

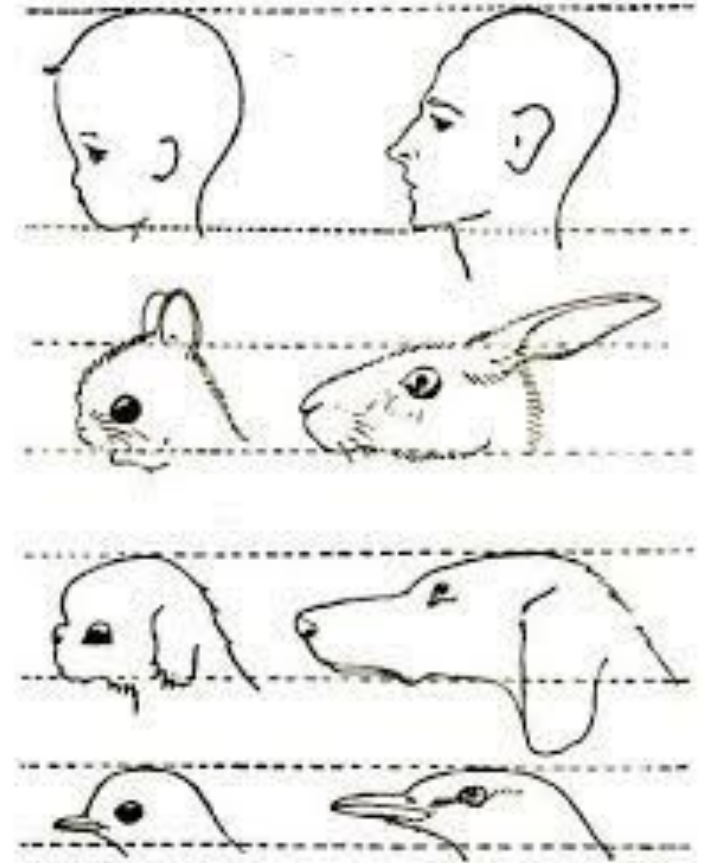
Neotenia

BUFILL, Enric; AGUSTÍ, Jordi; BLESA, Rafael. Human neoteny revisited: The case of synaptic plasticity. **American Journal of Human Biology**, v. 23, n. 6, p. 729-739, 2011.

O que é Neotenia?

A preservação de características juvenis na fase adulta.

Traços pedomórficos podem ser observados no caso do fenômeno da progenia, ou a interrupção da ontogenia devido à maturação sexual prematura ou, mais frequentemente, quando o fenômeno da neotenia ocorre como resultado de um desenvolvimento prolongado ou atrasado.



O que isso quer dizer?

Homo sapiens é um primata que conseguiu atingir a maturidade sexual mesmo mantendo permanentemente várias características fetais ou pedomórficas, entre as quais o rosto plano, a escassez de pelos no corpo, a cabeça arredondada, a ausência do arco superciliar craniano e da crista sagital, o aumento do tamanho do cérebro e o prolongado período de crescimento e dependência infantil.

Isso é bom?

A neotenia pode ser um fator importante na evolução humana, dado que a retenção da taxa de crescimento fetal e a prolongação das etapas de desenvolvimento podem levar à hipermetamorfose e podem ter causado o aumento no tamanho do cérebro que caracteriza a evolução do gênero Homo.

No que isso implica:

MAIOR NÚMERO DE NEURÔNIOS CORTICAIS: Um período mais longo de crescimento fetal resultaria em um maior número de neurônios corticais que caracterizam o cérebro humano e também aumentaria a complexidade neuronal, pois permitiria um crescimento dendrítico e sináptico mais complexo e conexões mais numerosas entre neurônios (Parker e McKinney, 1999).

CAPACIDADES COGNITIVAS: As capacidades cognitivas parecem estar relacionadas ao tamanho e complexidade cortical, o que, no caso de um cérebro hiperdesenvolvido como o dos humanos, daria origem a construções mentais mais complexas, melhorando a capacidade cognitiva (Gibson, 1990).

