

O CICLO CELULAR INTESTINAL

MAURO PINHO - TSBCP
BENEDITO MAURO ROSSI

PINHO M & ROSSI BM - O ciclo celular intestinal. *Rev bras Coloproct*, 1998; 18(3): 214 - 215

Nos números anteriores desta seção foram revistos sucintamente alguns aspectos da estrutura celular, código genético, síntese protéica e conseqüências das mutações genéticas. Neste número teremos como objetivo fazer uma revisão do ciclo celular intestinal normal, cujo conhecimento é fundamental para a compreensão dos aspectos genéticos da carcinogênese colorretal.

Doença genética: uma alteração celular modificando o tecido

Embora a expressão “doença genética” seja usualmente associada a um distúrbio transmitido à prole, vimos anteriormente que este conceito é errôneo. Na verdade, por “doença genética” devemos compreender um processo patológico que se inicia através de uma anormalidade ocorrida em um determinado segmento da molécula de DNA de uma célula, correspondente a um gene específico. Em conseqüência desta alteração, ou mutação, este gene irá causar a produção de uma proteína anormal, cuja função defeituosa irá levar a um distúrbio desta célula em questão.

Na verdade, esta célula defeituosa não causaria maiores problemas se não houvesse um processo contínuo de reprodução o qual irá levar ao surgimento de todo um tecido de funcionamento anormal (Fig. 1). Sendo este um tecido situado em um órgão importante no organismo haverá então uma modificação da homeostase levando ao surgimento de um processo mórbido que conhecemos como doença.

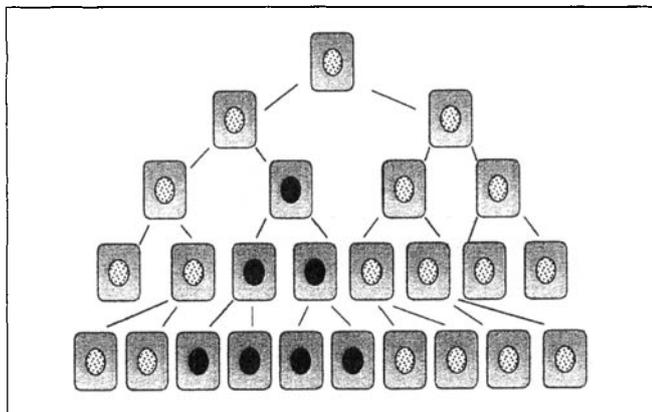


Fig. 1 - Surgimento e progressão de uma linhagem de células portadoras de uma mutação em um tecido normal.

Vemos assim que uma doença genética pode ser definida da seguinte forma:



Desta forma, o conhecimento do funcionamento normal de um determinado tecido é fundamental para a compreensão das alterações fisiopatológicas que podem ocorrer em conseqüência de uma determinada doença de origem genética.

Em relação ao câncer colorretal, as alterações genéticas que levam ao desenvolvimento da carcinogênese podem ser definidas como uma modificação na velocidade e eficiência do ciclo celular a nível epitelial.

O ciclo celular no epitélio normal do cólon e reto

Como sabemos, o epitélio colorretal é formado por células organizadas na forma de criptas intestinais. Conforme apresentado na Fig. 2, dentro destas criptas desenvolve-se um ciclo de proliferação celular organizado de forma que as células primitivas, situadas junto à membrana basal na parte inferior ou “fundo” da cripta (zona proliferativa), sofrem um processo gradual de diferenciação celular à medida em que “sobem” em direção à superfície epitelial, onde irão assumir as funções de epitélio intestinal, como produção de muco, absorção, secreção, etc.

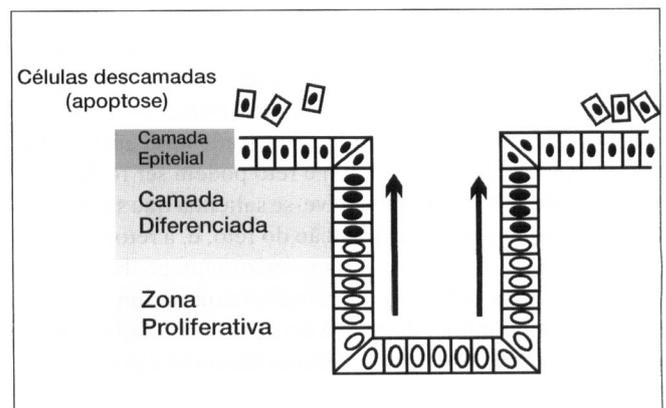


Fig. 2 - Ciclo celular normal no epitélio intestinal.

Uma vez atingindo o epitélio propriamente dito, estas células já diferenciadas passarão a manter contato direto com os elementos contidos no interior da luz intestinal, estando assim sujeitas a eventuais estímulos físicos e químicos, além de possíveis agres-

sões de natureza inflamatória, infecciosa ou traumática. A simples exposição permanente de uma célula epitelial intestinal a estes estímulos potencialmente lesivos torna-se extremamente perigosa devido ao risco de comprometer seu metabolismo celular ou, mais grave ainda, induzir a alterações em seu DNA, as quais poderão eventualmente ser transmitidas a sucessivas gerações de células resultantes de sua divisão mitótica. Para reduzir a ocorrência de tais riscos, após um período de alguns dias estas células entram em um processo de morte celular, denominado como *apoptose*, após o qual serão eliminadas para a luz intestinal sendo então substituídas por outras células oriundas do processo de diferenciação na cripta intestinal, compondo então o ciclo normal de proliferação do epitélio intestinal.

Observamos então que existe a necessidade de um equilíbrio fisiológico entre a formação de novas células epiteliais e sua morte através da *apoptose*.

