

KETHLEEN MESQUITA DA SILVA

**EFEITOS DO DESMAME PRECOCE SOBRE MARCADORES
RELACIONADOS AO CRESCIMENTO E À INFLAMAÇÃO DA MUCOSA
GÁSTRICA EM RATOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Gama

Versão Original

São Paulo
2020

RESUMO

SILVA, K. M. **Efeitos do desmame precoce sobre marcadores relacionados ao crescimento e à inflamação da mucosa gástrica em ratos.** 2020. 99f. Tese (Doutorado em Biologia de Sistemas) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

O desenvolvimento pós-natal da mucosa gástrica do rato caracteriza-se pelo crescimento durante as três primeiras semanas e entre 15 e 21 dias, período que representa o desmame regular, ocorre a diferenciação e maturação das células epiteliais. O desmame é caracterizado por uma fase de transição na qual os filhotes substituem gradualmente a ingestão de leite materno por alimento sólido até por volta do 28^o dia. Já o desmame precoce acontece abruptamente no 15^o dia, quando os animais são separados fisicamente das mães e a amamentação é substituída por ingestão de ração. Sabe-se que o DP aumenta a proliferação gástrica e acelera a diferenciação celular, porém, se desconhece qualquer efeito inflamatório. Nosso objetivo foi avaliar como o desmame precoce regula diferentes marcadores relacionados ao crescimento e à resposta inflamatória da mucosa gástrica, e observar se há respostas que se mantêm até a vida adulta. No 15^o dia, filhotes de ratos Wistar foram divididos em dois grupos: amamentado controle (A) e desmame precoce (DP). Os animais A permaneceram com suas mães e foram amamentados até o 21^o dia (desmame no biotério). Já os animais DP foram separados de suas mães e mantidos em outra gaiola, onde a dieta passou a ser uma pasta de ração hidratada. Amostras da mucosa gástrica foram coletadas aos 18, 30 e 60 dias para as análises de expressão gênica, níveis e distribuição proteicos por meio das técnicas de PCRq, Western-Blot e Imuno-histoquímica. Os resultados foram divididos em 5 grupos de acordo com a função do marcador. 1) Fatores de crescimento (TGF β , FGF10 e seus receptores): em relação à expressão gênica, o DP diminuiu *Tgf β 2*, *Tgf β 3* e *Fgfr2* aos 18 dias; diminuiu *Tgfbr2* e *Fgf10* aos 18 e 30 dias; e não alterou *Tgf β 1* e *Tgfbr1* em nenhuma das idades. O DP diminuiu o nível proteico de T β RII aos 18 dias; e não modificou a distribuição de células na mucosa gástrica marcadas para FGF10 e FGFR2 aos 60 dias (não obtivemos resultados aos 18 dias) e para SMAD2/3 e SMAD 2P em nenhuma idade. 2) Ciclo celular (CDK2, ciclinaE, p27 e p21): o DP não alterou a expressão de nenhum gene, porém, diminuiu os níveis proteicos de p27 aos 18 dias. 3) Células-tronco (SOX2, TROY e LGR5): em relação à expressão gênica, o DP diminuiu *Lgr5* aos 18 dias; aumentou *Tnfrsf* aos 60 dias; e não alterou *Sox2*. 4) Inflamação (NF κ B1, IL1B, IL1A, ILF18, MMP3, MMP9, TNF): em relação à expressão gênica, o DP aumentou *Nfkb1* aos 30 e 60 dias; e não alterou *Il1b* e *Mmp9* aos 18 dias; *Il1a*, *Ilf18*, *Mmp3*, *Tnf* não foram expressos. 5) Células metaplásicas SPEM (MAL2, WFDC2, TACC2 e MCM3): em relação à expressão gênica, o DP diminuiu *Wfdc2* aos 18 dias; aumentou *Mal2* aos 60 dias; e não alterou *Mcm3* e *Tacc2*. Concluimos que DP controla imediatamente o crescimento gástrico via sinalização por fatores de crescimento e componentes do ciclo celular, sem induzir inflamação, e a regulação de alguns genes na vida adulta poderia predispor a mucosa a lesões.

Palavras-chave: Mucosa gástrica. Desmame precoce. Células-tronco. Inflamação. Metaplasia.

ABSTRACT

SILVA, K. M. **Effects of early weaning on markers related to gastric mucosa growth and inflammation in rats.** 2020. 99 p. PhD Thesis (Life Systems Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

The postnatal development of the rat gastric mucosa is characterized by growth during the first three weeks and between 15 and 21 days, a period that represents regular weaning, epithelial cell differentiation and maturation occur. Weaning is characterized by a transition phase in which pups gradually replace the intake of breast milk by solid food until the 28th day. Early weaning happens abruptly on the 15th day and animals are separated from their mothers, and breastfeeding is replaced by solid food intake. It is known that EW increases gastric proliferation in pups and accelerates cell differentiation, but inflammatory responses are still unknown. Our aim was to investigate how early weaning regulates different markers of growth and inflammation in the gastric mucosa, and to observe whether the effects are maintained until adulthood. At 15th day, Wistar rats pups were divided into two groups: suckling control (S) and early weaning (EW). S rats remained with their mothers and were breastfeed until the 21st day (weaning at animal facility). EW animals were separated from their mothers and kept in another box, where they received hydrated chow. Samples of gastric mucosa were collected at 18, 30 and 60 days for analyses of gene expression, levels and distribution of proteins, using qPCR, Western-Blot and Immunohistochemistry. The results were divided into 5 groups according to marker function: 1) Growth factors (TGF β , FGF10 and their receptors): EW decreased *Tgf β 2*, *Tgf β 3* and *Fgfr2* at 18 days; decreased *Tgfbr2* and *Fgf10* at 18 and 30 days; and it did not change *Tgf β 1* and *Tgf β r1* at all. At protein levels, EW decreased T β RII at 18 days; and it did not change the distribution of cells in the gastric mucosa marked for FGF10 and FGFR2 at 60 days (we did not obtain results at 18 days) and SMAD2/3, SMAD 2P (any age). 2) Cell cycle (CDK2, cyclinE, p27 and p21): EW did not change the expression of any gene, however, the EW decreased the p27 protein levels at 18 days. 3) Stem cells (SOX2, TROY and LGR5): EW decreased *Lgr5* at 18 days; increased *Tnfrsf19* at 60 days; and it did not change *Sox2*. 4) Inflammation (NF κ B1, IL1B, IL1A, IL18, MMP3, MMP9, TNF): EW increased *Nfkb1* at 30 and 60 days; and it did not change *Il1b* and *Mmp9* at 18 days (*Il1a*, *Ilf18*, *Mmp3*, *Tnf* were not expressed). 5) SPEM metaplastic cells (MAL2, WFDC2, TACC2 and MCM3): EW decreased *Wfdc2* at 18 days; increased *Mal2* at 60 days; and it did not alter *Mcm3* and *Tacc2* at any age. We concluded that EW immediately controls gastric growth through growth factors and cell cycle signaling, without inducing inflammation and that the regulation of some genes during adulthood would predispose the mucosa to injuries.

