



Rafael França Pitão Guimarães de Freitas

Linhagens celulares da mucosa gástrica: estrutura e função

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012



Rafael França Pitão Guimarães de Freitas

Linhagens celulares da mucosa gástrica: estrutura e função

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012



Rafael França Pitão Guimarães de Freitas

Linhagens celulares da mucosa gástrica: estrutura e função

Dissertação original realizada por:

Trabalho de Pós-Graduação/Dissertação
apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção de
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Doutor Alberto Teodorico Correia

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012

Resumo

O presente trabalho de pós-graduação trata-se de uma pesquisa profunda e atual sobre relação entre as características estruturais das linhagens celulares que constituem a superfície interna do tubo digestivo, mais precisamente ao nível da mucosa gástrica, e o seu reflexo a nível fisiológico. De uma forma geral a superfície interna do estômago é constituída por um epitélio simples colunar que sofre invaginações em direção à lâmina própria, originando numerosas pregas que aumentam significativamente a sua área de contacto – as fossetas gástricas. Na base destas podemos encontrar as glândulas estomacais, cuja região mais apical é essencialmente constituída por células mucosas superficiais, e à medida que se dirige do lúmen para a periferia podem ser visualizados os restantes tipos celulares que as compõem, entre as quais as células-fonte, mucosas do colo, principais, parietais e enteroendócrinas – as quais são mantidas e controladas por um conjunto alargado de mediadores nervosos, endócrinos e parácrinos. Um dado importante a ser retido, e que tem sido alvo de diversas investigações nos últimos anos, é o facto destas linhagens celulares estarem vulgarmente associadas com padrões anormais de diferenciação celular, e como tal, a sua forte predisposição para o desenvolvimento e progressão do cancro gástrico, que é um problema global de saúde pública e que infelizmente afeta milhares de pessoas todos os anos. O conhecimento científico atual acerca das relações morfo-funcionais que se estabelecem ao nível das diferentes linhagens celulares gástricas e a sua posterior tradução ao nível de processos histopatológicos é abordado. Contrariamente ao que seria expectável, pois o modelo biológico tratado é o Homem, muito ainda existe para desvendar acerca da funcionalidade e regulação destas células.

Abstract

The present work represents the State-of-Art on the knowledge about the relationship between the structural characteristics of the cell lines which form the inner surface of the digestive tract, more precisely regarding the gastric mucosa, and its repercussion at physiological level. Generally the inner surface of the stomach is formed by a simple columnar epithelium which suffers invaginations toward the lamina propria, originating numerous folds that significantly increase its contact area - the gastric pits. In the base of these glands we find the gastric glands, whose most apical region are formed mainly by surface mucous cells. But as it goes from the lumen towards the periphery, other types of cells also exist, including stem cell, mucous neck cells, chief cells, parietal cells and enteroendocrine cells. These last ones are maintained and controlled by a large number of nervous and endocrine/paracrine mediators. An important point to be retained, which has been the subject of many investigations in recent years, is the fact that these cell lines are commonly associated with abnormal patterns of cell differentiation, showing a strong predisposition to the development and progression of gastric cancer, which is a health global public problem and unfortunately affects worldwide thousands of people every year. The current scientific knowledge about the morpho-functional relationships that are established at the level of different gastric cell lines and their subsequent repercussion at the level of histopathologic processes is discussed here. Unlike what would be expected, once the biological model is the Man, there is still much to uncover about the function and regulation of these cells.

Agradecimentos

Os meus sinceros agradecimentos,

Ao Professor Doutor Alberto Teodorico Correia, por toda a ajuda disponibilizada na orientação deste Trabalho.

Aos meus Pais e Irmãos, à minha Namorada e aos meus Amigos por toda a amizade e apoio que sempre me deram.

A todos eles dedico esta Dissertação.

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Agradecimentos	vii
Índice	viii
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas	xii
Abreviaturas	xiii
I. Introdução	1
II. Visão global do tubo digestivo	7
1. Perspectiva histológica	7
2. Perspectiva fisiológica	10
2.1. Fase oral/fase cefálica.....	11
2.2. Fase gástrica.....	12
2.3. Fase intestinal.....	13
III. Linhagens celulares da mucosa gástrica	15
1. Células-Fonte	16
2. Células Mucosas	19
2.1. Células Mucosas superficiais	19
2.2. Células Mucosas do colo	21
3. Células Principais.....	23
4. Células Parietais.....	25
4.1. A bomba H^+ , K^+ -ATPase.....	28
4.2. Condutividades iónicas na secreção de HCl.....	30
5. Células Entero-endócrinas.....	31
5.1. Células ECL	34
5.1.1. Células ECL, gastrina e cancro	37

5.2. Células G	39
5.2.1. Gastrina, seus intermediários e cancro	42
5.3. Células D	44
5.4. Células X/tipo-A	45
IV. Modelo neuro-endócrino da regulação da secreção gástrica.....	47
V. Conclusão.....	49
Bibliografia.....	51

Índice de Figuras

Fig. 1. Divisão histológica e anatômica do estômago	3
Fig. 2. Fotomicrografia da mucosa gástrica (HE)	4
Fig. 3. Anatomia e histologia das glândulas estomacais.....	5
Fig. 4. Composição celular do corpo gástrico e suas respectivas glândulas	6
Fig. 5. Organização geral do tubo digestivo (estômago) em quatro camadas principais: mucosa, submucosa, muscular e serosa	7
Fig. 6. As três sub-camadas da camada muscular do estômago (HE 12X).....	9
Fig. 7. Regulação da secreção gástrica (fase cefálica e gástrica)	12
Fig. 8. Fotomicrografia de uma célula-fonte no istmo de uma glândula pilórica.....	16
Fig. 9. Origem das principais linhagens epiteliais do estômago	17
Fig. 10. Inflamação crónica pela H.pylori	19
Fig. 11. Fotomicrografia da mucosa gástrica (alcian blue/PAS).....	20
Fig. 12. a) Fotomicrografia de uma célula mucosa superficial. b) Electromicrografia de uma célula mucosa superficial (11.632x).....	21
Fig. 13. a) Fotomicrografia do colo e istmo de uma glândula estomacal (HE 400x). b) Electromicrografia de uma célula mucosa do colo	22
Fig. 14. a) Diagrama de uma célula principal. b) Electromicrografia de uma célula principal (11.837x).....	23
Fig. 15. a) Diagrama de uma célula parietal. b) Electromicrografia de uma célula parietal (14.000X).....	25
Fig. 16. Representação morfológica do comportamento da célula parietal durante a estimulação/inibição da secreção ácida.....	28
Fig. 17. Modelo esquemático da regulação do ciclo das tubovesículas na célula parietal, na entrega da bomba H ⁺ , K ⁺ -ATPase	29
Fig. 18. Modelo esquemático da regulação da secreção de ácido clorídrico na célula parietal.....	30
Fig. 19. Diagrama de uma célula entero-endócrina.....	31
Fig. 20. Electromicrografia de uma célula ECL localizada no corpo do estômago (18.000x)	34
Fig. 21. Esquema que ilustra a acção da gastrina na célula ECL de histamina e consequentemente, a acção da histamina na célula parietal durante a secreção ácida ...	35

Fig. 22. A administração de PPIs resultando em hiperplasia das células ECL e desenvolvimento carcinóide no estômago.....	37
Fig. 23. Fotomicrografia de uma glândula pilórica, evidenciando as células G	40
Fig. 24. Representação esquemática da gastrina amidada e seus precursores ou intermediários de processamento.....	42
Fig. 25. a) Fotomicrografia de uma glândula pilórica, evidenciando as células D. b) Electromicrografia de uma célula D da glândula pilórica (11.000x).....	44
Fig. 26. Esquema que ilustra algumas das vias importantes da regulação da secreção ácida nas células parietais, nas células ECL, nas células G e nas células D	47

Índice de Tabelas

Tabela 1. Células entero-endócrinas na mucosa gástrica	33
---	----

Abreviaturas

ANS – sistema nervoso autónomo

ATP – adenosina trifosfato

cAMP – adenosina monofosfato cíclico

CCK – colecistocinina

CCK_A ou **CCK₁** – recetor A de colecistocinina

CCK_B ou **CCK₂** – recetor B de colecistocinina e gastrina

CGRP – péptido relacionado com o gene da calcitonina

CNS – sistema nervoso central

ECL – célula tipo enterocromafin

ENS – sistema nervoso entérico

GA – aparelho de Golgi

Gal₁ – recetor de galanina

GIP – péptido inibidor gástrico

GRP – péptido libertador de gastrina

G-Gly – gastrina COOH-terminal, com glicina

G-NH₂ – gastrina amidada

HDC – histidina descarboxilase

HE – hematoxilina-eosina

PPIs – inibidor da bomba de prótons

ICC – célula intersticial de Cajal

PACAP – polipéptido de ativação da adenilato ciclase na hipófise

PAS – ácido periódico de Schiff

PGE₂ – prostaglandina E₂

PKA – proteína cinase A

Pro-G – progastrina

RER – retículo endoplasmático rugoso

RIA – radioimunoensaio

ENS – sistema nervoso entérico

SSTR₂ – recetor tipo 2 de somatostatina

TVs – tubovesículas

VIP – péptido intestinal vasoativo

VMAT₂ – transportador vesicular de monoamina do subtipo 2

5-HT – 5-hidroxitriptamina ou serotonina

I. Introdução

O sistema digestivo é constituído por um órgão tubular, o tubo digestivo, que se estende da boca até ao ânus e pelas glândulas anexas ao tubo digestivo, nomeadamente pelas glândulas salivares maiores (parótidas, sub-mandibulares e sub-linguais), fígado (incluindo a vesícula biliar) e pâncreas; tem como principal função quebrar mecânica e quimicamente os alimentos durante o processo digestivo, para posterior absorção dos monómeros pelo organismo (Young *et al.*, 2007).

Este processo ocorre em cinco fases principais: ingestão, mastigação, deglutição, digestão/absorção e egestão. É por via do tubo digestivo que este processo ocorre, ou seja, dá-se a progressão do bolo alimentar, quimo e quilo ao longo do tubo digestivo através dos movimentos peristálticos, posterior mistura por segmentação, nomeadamente no intestino delgado, e finalmente absorção dos monómeros resultantes do processo digestivo, sobretudo ao nível das microvilosidades das células absorptivas do intestino delgado, com a intervenção dos sucos digestivos (Seeley *et al.*, 2001; Young *et al.*, 2007).

Ao longo do tubo digestivo vão sendo adicionadas secreções, como saliva e sucos digestivos, que lubrificam, liquefazem e digerem os alimentos. A água, eletrólitos e outros nutrientes, são absorvidos diretamente para a corrente sanguínea. As substâncias lipossolúveis, nomeadamente as vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), os ácidos gordos e o glicerol, seguem a via linfática. As substâncias não digeridas e não absorvidas, como muco, bactérias e pigmentos biliares, são removidas do tubo digestivo e eliminadas pelo ânus constituindo as fezes (Seeley *et al.*, 2001).

A primeira porção do tubo digestivo é então, a cavidade oral, constituída pela parte interna dos lábios, bochechas, dentes, palatos duro e mole, soalho da boca e língua. A cavidade oral abre-se posteriormente na orofaringe que, por sua vez, continua inferiormente no esófago até o estômago. O estômago abre-se no intestino delgado, ao nível do duodeno. Segue-se ainda o jejuno e íleo. O intestino grosso é composto pelo ceco, cólon ascendente, cólon transversal, cólon descendente, cólon sigmóide, ao qual se segue o reto e o ânus (Seeley *et al.*, 2001; Junqueira e Carneiro, 2005; Young *et al.*, 2007).

O revestimento epitelial da mucosa nas várias secções do tubo digestivo é relativamente semelhante, à exceção do esófago e do ânus que apresentam um epitélio húmido (i.e. um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado). Trata-se genericamente de um epitélio simples colunar, constituído por células epiteliais colunares, células caliciformes, células entero-endócrinas e células basais, embora com algumas variações regionais (Ding e Kaminsky, 2003).

Ao nível do estômago as células da mucosa gástrica são especializadas na secreção de ácido clorídrico, pepsinogénio e fator intrínseco. No intestino delgado as células absorptivas são ricas em microvilosidades, e contêm inúmeras enzimas digestivas localizadas à superfície da bordadura estriada e que estão associadas a complexos mecanismos de transporte celular. As células epiteliais do cólon têm como principal função absorver água, eletrólitos e vitaminas dos complexos B e K (Ding e Kaminsky, 2003).

A mucosa do tubo digestivo, devido à sua continuidade com o meio externo, é uma porta potencial de entrada para organismos patogénicos, derivados tanto da alimentação, como da flora comensal microbiana. Por isso existe um conjunto de fatores na mucosa do tubo digestivo que combatem a invasão e colonização por parte dos microrganismos. A primeira grande barreira perante esses agentes invasores é a camada de muco existente acima da superfície epitelial. Além disso, uma grande variedade de péptidos anti-microbianos (PAMs), mediadores inflamatórios e moléculas de sinalização, também auxiliam na manutenção da homeostasia microbiana dentro do tubo digestivo (Mills *et al.*, 2001; Young *et al.*, 2007; Maldonado-Contreras e McCormick, 2011).

A mucosa gástrica pode também ser perturbada por lesão traumática ou intervenção cirúrgica. Em resposta a estas agressões a mucosa inicia uma resposta de cura, resultando na restauração da sua integridade celular. Um componente importante desta resposta é a capacidade da mucosa para gerar tecido novo, um processo altamente integrado e complexo que envolve as denominadas células-fonte (Neal *et al.*, 2011).

O estômago, a região mais dilatada do tubo digestivo, é uma estrutura semelhante a um saco que, é responsável pelo processamento do alimento num fluído denso e ácido conhecido como o quimo. À medida que o estômago se expande, a sua pressão

permanece relativamente constante devido à hormona grelina (produzida pelas células X/tipo-A, abundantes na mucosa gástrica da região do corpo), que não somente induz a sensação de fome, mas também modula o relaxamento das fibras musculares lisas da túnica muscular externa (Gartner e Hiatt, 2007).

A divisão histológica do estômago é composta por três porções distintas: (1) cárdia, próxima ao orifício esofágico; (2) fundo; e (3) piloro, próximo ao esfíncter pilórico. Anatomicamente existem ainda duas outras divisões, localizadas no terço médio e inferior do estômago, respetivamente, nomeadamente o corpo e antro pilórico (Fig.1) (Young *et al.*, 2007).

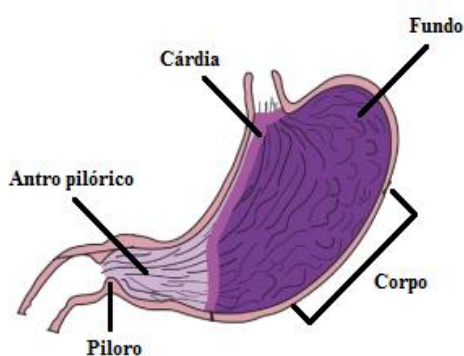


Fig. 1. Divisão histológica e anatômica do estômago (adaptado de Mills e Shivdasani, 2011).

A superfície interna do estômago contém numerosas pregas – as fossetas gástricas ou foveólas – que se aprofundam por curta distância na mucosa, aumentando a área de superfície do revestimento gástrico. As glândulas estomacais abrem-se no fundo das fossetas ao nível da lâmina própria. O epitélio que reveste a superfície da mucosa é constituído por células colunares denominadas células mucosas superficiais (Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

As glândulas na mucosa gástrica podem, portanto, dividir-se em três tipos: (1) glândulas cardíacas, constituídas essencialmente por células superficiais secretoras de muco, algumas células endócrinas, e escassas células parietais; (2) glândulas pilóricas, que contêm células superficiais mucosas, algumas células parietais, principais e endócrinas e predominantemente células mucosas do colo; e as (3) glândulas fúndicas, que são as mais numerosas, contêm células parietais, principais, mucosas e entero-endócrinas, ocorrendo em toda a mucosa gástrica, com exceção da cárdia e do piloro (Fig.3)

(Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007). Por sua vez, e independentemente da região, cada glândula estomacal é subdividida em três regiões: o istmo, o colo e a base (Figs.3 e 4).

Nas glândulas fúndicas são distinguidas os principais tipos de células existentes na mucosa gástrica: (1) células mucosas superficiais e da fosseta gástrica e células mucosas do colo secretoras de muco; (2) células principais (zimogénicas, chefes ou pépticas), secretoras de pepsinogénio, lipase gástrica e renina; e as (3) células parietais (ou oxínticas), secretoras de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco (Fig.2) (Nguyen *et al.*, 2004; Bredemeyer *et al.*, 2009; Mills e Shivdasani, 2011).

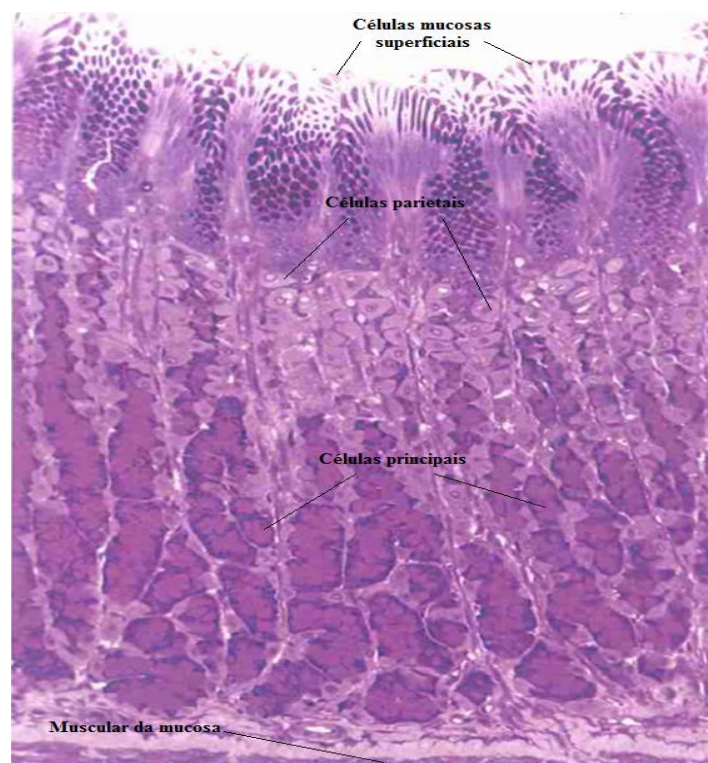


Fig. 2. Fotomicrografia da mucosa gástrica (HE) (adaptado de Junqueira e Carneiro, 2005).