Outro fator de extrema importância para a integridade do tecido epitelial é o mecanismo dinâmico de adesão entre as células. Esta adesão é feita, entre outras, por uma proteína denominada *E-caderina* (Fig. 3) a qual apresenta-se com um grande segmento extracelular e uma porção menor no interior do citoplasma, sendo portanto uma proteína transmembrana. Enquanto a porção extracelular tem a função de estabelecer fixação à outra *E-caderina* da célula adjacente através de ligações cálcio-dependentes, a porção intracelular necessita manter-se fixa ao esqueleto da célula (citoesqueleto) para manter a integridade do tecido. Esta ligação entre a porção intracelular da *E-caderina* e o citoesqueleto é também dinâmica e faz-se através da ação de outras proteínas, as *cateninas*. Como veremos adiante, este mecanismo de adesão intercelular apresenta uma grande importância clínica nas neoplasias colorretais por estarem inversamente relacionadas ao potencial metastático dos tumores.

Além de fixação entre as células, esta adesão celular desempenha ainda um papel importante no ciclo de vida das células epiteliais uma vez que o metabolismo e divisão celulares são fortemente influenciados a partir de estímulos oriundos de origem extracelular. Como exemplo, sabemos

que uma vez ocorrida uma lesão no tecido epitelial instala-se uma proliferação celular para reparação desta lesão, a qual somente terminará após o completo restabelecimento da integridade do epitélio. Para que tenhamos este equilíbrio no processo de regeneração tecidual (como na cicatrização), torna-se essencial que o núcleo seja mantido "informado" a respeito do contato de sua célula com as outras adjacentes, o que é feito pela transdução através do citoplasma de sinais oriundos da membrana celular. Como veremos adiante, esta transdução é feita, entre outras, por um grupo de proteínas de um grupo denominado *ras* e qualquer anormalidade neste mecanismo de comunicação membrana-núcleo poderá resultar em um desequilíbrio no ciclo celular epitelial.

Novamente observamos então a importância clínica destes fatores na área oncológica, uma vez que é amplamente conhecido que tecidos submetidos a um processo constante de reparo tecidual em consequência de lesões traumáticas ou inflamatórias crônicas apresentam um maior potencial para o desenvolvimento de tumores.

Finalmente, considerando-se os diversos aspectos fisiológicos acima descritos necessários para a manutenção do equilíbrio existente entre o nascimento, maturação e morte celular, torna-se fácil a compreensão de que as doenças neoplásicas do epitélio intestinal são na verdade uma consequência de eventuais distúrbios que venham a comprometer este equilíbrio.

A importância das proteínas no ciclo de proliferação epitelial

Para que o equilíbrio acima descrito ocorra, é necessário que as células intestinais cumpram de forma correta as etapas de seu ciclo de vida, aí incluídos a formação e diferenciação celular, o cumprimento de suas funções epiteliais e o processo de morte e descamação. **Para que tais etapas preestabelecidas sejam cumpridas, o DNA desta célula herdou através da mitose da célula mãe uma série de genes capazes de gerar proteínas específicas as quais irão atuar ao longo do ciclo da vida celular** garantindo a ocorrência da proliferação epitelial em condições fisiológicas ou suspendendo o processo em caso de anormalidades. Estas proteínas irão realizar, entre outras funções, o metabolismo interno da célula e seu relacionamento com as outras células e estruturas extracelulares, essenciais para a manutenção do ciclo proliferativo.

O conhecimento destas proteínas e suas respectivas funções representa a base do conhecimento sobre a biologia celular e molecular dos tumores colorretais. No que diz respeito ao câncer colorretal, encontra-se bem estabelecido que algumas proteínas desempenham um papel primordial para o equilíbrio no ciclo de proliferação epitelial e suas alterações são decisivamente relacionadas à carcinogênese intestinal.

A apresentação destas proteínas, assim como seu papel no ciclo celular intestinal normal e no surgimento de tumores serão nosso assunto no próximo número desta seção.

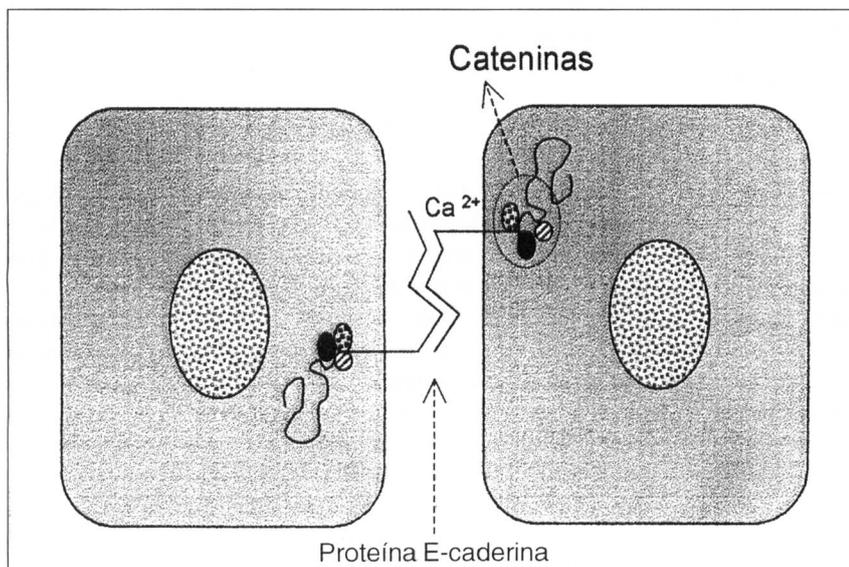


Fig. 3 - Adesão celular através do complexo E-caderina - catenina.