Keywords: Gastric mucosa. Early weaning. Stem cells. Inflammation. Metaplasia.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Estômago

O estômago é um órgão que desempenha três funções básicas: secreção de ácido clorídrico, pepsinogênio, água, eletrólitos, fator intrínseco e glicoproteínas; síntese de hormônios; e mistura do alimento ao fluido estomacal (Björkqvist *et al.*, 2002). Histologicamente, o estômago dos roedores divide-se em três segmentos distintos, córnea, corpo e antro. Nosso estudo será conduzido na região do corpo, porção mediana e principal responsável pelo processo digestivo (Lee *et al.*, 1982). Nesse compartimento, a mucosa é espessa e formada por glândulas longas, tubulares que se abrem em uma região superior chamada de fosseta, a qual é recoberta por células mucosas superficiais (Figura 1), produtoras de mucina 5AC. É através da fosseta que os produtos de secreção atingem a luz do órgão.

A glândula gástrica é constituída por diferentes populações epiteliais e em ratos e camundongos se torna completamente funcional durante a terceira semana de vida pós-natal (Keeley e Samuelson, 2010). A partir dessa idade, de acordo com a distribuição dos tipos celulares, três regiões glandulares são observadas: istmo, colo e base (Figura 1) (Lee *et al.*, 1982). Dentre os tipos celulares, observam-se as células mucosas do colo (CMC) (Figura 1), que estão na região do colo e são responsáveis por sintetizar mucina 6 (Ho *et al.*, 1995). Essa glicoproteína forma uma barreira de proteção contra agentes patogênicos e ação do pH ácido no estômago (Kawakubo *et al.*, 2004). Esse ambiente de acidez ocorre devido à atividade da bomba $H^+K^+/ATPase$ presente nas células parietais (Figura 1). Estas células estão localizadas nas três regiões da glândula e bombeiam os íons H^+ e transportam Cl^- , que formam o HCl na luz do órgão (Karam, 1993). Outro tipo celular são as células enteroendócrinas produtoras de diversos hormônios como a gastrina, somatostatina, histamina, leptina e grelina e que são encontradas ao longo da glândula toda, apesar de estarem em maior quantidade na base (Johnson, 1985; Bado *et al.*, 1998; Björkqvist *et al.*, 2002). Por último, estão presentes na glândula as células zimogênicas (CZ) (Figura 1). Estas estão restritas à região da base e sintetizam o pepsinogênio C, que na luz estomacal é ativado em pepsina e atua na digestão de proteínas (Karam e Leblond, 1993c).

As CZs são originadas por auto-renovação (Burclaff *et al.*, 2020) ou a partir da transdiferenciação de células mucosas do colo (CMCs). Nesse último processo,

surge um tipo celular de transição (CT), na qual a célula passa por uma fase intermediária e assume características celulares e moleculares mistas, contendo no citoplasma grânulos de secreção mucosos, serosos, e grânulos mistos, além de apresentar marcadores de CMC e CZ, *trefoil factor 2* (TFF2) e MIST1, simultaneamente (Karam e Leblond, 1993c; Keeley e Samuelson, 2010; Mills e Shivdasani, 2011). O peptídeo TFF2 interage com a mucina 6 da CMC e estabiliza a barreira do muco gástrico desempenhando um papel importante na citoproteção e reparo gástricos (Farrell *et al.*, 2002), enquanto que a MIST1 é um fator de transcrição que participa das modificações do aparato secretor das CMCs para CZs (Ramsey *et al.*, 2007). Após passar pela zona de transição (Figura 1), as CTs migram em direção a base e diferenciam-se em CZs maduras.

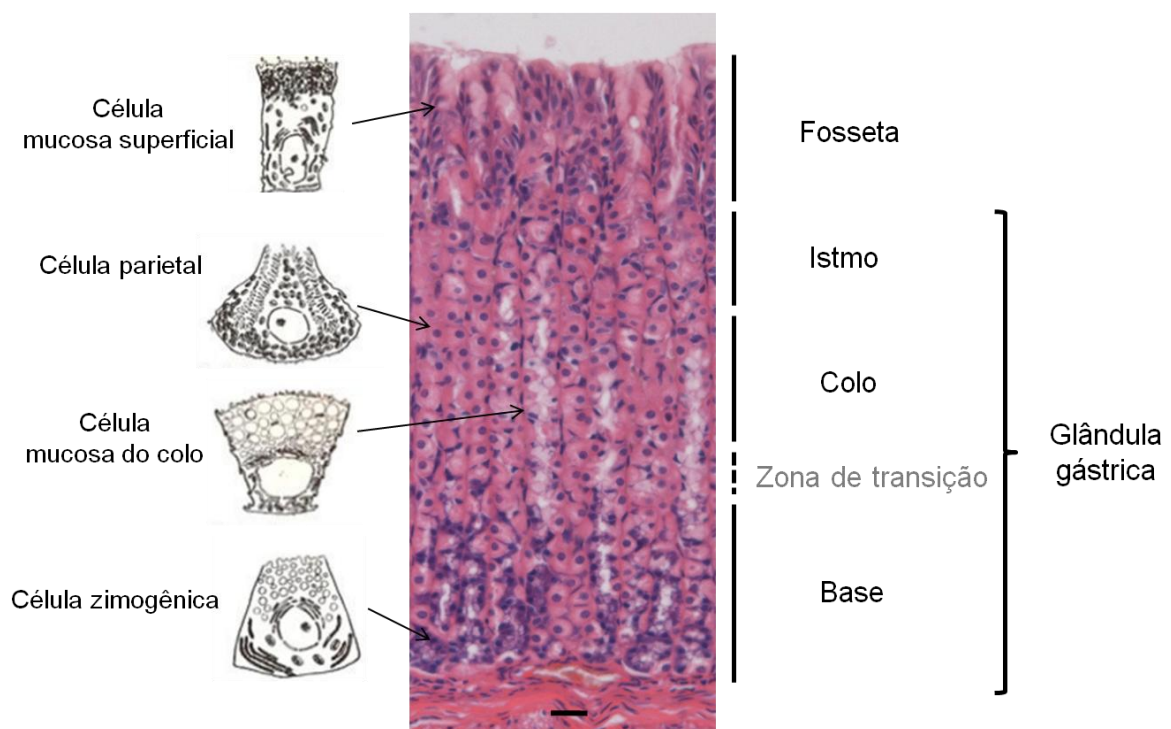


Figura 1 - Fotomicrografia da mucosa da região do corpo do estômago. Indicações da fosseta, das três regiões glandulares: istmo, colo e base, e da zona de transição. Imagem obtida a partir do estômago de um rato aos 60 dias de vida pós-natal. Corte em parafina corado com Hematoxilina e eosina. Barra de escala 25µm.

Fonte: Adaptado de Simões, C. (1992).

