. As gorduras cis e as insaturadas mantêm o bom funcionamento do cérebro, principalmente os ácidos graxos de cadeia longa e os poliinsaturados que possuem a função de formar as membranas celulares, inclusive a dos neurônios e da mielina (LAURINDO et al., 1991; BELLISLE, 2004).

Conforme já mencionado, o cérebro humano é rico em lipídeos, como colesterol que auxilia no desenvolvimento cerebral, através da mielinização. Estudos comprovaram que essa substância atua na formação das sinapses que são de grande importância para o aprendizado e a memória. Nosso corpo é capaz de produzir colesterol, porém a ingestão de alimentos, tais como ovos, peixes, caviar manteiga natural e também o leite materno são necessários para manter o colesterol em níveis adequados e nosso organismo em bom funcionamento (CAMPBELL-McBRIDE, 2010).

O leite materno contém quantidades adequadas de ácidos graxos de cadeia longa e poliinsaturados para que o desenvolvimento do cérebro e da retina ocorra normalmente (LAURINDO et al., 1991; GHISLANDI, 1999), além de possuir uma enzima específica que capacita o bebê a absorver o colesterol (CAMPBELL-McBRIDE, 2010). Com quantidades inadequadas de ácidos graxos disponíveis o organismo não é capaz de sintetizar a bainha de mielina apropriadamente. Vis- to isso, pesquisas realizadas na Itália com pessoas com esclero-

se múltipla mostram que elas possuem menor probabilidade de terem sido amamentadas ou foram amamentadas por período mais curto que as pessoas saudáveis (GHISLANDI, 1999).

Um alimento considerado funcional, a linhaça, possui em sua composição o ácido α -linolênico que é convertido metabolicamente em ácidos eicosapentaenóico e docosaexaenóico, este é um ácido graxo de cadeia longa presente no início da mielinização e essencial para o crescimento fetal, desenvolvimento neurológico, para o aprendizado e comportamento (ALMEIDA; BOAVENTURA; GUZMAN-SILVA, 2009).

Por décadas, os cientistas demonstraram pouco interesse pela substância branca e consideraram a mielina como uma infra-estrutura passiva. No entanto, novos estudos, com novas técnicas, evidenciam que elas possuem papel fundamental na aprendizagem e nas doenças mentais. Não era reconhecida a importância que a substância branca possui na transferência de informações com qualidade entre as regiões do cérebro, vital para uma cognição adequada. Alguns estudos recentes mostram que indivíduos que viveram experiências distintas ou apresentam disfunções apresentam alterações na extensão da substância branca, também notada em pessoas que aprendem algo ou praticam uma habilidade complexa como tocar piano. Neste estudo sobre a prática de tocar piano e maior desenvolvimento da substância branca foi demonstrado por Ulén e colaboradores, em 2005, e evidencia que a mielina pode ser alterada em resposta ao ambiente e experiências mentais. Essa alteração no desenvolvimento da substância branca do cérebro mostrou-se mais evidente quando a prática de piano era iniciada cedo. Quando iniciada na adolescência, o desenvolvimento se restringiu ao cérebro anterior, onde ainda estava acontecendo a mielinização (FIELDS, 2008a; FIELDS, 2008b).

A capacidade de aprender e ganhar novas habilidades são precisamente controlados pela mielina, para que resultados significativos sejam alcançados pelo nosso cérebro. Porém, é importante ressaltar que quanto mais cedo o aprendizado acontecer mais fácil e rápido será, pois no início da vida adulta apenas 30% das fibras permanecem não mielinizadas (COYLE, 2007; FIELDS, 2008a; FIELDS, 2008b).

A mielinização é considerada um processo altamente dinâmico que continua até a fase adulta. Em certos pontos do cérebro a mielinização só é completada por volta dos 25-30 anos, enquanto em bebês existe mielina em poucas regiões (LEE; FIELDS, 2009). Esse processo possui origem na parte posterior do córtex e vai para parte anterior (na testa) conforme avança a idade adulta, sendo os lobos frontais os últimos a serem mielinizados. Pesquisas indicam que a mielina em quantidade menor no cérebro pode afetar a inteligência e dificultar a tomada de decisões durante a adolescência (FIELDS, 2008a). Esse processo pode ser alterado pela atividade de impulso nos axônios e por fatores ambientais, além de contribuir para a plasticidade de funções cognitivas, aprendizado e memória (LEE; FIELDS, 2009).

