

CICLO CELULAR E *TURNOVER* DO EPITÉLIO GASTROINTESTINAL

Eliane Maria Goldfeder
Mabel Mariela Rodriguez Cordeiro

11.1 INTRODUÇÃO

O ciclo de vida de uma célula envolve seu nascimento, diferenciação, migração, senescência e morte. Para entender mais claramente os mecanismos envolvidos na renovação ou *turnover* do epitélio gastrointestinal, será apresentada, no tópico seguinte, breve revisão sobre o ciclo celular e seu controle.

Para informações mais detalhadas, é indicada a consulta de livros didáticos sobre Biologia Celular e artigos específicos e atualizados.

11.2 CICLO CELULAR

O ciclo celular pode ser definido como o processo pelo qual as células são geradas com base em outras pré-existentes. Em alguns tecidos, como no caso do epitélio de revestimento do tubo gastrointestinal, as células realizam o ciclo celular para a renovação, reposição e a substituição de células mortas, danificadas ou envelhecidas ou para regenerar o tecido após uma lesão. O tempo transcorrido do final de uma divisão mitótica ao início de outra é chamado interfase.

Durante o ciclo celular, as células passam por quatro etapas (Figura 11.1).

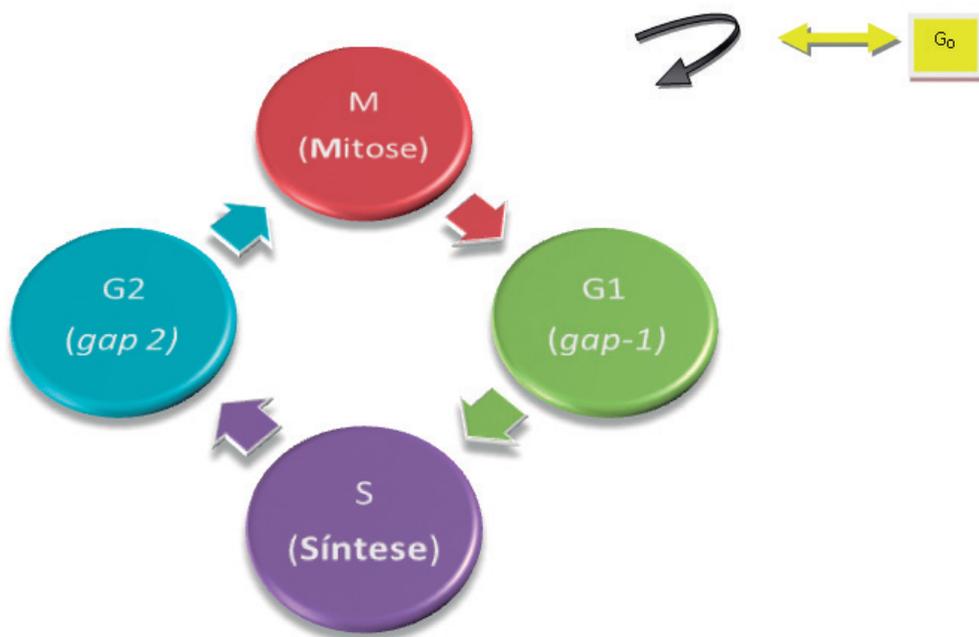


Figura 11.1 – Diagrama mostrando o ciclo celular de uma célula somática. A interfase compreende as fases de crescimento celular G1 e G2 e a fase de síntese de DNA. A mitose (M) é a fase do ciclo em que a célula se divide e origina duas células filhas. A célula em G0 está fora do ciclo.

11.2.1 INTERFASE

Durante a interfase, a célula somática duplica a sua massa por um *continuum*, resultante da transcrição e da tradução dos genes que codificam as proteínas que constituem o fenótipo celular. Nesta etapa, ocorrem as fases G1 (G= *gap*, que significa intervalo), fase do crescimento pós-mitótico, e G2, em que ocorre basicamente a síntese de RNA, de proteínas e outras estruturas necessárias para o

início da divisão celular, como preparativos para a mitose, bem como o reparo de DNA que possa ter passado por alteração durante a fase S.

Durante a fase S, a célula duplica o seu material genético, o qual posteriormente será dividido igualmente entre as duas células filhas. Embora o tempo em que as células permaneçam em interfase seja bastante variável, estima-se que dure em média 24 horas em tecidos que se renovam rapidamente.

O período G1 é o mais variável, pois as células podem “decidir” entre a saída permanente do ciclo celular (p.ex. neurônios) ou apenas por um determinado período (p.ex. hepatócitos); neste caso, podem retornar ao ciclo sob condições específicas, como a lesão do tecido. Diz-se, então, que a célula está em G0, em fase de repouso ou fora do ciclo. Em G1 as células respondem a estímulos tanto positivos como negativos, podendo ser levadas para o crescimento, a diferenciação, a divisão ou a morte.

11.2.2 MITOSE

A mitose (**Figura 11.2**) corresponde à etapa da divisão celular propriamente dita. A duração da mitose em tecidos adultos com renovação constante e rápida pode ser muito variável, mas é estimada em uma ou duas horas. É subdividida em seis estágios sucessivos que resultam na distribuição de dois conjuntos idênticos de DNA para cada célula filha (**cariocinese**) e na divisão do citoplasma (**citocinese**).

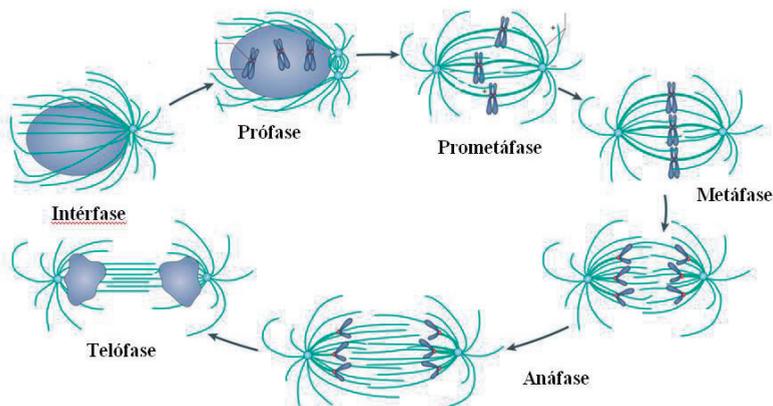


Figura 11.2 – Esquema demonstrando as fases da mitose. (adaptado de Neumüller AR, Knoblich JA: *Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer*. *Genes Dev.* 2009, 23:2675-99).

Prófase: ocorre condensação gradual da cromatina até que os cromossomos se tornem visíveis ao microscópio de luz. Os centríolos migram em direção aos polos da célula, onde iniciam a formação das fibras do fuso mitótico. O envoltório nuclear se fragmenta e desaparece. O nucléolo desaparece até o final desta fase. Alguns autores referem a **prometáfase** como a etapa em que o

envoltório nuclear desaparece completamente e os cromossomos ficam soltos no citoplasma.

Metáfase: os cromossomos duplicados estão totalmente condensados e individualizados, presos às fibras do fuso mitótico pelo cinetócoro, localizados no plano equatorial da célula e são facilmente identificados ao microscópio. A metáfase é uma fase particularmente importante porque pode ser interrompida pela ação de drogas antimitóticas como alcaloides da vinca, taxanos e colchicina. Essas substâncias são utilizadas no tratamento de alguns tipos de câncer e agem suprimindo a dinâmica dos microtúbulos, o que resulta em lentidão ou bloqueio da mitose na transição da metáfase para anáfase e indução da apoptose.

Anáfase: ocorre a separação dos cromossomos, que são puxados para os polos da célula. Nota-se o início da desespiralização dos cromossomos e da divisão do citoplasma.

Telófase: os cromossomos finalizam a sua desespiralização, formando massas de cromatina. Estas serão recobertas pelo envoltório nuclear, que começa a ser reconstruído. O nucléolo reaparece. Um sulco no plano equatorial da célula torna-se cada vez mais profundo, indicando a separação do citoplasma.

Citocinese: corresponde à separação total do citoplasma, segregando as duas células filhas que finalmente entram na interfase.

