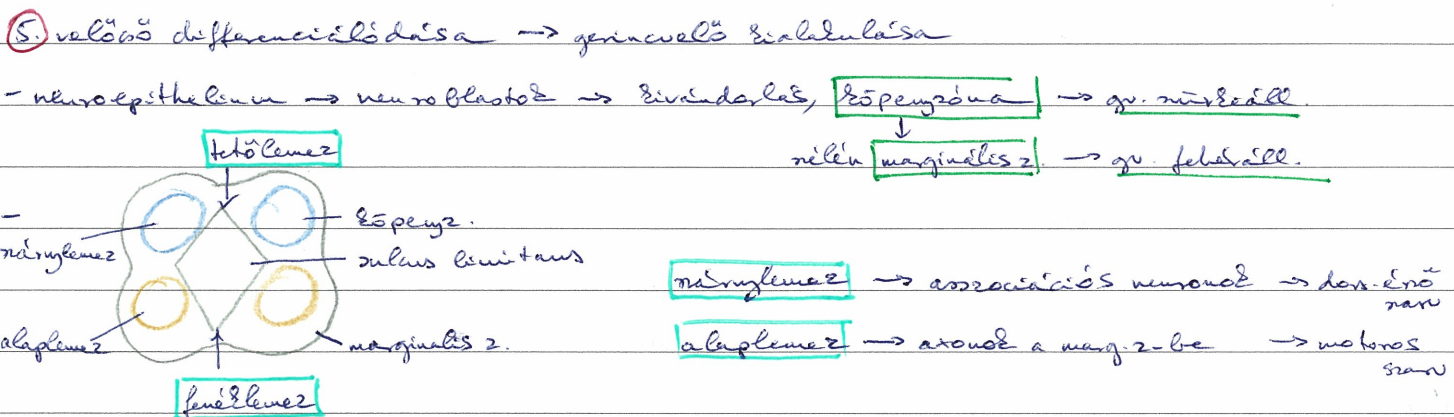
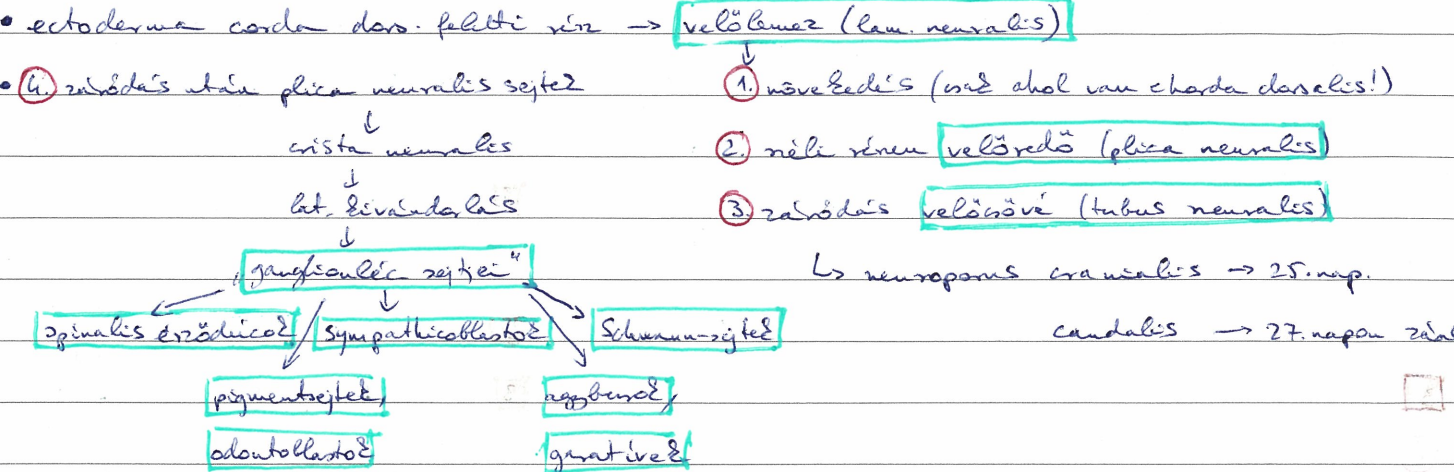


