

EFEITOS DO ETANOL SOBRE A MIGRAÇÃO NEURONIAL NA FORMAÇÃO DO NEOCÓRTEX CEREBRAL

EFFECTS OF ETHANOL ON THE NEURONAL MIGRATION IN THE BRAIN NEOCORTEX FORMATION

Tales Alexandre AVERSI-FERREIRA¹; Nilson PENHA-SILVA²

RESUMO: Os neurônios migram das zonas ventriculares e subventriculares, através das glias radial e tangencial, para formar as várias camadas corticais do neocórtex adulto. A exposição crônica de ratas grávidas ao etanol desencadeia ectopia, heterotopia e despopulação neuronal, promovendo a chamada síndrome alcoólica fetal. O tratamento agudo de ratas grávidas na data de nascimento dos neurônios também promove efeitos graves na formação do neocórtex.

UNITERMOS: Neocórtex, Migração neuronal, Síndrome alcoólica fetal, Toxicidade do etanol.

ASPECTOS GERAIS

Apesar de todos os avanços da ciência sobre o sistema neural, muitas questões ainda estão sem respostas e novas perguntas devem ser feitas e respondidas para entender como esse sistema é formado, como ele funciona e como sua constituição influencia na sua fisiologia.

Um dos modos de conhecer o funcionamento do sistema neural é estudar os efeitos de drogas que interfiram em sua formação e fisiologia.

O modo como as células se organizam e a formação de suas conexões no sistema neural dependem diretamente do processo de desenvolvimento do córtex durante a embriogênese. Os estudos da migração celular do tubo neural primitivo para o córtex contribuem para a compreensão da montagem da arquitetura das camadas corticais no adulto.

O córtex cerebral do adulto é formado por 6 camadas horizontais, designadas como camadas de Brodman (MARIN PADILLA, 1992), e é estratificado em colunas, cerca de 40, que são responsáveis pelo comando motor de várias regiões do corpo e pela compreensão de informações aferentes vindas de várias partes do corpo.

Nos mamíferos, particularmente em humanos, o

córtex apresenta uma estrutura muito complexa e grande parte de suas conexões é ainda desconhecida.

A GÊNESE DO CÓRTEX

A estratificação horizontal do córtex é de importância considerável para que as funções normais do cérebro sejam executadas. Para isso, o processo de migração neuronal a partir da camada do manto do cérebro em desenvolvimento não pode ser atrapalhado, pois problemas na formação das camadas podem resultar em distúrbios anatômicos e funcionais (CHEVASSUS et al., 1998; LUHMANN et al., 1998; REDECKER et al. 1998; VELEZ-DOMINGUES, 1998; WILSNACK; KLASSEN; WILSNACK 1984).

As mudanças mais sutis na migração neuronal aparentemente resultam de alterações nas várias modalidades das fibras glias (MILLER, 1993), que são responsáveis pela migração neuronal, pois os neuroblastos migram sobre essas fibras para a região onde se estabelecerão.

Muitas malformações do sistema neural podem ser provocadas por mutações em genes específicos responsáveis pela migração dos neurônios (BRUNJES; FISHER; GRAINGER, 1998; D'ARCANGELO; CURRAN, 1998; GLEESON et al., 1998; MORRIS et

¹ Estudante de doutorado do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia.

² Professor titular do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia.

Received 16/07/04 Accept 26/10/04

al., 1998; PEARLMAN et al., 1998). Outras malformações podem ter causas exógenas, como o uso de drogas (LIESI, 1997; MILLER, 1993; MILLER; ROBERTSON, 1993; REDECKER et al., 1998), que afetarão o processo de migração, produzindo distúrbios nos neurônios ou na glia radial.

A maioria das migrações no sistema neural central ocorre na fase pré-natal (KORNBLUM et al., 1997). Os neurônios pós-mitóticos jovens do córtex migram longas distâncias para atingir seus alvos finais na placa cortical, a partir da zona ventricular e subventricular. O mecanismo molecular dessa migração é pouco conhecido (KORNBLUM et al., 1997), mas os processos histológicos da migração são de um modo geral conhecidos.

