

CONSIDERAÇÕES GERAIS SÔBRE A FORMAÇÃO DOS TECIDOS E ÓRGÃOS

Prof. MÁRIO ANDRÉA

(Catedrático de Histologia e Embriologia Geral)

O óvulo fecundado, que representa a célula embrionária inicial, sofre um processo de divisão continuada, ao tempo em que surgem estruturas particularizadas, atributos diferenciados para preencher determinadas funções, tudo em obediência à grande lei da divisão do trabalho fisiológico. Dá-se, portanto, a divisão celular como “base de todos os fenômenos embriogênicos”, no dizer de **Prenant**, tomando as células a sua expressão estrutural, própria a cada função.

Neste mecanismo coordenado, de morfogênese e histogênese, em que se estabelecem o crescimento e a diferenciação dos tecidos e órgãos, encerram-se problemas biológicos de alta relevância, até hoje ainda não definitivamente resolvidos.

Esses dois processos, crescimento e diferenciação, conquanto integrados numa verdadeira associação, revelam-se perfeitamente distintos nos seus fenômenos essenciais, tornando-se necessário, como medida didática, o estudo separado de cada qual. Bem demonstrativo, para a clareza do entendimento entre os dois processos, é a experiência feita com a larva da rã, nutrida, exclusivamente, ou com os produtos do corpo tireóide, ou com o timo. No primeiro caso, de nutrição com a tireóide, diferencia-se a larva nos seus elementos teciduais, sem nenhum crescimento, permanecendo nas mesmas dimensões; no segundo, com o uso de produtos tímicos, há exclusivamente aumento de volume, com ausência da diferenciação dos tecidos.

O crescimento, baseado na divisão celular, representa o fator essencial da **morfogênese** que trata do desenvolvimento morfológico de todos os órgãos; a diferenciação modifica e ori-

enta progressivamente a estrutura das células, para se adaptarem a determinada função, sendo objeto da **histogênese**. Nesta, as células se caracterizam em vários grupos distintos, num processo qualitativo, ao contrário da morfogênese, que considera o desenvolvimento orgânico sob o ponto de vista quantitativo.

A) MORFOGÊNESE: — Nos fenômenos comuns do desenvolvimento morfológico dos órgãos, constitui a divisão celular o fator principal e característico, a que se ligam outros fatores de condições secundárias, representados pelos produtos extracelulares, pelas substâncias de reservas e líquidos de embebição. Assim é que se nota grande atividade metótica nas zonas embrionárias da formação dos órgãos primários, em que as células podem ter proliferação regular ou irregularmente distribuída, numa disposição intersticial ou aposicional, dependente do sentido do plano de divisão, variável na sua intensidade em períodos diversos do desenvolvimento, quer no conjunto, quer limitada a certos pontos, não podendo deixar de influir, de certo modo, as circunstâncias do meio exterior.

No crescimento igual, distribuem-se as células com perfeita regularidade, de maneira difusa, resultando, nos órgãos membranosos, a distensão, em superfície, e nos órgãos cilíndricos, a dilatação com alongamento. Certos órgãos, não encontrando espaço necessário para o seu desenvolvimento, sofrem um processo de formação de alças, dobras ou enrolamentos, de que são exemplos frisantes o tubo intestinal, as glândulas sudoríparas, os tubos seminíferos, etc.

No crescimento desigual, a que **His** deu grande importância na formação dos órgãos primários, a proliferação celular se efetua de maneira irregular, localizada em zonas circunscritas ou com atividade maior em certas áreas, de modo que se estabelecem proeminências em forma de **evaginações** ou aprofundamentos como **invaginações**, podendo também produzir espécies de abrolhamentos maciços ou **brotos**.

Assim, temos a invaginação do folheto ectoblástico na formação de certos órgãos como o cristalino e a vesícula auditiva; o desenvolvimento do tubo intestinal com as invaginações

que formam as glândulas anexas, e com os abrolhamentos que constituem as velosidades. Os pontos de maior atividade, no processo da divisão celular, podem estender-se em superfície como **membrana germinativa** (caso do peritônio, pericôndrio e camada profunda da epiderme) ou circunscrever-se em **focos germinativos**, observados nos gânglios linfáticos como exemplo mais palpitante.