Kp. IR fejlődése

I. Velőlemez differenciálódása



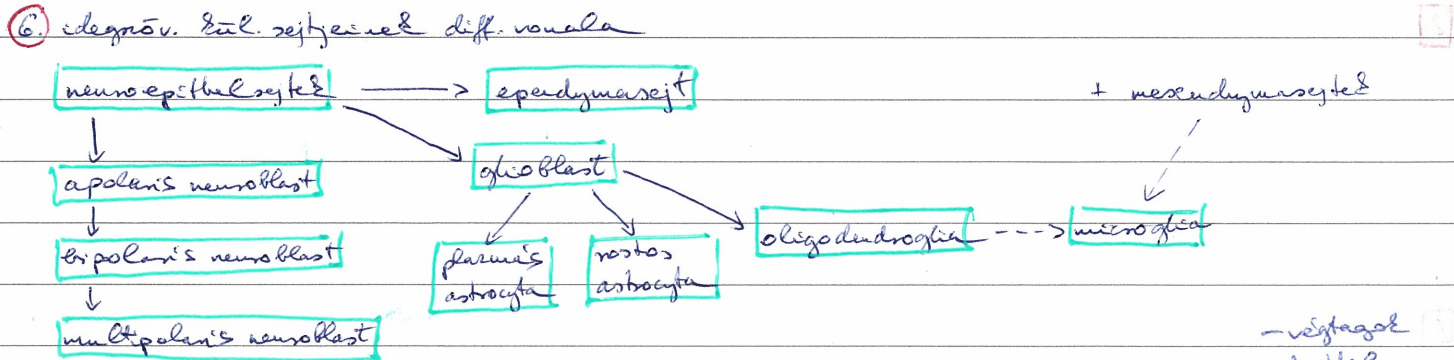
fehér és tetőlemezről ϕ neuroblastoz → X-es huzal!

- molekuláris nab.:
ectoderma → BMP 4, 7 → tetőlemez signal ép. len → **BMP 4, TGF β 3 (BMP 5, 7, actin, dorali)** **fallendát term.!**

chorda dor. → SHH → fehérlémez → SHH term.!

növ. fallendát → transzcripció fallendát indukál → dor. → [TGF β] \uparrow → PAX 3, 7 → **érvő diff.**
ventr. → [SHH] \uparrow → NFK, PAX 6 → **motoros**

Σ: **Bell-Magendie szabály**



⑦ gerincvelői ideg kialakulása

radix ant.: motoros nerv. axonok (4. hettől) } n. spinalis
radix post.: ganglionális spinalis érvádico, sejtekből }
myelinizáció: ganglionális → Schwann-sejtek → **neurilemma hűvelő (4. hettől)**
↓
oligodendroglia → **gv. funicularis (1. évtől)**

n. aut. - vegetatív
- testfal
- pleura
n. post. → - hátszövet
- hg. szövet
- hát bőr

Hypophyse →

Stomodaeum → Rathke → adeno.
→ Intemed.

disenceph. → infundibulum → neuro.

↓

① hypoph. pharyngealis:

Rathke aus dem 1. Keimblatt = Keim der Mundhöhle

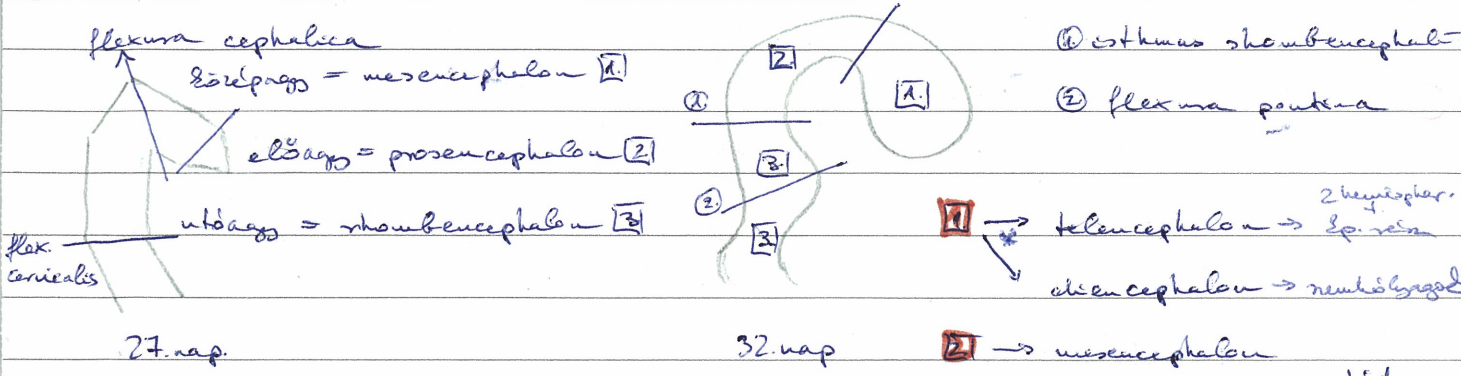
↓
Mund

craniopharyngeales

↳ hydrozephalus

hypof. rudiment.

II. Agg. kialakulása a cranialis velőlemezből



- 3**
- (a) myelencephalon

- nyáglemez → első magok →
1. somatikus aff. (n. VIII, n. IV)
 2. spec. visc. aff. (n. tr. solitarii) * 5. kértől
 3. ált. visc. aff. (IX, X)

- alagylemez → motoros →
1. med. somatomot. (XII)
 2. spec. visceromot. (IX, X, XI)
 3. ált. visceromot.

b pons

na. mint futóka + nyáglemezéből melyik pontis

c cerebellum

- hátul IV. szarvát csak tetőlemez fedti → nyáglemez: dorsolat. rész ráadás is 5. magok!
 - Ezben flexura pontina nélkül, cranio-caudalis összekapcsolás ↓
vermis
 - nodulus, flocculus ősrégi elvált
 - 8. szarvlemez diff.: neuroepithélium → neuroepithélium kivevődés + diff. ↓
további autódézis !!!
- Parkányi + többiek → migráció

2

nyáglemez → colliculusok

- alagylemez → motoros →
1. somatomot. (III, IV)
 2. ált. visceromot (Eduinger-vestibul)

alagylemez mag. részei → megarostagádák → ans cerebri

4

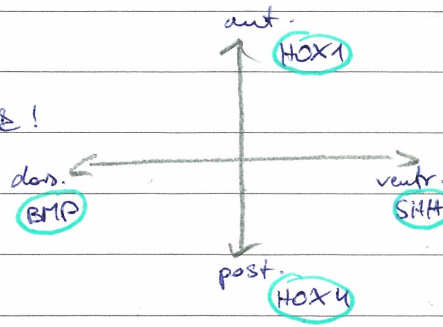
(a) diencephalon

- med. részéből → elvált csak 1 tető + 2 nyáglemez!
- alsó kértől → infundibulum ↓
neurohypophysis!
- tetőlemez + mesenchyma ⇒ plexus choroideus
 - tetőlemez caudalis megarostagádák ⇒ corpus pineale (7. kértől)
 - nyáglemez ⇒ thalamus, hypothalamus

III. Aggfejl. molekuláris nab.

a) rhombencephalon

- 8 rhombomer segmentum → átfedően exp. HOX-gének!
- HOX gén exp.-t nab. 1. - retinoidok
- 3' és 5' vég eltérő idejű exp.



b) mes- és prosencephalon

- ① prechordalis lemez → LIM1 → velőlemez OTX2 exp. ↑
- ② ha már van velőlemez, garantíves → jémes OTX2, EMX2, EMX1 exp.
- ③ elő és középső heteronemal már OK
↳ Zárulékos progenitor ép.