A geração, migração e diferenciação ocorrem principalmente no período pré-natal, mas em algumas áreas do sistema neural, estes fenômenos podem ocorrer após o nascimento, como no cerebelo (FUJITA; SHIMADA; NAKAMURA, 1966), no hipocampo (BAYER; YACKEL; PURI, 1982) e na zona sub-ventricular (ALTMAN, 1969; KISHI, 1987; LOIS; ALVAREZ-BUYLLA, 1994; LUSKIN, 1993).

A seqüência histológica neocortical no embrião é iniciada com a geração de neurônios (neurogênese) no epitélio pseudoestratificado ventricular e nas margens da cavidade ventricular (MILLER, 1993; SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998; TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a). Na zona ventricular e subventricular, os precursores são células do epitélio pseudoestratificado, que formam a população proliferativa secundária na camada do manto (SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998), passam pelo intervalo neurogenético que vai do estágio embrionário E_{11} até E_{17} , compreendendo 11 ciclos celulares completos em ratos (TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a).

Depois de E_{14} ocorrem muitas transições histológicas. Primeiramente, o estrato cortical, incluindo a camada molecular, a placa cortical e a sub-placa, emergem para a superfície da parede cerebral. Logo após, a zona intermediária intervém entre o estrato cortical e a zona ventricular. Finalmente, a zona sub-ventricular torna-se morfológicamente indistinguível da zona ventricular (SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998; TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a).

A zona ventricular inclui três populações distintas: 1) as células proliferativas do epitélio pseudoestratificado ventricular, também chamadas de fração proliferativa (P), 2) as células da fração quiescente (Q) do epitélio pseudoestratificado ventricular, e 3) as células da

população proliferativa secundária (TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a).

No epitélio pseudoestratificado ventricular, os neuroblastos sofrem os processos de divisão celular e diferenciação. Esse é um momento de intensa síntese de material genético, necessário para a divisão celular. Todos os futuros neurônios partirão desse epitélio para formarem as estruturas corticais.

Após esses eventos iniciais, as vesículas telencefálicas apresentam três camadas primárias de desenvolvimento: 1) a camada germinal, 2) a camada do manto e 3) a camada marginal.

A camada germinal, chamada de zona ventricular, ou camada ependimal, forma o tubo neural original. Nessa camada, as células precursoras dos neurônios dividem-se próximas à luz do tubo e, depois de sofrerem o processo de diferenciação, ou seja, após a **data de nascimento do neurônio** (termo usado para indicar o tempo em que a divisão de um precursor passa de sua etapa final de célula de divisão para originar um neurônio pós-mitótico), começam a migração da luz para a porção externa do tubo neural, formando a camada do manto, que possui neuroblastos e glia.

Quatro parâmetros têm sido utilizados para descrever o crescimento e saída de uma população proliferativa: 1) a fração de crescimento, que é a proporção de células do epitélio pseudoestratificado ventricular (camada germinal) que está proliferando, 2) o número de ciclos celulares, que compreende o intervalo neurogenético, 3) a fração quiescente (Q) e 4) a fração proliferativa (P) de cada ciclo celular (TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996b).

A fração de células filhas que sai do ciclo celular como neurônios é chamada de fração quiescente, ou fração Q, enquanto uma fração complementar que resta no ciclo celular é chamada de fração proliferativa ou fração P (TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996b).

As diferentes classes de neuroblastos migram em diferentes estágios, alguns antes, outros depois de terem alongado seu axônio, seguindo precursores que têm o papel de estabelecer a identidade de alguns neurônios. Elas podem definir as propriedades funcionais e as futuras conexões, que serão definidas em camadas bem distintas no córtex do adulto. Esse processo é chamado de laminação.

A laminação parece estar associada com a data de nascimento do neurônio. Os neurônios corticais usam a glia radial para chegarem ao seu destino final (GELOT; ESPERANDIEU; POMPIDOU, 1998; MAEDA; NODA, 1998; MILLER, 1993; SUPÉR; SORIANO;

UYLINGS, 1998). Os neurônios migram pela glia e devem encontrar seu *loco* específico e aí competir com outros neurônios por conexões sinápticas.