O “grande” cérebro humano:

A evolução humana é caracterizada pela maturação lenta, atravessada por essa ideia de "história de vida", como a maturação lenta, a longa expectativa de vida, e o envelhecimento lento, longevidade pós-menopausal e idade do desmame (Hawkes, 2006; Robson e Wood, 2008).

Mas a que quer ser destacada agora é: a maturação lenta aparece como uma das características derivadas que poderiam explicar a aparente "neotenia" de alguns traços específicos na linhagem humana, especialmente no caso do crescimento cerebral (Hawkes, 2006).

Um cérebro grande é alcançado através da extensão do período de crescimento cerebral ou através de uma taxa de crescimento cerebral aumentada, ou ambos (Robson e Wood, 2008; Vinicius, 2005). Nos seres humanos, tanto um período de crescimento prolongado quanto uma taxa de crescimento aumentada ocorrem. A prolongação do período de crescimento cerebral e as taxas de crescimento fetal durante a infância explicam o tamanho grande do cérebro em *H. sapiens* (Bogin, 2006).

Comparação:

NOS HUMANOS: O cérebro humano atinge 95% do seu tamanho adulto entre 7 e 11 anos de idade e completa os últimos 5% de crescimento em um período de tempo quase tão longo quanto o necessário para os primeiros 95%. O crescimento cerebral em *H. sapiens* ocorre aproximadamente na primeira década e meia de vida após a concepção (Caviness et al., 1996).

NOS PRIMATAS: O cérebro de um chimpanzé atinge o tamanho adulto aos 5 anos de idade (Bogin, 2006).

Vantagens reprodutivas para mãe e, conseqüentemente, para o bebê:

MAIOR TEMPO DE AMAMENTAÇÃO E MENOR TEMPO ENTRE GESTAÇÕES: A baixa taxa de crescimento corporal e o pequeno tamanho do corpo podem reduzir a competição com adultos por alimentos, o que permite que os bebês humanos tenham um período de amamentação mais curto. Um período de amamentação curto significa que membros do grupo além da mãe podem fornecer alimentos e cuidados para as crianças. Isso permite que as mães diminuam os intervalos entre as gestações, aumentando assim a produção reprodutiva e proporcionando vantagens reprodutivas para a mãe e irmãos da criança.

MAIOR TEMPO DE ASSOCIAÇÃO PARA A SOCIALIZAÇÃO DA CRIANÇA: Um benefício adicional do menor crescimento corporal seria um aumento na taxa de crescimento cerebral e no tamanho do cérebro, que, juntamente com um período prolongado de desenvolvimento, levaria a uma maior capacidade cognitiva, bem como a uma maior capacidade de aprendizado e conduta social entre nossos antecessores (Bogin, 2006; Robson et al., 2006).

O desenvolvimento neuronal:

Jacobson (1977; citado em Gould) sugeriu que "a neotenia neuronal ocorreu nos seres humanos."

De acordo com essa opinião, "o desenvolvimento humano está tão intensamente atrasado que até mesmo adultos podem reter flexibilidade suficiente para se adaptarem a estados animais adaptativos dependentes de aprendizagem. Um alto grau de modificabilidade das conexões neuronais no adulto implicaria a continuação de processos de desenvolvimento em estágios posteriores do ciclo de vida". A maior capacidade de modificação dessas conexões neuronais pode explicar, em parte, como a superioridade funcional do cérebro humano foi alcançada sem um aumento comparável no conteúdo informacional do genoma de nossa espécie.

O desenvolvimento do cérebro humano não para quando atinge o tamanho adulto. A reorganização sináptica continua ao longo do desenvolvimento e a mielinização cerebral continua até a terceira ou quarta década de vida (Yakovlev e Lecours, 1967).