Em muitos casos, a divisão celular é assimétrica e pode gerar duas células filhas diferentes. Nesta situação elas podem apresentar tamanhos diferentes, possuir um ou mais constituintes celulares segregados em apenas uma das duas células filhas ou, ainda, cada uma apresentar potencial de diferenciação distinto em um tipo celular específico.

11.2.3 CONTROLES DO CICLO CELULAR

Os mecanismos por meio dos quais a dinâmica do ciclo celular é regulada são muito variáveis, pois as células recebem influência do tecido no qual estão inseridas (**Figura 11.3**).

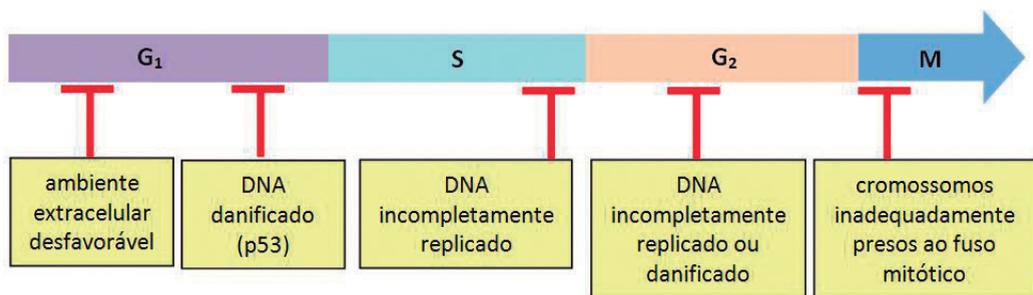


Figura 11.3 – Esquema demonstrando os momentos e os sinais intracelulares que controlam o ciclo celular. O sistema de controle do ciclo celular pode interromper o ciclo em vários momentos (*checkpoints*). (adaptado de Alberts, B, Bray, D, Hopkin, K, Johnson, A, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K, Walter, P. *Essential Cell Biology*. 2 ed. New York: Garland Science, 2004).

Muitos fatores externos podem atuar no controle do ciclo celular, incluindo hormônios e fatores de crescimento, proteínas da superfície celular e componentes da matriz extracelular. De modo geral, os sinais extracelulares mitogênicos são aqueles que estimulam a divisão celular e/ou neutralizam controles intracelulares negativos à entrada da célula no ciclo celular. Os fatores de crescimento estimulam o crescimento celular, promovem a síntese de proteínas e/ou inibem a sua degradação. Já os fatores de sobrevivência são os fatores de crescimento que promovem a sobrevivência da célula e suprimem a apoptose. Portanto, um conjunto de fatores gera sinais externos que irão determinar a entrada da célula no ciclo celular. Sem estímulo externo, o ciclo celular estaciona e a célula entra em G0. As alterações no mecanismo de controle do ciclo podem levar a célula a se dividir continuamente e de forma descontrolada, como no caso do câncer.

Atualmente se descrevem na fase G1 dois períodos funcionalmente distintos. No primeiro, a célula é sensível ao meio e depende de fatores mitogênicos ou de fatores inibitórios que sinalizem a sua entrada ou não no ciclo. O segundo período corresponde à fase de insensibilidade das células ao ambiente extracelular e sua progressão no ciclo independente de fatores mitogênicos.

11.2.3.1 COMPLEXO CICLINA-CDK

O sistema de controle do ciclo celular age ativando e desativando ciclicamente as proteínas-chave e os complexos proteicos que iniciam ou regulam a replicação do DNA, a mitose e, finalmente, a citocinese. A fosforilação seguida de desfosforilação é uma das maneiras mais comuns de ativar ou desativar uma proteína, e o sistema de controle do ciclo celular usa este mecanismo repetidamente.

As reações de fosforilação que controlam o ciclo são realizadas por um conjunto específico de proteínas **quinases** com função de enzimas que transferem um grupo fosfato do ATP para uma cadeia lateral de aminoácidos na proteína-alvo. Os efeitos dessa fosforilação podem ser rapidamente revertidos pela remoção do grupo fosfato (desfosforilação), realizada por outro conjunto de enzimas denominadas **fosfatases**.

A ativação e a desativação dessas quinases nos momentos adequados do ciclo celular são responsabilidade do segundo conjunto de componentes proteicos do sistema de controle, as **ciclinas**. Assim, no centro do sistema de controle do ciclo celular, estão várias famílias de proteínas de ligação, denominadas ciclinas, e enzimas associadas, denominadas **CDK's (proteínas quinases dependentes de ciclinas)**. As ciclinas, por si, não têm ação enzimática, mas elas se ligam às quinases do ciclo celular antes que estas possam se tornar enzimaticamente ativas e, por isso, recebem o nome de CDK's. A concentração das ciclinas ao longo do ciclo é periódica e variável, seguindo um padrão cíclico e, por isso, recebem esse nome. Já foram identificadas mais de 15 ciclinas; as ciclinas D, E, A e B aparecem sequencialmente durante o ciclo celular e se ligam a uma ou mais CDK's (**Tabela 11.1**). As CDK's precisam formar complexos com as ciclinas para que possam desencadear a fosforilação de proteínas que são críticas para os processos específicos do ciclo celular (**Figura 11.4**). Complexos ciclina-CDK desencadeiam etapas do ciclo celular (**Tabela 11.1**).

Tabela 11.1 – Principais ciclinas, fases do ciclo em que aparecem e CDK's às quais se ligam

CICLINA	FASE DO CICLO	CDK "parceira"
D	G1	CDK4 e CDK6
E	G1/S	CDK2
A	S/M	CDK2
B	M	CDK1

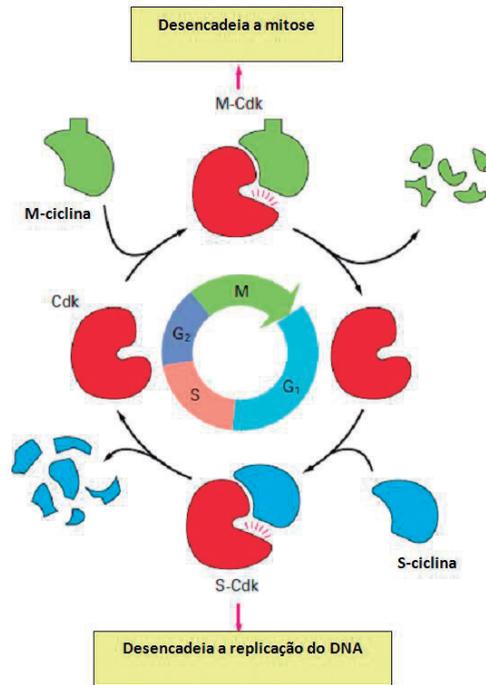


Figura 11.4 – Esquema exemplificando o núcleo do sistema de controle do ciclo celular. (adaptado de Alberts, B, Johnson, A, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K, Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*. 5 ed. New York: Garland Science, 2007).

Por exemplo: a ciclina D se liga e ativa CDK4 durante a fase G1, formando o complexo D-CDK4 que fosforila proteínas de susceptibilidade, e que, por sua vez, é o controle para ligar e desligar o ciclo celular. A progressão na via da fase S e o início da síntese do DNA envolvem a formação do complexo E-CDK2. A transição G2/M é iniciada com a montagem do complexo A-CDK2, que regula os eventos da prófase. Para que a célula avance por via da mitose é essencial a formação do complexo B-CDK1, que começa a ser acumulado durante a prófase. O complexo ciclina B/cdc2 forma o **fator promotor de mitose**.

A atividade dos complexos ciclina-CDK's é regulada por meio dos inibidores de CDK, conhecidos como **supressores de tumor**. Destes, destaca-se a família Cip/Kip, cujo componente p21 está sob o controle de p53, um gene supressor de tumor envolvido na interrupção do ciclo de uma célula defeituosa, promovendo seu reparo ou levando à sua morte.