O sistema neural em desenvolvimento produz muito mais neurônios do que os que sobrevivem no adulto e somente aqueles que fizerem o maior número possível de conexões sobreviverão para formar o córtex. Esses eventos são regulados de modo coordenado para formar uma densidade neuronal que é aproximadamente a mesma de região para região do mesmo cérebro e nos cérebros de diversas espécies de mamíferos (CAVINESS JUNIOR, 1975; TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a).

Desarranjos na migração e malformações no sistema neural podem resultar em rotas impróprias dos neurônios em sua localização final no cérebro, acarretando em displasia focal, heterotopia sub-cortical, laminação imprópria e lisencefalia.

A FORMAÇÃO DA ARQUITETURA CORTICAL

Em ratos, entre o décimo primeiro e o décimo sétimo dia de vida intra-uterina, o córtex forma até seis camadas histologicamente distintas. Os primeiros neurônios a migrar formam as camadas mais profundas, enquanto que os neurônios que migram tardiamente formam as camadas mais superficiais da organização cortical (MILLER, 1993; SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998; TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a).

As camadas corticais são formadas principalmente por quatro tipos neuronais: 1) as células piramidais, 2) as células granulares, 3) células fusiformes e 4) as células horizontais ou de Cajal.

As **células piramidais** correspondem a 2/3 dos neurônios do córtex. Elas possuem um soma com forma triangular, em corte longitudinal, com o ápice, de onde emerge um proeminente dendrito, voltado para a superfície do córtex, e um axônio originado na base do triângulo ou em algum dendrito basilar. Elas têm uma altura entre 10 e 50 µm em humanos. As maiores células piramidais são chamadas de células de **Betz**, cujo soma pode variar de 80 a 150 µm em humanos.

As **células granulares** são células relativamente pequenas, com 4 a 10 µm de diâmetro em humanos. Elas têm forma estrelada por causa da irradiação tridimensional dos dendritos.

As **células fusiformes** são pequenas células, com forma alongada ou de charuto. Elas aparecem em ângulo reto em relação à superfície do córtex e são consideradas células piramidais modificadas.

As **células horizontais** ou de **células de Cajal** são pequenas e estão limitadas à camada I.

Esse conjunto de células, já diferenciadas, formam as camadas corticais do neo-córtex, chamado de córtex homotípico, mas em diferentes indivíduos há variações acentuadas na composição celular e espessura das diferentes camadas.

Em ratos, as descrições citoarquitetônicas são baseadas nas seis camadas convencionais de Brodman e contém as mesmas classes de conexões intercelulares que os humanos (CAVINESS JUNIOR, 1975).

As variações nas diferentes camadas permitiram a identificação de vários tipos de córtex: 1) **córtex agranular piramidal** ou simplesmente **agranular**, onde há predominância de neurônios piramidais em praticamente todas as camadas, com escassez de neurônios granulares, o que resulta em camadas externa e interna de neurônios piramidais muito espessas; 2) **córtex granular-piramidal** (tipo frontal), com as seis camadas bem diferenciadas e com muitos neurônios de grande porte nas camadas piramidais e uma camada granular interna muito proeminente; 3) **córtex granular parietal**, localizado no lobo parietal inferior e no giro temporal superior, também com as seis camadas bem distintas, mas com células piramidais de pequeno a médio porte; 4) **córtex polar**, também com seis camadas, mas bem fino, rico em neurônios granulares e pobre em neurônios piramidais, exemplificado pelos pólos pré-frontal e occipital; e 5) **córtex granular**, que contém principalmente neurônios granulares, com exclusão quase completa dos neurônios piramidais.

Os diferentes tipos celulares organizam-se no córtex homotípico polar (lobo pré-frontal) do rato adulto em seis camadas, que são enumeradas de I a VI, da porção externa para a interna (CAVINESS JUNIOR, 1975).