a) ANR → velőlemez neuralis és φ neuralis ectodermia heteronem
↳ FGF8 → FOXG1 exp. ⇒ előagy diff, retina

b) isthmus → középső és utóagy heteronem
↳ FGF8 → EN1 ⇒ tectum mesencephali, cerebellum
↳ EN2 ⇒ cerebellum
↳ WNT1 ⇒ cranialis salyban exp, mesenceph.
előülési lése, EN-ekkel cerebellum

c) „horizontális” (dorsoventr.) mintázat

- ventr. → SHH*
- dors. → BMP4,7 → középső neuralban MSX1 exp.
aggleveg LHX2 exp.

* hypothalamus fejl.:

prechordalis lemez → SHH → indukálja NKX2-ot exp-t

• BMP 4,7 -et φ neuralis ectodermia-sejtek expresszálják!

IV. Aggidegés lokalizáció

4. hét → aggidégmagok

placod: az ectod.

IV-XII → rhombomer párból → segmentálist somitomeré sejtök megvastagodása a „védőcsatló lokalizáció” ectodermia placodok + crista neuralis geraktól dors. an!

PSY dicok: crista neuralis

epibranchi. placod → VI, VII, IX, X védőcsatló (garaktív=el)

III. - crista neuralis pros/mes heter

crista neuralis → PSY dicok (VI, VII, IX, X)

V. - „ + hágyeinek placod

VI. - crista neuralis rhomb. + első epibranchiális placod (in érőltör)

VII. - „ + sticus placod (chocleáris nevez első két placod)

VIII. - „ + 2. epibranchiális placod

IX. - „ + 3. epibranchiális placod

Neurulation is IR fejl-tan áttekintése

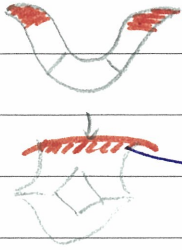
• ectodermis chorda dors. felelti ren \Rightarrow velölenez

velölenez diff.-t bet.:

- chorda dors. \rightarrow not-feltorol

- néle éneq neurosomatikus junctio

- Sauergerne expansio



\rightarrow velöle'ből mondtt neurosomatikus kettösejt \Rightarrow crista neuralis
 \downarrow
 periferás IR!

\rightarrow ϕ N-cadherin, E-cadherin term.!

• másodlagos neurulatio: eminenta caudalis \rightarrow cavitatione \rightarrow \rightarrow chorda neuralis
 \rightarrow mesenchymalis st!

másodlagos neurulatio'ot eredetileg

\rightarrow alsó S, Coax termékek en!!!

E: kecsalulási föbb lépései:

① indukció \rightarrow elsödlagos / másodlagos (chorda dors. / chorda neuralis)

② proliferáció \rightarrow elegendö sejtmassza elérésé

③ pattern formation \rightarrow alapelrendezödéis, „rajtbejelé“

④ sejtek közi kömm. \rightarrow mediator utak

⑤ migráció

⑥ differenciáció \rightarrow heterogeneris \Rightarrow neuronok / gliasejtök elkülönítésé

⑦ szinapszisek

⑧ stabilizáció \rightarrow ϕ káros. sejtek eliminációjá apoptózissal

⑨ antigénet elemek mintázata

• neurulatio molekuláris háttere:

- chorda dors. neqpe: - elsödlagos induktor

- neuroectodermia regitése \rightarrow velöle' befelé holtorsulqon!

- kettölenez sejtjei notummarkatund belöle is

- epiblast-sejtök diff. \rightarrow ① velöle' (magó'ból)!

\rightarrow ② epidermis (feltorolól!)!

\rightarrow ③ mesoderma (ld. gastrulatio)

①-et gátl.: activin \rightarrow ha ö gátlol \rightarrow ③ szögélba indul!