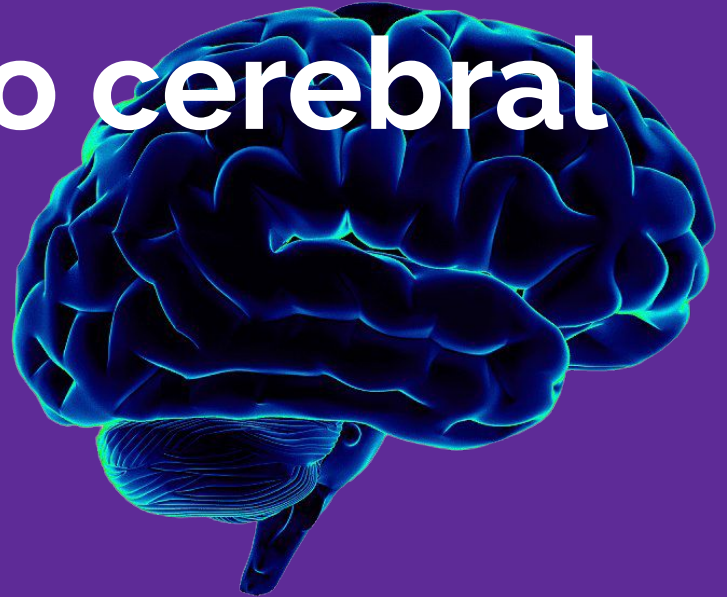
O custo metabólico elevado do cérebro humano pode ser devido exclusivamente ao seu tamanho grande, que envolve ter axônios mais longos e um maior número de conexões.

NOS HUMANOS: O cérebro humano adulto utiliza entre 20% e 25% de sua energia metabólica em repouso.

NOS PRIMATAS: Os macacos utilizam entre 11% e 13%.

OUTROS MAMÍFEROS: Outros mamíferos utilizam entre 2% e 8% (Bogin, 2006; Mink et al., 1981).

Alterações anatômicas e funcionais durante o desenvolvimento cerebral em mamíferos



A relação entre sinaptogênese, reorganização dendrítica e LCMRglcina (metabolismo da glicose).

Nos cérebros dos mamíferos, ocorrem mudanças histológicas significativas durante o período de desenvolvimento pós-natal. Essas mudanças são caracterizadas por uma sobreprodução inicial transitória de sinapses e neurotransmissores, seguida pela eliminação gradual de conexões em excesso (Rakic et al., 1986).

O período máximo de sinaptogênese parece ser muito mais longo em humanos do que em outros mamíferos, e o cérebro humano passa por um período prolongado de desenvolvimento antes de atingir o estado adulto. Nos macacos, o valor máximo de LCMR glc começa a diminuir muito antes da puberdade, enquanto nos humanos essa diminuição começa pouco antes do início da puberdade.

NOS HUMANOS: Ao nascer, as taxas locais de utilização de glicose (LCMR glc) em humanos são 30% mais baixas do que as de um adulto jovem normal. Entre o nascimento e os 4 anos de idade, ocorre um aumento pronunciado na LCMR glc no córtex cerebral humano, alcançando níveis duas vezes mais altos do que os de adultos. Entre 4 e 9-10 anos de idade, o córtex cerebral humano continua registrando uma LCMR glc duas vezes mais alta do que a de um adulto. Por volta dos 9-10 anos de idade, a LCMR glc cortical começa a diminuir, alcançando níveis adultos entre 16 e 18 anos de idade (Chugani, 1998).

Valores elevados de LCMR_{glc} parecem indicar períodos de neuroplasticidade elevada (Jacobs et al., 1995; Moore et al., 2000).

NOS PRIMATAS: Os níveis de metabolismo local da glicose no macaco são baixos ao nascer e aumentam progressivamente até o final do segundo mês após o nascimento; então, permanecem estáveis entre as idades de 2 e 6 meses e, posteriormente, começam a diminuir, atingindo os valores adultos aos 3 anos de idade. O metabolismo da glicose atinge um platô entre 2 e 6 meses, o que parece refletir a remodelação maciça dos dendritos que segue a superprodução de sinapses. Nesse período, ocorre um nível elevado de atividade metabólica, histológica e comportamental no macaco em desenvolvimento.

