

# Aspectos morfológicos do Sistema Nervoso Somático

## *Morphological aspects of the somatic nervous system*

Xellen Cunha Muniz<sup>1</sup>; Jacqueline Garcia Duarte<sup>2</sup>, Rodolfo Duarte Nascimento<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** O Sistema Nervoso Somático (SNS) representa uma das divisões do Sistema Nervoso Periférico (SNP) e tem como função conectar os órgãos-alvo, como a pele, os órgãos sensoriais e todos os músculos estriados esqueléticos ao Sistema Nervoso Central. A função normal do SNS depende do desenvolvimento correto e da relação ajustada entre os seus componentes celulares. **Objetivos:** Descrever os mecanismos moleculares e celulares relacionados com o desenvolvimento dos componentes do SNS, bem como abordar os aspectos histológicos e anatômicos. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento de artigos na base de dados PubMed, e considerados apenas estudos publicados em língua inglesa nos últimos 18 anos (2001-2019). Foram utilizados diversos descritores relacionados aos temas; embriologia, histologia e anatomia do SNP. **Resultados/Discussão:** Durante o desenvolvimento, o embrião produz diversas proteínas que induzem a diferenciação das células do tubo neural, da crista neural e do placóidio cranial em neurônios e células da glia. Além disso, neurotrofinas e semaforinas são fundamentais para induzir o crescimento axonal, estimular a fasciculação e, conseqüentemente, contribuir para a formação dos nervos. À medida que os axônios crescem, surgem interações com as células de Schwann que influenciam na formação das fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas. **Conclusão:** Considerando que a formação dos componentes celulares do SNS depende da expressão de diversas moléculas e da interação celular, as informações relacionadas à embriologia, à histologia e à anatomia do SNS presentes nesse trabalho, podem contribuir para um melhor entendimento da formação, da malformação e dos processos patológicos associados a este sistema.

**Palavras-Chave:** Sistema Nervoso Somático; Neurogênese; Gliogênese; Gânglios; Nervos.

*Autor correspondente:*

*Rodolfo Duarte Nascimento*

*Endereço: Rua Dr. Raimundo Monteiro Rezende, 330 (Prédio da Faculdade Pitágoras), sala 301 – Centro*

*CEP: 35010-177 –Governador Valadares (MG), Brasil.*

*E-mail: rodolfo.duarte@uff.edu.br*

Recebido em: 11/05/2020

Revisado em: 31/07/2020

Aceito em: 04/11/2020

Publicado em: 02/03/2021

## Abstract

**Introduction:** *The Somatic Nervous System (SNS) represents one of the divisions of the Peripheral Nervous System (PNS) and connects target organs such as skin, sensory organs, and all skeletal striated muscles to the Central Nervous System. The correct function of SNS depends on the right development and the adjusted relationship between its cellular components. Objective:* *This paper aims to describe the molecular and cellular mechanisms related to the development of the components of the SNS, as well as to demonstrate the histological and anatomical aspects. Methodology:* *A search for articles was carried out in the PubMed database, considering only studies published in English in the last 18 years (2001-2019). Several descriptors related to embryology, histology, and anatomy of the PNS were used. Results / Discussion:* *During development, the embryo produces several proteins that induce the differentiation of cells of the neural tube, neural crest and cranial placode into neurons and glial cells. In addition, neurotrophins and semaphorins are essential to induce axonal growth. In this context, these molecules stimulate fasciculation and, consequently, the formation of nerves. During the axonal growth, axons and Schwann cells interact to form myelinated and unmyelinated nerve fibers. Conclusion:* *Considering that the formation of the cellular components of the SNS depends on the expression of several molecules and cell interaction, the information related to embryology, histology and anatomy of the SNS shown in this article may contribute to a better understanding of the formation, malformation and associated pathological processes to that system.*

**Keywords:** *Somatic Nervous System; Neurogenesis; Gliogenesis; Ganglia; Nerves.*

## Introdução

O Sistema Nervoso (SN) é uma complexa rede que, por meio de impulsos nervosos, coordena o funcionamento do corpo e como ele reage aos estímulos externos. Anatomicamente, o SN pode ser dividido em Sistema Nervoso Central (SNC); representado pelo encéfalo e medula espinhal; e Sistema Nervoso Periférico (SNP), representado pelos gânglios e nervos. O SNP conecta o SNC com o restante do corpo e, funcionalmente, pode ser dividido em Sistema Nervoso Autônomo (SNA), que é subdividido em simpático e parassimpático; Sistema Nervoso Entérico (SNE) e Sistema Nervoso Somático (SNS)<sup>1</sup>.

O SNS é composto pelos neurônios sensoriais e motores e pelas células da glia, representadas pelas células satélites e células de Schwann (CSch). De modo geral, os neurônios são células responsáveis pela recepção de estímulos, produção de neurotransmissores e condução de impulsos nervosos, enquanto as células da glia estão envolvidas com desenvolvimento, sobrevivência,

regeneração, proteção neuronal e produção da bainha de mielina<sup>2-4</sup>.

Através dos nervos, o SNS conecta os órgãos-alvo, como a pele, os órgãos sensoriais e todos os músculos estriados esqueléticos ao SNC. A função fisiológica do SNS está embasada na integridade morfológica que, por sua vez, depende do desenvolvimento correto e da relação ajustada entre os seus componentes celulares. Nesse sentido, é necessário um equilíbrio estritamente regulado entre sinais intrínsecos e extrínsecos para induzir a especificação, o crescimento, bem como a função das células que estão se formando no embrião<sup>5-7</sup>.

Os detalhes de todos os processos moleculares e celulares envolvidos na organogênese em humanos são altamente complexos devido à dificuldade de se encontrarem amostras de embrião e feto ou secções seriadas de tecidos ou de órgãos em diferentes estágios de desenvolvimento<sup>8</sup>. Para melhor compreensão da formação de qualquer sistema, a maioria dos estudos é realizada *in vitro* e em animais<sup>9-12</sup>. Levando em conta a limitação do

entendimento do processo embrionário, o agrupamento de informações relacionadas à morfologia do SNS em um único trabalho visa facilitar o raciocínio das etapas envolvidas na formação e organização deste sistema. Assim, esta revisão tem por objetivo descrever os aspectos embrionários, histológicos e anatômicos do SNS.

## Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa. Para tal, foi realizado um levantamento de artigos na base de dados PubMed, e considerados apenas estudos publicados em língua inglesa nos últimos 18 anos (2001-2019). Foram utilizados os descritores em inglês “*human embryology*”, “*ectoderm*”, “*notochord*”, “*neurulation*”, “*neural tube*”, “*neural crest*”, “*cranial placode*”, “*cranial ganglia development*”, “*spinal ganglia development*”, “*myelinating schwann cells*”, “*satellite glial cells*”, “*boundary cap cells*”, “*neurite development*”, “*nerve fasciculation*”, “*peripheral nervous system*”, “*spinal nerve*”, “*spinal ganglia*”, “*cranial nerve*”, “*cranial ganglia*”, “*muscle spindles innervation*” e “*neuromuscular junction development*” incluindo trabalhos originais e revisões bibliográficas relacionados aos temas embriologia, histologia e anatomia do SNP. Foram excluídos trabalhos que abordaram o SNA e SNE.