1.1.1 Células-tronco e progenitoras

Os primeiros estudos abordando células-tronco no estômago surgiram nos anos 90 e 2000, onde os autores descreveram a existência de células indiferenciadas localizadas no centro do istmo, geralmente em estado estacionário (Karam e Leblond, 1993a; b; c; Karam *et al.*, 2004; Barker *et al.*, 2010). Então, foi proposto um modelo que considera estas células como células-tronco pluripotentes do epitélio, baseando-se na ideia de que a localização no istmo possibilitaria a renovação rápida em casos de lesões superficiais. As células-tronco se dividem para manter sua população e para dar origem a três tipos de linhagens celulares: células pré-mucosas superficiais, células pré-parietais e células pré-mucosas do colo. Essas linhagens migram para outras regiões da glândula de acordo com o nicho que vão ocupar, e originam as células do epitélio: células pré-mucosas superficiais migram em direção à fosseta e diferenciam-se em mucosas superficiais; células pré-parietais migração bi-direcionalmente e originam as parietais; e células pré-mucosas do colo migram em direção à região do colo, onde se diferenciam em CMC. Diversas evidências indicam que todas as células epiteliais se originam diretamente das células-tronco do istmo, com exceção das CZs que são derivadas das CMCs (Karam, 1993; Karam e Leblond, 1993b; c; Karam *et al.*, 2004; Mills e Shivdasani, 2011). Sendo assim, acreditava-se que cada unidade glandular seria funcionalmente monoclonal, e todas as populações epiteliais derivariam de uma única célula-tronco (Mcdonald *et al.*, 2008).

Uma segunda teoria surgiu em 2002, onde os autores propuseram que células-tronco são perdidas durante o desenvolvimento, pois observaram a existência de células progenitoras já comprometidas com algumas linhagens, que se mantêm em compartimentos diferentes da glândula (Bjerknes e Cheng, 2002). Essas células teriam características iniciais de células da fosseta e de CMCs e seriam capazes de auto-renovação (Bjerknes e Cheng, 2002; Willet e Mills, 2016). Diante das propostas ambíguas (Karam e Leblond, 1993a; Bjerknes e Cheng, 2002) e do fato de não haver um marcador de célula-tronco específico para região do corpo gástrico descrito, as células indiferenciadas do istmo-colo são consideradas tronco e constituem o nicho principal (Willet e Mills, 2016).

No final do ano de 2019, um estudo abordando o tema confirmou que a região do istmo da glândula gástrica abriga as células que mais proliferam, e que a

progênie emergindo dessas células migra em direção ao lúmen gástrico para originar as células mucosas superficiais; em direção oposta para originar as CMCs; e bi-direcionalmente para originar as células parietais (Burclaff *et al.*, 2020), como havia sido descrito anteriormente (Karam, 1993; Karam e Leblond, 1993b; c). Entretanto, esse estudo trouxe uma novidade em relação à transdiferenciação de CMC em CZ. Os autores observaram que as CMCs não estavam se tornando CZs na taxa como deveriam e sugeriram que algum outro mecanismo deveria estar mantendo a população de CZs. Além disso, as CZs não apareceram na glândula a partir do padrão de migração descrito (Karam e Leblond, 1993c), ou seja, no sentido CMC - zona de transição - base. Elas apareceram dentro da base de maneira aleatória, e o único padrão observado foi o de CZs proliferando frequentemente em pares. Sendo assim, um novo modelo foi sugerido: as CZs se auto-replicam e as CMCs se transdiferenciam em CZs apenas esporadicamente (Burclaff *et al.*, 2020).

Devido à dificuldade na identificação das populações de células-tronco, poucos marcadores foram descritos e estudos continuam sendo conduzidos para que se possa esclarecer a relação das células-tronco e as linhagens celulares gástricas. Dentre os marcadores de células-tronco ativas, Sox2 foi caracterizado tanto na região do antro quanto na região do corpo gástrico, tendo sua localização espalhada pela glândula e não expressando marcadores de células diferenciadas conhecidos (Arnold *et al.*, 2011). Lgr5 foi descrito na base da glândula do antro (Barker *et al.*, 2010), entretanto, um estudo mais recente apontou Lgr5 presente em células zimogênicas também na base da glândula do corpo, porém, em estado inativo (Leushacke *et al.*, 2017). A região do corpo apresenta ainda um nicho de células zimogênicas *Troy+*, mas, que não são marcadas para Lgr5+. Acredita-se que esta população funcione como um nicho reserva, já que está protegida na base da glândula e poderia ser utilizada em situações nas quais as regiões mais superficiais estejam prejudicadas (Stange *et al.*, 2013).

1.2 Desenvolvimento pós-natal da mucosa gástrica

O desenvolvimento pós-natal da mucosa gástrica do rato caracteriza-se pelo crescimento durante as três primeiras semanas, e entre 15 e 21 dias, período que representa o desmame regular, ocorre a diferenciação e maturação das células epiteliais (Lee *et al.*, 1982; Karam e Leblond, 1993c). Durante essa fase, intensifica-

se a produção endógena de peptídeos como o fator de crescimento transformante beta (TGF β) (De Andrade Sá *et al.*, 2003) e alfa (TGF α) (Osaki *et al.*, 2010) que controlam o crescimento do estômago, e o fator de crescimento fibroblástico (FGF10), que é fundamental para a morfogênese gástrica (Nyeng *et al.*, 2007), mas que não tem seu papel conhecido durante o desenvolvimento.

1.2.1 Fator de crescimento transformante beta (TGF β) e controle do ciclo celular

Em mamíferos, os TGF β s englobam uma grande família de fatores de crescimento formada por 33 polipeptídeos que se assemelham estruturalmente possuindo 7 resíduos de cisteínas altamente conservadas (Massagué, 1998) (Morikawa *et al.*, 2016). Dentre os membros dessa família estão presentes as inibinas e activinas, as inibinas Müllarianas, as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), os nodais, os fatores de crescimento e diferenciação, além dos TGF β s propriamente ditos. Esses ligantes controlam numerosos aspectos da biologia animal, incluindo desenvolvimento embrionário, organogênese, proliferação, decisões sobre o destino celular e modulação da resposta imune (Kingsley, 1994) (Ayyaz *et al.*, 2017).

A literatura descreve 5 isoformas de TGF β (1-5) (Roberts *et al.*, 1990), porém, os mamíferos expressam apenas 3 (TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3), os quais são codificados por diferentes genes e compartilham de 64-85% de homologia (Kingsley, 1994; Tanigawa *et al.*, 2005). Apesar da proximidade, os TGF β s atuam em diferentes funções. Os TGF β 1 e TGF β 3 inibem a proliferação em células de origem epitelial, enquanto que os TGF β 2 estão mais comprometidos com eventos de diferenciação celular (Ciacci *et al.*, 1993; Geng e Weinberg, 1993; Liu e Preisig, 1999; Pillaire *et al.*, 1999).