As glândulas cardíacas e pilóricas apresentam diferenças em relação às glândulas fúndicas. Por um lado, na região da cárdia, as fossetas gástricas são mais curtas e as suas glândulas são tubulares, tortuosas, e ocasionalmente ramificadas, sendo compostas principalmente por células produtoras de muco. Por outro lado, na região pilórica, as fossetas gástricas são mais profundas e as suas glândulas são tubulares, altamente contorcidas com tendência a ramificarem-se, e apesar de apresentarem os mesmos tipos celulares das glândulas fúndicas, os tipos predominantes são as células mucosas do colo

(embora um pouco diferentes das células mucosas do colo das glândulas fúndicas e cardíacas) (Fig.3) (Junqueira e Carneiro, 2005; Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007).

Inseridas nas glândulas estomacais existem distintas populações de células entero-endócrinas que regulam o mecanismo da secreção gástrica por meio de mecanismos parácrinos e endócrinos, sendo as mais importantes, as (1) células tipo enterocromafins (ECL) produtoras de histamina, as (2) células G, produtoras de gastrina, as (3) células D, produtoras de somatostatina, e as (4) células X/tipo-A, produtoras de grelina. No entanto, as células G estão presentes apenas nas glândulas pilóricas antrais ao passo que as células ECL estão ausentes nesta divisão. Já as células D e as X/tipo-A estão aleatoriamente distribuídas (Fig.4) (Sachs et al., 1997).

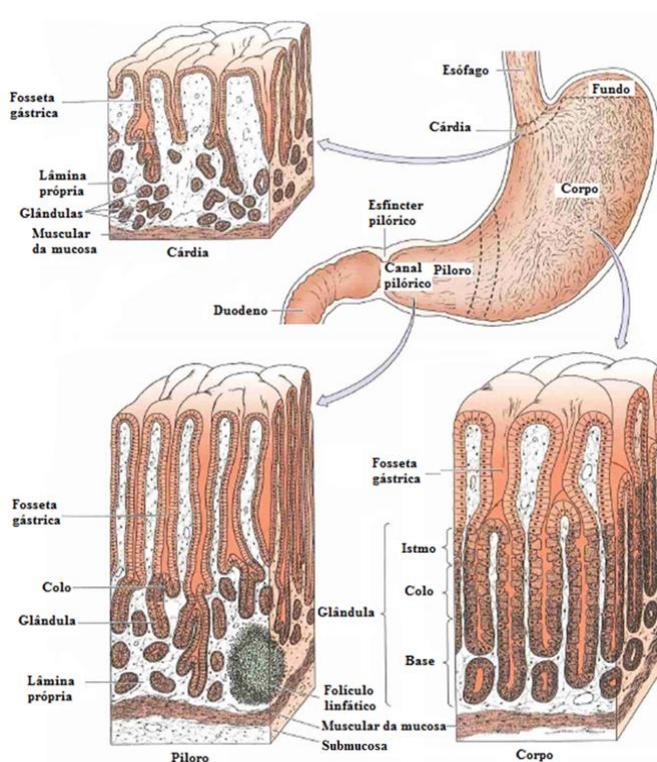


Fig. 3. Anatomia e histologia das glândulas estomacais (adaptado de Junqueira e Carneiro, 2005)

Além disso, na mucosa gástrica existe uma classe multipotente única de células estaminais, denominadas (5) células-fonte, que dão origem aos vários tipos de células diferenciadas do epitélio (Fig.4). Estas células proliferativas estão localizadas na região

do istmo das glândulas estomacais, se bem que por vezes podem estar localizadas na região do colo. Algumas destas células diferenciam-se e migram para a superfície, tornando-se em células epiteliais mucosas superficiais, secretoras de muco. Outras, dentro da zona proliferativa diferenciam-se em células parietais, mucosas do colo ou entero-endócrinas e as suas sub-populações migram para a base da glândula estomacal. A proliferação e diferenciação das células epiteliais são determinadas em parte pelas interações entre os diferentes tipos celulares (Dockray, 1999; Ross e Pawlina, 2006).

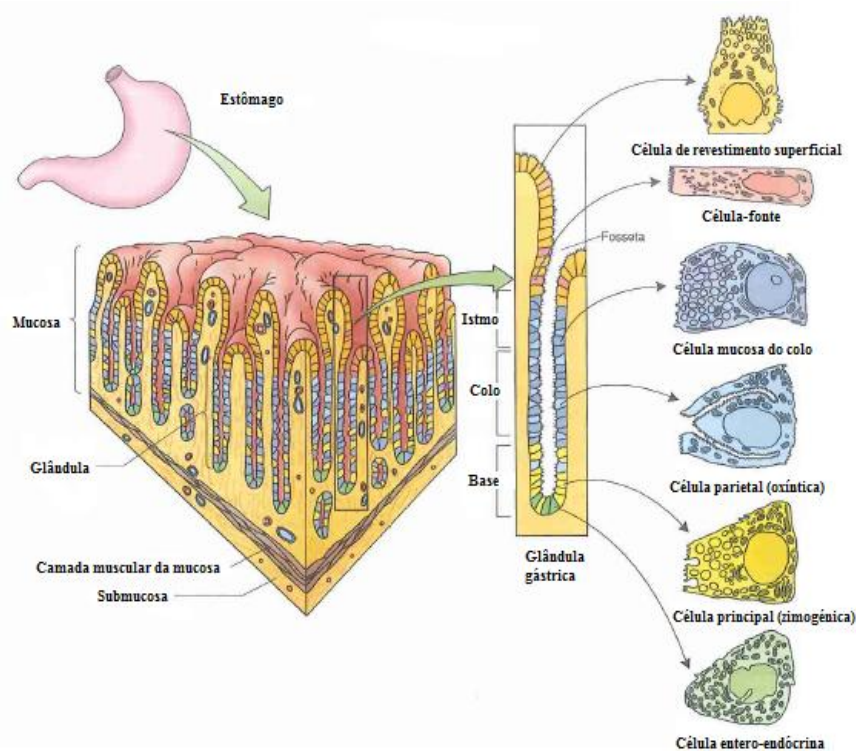


Fig. 4. Composição celular do corpo gástrico e suas respectivas glândulas (adaptado de Gartner e Hiatt, 2007).

O objetivo da presente revisão bibliográfica centra-se na compreensão, quer estrutural quer funcional, do tubo digestivo, mais precisamente as linhagens celulares da mucosa gástrica. Ou seja, serão abordados com destaque os fatores que regulam o seu crescimento e manutenção, bem como a estrutura e função dos seus constituintes celulares essencialmente ao nível do revestimento da sua superfície epitelial e das glândulas existentes na sua lâmina própria.

II. Visão global do tubo digestivo

1. Perspetiva histológica

A parede do tubo digestivo apresenta algumas características estruturais comuns ao longo do seu trajeto. É constituída por quatro camadas (ou túnicas), que do lúmen para a periferia são, a mucosa, submucosa, muscular e adventícia/serosa (Fig.5) (Seeley *et al.*, 2001; Junqueira e Carneiro, 2005; Young *et al.*, 2007).

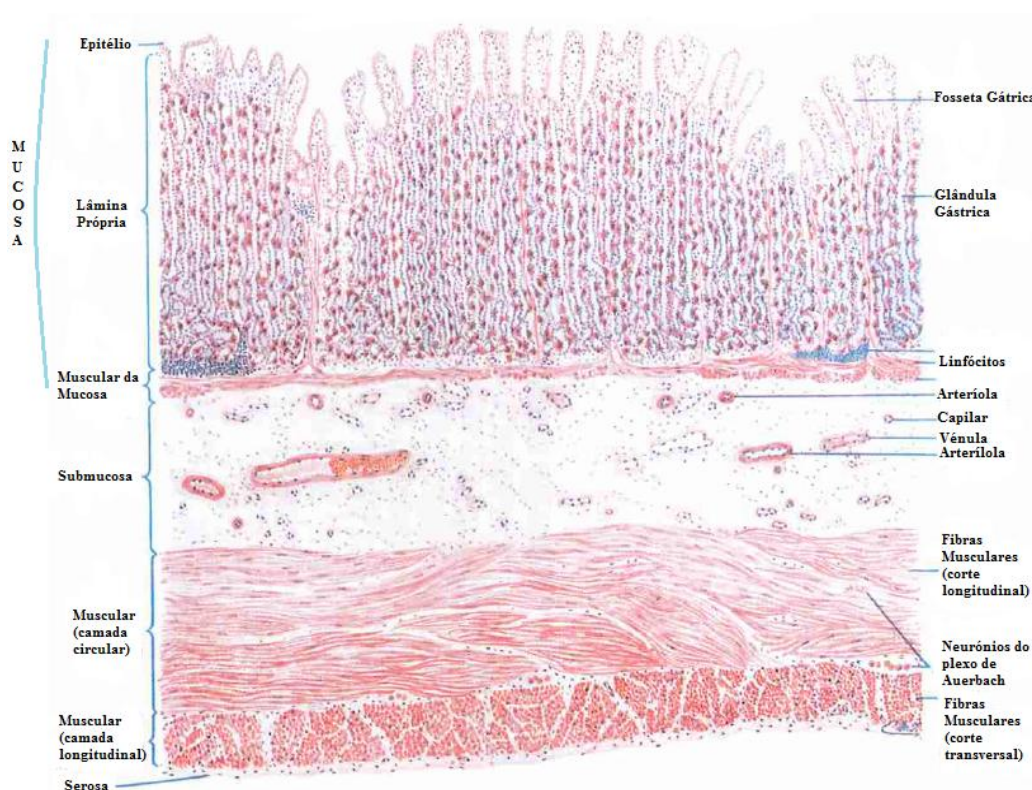


Fig. 5. Organização geral do tubo digestivo (estômago) em quatro camadas principais: mucosa, submucosa, muscular e serosa (adaptado de Hib, 2003).

De uma forma geral a mucosa, túnica mais interna, é constituída por três sub-camadas: (a) um epitélio (estratificado pavimentoso não queratinizado na boca, orofaringe, esófago e canal anal, mas simples colunar no restante tubo digestivo) que reveste o lúmen; (b) uma lâmina própria (ou córion), camada de tecido conjuntivo laxo (contendo alguns fibroblastos); e, (c) uma muscular da mucosa, constituída por células musculares lisas dispostas em camadas circular interna e longitudinal externa, pelo menos nalguns

órgãos, que promovem alguma movimentação da mucosa, aumentando o contacto das células absorptivas com os nutrientes (Fig.5). O epitélio da mucosa serve como uma barreira que separa o lúmen do canal alimentar do resto do organismo. Ao longo do tubo digestivo a mucosa sofre uma transição abrupta entre algumas secções originando as junções gastroesofágica, gastroduodenal, ileocecal e recto-anal (Junqueira e Carneiro, 2005; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

No entanto, o epitélio varia ao longo do tubo digestivo, adaptando-se especialmente à função de cada secção. Em todas as porções do tubo digestivo existe a possibilidade da entrada de substâncias estranhas contra as quais o organismo reagirá. As inúmeras células que reagem a esses antigénios, produzindo anticorpos (principalmente imunoglobulinas A - IgA), estão contidas na lâmina própria e habitualmente no tecido conjuntivo. São elas, linfócitos, plasmócitos e mastócitos. Por vezes, na lâmina própria encontramos tecido linfoide difuso (GALT) que se traduz na enorme presença de folículos linfáticos ricos em linfócitos e plasmócitos, particularmente evidente no íleo constituindo as placas de Peyer (Fig.5). Na lâmina própria, localizada logo abaixo do epitélio, são então produzidos os anticorpos através dessas células (Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

A submucosa, sub-camada que sustenta a mucosa, é formada por uma camada espessa de tecido conjuntivo propriamente dito laxo, rico em vasos sanguíneos, vasos linfáticos, plexos nervosos e numerosos adipócitos (Figs.5 e 6). As redes nervosas são constituídas por fibras sensoriais e fibras simpáticas e parassimpáticas do sistema nervoso autónomo (ANS). Entremeadas por toda a rede nervosa estão os corpos celulares de neurónios parassimpáticos pós-ganglionares (células ganglionares). A rede submucosa das fibras nervosas não mielinizadas e das células ganglionares constituem o plexo submucoso ou de Meissner (atividade secretora essencialmente), que também contém fibras simpáticas pós-ganglionares (Ross e Romrell, 1993; Hib, 2003; Young *et al.*, 2007).

A muscular (ou muscular externa) é constituída por músculo liso orientado em hélice formando duas sub-camadas. Na sub-camada interna, próxima à luz, as fibras musculares estão dispostas mais circularmente, e na externa mais longitudinalmente (Figs.5 e 6). A ação das duas sub-camadas, em ângulo reto entre si, é a base da contração peristáltica. Na muscular do estômago existe outra camada ainda mais interna

– oblíqua – não muito bem definida, exceto na cárdia (Fig.6). Entre as duas sub-camadas musculares encontra-se o plexo nervoso mioentérico ou de Auerbach que é constituído por fibras nervosas e grupos maiores de células ganglionares parassimpáticas, sendo responsável pelos movimentos peristálticos (Fig.5) (Seeley *et al.*, 2001; Junqueira e Carneiro, 2005; Young *et al.*, 2007).

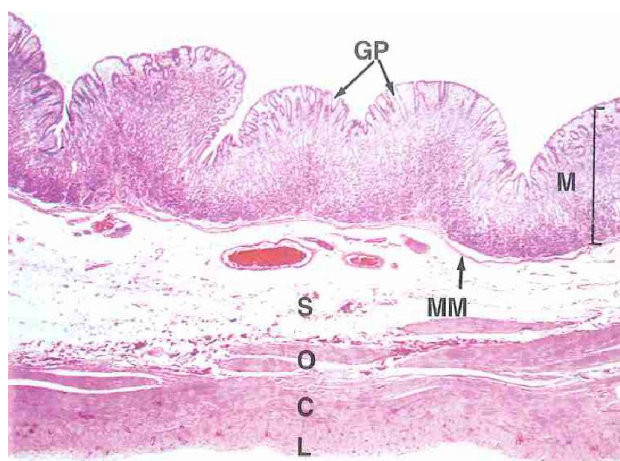


Fig. 6. As três sub-camadas da camada muscular do estômago (HE 12x). C – camada média circular; GP – fosseta gástrica; L – camada externa longitudinal; M – camada mucosa; MM – muscular da mucosa; O – camada interna oblíqua; S – submucosa (extraído de Young *et al.*, 2007).

A adventícia é uma camada externa de tecido conjuntivo laxo de sustentação que contém grandes vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Ela é composta por colagénio e fibroblastos imersos na sua matriz, que contém um número variável de adipócitos. Nas regiões em que o tubo digestivo fica situado dentro da cavidade abdominal (como é o caso do estômago) ou na cavidade pélvica ou retroperitoneal, a camada de tecido conjuntivo laxo é revestida por um epitélio simples pavimentoso (mesotélio), passando a ser denominada serosa. A serosa é, na prática, o folheto visceral do peritoneu, e contém os gânglios linfáticos que recebem a linfa proveniente da mucosa (Fig.5). Noutras regiões a camada adventícia funde-se com os tecidos adjacentes (Stevens e Lowe, 1995; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

2. Perspetiva fisiológica

O tubo digestivo está ligado aos sistemas circulatório e nervoso para facilitar a regulação da resposta digestiva, entrega dos compostos absorvidos aos órgãos do organismo e regulação da função digestiva (Schneeman, 2002).

A principal função do tubo digestivo é promover a digestão e absorção de nutrientes a partir da mistura complexa de alimentos consumidos. Os alimentos contêm mais do que nutrientes essenciais, e o sistema digestivo tem um papel essencial na metabolização e eliminação de compostos não nutrientes e substâncias tóxicas, em particular através do fígado por via do sistema porta-hepático (Scheimann *et al.*, 2006).

O tubo digestivo é inervado pelo ANS, através das suas divisões simpática e parassimpática. Ele é inervado tanto extrínseca como intrinsecamente. A inervação intrínseca é formada pelos neurónios do sistema nervoso entérico (ENS) que, ao contrário de outras divisões do sistema nervoso periférico (PNS), pode regular a função do seu órgão de destino sem intervenção direta do sistema nervoso central (CNS). Os corpos celulares dos neurónios entéricos estão localizados nos plexos ganglionares de Meissner e de Auerbach, formando os plexos não ganglionares localizados, por exemplo na lâmina própria. A inervação extrínseca é formada pelos neurónios fora do tubo digestivo, e é dividida pelos neurónios simpáticos e neurónios parassimpáticos. As fibras simpáticas (efeito inibidor no ENS) pré-ganglionares têm origem na espinal medula e terminam nas fibras simpáticas pós-ganglionares (que na sua maioria terminam nos plexos sub-mucoso e mioentérico do ENS). As fibras parassimpáticas (efeito estimulador no ENS), que na sua maioria, têm origem no núcleo dorsal do vago, são fibras pré-ganglionares longas, e terminam nas fibras parassimpáticas pós-ganglionares nos neurónios dos plexos sub-mucoso e mioentérico do ENS. Nas fibras aferentes (intrínsecas e extrínsecas), os recetores estão localizados em vários tecidos do tubo digestivo e terminam no cérebro e espinal medula. As fibras eferentes (pré-ganglionares) extrínsecas contêm o neurotransmissor acetilcolina, que exerce o seu efeito nos neurónios pré-ganglionares do ENS (Nezami e Srinivasan, 2010; Ratcliffe, 2011).