Esses esboços de organização podem sofrer modificações mais ou menos profundas na sua configuração, de acôrdo com as necessidades do processo morfogenético. Grande número de glândulas compostas, por exemplo, produzem-se por abrolhamentos ramificados que se podem anastomosar, tal como se dá na formação da glândula hepática. Há, também, no crescimento desigual, áreas de proliferação com estrangulamentos (formação das vesículas cerebrais), seguidos, em certos casos, de separação completa, em segmentos diversos (formação dos sômitos durante o período embrionário), ou os elementos celulares se dissociam, com atividade migratória, derivados principalmente do mesoblástio, constituindo os **blastemas**, fonte de origem de todos os tecidos mesenquimatosos.

Podemos, ainda, considerar um crescimento independente da divisão celular, exclusivamente por aumento de volume, verificado nos tecidos de elevada diferenciação, tais como os músculos estriados e os componentes do sistema nervoso, os quais perdem muito cedo o caráter comum da indiferenciação, desde o início do período embrionário. Trata-se, destarte, de um crescimento molecular, por exclusiva atividade química.

O mecanismo do crescimento tecidual pode ser limitado ou ilimitado, de acôrdo com as necessidades da organização do indivíduo. Há, portanto, tecidos de atividade cinética ilimitada, de regeneração contínua, com capacidade renovadora indefinida, por isso denominados **tecidos lábeis**, não apresentando diferenciação apreciável; ao passo que os tecidos de crescimento limitado perdem a capacidade proliferadora em tempo variável, tanto mais precocemente quanto mais perfeita a especificação celular, qualidade particularizada que se estabelece em detrimento das propriedades comuns.

Tem impressionado vivamente a sagacidade dos cientistas esta faculdade de aparência misteriosa durante o ciclo vital, em que o impulso inicial do poder cinético, surgido no momento da fecundação, se ativa e se suprime ao sabor das necessidades orgânicas, graduando o crescimento nos diversos tecidos e órgãos. Múltiplas causas foram invocadas para explicar o mecanismo de fenômeno tão impressionante, desde as influências nervosas e químicas (hormônios) até os fatores de possibilidade e de realização, sem, entretanto, penetrar na verdadeira essência do objeto em aprêço. Assim é que devem despertar o poder proliferador das células certos estímulos especiais, sejam de natureza intrínseca ou endocelular, sejam de natureza extrínseca ou extracelular, podendo tornar-se indispensável o concurso de ambos, respectivamente como **fatores de possibilidade** e de **realização**, conforme admite **Gurwitsch**.

Estabelece-se uma verdadeira **interação tecidual**, espécie de solidariedade entre os vários tecidos, que se parece equilibrarem na capacidade de crescimento, não só pelas influências nervosas e humorais, mas também por certas radiações específicas, ainda ignoradas.

E' bem significativa a ação frenadora, recíproca, entre os epitélios e os tecidos conjuntivos. Assim, por exemplo, destruída a epiderme em qualquer ponto da pele, proliferam imediatamente na derme os elementos conjuntivos subjacentes, que se reprimem na sua atividade de crescimento, logo sejam novamente recobertos por uma camada epitelial. Ao revés disso, quando o tecido conjuntivo, por uma causa qualquer, se debilita no poder refreador de referência ao epitélio confinante, adquirem as células epiteliais a capacidade reprodutora com maior energia, muitas vezes de modo anárquico e indefinido, como se dá nas proliferações cancerosas (1).

B) HISTOGÊNESE: — A histogênese, que trata da diferenciação celular, constitui o problema essencial da ontogenia.

(1) Para melhor esclarecimento, consultar o 1.º volume da Histologia e Embriologia Geral do mesmo autor, à pag. 168, sobre causas e fatores da mitose.

As células apresentam modificações estruturais e se orientam no sentido de se adaptarem a determinada função, formando, assim, as espécies de tecidos. É, bem, uma sistematização morfológica da substância e fisiológica do trabalho: é “a expressão estrutural da divisão do trabalho”, no dizer de **Levi**.

Durante o processo diferenciador, modificam-se os colóides protoplasmáticos no seu estado de agregação, tornando-se mais estáveis e tendendo para aquisições de caráter definitivo e específico, com irreversibilidade.

Os biólogos têm procurado explicar a diferenciação celular no curso do desenvolvimento ontogenético, colocando-se em dois campos opostos, apoiados em pesquisas experimentais sobre ovos de vários animais, desde o momento da fecundação até um período mais avançado de sua evolução. De um lado, tendo a frente **Bard** e **Weissmann** especialmente, prevalece a doutrina da **especificidade celular**; de outro a doutrina da **indiferença celular**, com **Hertwig**, **Loeb**, **Driesch**, **Herlitzka** e outros mais.