Inteligência

A duração das fases do desenvolvimento cortical do cérebro pode variar de indivíduo para indivíduo na espécie humana. Tanto a duração das fases de desenvolvimento quanto a espessura que o córtex cerebral alcança, o que reflete a densidade de extensões neuronais e conexões sinápticas, parecem, até certo ponto, estar relacionadas à inteligência. A inteligência também tem sido associada à capacidade de neuroplasticidade em adultos.

A prolongação do desenvolvimento cortical e a continuidade na taxa de crescimento cerebral fetal durante o período pós-natal teriam dado origem a uma hipermetamorfose cortical, que pode estar relacionada a uma maior inteligência. No cérebro humano, a taxa de crescimento fetal é retida, as etapas de desenvolvimento são prolongadas, o desenvolvimento é atrasado - e todas essas são características neotênicas.

Memória

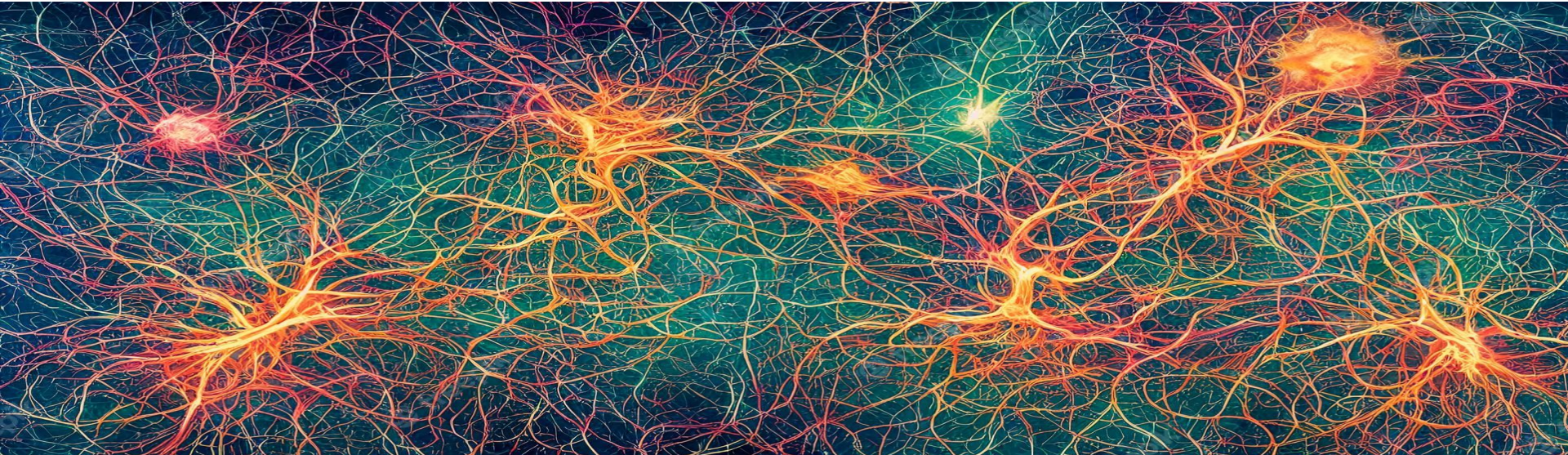


As variedades de sistemas de memória, desde formas elementares de memória implícita em invertebrados e mamíferos até formas mais complexas de memória explícita baseadas no hipocampo, sugerem que o mecanismo-chave pelo qual essas diferentes formas de memória são codificadas, processadas e armazenadas no cérebro é modulado dependendo da atividade - tanto em termos de força quanto de estrutura - de conexões sinápticas específicas.