Como relatado em pesquisas, a alteração na substância branca é apontada como possível causa de doenças mentais. Na dislexia, por exemplo, a transmissão de informação falha quando os circuitos responsáveis pela leitura estão danificados. Outras doenças estão ligadas a problemas durante a

formação da mielina. Fetos e adolescentes podem ter comprometimento na substância branca se ficarem expostos à fumaça do tabaco, pois a nicotina afeta os receptores dos oligodendrócitos que regulam o desenvolvimento das células (FIELDS, 2008a). Já no cérebro de pessoas com esquizofrenia, vários estudos recentes mostram que o número de oligodendrócitos encontra-se diminuído e a substância branca anormal em várias regiões (FIELDS, 2008a; FIELDS, 2008b).

O pesquisador Gabriel Corfas, em 2007, mostra que alterações genéticas induzidas em oligodendrócitos modificam significativamente o comportamento de camundongos, tornando-o parecido com casos de esquizofrenia. Anormalidades também foram encontradas em diversas outras doenças como no distúrbio bipolar, hiperatividade, autismo, mal de Alzheimer, entre outras (FIELDS, 2008a).

Recentemente, com o avanço de técnicas histológicas, principalmente imunohistoquímicas, e o surgimento de aparelhos de ressonância magnética, o estudo da substância branca vem mostrando que outras células além dos neurônios, como as da glia, também são plásticas. O processo de aprendizagem requer a aquisição de conhecimentos e a capacidade de guardar e integrar esta aquisição, sendo que ela pode ocorrer em qualquer momento da vida de um indivíduo.

Estudos realizados com ratos em ambientes enriquecidos através de estimulação mostram que ocorreu um aumento nos oligodendrócitos do córtex visual (MARKHAM; GREENOUGH, 2004). Pesquisas feitas por Juraska e Kopcik (1988), mostram que essas alterações nos oligodendrócitos não se limitam ao córtex visual, podendo ocorrer na região do esplênio do corpo caloso, onde o número de axônios mielinizados é ampliado. Além do que, esse acréscimo no volume do desenvolvimento da substância branca foi manifestado no macaco Rhesus, onde foi visualizada uma melhora no resultado de testes cognitivos e de memória (SANCHEZ et al., 1998).

Esse mesmo aumento da substância branca, comprovado através da nova técnica de neuroimagem, foi observado em experimento feito com ratos que foram criados em ambiente que proporcionou maior interação social e estimulação cognitiva (FIELDS, 2005).

Pesquisas mostram que moléculas de proteínas específicas na mielina, como Nogo-A, podem inibir o aparecimento de novos axônios e a formação de novas conexões. Quando essa é neutralizada, animais com danos causados na medula espinhal puderam ter os movimentos e a sensibilidade recuperados (JOHANSSON, 2007; FIELDS, 2008a).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o avanço da tecnologia, estudos mostraram novos métodos para investigar o processo de mielinização. A substância branca, estrutura que no passado era considerada como coadjuvante no funcionamento neuronal merece nova definição. Estes estudos evidenciaram que os oligodendrócitos e a mielina, provavelmente, têm papel essencial no funcionamento cerebral, pois seu desenvolvimento não está determinado apenas por fatores biológicos, mas pela interação com o meio ambiente. Estas evidências tornam o homem

mais responsável pelos rumos do desenvolvimento cerebral, tanto para potencializar quanto para minimizar o funcionamento cerebral.

REFERÊNCIAS

AFIFI, A. K.; BERGMAN, R. A. **Neuroanatomia funcional: texto e atlas**. 2. ed. São Paulo, SP: Roca, 2007.

ALMEIDA, K. C. L.; BOAVENTURA, G. T.; GUZMAN-SILVA, M. A. A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 22, n. 5, p. 747-754, 2009.

BACCI, A. et al. The role of glial cells in synaptic function. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. B**, v. 354, p. 403-409, 1999.

BARRES, B. A. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. **Neuron Perspective**, v. 60, p. 430-440, 2008.