Os sentidos determinam o consumo e a retenção de substâncias na cavidade oral, modulando a resposta a uma refeição durante a fase oral (voluntária) e cefálica através da visão, olfato, paladar e memória degustativa. As fases gástricas e intestinais ocorrem quando os alimentos e seus componentes estão em contacto direto com o estômago ou intestino, respetivamente (Schneeman, 2002).

2.1. Fase oral/fase cefálica

Na fase oral, voluntária, é produzida a saliva segregada principalmente pelas glândulas parótidas, sub-mandibulares e sub-linguais (90%). Os outros 10% são derivados de glândulas salivares menores espalhadas pela cavidade oral (Scheimann *et al.*, 2006)

A salivação ocorre em antecipação à ingestão de alimentos através do estímulo gustativo e durante a mastigação. A saliva é basicamente composta por água com proteínas dissolvidas, enzimas e minerais, e tem um papel fundamental no aumento da percepção do paladar, na solubilização de produtos, no início da digestão de amidos (amilase salivar) e lípidos, e na preparação do bolo alimentar a ser deglutido, além de lubrificar e limpar a cavidade oral, neutralizar os ácidos, inibir o crescimento microbiano e proteger a dentição (Scheimann *et al.*, 2006).

A mastigação combina uma série de processos mecânicos e químicos, incluindo a redução de alimentos em pedaços menores adequados para a deglutição. Os dentes servem como ferramentas importantes neste processo e são controlados pela atividade coordenada dos músculos da mandíbula (Scheimann *et al.*, 2006).

O processo da deglutição começa com o movimento dos alimentos processados em direção à orofaringe, realizado principalmente por movimentos voluntários da língua. A segunda etapa envolve uma elevação reflexa da faringe e movimentos peristálticos dos alimentos para o esófago. A laringe também se eleva com o fecho da epiglote, protegendo assim as vias aéreas durante a deglutição (Scheimann *et al.*, 2006).

A fase final da deglutição envolve o peristaltismo anterógrado do esófago, resultando no movimento do bolo alimentar para o estômago, onde se inicia a fase gástrica (Scheimann *et al.*, 2006).

Na condição de repouso, o esfíncter esofágico inferior ou cárdia, na prática uma dilatação da camada muscular externa, mantém uma pressão positiva para evitar que haja retrocesso do conteúdo gástrico de volta para o esôfago. Durante a deglutição esta pressão é libertada em resposta a estímulos locais, incluindo o péptido intestinal vasoativo (VIP) e o óxido nítrico, inibindo a contração das células musculares, permitindo assim que alimento entre no antro do estômago (Scheimann *et al.*, 2006).

Os eventos que levam ao aumento da secreção ácida gástrica durante a digestão são iniciados pelos estímulos cefálicos, que ativam as vias eferentes vagais, promovendo a secreção de pepsinogénio, gastrina, histamina e indiretamente ácido clorídrico (Fig. 7) (Dockray, 1999).

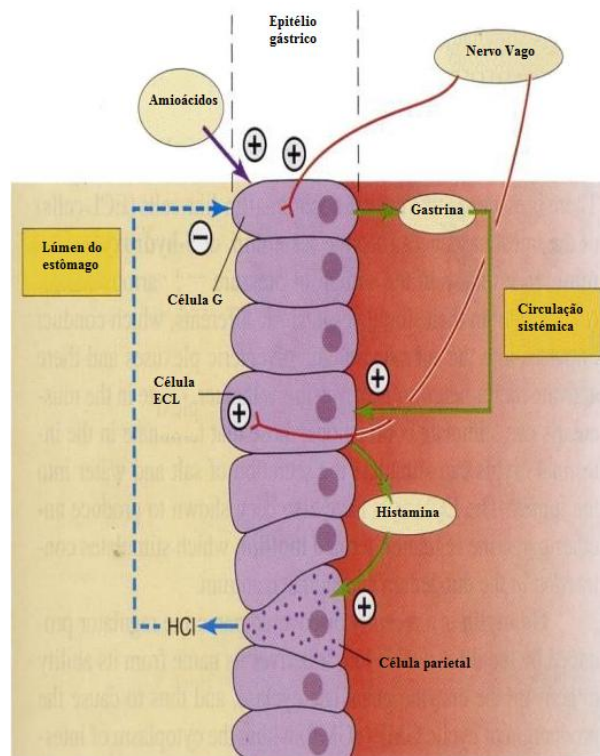


Fig. 7. Regulação da secreção gástrica (fase cefálica e gástrica) (adaptado de Fox, 2006).

2.2. Fase gástrica

No estômago, há pouca absorção, exceto de água, álcool, sais, glicose e de alguns fármacos lipossolúveis, e a sua principal função compreende o armazenamento dos

alimentos ingeridos, a produção da secreção gástrica misturando-a com os alimentos, e o esvaziamento para o duodeno. Esta função pode ser resumida por dois processos principais: motilidade e esvaziamento gástrico, graças à interação entre os neurónios dos plexos mioentérico e submucoso. Devido ao efeito da hormona grelina uma pressão constante é mantida dentro do lúmen do estômago, independentemente do grau de distensão do órgão. Já a hormona gastrina estimula a contração da túnica muscular externa da região pilórica e o relaxamento do esfíncter pilórico, contribuindo para o esvaziamento no estômago, ao passo que a hormona colecistocinina (CCK) (mediador endócrino produzido pelas células I do intestino delgado), contrapõe-se à ação da gastrina, estimulando a libertação do péptido inibidor gástrico (GIP) (mediador endócrino produzido pelas células K do duodeno) – que também inibe as contrações gástricas (Zhang, 2001; Hib, 2003; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007; Zwart e Roos, 2010).

Durante a motilidade (fase gástrica), as contrações rítmicas na sub-camada longitudinal externa do estômago são controladas por uma região *pacemaker* situada na sua porção principal (Scheimann *et al.*, 2006).

Esta motilidade não depende apenas da modulação da condutividade iónica expressa no músculo liso, mas também nas células “não musculares”, ou seja, é um produto da contribuição de dois tipos de células: as células musculares lisas e as células intersticiais de Cajal (ICC), acopladas eletricamente via junções intercelulares comunicantes – contração modulada pela intervenção do sistema nervoso. Estas células expressam diferentes tipos de condutividade iónica para realizarem as suas tarefas. As ICC atuam como células marca-passo, isto é, geram e propagam ondas elétricas lentas. As células musculares lisas respondem à despolarização/repolarização cíclica imposta pelas ICC (Horowitz *et al.*, 1999; Nezami e Srinivasan, 2010).

2.3. Fase intestinal

Depois da divisão dos alimentos em partículas menores (no antro), dá-se então o esvaziamento do material parcialmente digerido (através da passagem pelo esfíncter pilórico) para a primeira porção do intestino delgado – o duodeno – onde se inicia a fase

intestinal. A abertura e fecho do esfíncter pilórico está sob controlo simpático e vagal (parassimpático), respetivamente (Schneeman, 2002; Scheimann *et al.*, 2006).

O material (agora denominado de quimo) composto por gorduras, proteínas e suco gástrico (que contém pepsina), estimula a produção das hormonas CCK e secretina (mediador endócrino produzido pelas células S do intestino delgado). Estas, por sua vez, estimulam a produção de bílis ao nível da vesícula biliar, e aumentam a secreção enzimática ao nível do pâncreas, contribuindo para a formação do quilo – produto final da digestão (Scheimann *et al.*, 2006).

Os aminoácidos, ácidos gordos e glicerol, são absorvidos pela corrente sanguínea e linfa a partir do lúmen intestinal por via das microvilosidades das células absorptivas. A absorção de água e eletrólitos dá-se essencialmente ao nível do intestino grosso (Scheimann *et al.*, 2006).

Os produtos não digeridos e/ou absorvidos são eliminados sob a forma de fezes do intestino grosso por via do relaxamento do esfíncter anal (interno e externo) por via da defecação (Scheimann *et al.*, 2006).

Certos hidratos de carbono (ex.: fibras alimentares) não podem ser digeridos pelas enzimas do intestino delgado. A maioria desses polissacarídeos não amiláceos faz parte da parede celular vegetal. Um exemplo disso é o polissacarídeo estrutural das plantas, a celulose, que é um polímero de glicose com ligações β -1,4 entre os açúcares. A enzima amilase, presente em humanos, apenas consegue hidrolisar as ligações α dos açúcares, isto é, não hidrolisa as ligações da celulose. No entanto, estes polissacarídeos não amiláceos são o substrato primário para o crescimento dos microrganismos no intestino grosso, contribuindo para a formação das fezes, melhoria do trânsito intestinal e posterior defecação (Schneeman, 2002).

III. Linhagens celulares da mucosa gástrica

A função das células da mucosa gástrica é controlada e mantida por uma variedade de mediadores nervosos, endócrinos e parácrinos (Dockray *et al.*, 2001).

As células mucosas apresentam como principais funções a produção de muco, visualizável como grânulos electro-densos no citoplasma apical das células, que protege o epitélio gástrico da acidez proveniente da secreção ácida de ácido clorídrico, e facilita também o processo da mistura dos alimentos (Ross e Romrell, 1993).

A produção de ácido clorídrico é conseguida graças à interação conjunta das células parietais com as células entero-endócrinas – que possuem um papel preponderante na inibição e na estimulação da resposta ácida. As células parietais também produzem fator intrínseco, que é uma glicoproteína necessária para a absorção de vitamina B₁₂ no íleo terminal (Scheimann *et al.*, 2006; Young *et al.*, 2007).

Após sinalização hormonal realizada pelas células entero-endócrinas, os quimio-receptores (que são especializados na deteção de substâncias químicas) comunicam com o CNS e produzem uma série de substâncias que participam na regulação da resposta ácida. Algumas destas substâncias são: (1) Estimulantes da secreção ácida – acetilcolina, adrenalina, polipéptido de ativação da adenilato ciclase na hipófise (PACAP), péptido libertador de gastrina (GRP), entre outros; e, (2) Inibidores da secreção ácida – péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), GIP, galanina, prostaglandinas, péptido YY (PYY), VIP, entre outros (Sachs *et al.*, 1997; Dockray, 1999; Lambrecht *et al.*, 2006).

O pepsinogénio, enzima inativa armazenada nas células principais, na presença de ácido gástrico transforma-se em pepsina - principal enzima envolvida nas etapas iniciais da digestão de proteínas. No entanto, a produção de pepsina é também estimulada pela motilina (mediador endócrino), hormona polipeptídica produzida pelas células M localizadas no epitélio folicular associado às Placas de Peyer no íleo. Esta hormona (motilina) está também envolvida nas contrações rítmicas da muscular externa do estômago, assim como na estimulação das células parietais (Schneeman, 2002; Hib, 2003).

Além da presença de células mucosas superficiais, parietais e principais, células entero-endócrinas e células-fonte nas glândulas estomacais, as células cardíacas, fúndicas e pilóricas estão também presentes nas glândulas cardíacas, fúndicas e pilóricas, respectivamente (Ross e Pawlina, 2006).

1. Células-Fonte

As células-fonte da mucosa gástrica têm (1) a capacidade de se dividir e se renovar, bem como (2) de dar origem aos outros tipos de células gástricas quando verificadas determinadas condições (Neal *et al.*, 2011).

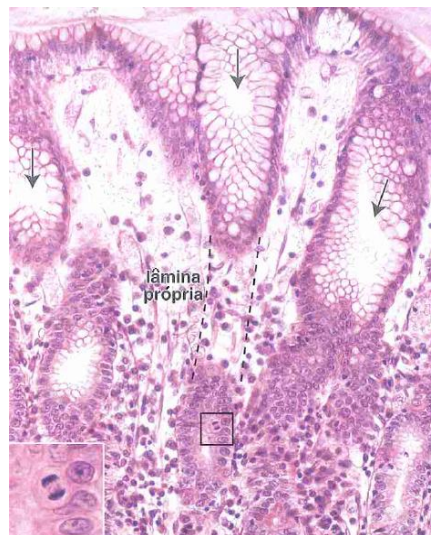


Fig. 8. Fotomicrografia de uma célula-fonte no istmo de uma glândula pilórica (220x). A alta ampliação (580x) apresentada no retângulo diz respeito a uma célula do istmo em divisão (mitose). As setas dizem respeito às fossetas gástricas (adaptado de Ross e Pawlina, 2005)

Existem duas variedades distintas de células estaminais: (1) células estaminais embrionárias (totipotentes), que são células derivadas dos embriões que se desenvolvem a partir de ovos que foram fertilizados *in vitro*, e que têm a capacidade de dar origem a todos os tipos de células do organismo de onde foram colhidas; e, (2) a segunda categoria é das células estaminais somáticas (multipotentes), que são células indiferenciadas que residem dentro de um microambiente particular, ou nicho, dentro do organismo, e que são encontradas entre células diferenciadas dentro de um tecido, como é o caso das células-fonte (Fig.8) (Neal *et al.*, 2011).

Portanto, as células estaminais nos tecidos adultos podem regenerar todos os tipos de células residentes dentro de uma certa linhagem, sendo a pesquisa de células estaminais muitas vezes motivada pelo desejo de aproveitar o seu potencial para a regeneração do tecido perdido ou danificado (Mills e Shivdasani, 2011).

A célula-fonte ao longo do tubo digestivo reside na região do istmo da glândula estomacal (Fig.8) (Bredemeyer *et al.*, 2009; Mills e Shivdasani, 2011).

Estas células-fonte são cilíndricas e possuem poucos organelos citoplasmáticos, à exceção dos ribossomas. Os seus núcleos contêm pouca heterocromatina e um grande nucléolo. As suas membranas basais formam zónulas de oclusão e zónulas de adesão com as células vizinhas (Gartner e Hiatt, 2007).

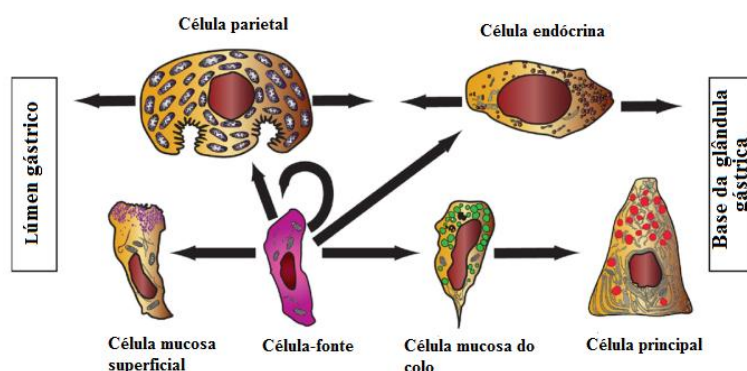


Fig. 9. Origem das principais linhagens epiteliais do estômago. A diferenciação da célula-fonte dá origem a cada uma das células da linhagem epitelial gástrica (adaptado de Mills e Shivdasani, 2011).

As células-fonte localizadas no istmo das glândulas estomacais, além de serem capazes de se auto-regenerarem, estão constantemente a dividirem-se em células que migram bidireccionalmente até a superfície da mucosa e base da glândula, dando origem às quatro linhagens descendentes principais: (1) as células mucosas da superfície foveolar gástrica, que cobrem a superfície da mucosa e que contêm muitos grânulos de muco no citoplasma supra-nuclear; (2) as células parietais secretoras de ácido clorídrico, que são encontrados principalmente nas glândulas fúndicas e que contêm na sua superfície muitas invaginações que formam canalículos secretores – uma complexa rede de canais que alcança quase a base da célula; (3) as células entero-endócrinas, distribuídas difusamente pelas glândulas estomacais; e, (4) as células mucosas do colo, que são

precursoras intermediárias das células principais (localizadas essencialmente na base das glândulas fúndicas) (Fig.9) (Yen e Wright, 2006; Mills e Shivdasani, 2011).

Há, portanto, o consenso de que todas as células da mucosa gástrica se originam a partir das células estaminais (células-fonte, neste caso), embora as propriedades destas células sejam diferentes ao longo das diferentes glândulas estomacais (Mills e Shivdasani, 2011).

A compreensão aprofundada da histofisiologia e gênese das células-fonte pode ajudar a revelar as origens das neoplasias gástricas, de evolução rápida e sujeitas a metástases frequentes, consideradas a segunda principal causa mundial de morte por cancro (Mills e Shivdasani, 2011).

Avanços na compreensão das células estaminais do tubo digestivo incluem a identificação de marcadores moleculares de células estaminais e progenitoras no início do intestino delgado. No entanto, apesar das células-fonte gástricas terem sido localizadas nas glândulas estomacais e de apresentarem semelhanças fundamentais com as células estaminais intestinais (que têm sido estudadas de forma mais ampla), pouco se sabe sobre a sua biologia molecular, embora se reconheça que estão envolvidas na patogénese do cancro gástrico, que é um problema global de saúde (Mills e Shivdasani, 2011).

Por essa razão, tem havido muita investigação sobre a resposta das células-fonte na patogénese do adenocarcinoma gástrico, quer seja pela anomalia dos padrões de diferenciação, quer seja pela lesão tecidual crónica. Por exemplo, a inflamação crónica induzida pela *Helicobacter pylori*, afeta a diferenciação celular, provocando diferentes tipos de lesões em humanos, tais como gastrite crónica, úlcera péptica e metaplasia gástrica. Esta patologia leva a mudanças características na diferenciação das glândulas estomacais. A proliferação celular aumenta e ocorre mais ao nível basal da glândula estomacal. As células parietais ficam atrofiadas e a linhagem celular das células principais é reprogramada. Os genes que normalmente são expressos unicamente nas células mucosas do colo (precursoras intermediárias das células principais) são expressos em níveis elevados perto da base da glândula (Fig.10) (Mills et al.,2001; Mills e Shivdasani, 2011).