BMP2/4 \rightarrow - " - \rightarrow ② - " -

\Rightarrow BMP2/4-et gátlója: follektatin, chordin, noggin, retinsav \Rightarrow egy regitök a velöle'

DE: BMP4; 7 \rightarrow kecsalulási velölenez terméke

kecsalulási st!!!

\downarrow
 deszalinizáló induktor!

(gátlás gátlása)

IR fejl. rendellenességei

a) velősző zárási y (NTD) = spina bifida

1) spina bifida occulta

nyúlja ϕ zsinul, de velősző OK.

2) ... cystica

edegsző is sérül \rightarrow cystadent hidambona

- meningocele: edegsző OK, de cysta van

- meningoencephalocele: hidambonás cystában edegsző is van

3) rachischisis \rightarrow minden szövet, edegsző, lapos massa, semmi sem zárult

4) hydrocephalicus: liquor keringés y

\rightarrow 1-3. nál mind van, mert a sz. ϕ tud fejlődni és lelassa a szagot

liquorkeringés újra elzárul!

b) anyag, sző, megelőzés

• α -fetoprotein (AFP) :- tumor marker is

- embrióban: term. máj, szőszövet

szóc. plex. choroides

divalantódiát az amnion helyében

DE! ha ϕ zsinul a velősző \rightarrow AFP nemje az amnion folyék.

a norm. nál további időnként is \uparrow

\downarrow
12. hétig diagnosztizálható!

• feletős génel: PAX3, SHH, openbrain

• teratogén károsod: agyi diabetes, hyperthermia, A-hypervitaminózis, p valproinsav

• protektív faktor: folnsav, B12

c) agyfejl. defektusok

1) holoprosencephalia (HPE)

központi szerkezet y \rightarrow sz: SHH defektus \leftarrow mutáció / szelvény nekrózis zavar

2) schizencephalia

agyféltekében hasadék \rightarrow sz: EMX2 y

3) meningocele, meningoencephalocele \rightarrow led. felebb

4) szagot \rightarrow sz is szövetesanyag (hydrocephalicus) led. fele sz: Arnold-Chiari szindr.

5) exencephalia \rightarrow velősző cranialis záródása y

6) anencephalia \rightarrow agyi agyotv. degeneráció

7) microcephalia \rightarrow agyfejl. + koponyafejl. válassza y

1.) A velőcső cranio-caudalis és dorso-ventralis differenciációja

- 3. hét eleje: **velőlemez** a primitív gödör előtti ectodermában (ún. **neuroectoderma**) **N-cadherin** expressziója → oldalsó része: **velőredő**. Nyitott végek: **neuroporus cranialis** és **neuroporus caudalis** (amniönüreg és a velőcsőüreg közlekedhet) – záródás: **25.** és **27.** nap
 - 3 primer agyhólyag: **prosencephalon** (előagy), **mesencephalon** (középagy), **rhombencephalon** (utóagy). Az utóagy részei: **metencephalon** (belőle lesz a pons és a cerebellum) és a **myelencephalon** – határ: **flexura pontina**. Az előagy részei: a **telencephalon** (agyféltekék) és a **diencephalon**, amelyet a szemhólyagok kinövése tesz felismerhetővé.

Noggin, chordin, follistatin: a neuroectoderma indukálását és záródását (**foldin**) irányít. Hatásukat az epidermis kialakításáért felelős BMP4 inaktiválásán keresztül fejtik ki.

Cranio-caudalis tengely: kialakulását a **caudalis** jelen lévő **WNT3a** és **FGF8** szervezik, emellett a növekvő koncentrációgradiens menténi eltérő **HOX**-gén aktiválását (cranial: **HOX1**, caudal: **HOX4**) biztosító **retinolsav** szerepét is feltételezik.