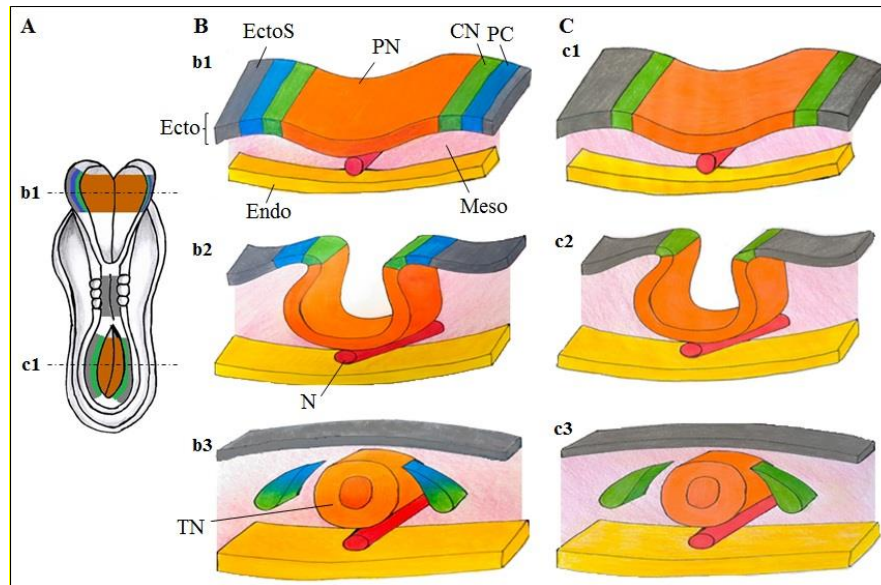
A seleção dos estudos foi realizada em cinco etapas: 1ª etapa - leitura dos títulos; 2ª etapa - leitura dos resumos dos artigos selecionados na 1ª etapa; 3ª etapa - leitura na íntegra dos artigos selecionados na 2ª etapa, 4ª etapa - inclusão de trabalhos sugeridos no tópico “Estudos Similares” no PubMed, seguindo as três primeiras etapas; e 5ª etapa – inclusão de trabalhos referenciados nos artigos selecionados, seguindo as três primeiras etapas. O levantamento bibliográfico foi realizado por três pesquisadores, entre os meses de novembro de 2019 a abril de 2020.

## Resultados e Discussão

### *Desenvolvimento do Sistema Nervoso*

O surgimento dos primórdios do SN se dá na terceira semana do desenvolvimento embrionário, por meio dos processos de gastrulação e de neurulação. Na fase de gastrulação, são formadas as três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma) e a notocorda, que corresponde a uma haste de células localizada subjacente ao ectoderma<sup>13,14</sup>. Na fase de neurulação, a notocorda induz a diferenciação de parte do ectoderma em placa neural. Essa placa invagina em direção ao mesoderma até que suas bordas sofram fusão formando o tubo neural, que representa o primórdio do SNC<sup>15</sup>.

Durante a formação do tubo neural, algumas células do ectoderma, que se encontram localizadas adjacentes às bordas da placa neural, se deslocam para formar a crista neural. As células da crista neural (CCN) se diferenciam, então, em diversos componentes do SNP. Ainda nesse processo, mais especificamente na região cranial do embrião, surge ao lado da crista neural, o placódio cranial. As células do placódio cranial (CPC) formam também estruturas relacionadas ao SNP. As células restantes do ectoderma se tornam o ectoderma de superfície (**FIGURA 1**)<sup>16-18</sup>.



**FIGURA 1** – Representação ilustrativa dos eventos relacionados à neurulação. A – Vista dorsal do embrião durante a terceira semana, destacando os planos de corte b1 e c1. B – Movimentos morfogênicos na região cranial do embrião ao longo da terceira (b1, b2) e quarta (b3) semanas. Invaginação da PN (laranja) induzida pela N (vermelho) para formar o TN (primórdio do encéfalo). Deslocamento da CN (verde) e do PC (azul) do Ecto, para formarem o gânglio cranial. C - Movimentos morfogênicos na região caudal do embrião ao longo da terceira (c1, c2) e quarta (c3) semanas. Invaginação da PN (laranja) para formar o TN (primórdio da medula espinhal). Deslocamento da CN (verde) do Ecto, para formar o gânglio espinhal. Abreviações: Placa Neural (PN), Notocorda (N), Tubo Neural (TN), Crista Neural (CN), Placódio Cranial (PC), Endoderma (Endo), Mesoderma (Meso), Ectoderma (Ecto) e Ectoderma de Superfície (EctoS). **Fonte:** Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli e os autores com base nas referências 13-18.

Durante o desenvolvimento embrionário, diversas moléculas como Sonic Hedgehog (Shh), Proteína Morfogênica Óssea (BMP), Wingless type (Wnt) e o Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGF), são produzidas no embrião<sup>19-21</sup>. Essas moléculas desempenham um importante papel na indução do processo de diferenciação das células do tubo neural, da crista neural e do placódio cranial em células do SNS, como os neurônios (motores e sensoriais) e as células da glia (células satélites e as CSch)<sup>6</sup>.

#### Formação dos neurônios motores

A formação dos neurônios motores ocorre, a partir do estímulo gerado pela proteína Shh (**FIGURA 2A**). A Shh é produzida pela notocorda e pelas células da porção ventral do tubo neural. Quando presente no microambiente, essa proteína induz o aparecimento de

domínios de células progenitoras ao longo da face ventral do tubo neural<sup>5,19</sup>. Células progenitoras de neurônios motores (pMN) derivam em neurônios motores, detentores dos genes *Nkx6.1*, *Nkx6.2*, *Olig2* e *Pax6*. Com o desenvolvimento do tubo neural, os corpos dos neurônios motores se desenvolvem na substância cinzenta da medula espinhal e do encéfalo<sup>1,11,22,23</sup>.

A manutenção dos corpos dos neurônios motores nas estruturas do SNC é mantida pelas células *Boundary Cap*, uma população de células intermediárias derivadas das CCN. As células *Boundary Cap* se localizam nos pontos de saída da raiz ventral dos nervos motores. Essa manutenção ocorre por meio da interação das proteínas ligantes Semaforina (Sema)-3B (proteína secretada) e Sema-6A (proteína transmembrana), presentes nas células *Boundary Cap*, com seus respectivos receptores

Neuropilina (Npn)-2 e Plexina-A2, expressos pelos neurônios motores<sup>24</sup>.

#### *Formação dos gânglios cranianos e espinhais*

A formação dos gânglios ocorre ao longo da terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário, mais especificamente, durante o processo de neurulação (**FIGURA 2B**). Nessa fase, as células da porção dorsal do tubo neural passam a produzir BMP. Essa molécula induz o mesoderma a produzir Neuregulina (NRG)-1 que interage com o receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (ErbB), expresso pelas CCN. A interação NRG-1/ErbB induz a migração e a aglomeração das CCN ao redor do tubo neural<sup>25,26</sup>.

Como consequência dos movimentos morfogênicos realizados pelas CCN, modificações nas interações de proteínas de adesão celular influenciam também na migração das CPC na região cranial do embrião. As CCN e as CPC, juntas, formam os gânglios cranianos, como trigêmeo, geniculado, vestibular, petroso e nodoso<sup>27,28,29</sup>.

Já a formação dos gânglios espinhais, também conhecidos como gânglios da raiz dorsal, ocorre a partir da migração e da aglomeração apenas das CCN ao redor do tubo neural. Os gânglios espinhais estão localizados no mesmo nível das vértebras da medula espinhal e correspondem aos gânglios cervicais (C1-C8), torácicos (T1-T12), lombares (L1-L5), sacrais (S1-S5) e coccígeo (Co1)<sup>25</sup>.

Os gânglios cranianos e espinhais são ocupados pelos corpos dos neurônios sensoriais e pelas células satélites<sup>10,19</sup>. Curiosamente, essas células que constituem o gânglio também podem ser derivadas das células *Boundary Cap*<sup>30</sup>.