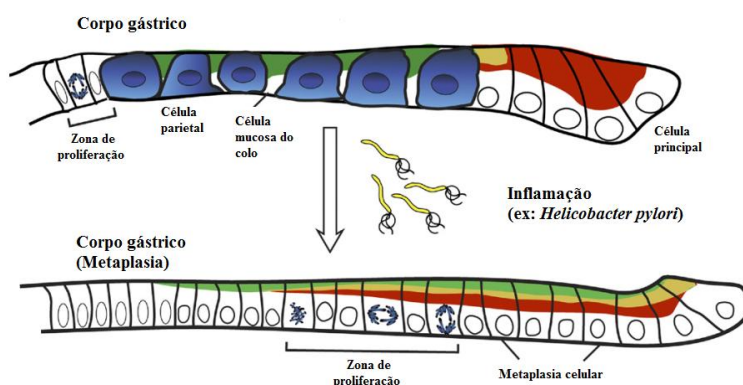


Fig. 10. Inflamação crônica pela *H.pylori* (adaptado de Mills e Shivdasani, 2011).

2. Células Mucosas

2.1. Células Mucosas superficiais

A mucosa gástrica é bastante suscetível à invasão por parte de agentes patogênicos, ora derivados da alimentação, ora da flora comensal. Como tal, existe um conjunto de fatores que combatem essa invasão, sendo que a primeira grande barreira existente no combate a esses agentes é a camada de muco existente à superfície do epitélio gástrico, proveniente das células mucosas superficiais (Young *et al.*, 2007).

Estas células que revestem a superfície gástrica, são altas e colunares e constituem o epitélio simples colunar característico do revestimento da mucosa gástrica (Fig.12A) Elas possuem uma região apical cheia de grânulos de mucinogénio que protege o revestimento gástrico de lesões devidas ao pH ácido derivado da secreção ácida das células parietais, e facilita o processo da mistura dos alimentos provenientes do bolo alimentar. A região apical cheia de grânulos cora-se mal pela coloração clássica de hematoxilina-eosina (HE), e tem um aspeto turvo nas preparações de rotina, pois o mucinogénio perde-se na fixação e desidratação. No entanto, quando o mucinogénio é preservado por uma fixação adequada os grânulos coram-se intensamente com azul de toluidina e com o ácido periódico de Schiff (PAS) (Fig.11) (Zhang, 2001; Ding e Kaminsky, 2003; Ross e Pawlina, 2006; Yen e Wright, 2006; Young *et al.*, 2007).

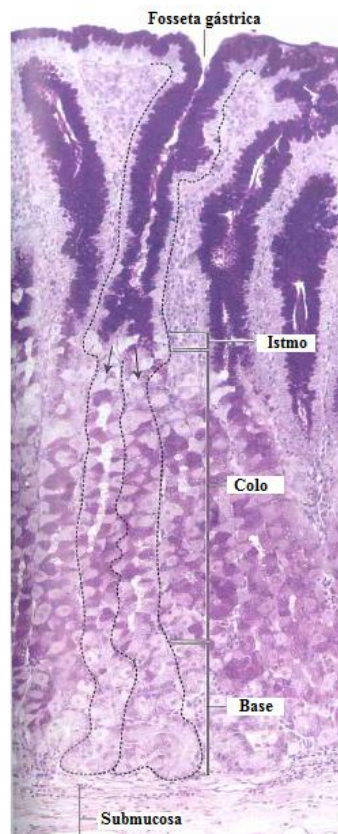


Fig. 11. Fotomicrografia da mucosa gástrica a partir de uma coloração alcian blue/PAS para se visualizar o muco. O muco das células mucosas superficiais apresenta uma coloração mais evidente em relação ao muco das células mucosas do colo (adaptado de Ross e Pawlina, 2006).

O muco é uma substância semelhante a um gel, constituído por um conjunto de glicoproteínas, que adere ao revestimento do estômago protegendo-o da auto-digestão, e funciona como um meio ambiente favorável para a bactéria *H. pylori*, por apresentar um pH neutro. Além disso, estas células mucosas segregam iões bicarbonato que são diretamente transportados para dentro das camadas mais profundas do revestimento superficial da mucosa, sendo capazes de manter um pH relativamente neutro na sua interface com a membrana plasmática das células que revestem a superfície, apesar do pH baixo do conteúdo luminal do estômago. As células de revestimento superficial continuam-se para o interior das fossetas gástricas, formando o seu revestimento epitelial (Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

Em termos de microestrutura, as células de revestimento superficial mostram a sua superfície apical recoberta por um glicocálice. O seu citoplasma apical abriga grânulos de secreção que contêm uma substância homogénea (mucinogénio), precursora do muco. As membranas plasmáticas laterais destas células formam zónulas de oclusão e

zónulas de adesão com as membranas das células vizinhas. O citoplasma apical, situado entre o núcleo basal e os grânulos de secreção apicais, está ocupado principalmente por mitocôndrias e pelos organelos de síntese e acondicionamento das proteínas da célula. Além disso possuem um retículo endoplasmático rugoso (RER) proeminente e um aparelho de Golgi (GA) localizado sobre o núcleo - que podem transmitir basofilia para o citoplasma, quando observados em espécimes bem preservadas (Fig.12) (Stevens e Lowe, 1995; Hib, 2003; Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007).

O revestimento do estômago não funciona como tendo capacidade de absorção. No entanto, água, sais e fármacos lipossolúveis podem ser absorvidos; álcool e certos fármacos, por exemplo, a aspirina, entram na lâmina própria lesando a superfície epitelial (Ross e Pawlina, 2006).

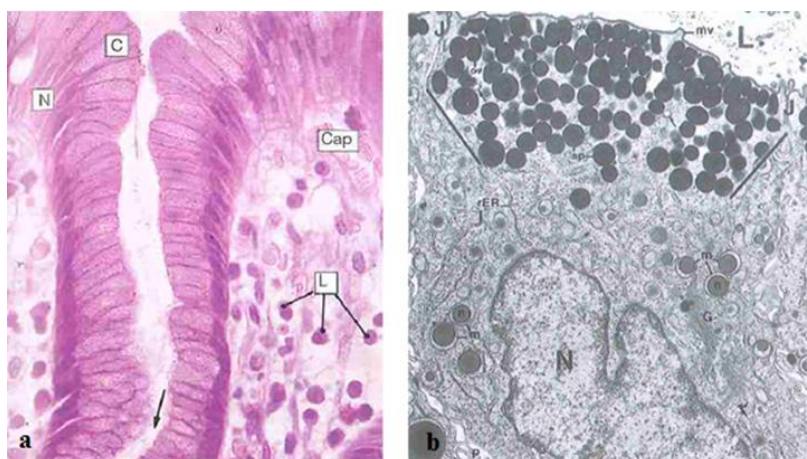


Fig. 12. a) Fotomicrografia de uma célula mucosa superficial. C – citoplasma; Cap – capilares; L – células linfáticas; N – núcleo basal; Seta – células mucosas do colo menores (extraído de Stevens e Lowe, 1995) b) Eletromicrografia de uma célula mucosa superficial (11.632x). G – aparelho de Golgi; J – complexo juncional; L – lúmen; m – mitocôndrias; mv – microvilosidades; N – núcleo; ov – grânulos de secreção ovais; rER – retículo endoplasmático rugoso; sp – grânulos esféricos (extraído de Gartner e Hiatt, 2007).

2.2. Células Mucosas do colo

Outro tipo de células mucosas existentes na mucosa gástrica são as células mucosas do colo das glândulas da fosseta gástrica, que têm capacidade secretora (podem também segregar iões bicarbonato), mas podem ser precursoras intermediárias das células principais. Ficam situadas, essencialmente, entre as células parietais no istmo e no colo das glândulas estomacais (Fig.11) (Gartner e Hiatt, 2007; Mills e Shivdasani, 2011).

Estas células, ligeiramente menores que as superficiais, têm um formato irregular, e semelhantes às células de revestimento superficial, apresentando um extenso citoplasma basófilo apical com grânulos de secreção e um núcleo basalmente localizado. No entanto elas são distorcidas devido à pressão exercida pelas células vizinhas. Contêm um GA e um RER bem desenvolvidos. As suas mitocôndrias estão localizadas principalmente na região basal da célula. O citoplasma apical é preenchido por grânulos de secreção que contêm um produto de secreção homogêneo, que difere do muco sintetizado pelas células de revestimento superficial. Este muco é ligeiramente mais solúvel, e funciona como lubrificador do conteúdo gástrico, libertado após indução pela estimulação vagal. As membranas laterais das células mucosas do colo formam zónulas de oclusão e zónulas de adesão com as células vizinhas (Fig. 13) (Zhang, 2001; Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007; Mills e Shivdasani, 2011).

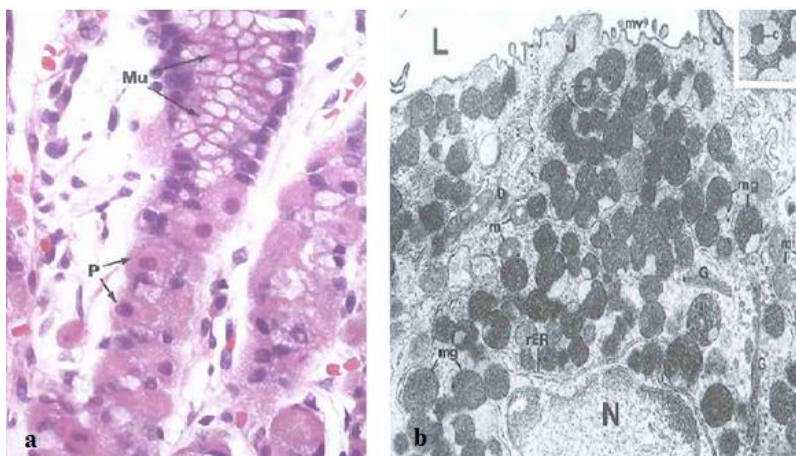


Fig. 13. a) Fotomicrografia do colo e istmo de uma glândula estomacal. Mu – células mucosas do colo; P – células parietais (HE 400x) (extraído de Young *et al.*, 2007). b) Eletromicrografia de uma célula mucosa do colo. C – grânulo de secreção; D – desmossoma; G – aparelho de Golgi; J – complexo juncional; L – lúmen; m – mitocôndrias; mg grânulos mucosos; mv – microvilosidades; N – núcleo; rER – retículo endoplasmático rugoso (extraído de Gartner e Hiatt, 2007).

Adicionalmente, as glândulas pilóricas contêm um tipo distinto de células mucosas, que se encontram perto da base e que têm propriedades intermediárias entre as células principais e as mucosas do colo das glândulas estomacais. Além de produzirem muco, estas células segregam lisozima, uma importante enzima bactericida (Gartner e Hiatt, 2007; Mills e Shivdasani, 2011).

Ou seja, as células-fonte, localizadas no istmo das glândulas estomacais, diferenciam-se em três tipos de células mucosas: (1) umas que migram para a superfície, tornando-se em células epiteliais mucosas superficiais, secretoras de muco; (2) outras que, tanto

migram para o colo da glândula (possuem capacidade secretora) como, migram através do colo para a zona basal da glândula e dão origem à linhagem zimogénica; e, (3) outras (exclusivas das glândulas pilóricas) que migram também para a base da glândula e que têm propriedades mistas entre as células principais e as mucosas do colo (Mills e Shivdasani, 2011).

3. Células Principais

As células principais são células típicas secretoras de proteínas. São cilíndricas e são reconhecidas pelos seus núcleos esféricos condensados localizados próximos da base, um extenso citoplasma basal basófilo cheio de RER e GA, sendo os ribossomas responsáveis pela sua acentuada basofilia citoplasmática. Na região apical do citoplasma é possível observar numerosos grânulos de secreção eosinófilos (acidófilos) entremeados com alguns lisossomas (denominados grânulos zimogénicos). A basofilia destas células permite uma fácil identificação através da coloração HE (Fig.14) (Zhang, 2001; Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

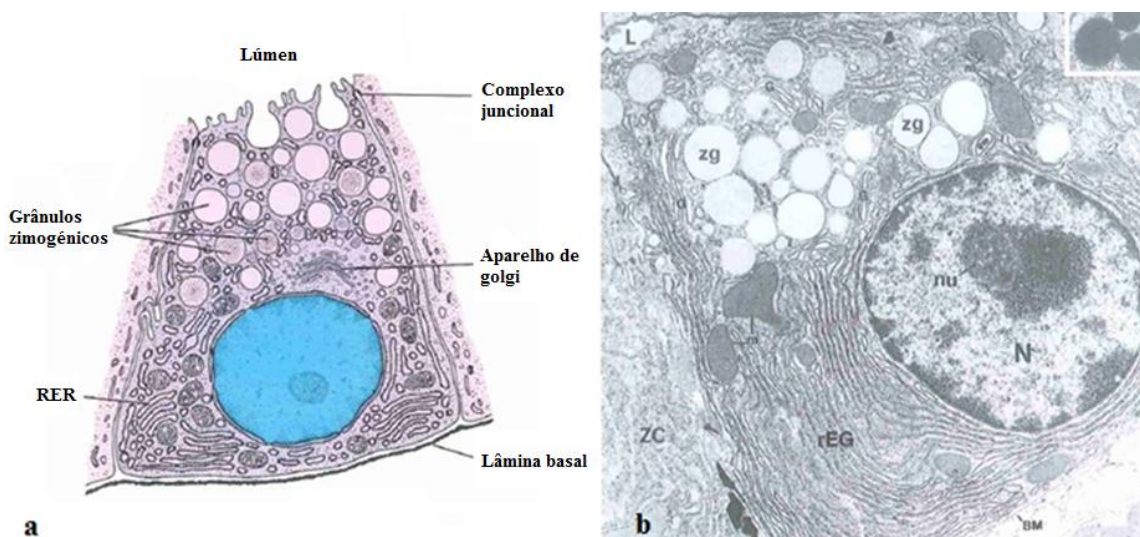


Fig. 14. a) Diagrama de uma célula principal (adaptado de Ross e Pawlina, 2005). b) Eletromicrografia de uma célula principal (11.837x). BM – membrana basal; G – aparelho de Golgi; L – lúmen; m – mitocôndrias; N – núcleo; nu – nucléolo; rER – retículo endoplasmático rugoso. ZC – célula principal; zg – grânulos zimogénicos (extraído de Gartner e Hiatt, 2007).

Estas células estão localizadas na base das glândulas estomacais, sobretudo nas glândulas fúndicas, e os seus numerosos grânulos de secreção, redondos ou ovais, contêm pepsinogénio, lipase gástrica e renina. O pepsinogénio é sintetizado pelos ribossomas associados ao RER e armazenado em numerosos grânulos de secreção

localizados no citoplasma apical, próximo da superfície luminal. Este zimogénio permanece inativo até à sua chegada ao lúmen do estômago, onde é ativado, pelo baixo pH do suco gástrico, em pepsina. A exocitose do pepsinogénio é induzida por estímulos nervosos e hormonais (sobretudo a acetilcolina), sendo o nervo vago, o principal contribuinte. A ligação da secretina a recetores na membrana plasmática basal das células principais ativa um sistema de segundo mensageiro que também leva à exocitose de pepsinogénio. Na presença de ácido clorídrico na luz da glândula transforma-se em pepsina – enzima principal envolvida nas etapas iniciais da digestão de proteínas (Fig.14) (Schneeman, 2002; Yen e Wright, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

A diferenciação da linhagem das células principais resulta de um padrão espaço-temporal ordenado, em que o grau de maturação se correlaciona com a distância de migração da célula mucosa do colo a partir da célula estaminal (Bredemeyer *et al.*, 2009).

A célula mucosa do colo (progenitora da célula principal) migra através do colo da glândula estomacal em direção à base, e embora muitas das características morfológicas desta transição estejam descritas, os eventos celulares e moleculares que regulam esta diferenciação, não são bem conhecidos (Bredemeyer *et al.*, 2009).

Além disso, também as células parietais são conhecidas por influenciar a diferenciação das células principais. Quando ocorre destruição das células parietais, como por exemplo no contexto de uma inflamação crónica, as células principais maduras não se formam. Neste contexto as células parietais são necessárias para a formação terminal das células principais, assim como na manutenção das células do colo num estado indiferenciado (Bredemeyer *et al.*, 2009).

Nos seres humanos, alterações no desenvolvimento da linhagem das células principais, assim como a perda das células parietais (e consequente perda associada das células principais) estão relacionadas com a predisposição do epitélio para o desenvolvimento de cancro gástrico (Fig.10) (Bredemeyer *et al.*, 2009).

Apesar de pouco esclarecedores até ao momento, torna-se fundamental entender os mecanismos que medeiam as interações destas linhas celulares (Mills e Shivdasani, 2011).

4. Células Parietais

As células parietais encontram-se principalmente na região do colo e istmo das glândulas estomacais, sobretudo nas glândulas fúndicas, mas tendem a ser mais numerosas na parte superior e média do colo. Estas células são grandes, arredondadas e com um formato piramidal. A sua base é adjacente à lâmina basal e o seu ápice é direcionado para a luz da glândula estomacal, ou seja, projeta-se perifericamente nas paredes da glândula e, por isso, chamada de célula parietal. O seu núcleo é grande, central e esférico. Podem ser binucleadas. O citoplasma é abundante e eosinófilo, devido às numerosas mitocôndrias, que ocupam quase metade do seu citoplasma, e que são uma característica de células metabolicamente muito ativas. Os aparelhos responsáveis pela síntese de proteínas, ou seja, o RER e o GA, estão presentes (Fig.15) (Zhang, 2001; Yao e Forte, 2003; Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007).