O TGF β é secretado sob a forma de um complexo latente, que é incapaz de interagir com seu receptor. A isoforma precursora de TGF β apresenta-se como um dímero ligado não-covalentemente com o seu pró-peptídeo, um glicopeptídeo amino-terminal denominado LAP (proteína associada à latência) (Miyazono *et al.*, 1991). Para que a sinalização aconteça, é fundamental que a molécula de TGF β se torne ativa e desencadeie a sequência de eventos responsivos a esse fator de crescimento. Diversos elementos podem dissociar a porção latente do dímero, seja um ambiente de pH extremo, ou a ação de proteases (Jullien *et al.*, 1989; Sato e

Rifkin, 1989; Lyons *et al.*, 1990; Munger *et al.*, 1997). Essas enzimas reconhecem e clivam o TGF β em regiões específicas, convertendo as formas precursoras em moléculas maduras e funcionais (Dubois *et al.*, 1995; Horiguchi *et al.*, 2012). As isoformas ativas são representadas por um dímero de peso molecular de 25 kDa (junção de dois monômeros de 12,5 kDa ligados por pontes dissulfeto) (Derynck *et al.*, 1985).

São conhecidos três receptores responsáveis pelo reconhecimento e mediação dos efeitos desse fator de crescimento: TGF β RI, TGF β RII, TGF β RIII (Massagué, 1998). O receptor de maior afinidade com o TGF β é o TRII, uma molécula que apresenta um domínio extracelular rico em cisteínas, um domínio transmembrana e um domínio catalítico com atividade serina-treonina quinases (Takenoshita *et al.*, 1996). Na sua forma madura glicosilada, seu peso molecular encontra-se por volta de 70 kDa (Wells *et al.*, 1997). Outro receptor que participa da resposta com menor afinidade pelo TGF β é o TRI. Essa molécula apresenta os mesmos domínios de TRII, porém, seu peso molecular é de aproximadamente 55 kDa (Franzén *et al.*, 1993; Wells *et al.*, 1997). Já o receptor TRIII, é um proteoglicano de membrana com peso molecular entre 200-400 kDa, que regula o acesso do TGF β 2 aos receptores de sinalização, sem participar da transdução do sinal (Derynck e Feng, 1997).

Para que a sinalização se inicie, um dímero ativo de TGF β se liga a um dímero de TRII. TRII recruta, reconhece e fosforila um dímero de TRI, formando com ele um complexo hetero-tetrâmero que irá fosforilar substratos específicos (Franzén *et al.*, 1993; Luo *et al.*, 1995; Derynck e Feng, 1997). A relevância de TRII foi demonstrada em estudos nos quais sua deleção, mutação ou silenciamento gênico desencadeiam na falta de sinalização de TGF β (Park *et al.*, 1994; Markowitz *et al.*, 1995; Chang *et al.*, 1997; Beck *et al.*, 2003).

Análises genéticas em *Drosophila* e *Caenorhabditis elegans* levaram a descoberta das moléculas SMADs, as quais agem como transdutoras do sinal dos receptores TGF β R para o núcleo (Raftery *et al.*, 1995; Sekelsky *et al.*, 1995). Os TGF β s podem responder por diversas vias, entretanto, as SMADs são os principais substratos específicos pelos quais os TRI ativados propagam o sinal. As SMADs têm peso molecular de aproximadamente 55 kDa e são funcionalmente divididas em 3 classes: As R-SMAD respondem ao receptor e dão continuidade ao sinal de TGF β (incluem SMAD 2 e SMAD 3); as CO-SMAD atuam como cofator comum entre todas

as SMADs (inclui a SMAD 4); e as I-SMAD bloqueiam outras SMADs (inclui SMAD 7), impedindo a resposta de TGF β (Ten Dijke *et al.*, 2002). Durante a dinâmica da propagação do sinal (Figura 2), a ligação do TGF β a complexos tetraméricos específicos de receptores tipo I e II estabiliza e ativa suas capacidades de sinalização, e os receptores transduzem os sinais fosforilando resíduos serina carboxi-terminais das R-SMADs. Estas se tornam ativas (SMADs fosforiladas) e formam uma associação com a CO-SMAD. Esse complexo é translocado para dentro do núcleo, onde regulam a transcrição de genes alvos (Massagué, 1998; Moustakas *et al.*, 2001; Ayyaz *et al.*, 2017).

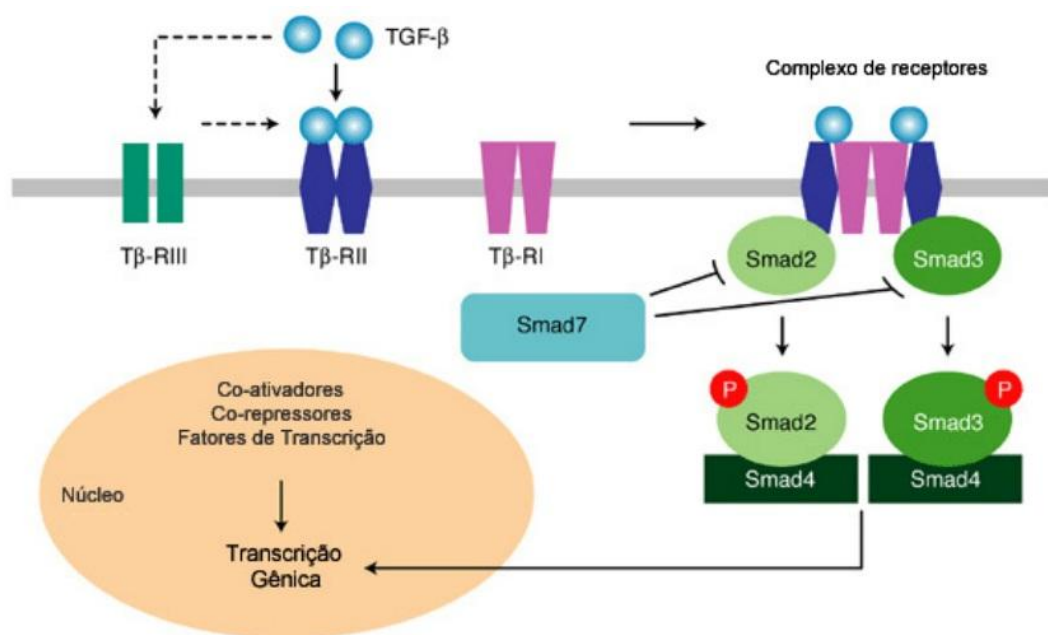


Figura 2 - Sinalização de TGF β s pela via das SMADs.

Fonte: Adaptado de Pinzani e Marra (2001).