#### *Formação dos neurônios sensoriais*

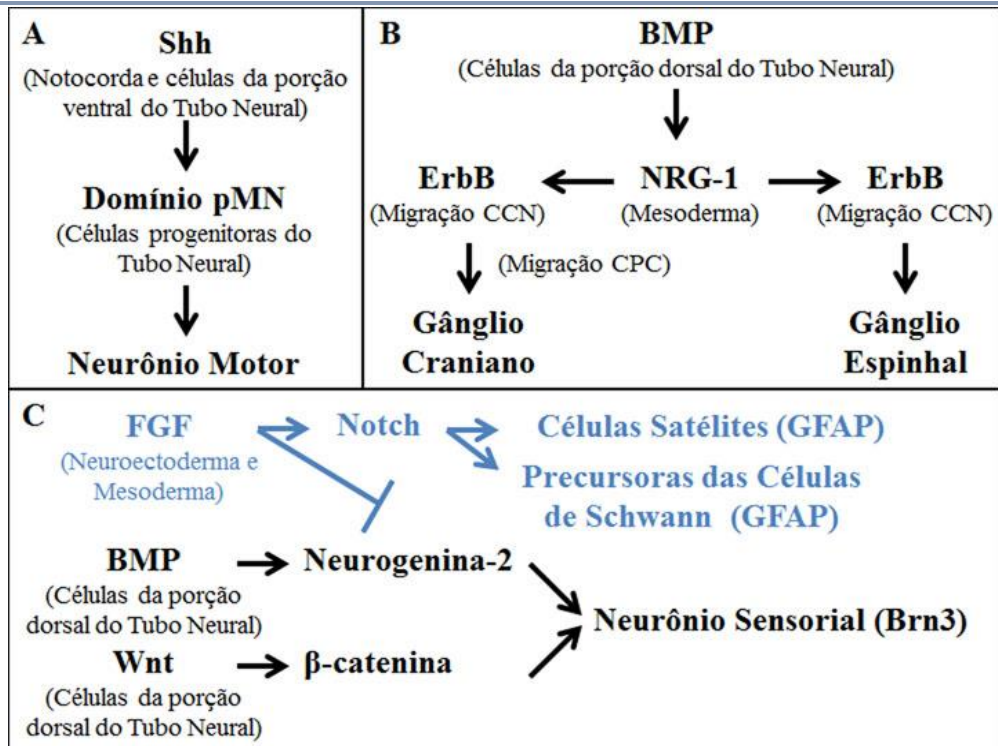
A formação dos neurônios sensoriais ocorre por estímulo das proteínas BMP e Wnt, ambas produzidas pelas células da porção dorsal do tubo neural<sup>19</sup>. Essas proteínas induzem, respectivamente, a expressão dos fatores de transcrição Neurogenina (Ngn)-2 e  $\beta$ -catenina

nas CCN e nas CPC. Esses fatores estão relacionados com a expressão de Brain-specific homeobox/POU domain protein (Brn3), um marcador específico de neurônios sensoriais<sup>10,31</sup> (**FIGURA 2C**).

#### *Gliogênese*

Os mecanismos envolvidos na formação das células da glia periférica são extremamente complexos. Na literatura, tem sido demonstrado que as células satélites e as precursoras das CSch podem ser derivadas diretamente das CCN ou das células *Boundary Cap*<sup>30,32</sup>. Mais recentemente, estudos têm apontado que as precursoras das CSch também podem ser derivadas das células satélites que circundam os corpos dos neurônios sensoriais nos gânglios<sup>3,4,33</sup>.

Com base nos mecanismos moleculares, uma outra proteína, o FGF, é capaz de bloquear a neurogênese, via Ngn-2, e induzir a gliogênese, via Notch (**FIGURA 2C**). Durante a gliogênese, as CCN presentes nos gânglios cranianos e espinhais, que não se diferenciam em neurônios sensoriais, originam às células satélites. Por outro lado, as CCN que migram para fora dos gânglios, mais especificamente em direção aos axônios, originam as precursoras das CSch. Tanto as células satélites quanto as precursoras das CSch expressam um marcador de células da glia, a Proteína Ácida Fibrilar da Glia (GFAP)<sup>10,21,25</sup>. Após a neurogênese, a gliogênese também pode ser estimulada pelos neurônios através da interação da NRG-1 (expressa pelos neurônios) com o receptor ErbB (expresso pelas CCN). Essa interação induz a expressão de GFAP nas CCN<sup>12,34</sup>.



**FIGURA 2** – Mecanismos moleculares envolvidos na neurogênese, gliogênese e formação dos gânglios. A – Formação do neurônio motor mediada por Shh. B – Formação dos gânglios craniano e espinhal, mediada por BMP. C – Formação das células satélites e das precursoras das CSch mediada por FGF (azul). Formação do neurônio sensorial mediada por BMP e Wnt (preto). Abreviações: Sonic Hedgehog (Shh), Proteína Morfogenética Óssea (BMP), Wingless type (Wnt), Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGF), progenitoras de Neurônios Motores (pMN), Neuregulina-1 (NRG-1), Receptor do Fator de Crescimento Epidermal (ErbB), Células da Crista Neural (CCN), Células do Placódio Cranial (CPC), Células de Schwann (CSch), Proteína Acídica Fibrilar da Glia (GFAP) e Brain-specific homeobox/POU domain protein 3 (Brn3). Fonte: Desenho esquemático feito pelos autores com base nas referências 1,3-5, 10-12, 19, 21-34.

#### *Desenvolvimento dos prolongamentos neuronais*

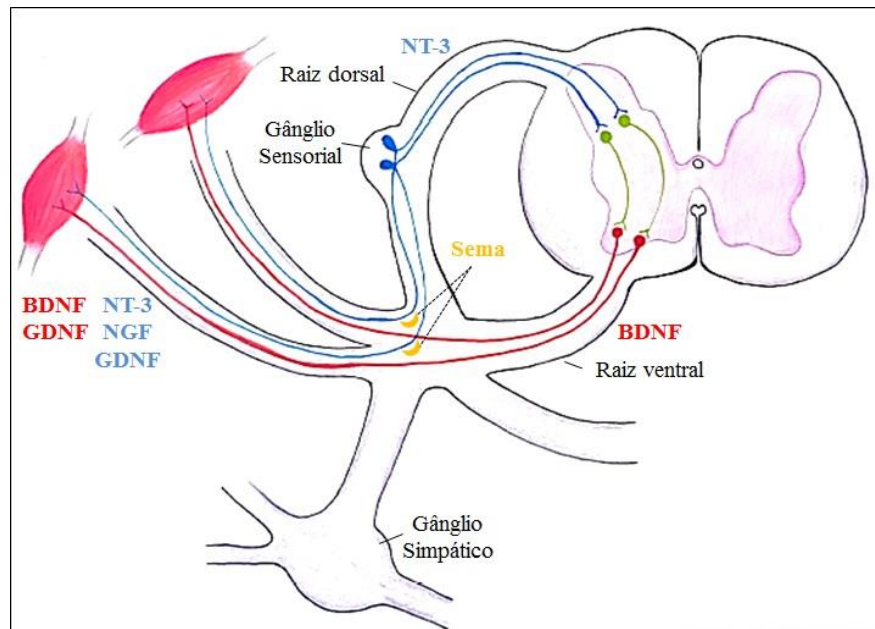
Nos gânglios e na substância cinzenta do SNC são formados, a partir dos corpos neuronais, finos prolongamentos conhecidos como neuritos. A formação dessas estruturas é influenciada pelas neurotrofinas Fator de Crescimento do Nervo (NGF), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Neurotrofina (NT)-3 e o Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), produzidas por várias células dos tecidos embrionários. O resultado da interação dessas neurotrofinas com seus respectivos receptores tirosina quinase (Trk) A, TrkB, TrkC e Ret expressos nos neurônios, induz a mobilização de microtúbulos no citoplasma para formar o cone de crescimento e, a expressão do marcador de crescimento axonal, o GAP-43, na membrana celular<sup>35-38</sup>.

O cone de crescimento dirige o neurito em desenvolvimento para formar axônios ou dendritos. Nos neurônios sensoriais, o crescimento dos neuritos para a periferia é mediado pelas neurotrofinas NT-3, NGF e GDNF, enquanto o crescimento em direção ao SNC é mediado, apenas, pela NT-3. Nos neurônios motores, o crescimento dos neuritos para a periferia é mediado pelo BDNF e GDNF (**FIGURA 3**)<sup>35,39,40</sup>.