A camada I (molecular) possui as células horizontais ou de Cajal muito escassas, sendo rica em fibras horizontais, que constituem o estrato tangencial.

A camada II (granular externa) apresenta abundância de neurônios granulares, densamente dispostos, e algumas células piramidais muito pequenas. Essa camada é demarcada por uma condensação superficial de pequenas células piriformes.

A camada III (piramidal externa) possui as células piramidais organizadas de forma que as menores estão próximas à camada granular externa e as maiores estão situadas mais profundamente na camada. No córtex polar, essa camada é fina e os neurônios piramidais são de pequeno porte. Há nessa camada um proeminente estrato de fibras tangenciais.

A camada IV (granular interna) é considerada a estação receptora do córtex, com muita mielina e abundância de neurônios granulares, com neurônios piramidais em pequena quantidade e muito pequenos, mas maiores que os neurônios granulares.

A camada V (piramidal interna) possui células piramidais de pequeno a médio porte, com pequena quantidade de neurônios granulares espalhados. Ela possui as maiores células piramidais e é a mais uniforme quanto aos tipos celulares.

A camada VI (multiforme ou fusiforme) possui células globulares em sua porção mais externa e células fusiformes, com aspecto alongado em relação ao eixo crânio-caudal, em sua porção mais interna.

DISTÚRBIOS NA MIGRAÇÃO NEURONIAL

Havendo problemas de migração de neurônios no córtex cerebral, as camadas podem ter sua ordem natural invertida, com despopulação neuronal na camada cortical profunda (REDECKER et al., 1998). Muitas doenças, como a epilepsia (CHEVASSUS et al., 1998) estão associadas a desordens na migração neuronal.

Anormalidades genéticas ou fatores epigenéticos induzem distúrbios em células gliais ou interação neurônio-gliial durante o período crítico de desenvolvimento, o que pode conduzir a várias anormalidades moleculares, estruturais e funcionais no cérebro (SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998; VALLES et al., 1996).

As desordens na migração neuronal representam um grupo de malformações congênitas que afetam a migração de milhões de neurônios ectodérmicos para a camada germinal, o que produz mudanças na citoarquitetura, laminação e na fisiologia neural, particularmente no córtex cerebral. Elas são determinadas geneticamente ou causadas por infecções, intoxicações ou radiações (VELEZ-DOMINGUES, 1998).

Os problemas na migração neuronal podem ser provocados por desarranjos da glia radial. A glia radial conduz os neurônios para a posição que devem ocupar no adulto, a fim de gerar circuitos normais pela formação das sinapses (MILLER, 1993; SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998). Um atraso na migração pode promover dessincronização do desenvolvimento cortical, o que prejudica a formação de circuitos normais nos neurônios do adulto (MILLER, 1993).

Uma intoxicação promovida durante a migração ou quando os neurônios ainda estão situados na camada germinal pode causar prejuízos na estrutura e função do córtex do adulto. O etanol, por exemplo (LIESI, 1997; MILLER, 1993; SHETTY; BURROWS; PHILIPS, 1993)

pode atrasar a migração neuronal, fazendo o neurônio chegar ao seu destino pré-determinado geneticamente no tempo errado. Isso atrapalha a estruturação do córtex, já que a localização do neurônio no córtex é dependente de fatores espaciais e temporais. A intoxicação pelo etanol atrapalha o conjunto de fatores necessários para o neurônio reconhecer seu destino, ficando fora da sua área normal (ectopia) e competindo com outros tipos de neurônios pela formação de sinapses (FERREIRA et al., 2004).

A UTILIZAÇÃO DO RATO COMO MODELO EXPERIMENTAL

As pesquisas de estudos neurais utilizam animais de laboratório como o rato, que tem sido usado sucessivamente nos estudos de defeitos induzidos pelo etanol na estrutura cortical (MILLER, 1993).