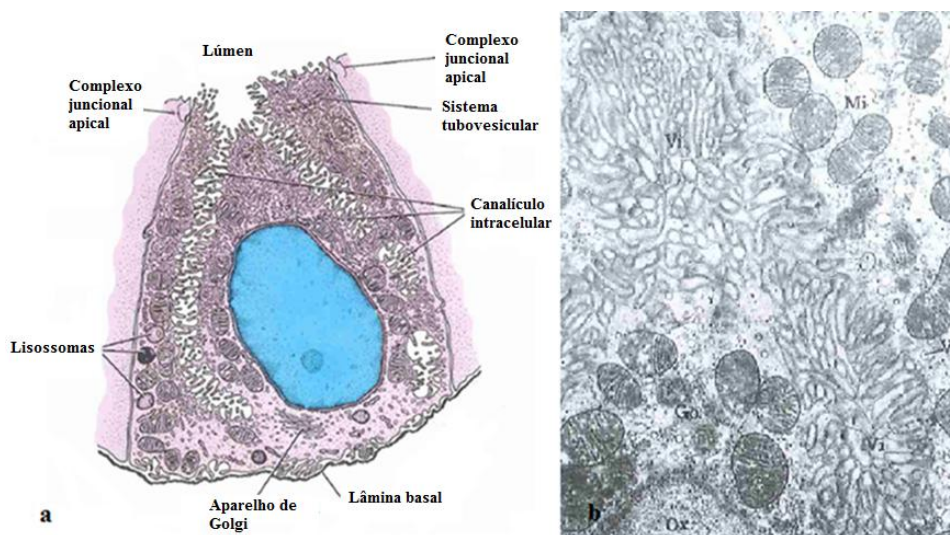


Fig. 15. a) Diagrama de uma célula parietal (adaptado de Ross e Pawlina, 2005). b) Eletromicrografia de uma célula parietal (14.000x). Go – aparelho de Golgi; Mi – mitocôndrias; Ox – núcleo de célula parietal; Ve – sistema tubovesicular; Vi – microvilosidades (canaliculos) (adaptado de Gartner e Hiatt, 2007).

Quando examinada em microscópio eletrónico de transmissão, é possível ser visto um extenso sistema intracelular canalicular que comunica com o lúmen da glândula.

Numerosas microvilosidades projetam-se da superfície dos canalículos, e um elaborado sistema de membranas tubovesiculares está presente no citoplasma adjacente ao canalículo (Fig.15_b) (Ross e Pawlina, 2006).

As células parietais são células altamente especializadas da mucosa gástrica, que têm como principal função a secreção de ácido clorídrico e fator intrínseco para o lúmen do estômago. O ácido clorídrico destrói a maioria dos organismos de origem alimentar, desnatura parcialmente as proteínas facilitando o papel das proteases, e ativa a proenzima pepsinogénio. O fator intrínseco é uma glicoproteína essencial para a absorção de vitamina B₁₂ pelo íleo terminal. A ausência deste fator resulta numa deficiência de vitamina B₁₂ com conseqüente desenvolvimento de anemia perniciosa (Nguyen *et al.*, 2004; Scheimann *et al.*, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Forte e Zhu, 2010).

A ativação da secreção ácida de ácido clorídrico nas células parietais é desencadeada por estimulação endócrina, parácrina e nervosa, e atualmente, são conhecidos três recetores que estão envolvidos nessa estimulação: (1) recetores B de colecistocinina e gastrina (CCK_B); (2) recetores H₂ de histamina e, (3) recetores muscarínicos M₃ colinérgicos (acetilcolina). Os estímulos fisiológicos incluem as hormonas gastrina, histamina, e acetilcolina, respetivamente. No entanto, as vias de ativação direta da célula parietal correspondem essencialmente à estimulação por parte das duas últimas (Yao e Forte, 2003; Lambrecht *et al.*, 2006; Forte e Zhu, 2010).

Contudo, a estimulação histaminérgica é de longe a via de ativação mais importante observada na estimulação da secreção ácida gástrica, tanto *in vivo* como *in vitro*. Já as estimulações colinérgica e gastrinérgica, apesar de poderem ser observadas *in vitro*, a magnitude do estímulo, para muitas espécies, é muito reduzida face à estimulação *in vivo*, quando comparadas com a estimulação histaminérgica, isto porque *in vivo* as células parietais estão em contacto próximo com as células ECL produtoras de histamina (Yao e Forte, 2003).

Esta hormona (histamina) é produzida, não só mas também, noutras células do organismo e é um dos transmissores conhecidos com maior importância, mediando, além da secreção de ácido gástrico, o processo inflamatório, a estimulação nervosa e as respostas imunológicas (Lindstrom *et al.*, 2001).

Existem três subtipos de receptores de histamina farmacologicamente caracterizados – os receptores H₁, H₂ e H₃. No entanto, aqueles que estão envolvidos na secreção de ácido gástrico são os do subtipo H₂, altamente expressos nas células parietais (Lindstrom *et al.*, 2001)

O principal estímulo hormonal nas células parietais é, portanto, a histamina, que se liga aos receptores H₂ da célula parietal. Daí o facto dos antagonistas dos receptores H₂, como é o caso da ranitidina, serem utilizados no tratamento da úlcera péptica pois inibem a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais (Yao e Forte, 2003; Nguyen *et al.*, 2004).

A ligação da histamina aos receptores H₂ inicia uma série de reações químicas e cascata, nas quais a sinalização mediada pelo mensageiro intracelular adenosina monofosfato cíclico (cAMP) parece ser a mais importante (Yao e Forte, 2003; Nguyen *et al.*, 2004).

Estas evidências que implicam o cAMP, como principal mensageiro intracelular da secreção de ácido clorídrico, foram descritas há mais de 50 anos. Em glândulas estomacais isoladas, foi demonstrado que a histamina eleva os níveis intracelulares de cAMP, que por sua vez leva à ativação da PKA (proteína cinase A). A ativação da PKA inicia uma cascata de eventos de fosforilação que, coletivamente desencadeiam rearranjos da membrana e do citoesqueleto dentro da célula parietal, bem como aumentam a condutividade iónica em todo o epitélio gástrico, desencadeando a translocação e inserção da bomba H⁺, K⁺-ATPase na membrana plasmática apical da célula parietal. Além disso a estimulação da secreção ácida envolve uma elevação inicial de cálcio (Ca²⁺) intracelular (Yao e Forte, 2003; Nguyen *et al.*, 2004).

A nível celular existem dois mecanismos (biológico e bioquímico) para modular a secreção de ácido gástrico nas células parietais: (4.1) o primeiro envolve o transporte de iões pela bomba H⁺, K⁺-ATPase entre os domínios de membrana. Quando transportada para os canalículos secretores apicais, a enzima (H⁺, K⁺-ATPase) é assim posicionada para bombear os iões H⁺ (Fig.17); (4.2) o segundo é o controlo da membrana apical nas condutividades dos iões potássio (K⁺) e cloro (Cl⁻). Com a estimulação das células parietais, os canais de K⁺ e Cl⁻ são ativados nas membranas apicais secretoras

resultando no fornecimento de íons K^+ e Cl^- para a secreção de ácido clorídrico (Fig.18) (Nguyen *et al.*, 2004).

4.1. A bomba H^+ , K^+ -ATPase

A célula parietal possui um extenso sistema de membranas de secreção, que compreende cerca de 50% da massa total da membrana celular, e que em resposta à apropriada estimulação, sofre uma transformação morfológica notável (Figs.16 e 17) (Nguyen *et al.*, 2004).

A sua membrana apical, rica em tubovesículas (TVs) (que são estruturas ligadas à membrana que abriga a bomba H^+ , K^+ -ATPase), quando é estimulada, transforma-se em pequenos canais – canalículos secretores – que formam microvilosidades alongadas e invaginam através da superfície da célula parietal projetando-se em todo o seu interior através de interconexões frequentes. Estas estruturas aumentam a área de superfície da membrana apical (de cinco até dez vezes) (Figs.16 e 17) (Gerbino *et al.*, 2004; Forte e Zhu, 2010).

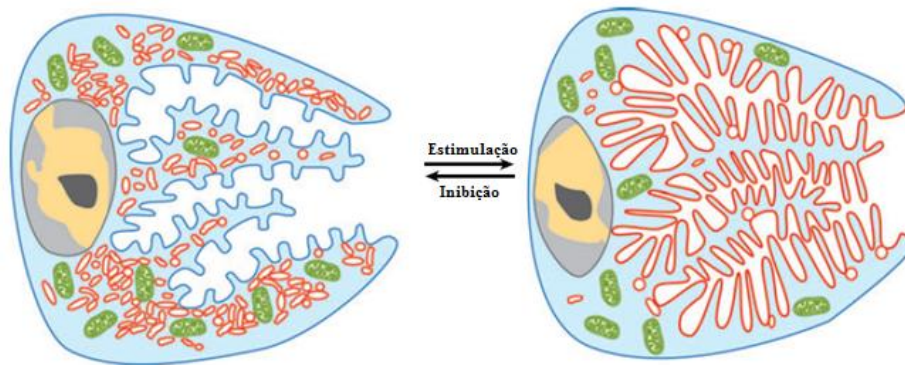


Fig. 16. Representação morfológica do comportamento da célula parietal durante a estimulação/inibição da secreção ácida (adaptado de Forte e Zhu, 2010).

Após o estímulo, grande parte da membrana secretora transforma-se novamente em tubovesículas dentro do citoplasma, funcionando assim um mecanismo prático para desativar a bomba quando o ácido clorídrico não é necessário (Forte e Zhu, 2010).

A membrana secretora das células parietais exhibe portanto duas configurações morfológicas distintas: (1) nas células parietais em repouso (não secretoras de ácido clorídrico) a maioria da membrana secretora apresenta-se como uma membrana

tubular intracitoplasmática, denominada tubovesícula; (2) durante a estimulação das células parietais, uma grande proporção das tubovesículas é transportada para a superfície apical e incorporada em canalículos secretores, que são extensões da membrana plasmática apical (Figs.16 e 17). O processo de formação de canalículos requer energia e envolve a polimerização de formas solúveis de actina e miosina em filamentos, os quais então interagem para transportar membranas a partir do sistema tubovesicular para os canalículos celulares (Yao e Forte, 2003; Nguyen *et al.*, 2004; Gartner e Hiatt, 2007).

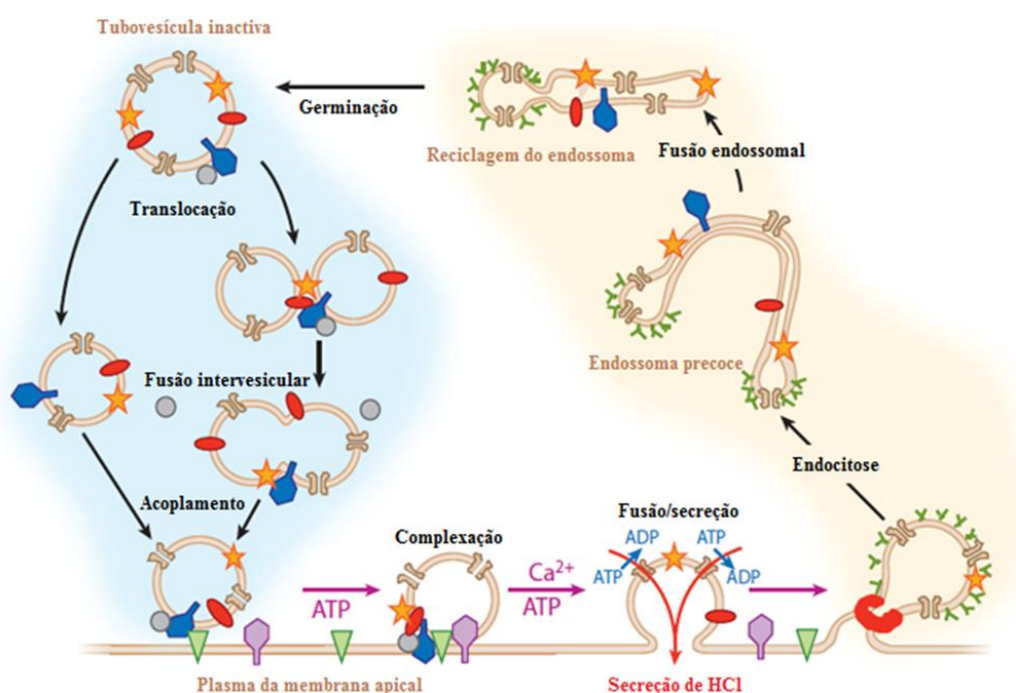


Fig. 17. Modelo esquemático da regulação do ciclo das tubovesículas na célula parietal, na entrega da bomba H^+ , K^+ -ATPase (adaptado de Forte e Zhu, 2010).

O ciclo das tubovesículas esquematizado na Fig.17 pode ser dividido nas seguintes etapas: (a) acoplamento, em que as TVs (que contêm H^+ , K^+ -ATPase e fator intrínseco) são acopladas na zona ativa da membrana-alvo. Esta etapa é definida como o contacto/interação inicial entre a membrana da vesícula e a membrana-alvo, e é mediado por proteínas específicas; (b) complexação, na qual e após o acoplamento, as TVs passam por um processo de maturação que lhes permite a fusão à membrana-alvo; (c) fusão/secreção, em que os lípidos das TVs estão preparados para se misturarem com os lípidos da membrana apical permitindo a ação da H^+ , K^+ -ATPase. A bomba de prótons começa o transporte ativo de H^+ para o lúmen da glândula, e além disso, dá-se a

exocitose do fator intrínseco contido nas TVs; (d) endocitose, em que após remoção do estímulo as regiões da membrana apical ricas em H^+ , K^+ -ATPase são recuperadas para o citoplasma; (e) fusão endossomal, na qual as TVs revestidas fundem-se com o endossoma precoce apical; (f) germinação, na qual as TVs são reformadas principalmente através da reciclagem do endossoma; (g) translocação, onde se dá a translocação das TVs (ricas em H^+ , K^+ -ATPase) de volta para a zona ativa por difusão ou através de proteínas motoras (Fig.17) (Yao e Forte, 2003; Forte e Zhu, 2010).

4.2. Condutividades iónicas na secreção de HCl

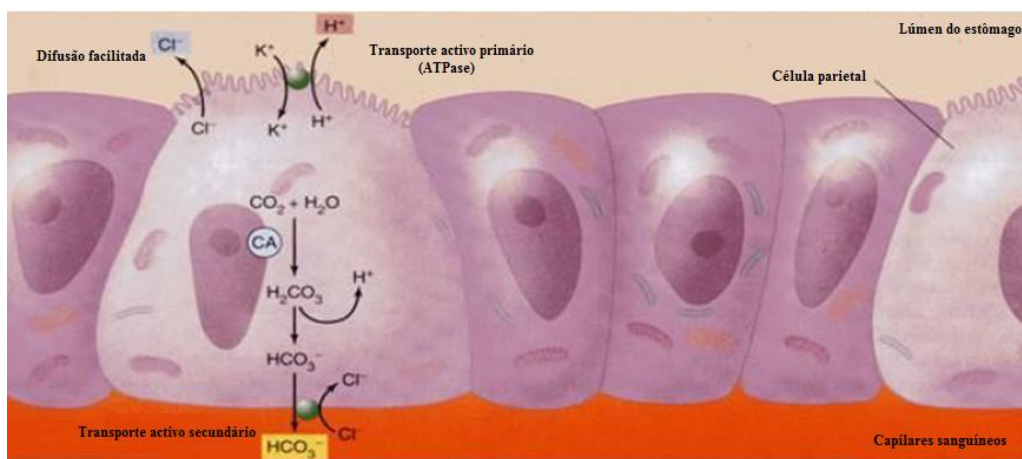


Fig. 18. Modelo esquemático da regulação da secreção de ácido clorídrico na célula parietal (adaptado de Widmaier *et al.*, 2006).

Resumidamente, o processo bioquímico da produção de HCl na célula parietal processa-se da seguinte forma: o dióxido de carbono (CO_2) proveniente do sangue entra para a célula e reage com a água (H_2O) numa reação enzimática catalisada pela anidrase carbónica, formando ácido carbónico (H_2CO_3) que se dissocia em iões hidrogénio (H^+) e iões bicarbonato (HCO_3^-) no citoplasma das células parietais. O ião HCO_3^- volta à corrente sanguínea por troca com o Cl^- e, o ião H^+ é lançado para o canalículo intracelular (para fora da célula) através da enzima H^+ , K^+ -ATPase – que utiliza adenosina trifosfato (ATP) como fonte de energia – transferindo o ião K^+ do meio extracelular para dentro da célula contra o gradiente de concentração. Proteínas carregadas utilizam o ATP como fonte de energia e bombeiam o K^+ e o Cl^- através do canalículo intracelular para fora da célula. Os iões Cl^- difundem-se com os iões H^+ carregados, e os iões K^+ são ativamente bombeados novamente para as células por troca

com os iões H^+ . Desta forma os iões K^+ são constantemente recirculados para dentro e para fora das células parietais. A água proveniente do fluído extracelular entra na célula parietal e em seguida deixa o citoplasma, entrando no canalículo intracelular (para fora da célula) como consequência do gradiente osmótico gerado pelo movimento dos iões anteriormente descritos. Este processo de transporte ativo necessita de um alto consumo de energia, para que ocorra o transporte dos iões através da membrana celular, daí o facto da presença de um enorme número de mitocôndrias no citoplasma das células parietais (Fig.18) (Seeley *et al.*, 2001; Ross e Pawlina, 2005; Gartner e Hiatt, 2007; Forte e Zhu, 2010).