Com o crescimento dos neuritos, os neurônios adquirem diferentes aspectos morfológicos. Os neurônios sensoriais se tornam pseudounipolares devido à presença de apenas um prolongamento, o axônio, e ausência de dendritos. Esse axônio bifurca próximo ao corpo celular com um ramo se estendendo para a medula espinhal e outro ramo se estendendo para a periferia. Quase todos os neurônios sensoriais dos gânglios cranianos também são

do tipo pseudounipolar, com exceção dos neurônios do gânglio vestibular que são bipolares. Os neurônios bipolares possuem um dendrito que se projeta para a periferia e um axônio que se projeta para o encéfalo. Já os neurônios motores adquirem um aspecto multipolar. Esse

tipo de neurônio é caracterizado pela presença de múltiplos dendritos localizados no SNC e um axônio que se projeta do encéfalo e da medula espinhal, pela raiz ventral, para a periferia<sup>1,22</sup>.



**FIGURA 3** – Representação ilustrativa da organização dos axônios sensoriais e motores. Corpos dos neurônios sensoriais localizados no gânglio sensorial com seus axônios (azul) se projetando para a raiz dorsal da medula espinhal e para a periferia. A projeção dos axônios sensoriais é mediada pelas neurotrofinas NT-3, NGF e GDNF (azul). Corpos dos neurônios motores localizados na substância cinzenta da medula espinhal e seus axônios (vermelho) se projetando para a periferia. A projeção dos axônios motores é mediada pelas neurotrofinas BDNF e GDNF (vermelho). A mudança de orientação dos axônios é influenciada pela proteína Sema (amarelo). A comunicação entre os neurônios sensoriais e motores é mediada pelos interneurônios (verde), componente do Sistema Nervoso Central. Abreviações: Neurotrofina (NT)-3, Fator de Crescimento do Nervo (NGF), Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), e Semaforina (Sema). Fonte: Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli com base nas referências 35, 39 e 40.

À medida que os prolongamentos dos neurônios se alongam, eles se ramificam. Os ramos vizinhos derivados do mesmo prolongamento competem entre si pelo crescimento. Essa competição, ainda não muito bem compreendida, é baseada, por exemplo, na presença de sinais extracelulares e na disponibilidade de dímeros de tubulina (componente dos microtúbulos) no citoplasma desses ramos. Quanto maior o estímulo, maior a mobilização de tubulina para aquele ramo e maior será o seu crescimento. Por outro lado, quanto menor o estímulo,

menor a mobilização de tubulina e menor o crescimento do ramo<sup>41,42</sup>.

É importante ressaltar que, além das neurotrofinas, as Semas produzidas pelos neurônios ou pelo tecido circundante servem como pista para orientar o crescimento axonal. A molécula ligante Sema-3A apresenta função repulsiva quando interage com o receptor Npn-1, expresso nos axônios motor e sensorial, fazendo com que esses axônios mudem os seus trajetos durante o crescimento. Nesse sentido, os axônios podem

se separar ou se agrupar em algum local para formar os fascículos<sup>43-45</sup>.

O processo de fasciculação é resultado da interação de diversas proteínas de adesão celular expressas na membrana dos axônios. Os axônios motores são capazes de definir uma trajetória independente, o que não ocorre com os axônios sensoriais. Nesse contexto, os axônios sensoriais dependem de uma interação do seu ligante Efrina (Eph)-A com os receptores EphA, expressos pelos axônios motores, para atingirem o seu alvo<sup>46,47</sup>.

Durante a migração, os axônios sensoriais e motores podem induzir a miogênese. Esse processo ocorre, quando os axônios passam a expressar NRG-1, assim que são estimulados por GDNF. A interação de NRG-1 com o receptor ErbB, expresso nas células indiferenciadas, estimula a formação das fibras musculares estriadas esqueléticas e dos fusos musculares<sup>7,48-50</sup>.

A afinidade dos axônios com as células musculares é mediada pelas neurotrofinas. As fibras musculares estriadas esqueléticas, quando formadas, produzem BDNF que se liga ao receptor TrkB expresso nos axônios motores. A interação BDNF/TrkB estimula o axônio a liberar o neurotransmissor acetilcolina (ACh), responsável por induzir a contração das fibras musculares estriadas esqueléticas<sup>51,52</sup>.

Durante o desenvolvimento da fibra muscular estriada esquelética, receptores de acetilcolina (AChRs) também são expressos na sua membrana. Nesse momento, a interação da ACh com os AChRs é fundamental para criar regiões ativas. Essas regiões correspondem à junção neuromuscular, local de contato entre o axônio motor e a fibra muscular estriada esquelética. Por outro lado, o excesso de AChR nas chamadas regiões não ativas é removido<sup>53,54</sup>.

Já os fusos musculares, quando formados, produzem NT3. A ligação entre NT3 e o receptor TrkC, expresso pelos axônios sensoriais, promove a interação entre esses dois tipos celulares. Os fusos musculares são

fibras musculares modificadas que funcionam como receptor do controle da postura corporal<sup>1,40,55</sup>.

#### *Desenvolvimento da bainha de mielina*

À medida que os neurônios vão emitindo seus prolongamentos para a periferia, as CCN dos gânglios migram em direção aos axônios em formação e se diferenciam em precursoras das CSch. Com o aumento das interações, as precursoras das CSch se diferenciam em CSch imaturas, que por sua vez, vão realizar a seleção radial dos axônios<sup>56</sup>. Esse processo se inicia, quando as CSch imaturas começam a depositar a lâmina basal ao seu redor e envolver os axônios de calibre misto. Posteriormente, as CSch imaturas enviam seus processos citoplasmáticos entre os axônios, selecionam os axônios de maior calibre e os conduzem para a periferia do feixe. Finalmente, os axônios de grande calibre são deslocados do fascículo, processo denominado desfasciculação, e adquirem uma relação de 1:1 com uma CSch. A CSch imatura se torna, então, uma CSch promielinizante. Após sucessivas voltas em torno do axônio, forma-se uma bainha de mielina multilaminada e a CSch promielinizante se diferencia em CSch mielinizante (**FIGURAS 4A-4E**)<sup>57-59</sup>.

O processo de mielinização é modulado pela interação da proteína NRG-1, expressa na membrana axonal, com o receptor ErbB, expresso na CSch promielinizante<sup>58</sup>. A atividade da NRG-1 é controlada por secretases, como a Enzima APP de Clivagem do sítio  $\beta$  (BACE)-1 e pela Enzima Conversora do Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TACE) (também conhecida como ADAM17), que desempenham, respectivamente, um papel regulador positivo e negativo<sup>60-64</sup>.

A espessura da bainha de mielina é proporcional ao diâmetro do axônio, e é constante ao longo de um mesmo axônio. As bainhas de mielina consistem sempre em curtos segmentos e são separadas umas das outras pelos nódulos de Ranvier, que são recobertos por expansões laterais das CSch<sup>65</sup>.