BELLISLE, F. Effects on diet on behavior and cognition in children. **British Journal of Nutrition**, v. 2, p. 227-232, 2004.

BOIKO, T.; WINCKLER, B. Myelin under construction – teamwork required. **The Journal of Cell Biology**, v. 172, n. 6, p. 799-801, 2006.

BRADL, M.; LASSMANN, H. Oligodendrocytes: biology and pathology. **Acta Neuropathol**, v. 119, p. 37-53, 2010.

CAMPBELL-McBride, N. **Colesterol – amigo ou inimigo?**. Disponível em: <<http://www.melnex.net/colesterol.pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2010.

COMPSTON, A. et al. Glial lineages and myelination in the central nervous system. **J. Anat, Great Britain**, v. 190, p. 161-200, 1997.

COYLE, D. How to grow a super athlete. **The New York Times: Play Magazine**, march 2007. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2007/03/04/sports/playmagazine/04play-talent.html?_r=1>. Acesso em: 26 ago. 2009.

DRUBACH, D. A.; MAKLEY, M.; DODD, M. L. Manipulation of Central Nervous System Plasticity: A new dimension in the care of neurologically impaired patients. **Mayo Clin Proc**, v. 79, p. 796-800, 2004.

FIELDS, R. D. Substância branca. **Mente e Cérebro**, n. 188, p. 60-67, set. 2008a.

_____. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 7, p. 361-370, 2008b.

_____. Myelination: An overlooked Mechanism on synaptic plasticity?. **The Neuroscientist**, v. 11, n. 6, p. 528-531,

2005.

GHISLANDI, L. **Aleitamento materno: o conhecimento das mães**. 1999. 49f. Monografia (Especialização em Fonoaudiologia) - Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica, Curitiba, 1999.

HARTLINE, D. K. What is myelin?. **Neuron Glia Biology**, v. 4, n. 2, p. 153-163, 2008.

JOHANSSON, B. B. Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 27, p. 1417-1430, 2007.

JOKOVCEVSKI, I. et al. Oligodendrocyte development and the onset of myelination in the human fetal brain. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 3, n. 5, p. 1-15, 2009.

JURASKA, J. M.; KOPCIK, J. R. Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. **Brain Res.**, v. 450, p. 1-8, 1988.

KOLB, B.; WISHAW, I. Q. **Neurociência do comportamento**. São Paulo, SP: Editora Manole, 2002.

KURSULA, P. Structural properties of proteins specific to the myelin sheath. **Amino Acids**, v. 34, p. 175-185, 2008.

LAURINDO, V. M. et al. Composição nutricional do colostro de mães de recém-nascidos de termo adequados e pequenos para a idade gestacional. II – Composição nutricional do leite humano nos diversos estágios de lactação. Vantagens em relação ao leite de vaca. **Revisões e ensaios**, p. 14-23, 1991.

LEE, P. R.; FIELDS, R. D. Regulation of myelin genes implicated in psychiatric disorders by functional activity in axons. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 3, n. 4, p.1-8, 2009.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. São Paulo, SP: Editora Atheneu, 2005.

MARKHAM, J. A.; GREENOUGH, W. T. Experience-driven brain plasticity: beyond synapse. **Neuron Glia Biol**, v. 1, n. 4, p. 351-363, 2004.

MELO, S. R. **Neuroanatomia: Pintar para aprender**. São Paulo, SP: Editora Roca, 2010.

NDUBAKU, U.; BELLARD, M. E. de. Glial cells with new twists. **Acta Histochem**, v. 110, n. 3, p. 182-195, may 2008.

OLIVEIRA, C. E. N.; SALINA, M. E.; ANNUNCIATO, N. F. Fatores ambientais que influenciam a plasticidade do SNC. **Acta Fisiátrica**, v. 8, n. 1, p. 6-13, 2001.

SANCHEZ, M. M. et al. Differential rearing affects corpus callosum size and cognitive function of rhesus monkeys. **Brain Research**, v. 812, p. 38-49, 1998.

SHERMAN, D. L.; BROPHY, P. J. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 6, p. 683-690, 2005.

SIMONS, M.; TRAJKOVIC, K. Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. **Journal of Cell Science**, v. 119, p. 4381-4389, 2006.

Recebido em: 18 Agosto 2010
Aceito em: 03 Novembro 2010