A aprendizagem induz a remodelação dos circuitos neurais por meio da sinaptogênese ou mudanças morfológicas que levam ao aumento da conectividade sináptica e ao surgimento de novas unidades funcionais, como as espinhas dendríticas, ou a conversão de sinapses silenciosas em sinapses ativas (Bruehl-Jungerman et al., 2007). Essas mudanças refletem o fato de que estímulos ambientais aproveitam processos de desenvolvimento que são latentes ou inibidos em neurônios diferenciados.

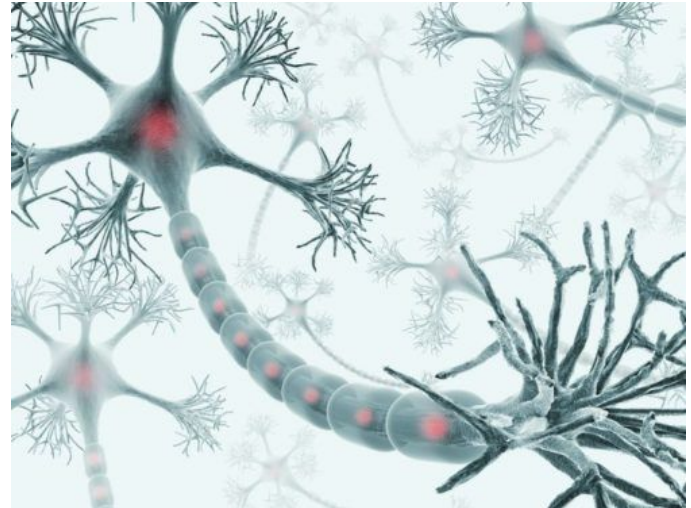
As mudanças sinápticas associadas à aprendizagem e armazenamento de memória no cérebro adulto reutilizam mecanismos importantes para a formação e ajuste das conexões sinápticas durante o desenvolvimento do sistema nervoso (Bailey e Kandel, 2008).

Alterações neuronais funcionais e estruturais durante a evolução do cérebro humano



Neurônios e suas funções

O córtex cerebral contém muitos tipos diferentes de neurônios, incluindo neurônios de projeção com axônios longos e neurônios com axônios curtos, que contribuem para a formação de circuitos locais.



Alguns tipos importantes:

MIELINIZAÇÃO A mielinização tem início no período pré-natal, progride em uma sequência específica e continua até a vida adulta.

Os neurônios de projeção cortical com axônios parcialmente mielinizados estão sujeitos cronicamente a um alto turnover energético e, como resultado, são mais susceptíveis à influência do estresse oxidativo (Braak et al., 2006). Portanto, existem áreas relativamente extensas do córtex cerebral humano que permanecem estruturalmente imaturas ao longo de toda a nossa vida.

Alguns tipos importantes:

GENES RELACIONADOS AO METABOLISMO AERÓBICO

O córtex cerebral humano adulto passou por um aumento na expressão de genes relacionados ao metabolismo aeróbico e à plasticidade sináptica. Variantes genéticas que induzem uma maior plasticidade sináptica em nossa espécie também parecem ter sido selecionadas.

O aumento na expressão de genes relacionados ao metabolismo aeróbico é mais pronunciado em humanos (Uddin et al., 2004). Isso sugere que as vias energético-metabólicas que suportam a função neuronal em adultos foram modificadas durante a evolução dos ancestrais comuns de chimpanzés e humanos e que sofreram novas modificações em nossos ancestrais humanos. Essas modificações indicam um aumento na atividade funcional e na demanda metabólica neuronal em ambas as espécies (Uddin et al., 2004, 2008).