11.2.3.2 CHECKPOINTS

A ação mais importante que o sistema de controle do ciclo celular pode fazer é remover completamente a célula do ciclo e evitar que ela se divida. Isso é

diferente de apenas suspender temporariamente o ciclo com o objetivo de atrasar a divisão celular, e tem uma importância especial nos organismos multicelulares. Deste modo, outro recurso importante para o controle de qualidade das etapas do ciclo celular são os *checkpoints*, conhecidos também como os pontos de checagem ou de verificação (**Figura 11.3**). Estes pontos impedem que a célula avance pelo ciclo celular antes que a etapa anterior tenha sido concluída com êxito, garantindo que cromossomos danificados não completem a replicação. A perda do controle do *checkpoint* resulta em instabilidade genômica, acúmulo de lesões no DNA e proliferação celular não controlada, fenômenos relacionados à progressão tumoral.

Checkpoint G1/S: utilizado para certificar que todo o material para a síntese de DNA esteja pronto, como nutrientes, mitógenos e fatores de crescimento, os quais induzem a transcrição de genes que serão necessários para a síntese de DNA. O *checkpoint* G1/S é essencial para verificar se o DNA não está danificado antes de ser replicado e, por este motivo, é conhecido como **ponto de restrição**. A progressão no ciclo, ou seja, a decisão de entrar no ciclo celular ou permanecer em G0 depende da célula atravessar o ponto de restrição.

Como citado anteriormente, o gene p53 é um gene supressor de tumor, pois codifica uma proteína que verifica se a sequência do DNA replicado está correta. A proteína P53 atrasa a progressão do ciclo por meio de enzimas que reparam a sequência errada. Se o dano for muito extenso, o ciclo é interrompido e a célula aciona uma extensa maquinaria de eventos, a qual desencadeará sua morte por **apoptose**.

A apoptose é um processo de morte celular fisiológico imprescindível para a homeostasia tecidual. Sob condições anormais, como na deleção ou mutação do gene p53, a célula entra no ciclo mesmo sem o reparo do DNA. Mutações do gene p53 em tumores, particularmente os da mama e do cólon, indicam um tumor mais agressivo e com menores perspectivas de sobrevivência do paciente.

Checkpoint G2/M: verifica o DNA após a replicação, examinando a necessidade de reparo antes da célula entrar em mitose. Nesses casos, a CDK1 é mantida em seu estado inativo e a progressão para a divisão fica impedida. Neste ponto, também o alinhamento dos cromossomos é verificado, garantindo a distribuição equitativa dos mesmos para as duas células filhas durante a mitose.

Checkpoint M: ocorre durante a divisão celular, entre o término da metáfase e o início da anáfase, e detecta defeitos na formação do fuso mitótico e na adesão dos cinetócoros aos microtúbulos. Dessa forma, as células só entram em anáfase, via de regra, quando todos os cinetócoros estão perfeitamente ligados aos microtúbulos do referido fuso.

11.2.3.3 PROTO-ONCOGENES

Os genes críticos para o desenvolvimento de câncer são agrupados em duas grandes classes, segundo o tumor se forma por pouca ou muita atividade do produto gênico. Os genes do primeiro tipo (pouca atividade) são chamados de **genes supressores de tumor** e o perigo se estabelece quando uma mutação promove uma perda de função. Já a segunda classe de genes (muita atividade gênica) é chamada **proto-oncogenes** onde uma mutação promove um ganho de função que leva à cancerização da célula e as suas formas superativadas são denominadas **oncogenes**.

Os dois tipos de mutação têm efeitos semelhantes na estimulação da proliferação e sobrevivência celulares. Deste modo, considerando uma célula tumoral, os oncogenes e os genes supressores de tumor, bem como as mutações que os afetam, representam cada lado de uma mesma moeda.

Os proto-oncogenes constituem grande grupo de genes que codificam proteínas, as quais fornecem sinais positivos para a proliferação e para a diferenciação celular. As proteínas codificadas pelos proto-oncogenes podem agir como ligantes e/ou receptores do fator de crescimento, transdutores de sinal, fatores de transcrição e componentes do ciclo celular. Os proto-oncogenes, por sua vez, são regulados por genes supressores de tumor, que impedem a proliferação excessiva das células. Quando ocorre perda ou mutação dos genes supressores de tumor, os proto oncogenes são ativados e se transformam em oncogenes, que se caracterizam pela capacidade de promover a proliferação na ausência de sinais mitogênicos. As proteínas codificadas pelos oncogenes, denominadas **oncoproteínas**, favorecem a autossuficiência na proliferação celular. Neste caso, a célula onde ocorreu a alteração pode ter um crescimento descontrolado e passar por transformação maligna. Já foram identificados mais de 50 tipos de proto oncogenes em humanos.

A célula tumoral é caracterizada por apresentar proliferação rápida e descontrolada e instabilidade gênica. Todos os eventos oncogênicos levam ao desequilíbrio da maquinaria que controla o ciclo celular. Se o efeito é direto, ocorre mutação dos genes que regulam o ciclo celular; se for indireto, o resultado é a aceleração do tempo de proliferação.

11.2.3.4 FATORES DE CRESCIMENTO

Os fatores de crescimento são polipeptídeos que se ligam a receptores específicos, fornecendo às células-alvo sinais para as atividades de proliferação, migração e diferenciação celular, entre outras ações. Um efeito importante envolve o estímulo para a transcrição de genes que regulam a entrada das células no ciclo celular e a sua passagem pelas várias etapas do ciclo.

Após a formação do complexo receptor/fator de crescimento, esse é internalizado e degradado. Em seguida, ocorre uma série de eventos como ativação da proteína tirosina-quinase e fosforilação de proteínas intracelulares. O estímulo intracelular resultante é processado por sistemas transdutores de sinal, envolvendo um segundo mensageiro (p.ex. AMPcíclico, cálcio, inositol trifosfato, etc.). A seguir, ocorre a ativação da proteína c-quinase, a qual desencadeia uma série de eventos secundários, incluindo a ativação de genes envolvidos no processo proliferativo, como c-fos, c-jun e c-myc, levando à replicação do DNA e consequente divisão celular.

11.3 RENOVAÇÃO OU TURNOVER CELULAR

A homeostase dos tecidos depende da manutenção do tamanho das populações celulares. O início e o término da proliferação celular são importantes no controle do número de células e nas proporções do corpo de um organismo multicelular. Por outro lado, os controles que determinam se uma célula vive ou morre são igualmente importantes. Deste modo, é necessário manter o equilíbrio entre o índice de proliferação e a taxa de células que são perdidas. A morte celular por apoptose representa uma força igual e oposta à mitose. Nos tecidos que se renovam continuamente, como no epitélio gastrointestinal, as células em estado final de diferenciação são perdidas na luz dos órgãos e, geralmente, são substituídas por um número igual de células, as quais proliferam a partir de células precursoras. O desequilíbrio entre a produção e a morte celular pode acarretar patologias relacionadas ao acúmulo de células (hiperplasia, câncer, doenças autoimunes, etc.) ou perda celular (atrofia, doenças degenerativas, anemias, etc.).

A capacidade de as células diferenciadas se adaptarem de acordo com alterações intrínsecas ou extrínsecas é denominada de plasticidade. No caso de uma célula já diferenciada, a plasticidade pode ocorrer na forma de uma transdiferenciação, um processo em que ela se transforma em outro tipo celular, ou se manifesta como uma desdiferenciação, quando a célula reverte a um estado menos diferenciado na linhagem do seu tecido.