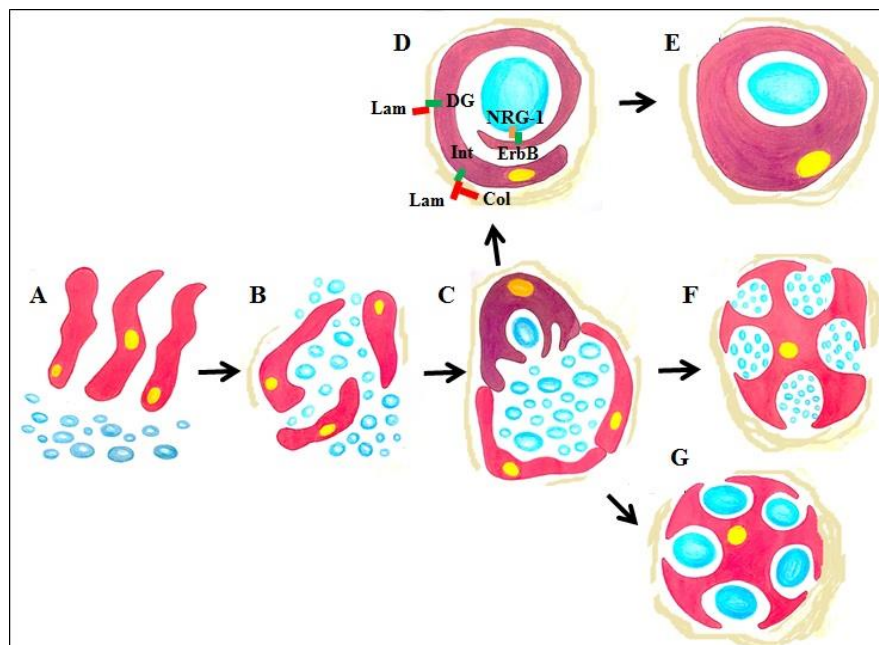
A seleção radial também pode ser influenciada pela interação da CSch promielinizante com os



componentes da matriz extracelular. Trabalhos mostram que a interação das moléculas da matriz extracelular, laminina e colágeno, com os receptores expressos na CSch promielinizante, integrinas e distroglicano, são fundamentais para induzir a redistribuição de moléculas nos domínios basal e apical da CSch. Essa interação é essencial durante a mielinização e na manutenção da mielina<sup>59,66-69</sup>. Na fibra nervosa mielinizada, a alta resistência da bainha de mielina acaba limitando a despolarização ao longo de toda a membrana do axônio. Assim, a onda de despolarização é direcionada de nó em

nó (condução saltatória), o que aumenta a velocidade de condução<sup>65</sup>.

No entanto, a CSch imatura que manteve contato com axônios de pequeno e médio calibre, os cercam com suas projeções. Nesse momento, a CSch imatura se diferencia em uma CSch não mielinizante (**FIGURA 4F e 4G**)<sup>70</sup>. Na fibra nervosa não mielinizada, a onda de despolarização se espalha continuamente (condução contínua) ao longo do axônio, limitando a velocidade de condução<sup>65</sup>.



**FIGURA 4** – Representação ilustrativa da seleção radial dos axônios. A – Migração das precursoras das CSch (vermelho) em direção aos axônios (azul). B – Interação das CSch imaturas (vermelho) com os axônios de calibre misto (azul) e o início da deposição da matriz extracelular ao redor das CSch imaturas (bege). C – Axônios de calibre misto (azul) envolvidos pelas CSch imaturas (vermelho e roxo). Deslocamento do axônio de maior calibre para a periferia do feixe. D – Desfasciculação do axônio de maior calibre pela CSch promielinizante (roxo). Início da formação da bainha de mielina mediada pelas interações moleculares entre; o axônio de maior calibre, a CSch promielinizante e a matriz extracelular. E – Formação da bainha de mielina pela CSch mielinizante (roxo). F – CSch não mielinizante envolvendo grupos de axônios de pequeno calibre. G – CSch não mielinizante envolvendo vários axônios de médio calibre. Abreviações: Células de Schwann (CSch); Neuregulina-1 (NRG-1); Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (ErbB); Integrina (Int); Laminina (Lam); Colágeno (Col) e Distroglicano (DG). Fonte: Ilustração feita pela colaboradora Ana Elisa Silva Pauli com base nas referências 56-70.

#### Descrição histológica e anatômica dos nervos

Com base na descrição histológica, as fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas se agrupam e

formam os fascículos, e estes, quando agrupados formam o nervo. As fibras nervosas, os fascículos e os nervos são revestidos, respectivamente, pelas bainhas de tecido conjuntivo endoneuro, perineuro e epineuro. Essas

bainhas são constituídas por fibras colágenas, fibras reticulares, fibroblastos, mastócitos, macrófagos e vasos sanguíneos. Cada uma delas garante suporte, flexibilidade e proteção às estruturas as quais elas revestem<sup>65,71,72</sup>.

Os nervos podem ser constituídos por fibras sensoriais e/ou por fibras motoras. Os nervos formados apenas por fibras sensoriais são chamados de nervos sensoriais (ou nervos aferentes) e são responsáveis por detectar alterações nos órgãos efetores e conduzi-las ao SNC. Os nervos formados apenas por fibras motoras são chamados de nervos motores (ou nervos eferentes) e levam impulsos do SNC até os órgãos efetores. Entretanto, a maioria dos nervos apresentam os dois tipos de fibras, por isso, chamados de nervos mistos<sup>1,2</sup>. A identificação dessas fibras pode ser realizada a partir das proteínas Anexina V e Agrina expressas, respectivamente, nos nervos sensoriais e motores<sup>47</sup>.

Anatomicamente, os nervos são divididos em cranianos e espinhais. Os nervos cranianos (NC) apresentam 12 pares de nervos que conectam o encéfalo com estruturas da cabeça, do pescoço e das cavidades torácica e abdominal. Os NCI (nervo olfatório) e NCII (nervo óptico) não são considerados nervos periféricos em termos de anatomia, fisiologia e embriologia, por serem extensões do SNC. No entanto, os NCIII ao NCXII estão envolvidos com a função motora e/ou sensorial das estruturas que eles inervam<sup>2,73</sup> (**TABELA 1**).

**TABELA 1 – Descrição dos gânglios e nervos cranianos. Os nervos cranianos que não apresentam gânglios são constituídos apenas por fibras motoras, cujos corpos neuronais derivam do Sistema Nervoso Central. Os demais nervos apresentam gânglios e são constituídos por fibras sensoriais ou mistas. Os nervos cranianos se projetam para os órgãos-alvo para desempenhar funções específicas de acordo com o tipo de fibra. Abreviação: Nervo Craniano (NC).**

TABELA 1 – Descrição dos Gânglios e Nervos Cranianos			
Gânglio Craniano	Nervo Craniano (NC)	Tipo de fibra no nervo	Função
-----	NCIII (nervo oculomotor)	Motora	Inerva os músculos dos olhos
-----	NCIV (nervo troclear)	Motora	Inerva os músculos dos olhos
Trigêmeo	NCV (nervo trigêmeo)	Mista	Inerva a pele da face, o revestimento da boca e do nariz (função sensorial) Inerva os músculos da mastigação (função motora)
-----	NCVI (nervo abducente)	Motora	Inerva os músculos dos olhos
Geniculado	NCVII (nervo facial)	Mista	Inerva as papilas gustativas dos dois terços anteriores da língua (função sensorial) Inerva os músculos da expressão facial (função motora)
Vestibular	NCVIII (nervo vestibuloclear)	Sensorial	Inerva as estruturas da orelha interna
Petroso	NCIX (nervo glossofaríngeo)	Mista	Inerva a parte posterior da língua (função sensorial) Inerva as glândulas parótida e sublingual (função motora)
Nodoso	NCX (nervo vago)	Mista	Inerva parte da laringe, a faringe e as vísceras abdominais e torácicas (função sensorial) Inerva os músculos do palato mole, a faringe e a laringe (função motora)
-----	NCXI (nervo acessório espinhal)	Motora	Inerva os músculos esternocleidomastóideo e trapézio
-----	NCXII (nervo hipoglosso)	Motora	Inerva os músculos da língua

Fonte: Compilação de dados feita pelos autores com base nas referências 2 e 73.

Os nervos espinhais são compostos por 31 pares de nervos, 8 cervicais, 12 torácicos, 5 lombares, 5 sacrais e 1 coccígeo. Dependendo do nível de cada vértebra, os nervos espinhais se projetam para os órgãos-alvo que estão localizados no mesmo nível anatômico, por exemplo; os nervos espinhais que estão no nível da medula espinhal cervical (C), inervam o pescoço e os membros superiores<sup>74,75</sup>; os nervos espinhais que estão no

nível da medula espinhal torácica (T), inervam os órgãos torácicos e peito<sup>76</sup>; os nervos espinhais que estão no nível da medula espinhal lombar (L), inervam os órgãos abdominais e parte dos membros inferiores<sup>2</sup> e os nervos espinhais que estão no nível da medula espinhal sacral (S) e coccígea (Co), inervam os órgãos pélvicos e membros inferiores<sup>1,77,78</sup> (TABELA 2).