Na doutrina da **especificidade celular** consideram-se os ovos já possuidores de localizações germinais, com desigual potencialidade (**ovos anisotrópicos de Pflüger**), como se fôra um mosaico (**ovos em mosaico de Roux**), espécies de materiais heterogêneos, previamente selecionados, sendo distribuídos entre os diversos agrupamentos celulares numa pré-determinação, dependente exclusivamente de condições ou influências intrínsecas, próprias do colóide protoplasmático. Estabeleceram-se, assim, a **teoria do mosaico**, **teoria da pré-determinação**, **teoria das localizações germinais** ou **teoria organo-genética do germe**, em que os tecidos e órgãos têm a sua fonte de origem em localizações estáveis e específicas do protoplasma ovular. Destarte, os primeiros blastômeros recebem da massa ovular, seletivamente, os germes específicos de cada tecido, de modo que a destruição de qualquer blastômero implica na ausência, durante o desenvolvimento, da parte a ele dependente. Essas idéias tiveram as suas raízes em observações e experimentações feitas em ovos de anélides, moluscos e insetos, devendo assinalar, especialmente, as observações de **Boveri** entre ovos de **Ascaris megalocephala**, em que se podem distinguir, no

curso da segmentação, os blastômeros da linhagem germinal dos da linhagem somática; bem como as experiências de **Conklin** em ovos de ascídias, com isolamento dos blastômeros em estado de 2, 4, 8 e até 16 elementos celulares, obtendo somente parte de embrião, metade ou três quartos, do lado direito ou esquerdo, anterior ou posteriormente, conforme o número e a posição dos blastômeros conservados.

Na doutrina da **indiferença celular**, há isotropia ovular, isto é, os ovos são homogêneos e têm equipotencialidade, sem localizações germinais, podendo, durante a segmentação, qualquer blastômero gerar um embrião completo. É a **epigênese** ou **teoria biogenética**, em que os tecidos e órgãos se vão constituindo, na ontogênese, a mercê das influências extrínsecas, embora não sejam estranhas outras condições gerais de organização que condicionam, no afirmar de **Bouin**, "à harmonia de crescimento". As experiências de **Driesch**, **Loeb**, **Herbst** com ovos de ouriço do mar, de **Wilson** com ovos de anfioxo, e de **Morgan** entre os peixes teleósteos, tôdas elas revelaram o poder equipotencial de tais ovos, porquanto os primeiros blastômeros, até em estado de 8, podiam desenvolver-se, cada qual, em larvas completas, apenas reduzidas nas suas dimensões.

Tôdas essas experiências não alcançaram um caráter de generalização, quer de referência à isotropia ovular, quer relativas à anisotropia, ficando adstritas a um número reduzido de espécies animais, tanto mais quanto, em algumas pesquisas, surgiram resultados contraditórios. Assim é que as investigações, feitas com ovos de anfíbios, revelaram, aos diversos experimentalistas, ora a isotropia, ora a anisotropia, discordância perfeitamente esclarecida por **Brachet**, quando executou pequenas cauterizações em ovos de rã, logo após a fecundação e decorrido algum tempo (cêrca de 2 horas). No primeiro caso, de cauterização imediata à impregnação pelo espermatozóide, o ovo se desenvolvia normalmente, com a cura da ferida e formação de uma larva completa; no segundo, de lesão produzida 2 horas depois do ovo fecundado, êste dava uma larva incompleta, com a ausência da parte dependente do ponto destruído na massa ovular.

Em tais ovos, inicialmente isotrópicos, vão aparecendo as localizações germinais, tornando-se anisotrópicos, provavelmente por uma ação especial provocada pelo espermatozóide no seio do protoplasma ovular. Parece haver uma disposição intermediária nos ovos dos anfíbios (**ovos intermediários**): é como se a **potencialidade geral** fôsse, lento e lento, cedendo lugar à **potencialidade especial** que caracteriza os elementos celulares.

A tendência atual, por conseguinte, é o ecletismo, não devendo prevalecer exclusividade de doutrina, referente ao problema da diferenciação celular, pois “à homogeneidade aparente do comêço da ontogênese, diz **Bouin**, segue-se uma heterogeneidade de uma complicação e de uma variedade extraordinária, cujo estudo é o objeto da ciência histológica”.