11.3.1 APOPTOSE

As células de um organismo multicelular pertencem a uma comunidade altamente organizada. O número de células nesta comunidade é fortemente regulado, não somente pelo controle da taxa de mitose, mas também controlando o índice de morte celular. A morte celular programada ou apoptose é um mecanismo de morte celular fisiológica, responsável pela eliminação de células desnecessárias em tecidos normais para a manutenção do número constante da população celular. Durante o desenvolvimento do organismo, a apoptose é responsável pela remo-

delação dos tecidos. Em um ser humano adulto saudável, bilhões de células da medula óssea e do intestino, por exemplo, morrem por apoptose a cada hora. Nos tecidos adultos, a apoptose deve contrabalançar, exatamente, a divisão celular. O crescimento ou a regeneração pode resultar do aumento da taxa de proliferação ou de uma diminuição da apoptose. Na reabsorção, regressão ou involução tecidual, a proliferação celular pode estar diminuída ou o índice de apoptose aumentado. Resumindo:



Morfologicamente, a apoptose pode ser identificada pela diminuição do volume celular, o citoesqueleto entra em colapso, a cromatina fica segregada na periferia do núcleo e, posteriormente, é alvo de fragmentação; a formação de saliências ou bolhas na superfície da célula culminam na formação de fragmentos celulares envolvidos pela membrana plasmática denominados corpos apoptóticos. Embora possam conter organelas preservadas, os corpos apoptóticos são rapidamente removidos por ação fagocitária das células vizinhas.

A indução da apoptose pode ocorrer por distintos fatores, como uma infecção viral, radiação, toxinas, isquemia moderada, alterações metabólicas, fatores hormonais e depleção de fatores de crescimento.

Os sinais apoptogênicos, quer sejam intra ou extra celulares, envolvem a ativação de uma cascata de proteases denominadas *caspases* (*cysteine-dependent aspartate-specific proteases*), as quais compreendem o grupo de cisteína-proteases que clivam substratos que possuam resíduos de aspartato e estão no citoplasma como pró-enzimas inativas. Uma vez ativadas, elas clivam e ativam outras proteases e proteínas dispersas no citoplasma e no núcleo, como as lamininas, as gelsolininas e as nucleases, iniciando e executando a fase de degradação celular, levando

às mudanças morfológicas típicas da célula apoptótica (fragmentação do DNA, alteração do citoesqueleto e modificação da membrana plasmática).

A ativação do programa de apoptose, como entrada em um novo estágio do ciclo celular, normalmente é acionada de uma forma “tudo-ou-nada”. A cascata proteolítica não é somente destrutiva e auto-amplificada, mas também irreversível, pois, uma vez que a célula atinge um ponto crítico no caminho para a destruição, não pode voltar. Desta maneira, é importante que a decisão de morrer seja rigidamente controlada. Todas as células nucleadas animais contêm as sementes da sua destruição: as procaspases inativas permanecem à espera de um sinal para destruir a célula. Portanto, a atividade das caspases tem que ser altamente regulada no interior da célula para garantir que o programa de morte celular esteja mantido sob controle até que ele seja necessário. Três vias celulares de sinalização distintas são descritas como responsáveis pelo desencadeamento da apoptose: via extrínseca ou de sinalização externa, via intrínseca ou mitocondrial e a terceira via, ativada pelo fator de indução de apoptose (AIF).

A via extrínseca envolve sinais externos que, por meio de ligantes, acoplam-se aos receptores de morte localizados na membrana da célula. Como resultado, as proteínas adaptadoras são acionadas, as quais ativam a cascata de caspases, culminando na morte celular. Esses receptores de morte pertencem à família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), que compreende os receptores TNF-1 (TNF-R1), Fas (Apo-1 ou CD95), receptor de morte DR3,4 (TRAIL R1) e DR5 (TRAIL R2). As proteínas adaptadoras juntamente com a forma inativa da caspase-8 (caspase iniciadora) formam um complexo de sinalização de indução de morte (DISC). A caspase-8 ativa, por sua vez, inicia a cascata de caspases efetoras 3, 6 e 7 que executam a apoptose.

A via intrínseca ou mitocondrial ocorre pela ativação por estresse de proteínas intracelulares específicas, com a participação dos membros da família de proteínas Bcl-2, considerados os mediadores essenciais de sobrevivência e apoptose celular. A família de proteínas Bcl-2 é composta por cerca de 15 membros com função pró-apoptótica (como Bid, Bad, Bax e Bak) e antiapoptótica (por exemplo, a própria Bcl-2 e a Bcl-XL). Essas proteínas localizam-se na membrana mitocondrial externa, no envelope nuclear e no retículo endoplasmático. Acredita-se que um dos mecanismos pelos quais elas mantêm a homeostasia celular seja o de regulação da permeabilidade das membranas nas quais se distribuem. Os membros pró-apoptóticos da família Bcl-2 são normalmente encontrados no citoplasma e, quando ativados, são translocados para a mitocôndria, alterando a permeabilidade da membrana mitocondrial, permitindo o extravasamento de proteínas pró-apoptóticas, tais como o citocromo-c. Este, por sua vez, forma um complexo com o fator 1 de ativação da proteína apoptótica (APAF-1) e a caspase-9, ativando a cascata de caspases efetoras, como a caspase-3.

A terceira via de sinalização ocorre pela liberação de fatores apoptogênicos, como citocromo-c, fator de indução da apoptose (AIF), proteínas *heat shock*, dentre outros, neutralizando as atividades anti-apoptóticas.

11.3.2 CÉLULAS ESTAMINAIS

Durante toda a nossa vida, os tecidos necessitam ser substituídos, renovados e reparados. A renovação, ou *turnover* das células epiteliais, ocorre a partir de células-tronco (*stem cells*) que ficam localizadas em regiões específicas do epitélio de cada órgão, os chamados nichos ou compartimentos proliferativos.

As células-tronco não são homogêneas, mas existem como parte de um *continuum* do desenvolvimento. Essas células possuem um potencial variado, dependendo da fase do desenvolvimento em que surgem. Nas primeiras divisões do zigoto, cada célula filha ou blastômero é **totipotente**, ou seja, tem a capacidade de formar um embrião completo com sua respectiva placenta. Posteriormente, estas células totipotentes iniciam sua especialização e, na fase de blastocisto, são células **pluripotentes**, capazes de originar quase todas as células derivadas dos três folhetos germinativos, mas não mais a placenta nem os anexos embrionários. À medida que o embrião se desenvolve, suas células mostram um potencial para a diferenciação cada vez mais reduzido. As células-tronco **multipotentes**, também denominadas **células-tronco adultas ou pós-natais**, diferenciam-se em um número restrito de células especializadas, gerando apenas as células específicas de um determinado órgão. No adulto, os tecidos estão em um perpétuo estado de fluxo e as reservas de células-tronco participam na manutenção da homeostase tecidual, gerando novas células para reposição daquelas desgastadas, mesmo na ausência de injúrias. No caso de lesões, essas células participam nos processos de reparo, regeneração e remodelação dos tecidos, respondendo a sinais existentes na matriz extracelular e no ambiente, como consequência da injúria. Por este motivo, as células-tronco pós-natais podem ser encontradas em um estado metabolicamente quiescente na maioria dos tecidos especializados do corpo, como o cérebro, a medula óssea, o fígado, a pele, o tecido adiposo, músculos, tecidos dentários e o trato gastrointestinal.

As células-tronco apresentam outras características peculiares, como a capacidade de autorrenovação e um ciclo de vida bastante longo, podendo aparentemente atingir alguns anos de duração. O padrão de divisão das células-tronco pode ocorrer de forma simétrica ou assimétrica (**Figura 11.5**). Na divisão simétrica, originam-se duas células-filhas idênticas, que podem ser duas novas células-tronco ou duas células progenitoras (ou seja, já houve um avanço no processo de diferenciação celular). Quando a divisão é assimétrica, forma-se uma célula-tronco, que permanece no seu nicho, e uma célula progenitora. As células progenitoras também são denominadas **células amplificadoras em trânsito** (do inglês *transit-amplifying cells*) ou células transitórias. Estas células possuem a capacida-

de se dividir e de gerar linhagens de células que migram, enquanto adquirem características de células diferenciadas, no entanto, já estão definidas no que se refere ao destino celular e não mais se renovam. Finalmente, elas se tornam células terminalmente diferenciadas e eventualmente podem morrer.