Dorsoventralis differenciáció: A felszíni ectoderma és a chorda dorsalis indukálják. A **Shh** ventralizáló hatású, a **TGFβ** dorzalizáló hatású. A kettő morfológiai gradiens alakítja ki ezt a mintázatot (ventralisan Shh, dorzalisán TGFβ expresszálódik). A dorzalis mintázatot a velőlemez közelében lévő, **nem neurális ectodermából** expresszáló **BMP4** és **BMP7** szabják meg. Ahol a BMP4 koncentrációja magas, ott ventralis szervek fejlődnek ki, ahol alacsony koncentrációban van jelen, ott dorzalizáló szervek fejlődnek. **SHH/BMP4-gradiensek aránya** fogja meghatározni: először a **marginális- és köpenyzóna** különül el, majd a köpenyzónában megjelenik a posterior helyzetű **szárnylemez** és a ventralis **alaplemez**.

2.) Ganglionléc képződése és sejtjeinek vándorlása

...3. hét eleje: **velőlemez** a primitív gödör előtti ectodermában (ún. **neuroectoderma**) → oldalsó része: **velőredő** – a velőbarázda felett középtájt kezd a záródást → velőcső: **N-cadherin** expressziója – **delaminálódás az ectodermáról**, mezodermába süllyedés (notochord fölé). Ezzel a korai primer neuruláció véget ér.

- **Crista neuralis** létrejötté: velőcsővé záródás után a **tetőlemez bizonyos sejtjei epithelo-mesenchymalis transzformáción** esnek át, majd **delaminálódnak** a neuroectodermáról és a mezodermába **migrálnak**.

- A fejlődés molekuláris alapja: a teljes ectoderma sorsa a BMP-koncentráció függvénye: alacsony koncentrációjú vagy **BMP-gátolt** régiókban **neuroectoderma** (a későbbi velőlemez területe), **magasabb koncentráció** mellett **epidermis** fejlődik. Közepes BMP-jelenlét és nem neurogén ectoderma területeken **ganglionléc** képződik, tehát a **dorsalis ectoderma** által szekretált **BMP-gradiensre** és a vele együtt ható **paraxialis mezoderma** eredetű **FGF**-ekre van szükség a ganglionléc sejtjeinek indukációjához. A BMP-k induktív hatását kiegészíti a reguláló **WNT-út** vonal.

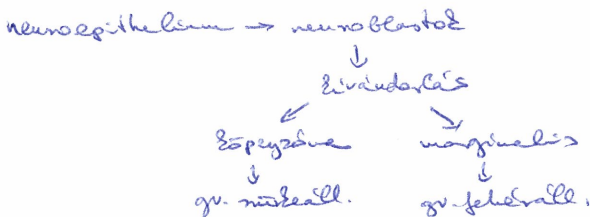
- **Cranialis kirajzás:** első 3 **garatív facialis ectomesenchymája** + **frontonasalis nyúlványt** (**craniofacialis vázrendszer** csont-porc komponenseihez); **garattasakokba** a **thymus**, a **pajzsmirigy (C-sejtek)** és a **mellékpajzsmirigy** fejlődéséhez; **oticusplacodba**; a fej innerváló agyidegeinek érző **ganglionjaiba**; **Schwann-sejtekké**; **odontoblastokká**; **cornea**, **sclera** és **m. ciliaris** felépítése

Cranialis kirajzás sejtjeinek eredete: utóagy 8 **rhombomerjéből** (ezek később morfológiailag a pons, a nyúltvelőt és a cerebellumot, funkcionálisan az agytörzsi magoszlopokat hozzák létre). A sejtek **három áramlatban** távoznak: **R1-R2-R3:** 1. garatívbe (**HOX-OTX2+**); **R4-R5:** 2. garatívbe (**HOXA2+**); **R6:** 3. garatívbe (**HOXA3+**); **R6-R7:** 4-6. garatívbe (kis mértékű kirajzás, **HOXB3+** és **HOXD3+**)

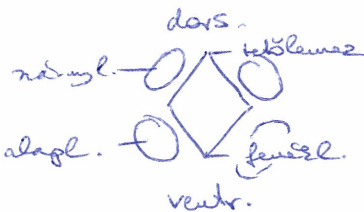
- **Thoracalis kirajzás:** **dorsalis pálya: melanocitákká**; **ventralis pálya: érző ganglionok**, szimpatikus és intramuralis ganglionok, **Schwann-sejtek** és **cromaffin** sejtek alakulnak ki belőlük

- **Cardialis kirajzás:** **semilunaris** billentyűkbe, **conotruncalis septumba**, nagy arteriák **mediájába** és adventitiájába, a 4 **ganglia pre-aorticába**.