5. Células Entero-endócrinas

As células entero-endócrinas (Fig.19), dispersas ao longo da mucosa gástrica, são individualmente nomeadas de acordo com a substância que elas produzem. Geralmente, um único tipo de células segrega um único agente, embora alguns tipos celulares ocasionalmente possam segregar dois agentes diferentes (Gartner e Hiatt, 2007).

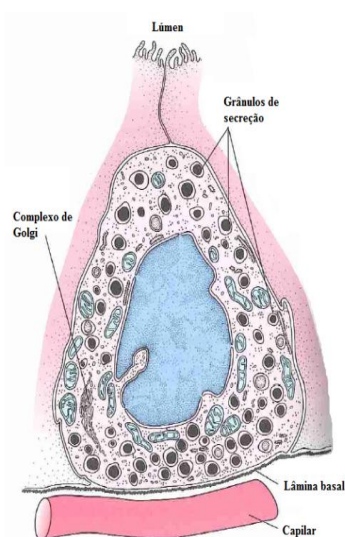


Fig. 19. Diagrama de uma célula entero-endócrina (adaptado de Ross e Pawlina, 2005).

Estudos de microestrutura revelam pequenos grânulos electro-densos ligados à membrana secretora em todo o citoplasma, em particular junto aos capilares sanguíneos. Em preparações de rotina, os grânulos estão dispersos no citoplasma e são pouco visíveis. Embora estas células sejam muitas vezes difíceis de identificar devido ao seu pequeno tamanho e falta de colorações específicas, o citoplasma claro das células

entero-endócrinas, por vezes, destaca-se das células adjacentes principais ou células parietais adjacentes, permitindo assim o seu fácil reconhecimento (Ross e Pawlina, 2006).

As células entero-endócrinas foram observadas no estômago há mais de um século atrás, tendo sido inicialmente designadas como células enterocromafins (EC), pelo facto de terem a capacidade para reduzirem sais de cromo. O agente endógeno redutor responsável pelas reações cromafins foi identificado mais tarde como a 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina). No entanto, está atualmente provado que na mucosa gástrica há a falta de 5-HT, e conseqüentemente as células não são cromafins. Estudos posteriores demonstraram a presença de um tipo celular, cuja estrutura morfológica é idêntica à das células EC, no entanto, não produzem serotonina, mas sim histamina, denominadas células tipo enterocromafins (ECL). Mais tarde, foi descoberta a hormona gastrina. Esta foi a primeira hormona péptica a ser detetada nas células epiteliais da mucosa gástrica que, depois de alguns estudos, acabou por ser associada às células G, um tipo de célula que se demonstrou ser característica das glândulas pilóricas em todas as espécies investigadas (Solcia *et al.*, 2000; Lindstrom *et al.*, 2001).

Células semelhantes às células D pancreáticas foram também presenciadas na mucosa gástrica, e que mais tarde foram caracterizadas por apresentarem e armazenarem a hormona somatostatina (Solcia *et al.*, 2000).

Além das células ECL, células G e células D, outros tipos de células endócrinas foram observados durante a investigação ultra-estrutural sistemática da mucosa gástrica, com especial referência para um tipo de células semelhantes às células pancreáticas produtoras de glucagon – as células A – designadas como células X/tipo-A (produtoras de grelina) (Solcia *et al.*, 2000).

As verdadeiras células A produtoras de glucagon estão apenas presentes no estômago de alguns mamíferos, mas não na espécie humana (com a exceção de fetos humanos, nos quais podem estar presentes). Assim, as verdadeiras células A gástricas (em certos mamíferos e fetos humanos) foram separadas das células tipo A ou células X/tipo-A, ou mais concretamente células P/D₁ (exclusivamente em humanos) como alguns autores referem (Buchan *et al.*, 1982; Solcia *et al.*, 2000; Stangel e Tachi, 2009).

Estas células mostram semelhanças ultra-estruturais com as células A pancreáticas, assim como com as células L do intestino delgado produtoras de entero-glucagon. Mais recentemente um grupo de investigadores mostrou que estas células produzem e armazenam a hormona grelina, que curiosamente tem sido também encontrada nas células A pancreáticas (Solcia *et al.*, 2000).

Na Tabela 1 estão representadas as principais células entero-endócrinas humanas, sua localização, secreção e respetiva função.

Tabela 1. Células entero-endócrinas na mucosa gástrica. * Em vários mamíferos, exceto no homem (apenas no estômago fetal); ** Restrito à mucosa pilórica em ratos (Sachs *et al.*, 1997; Solcia *et al.*, 2000; Lindstrom *et al.*, 2001; Hib, 2003; Prado *et al.*, 2004; Junqueira e Carneiro, 2005; Ross e Pawlina, 2006; Gartner e Hiatt, 2007;).

Célula	Localização	Secreção	Função
A	Corpo e fundo *	Glucagon (enteroglucagon)	Estimula a glicogenólise pelos hepatócitos, elevando assim os níveis de glicose no sangue
D	Antro e fundo	Somatostatina	Inibe a libertação de hormonas pelas células entero-endócrinas da sua vizinhança (inibe a secreção de HCl)
EC	Antro **	Serotonina	Aumenta o movimento peristáltico do tubo digestivo
ECL	Corpo e fundo	Histamina	Estimula a secreção de HCl
G	Antro	Gastrina	Estimula a secreção de HCl, a motilidade gástrica (especialmente a contração da região pilórica e o relaxamento do esfíncter pilórico, regulando assim o esvaziamento gástrico) e a proliferação das células no corpo do estômago
X/tipo-A	Corpo, antro e fundo	Grelina	Aumenta a secreção de hormonas de crescimento e estimula a regulação da ingestão de alimentos e balanço energético

Todas as células entero-endócrinas libertam o seu produto na superfície basal, em direção à lâmina basal. As suas substâncias podem percorrer pequenas distâncias no tecido intersticial para agirem nas células-alvo da sua vizinhança (libertação parácrina), ou então entram na circulação sanguínea e percorrem distâncias maiores para atingirem a célula-alvo (libertação endócrina) (Gartner e Hiatt, 2007).

5.1. Células ECL

As células ECL (Fig.20) estão localizadas essencialmente na região fúndica do estômago, e são as principais células entero-endócrinas da mucosa gástrica. A sua principal função é regulação da secreção de ácido gástrico pela célula parietal, mas também facilitam a secreção de outras células entero-endócrinas. Além disso, intervêm nos processos anti-inflamatórios locais, bem como no crescimento e diferenciação celular do epitélio gástrico (Lambrecht *et al.*, 2006).

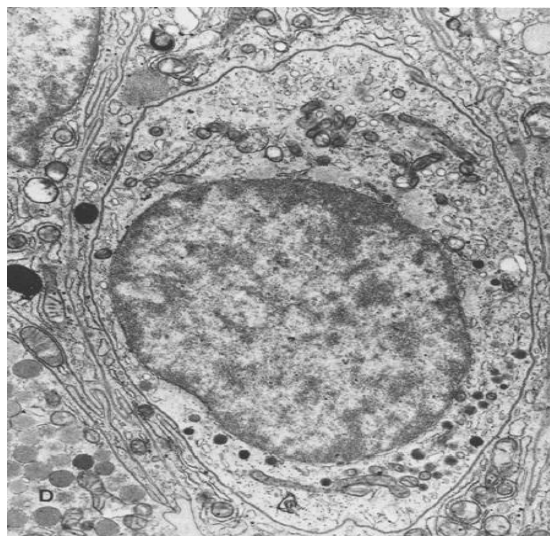


Fig. 20. Eletromicrografia de uma célula ECL localizada no corpo do estômago (18.000x). D – porção de uma célula D vizinha (extraída de extraída de Rubin, 1972).

As células ECL operam dentro do contexto da glândula estomacal e, recebem os sinais da circulação do ENS e das células do meio circundante (Lindstrom *et al.*, 2001).

O principal mediador segregado pelas células ECL na regulação da secreção ácida é então a hormona histamina. A ativação da secreção de histamina requer uma sinalização específica, que é dependente de um recetor de distribuição distinto nas células ECL (Fig.21).

A transformação do aminoácido histidina (presente nas células ECL) em histamina é realizada através da descarboxilação da enzima histidina descarboxilase (HDC) presente em altas concentrações nas células ECL (Fig.21). Associado a este processo está o aumento dos níveis de mRNA, o que indica a ativação da transcrição/tradução de genes (Sachs *et al.*, 1997).

Não se sabe se o aumento da transcrição da HDC depende em parte da libertação de histamina, ou se este aumento é devido ao efeito direto da estimulação dos recetores específicos presentes células ECL e sinalização consequente via elevação de Ca^{2+} intracelular. No entanto, sabe-se que o gene da HDC contém vários elementos de resposta ao cálcio, portanto, é possível que este aumento da transcrição seja um efeito da elevação do Ca^{2+} intracelular (Sachs et al., 1997).

A histamina, assim sintetizada, é armazenada em vesículas secretoras especializadas através dos transportadores vesiculares de monoamina do subtipo 2 (VMAT₂) expressos nas células ECL. O gradiente de prótons conduzido pelo VMAT₂ na captação de histamina é gerado através de várias subunidades de ATPase do tipo V, as quais são também expressas nas células ECL (Lambrecht et al., 2006).

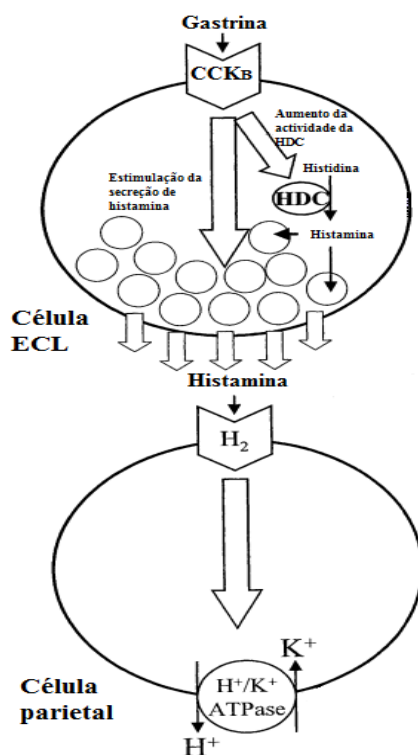


Fig. 21. Esquema que ilustra a ação da gastrina na célula ECL de histamina e consequentemente, a ação da histamina na célula parietal durante a secreção ácida (adaptado de Lindstrom et al., 2001).

Além dos genes marcadores mais conhecidos na literatura por estarem presentes nas células ECL, incluindo a HDC e o VMAT₂, estão também presentes os recetores CCK_B de gastrina (recetores específicos das células ECL citados anteriormente) (Fig.21), os

recetores tipo 2 de somatostatina (SSTR₂), e os recetores Gal₁ de galanina (Lambrecht *et al.*, 2006).

A estimulação gastrinérgica (pela hormona gastrina) nas células ECL (através da ativação dos seus recetores específicos – CCK_B – localizados à sua superfície) é a principal via de secreção de histamina. Esta depois de libertada atinge as células parietais por difusão ou transporte capilar ligando-se aos seus recetores H₂, estimulando as células parietais a segregar ácido clorídrico (Fig.21) (Sachs *et al.*, 1997; ; Lindstrom *et al.*, 2001).

As células ECL têm sido extensivamente estudadas na última década. Uma descoberta inesperada no isolamento destas células foi a deteção da presença e atividade do recetor PAC₁ do PACAP e a ausência de recetores colinérgicos, indicando que é o PACAP e não a acetilcolina, o mediador da regulação nervosa da função das células ECL na estimulação da secreção ácida. Os agonistas simpáticos, adrenalina, isoprenalina e terbutalina, também estimulam a secreção de ácido gástrico pela ativação de um recetor do subtipo β adrenérgico presente nas células ECL, para a libertação de histamina (Fig. 26) (Lambrecht *et al.*, 2006).

Além disso, também o ácido γ-aminobutírico (GABA) foi descrito para estimular a mobilização de histamina a partir das células ECL (Fig.26) (Lindstrom *et al.*, 2001).

As conhecidas vias inibitórias nas células ECL, dentro do contexto da secreção ácida, por via da libertação de histamina, são mediadas pela hormona somatostatina e pelo neuropéptido galanina, através da estimulação dos recetores SSTR₂ e Gal₁, respectivamente, presentes nas células ECL (Lambrecht *et al.*, 2006).

Também a prostaglandina E₂ (PGE₂), o CGRP e o PYY inibem a mobilização de histamina nas células ECL (Lindstrom *et al.*, 2001).

Recentemente foi identificada uma expressão específica do recetor apelina – APJ-R (do neuropéptido apelina presente nas células parietais) – nas células ECL, e após análise dos resultados ponderou-se que este par neuropéptido/recetor poderia desempenhar um papel inibitório na fase periférica da secreção ácida, pois foi mostrado que a apelina inibe a elevação de Ca²⁺ intracelular na estimulação dos recetores CCK_B na célula ECL,

e da própria gastrina, mas não da histamina. Postulou-se portanto que este par representa uma regulação de feedback negativo direto das células parietais, na libertação de histamina pelas células ECL, o que não tinha sido descrito anteriormente (Lambrecht *et al.*, 2006).

A descrição de todos os genes e suas proteínas codificadas expressas na célula ECL tem sido difícil de alcançar até agora, pois apesar de serem as mais importantes, estas células representam aproximadamente apenas 2-3% da população celular gástrica fúndica, sendo difusamente distribuída ao longo do seu epitélio (Lambrecht *et al.*, 2006).

5.1.1. Células ECL, gastrina e cancro

A gastrina aumenta e estimula a proliferação e replicação das células ECL (Fig.22) (Dockray *et al.*, 2001).

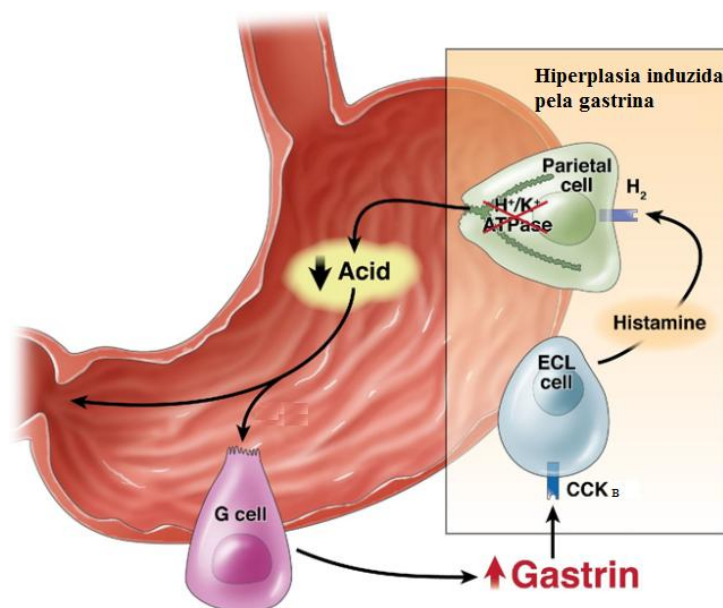


Fig. 22. A administração de PPIs resultando em hiperplasia das células ECL e desenvolvimento carcinoide no estômago (adaptado de Fourmy *et al.*, 2011).

Um dado clínico importante da célula ECL foi a descoberta de que a administração crónica de altas doses de omeprazol (inibidor da bomba de prótons – PPIs – utilizado como protetor gástrico) resulta em hiperplasia das células ECL e desenvolvimento de tumores carcinoides no estômago (Fig.22). Estudos subsequentes mostraram que esse efeito é devido exclusivamente à hipergastrinemia resultante da supressão ácida. No esófago de Barrett – metaplasia do epitélio da porção inferior do esófago que se

converte num epitélio simples cilíndrico secretor de muco – foi encontrada uma associação entre hipergastrinemia e a neoplasia avançada em pacientes cronicamente tratados com PPIs, uma vez que o uso a longo prazo desta terapia leva à desinibição das células produtoras de gastrina (células G) e conseqüentemente ao aumento de gastrina no plasma (Young *et al.*, 2007; Fourmy *et al.*, 2011).

Ou seja, em tratamentos prolongados com PPIs há uma diminuição acentuada da acidez no lúmen do estômago (devido à inibição da bomba H^+ , K^+ -ATPase), e conseqüentemente há um aumento significativo dos níveis de gastrina (pois esta é produzida quando o pH do estômago está elevado, de modo a poder repor a acidez da mucosa gástrica) (Fig.22). Por isso, e tendo em conta o efeito trófico que a gastrina apresenta nas células ECL, quando agindo em sinergia com outros fatores (de crescimento, genéticos e inflamatórios) para o desenvolvimento e progressão do cancro, existem sérias preocupações sobre os possíveis efeitos adversos (hipergastrinemia) derivados de tratamentos a longo prazo com PPIs (Sachs *et al.*, 1997; Ferrand e Wang, 2006; Fourmy *et al.*, 2011).

Estes riscos merecem uma atenção no futuro, pois o uso deste tipo de terapias anti-secretoras continua a aumentar. O possível benefício do uso de antagonistas dos recetores CCK_B para inibir a ação de gastrina como uma terapia complementar ou alternativa em várias doenças gastrointestinais para limitar os efeitos adversos dos PPIs ou para tratar cancros, deve ser considerado (Fourmy *et al.*, 2011).

No estômago, o recetor CCK_B é expresso quase que exclusivamente no fundo gástrico, e pode ser detetado tanto nas células ECL, como nas células parietais e nas células D, tendo a função de provocar a secreção de ácido gástrico e contribuir para o crescimento e diferenciação da mucosa. Um estudo recente sugere que o mRNA do recetor CCK_B pode ser encontrado no pâncreas humano normal, nas células B das ilhotas de Langerhans (Ferrand e Wang, 2006).