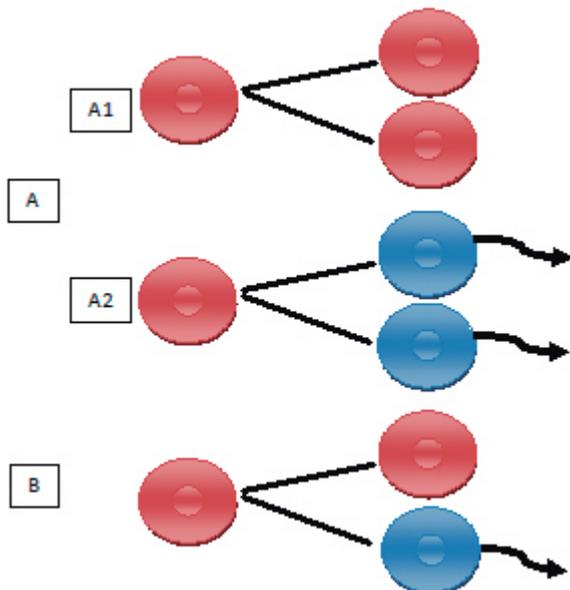


Figura 11.5 – Esquema mostrando os mecanismos de divisão celular que mantêm constante o número de células estaminais. A) Divisão simétrica da célula-tronco ocorre quando se originam duas células estaminais (A1) ou duas células progenitoras (setas-A2). B) Divisão assimétrica da célula-tronco, em que uma das células filhas permanece no nicho, enquanto a outra segue o caminho da diferenciação.

Os nichos podem ser conceituados como locais morfológicamente definidos capazes de regular a auto-renovação e as atividades das células-tronco. Neste local, elas ficam ancoradas na membrana basal e interagem com as células de sustentação, além de estabelecerem contato com moléculas sinalizadoras. No nicho, vários sinais provenientes do meio extracelular podem orientar a expressão de genes, a formação, o funcionamento e as propriedades fundamentais para a sobrevivência das células-tronco. A localização dos nichos é variada ao longo do tubo digestório e estes são formados por componentes estruturais, demonstrando que as características do nicho e a sinalização são específicas para cada região.

11.4 TURNOVER DO EPITÉLIO GASTROINTESTINAL

O revestimento interno do tubo gastrointestinal, denominado de túnica mucosa, é composto por três tecidos: (1) epitelial de revestimento; (2) conjuntivo ou lâmina própria; e (3) muscular da mucosa, constituída por músculo liso. Destes

tecidos, o epitélio de revestimento é o que expressa maior variedade morfológica, pois precisa adaptar-se às funções dos órgãos que compõem o tubo digestório. Além de fornecer uma barreira física que protege o organismo contra a entrada de patógenos, toxinas e substâncias carcinogênicas, o epitélio também apresenta células com funções especiais como, por exemplo, células secretoras, absorptivas, neuroendócrinas, dentre outras.

Em razão das características funcionais do epitélio gastrointestinal, suas células necessitam ser substituídas constantemente. Isso significa que, enquanto um determinado número de células é perdido, outras células são produzidas, mantendo assim a homeostase do tecido epitelial.

11.4.1 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO DO ESÔFAGO

A luz do esôfago é limitada por um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado, constituído por células com padrões de diferenciação entre as camadas profunda e a superficial. A lâmina própria é irregular e apresenta numerosas papilas que se estendem até a porção basal do epitélio.

O epitélio pode ser organizado em dois compartimentos: o basal, contendo uma fileira de células cúbicas pequenas e fortemente basófilas, e o suprabasal, que contém múltiplas camadas de células grandes e poliédricas com núcleo esférico (**Figura 11.6**). Acima do compartimento suprabasal, as células epiteliais apresentam núcleos em degeneração e, posteriormente, são eliminadas na luz do órgão. O *turnover* do epitélio esofágico é estimado em 21 dias.



Figura 11.6 – Fotomicrografia da mucosa do esôfago. Setas - compartimento basal; chave - compartimento suprabasal. (Modificado de <http://biology.clc.uc.edu>- Acesso em 19/11/2010).

11.4.1.1 NICHOS DAS CÉLULAS ESTAMINAIS DO ESÔFAGO

As células-tronco do esôfago estão localizadas no compartimento basal do epitélio, porém a proliferação também pode ser vista no compartimento suprabasal. As figuras mitóticas são observadas em maior número na região basal papilar em maior número do que na região interpapilar, mais plana.

Na região basal papilar, o eixo da divisão mitótica tende a ser paralelo em relação à membrana basal, de modo que as duas células filhas permanecem no nicho das células estaminais. Já na região interpapilar, o eixo de divisão da célula-tronco é perpendicular à membrana basal. Como resultado, uma célula filha irá permanecer no compartimento proliferativo e a outra torna-se uma célula progenitora que migra para a região suprabasal, mantendo a proliferação nesta região (Figura 11.7).

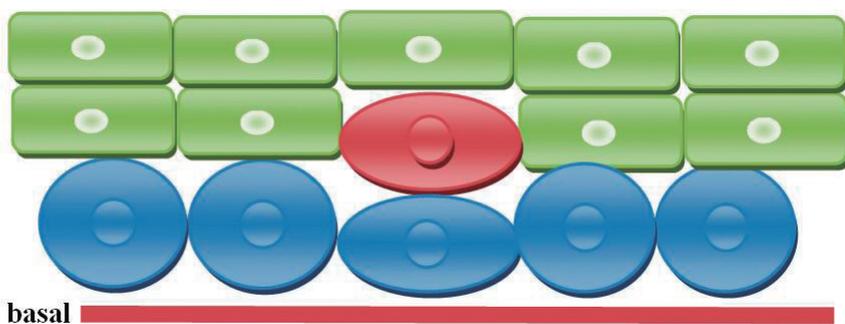


Figura 11.7 – Esquema mostrando o plano de divisão perpendicular que ocorre na região interpapilar. Uma célula permanece no nicho (azul), enquanto a outra é uma progenitora que migra para a região suprabasal (vermelha).

O deslocamento das células ao longo das camadas do epitélio parece decorrer da pressão exercida pela proliferação das células no compartimento basal. Durante a migração, as células passam a ter contato com um microambiente completamente diferente, o qual irá interferir na sua diferenciação.

Experimentos realizados em esôfagos de camundongo demonstraram que existe intensiva influência do ritmo circadiano na proliferação das células epiteliais. Aproximadamente um terço das células do compartimento basal passa por um ciclo de divisões por dia. A maior intensidade proliferativa ocorre na transição da noite para o dia, ou seja, por volta das 06 horas. Este conhecimento é relevante na prática médica, dado que a fase M representa um dos estágios do ciclo celular de maior radiosensibilidade e a aplicação de radioterapia em caso de câncer seria mais eficiente se administrada durante o período da manhã.

11.4.1.2 DIFERENCIAÇÃO DO EPITÉLIO DO ESÔFAGO

Aproximadamente 12 horas após a divisão, metade das células progenitoras deixa o compartimento basal e prossegue na diferenciação, enquanto a outra metade se mantém no compartimento basal.

A matriz extracelular é formada por um conjunto variado de moléculas localizadas nos espaços intercelulares e contribuem: a) para a manutenção da integridade dos tecidos, b) realizam intercâmbio de sinais entre os meios intra e extracelulares, c) servem como reservatório de moléculas de sinalização para o controle do crescimento e da diferenciação e, d) é o meio pelo qual as células podem se mover.

A ancoragem das células epiteliais entre si e com a matriz extracelular é modificada durante a diferenciação. No compartimento basal, por exemplo, as células mantêm-se aderidas por meio de adesões focais, formadas por integrinas. Durante a migração das células epiteliais em direção às camadas mais superficiais, estas moléculas de adesão celular são continuamente ativadas e inativadas e, concomitantemente, ocorre o aumento das adesões intercelulares por intermédio dos desmossomos. Normalmente, os filamentos de queratina se inserem aos desmossomos e hemidesmossomos, contribuindo para a estabilidade entre as células epiteliais; no entanto, outros papéis fisiológicos podem ser destacados a respeito destas proteínas, como prevenção da apoptose, manutenção da polaridade das células epiteliais e controle do transporte por meio da membrana. O padrão de expressão das queratinas é amplamente utilizado para caracterizar todas as células epiteliais, sendo algumas características nas fases iniciais e terminais da diferenciação celular epitelial, tanto durante o desenvolvimento como no adulto. Em tumores de origem epitelial, as células retêm seu padrão de expressão de queratina mesmo nas metástases, de maneira que isso pode ser explorado para a tipagem das células tumorais.