Alguns tipos importantes:



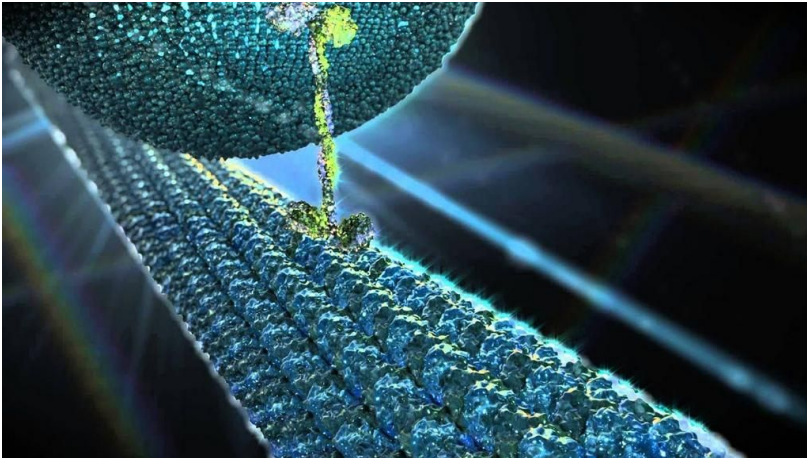
NEUROTRANSMISSOR SEROTONINA (5-HT) O neurotransmissor serotonina (5-HT) desempenha um papel importante na memória, aprendizado e outras funções cognitivas.

Para testar se os humanos têm um padrão único de inervação serotoninérgica em relação a outros primatas, as áreas 9 e 32 do córtex pré-frontal e a área 4 do córtex motor primário foram examinadas em macacos, chimpanzés e humanos. A área 9 é essencial para a memória de trabalho, que é um componente crítico na capacidade da linguagem, enquanto a área 32 tem sido associada a capacidades cognitivas, como a teoria da mente. Um aumento na inervação serotoninérgica nas camadas infragranulares do córtex pré-frontal ocorreu durante a evolução de humanos e chimpanzés. Os axônios desses neurônios serotoninérgicos exibem uma morfologia em espiral (bobinas), o que tem sido relacionado a uma maior plasticidade, sugerindo uma evolução em direção a uma maior plasticidade cortical, aprendizado e flexibilidade comportamental nessas espécies (Raghanti et al., 2008).

Alguns tipos importantes:

Os níveis gerais de atividade neuronal e os processos metabólicos relacionados são incomumente altos no córtex cerebral humano adulto em comparação com primatas não humanos. Um aumento na expressão foi documentado em genes relacionados à transmissão sináptica, como SYN47; plasticidade sináptica, como CAMK2A, que está envolvida em aprendizado e memória; liberação de vesículas sinápticas, como ATP2B1; transporte axonal em microtúbulos como KIF3A; metabolismo energético e metabolismo lipídico, e síntese e renovação de membranas celulares.

Alguns tipos importantes:



Várias das alterações na expressão genética no córtex cerebral humano estão relacionadas a um aumento na plasticidade sináptica. Muitos dos genes envolvidos nisso também estão envolvidos no desenvolvimento cerebral.

CINESÍNAS: As proteínas transportadas pelas cinesinas incluem neurexina e neuroligina, ambas envolvidas na formação de novas sinapses. Aumento na expressão de genes que codificam as proteínas envolvidas na síntese e renovação de membranas neuronais também pode estar relacionado à reparação e remodelação sináptica e à formação de novas sinapses.

Alguns tipos importantes:

REELIN: Reelin desempenha um papel no desenvolvimento cortical do feto e, na vida adulta, na plasticidade sináptica. O aumento na expressão de reelin foi um elemento-chave que deu origem ao aumento no desenvolvimento cortical que ocorreu durante a evolução dos mamíferos (Aboitiz et al., 2002; Bar et al., 2000).

A distribuição de reelin é muito mais ampla nos cérebros de primatas adultos do que em qualquer outro mamífero estudado até o momento. Todos os dados apontam para uma relação entre reelin e a modulação da plasticidade sináptica em adultos. Esse papel modulador é especialmente distinto no cérebro dos primatas (Martinez-Cedeno et al., 2002). A expressão de reelin parece ter aumentado em relação direta à complexidade cerebral: quanto mais complexo o cérebro, mais células corticais cerebrais contêm reelin. Em humanos, também foram selecionados alelos que, entre outras funções, parecem aumentar a plasticidade sináptica. Isso inclui o alelo e3 da apolipoproteína E, que interage com reelin, modulando a plasticidade e desempenhando um papel importante na formação da memória de longo prazo (Bufill e Carbonell, 2006).