Já que os componentes essenciais da via de sinalização foram apresentados, iremos abordar as múltiplas funções dos membros da família TGF β , as quais são dependentes do contexto. No desenvolvimento pós-natal do trato gastrointestinal, o TGF β controla diversos eventos biológicos que incluem a proliferação (Barnard *et al.*, 1989; Rokutan *et al.*, 1998; Booth *et al.*, 2000; De Andrade Sá *et al.*, 2008), diferenciação (Bagui *et al.*, 2003; De Andrade Sá *et al.*, 2003), migração (Ciacci *et al.*, 1993), e apoptose (Tsutsumi *et al.*, 2002; De Andrade Sá *et al.*, 2008). Apesar de TGF β induzir uma resposta antiproliferativa em muitos tipos de células, incluindo células epiteliais normais e células transformadas, foi demonstrado que a via de

TGF β também está relacionada com a tumorigenicidade *in vivo* (Wu et al., 1992). Por diversos motivos, células tumorais podem não responder ao TGF β , e, portanto, qualquer interrupção da sinalização de TGF β pode implicar na patogênese do desenvolvimento do tumor (Naef et al., 1997; Yu et al., 2014; Morikawa et al., 2016). Neste contexto, mutações e deleções no locus gênicos do receptor TGF β R2 e da SMAD4 frequentemente estão presentes em cânceres (Markowitz et al., 1995; Hahn et al., 1996).

Além do mais, estudos comprovaram que esse fator de crescimento modula processos inflamatórios. *In vivo*, após o tratamento com anti-inflamatórios, TGF β 1 foi capaz de acelerar a cicatrização de úlceras gástricas e intestinais (Playford et al., 1999; Pérez-Aisa et al., 2003). Em um modelo experimental de colite, foi sugerido que espécies de *Clostridium* na microbiota induzem a expressão de TGF β 1 em células dendríticas do cólon. Isso, por sua vez, incentiva a geração de células T reguladoras imunossupressoras levando a um quadro de melhora da colite intestinal (Travis et al., 2007). Adicionalmente, o fator de crescimento TGF β é também considerado uma citocina presente no leite materno, a qual desempenha papel fundamental na prevenção de alergias. Já foi registrado uma melhora em ratos lactentes com alergia alimentar após suplementação com TGF β (Penttila, 2006). Essa suplementação de TGF β também é benéfica na remissão clínica da doença de Crohn ao diminuir a incidência de lesões intestinais (Beck e Podolsky, 1999; Fell, 2005).

O TGF β é um polipeptídeo pleiotrópico que está presente no leite materno e atua de maneira autócrina e parácrina sobre diversos tipos celulares durante o desenvolvimento e na fase adulta. Sua concentração decresce durante o período de amamentação, concomitantemente a intensificação da produção endógena pelas células da mucosa intestinal demonstrando que o leite provê o filhote de peptídeos ativos essenciais até que ele seja capaz de produzir sozinho (Penttila et al., 1998). No estômago, o aumento da síntese na mucosa também é antagônico à concentração no leite, uma vez que, já foi demonstrado que ocorre uma elevação na produção endógena das isoformas de TGF β e uma dispersão de sua distribuição ao longo da glândula gástrica durante a terceira semana de vida pós-natal (De Andrade Sá et al., 2003), período que coincide com o desmame.

No epitélio gástrico, TGF β inibe o crescimento, como observado em estudos *in vitro* (Rokutan et al., 1998a) e *in vivo* (De Andrade Sá et al., 2008). Esse efeito

antiproliferativo implica na regulação de proteínas específicas, as ciclinas e quinases dependentes de ciclinas (CDKs), as quais são envolvidas na progressão do ciclo celular (Laiho *et al.*, 1990; Ewen *et al.*, 1993; Geng e Weinberg, 1993). As ciclinas são proteínas que atuam através da interação e ativação de CDKs, formando complexos com alta atividade catalítica. Essas moléculas apresentam oscilações de concentração durante as diferentes fases do ciclo e o controle da cinética entre síntese e degradação é o principal mecanismo de regulação dessas proteínas. As CDKs são proteínas quinases que dependem da ligação às ciclinas para se tornarem ativas. Durante a fase G1, as ciclinas (D e E) se ligam e formam complexos com as suas subunidades catalíticas correspondentes, CDK4/6 e CDK2 promovendo a transição entre as fases G1 e S, e portanto, induzem a progressão do ciclo celular (Figura 3) (Dulić *et al.*, 1992; Alberts *et al.*, 2018).

A regulação do complexo ciclina-CDK pode ocorrer através da ação de proteínas inibidoras de quinases dependentes de ciclinas (CKIs). Essas proteínas se associam ao complexo ciclina-CDK e inibem a atividade quinase. Existem duas famílias de CKIs: as INK4, constituídas pelas proteínas p15, p16, p18 e p19; e as Kip/Cip, das quais participam as proteínas p21 e p27 e p57 (Figura 3) (Pillaire *et al.*, 1999; Lu e Hunter, 2010). Por último, outro modo de inativar o complexo ciclina-CDK ocorre através da regulação da proteína Rb. A Rb ativa se liga a um fator de transcrição denominado E2F, o qual controla a expressão gênica de ciclinaE. Quando Rb está ligada ao E2F há inativação desse fator, e conseqüentemente inativa-se a transcrição de ciclinaE, reduzindo a disponibilidade dessa proteína para formar o complexo ciclina-CDK, inibindo o ciclo. De modo contrário, quando Rb é fosforilada (inativada), E2F mantém-se livre, permitindo a transcrição de genes necessários à transição para fase S (Figura 3) (Liu e Preisig, 1999; Alberts *et al.*, 2018).

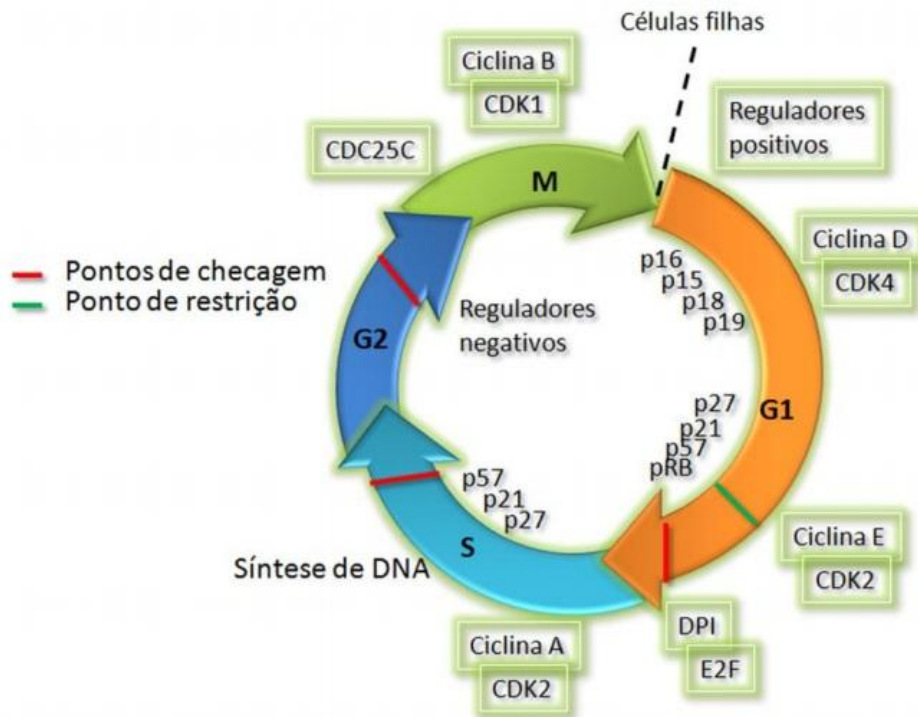


Figura 3 - Regulação do ciclo celular: papel dos complexos ciclinas-CDKs, CKIs, e Rb.