Durante a diferenciação, as células epiteliais, tornam-se gradativamente maiores e achatadas, mantendo o núcleo e as organelas intactas.

11.4.1.3 PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O DESEQUILÍBRIO DO TURNOVER DO EPITÉLIO ESOFÁGICO

As esofagites de refluxo (doença do refluxo gastroesofágico) são inflamações da mucosa esofágica provocadas por conteúdo ácido do estômago no interior do esôfago. O grau de alteração da mucosa esofágica depende da intensidade e do tempo de exposição da mucosa aos sucos gástricos. No refluxo de longa duração, as alterações epiteliais tornam-se severas e são evidenciadas histologicamente pela modificação do epitélio pavimentoso estratificado por epitélio colunar metaplásico, acima da junção gastroesofágica, contendo células calciformes produtoras de mucina. Uma das hipóteses para esta transformação seria a alteração da diferenciação das células-tronco do epitélio esofágico. Esta condição patológica é

denominada **esôfago de Barrett** e constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago.

No esôfago de Barrett, as células epiteliais apresentam atividade proliferativa aumentada, nas quais vários fatores reguladores do ciclo celular estão envolvidos, como fatores de crescimento, oncogenes e genes supressores de tumor.

11.4.2 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO GÁSTRICO

A mucosa gástrica humana apresenta três regiões histologicamente distintas: mucosa cárdica, próxima da abertura do esôfago; mucosa fúndica, mais extensa e situada entre a cárdia e o piloro; e, mucosa pilórica, situada na parte proximal ao esfíncter pilórico. O epitélio é do tipo secretor, contendo glândulas que lançam seus produtos na superfície da mucosa por meio de fossetas ou foveolas gástricas. As glândulas gástricas apresentam diferenças morfológicas e funcionais nos três segmentos da mucosa. Com exceção das regiões cárdica e pilórica, as glândulas da mucosa fúndica, também denominadas glândulas gástricas, estão em toda a mucosa. Apresentam morfologia tubular ramificada, simples, e se estendem da base da fosseta até a muscular da mucosa. As glândulas gástricas apresentam três segmentos nos quais se distribuem tipos celulares: o istmo, localizado abaixo da fosseta, é curto e local de divisões celulares; o colo, mais longo, e a base ou fundo (Figura 11.8).

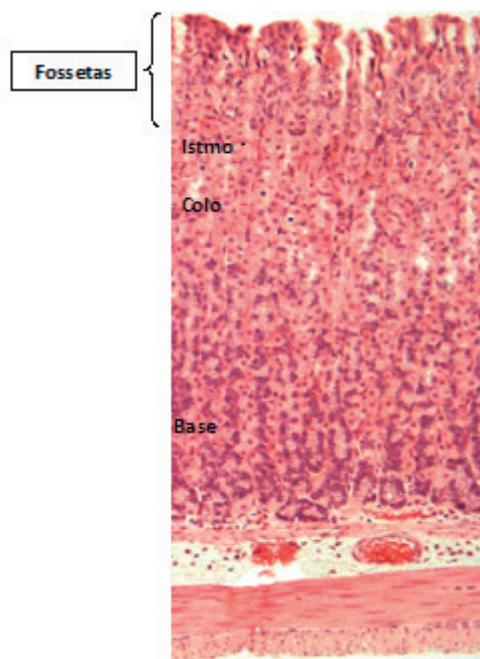


Figura 11.8 – Fotomicrografia da mucosa gástrica da região do corpo do estômago, indicando as fossetas e as regiões da glândula gástrica. (Imagem cedida pela Profa. Dra. Patrícia Gama- CCB-USP).

A superfície da mucosa e as fossetas gástricas são revestidas por células mucosas superficiais que formam um epitélio cilíndrico simples. Essas células sintetizam mucinogênio e secretam um muco rico em bicarbonato e potássio que protege o epitélio do conteúdo ácido do suco gástrico.

As glândulas fúndicas são formadas por tipos celulares que se distribuem nos seus segmentos. Na região do istmo são encontradas as células estaminais, capazes de originar tipos celulares. A região do colo apresenta as células mucosas do colo, entremeadas com as células parietais (oxínticas) secretoras de ácido clorídrico e fator intrínseco antianêmico, além das células enteroendócrinas, as quais secretam uma variedade de hormônios peptídicos e polipeptídicos reguladores das funções gastrintestinais. Ao entrar em contato com o pH ácido, o pepsinogênio é convertido na enzima proteolítica pepsina.

1.1.4.2.1 NICHOS DAS CÉLULAS ESTAMINAIS, MIGRAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DO EPITÉLIO GÁSTRICO

As distintas regiões do estômago são servidas por uma pequena população de células estaminais monoclonais que permitem a autorrenovação epitelial ao longo da vida. Apesar das suas semelhanças com as células estaminais intestinais, cada vez mais bem caracterizadas, as células estaminais gástricas são mal compreendidas, embora elas sejam passíveis de estar envolvidas na patogênese do câncer gástrico. Na mucosa fúndica, elas provavelmente estão na região do istmo, gerando progênie que migra em sentido bidirecional e que se diferencia em linhagens maduras com expectativa de vida variável.

Na mucosa mais simples do antro gástrico, as células estaminais estão mais próximas da base da glândula, produzindo menos tipos de descendentes. Elas parecem ter características híbridas entre as células estaminais do corpo e as células-tronco intestinais. Em ratos adultos, pelo menos um subconjunto, se não toda a população, das células estaminais antrais expressam o marcador de superfície LGR5 e replicam rapidamente, talvez diariamente, onde contribuirão para a renovação de todas as linhagens epiteliais maduras durante longos períodos.

1.1.4.2.2 FATORES QUE INFLUENCIAM O *TURNOVER* DO EPITÉLIO GÁSTRICO

Como as células estaminais em todo o estômago respondem continuamente a estímulos externos e lesão tecidual local, elas devem ocupar um nicho mais elaborado, que transmite sinais de homeostase, bem como informações sobre infecção e inflamação. Uma combinação de sinais intrínsecos e derivados do nicho poderá converter células gástricas com potencial proliferativo em células aberrantes, com padrões de diferenciação metaplásica que levam à displasia e ao carcinoma.

Vários fatores estão envolvidos com a proliferação e a diferenciação do epitélio da mucosa do estômago. Dentre eles, podem ser citados: mudanças na dieta, programa genético, disponibilidade de hormônios e de fatores de crescimento. Pesquisas realizadas em ratos demonstraram que a idade é um fator relevante em relação ao *turnover* do epitélio gástrico. Alterações na dieta em animais jovens mostram que as taxas de proliferação e apoptose são modificadas de forma mais pronunciada do que em animais adultos. O jejum, por exemplo, estimula a proliferação celular em animais lactentes, mas em animais adultos, a ausência de alimento tem efeito inibitório sobre a proliferação. Como durante o desenvolvimento praticamente todos os tecidos apresentam intensa atividade proliferativa, os hormônios no leite parecem ter um efeito modulatório sobre a proliferação. A somatostatina e o hormônio de liberação do hormônio luteinizante demonstraram ter efeito inibitório sobre a proliferação, *in vivo* e *in vitro*. A corticosterona, também ocorrente, tem efeito sobre a maturação e a diferenciação, além de inibir a proliferação celular do epitélio gástrico.

11.4.2.3 PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O *TURNOVER* DO EPITÉLIO GÁSTRICO

Na mucosa gástrica, o equilíbrio entre a proliferação e a morte celular pode ser afetado pela infecção com a bactéria *Helicobacter pylori*, principal agente etiológico de doenças gástricas severas, incluindo úlcera péptica, gastrite ativa crônica e adenocarcinoma gástrico. Dois principais mecanismos são propostos para a carcinogênese gástrica induzida pela *H.pylori*: a proliferação celular elevada e os danos oxidativos nas células epiteliais. A produção excessiva de células pode ser um fator carcinogênico, sendo geralmente considerado um dos sinais mais precoces de câncer.