Porém, os recetores CCK_B (assim como os CCK_A exclusivos da colecistocinina) foram identificados, num grande número de casos, em cancros humanos, como é o caso de tumores neuro-endócrinos. Para os tumores que surgem dentro do tubo digestivo, vários estudos relataram a expressão de mRNA dos recetores CCK_B no cólon, pâncreas e

cancro gástrico. Para tumores localizados fora do tubo digestivo, é bem estabelecido que muitos dos cancros de pequenas células do pulmão e carcinomas medulares da tiroide expressam recetores CCK_B (Fourmy *et al.*, 2011)

A administração de pentagastrina tem sido utilizada por muitos anos no diagnóstico de carcinoma medular da tiroide. Uma alta proporção (> 92%) destes tumores expressa o recetor CCK_B, e há trabalhos em curso para determinar se esta pode ser uma via para a entrega de agentes anti-tumorais (Dockray, 2004).

Além disso, várias classes diferentes de antagonistas dos recetores CCK_B, incluindo derivados benzodiazepínicos, derivados do ácido glutâmico e péptidos foram desenvolvidas, e existem aplicações potenciais para esses medicamentos, tanto na terapia anti-secretora como no tratamento desses tumores que expressam recetores CCK_B (Dockray, 2004).

5.2. Células G

A célula G, situada exclusivamente nas glândulas pilóricas do antro do estômago está envolvida no processo da produção do suco pancreático, intervindo fortemente na produção de ácido clorídrico pelas células parietais, através da libertação da hormona gastrina (Fig.23) (Dockray *et al.*, 2001; Ferrand e Wang, 2006).

A gastrina é o maior estímulo da secreção ácida na circulação e, apesar de poder estimular diretamente as células parietais, a resposta ácida é mais importante pela sua ação na libertação parácrina de histamina pelas células ECL. Ou seja, a gastrina aumenta a síntese de histamina nas células ECL, induzindo a expressão da HDC, e além disso, aumenta o seu armazenamento através do aumento da expressão do VMAT₂ (Prinz *et al.*, 2003; Dockray, 2004; Forte e Zhu, 2010).

Após uma refeição, as concentrações plasmáticas de gastrina são evidentemente aumentadas através dos estímulos cefálicos, que ativam as vias eferentes vagais, com o objetivo de estimular a produção da secreção de ácido clorídrico pelas células parietais. As concentrações de gastrina aumentam especialmente na presença de aminoácidos aromáticos (essencialmente, fenilalanina – Phe – e triptofano – Try), e do neuropéptido PACAP que age indiretamente pela libertação de histamina pelas células ECL. Além

disso a distensão gástrica e o neurotransmissor GRP (em vez da acetilcolina) aumentam as concentrações séricas de gastrina. O aumento da secreção de gastrina também ocorre, pelo menos em parte, através dos efeitos diretos das citocinas pro-inflamatórias nas células G (Sachs et al., 1997; Dockray, 1999; Dockray, 2004, Lambrecht *et al.*, 2006).

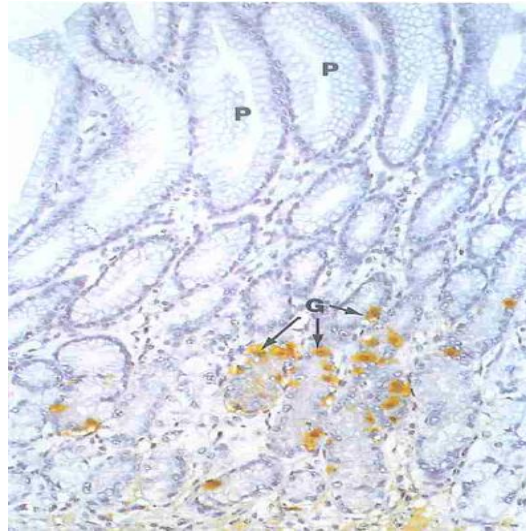


Fig. 23. Fotomicrografia de uma glândula pilórica, evidenciando as células G (encontradas principalmente no colo) que contêm grânulos de secreção de gastrina no seu citoplasma através da utilização de um anticorpo contra a gastrina numa coloração imunoperoxidase 150x. G – gastrina; P – fosseta gástrica (extraído de Young *et al.*, 2007).

Além disso, em pacientes infetados pela *H. pylori* – bactéria que infecta o antro gástrico – a produção local de amônia segregada pela bactéria para elevar o pH na vizinhança, aumenta os níveis de gastrina (Dockray, 2004).

As concentrações plasmáticas basais de gastrina nestes pacientes são portanto bastante elevadas, aproximadamente o dobro e, as respostas a uma refeição ou ao GRP podem, por isso, ser elevadas até seis vezes (Fourmy *et tal.*, 2011).

No entanto, vários estudos indicam que a *H. pylori* tem apenas efeito sobre a libertação de gastrina e nenhum efeito na libertação do GRP (Dockray *et al.*, 2001)

Tendo em conta que até 50% da população ocidental pode ser *H. pylori* positiva, os valores de referência publicados para ensaios de gastrina no plasma incluem pacientes infetados cuja concentração de gastrina pode de facto ser moderadamente elevada (Dockray, 2004).

A erradicação da *H. pylori* pode ser realizada através da administração concomitante de PPIs e antibióticos, que é normalmente eficiente no tratamento de úlceras. No entanto, pacientes que receberam a terapia de supressão ácida têm um pH intragástrico elevado, causando evidentemente uma hipergastrinemia que devido à atividade trófica da gastrina, produz grandes mudanças morfológicas na mucosa gástrica (Fourmy *et al.*, 2011).

O papel da hormona gástrica gastrina foi reconhecido pela primeira vez em 1905, pelo fisiologista John Sydney Edkins, que identificou uma hormona responsável pela secreção de ácido gástrico, a que chamou secretina gástrica ou gastrina (Dockray *et al.*, 2001; Ferrand e Wang, 2006).

Sessenta anos mais tarde, Gregory e Tracy (1964) identificaram e caracterizaram a gastrina quimicamente como: G17 e G34 (gastrina com 17 e 34 resíduos de aminoácidos respetivamente) e, num estudo da relação estrutura/atividade demonstraram que a atividade secretora da gastrina é principalmente contida no seu tetrapéptido COOH-terminal amidado (Fig.24) (Fourmy *et al.*, 2011).

As gastrinas amidadas (G-NH₂) (Fig.24) são consideradas geralmente como as “gastrinas biologicamente ativas”, exercendo o seu efeito através da ligação aos recetores CCK_B (Fourmy *et al.*, 2011).

As G-NH₂ e os recetores CCK_B são reconhecidos por desempenharem um papel fundamental na fisiologia gástrica, estimulando a secreção de ácido gástrico e a manutenção da homeóstase da linhagem das células gástricas. No entanto, ambos têm vindo a ser identificado em diversos tipos de cancros humanos, tanto dentro como fora do tubo digestivo. Um exemplo disso é a constatação da sua presença no adenocarcinoma do pâncreas (Dockray, 2004; Fourmy *et al.*, 2011).

Este papel que a gastrina apresenta na proliferação celular epitelial, que por sua vez está envolvido em diversos mecanismos de carcinogénese, há muito anos que é conhecido e relatado (Fourmy *et al.*, 2011).

Durante a década de 1970, o desenvolvimento de testes de radioimunoensaio (RIA), método através do qual se usam anticorpos para quantificar antigénios correspondentes

num determinado concentrado celular, foi utilizado nos péptidos amidados de gastrina e elucidou a natureza da síndrome de Zollinger-Ellison, mais tarde renomeada como a síndrome de gastrinoma. Estas observações estabeleceram uma primeira ligação entre a gastrina e a doença (Ferrand e Wang, 2006).

A determinação de gastrina plasmática por RIA tem sido utilizada no diagnóstico de gastrinoma há mais de 30 anos e, continua a ser a mais importante aplicação clínica destes ensaios. Estima-se que os gastrinomas ocorram em aproximadamente um paciente por milhão da população por ano (Dockray, 2004).

5.2.1. Gastrina, seus intermediários e cancro

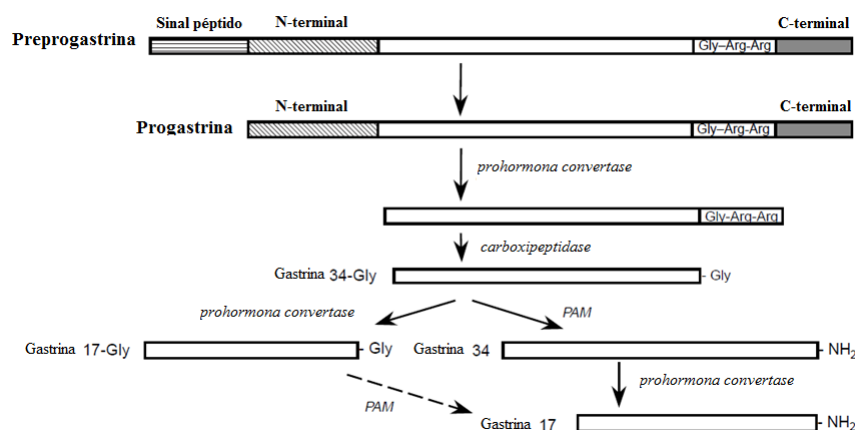


Fig. 24. Representação esquemática da gastrina amidada e seus precursores ou intermediários de processamento (adaptado de Dockray, 2004).

A gastrina é segregada em resposta a estímulos, tanto no lado luminal como basolateral das células G e células endócrinas do intestino. O gene gastrina consiste em três exões e codifica 101 péptidos precursores com um sinal péptido N-terminal. O sinal péptico de preprogastrina é rapidamente removido durante a translação para gerar progastrina (Pro-G), que é clivada pela prohormona convertase e pela carboxipeptidase E para gerar G-gly (gastrina COOH-terminal, com glicina) (G34Gly, G17Gly). Estas são convertidas nos seus correspondentes péptidos COOH-terminais amidados (G-NH₂) pela PAM (monooxigenase amidante de peptidil-glicina) (Fig.24) (Dockray *et al.*, 2001; Dockray, 2004).

O papel da hormona gastrina na secreção ácida é hoje em dia bem definido, e estudos mais recentes têm implicado a presença das suas várias isoformas no cancro. Avanços importantes na última década têm incluído o reconhecimento da atividade biológica dos seus produtos intermediários de processamento em vários tipos de cancros, como é o caso da Pro-G e da G-Gly (Ferrand e Wang, 2006).

Em 1994 foi mostrado pela primeira vez que o péptido precursor de gastrina, a G-Gly, previamente pensado por ser um intermediário inativo, era capaz de induzir a proliferação celular através de um recetor distinto mas específico e, mais tarde as investigações demonstraram a atividade da Pro-G também (Ferrand e Wang, 2006).

Ficou também claro que o péptido que dá origem ao precursor da gastrina, a preprogastrina que já havia sido considerado também como um intermediário da biossíntese biologicamente inativo, parece ter agora os seus próprios espectros de atividade (Dockray *et al.*, 2001).

Após estas descobertas, altas concentrações destes péptidos de gastrina e outros intermediários de processamento foram presenciados no sangue do cancro colo-rectal de vários pacientes, levantando assim a questões de potencial interesse clínico (Fourmy *et al.*, 2011).

Altas concentrações de Pro-G e G-Gly têm sido observadas em tumores do cólon e no sangue de pacientes com carcinoma colo-rectal. Estes precursores representam 9-10% dos péptidos de gastrina produzidos pelo tumor do cólon e são encontrados em 80 a 90% dos pólipos colo-rectais em humanos (Ferrand e Wang, 2006).

Além de cancro colo-rectal, a gastrina, e/ou seus intermediários parecem ser também bem expressos em vários outros tumores sólidos epiteliais, incluindo o cancro gástrico, pancreático, pulmonar e do ovário (Ferrand e Wang, 2006).

Em conclusão, os derivados pépticos, principalmente a Pro-G e a G-Gly têm sido fortemente ligados ao desenvolvimento de adenocarcinomas de vários tipos. Estudos recentes têm apoiado a ideia de que o gene gastrina é um alvo a jusante de várias vias oncogénicas, como o Wnt – conhecido por ser ativo no desenvolvimento de cancro. O

aumento da expressão de gastrina incompletamente processada é comum nas linhas de células cancerígenas e de tumores primários (Ferrand e Wang, 2006).

5.3. Células D

As células D no estômago estão localizadas tanto no fundo como no antro gástrico e, a libertação da hormona somatostatina é aqui conhecida por ser o principal inibidor péptico da secreção de ácido gástrico com vários alvos celulares distintos, tais como a célula G, a célula ECL e também, mas com menor expressão, na célula parietal. Ela inibe de forma parácrina a libertação de todas as hormonas gástricas (Fig.25) (Sachs et al., 1997).

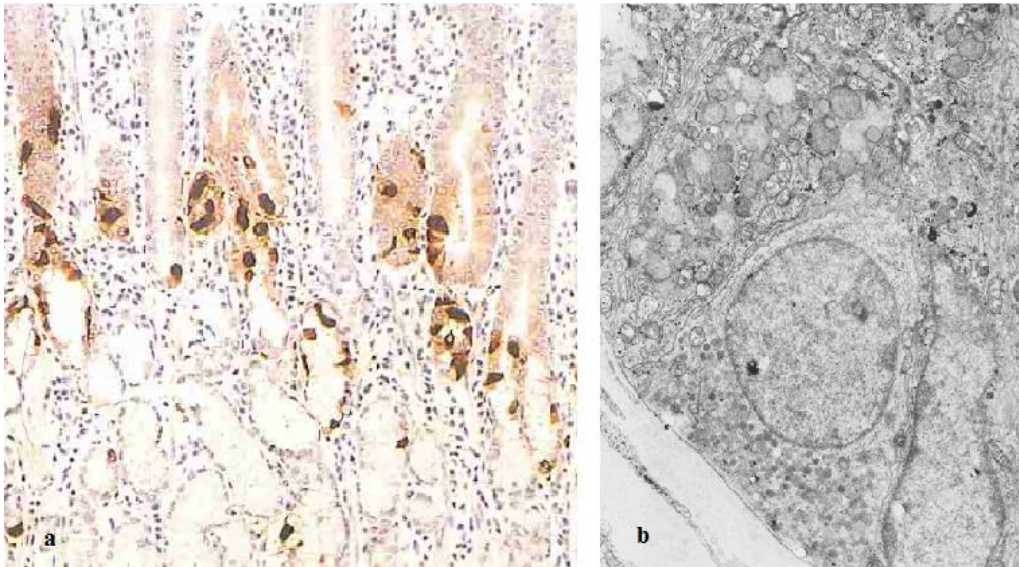


Fig. 25. a) Fotomicrografia de uma glândula pilórica, evidenciando as células D (coradas) numerosas na região do colo (extraído de Stevens e Lowe, 1995). b) Eletromicrografia de uma célula D da glândula pilórica (11.000x) (extraída de Rubin, 1972).

A somatostatina atua através de cinco subtipos de recetores (SSTR₁ a SSTR₅) observados em vários tecidos do organismo. A conhecida via inibitória da secreção de ácido gástrico, mediada pela somatostatina presente nas células D, é realizada através da sua ligação aos recetores SSTR₂, o subtipo de recetores presentes nas células G, ECL, parietais, e nos neurónios do plexo mioentérico, inibindo tanto a libertação de histamina como a sinalização de cálcio (Lambrecht *et al.*, 2006; Kelly *et al.*, 2010).

No caso das células ECL, a somatostatina além de inibir a libertação de histamina, inibe também a sinalização de cálcio (Sachs et al., 1997).

No antro gástrico a acidez do lúmen é pensada para estimular a libertação de somatostatina, a fim de inibir a libertação de gastrina a partir da célula G. Na região fúndica a célula D é estimulada pela gastrina e por uma variedade de agentes péptidos neuro-humorais, como a CCK, a acetilcolina, a noradrenalina, o VIP, o CGRP, entre outros. Já as citocinas pro-inflamatórias parecem inibir a função das células D (Sachs *et al.*, 1997; Dockray, 1999, Lambrecht *et al.*, 2006).

A acetilcolina nas células D regula negativamente a libertação de somatostatina e a sinalização de cálcio, o que sugere que o recetor M₂ ou M₄ está presente nas células D, em contraste com os recetores M₁, M₃, ou M₅ presentes noutras células gástricas (Kelly *et al.*, 2010).

Em contraste com a célula ECL, a célula D responde à estimulação dos recetores CCK_B de gastrina e também dos recetores CCK_A de colecistocinina, indicando que a hormona colecistocinina desempenha um papel importante na inibição da libertação de histamina fúndica nas células ECL, enquanto a gastrina exerce um controle de feedback sobre a célula D antral (Sachs *et al.*, 1997).

5.4. Células X/tipo-A

As células X/tipo-A produtoras de grelina (hormona peptídica de 28 aminoácidos) representam uma grande população de células entero-endócrinas (cerca de 20% das células endócrinas das glândulas estomacais). Antes da descoberta da grelina, a hormona libertada a partir destas células era desconhecida, pelo que atualmente as células X/tipo-A podem também ser designadas, segundo alguns autores, por células grl (Pate *et al.*, 2000; St-Pierre *et al.*, 2003; Prado *et al.*, 2004).

Estas células são arredondadas ou ovais, compactas e com grânulos electro-densos. São células isoladas, ou seja, não têm nenhuma continuidade com o lúmen e estão intimamente associadas com as redes de capilares, permitindo assim a entrada de grelina na corrente sanguínea exercendo uma ação endócrina clássica (Pate *et al.*, 2000; St-Pierre *et al.*, 2003).