Alguns tipos importantes:

○ **FOXP2:** A variante humana do FoxP2, que foi fixada nos últimos 200 mil anos, pode aumentar a plasticidade sináptica e a conectividade dos gânglios da base, o que, por sua vez, pode aumentar a flexibilidade cognitiva, criando o potencial para a linguagem e a criatividade. A plasticidade sináptica é essencial para a codificação e processamento neuronal da informação e permite a formação de novas associações e padrões de comportamento (Lieberman, 2009).

Vantagens evolutivas das atividades neuronais:

O aumento no metabolismo do cérebro humano pode ser parcialmente explicado pelo aumento no tamanho do cérebro e pelo conseqüente aumento no comprimento das extensões neurais. No entanto, independentemente do comprimento das extensões neurais e do aumento na expressão de genes relacionados à atividade sináptica e plasticidade em certas áreas do córtex cerebral humano, o fato de que esse aumento é mais pronunciado em certas áreas do cérebro, sugere que essas áreas deram origem a um aumento na expressão gênica, o que teria levado a uma capacidade elevada de aprendizado e memória na vida adulta.

O que indica que o nível geral de atividade fisiológica no córtex cerebral adulto é maior em humanos do que em chimpanzés ou macacos. Apesar da elevada taxa metabólica neuronal em humanos, a extraordinária longevidade de *H. sapiens* pode ter promovido a seleção de adaptações neurais que permitem que tais células funcionem por muito mais tempo do que em outros primatas. Os seres humanos desenvolveram adaptações que lhes permitem manter níveis elevados de atividade neuronal ao longo de uma vida longa (Cáceres et al., 2003).

Vantagens evolutivas das atividades neuronais:

NÓS TEMOS MUITOS GENES NEOTÊNICOS, QUE BENEFICIAM POSITIVAMENTE O CRESCIMENTO E O DESENVOLVIMENTO CEREBRAL: Em diferentes regiões do córtex pré-frontal humano, como o giro frontal superior e dorsolateral, há um alto número de genes neotênicos. As mudanças neotênicas afetaram apenas um grupo limitado de genes expressos no cérebro e não no transcriptoma cerebral completo, o que sugere uma evolução mosaica e indica que os genes neotênicos tendem a estar relacionados ao crescimento e desenvolvimento cerebral.

Portanto, parece que os neurônios humanos pertencentes a áreas de associação específicas retêm características juvenis ao longo da vida adulta, o que sugere que ocorreu uma neotenia neuronal em *H. sapiens*, permitindo que o cérebro humano funcione, até certo ponto, como um cérebro juvenil durante a vida adulta.

**Possíveis pressões
seletivas responsáveis
pela neotenia neuronal**

Nicho Cognitivo

A linguagem e a cultura simbólica características de *H. sapiens* implicam a dependência de aprendizado e memória ao longo de nossas vidas. Isso, por sua vez, requer um aumento na plasticidade sináptica, o que pode ter gerado uma forte pressão seletiva que favoreceu tanto o aumento na expressão genética quanto a seleção de alelos capazes de melhorar essa plasticidade (Buffall e Carbonell, 2006). A coevolução gene-cultura pode ter desempenhado um papel importante na evolução cerebral humana (Lumsden e Wilson, 1981, 1983). A neotenia neuronal pode ter resultado dessa coevolução gene-cultura.

O aumento simultâneo da inteligência e longevidade foram possíveis consequências da adaptação de *H. sapiens* ao "nicho cognitivo", que exigia a prolongação do período de desenvolvimento e a preservação de características juvenis na idade adulta em certos neurônios pertencentes às áreas corticais que mais evoluíram durante a evolução humana: as áreas de associação.