A carcinogênese gástrica é caracterizada por um processo de múltiplas etapas. Geralmente tem início em uma gastrite ativa crônica, freqüentemente causada pela infecção por *H. pylori*. A gastrite crônica apresenta características marcantes como aumento de figuras mitóticas no colo das glândulas, metaplasia intestinal caracterizada pela substituição do epitélio gástrico por epitélio contendo células absortivas e caliciformes, e alterações displásicas das células, as quais apresentam alterações na forma, tamanho, orientação e atipia nuclear. Múltiplas alterações genéticas são descritas nos cânceres gástricos, como a mutação na proteína P53, alterações na expressão de E-caderina e o aumento na expressão do receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR), observadas freqüentemente em estudos envolvendo o carcinoma do tipo intestinal. A redução na expressão da E-caderina é um dos mecanismos moleculares relacionados com a disfunção do sistema de adesão célula-célula, facilitando a proliferação e a invasão neoplásica.

11.4.3 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO DO INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é o segmento mais longo do tubo digestório e está dividido em três segmentos: duodeno, jejuno e íleo. Sua função está relacionada com a digestão final e a absorção de nutrientes. A mucosa intestinal é revestida por um epitélio cilíndrico simples que se dobra juntamente com a lâmina própria para formar as vilosidades (**Figura 11.9**), as quais se projetam em direção à luz intestinal para ampliar a área de absorção. As glândulas ou criptas intestinais são glândulas tubulosas simples da mucosa, formadas por invaginações do epitélio entre as bases das vilosidades adjacentes. Estas duas regiões do epitélio contêm uma população celular dinâmica e variada, constituída por quatro tipos celulares principais: os enterócitos ou células absorptivas, as células caliciformes, as células enteroendócrinas difusas e as células de Paneth. Em humanos adultos, o *turnover* dos enterócitos e das células caliciformes é de cinco dias, enquanto aquele das células enteroendócrinas e de Paneth, é de aproximadamente 20 dias.

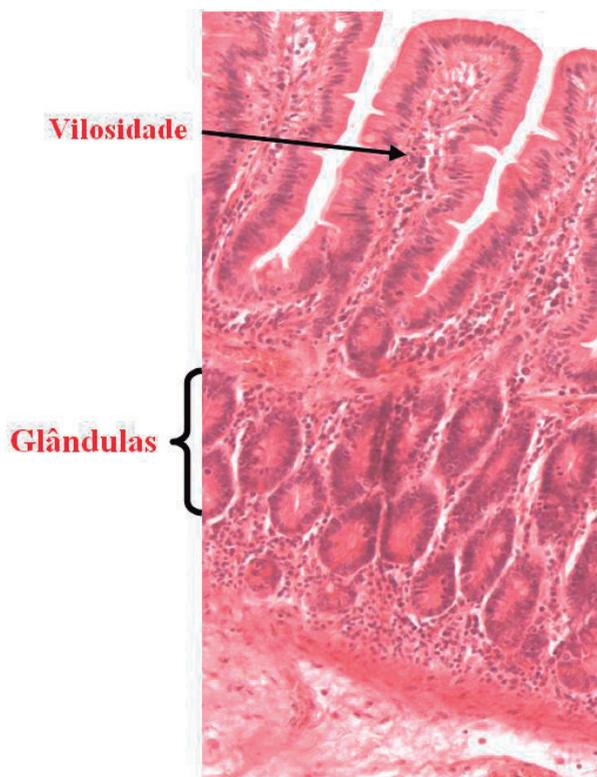


Figura 11.9 – Fotomicrografia da mucosa do intestino delgado, mostrando a vilosidade (seta) e as glândulas ou criptas intestinais. (Modificado de <http://histology.medicine.umich.edu/resources/small-large-intestine-> Acesso em 30/12/2015).

11.4.4 COMPARTIMENTOS PROLIFERATIVOS

No intestino delgado, existem duas populações de células estaminais localizadas em posições na cripta: as primeiras estão entre as células de Paneth, bem na base da cripta, e são células quiescentes (de reserva). Para a regeneração tecidual acontecer, as células lesadas serão substituídas pelas células-tronco que se diferenciam no tipo celular a ser substituído.

Será efetuada pela substituição das células epiteliais lesadas por estas células-tronco. A outra população está alojada na região média da cripta e localizada acima das células de Paneth. Neste modelo, o *turnover* do epitélio intestinal está relacionado com esta população de células-tronco mitoticamente ativas.

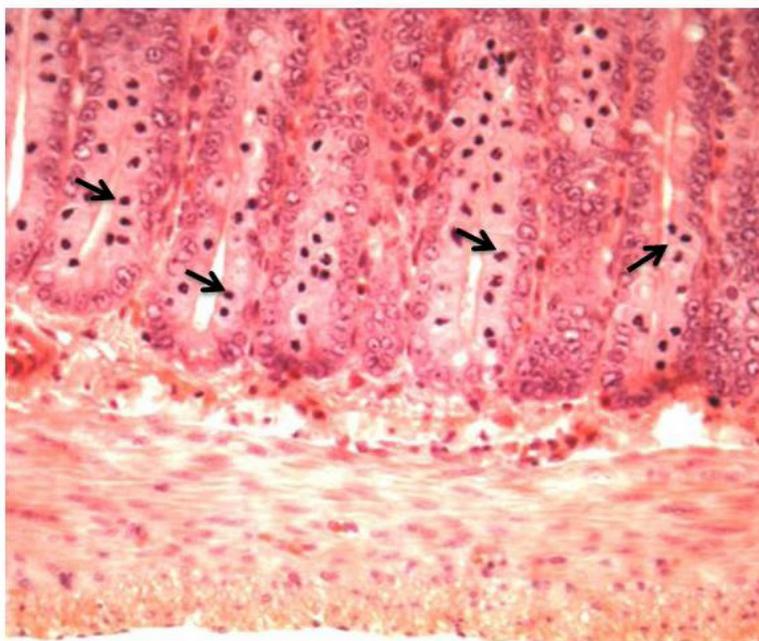


Figura 11.10 – Fotomicrografia destacando o compartimento proliferativo da cripta do intestino delgado. Observar a grande quantidade de mitoses bloqueadas em metáfase (setas). (Imagem cedida pela Profa. Dra. Patrícia Gama - CCB-USP).

O compartimento proliferativo mantém contato com miofibroblastos subepiteliais que ficam dispostos ao redor da base das criptas. Estas células enviam sinais regulatórios para as células-tronco, que auxiliam na manutenção da homeostase do nicho.

As células-tronco mantêm o seu número por meio de divisões assimétricas e, após mitose, originam células progenitoras que se multiplicam rapidamente (Figura 11.10). A localização das células dentro do fluxo contínuo de migração

no eixo cripta/vilo indica sua posição no processo de maturação. Ao chegarem à junção cripta/vilo, estas células se diferenciam nos quatro tipos principais de células do epitélio intestinal: enterócitos, caliciformes e enteroendócrinas, e as células que migram para a base da cripta se diferenciam nas células de Paneth.

A migração em direção ao lúmen pode ser tanto passiva como ativa. Na migração passiva, as células diferenciadas são “empurradas” pela proliferação das células progenitoras e pela perda de células no ápice do vilo. A migração ativa depende de sinais intercelulares e da resposta à sinalização entre as células epiteliais e o mesênquima.

A apoptose é um processo que ocorre espontaneamente no epitélio do intestino delgado e é, em parte, determinado pela posição da célula no vilo. O mecanismo de ativação independe da proteína P53 e tem como objetivo eliminar as células senescentes, mantendo a população de células na unidade cripta/vilo.