Fonte: Alberts, B. *et al.* (2018).

1.2.2 Fator de crescimento fibroblástico (FGF10)

O FGF10 é um fator de crescimento de 215 aminoácidos com uma sequência de sinal N-terminal, pertencente a uma grande família de FGFs, da qual participam 22 peptídeos estruturalmente relacionados (Itoh, 2007). A sinalização de FGF é mediada pela ativação de FGFRs que são receptores do tipo tirosina-quinase de aproximadamente 800 aminoácidos com uma região extracelular, um domínio transmembranar e um domínio intracelular do tipo tirosina-quinase. A região extracelular, que se liga ao fator de crescimento, contém três domínios do tipo imunoglobulina e um domínio de ligação à heparina. Em humanos e camundongos, existem sete proteínas FGFR, incluindo FGFR1b, 1c, 2b, 2c, 3b, 3c e 4, que são gerados a partir dos genes *Fgfr1-Fgfr4* por *splicing* alternativo (Itoh e Ornitz, 2008; Beenken e Mohammadi, 2009; Itoh e Ornitz, 2011). O FGF10 se liga especificamente ao FGFR2b com alta afinidade dentre as sete isoformas de FGFRs, indicando que a sinalização FGF10 é mediada principalmente através do FGFR2b (Zhang *et al.*, 2006). No intestino, FGF foi encontrado pela primeira vez na matriz

extracelular em aposição próxima às células epiteliais que abrigam o FGFR (Cordon-Cardo *et al.*, 1990). Já no estômago, apenas um estudo em 2012 mencionou marcação de FGF10 e FGFR2b em camundongos adultos. O FGF10 foi encontrado no mesênquima da camada submucosa, enquanto que o receptor FGFR2b estava distribuído ao longo de todo o epitélio da mucosa gástrica (Speer *et al.*, 2012).

Durante o desenvolvimento embrionário do trato gastrintestinal, ocorre íntima interação entre epitélio e mesênquima, que envolve diversas vias de sinalização como a da BMP, Sonic Hedgehog, fator de crescimento derivado de plaquetas alfa, TGF β , WNT e FGF (Roberts *et al.*, 1995; Karlsson *et al.*, 2000; Van Den Brink, 2007; Mclin *et al.*, 2009). Em particular, a sinalização FGF10/FGFR2b desempenha funções importantes durante a morfogênese do trato gastrintestinal onde controla a proliferação, a sobrevivência, e a diferenciação celular (Fairbanks *et al.*, 2004; Fairbanks *et al.*, 2006; Nyeng *et al.*, 2011). Na formação do intestino, camundongos *knockout* para FGF10 apresentaram atresia de duodeno, cólon e ceco, juntamente com malformações anorretais. Além disso, esses animais apresentaram diferenciação celular prematura e hipoplasia epitelial (Nyeng *et al.*, 2011). Na formação do estômago, a super expressão de FGF10 inibe a diferenciação das células gástricas progenitoras para a maioria dos destinos celulares, sugerindo participação de FGF10 na manutenção do nicho de células progenitoras. Foi observado também um aumento da diferenciação das células zimogênicas concomitantemente a atenuação da diferenciação das células parietais e células enteroendócrinas (Nyeng *et al.*, 2007). Além disso, foi demonstrado que embriões de camundongos *knockout* para FGF10 exibiram um estômago subdesenvolvido e menor em comparação com um estômago normal (Spencer-Dene *et al.*, 2006).

No estômago adulto, a super expressão de FGF10 também é envolvida em processos como proliferação e diferenciação. Enquanto a proliferação epitelial é aumentada, a diferenciação celular é regulada de duas maneiras: através da promoção à diferenciação das células mucosas do colo paralelamente ao suprimento da diferenciação das células parietais e zimogênicas. No entanto, quando a sinalização do receptor FGFR2b é inibida, não há impacto na proliferação ou diferenciação epitelial durante a homeostase (Speer *et al.*, 2012).

Uma parte da literatura relata associação da sinalização por FGF10 ao reparo de lesões intestinais, demonstrando efeito terapêutico em diversas doenças. Um estudo de 1991 indicou que o FGF exógeno pode facilitar o reparo de úlceras

pépticas em modelos de roedores (Folkman *et al.*, 1991). Mais tarde, foi demonstrado que o FGF promove migração celular *in vitro* na revitalização após lesão, e que, este mecanismo foi potencializado pelo estímulo de TGF β (Dignass *et al.*, 1994). Em outro modelo de ulceração induzida pela administração de indometacina, o FGF10 melhora as lesões e diminui a secreção de citocinas inflamatórias, como as interleucinas IL-6, IL-8 e o fator de necrose tumoral (TNF) (Miceli *et al.*, 1999; Sandborn *et al.*, 2003; Hamady *et al.*, 2010). O FGF10 também tem papel protetor no modelo de colite induzida por sulfato de sódio dextrano (Miceli *et al.*, 1999; Greenwood-Van Meerveld *et al.*, 2003), e atua no processo de adaptação a Síndrome do intestino curto. Esse processo permite a formação de mais vilosidades e criptas mais profundas, resultando em um aumento no diâmetro do intestino delgado restante (Goulet, 1998). A expressão de FGF10 durante a adaptação da Síndrome foi detectada nas células de Paneth, enquanto que normalmente, FGF10 é ausente nessas células, indicando um papel crucial para FGF10 na adaptação intestinal (Tai *et al.*, 2009). Diferente do intestino, no estômago, poucos estudos comprovaram a participação de FGF10 no reparo de injúrias. Foi relatado que o FGF básico melhora a re-epitelização rápida após lesão superficial da mucosa gástrica (Paimela *et al.*, 1993). Porém, esse estudo foi desenvolvido em um modelo *in vitro* de anfíbios e a base mecanicista desse fenômeno não foi bem elucidada.

Ao contrário das pesquisas que estudam o FGF10 associado ao reparo de lesões, a literatura mais recente sugere ativação da via FGF10/FGFR2 como promotoras de injúrias. FGF10 foi considerado um biomarcador do mau prognóstico de adenocarcinoma gástrico, pois essa molécula poderia contribuir para a invasão de células cancerígenas gástricas (Sun *et al.*, 2015). Além do mais, diversos estudos apontaram que amplificações de FGFR2b estão associadas à patogêneses gástricas, sugerindo que esse receptor seja um promissor marcador de câncer no estômago (Jang *et al.*, 2001; Jung *et al.*, 2012; Hong *et al.*, 2013; Betts *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2014; Su *et al.*, 2014; Hierro *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2017).