Neotenia neuronal e a vulnerabilidade do cérebro

Desvantagens

O aumento do metabolismo aeróbico que ocorre nos neurônios humanos, que retêm certas características juvenis na idade adulta, como mielinização incompleta ou elevada atividade sináptica e plasticidade, pode tornar esses neurônios mais propensos a apresentar maior estresse oxidativo com a idade e torná-los mais vulneráveis a esse estresse.

Mais suscetíveis a doenças

Após os 40 anos, ocorre uma redução considerável na expressão cortical de certos genes em humanos, especialmente aqueles relacionados à plasticidade sináptica, transporte vesicular e função mitocondrial (Lu et al., 2004). Ocorre uma diminuição relativa na expressão de genes relacionados à aprendizagem e memória. Enquanto isso, outros genes, em geral, aqueles com funções neuroprotetoras, aumentam sua expressão com a idade. Também parece que a diminuição na expressão desses genes não ocorre em chimpanzés ou em outros primatas não humanos. Considerando que a diminuição na expressão genética ocorre nas áreas corticais com o metabolismo mais elevado, e que o estresse oxidativo tem sido mostrado como causa de danos seletivos na região promotora desses genes em culturas neuronais, é muito provável que o estresse oxidativo decorrente de um metabolismo elevado seja a causa da diminuição na expressão dos genes relacionados à aprendizagem e memória que os seres humanos enfrentam à medida que envelhecem (Lu et al., 2004; Fraser et al., 2005).

Doenças relacionadas:

Alzheimer: A atividade sináptica elevada e a plasticidade da rede de modo padrão do cérebro humano podem tornar esse sistema mais propenso ao desenvolvimento das lesões comumente associadas à doença de Alzheimer (Bero et al., 2011; Walker e Jucker, 2011). A neotenia neuronal pode ter dado origem a um aumento no estresse oxidativo, o qual, em alguns indivíduos, levou ao depósito dos peptídeos anormais característicos da doença de Alzheimer.

Doenças relacionadas:

Demência Frontal: A demência frontal, outra doença exclusivamente humana, está associada em suas fases iniciais à grave afetação seletiva dos neurônios do fuso ou de von Economo do córtex cingulado anterior e do córtex frontoinsular, outro nó importante na rede padrão.

Doenças relacionadas:

Esquizofrenia: A esquizofrenia é outra doença que aparentemente é exclusiva dos seres humanos, com o início geralmente ocorrendo no final da adolescência. Um dos sintomas negativos mais notáveis da doença é a perda de características psicológicas neotênicas, como curiosidade e habilidade de aprendizado na vida adulta. Os pacientes apresentam apatia, falta de curiosidade e motivação, falta de flexibilidade comportamental e uma diminuição significativa na capacidade de aprendizado (Bemporad, 1991).

Conclusão

O aumento da plasticidade sináptica pode explicar, em parte, como a superioridade funcional do cérebro humano foi alcançada sem um aumento comparável no conteúdo informacional do genoma de nossa espécie.

Além disso, um aumento na complexidade social e a necessidade de uma memória de trabalho e planejamento estendida podem ter desempenhado um papel mais relevante do que os fatores culturais puros nesse aumento da plasticidade sináptica.

Certas áreas do cérebro humano, como as áreas de associação, que passaram por um aumento considerável de tamanho durante a evolução dos primatas e especialmente dos humanos, são estruturalmente imaturas na vida adulta e seus neurônios estão incompletamente mielinizados. Os neurônios nessas áreas, portanto, retêm características pedomórficas na vida adulta.

Apesar disso, o aumento do metabolismo aeróbico que ocorreu nos seres humanos conforme envelhecemos pode contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e neurodesenvolvimentais exclusivamente ou principalmente humanas, como Alzheimer, demência frontal e esquizofrenia, que podem ser o preço que nossa espécie paga por nossa capacidade cognitiva elevada, nossa longevidade e nossa inteligência social avançada.