**TABELA 2 – Descrição dos gânglios e nervos espinhais. Dos gânglios espinhais partem os nervos espinhais, constituídos por fibras mistas, que se projetam para os órgãos-alvo localizados no mesmo nível anatômico das vértebras. Abreviações: Cervical (C); Torácica (T); Lombar (L); Sacral (S) e Coccígeo (Co).**

TABELA 2 – Descrição dos Gânglios e Nervos Espinhais			
Gânglio Espinhal	Nervo Espinhal	Tipo de fibra no nervo	Função
C1, C2, C3 e C4	Nervos auricular maior e occipital menor Nervos cervicais transversais e supraclaviculares	Mista	Inervam a pele ao redor da aurícula Inervam o pescoço e a clavícula
C5, C6, C7 e C8	Nervos peitoral lateral, peitoral medial, musculocutâneo, toracodorsal, subescapular, axilar, radial, mediano e ulnar	Mista	Inervam os membros superiores
T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10 e T11	Nervos intercostais	Mista	Inervam a parede torácica, o abdome e o peritônio
T12	Nervo subcostal	Mista	Inerva a parede abdominal anterolateral
L1	Nervos ílio-gástricos, ilioinguinais e genitofemorais	Mista	Inervam parte da pele da nádega, da virilha e da maior parte da genitália externa
L2, L3 e L4	Nervos femoral e obturador	Mista	Inervam a pele da coxa e seus músculos anterior e medial
L4, L5 e S1 L5, S1 e S2 S1, S2 e S3	Nervo glúteo superior Nervo glúteo inferior Nervo cutâneo femoral posterior	Mista	Com exceção do nervo pudendo que é responsável por inervar os esfíncteres da bexiga e do reto, os outros nervos suprem o quadril, joelho, tornozelo e os dedos dos pés
L4, L5, S1, S2 e S3	Nervo isquiático (e suas divisões: nervos tibial, fibular comum e pudendo)	Mista	Inervam a articulação sacrococcígea e a pele da região do cóccix
S4, S5 e Co1	Ramos do Plexo coccígeo	Mista	Inervam a articulação sacrococcígea e a pele da região do cóccix

Fonte: Compilação de dados feita pelos autores com base nas referências 1, 2, 74-78.

## Conclusão

Este trabalho compilou informações acerca dos aspectos moleculares e celulares relacionados ao desenvolvimento e organização dos componentes do SNS. Como descrito, a presença das proteínas Shh, BMP, Wnt e FGF no embrião, define os caminhos da neurogênese e da gliogênese. Adicionalmente, essas proteínas induzem a formação dos gânglios e a expressão de fatores de transcrição que influenciam na diferenciação das populações celulares.

Outras moléculas, como as neurotrofinas NGF, BDNF, NT-3 e GDNF, também se destacam por desempenhar importante papel na indução do crescimento axonal, na miogênese e na formação das junções neuromusculares. Além das neurotrofinas, o crescimento dos axônios sensoriais e motores até os seus alvos pode ser orientado pelas semaforinas. Isso pode influenciar no processo de fasciculação e, conseqüentemente, na formação dos nervos. A formação das fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas presentes nos nervos depende de processos moleculares envolvidos na interação destas fibras com as precursoras das CSch.

Por fim, as informações relacionadas à embriologia, histologia e anatomia do SNS abordadas neste trabalho podem contribuir para um melhor entendimento da formação, da malformação e dos processos patológicos associados a este sistema.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores do artigo declaram que não houve nenhum conflito de interesse que pudesse influenciar o desenvolvimento do trabalho.

## Agradecimentos

Agradecemos à colaboração de Ana Elisa Silva Pauli pela produção das ilustrações apresentadas nesse trabalho.

## Referências

1. BIRCH, R. The peripheral nervous system: anatomy and function. In: BIRCH, R. **Peripheral Nerve Injuries: A Clinical Guide**. London, UK: Springer, 2013, p. 1-67.
2. CATALA, M.; KUBIS, N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. In: SAID, G.; KRARUP, C. **Handbook of Clinical Neurology: Peripheral Nerve Disorders**. Amsterdam, NL: Elsevier, 2013, p. 29-41.
3. CHRISTIE, K.; KOSHY, D.; CHENG, C.; GUO, G.; MARTINEZ, J. A.; DURAIKANNU, A. *et al.* Intraganglionic interactions between satellite cells and adult sensory neurons. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 67, p. 1-12, 2015
4. SALZER, J. L. Schwann cell myelination. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 8, p. 1-27, 2015.
5. LE DRÉAU, G.; MARTÍ, E. Dorsal-ventral patterning of the neural tube: a tale of three signals. **Developmental Neurobiology**, v. 72, n. 12, p. 1471-1481, 2012.
6. NEWBERN, J. M. Molecular control of the neural crest and peripheral nervous system development. **Current Topics in Developmental Biology**, v. 111, p. 201-231, 2015.
7. QIAO, Y.; CONG, M.; LI, J.; LI, H.; LI, Z. The effects of neuregulin-1 $\beta$  on intrafusal muscle fiber formation in neuromuscular coculture of dorsal root ganglion explants and skeletal muscle cells. **Skeletal Muscle**, v. 8, n. 29, p. 1-14, 2018.
8. GASSER, R. F.; CORK, R. J.; STILWELL, B. J.; MCWILLIAMS, D. T. Rebirth of human embryology. **Developmental Dynamics**, v. 243, n. 5, p. 621-628, 2014.
9. RAIBLE, F.; BRAND, M. Tight transcriptional control of the ETS domain factors Erm and Pea3 by

- Fgf signaling during early zebrafish development. **Mechanisms of Development**, v. 107, n. 1-2, p. 105-117, 2001.
10. OTA, M.; ITO, K. BMP and FGF-2 regulate neurogenin-2 expression and the differentiation of sensory neurons and glia. **Developmental Dynamics**, v. 235, n. 3, p. 646-655, 2006.
  11. YANG, C.; LI, S.; LI, X.; LI, H.; LI, Y.; ZHANG, C. *et al.* Effect of sonic hedgehog on motor neuron positioning in the spinal cord during chicken embryonic development. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 23, n. 5, p. 3549-3562, 2019.
  12. ZHU, S.; LIU, W.; DING, H.; CUI, H.; YANG, L. BMP4 and neuregulin regulate the direction of mouse neural crest cell differentiation. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 17, n. 5, p. 3883-3890, 2019.
  13. SOLNICA-KREZEL, L.; SEPICH, D. S. Gastrulation: making and shaping germ layers. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 28, n. 1, p. 687-717, 2012.
  14. DE BREE, K.; DE BAKKER, B. S.; OOSTRA, R. The development of the human notochord. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, p. 1-13, 2018.
  15. COPP, A. J.; GREENE, N. D. E.; MURDOCH, J. N. The genetic basis of mammalian neurulation. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, n. 10, p. 784-793, 2003.
  16. ROTHSTEIN, M.; BHATTACHARYA, D.; SIMOES-COSTA, M. The molecular basis of neural crest axial identity. **Developmental Biology**, v. 444, n. Suppl 1, p. S170-S180, 2018.
  17. SCHLOSSER, G. Early embryonic specification of vertebrate cranial placodes. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology**, v. 3, n. 5, p. 349-363, 2014.
  18. MAHARANA, S. K.; SCHLOSSER, G. A gene regulatory network underlying the formation of pre-placodal ectoderm in *Xenopus laevis*. **BMC Biology**, v. 16, n. 79, p. 1-18, 2018.
  19. ULLOA, F.; MARTÍ, E. Wnt won the war: antagonistic role of Wnt over Shh controls dorso-ventral patterning of the vertebrate neural tube. **Developmental Dynamics**, v. 239, n. 1, p. 69-76, 2010.
  20. PAL, K.; MUKHOPADHYAY, S. Primary cilium and sonic hedgehog signaling during neural tube patterning: role of GPCRs and second messengers. **Developmental Neurobiology**, v. 75, n. 4, p. 337-348, 2015.
  21. MCCARTHY, N.; SIDIK, A.; BERTRAND, J. Y.; EBERHART J. K. An Fgf-Shh signaling hierarchy regulates early specification of the zebrafish skull. **Developmental Biology**, v. 415, n. 2, p. 261-277, 2016.
  22. CHEAH, M.; FAWCETT, J. W.; HAENZI, B. Differential regenerative ability of sensory and motor neurons. **Neuroscience Letters**, v. 652, p. 35-40, 2016.
  23. HUETTL, R.; ECKSTEIN, S.; STAHL, T.; PETRICCA S.; NINKOVIC, J.; GÖTZ, M. *et al.* Functional dissection of the Pax6 paired domain: roles in neural tube patterning and peripheral nervous system development. **Developmental Biology**, v. 413, n. 1, p. 86-103, 2016.
  24. BRON, R.; VERMEREN, M.; KOKOT, N.; ANDREWS, W.; LITTLE, G. E.; MITCHELL, K. J. *et al.* Boundary cap cells constrain spinal motor neuron somal migration at motor exit points by a semaphorin-plexin mechanism. **Neural Development**, v. 2, n. 21, p. 1-21, 2007.
  25. VEGA-LOPEZ, G. A.; CERRIZUELA, S.; AYBAR, M. J. Trunk neural crest cells: formation, migration and beyond. **International Journal of**