Em ratos, a migração para a formação do córtex começa entre o décimo-segundo (E12) e décimo-terceiro (E13) dia de vida intra-uterina (TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996a). A exposição de fêmeas grávidas ao etanol afeta os embriões e conduz a alterações no citoesqueleto dos neuroblastos (MILLER, 1993; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1993a), causando danos na arquitetura cortical (FERREIRA et al., 2004).

A praticidade de utilização do rato é fundamental para trabalhos com o sistema neural em desenvolvimento, pois permite acompanhar as etapas do desenvolvimento do embrião a partir do dia em que a rata foi fecundada. As etapas de migração dos neurônios corticais no rato já foram caracterizadas morfológicamente por marcação com bromodesoxiuridina (TAKAHASHI; NOVAKOWISKY; CAVINESS JUNIOR, 1996b).

PROBLEMAS NEURONIAIS CAUSADOS PELO ETANOL

O etanol, que apresenta a função orgânica álcool, é o menos tóxico exemplar monohidroxílico dessa função, mas nem por isso o etanol deixa de produzir danos ao organismo animal.

O etanol é um componente comum das bebidas alcoólicas e está à disposição da população humana para ser consumido. Mulheres grávidas, muitas vezes, não se abstêm do uso dessa droga, o que causará conseqüências para o desenvolvimento embrionário e fetal como prematuridade e natimortalidade (WILSNACK; KLASSEN; WILSNACK, 1984).

O etanol causa danos nos órgãos em geral e nos neurônios adultos ou em desenvolvimento (SHETTY;

BURROWS; PHILIPS, 1993) e induz importantes efeitos neurotóxicos no desenvolvimento do cérebro (VALLES et al., 1996; VELEZ-DOMINGUES, 1998).

A exposição crônica do cérebro em desenvolvimento ao etanol promove um quadro designado como **síndrome alcoólica fetal**, caracterizado por microencefalia, perda da seletividade das células neuronais, ativação da astróglia no neocórtex, problemas na distinção e densidade de projeções neuronais corticais em ratos (MILLER, 1993), depressão da neurogênese, morte celular, retardo e aberração na migração neuronal, alterações na formação de projeções dendríticas e axônicas (VALLES et al., 1996), além de problemas na migração e diferenciação neuronal (LIESI, 1997).

A migração coordenada dos neuroblastos até sua posição final no córtex depende da glia radial para chegar ao seu destino (GELOT; ESPERANDIEU; POMPIDOU, 1998; MAEDA; NODA, 1998; SUPÉR; SORIANO; UYLINGS, 1998) e da montagem e desmontagem do seu citoesqueleto (MILLER, 1993). A exposição ao etanol pode induzir distúrbios na interação neurônio-glia e também contribuir para anormalidades,

observadas na **síndrome alcoólica fetal**, na porção central do sistema neural.

Todos aqueles efeitos, que são razoavelmente bem conhecidos, se referem principalmente à exposição crônica ao etanol. Recentemente, nós testamos os efeitos da exposição aguda ao etanol na data de nascimento dos neurônios em ratas grávidas, e relatamos a ocorrência de heterotopia, ectopia e despopulação neuronal (FERREIRA et al., 2004), semelhante aos resultados encontrados na exposição crônica ao etanol.

CONCLUSÕES

A migração de neurônios envolve estruturas celulares como o citoesqueleto, as membranas celulares e as biomoléculas da matriz extracelular, que em conjunto são responsáveis pela relação espaço-tempo, que determina a localização específica do neurônio nas camadas do neocórtex. A exposição crônica ao etanol afeta a migração neuronal, produzindo alterações graves na estrutura do neocórtex. Estas mesmas alterações também foram relatadas em decorrência da exposição aguda ao etanol na data de nascimento dos neurônios.

ABSTRACT: The neurons migrate from the ventricular and subventricular zones, through the radial and tangential glia, to form the several cortical shells of the adult neocortex. The chronic exposure to ethanol of pregnant female rats causes ectopia, heterotopia and neuronal depopulation, producing the fetal alcoholic syndrome. The acute exposure of pregnant female rats at the neurons birth time also promotes severe effects on the neocortex formation.