As células de grelina são encontradas principalmente nas glândulas fúndicas e raramente nas glândulas pilóricas, cardíacas e intestino delgado. A sua expressão não é

restrita ao trato gastrointestinal, estando também presentes (possivelmente em menores quantidades) no hipotálamo, hipófise, coração, rim, células do sistema imunológico, e na placenta. No entanto, pouco se sabe acerca da sua expressão e função noutros tecidos (Pate *et al.*, 2000; St-Pierre *et al.*, 2003; Prado *et al.*, 2004).

A expressão de grelina nas ilhotas do pâncreas humano permanece controversa, pois tem sido variavelmente relatada como fazendo parte das células A ou B ou num único tipo de células das ilhotas de Langerhans. A sua função dentro das ilhotas também é desconhecida, podendo ter um papel na regulação parácrina da secreção de insulina (Prado *et al.*, 2004).

Curiosamente, o pâncreas normal do rato contém uma pequena população de células produtoras de grelina, que definem uma nova população de células das ilhotas de Langerhans – as células E (Prado *et al.*, 2004).

O estômago é portanto a principal fonte de circulação da grelina, que é libertada na corrente sanguínea para exercer uma potente atividade na libertação de hormona de crescimento e nas ações de promoção do apetite, na regulação da função digestiva e do balanço energético (Pate *et al.*, 2000; St-Pierre *et al.*, 2003; Stangel e Tachi, 2009).

A injeção intravenosa de grelina em ratos aumenta a amplitude da motilidade gástrica. A secreção de ácido gástrico é também estimulada pela hormona grelina. Os níveis circulantes de grelina estão correlacionados com o esvaziamento gástrico em seres humanos, e a administração de grelina acelera o esvaziamento gástrico de alimentos sólido e líquidos em ratos (St-Pierre *et al.*, 2003).

Estes avanços recentes colocam as células X/tipo-A gástricas no centro das atenções para a expressão de péptidos capazes de estimular a ingestão e repressão de alimentos.

Por outro lado, outros péptidos com origem noutras células endócrinas gastrointestinais – CCK, PYY, oxintomodulina (OXM), e o péptido glucagon tipo 1 (GLP-1) – estão envolvidos na inibição da ingestão de alimentos, no entanto, não serão abordados no presente trabalho, uma vez que são produzidos principalmente fora do estômago (Stangel e Tachi, 2009).

IV. Modelo neuro-endócrino da regulação da secreção gástrica

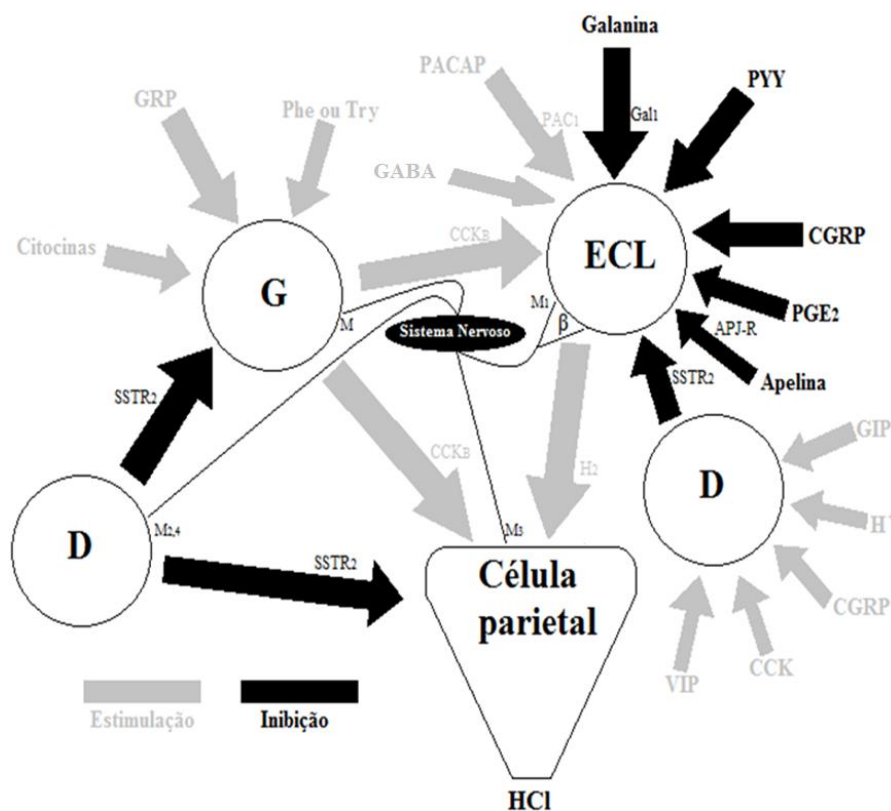


Fig. 26. Esquema que ilustra algumas das vias importantes da regulação da secreção ácida nas células parietais, nas células ECL, nas células G e nas células D (adaptado de Sachs *et al.*, 1997).

Apesar de ser mais conveniente estudar os mecanismos do ANS separadamente dos sistemas endócrino e parácrino, torna-se essencial compreender que eles não funcionam separadamente, mas sim como um todo no contexto da secreção gástrica. A regulação da função gástrica pode ser dividida em três mecanismos fundamentais: estimulação nervosa, estimulação gastrinérgica e estimulação histaminérgica (Sachs *et al.*, 1997; Scheimann *et al.*, 2006).

A estimulação nervosa proveniente do cérebro ou do estômago é a etapa inicial da secreção gástrica. Neste processo os sinais vindos do estômago são: os reflexos vagovagais longos transmitidos até ao cérebro e daí até ao estômago através do nervo vago; e os reflexos curtos que se localizam no ENS. Estes reflexos são desencadeados através dos estímulos provenientes das refeições, da própria distensão gástrica e de elementos químicos, como aminoácidos, péptidos e ácido clorídrico. O neurotransmissor neurócrino envolvido nestes mecanismos é a acetilcolina (que atua

nos recetores muscarínicos), com a exceção do GRP e do PACAP, que substituem a acetilcolina nas células G e ECL respetivamente. A acetilcolina poderá também mediar a estimulação dos recetores destas células, no entanto, através de um plano secundário (Fig.26) (Sachs *et al.*, 1997; Dockray, 1999; Dockray, 2004; Lambrecht *et al.*, 2006).

Na estimulação gastrinérgica os estímulos nervosos locais ou vagais aumentam a libertação de gastrina pelas células G antrais, que de uma forma endócrina (através da circulação) atinge e estimula os recetores CCK_B de gastrina na célula ECL, aumentando a libertação de histamina. No entanto, apesar dos recetores CCK_B estarem também expressos nas células parietais, estudos na mucosa gástrica demonstraram que a o papel da gastrina na secreção gástrica deve-se essencialmente à estimulação dos recetores das células ECL na libertação de histamina. A estimulação dos recetores CCK_B aumenta a concentração de Ca²⁺ intracelular (Fig.26) (Sachs *et al.*, 1997; Yao e Forte, 2003; Nguyen *et al.*, 2004).

A estimulação histaminérgica é a principal via de secreção de ácido clorídrico. É realizada através da libertação da hormona parácrina histamina pelas células ECL, que se liga aos recetores H₂ de histamina presentes nas células parietais (parece ser o único meio de elevar a concentração do mensageiro intracelular cAMP), estimulando a produção de ácido clorídrico (Fig.26) (Sachs *et al.*, 1997; Yao e Forte, 2003; Nguyen *et al.*, 2004).

Ou seja, nenhum destes três mediadores atua de forma isolada, antes pelo contrário, os efeitos de uns potenciam a libertação e a atuação dos outros, e vice-versa (Sachs *et al.*, 1997).

As conhecidas vias de inibição da secreção gástrica são realizadas através de vários mecanismos, incluindo o próprio aumento da concentração ácida no lúmen do estômago, assim como a libertação da hormona parácrina somatostatina pelas células D, que realiza o seu efeito ligando-se aos recetores SSTR₂ presentes nas células parietais, G e ECL. Além disso uma variedade de outros agentes hormonais contribui para a inibição da secreção gástrica, como é o caso secretina, da CCK, do GIP e do VIP (Fig.26) (Sachs *et al.*, 1997; Lambrecht *et al.*, 2006; Kelly *et al.*, 2010).

V. Conclusão

A complexa multidisciplinaridade da organização estrutural das diferentes linhagens celulares que compõem a superfície interna do tubo digestivo traduz-se num processo que globalmente está orientado num único sentido – a quebra mecânica e química dos alimentos para posterior absorção dos monómeros pelo organismo (Young *et al.*, 2007).

Durante este percurso, as linhagens celulares da mucosa gástrica (que têm origem nas células estaminais somáticas – células-fonte), não desprezando evidentemente as restantes ao longo do tubo digestivo, assumem um papel preponderante na preparação de um fluído denso e ácido – o quimo – que é formado graças à intervenção conjunta das células que a constituem (Seeley *et al.*, 2001; Scheimann *et al.*, 2006; Gartner e Hiatt, 2007; Young *et al.*, 2007; Mills e Shivdasani, 2011; Neal *et al.*, 2011).

As células parietais segregam ácido clorídrico e fator intrínseco (glicoproteína essencial para a absorção de vitamina B₁₂). O ácido clorídrico desnatura parcialmente as proteínas facilitando o papel das protéases, e ativa a proenzima pepsinogénio. O polipéptido pepsinogénio contido nos numerosos grânulos de secreção, localizados próximo da superfície luminal das células principais (provenientes da diferenciação das suas precursoras intermediárias – células mucosas do colo) na presença de ácido clorídrico conduz à formação de pepsina (Yao e Forte, 2003; Bredemeyer *et al.*, 2009; Mills e Shivdasani, 2011)

Também as células mucosas têm um papel indispensável neste processamento pois os seus grânulos de mucinogénio apicais garantem a formação do fluído denso/viscoso e além disso protegem a mucosa gástrica da acentuada acidez provocada pela aumento da concentração de ácido clorídrico (Mills e Shivdasani, 2011).

Contudo, existe um distinto amplo grupo de células que atuam como um complemento fulcral no contexto da secreção ácida – as células enteroendócrinas. São elas as células ECL (que têm como principal função a regulação da secreção de ácido gástrico pelas células parietais), as células G (que produzem e libertam a hormona gastrina que estimula a formação da hormona histamina pelas células ECL e esta por sua vez atua na libertação de ácido clorídrico pelas células parietais), as células D (que inibem a libertação de todas as hormonas gástricas, pela via parácrina) e as células X/tipo-A (que

libertam a hormona grelina envolvida na estimulação da ingestão e repressão de alimentos, e possivelmente na regulação parácrina da secreção de insulina) (Sachs et al., 1997; Dockray, 1999; Pate *et al.*, 2000; Dockray *et al.*, 2001; Lindstrom *et al.*, 2001; Dockray, 2004; Prinz *et al.*, 2003; St-Pierre *et al.*, 2003; Lambrecht *et al.*, 2006; Kelly *et al.*, 2010).

Tem-se vindo a constatar que o elevado grau de diferenciação destas linhagens celulares contribui para o aparecimento de padrões anormais de crescimento, que resulta no desenvolvimento de algumas patologias gástricas como é o caso do cancro gástrico (Fourmy *et al.*, 2011; Neal *et al.*, 2011).

Contudo, e contrariamente ao que seria expectável, pois trata-se do conhecimento sobre a funcionalidade de uma estrutura humana, muito ainda há por estudar e conhecer.

Bibliografia

- Bredemeyer AJ, Geahlen JH, Weis VG, Huh WJ, Zinselmeyer BH, Srivatsan S, Miller MJ, Shaw AS, Mills JC (2009) The gastric epithelial progenitor cell niche and differentiation of the zymogenic (chief) cell lineage. *Developmental Biology* 325: 211-224.
- Buchan AMJ, Bryant MG, Stein BA, Gregor M, Ghatei MA, Morris JF, Bloom SR, Polak JM (1982) Pancreatic glucagon in human foetal stomach. *Histochemistry* 74: 515-520.
- Ding X, Kaminsky LS (2003) Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 43: 149-173.
- Dockray GJ (1999) Gastrin and gastric epithelial physiology. *Journal of Physiology* 518.2: 314-324.
- Dockray GJ (2004) Gastrin. *Clinical endocrinology and metabolism* 18: 555-568.
- Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T (2001) The Gastrins: their production and biological activities. *Annual Review of Physiology* 63: 119-139.
- Ferrand A, Wang TC (2006) Gastrin and cancer: a review. *Cancer Letters* 238: 15-29.
- Forte JG, Zhu L (2010) Apical recycling of the gastric parietal cell H, K-ATPase. *Annual Review of Physiology* 72: 272-296.
- Fourmy D, Gigoux V, Reubi JC (2011) Gastrin in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 141: 814-818.
- Fox SI (2006) *Human Physiology*. 9th Edition. New York. McGraw-Hill.
- Gartner LP, Hiatt JL (2007) *Tratado de Histologia em cores*. 3.^a Edição. Rio de Janeiro. Elsevier.

Gerbino A, Hofer AM, McKay B, Lau BW, Soybel DI (2004) Divalent cations regulate acidity within the lumen and tubulovesicle compartment of gastric parietal cells. *Gastroenterology* 126: 182-195.

Gregory RA, Tracy HJ (1964) The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* 5: 107-117.

Hib J (2003) *Di Fiore – Histologia – Texto e Atlas*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.

Horowitz B, Ward SM, Sanders KM (1999) Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. *Annual Review of Physiology* 61: 19-43.

Junqueira LC, Carneiro J (2005) *Basic Histology Text and Atlas* 11th Edition. McGraw-Hill Medical.

Kelly C, Flatt PR, McCleanaghan NH (2010) Cell-to-cell communication and cellular environment alter the somatostatin status of delta cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 399: 162-166.

Lambrecht NWG, Yakubov I, Zer C, Sachs G (2006) Transcriptomes of purified gastric ECL and parietal cells: identification of a novel pathway regulating acid secretion. *Physiological Genomics* 25: 153-165.

Lindstrom E, Chen D, Norlén P, Andersson K, Hakanson R (2001) Control of gastric acid secretion: the gastrin-ECL cell-parietal cell axis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 128: 505-514.

Maldonado-Contreras AL, McCormick BA (2011) Intestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell and Tissue Research* 343: 5-12.

Mills JC, Shivdasani RA (2011) Gastric epithelial stem cells. *Gastroenterology* 140: 412-424.

Mills JC, Syder AJ, Hong CV, Guruge JL, Raaii F, Gordon JI (2001) A molecular profile of the mouse gastric parietal cell with and without exposure to helicobacter pylori. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 13687-13692.

Neal MD, Richardson WM, Sodhi CP, Russo A, Hackam DJ (2011) Intestinal stem cells and their roles during mucosal injury and repair. *Journal of Surgical Research* 167: 1-8.

Nezami BG, Srinivasan S (2010) Enteric nervous system in the small intestine: pathophysiology and clinical implications. *Current Gastroenterology Reports* 12: 385-365.

Nguyen NV, Gleeson PA, Courtois-Courty N, Caplan MJ, Van Driel IR (2004) Gastric parietal cell acid secretion in mice can be regulated independently of H, K-ATPase endocytosis. *Gastroenterology* 127: 145-154.

Pate Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* Vol. 141, No. 11.

Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L (2004) Ghrelin cells replace insulin-producing β cells in two mouse models of pancreas development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 101(9): 2924-2929.

Prinz C, Zanner R, Gratzl M (2003) Physiology of gastric enterochromaffin-like cells. *Annual Review of Physiology* 65: 371-382.

Ratcliffe EM (2011) Molecular development of the extrinsic sensory innervation of the gastrointestinal tract. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 161: 1-5.

Ross MH, Pawlina W (2006) *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Ross MH, Romrell LJ (1993) *Histologia - Texto e Atlas*. 2.^a Edição. São Paulo. Panamericana.

Rubin W (1972) An unusual intimate relationship between endocrine cells and other types of epithelial cell in the antrum stomach. *The Journal of Cell Biology* 52: 219-227.

Sachs G, Zeng N, Prinz C, (1997) Physiology of isolated gastric endocrine cells. *Annual Review of Physiology* 59: 243-256.

Scheimann AO, Lee PDK, Ellis KJ (2006) Gastrointestinal system, obesity, and body composition. In: Butler MG, Lee PSK, Whitman BY. *Management of Prader-Willi Syndrome* 3rd Edition, Chapter 6. New York, Springer, 153-200.

Schneeman BO (2002) Gastrointestinal physiology and functions. *British Journal of Nutrition* 82: 159-163.

Seeley RR, Stephens TD, Tate P (2001) *Anatomia & Fisiologia*. 3.^a edição. Lisboa. Lusodidacta.

Solcia E, Rindi G, Buffa R, Fiocca R, Capella C (2000) Gastric endocrine cells: types, function and growth. *Regulatory Peptides* 93: 31-35.

Stangel A, Tachi Y (2009) Regulation of food intake: the gastric X/A-like endocrine cell in the spotlight. *Current Gastroenterology Reports* 11(6): 448-454.

Stevens A, Lowe J (1995) *Histologia*. 1.^a Edição. São Paulo. Manole.

St-Pierre DH, Wang L, Taché Y (2003) Ghrelin: a novel player in the gut-brain regulation of growth hormone and energy balance. *News in Physiological Sciences* Vol. 18, No. 6: 242-246.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT (2006) *Vander's Human Physiology*. 10th Edition. New York: McGraw-Hill.

Yao X, Forte, JG (2003) Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annual Review of Physiology* 65: 103-131.

Yen TH, Wright NA (2006) The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Reviews* 2: 203-212.

Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW (2007) *Wheater – Histologia Funcional – Texto e Atlas em cores*. 5.^a Edição. Rio de Janeiro. Elsevier.

Zhang S (2001) *Atlas de Histologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.

Zwart IM, Roos A (2010) MRI for the evaluation of gastric physiology. *European Radiology* 20: 2609-2616.