Em conjunto, nota-se muitos estudos relatando a ação de FGF10 sobre lesões e processos inflamatórios, além da descrição do seu papel na morfogênese, porém, há uma carência de estudos que descrevam as funções relacionadas à via FGF10/FGFR2 durante a homeostase do desenvolvimento pós-natal de ratos.

1.3 Amamentação e desmame precoce

Na fase de desenvolvimento pós-natal, a amamentação é um agente importante na programação do crescimento. O colostro e o leite materno são os primeiros alimentos ofertados ao neonato e garantem que eles recebam os nutrientes e moléculas biologicamente ativas advindos da mãe, até que possam ser capazes de produzir sozinhos (Baram *et al.*, 1977; Donovan e Odle, 1994; Letterio *et al.*, 1994; Koldovský *et al.*, 1995; Wada e Lönnerdal, 2014). Dentre as moléculas essenciais presentes no leite, encontramos os hormônios glicocorticoides, prolactina, insulina, somatostatina, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio estimulador e liberador do hormônio tireoideano, fator liberador do hormônio de crescimento, hormônio liberador do hormônio luteinizante; e os fatores de crescimento TGF β , TGF α , dentre outros. Em conjunto, esses hormônios e fatores de crescimento controlam o desenvolvimento e maturação do estômago (Tucker e Schwalm, 1977; Smith e Ojeda, 1984; Yeh, 1984; Donovan e Odle, 1994; Koldovský *et al.*, 1995; Gama e Alvares, 1996; Xu, 1996; Penttila *et al.*, 1998; De Andrade Sá *et al.*, 2008).

A importância da amamentação vai além de prover o bebê dos nutrientes essenciais. A amamentação é uma prática de interação materno-infantil que proporciona benefícios físicos, cognitivos e emocionais ao bebê, que podem perdurar até a vida adulta (Saúde, 2009b). Adicionalmente, o leite também contém elementos que oferecem benefícios imunológicos para o indivíduo, como as imunoglobulinas, que protegem a mucosa intestinal sem desencadear inflamação (Pérez-Cano *et al.*, 2009). Foi relatado que a ingestão de leite materno ao nascer reduz significativamente a mortalidade por agentes infecciosos (Arifeen *et al.*, 2001; Boccolini *et al.*, 2013) e estudos comprovaram os efeitos benéficos da amamentação ao longo da vida ao mostrar que anticorpos secretados no leite regulam a resposta imune e microbiota intestinal mesmo quando o indivíduo atinge a vida adulta (Rogier *et al.*, 2014).

A Organização Mundial da Saúde recomenda o aleitamento exclusivo até os 6 meses de idade do bebê, e que após esse período, o desmame seja realizado de forma gradativa. Entretanto uma prática social humana comum é o desmame precoce do bebê aos 4 meses de vida (Organization, 2009). No Brasil, um levantamento sobre amamentação registrou que menos da metade dos bebês tem

acesso ao aleitamento materno exclusivo (36,6%) (Saúde, 2009a) e que os principais motivos pelos quais as crianças são desmamadas precocemente apontam para crenças/tabus sociais e a volta das mães ao mercado de trabalho (Victoria *et al.*, 2016).

Já no modelo de desmame precoce (DP) experimental, o qual imita a prática social humana de DP, os ratos são desmamados precocemente de forma abrupta no 15º dia de vida pós-natal (no biotério o desmame ocorre no 21º dia). Para tanto, os animais são separados fisicamente das mães, e conseqüentemente a ingestão de leite e de todos os seus componentes é cessada, ao mesmo tempo em que se inicia a introdução de alimento sólido (ração). Nessa idade, os filhotes passam por diversas transformações fisiológicas, que lhes permitem explorar o ambiente e o alimento, fazem regulação termogênica, além de adquirirem maior independência para defecar e urinar sem o auxílio da mãe (Henning, 1981).

Em porcos, os filhotes que foram desmamados precocemente exploraram o ambiente e vocalizam mais cedo do quando comparados aos amamentados (Orgeur *et al.*, 2001); estudos com roedores mostraram que o DP altera diversas respostas neuroendócrinas e comportamentais (Kikusui e Mori, 2009; George *et al.*, 2010); em bezerros, os animais DP apresentaram maior atividade da microbiota intestinal (Meale *et al.*, 2017); e em coelho, os filhotes DP apresentaram maior peso dos órgãos do sistema digestório (Kovács *et al.*, 2012).

Em relação ao crescimento do animal, a literatura relata alguns estudos que acompanharam a variação de massa corpórea após o DP. Foi observada uma queda de massa corpórea logo após o DP (Gama e Alvares, 2000; Ogias *et al.*, 2010; Osaki *et al.*, 2010; Bittar *et al.*, 2016; Teles Silva *et al.*, 2019). A mudança abrupta de dieta representa uma situação de desequilíbrio na qual tanto a ausência materna quanto alteração do padrão alimentar podem favorecer a redução de massa corpórea (Lin *et al.*, 1998; Gama e Alvares, 2000; Lin *et al.*, 2001). Entretanto, quando o animal atinge a vida adulta, essa diferença desaparece e os animais desmamados precocemente se recuperam (Teles Silva *et al.*, 2019). Outros estudos, que utilizam um modelo de desmame precoce em que a mãe é mantida com os filhotes sem poder amamentar, registraram ganho de massa corpórea, além de hipertrofia dos adipócitos visceral e subcutâneo quando esses animais atingem a vida adulta, indicando uma pré-disposição ao desenvolvimento da obesidade ao longo da vida (Lima *et al.*, 2013; Peixoto-Silva *et al.*, 2017).

No estômago de ratos, o desmame precoce induz a atividade da enzima ornitina descarboxilase e acúmulo de poliaminas, necessárias para o rápido crescimento celular (Lin *et al.*, 2001) e promove o aumento da concentração e atividade do pepsinogênio C (Lin *et al.*, 2001). Estudos anteriores do nosso laboratório também demonstraram que o DP eleva a atividade proliferativa no epitélio gástrico (Gama e Alvares, 2000) (Ghizoni *et al.*, 2014) através da sinalização TGF α /EGFR (Osaki *et al.*, 2011); expande a espessura da mucosa (Gama *et al.*, 2017); modifica a distribuição de TGF β 3 (Ogias *et al.*, 2010); acelera a diferenciação de células mucosas do colo (Osaki *et al.*, 2010; Zulian *et al.*, 2017), acelera diferenciação de células zimogênicas e aumenta a síntese de pepsinogênio C (Zulian *et al.*, 2017; Teles Silva *et al.*, 2019); eleva a expressão da bomba H $^{+}$ K $^{+}$ /ATPase pelas células parietais (Teles Silva *et al.*, 2019); altera os níveis de ghrelina (Bittar *et al.*, 2016) e modifica a resposta ao estresse (Ghizoni *et al.*, 2014). Esses resultados comprovam que a mudança de padrão alimentar da amamentação para o desmame é controlada por complexos mecanismos de regulação hormonal e de fatores de crescimento e que o leite age como um modulador do crescimento gástrico, já que sua ausência estimula proliferação e antecipa a maturação gástrica.