UNITERMS: Ethanol toxicity, Fetal alcoholic syndrome, Neocortex, Neuronal migration.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTMAN, J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. **J. Comp. Neurol.**, New York, v. 137, n. 4, p. 433-457, Dec. 1969.

BAYER, S.A.; YACKEL, J. W.; PURI, P. S. Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life. **Science**, Washington, v. 216, n. 4548, p. 890-892, May 1982.

BRUNJES, P.C.; FISHER, M.; GRAINGER, R. The small-eye mutation results in abnormalities in the lateral cortical migratory stream. **Brain Res.**, Amsterdam, v. 110, n. 1, p. 121-125, Sept. 1998.

CAVINESS JUNIOR, V.S. Architectonic map of neocortex of the normal mouse. **J. Comp. Neurol.**, New York, v. 164, n. 2, p. 247-263, Nov. 1975.

CHEVASSUS-AU-LOUIS, N.; CONGAR, P.; REPRESA, A.; BEM-ARI, Y.; GAIARSA, J. L. Neuronal migration disorders: heterotopic neocortical neurons in CA1 provide a bridge between the hippocampus and the neocortex. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, v. 95, n. 17, p. 10263-10268, Oct. 1998.

D'ARCANGELO, G.; CURRAN, T. Reeler: new tales on an old mutant mouse. **Bioessays**, New York, v. 20, n. 3, p. 235-244, Mar. 1998.

FERREIRA, T. A. A.; FERREIRA, N. R.; MORAIS, J. O. R.; PENHA-SILVA, N. Effects of acute prenatal exposure to ethanol on the postnatal morphology of the prefrontal cortex in Wistar rats. **Braz. J. Morphol. Sci.**, Campinas, v. 21, n. 2, p. 97-101, Aug. 2004.

FUJITA, S.; SHIMADA, M.; NAKAMURA, T. H³-Thymidine autoradiographics studies on the cell proliferation and differentiation in the external and internal granular layers of the mouse cerebellum. **J. Com. Neurol.**, New York, v. 128, n. 2, p. 191-208, Oct. 1966.

GELOT, A.; ESPERANDIEU, O.; POMPIDOU, A. Histogenesis of the corpus callosum. **Neurochirurgie**, Paris, v. 44, n. 1, p. 61-73, May 1998.

GLEESON, J. G.; ALLEN, K. M.; FOX, J. W.; LAMPERTI, E. D.; BERKOVIC, S.; SCHEFFER, I.; COOPER, E. C.; DOPYNS, M. W.; MINNERATH, S. R.; ROSS, M. E.; WALSH, C. A. Doblecourtin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. **Cell**, Cambridge, v. 92, n. 1, p. 63-72, Jan. 1998.

KISHI, K. Golgi studies on the development of granule cells of the rat olfactory bulb with reference to migration in the subependymal layer. **J. Comp. Neurol.**, New York, v. 258, n.1, p.112-124, Sept.1987.

KORNBLUM, H. I.; HUSSAIN, R. J.; BRONSTEIN, J. M.; GALL, G. M.; LEE, D. C.; SEROOGY, K. B. Pre-natal ontogeny of the epidermal growth factor receptor and its ligand, transforming growth factor alpha, in the rat brain. **J. Comp. Neurol.**, New York, v. 380, n. 2, p. 243-261, July 1997.

LIESI, P. Ethanol-exposed central neurons fail to migrate and undergo apoptosis. **J. Neurosci. Res.**, New York, v. 48, n. 5, p. 439-448, June 1997.

LOIS, C.; ALVAREZ-BUYLLA, A. Long distance neuronal migration in the adult mammalian brain. **Science**, Washington, v. 264, n. 5162, p.1145-1148, May 1994.

LUHMANN, H. J.; KARPUK, N.; QU, M.; ZILLES, K. Characterisation of neuronal migration disorders in neocortical structures. Intracellular in vitro recordings. **J. Neurophysiol.**, Washington, v. 80, n. 1, p. 92-102, July 1998.