No curso da ontogênese, conforme a interpretação do **Conklin** parece que o citoplasma é bem o suporte ou a sede das substâncias específicas e diferenciadores, distribuídas entre as variedades celulares durante os processos mitóticos, ficando reservado ao núcleo, que se mantém uniforme na sua constituição, um papel mais geral, de conservação dos caracteres hereditários. Admite **Conklin**, na divisão celular diferenciadora, uma **nucleodíéresa igual** e uma **plasmodíérese desigual**, “acompanhada, com efeito, pelo aparecimento de irradiações asterianas que traduzem a existência de correntes citoplasmáticas, as quais provocam a disjunção dos plasmas diferentes e sua localização nas células filhas” (**Bouin**). Essa opinião, além de se adaptar aos preceitos atuais sôbre a hereditariedade, com a teoria cromosômica, tem, a seu favor, a experiência de **Spemann** que separou, num só ovo de tritão em estado de segmentação, por meio de ligadura, os dois polos, animal e vegetal, de modo que ficasse um só núcleo no polo vegetal, onde se desenvolveram normalmente as partes embrionárias correspondentes, apesar da reduzida quantidade de substância nuclear.

Durante a diferenciação, entretanto, as células embrionárias não perdem de todo as qualidades da substância de origem, prevalecendo apenas uma que se torna a dominadora. Esta representa, para **Brachet**, a **potencialidade real** ou **signi-**

ificação prospectiva de Driesch; as outras qualidades, **potencialidade total** ou **potencialidade prospectiva**. Ambas se acham relacionadas em grau variável entre as múltiplas espécies de células, sendo a potencialidade real a dominadora que se manifesta no curso da diferenciação, ficando latente a potencialidade total, capaz de se despertar em determinadas condições e de provocar regenerações, desvios e regressões durante o processo diferenciador.

Todos êsses fenômenos da diferenciação, de mecanismo perfeitamente regularizado, parece obedecerem a fatores de ordem intrínseca e extrínseca, numa ação coordenada e sucessiva.

Os fatores intínsecos, condicionados aos dispositivos do quimismo do protoplasma ovular, devem ocasionar a impulsão iniciadora de tão maravilhoso processo, não sendo estranho, por sem dúvida, o ambiente exterior que, de certo modo, exerce ação de forças estimuladoras. Para alguns cientistas, entre eles **Prenant**, são as influências intrínsecas efeitos de condições extrínsecas, que constituem as verdadeiras causas da evolução celular. Entretanto, o método das culturas teciduais demonstra a realidade dos fatores intrínsecos, relacionados à própria substância protoplasmática, pois, fragmentos de órgãos cultivados revelam o desenvolvimento de seus tecidos componentes, cada qual com os seus caracteres fundamentais.

Os fatores extrínsecos são representados pelas ações físicas e químicas, além de algumas influências especiais. Haja vista a gênese das diversas variedades de tecidos da série mesenquimatosa (conjuntivo, cartilaginosa e óssea), em que as ações mecânicas (trações, pressões, atritos, etc.) representam papel de grande relevo e importância; bem como a influência da luz na formação de elementos pigmentados entre os animais inferiores, sem falar na interferência da gravidade e outras forças físicas. Os agentes químicos devem também representar papel de alta relevância, como fatores ativantes e inibidores, em ação dissimétrica, cujo mecanismo íntimo ainda se acha completamente desconhecido.

No dinamismo diferenciador, têm sido, igualmente, invocadas influências especiais, tais como polaridade do ovo, simetria bilateral, ações morfógenas de correlações teciduais, sem, entretanto, chegar ao conhecimento da essência de seu poder de ação. Destarte, transplantando-se, entre larvas de anfíbios, um esboço de qualquer membro sobre a porção mediana, êste se desenvolve, sob o influxo do dinamismo bilateral, em dois membros simétricos, normalmente orientados como se proviesses de dois esboços. Por sua vez, não devem ser desprezadas certas "**influências morfógenas**", no dizer de **Bard**, espécies de estímulos com ações mútuas entre as células dos vários grupos teciduais, verdadeiras correlações, de que certos resultados experimentais bem o demonstram. Assim, por exemplo, deve haver relações morfógenas entre a vesícula óptica e o epiblastio anterior que constitui o cristalino, ainda mesmo com epiblastio transplantado de outra parte, desde que exista contato com a vesícula aludida, consoante a experiência de **Lewis** na rã; de outro modo, **Fischel** pôde obter, num ponto da derme de larvas de salamandra, o dispositivo estrutural da córnea, fazendo o transplante do cristalino sob a pele.