- Developmental Biology**, v. 61, n. 1–2, p. 5-15, 2017.
26. DE BELLARD, M. E.; ORTEGA, B.; SAO, S.; KIM, L.; HERMAN, J.; ZUHDI, N. Neuregulin-1 is a chemoattractant and chemokinetic molecule for trunk neural crest cells. **Developmental Dynamics**, v. 247, n. 7, p. 888-902, 2018.
27. BREAU, M. A.; SCHNEIDER-MAUNOURY, S. Cranial placodes: models for exploring the multi-facets of cell adhesion in epithelial rearrangement, collective migration and neuronal movements. **Developmental Biology**, v. 401, n. 1, p. 25-36, 2015.
28. PATTHEY, C.; CLIFFORD, H.; HAERTY, W.; PONTING, C. P.; SHIMELD, S. M.; BEGBIE, J. Identification of molecular signatures specific for distinct cranial sensory ganglia in the developing chick. **Neural Development**, v. 11, n. 3, p. 1-20, 2016.
29. MORALES, A. V.; PEREZ-ALCALA, S.; BARBAS, J. A. Dynamic Sox5 protein expression during cranial ganglia development. **Developmental Dynamics**, v. 236, n. 9, p. 2702-2707, 2007.
30. MARO, G. S.; VERMEREN, M.; VOICULESCU, O.; MELTON, L.; COHEN, J.; CHARNAY, P. *et al.* Neural crest boundary cap cells constitute a source of neuronal and glial cells of the PNS. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 9, p. 930–938, 2004.
31. LEE, H.; KLÉBER, M.; HARI, L.; BRAULT, V.; SUTER, U.; TAKETO, M. M. *et al.* Instructive role of Wnt/ $\beta$ -Catenin in sensory fate specification in neural crest stem cells. **Science**, v. 303, n. 5660, p. 1020-1023, 2004.
32. KASTRITI, M. E.; ADAMEYKO, I. Specification, plasticity and evolutionary origin of peripheral glial cells. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 47, p. 196-202, 2017.
33. GEORGE, D.; AHRENS, P.; LAMBERT, S. Satellite glial cells represent a population of developmentally arrested Schwann cells. **Glia**, v. 66, n. 7, p. 1496-1506, 2018.
34. JACOB, C. Transcriptional control of neural crest specification into peripheral glia. **Glia**, v. 63, n. 11, p. 1883-1896, 2015.
35. PATEL, T. D.; KRAMER, I.; KUCERA, J.; NIEDERKOFER, V.; JESSELL, T. M.; ARBER, S. *et al.* Peripheral NT3 signaling is required for ETS protein expression and central patterning of proprioceptive sensory afferents. **Neuron**, v. 38, n. 3, p. 403-416, 2003.
36. BICKNELL, B. A.; PUJIC, Z.; DAYAN, P.; GOODHILL, G. J. Control of neurite growth and guidance by an inhibitory cell-body signal. **PLoS Computational Biology**, v. 14, n. 6, p. 1-25, 2018.
37. NITTOLI, V.; SEPE, R. M.; COPPOLA, U.; D'AGOSTINO, Y.; DE FELICE, E.; PALLADINO, A. *et al.* A comprehensive analysis of neurotrophins and neurotrophin tyrosine kinase receptors expression during development of zebrafish. **The Journal of Comparative Neurology Research in Systems Neuroscience**, v. 526, n. 6, p. 1057-1072, 2018.
38. BAGHERI, A.; HABIBZADEH, P.; RAZAVIPOUR, S. F.; VOLMAR, C.; CHEE, N. T.; BROTHERS, S. P. *et al.* HDAC inhibitors induce BDNF expression and promote neurite outgrowth in human neural progenitor cells-derived neurons. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1-16, 2019.
39. ESPER, R. M.; LOEB, J. A. Neurotrophins induce neuregulin release through protein kinase C $\delta$  activation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 39, p. 26251-26260, 2009.
40. ALLODI, I.; GUZMÁN-LENIS, M.; HERNÁNDEZ, J.; NAVARRO, X.; UDINA, E. In

- vitro comparison of motor and sensory neuron outgrowth in a 3D collagen matrix. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 198, n. 1, p. 53-61, 2011.
41. HJORTH, J. J. J.; VAN PELT, J.; MANSVELDER, H. D.; VAN OUYEN, A. Competitive dynamics during resource-driven neurite outgrowth. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e86741, 2014.
42. ATHAMNEH, A. I. M.; HE, Y.; LAMOUREUX, P.; FIX, L.; SUTER, D. M.; MILLER, K. E. Neurite elongation is highly correlated with bulk forward translocation of microtubules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.
43. MORET, F.; RENAUDOT, C.; BOZON, M.; CASTELLANI, V. Semaphorin and neuropilin co-expression in motoneurons sets axon sensitivity to environmental semaphorin sources during motor axon pathfinding. **Development**, v. 134, n. 24, p. 4491-4501, 2007.
44. HUETTL, R.; SOELLNER, H.; BIANCHI, E.; NOVITCH, B. G.; HUBER, A. B. Npn-1 contributes to axon-axon interactions that differentially control sensory and motor innervation of the limb. **PLoS Biology**, v. 9, n. 2, p. e1001020, 2011.
45. HUETTL, R.; HUBER, A. B. Cranial nerve fasciculation and Schwann cell migration are impaired after loss of Npn-1. **Developmental Biology**, v. 359, n. 2, p. 230-241, 2011.
46. GALLARDA, B. W.; BONANOMI, D.; MÜLLER, D.; BROWN, A.; ALAYNICK, W. A.; ANDREWS, S. E. *et al.* Segregation of axial motor and sensory pathways via heterotypic trans-axonal signaling. **Science**, v. 320, n. 5873, p. 233-236, 2008.
47. WANG, L.; KLEIN, R.; ZHENG, B.; MARQUARDT, T. Anatomical coupling of sensory and motor nerve trajectory via axon tracking. **Neuron**, v. 71, n. 2, p. 263-277, 2011.
48. FORD, B. D.; HAN, B.; FISCHBACH, G. D. Differentiation-dependent regulation of skeletal myogenesis by neuregulin-1. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 306, n. 1, p. 276-281, 2003.
49. JACOBSON, C.; DUGGAN, D.; FISCHBACH, G. Neuregulin induces the expression of transcription factors and myosin heavy chains typical of muscle spindles in cultured human muscle. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 33, p. 12218-12223, 2004.
50. WU, D.; SCHIEREN, I.; QIAN, Y.; ZHANG, C.; JESSELL, T. M.; NOOIJ, J. C. A role for sensory end organ-derived signals in regulating muscle spindle proprioceptor phenotype. **Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 22, p. 4252-4267, 2019.
51. MOUSAVI, K.; PARRY, D. J.; JASMIN, B. J. BDNF rescues myosin heavy chain IIB muscle fibers after neonatal nerve injury. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 287, n. 1, p. C22-C29, 2004.
52. GARCIA, N.; SANTAFE, M. M.; TOMÀS, M.; LANUZA, M. A.; BESALDUCH, N.; TOMÀS, J. Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the functional elimination of synaptic contacts at polyinnervated neuromuscular synapses during development. **Journal of Neuroscience Research**, v. 88, n. 7, p. 1406-1419, 2010.
53. LIN, S.; MAJ, M.; BEZAKOVA, G.; MAGYAR, J. P.; BRENNER, H. R.; RUEGG, M. A. Muscle-wide secretion of a miniaturized form of neural agrin rescues focal neuromuscular innervation in agrin mutant mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 32, p. 11406-11411, 2008.