* növ. ott ahol van chorda dors.



fej és tetőlemeznek φ neuroblastok.



Szárnycs és alaplemez diff:

Bell-Magendie nat.

dors. → TGFβ ↑ → PAX3, 7 → sző diff.

ventr. → Shh ↑ → NKX, PAX6 → motoros

ectoderma → BMP4, 7 → tetőlemez signal for CNS

↓
 TGFβ, BMP5, 7 aktiválás dorsalis → dorzalizáció!

chorda dors. → Shh → ventralizáció

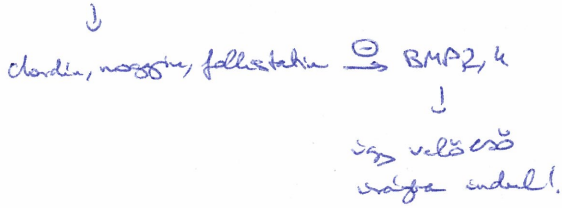
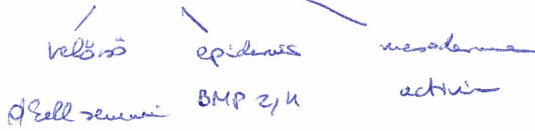
↓
 Shh → ventralizáció!

↓ TGFβ sző diff
 ↓ Shh motoros
 → gradiens

Neurulation

- chorda dors. nepe
 - elődleges endochorda
 - neuroectoderma rögzítése
 - fejlődés során részben a belső belső →

• epitelium sejtek diff.



Ganglionok

in situ neurális sejtek diff. (8):

- spinális dródközpont
- placodák
- sympathico blastok
- odontoblastok
- Schwann-sejtek
- agyburkok
- melanocyták
- geratívák

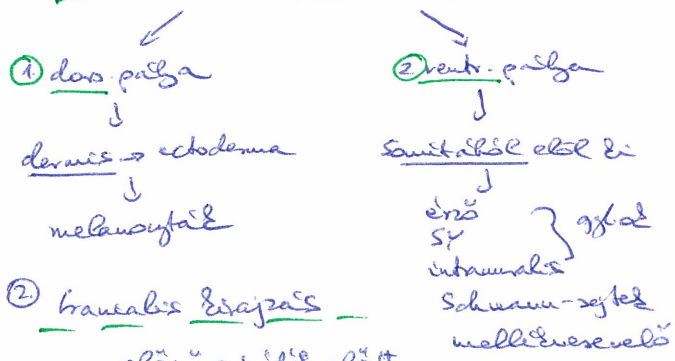
indukciót szolgálja:

- dor. ectoderma → [BMP]
- parax. mesodermia → [FGF]
- [WNT] → neutr [BMP]-t

+ ganglionok eredeti leplete:

- m. uera velő
- pajzsmirigy C-sejtek
- m. u. constructionalis tövége
- simaizomszövet és az érzékelt részeken
- SP dialis, és GI tractus PSY aggl. jai
- arc és a nyel dermise

① TH Evidenciák a velőcsőnél



② truncalis Evidenciák

- velőcső záródás előtt
- ↓
- ventral fele, gerátivellet lefe.
- ↳
- geratívák → craniofac. vázrends.
 - gerátionok → thymus, C, mellékpajzsm.
 - oticus placoda
 - neurites → cornea, sclera, m. u. uera
 - agyvelő és aggl. -iba