Durante a ontogênese, é de supor que essas influências do meio exterior concorram para as particularidades da diferenciação, que se manifesta, na sua generalidade, em virtude da disposição constitucional da substância do ovo, própria do patrimônio hereditário. E' como se duas espécies de ações se manifestassem, conforme admite **Roux** e **Brachet**: uma, de reações locais, condicionada aos fatores do meio ambiente (**diferenciação provocada**); a outra, fixada no ovo e privativa da evolução geral de cada espécie (**diferenciação espontânea**). A diferenciação provocada aperfeiçoa as linhas gerais da diferenciação espontânea.

Quanto aos caracteres da diferenciação, devem, de certo modo, estar relacionados com os agentes excitadores do mecanismo de sua produção, podendo o processo diferenciador localizar-se em diversas partes da célula, apresentar-se em grau variável de maior ou menor durabilidade, cuja natureza estabelece a distinção entre as várias espécies celulares. Alguns

exemplos podem servir para melhor esclarecimento: as células limitativas da vesícula blastular, no início do desenvolvimento embrionário do anfioxo, revelam diferenciação bi-polar, isto é, cílios vibráteis na face externa para o deslocamento da blastula no meio líquido, onde se acha, e um dispositivo estrutural apropriado ao acúmulo de reservas nutritivas, na face interna, em contacto com o líquido blastocístico, destinado à nutrição; a feitura de cutículas e o aparecimento de cílios na superfície de certas células, onde atuam excitantes apropriados; nas células conjuntivas, secretoras, musculares e nervosas, é bem demonstrativa a natureza da diferenciação em cada qual. De referência ao grau e a durabilidade da diferenciação, foram os tecidos distribuídos por **Bizzozero** em três categorias: 1.^a **tecidos de elementos perenes**, altamente diferenciados para funções superiores de condução e de relação (fibras musculares estriadas e células nervosas), em que o poder diferenciador se instala numa fase muito precoce, durante a vida embrionária, e se completa antes do nascimento, perdendo seus elementos constitutivos a atividade proliferadora desde quando se esboça o caráter específico; 2.^a **tecidos de elementos estáveis**, representados pelas fibras musculares lisas e as glândulas de secreção amorfa (fígado, pâncreas, glândulas salivares, etc), em que a proliferação e diferenciação celulares passam do nascimento até o término do período de crescimento somático, permanecendo, daí por diante, sem substituição, apenas com o crescimento volumétrico; 3.^a **tecidos de elementos lábeis**, em que certas células, produzidas na medula óssea, gânglios linfáticos e baço (células do sangue), nos testículos (espermatozóide) e nos ovários (óvulos), bem como os epitélios de revestimento, se refazem por completo, durante toda a vida do organismo, às custas de elementos semelhantes em contínua proliferação e diferenciação.

RESUMO

O autor afirma, em considerações gerais, que a divisão celular representa a base de todos os fenômenos embriogênicos, na formação dos tecidos e órgãos, considerando o crescimento e a diferenciação dois processos que se associam, representativos da morfogênese e histogênese. Trata separadamente de cada um deles, fazendo a distinção respectiva.

Na morfogênese, estuda as diversas maneiras de crescimento, fazendo referências às causas determinantes do processo.

Na histogênese, cita as 2 doutrinas explicativas do processo diferenciador (**especificidade celular** e **indiferença celular**), manifestando-se pelo ecletismo, baseado em observações feitas em ovos de animais, por vários pesquisadores. Estuda as causas e termina aceitando as idéias de **Bizzozero** de referência ao grau e durabilidade da diferenciação entre os tecidos, considerados em três categorias: tecidos de **elementos perenes**, de **elementos estáveis** e de **elementos lábeis**.

SUMMARY

The Author states, in general considerations, that cell division represents the basis of all embryogenic phenomena in the formation of tissues and organs. Growth and differentiation are considered to be two processes that get associated and are representative of morphogenesis and histogenesis. Each of them is studied separately being made the respective distinction. In morphogenesis the various ways of growth are dealt with and the determining causes are referred. In histogenesis the two doctrines that explain the differentiating process are cited (cell specificity and cell indifference) being the eclecticism preferred. This is based on observations made with animal eggs by several workers. The causes of the degree and durability of differentiation among the tissues are discussed. According to Bizzozzer, whose ideas the A. accepts, the tissues can be: tissues of perennial elements, tissues of stable elements and tissues of labile elements.