11.4.5 RENOVAÇÃO DO EPITÉLIO DO INTESTINO GROSSO

A mucosa do intestino grosso é revestida por epitélio cilíndrico simples que forma um grande número de glândulas tubulares retas, as criptas intestinais. As principais funções do intestino grosso são a reabsorção de eletrólitos e água, bem como a eliminação de alimentos não digeridos e de resíduos do metabolismo. As células mais numerosas são os enterócitos, com função absorptiva, e as células caliciformes, produtoras de muco. Também há, embora em menor número, as células enteroendócrinas. Em humanos, a taxa de renovação das células do epitélio do intestino grosso é de aproximadamente cinco dias e é realizada a partir de células-tronco intestinais localizadas na base das criptas. O terço inferior da glândula constitui o compartimento proliferativo, onde as células progenitoras podem ser alvo de duas a três divisões celulares, antes de migrarem em direção à superfície luminal.

As células-tronco do intestino grosso apresentam um ciclo de divisão celular bastante lento. Elas podem realizar divisões simétricas, quando dão origem a duas células-tronco ou duas células progenitoras, ou divisões assimétricas, originando uma célula-tronco e uma célula progenitora. Acredita-se que o ritmo destas divisões seja responsável pelo equilíbrio populacional e o número de criptas existentes, multiplicadas por meio de um processo descrito como fissurização. Neste se observa a formação de um brotamento lateral da cripta, frequente durante o período de crescimento do cólon, possibilitando sua expansão. No adulto, entretanto, a fissurização pode ser observada na formação de adenomas ou adenocarcinomas. O excesso de células-tronco produzidas por divisão assimétrica pode persistir e seu acúmulo resultar em criptas hiperplásicas. As células excedentes são mais susceptíveis à transformação, o que explica o fato de que o câncer do cólon é muito mais comum do que o câncer de intestino delgado.

A apoptose no compartimento proliferativo do intestino grosso é rara e não é um meio efetivo para a regulação do número de células-tronco. Estas células expressam altos níveis das proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e BAX.

Aproximadamente 15% dos tumores malignos do intestino grosso estão relacionados à hereditariedade. As duas doenças mais comuns são a polipose adenomatosa familiar (PAF) e o câncer colorretal hereditário não polipóide (HNPCC, do inglês *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*). A PAF se caracteriza pelo surgimento de milhares de pólipos pré-malignos no intestino grosso em razão de um erro genético. O HNPCC tem como característica não apresentar uma lesão pré-maligna (pólipo), ou seja, surge do tecido normal do intestino.

No câncer colorretal, há duas vias genéticas da carcinogênese: a via de instabilidade cromossômica, que ocorre na PAF, onde o paciente herda uma mutação do gene supressor tumoral APC (polipose adenomatosa colônica), e a via de hipermutabilidade do DNA, que ocorre no HNPCC em que a alteração genética herdada é a inativação de um dos alelos dos genes envolvidos no reparo do DNA (genes hMSH2 e hMLH1). A mutação de outros genes, como os K-ras, DCC, p53, etc., também está envolvida na carcinogênese colorretal.

A perda do gene p53 é crucial para a transformação do adenoma colorretal em carcinoma. Os genes supressores de tumor estão envolvidos no controle de pontos estratégicos da cadeia de eventos que controla o crescimento e a diferenciação celular. Esses genes precisam ter dois alelos alterados para induzir o câncer. A perda de uma cópia do gene decorre de mutação, enquanto a segunda cópia é perdida por deleção do outro alelo. O indivíduo heterozigoto para um gene supressor de tumor não tem neoplasia, mas apresenta risco maior de desenvolver um tumor. O aumento na quantidade da proteína P53 é associado à interrupção do ciclo celular e à ativação da apoptose. Na célula cujo material genético está danificado, a P53 ativa a produção da proteína P21, que interage com o receptor de ciclina dependente de quinases 2 (CDK2), que, por sua vez, estimula a divisão celular. Quando a P21 forma complexos com CDK2, a célula é impedida de avançar para o próximo estágio da divisão celular. Quando mutada, a P53 deixa de ativar a produção de P21, tornando a divisão celular um processo descontrolado e induzindo a formação do tumor.

11.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o uso de técnicas de Biologia Molecular colabora para a compreensão dos mecanismos responsáveis pelo ciclo celular, morte celular e a sua regulação em processos fisiológicos e patológicos. Além disso, o estudo dos processos relacionados com o desenvolvimento e a homeostase tecidual permite o

entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na dinâmica de um tecido e na comunicação intercelular.

Por outro lado, o descobrimento de células-tronco abre novas perspectivas de estudos e o desenvolvimento de novas disciplinas baseadas em Medicina Regenerativa, é descrita como um processo que combina diversas disciplinas com o objetivo de desenvolver tecidos funcionais que regenerem, substituam, ou reparem a função de órgãos e tecidos perdidos por idade, doença, injúrias ou defeitos congênitos. A biologia de células-tronco, Biologia Celular, Biologia Molecular, Terapia Gênica, Engenharia Química, Nanotecnologia e a Engenharia de Tecidos, são algumas das áreas que configuram esse novo paradigma.

Em razão da baixa imunogenicidade e os seus efeitos benéficos na regeneração tecidual, as células-tronco pós-natais são cada vez mais estudadas em um crescente número de aplicações na Medicina Regenerativa, bem como para o tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas.

O avanço ocorrido no conhecimento do epitélio gastrointestinal, as células associadas e a organização do tecido, bem como os mecanismos envolvidos na renovação ou *turnover* desse epitélio, permitem a compreensão do funcionamento do tubo digestório. Este conhecimento também auxilia na identificação de alterações nos padrões teciduais que possam caracterizar patologias e, assim, garantir uma terapia mais precoce e efetiva, com melhor prognóstico do caso.

Associada a isso, a identificação dos nichos de células-tronco nos órgãos e estruturas do epitélio do tubo gastrointestinal abre oportunidades de aplicação dos princípios de regeneração tecidual e de Engenharia de Tecidos na busca de substitutos biológicos. Esta ciência multidisciplinar está baseada nos princípios fundamentais que envolvem a identificação de células adequadas, arcabouços e a compreensão dos sinais morfogênicos necessários para estimular essas células para a regeneração do tecido desejado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; *ET AL.* *Essential Cell Biology*. 2 ed. New York: Garland Science, 2004.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular Biology of the Cell*. 5 ed. New York: Garland Science, 2007.

ALISON, M. R.; ISLAM, S. Attributes of adult stem cells. *J. Pathol.* 217: 144-60, 2009.

- BRIGNIER, A. C.; GEWIRTZ, A. M. Embryonic and adult stem cell therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125: S336-44, 2010.
- GENESER, F. *Histologia*. 3 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003.
- KUMMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Robbins & Cotran Patologia- bases patológicas das doenças*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, L.; BALTIMORE, D.; DARNELL, J. *Molecular Cell Biology*. 5 ed. New York: Scientific American Books, 2003.
- MONTGOMERY, R. K.; MULBERG, A. E.; GRAND, R. J. Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. *Gastroenterology*. 116: 702-31, 1999.
- NEUMÜLLER, A. R.; KNOBLICH, J. A. Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer. *Genes Dev.* 23: 2675-99, 2009.
- OGIAS, D.; SÁ, E. R. A.; KASAI, A.; MOISAN, M. P.; ALVARES, E. P.; GAMA, P. Fasting differentially regulates plasma corticosterone-binding globulin, glucocorticoid receptor, and cell cycle in the gastric mucosa of pups and adult rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 298: G117-G125, 2010.
- PINHO, M. S. L. Célula tronco tumoral: novo conceito em carcinogênese colorretal. *Rev. Bras. Coloproct.* 29: 120-4, 2009.
- POTTEN, C. S.; WILSON, J. W.; BOOTH, C. Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of the gastrointestinal epithelium. *Stem. Cells.* 15: 82-93, 1997.
- SQUIER, C. A.; KREMER, M. Biology of oral mucosa and esophagus. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 29: 7-15, 2001.
- TARGA, A. C.; SILVA, A. E. Apoptose: implicações na carcinogênese gástrica e sua associação com a *Helicobacter pylori*. *Arq. Ciênc. Saúde.* 12: 37-41, 2005.
- VERSTAPPEN, J.; KATSAROS, C.; TORENSMA, R.; VON DEN HOFF, J. W. A functional model for adult stem cells in epithelial tissues. *Wound Rep. Reg.* 17: 296-305, 2009.