LUSKIN, M. B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. **Neuron**, Cambridge, v. 11, n. 1, p.173-189, July 1993.

MAEDA, N.; NODA, M. Involvement of receptor-like protein tyrosine phosphatase zeta/RPTBeta and its ligand pleiotrophin/heparin-binding growth associated molecule (HB-Gam) in neuronal migration. **J. Cell. Biol.**, New York, v. 142, n. 1, p. 203-216, July 1998.

MARIN-PADILLA, M. Ontogenesis of the pyramidal cell of the mammalian neocortex and developmental cytoarchitectonics: a unifying theory. **J. Comp. Neurol.**, New York, v. 321, n. 2, p. 223-240, July 1992.

MILLER, M. W. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. **Alcoholism**, Baltimore, v. 17, n. 2, p. 304-314, Apr. 1993.

MILLER, M. W.; ROBERTSON, S. Prenatal exposure to ethanol alters the postnatal development and transformation of radial glia to astrocytes in the cortex. **J. Comp. Neurol.**, New York, v. 337, n. 2, p. 253-266, Nov. 1993.

MORRIS, S. M.; ALBRECHT, U.; REINER, O.; EICHELE, G.; YU-LE, L.Y. The lissencephaly Gene product *lis1*, a protein involved in neuronal migration, interacts with a nuclear movement protein, *NudC*. **Curr. Biol.**, Cambridge, v. 8, n. 10, p. 603-606, May 1998.

PEARLMAN, A. L.; FAUST, P. L.; HATTEN, M. E.; BRUNSTON, J. E. New directions for neuronal migration. **Curr. Opin. Neurobiol.**, London, v. 8, n. 1, p. 45-54, Feb. 1998.

REDECKER, C.; HAGEMANN, G; WITTE, O. W.; MARRET, S; EVRARD, P.; GRESSENS, P. Long term evolution of excitotoxic cortical dysgenesis induced in the developing rat brain. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, Amsterdam, v. 109, n. 1, p.109-113, July 1998.

SHETTY, A. K.; BURROWS, R. C.; PHILLIPS, D. E. Alterations in neuronal development in the substantia nigra pars compacta following in utero ethanol exposure: immunohistochemical and Golgi studies. **Neuroscience**, Oxford, v. 52, n. 2, p. 311-322, Jan. 1993.

SUPÉR, H.; SORIANO, E.; UYLINGS, H. B. The functions of the preplate in development and evolution of the neocortex and hippocampus. **Brain Res.**, Amsterdam, v. 27, n. 1, p. 40-64, June 1998.

TAKAHASHI, T.; NOWAKOWSKI, R. S.; CAVINESS JUNIOR, V. S. The leaving or Q fraction of the murine cerebral proliferative epithelium: a general model of neocortical neurogenesis. **J. Neurosci.**, Washington, v. 16, n. 19, p. 6183-6196, Oct. 1996a.

TAKAHASHI, T.; NOWAKOWSKI, R.S.; CAVINESS JUNIOR, V.S. Interkinetic and migratory behaviour of a cohort of neocortical neurons arising in the early embryonic murine cerebral wall. **J. Neurosci.**, Washington, v. 16, n. 18, p. 5762-5776, Sept.1996b.

VALLES, S.; SANCHO-TELLO, M.; MINÁNA, R.; CLIMENT, E.; RENAU-PIQUERASM, J.; GUERRI, C. Glial fibrillary Acidic Protein Expression in Rat Brain and in Radial Glia Culture is Delayed by Prenatal Ethanol Exposure. **J. Neurochem.**, Oxford, v. 67, n. 6, p. 2425-2433, Dec. 1996.

VELEZ-DOMINGUES, L. C. Neuronal migration disorders. **Gac. Med. Mex.**, Mexico, v. 134, n. 2, p. 207-215, Mar. 1998.

WILSNACK, S. C.; KLASSEN, A. D.; WILSNACK, R. W. Drinking and reproductive dysfunction among women in a 1981 national survey. **Alcoholism**, Baltimore, v. 8, n. 5, p. 451-458, Sept. 1984.