54. BROCKHAUSEN, J.; COLE, R. N.; GERVÁSIO, O. L.; NGO, S. T.; NOAKES, P. G.; PHILLIPS, W. D. Neural agrin increases postsynaptic ACh receptor packing by elevating rapsyn protein at the mouse neuromuscular synapse. **Developmental Neurobiology**, v. 68, n. 9, p. 1153-1169, 2008.
55. CHERET, C.; WILLEM, M.; FRICKER, F. R.; WENDE, H.; WULF-GOLDENBERG, A.; TAHIROVIC, S. *et al.* Bace1 and Neuregulin-1 cooperate to control formation and maintenance of muscle spindles. **EMBO Journal**, v. 32, n. 14, p. 2015-2028, 2013.
56. ADAMEYKO, I.; LALLEMEND, F.; AQUINO, J. B.; PEREIRA, J. A.; TOPILKO, P.; MÜLLER, T. *et al.* Schwann Cell Precursors from Nerve Innervation Are a Cellular Origin of Melanocytes in Skin. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 366-379, 2009.
57. JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 9, p. 671-682, 2005.
58. BIRCHMEIER, C.; NAVE, K. A. Neuregulin-1, a key axonal signal that drives Schwann cell growth and differentiation. **GLIA**, v. 56, n. 14, p. 1491-1497, 2008.
59. BERTI, C.; BARTESAGHI, L.; GHIDINELLI, M.; ZAMBRONI, D.; FIGLIA, G.; CHEN, Z. *et al.* Non-redundant function of dystroglycan and  $\beta 1$  integrins in radial sorting of axons. **Development**, v. 138, n. 18, p. 4025-4037, 2011.
60. WILLEM, M.; GARRATT, A. N.; NOVAK, B.; CITRON, M.; KAUFMANN, S.; RITTGER, A. *et al.* Control of peripheral nerve myelination by the  $\beta$ -secretase BACE1. **Science**, v. 314, n. 5799, p. 664-666, 2006.
61. HU, X.; HICKS, C. W.; HE, W.; WONG, P.; MACKLIN, W. B.; TRAPP, B. D. *et al.* Bace1 modulates myelination in the central and peripheral nervous system. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 12, p. 1520-1525, 2006.
62. HU, X.; HE, W.; DIACONU, C.; TANG, X.; KIDD, G. J.; MACKLIN, W. B. *et al.* Genetic deletion of BACE1 in mice affects remyelination of sciatic nerves. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 8, p. 2970-2980, 2008.
63. LA MARCA, R.; CERRI, F.; HORIUCHI, K.; BACHI, A.; FELTRI, M. L.; WRABETZ, L. *et al.* TACE (ADAM17) inhibits Schwann cell myelination. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 7, p. 857-865, 2011.
64. TAVEGGIA, C. Schwann cells – axon interaction in myelination. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 39, p. 24-29, 2016.
65. GEUNA, S.; RAIMONDO, S.; RONCHI, G.; DI SCIPIO, F.; TOS, P.; CZAJA, K. *et al.* Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. **International Review of Neurobiology**, v. 87, p. 27-46, 2009.
66. FELTRI, M. L.; PORTA, D. G.; PREVITALI, S. C.; NODARI, A.; MIGLIAVACCA, B.; CASSETTI, A. *et al.* Conditional disruption of  $\beta 1$  integrin in Schwann cells impedes interactions with axons. **Journal of Cell Biology**, v. 156, n. 1, p. 199-209, 2002.
67. OCCHI, S.; ZAMBRONI, D.; DEL CARRO, U.; AMADIO, S.; SIRKOWSKI, E. E.; SCHERER, S. S. *et al.* Both laminin and Schwann cell dystroglycan are necessary for proper clustering of sodium channels at nodes of Ranvier. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 41, p. 9418-9427, 2005.
68. RASI, K.; HURSKAINEN, M.; KALLIO, M.; STAVÉN, S.; SORMUNEN, R.; HEAPE, A. M. *et al.* Lack of collagen XV impairs peripheral nerve maturation and, when combined with laminin-411 deficiency, leads to basement membrane abnormalities and sensorimotor dysfunction.

- Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 43, p. 14490-14501, 2010.
69. PELLEGATTA, M.; DE ARCANGELIS, A.; D'URSO, A.; NODARI, A.; ZAMBRONI, D.; GHIDINELLI, M. *et al.*  $\alpha 6\beta 1$  and  $\alpha 7\beta 1$  integrins are required in Schwann cells to sort axons. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 46, p. 17995-18007, 2013.
70. LAURA, F. M.; YANNICK, P.; CARLO, P. S. How Schwann cells sort axons: new concepts. **Neuroscientist**, v. 22, n. 3, p. 252-265, 2016.
71. GOLDSTEIN, B. Anatomy of the Peripheral Nervous System. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North American**, v. 12, n. 2, p. 207-236, 2001.
72. KAPLAN, S. ODACI, E.; UNAL, B.; SAHIN, B.; FORNARO, M. Chapter 2: Development of the Peripheral Nerve. **International Review of Neurobiology**, v. 87, p. 9-26, 2009.
73. MOYA, M. J.; MENÉNDEZ, S. M.; ETESSAM, J. P.; VERA, J. E.; FUERTES, M. Y. Cranial nerve disorders: clinical manifestations and topography. **Radiología**, v. 61, n. 2, p. 99-123, 2019.
74. CHANG, K.; WU, W.; ÖZÇAKAR, L. Ultrasound-guided interventions of the cervical spine and nerves. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 29, n. 1, p. 93-103, 2018.
75. LEE, J. H.; CHENG, K.; CHOI, Y. J.; BAEK, J. H. High-resolution imaging of neural anatomy and pathology of the neck. **Korean Journal of Radiology**, v. 18, n. 1, p. 180-193, 2017.
76. NGUYEN, K. D.; CHOUDHRI, H. F.; MACOMSON, S. D. The intercostal nerve as a target for diagnostic biopsy. **Journal of Neurosurgery**, v. 128, n. 4, p. 1222-1225, 2018.
77. GARDNER, E. D.; BUNGE, R. P. Gross Anatomy of the Peripheral Nervous System. In: DYCK, P.; THOMAS, P. K. **Peripheral Neuropathy**. Rochester, MN: Saunders, 2005, p. 11-33.
78. WOON, J. T. K.; STRINGER, M. D. The anatomy of the sacrococcygeal cornual region and its clinical relevance. **Anatomical Science International**, v. 89, n. 4, p. 207-214, 2014.