Nesse contexto, diversos estudos apontam os hormônios glicocorticoides, como responsável pelas alterações na mucosa gastrintestinal depois dos animais serem desmamados precocemente (Boyle e Koldovský, 1980; Yeh *et al.*, 1986; Lin *et al.*, 1998). Após o DP, foi registrado um aumento de corticosterona no estômago 2 dias consecutivos. Entretanto, apesar do hormônio responsivo ao estresse ter seus níveis elevados, a corticosterona tem sua atividade reduzida, para proteção da mucosa gástrica. Como consequência, há um aumento da proliferação nos filhotes DP. Em relação a diferenciação, foi demonstrado que o DP induziu modificações nas células secretoras da mucosa gástrica e que parte dessas alterações depende da atividade da corticosterona (Zulian *et al.*, 2017). Vale ressaltar que 3 dias após o DP, o hormônio retorna aos níveis iniciais, demonstrando seu efeito agudo (Ghizoni *et al.*, 2014).

1.4 Inflamação e células metaplásicas SPEM

Pesquisas da década de 1970 e 1980 investigaram pela primeira vez a relação entre o desmame precoce e a inflamação na mucosa gástrica. Os autores pretendiam entender se os animais que passaram pelo desmame precoce na

infância seriam mais suscetíveis ao surgimento de inflamação em algum período ao longo da vida. Eles observaram que ratos que haviam sido desmamados precocemente tinham maior suscetibilidade a erosões e formação de úlceras na vida adulta, e que essas lesões seriam mais profundas do que aquelas apresentadas por animais que haviam sido amamentados regularmente (Ackerman *et al.*, 1975; Glavin e Pare, 1985). Entretanto, nestes estudos, o modelo de DP sempre esteve associado a outras condições como restrição física, jejum e atividade de estresse. Até o presente momento nenhum estudo nos permite concluir se o DP causa resposta inflamatória na mucosa gástrica.

Nos dias atuais, um processo vem sendo bastante discutido no contexto de inflamação crônica no estômago. Esse processo é denominado de metaplasia do tipo SPEM (*spasmolytic polypeptide expressing metaplasia*) e é caracterizado por um desequilíbrio gástrico, no qual células zimogênicas retornam a um estágio intermediário de diferenciação e passam a co-expressar marcadores de células CMCs e CZs, como TFF2 e MIST1, respectivamente (Quante *et al.*, 2010; Goldenring *et al.*, 2011; Mills e Sansom, 2015; Radyk *et al.*, 2018). As células SPEM também podem ser originadas a partir de células-tronco/progenitoras (Hayakawa *et al.*, 2015). Essa ideia foi ratificada em um estudo onde os autores comprovaram que células progenitoras podem até contribuir para o surgimento de SPEMs, entretanto, as células metaplásicas surgem majoritariamente a partir de CZs diferenciadas (Burclaff *et al.*, 2020).

Sabemos que a presença de células parietais na glândula é essencial para o microambiente que controla a diferenciação de CMC em CZ. Neste sentido, a perda de parietais após um processo inflamatório prejudica a diferenciação CMC-CZ e é crucial para o surgimento das SPEMs (Nomura *et al.*, 2005; Nozaki *et al.*, 2008; Bredemeyer *et al.*, 2009). A idade da CZ também pode influenciar sua capacidade de se transdiferenciar em SPEM, já que essas células podem iniciar um sítio de metaplasia local por um determinado período, mas à medida que envelhecem perdem a capacidade proliferativa (Weis *et al.*, 2017). O quadro de metaplasia pode agravar, tornando as SPEMs precursoras ao surgimento de adenocarcinomas gástricos do tipo intestinal (Petersen *et al.*, 2017). O oposto também é válido, e em casos de desaparecimento da lesão, a metaplasia pode involuir e as SPEMs se rediferenciam em CZs, caracterizando paligenose (retorno ao estado maduro após a resolução da lesão) (Burclaff *et al.*, 2020).

Alguns genes já foram identificados como marcadores da população SPEM, *Mal2*, *Wfdc2*, *Tacc3* e *Mcm3*, pois aparecem elevados durante a metaplasia gástrica (Nozaki *et al.*, 2009; Weis *et al.*, 2014). E muitos outros estudos vêm amplamente discutindo esse tema. Contudo, não há estudos que relacionem DP e marcadores de células SPEM. Vale ressaltar que células SPEM são diferentes das células de transição, já que apesar de as duas células serem consideradas estágios intermediários de diferenciação entre CMC-CZ, há diferenças notáveis entre elas:

- 1) Em condições patológicas, células SPEM surgem quando CZ diferenciadas e maduras retornam a um estágio intermediário de diferenciação (assumindo características de CZ e CMC)
- 2) Na homeostase, CMC se transdiferenciam e originam as CZ, sendo que as células de transição fazem parte de um estágio intermediário durante esse processo.

1.5 Programação do desenvolvimento

Atualmente, cada vez mais estudos vêm correlacionando as adversidades na infância e mudanças genéticas e epigenéticas que persistem até a idade adulta (Meaney, 2001; Weaver *et al.*, 2004; Bockmühl *et al.*, 2015; Massart *et al.*, 2016; Szyf *et al.*, 2016). No início, as pesquisas sobre o desmame abordavam preferencialmente os efeitos imediatos, e poucas retratavam a relação entre adversidades nessa fase e os reflexos ao longo da vida. Os estudos mais recentes têm avançado nesse cenário, e a “teoria da programação” vem ganhando destaque. Esta teoria se baseia na ideia de que alterações permanentes em adultos são resultado de uma programação que foi induzida por um estresse ainda na infância, no período de transição alimentar (Barker, 2004; Gluckman *et al.*, 2007; Langley-Evans e McMullen, 2010; Barker, 2012; Zulian *et al.*, 2017; Teles Silva *et al.*, 2019). Tal programação contribui para doenças como obesidade, diabetes e hipertensão (Horta *et al.*, 2015). Esses dados reforçam a importância de analisar os efeitos desencadeados pelo desmame precoce imediatamente após a mudança de dieta, mas também avaliar se uma mudança de padrão alimentar que foi induzida aos 15 dias durante a terceira semana pós-natal, pode atuar como fator de predisposição ao surgimento de distúrbios (na proliferação e diferenciação celular e resposta imune) na mucosa gástrica do adulto.

2CONCLUSÃO

No presente estudo, realizamos um amplo mapeamento de marcadores relacionados ao crescimento e à inflamação da mucosa gástrica de ratos submetidos ao desmame precoce e acompanhamos o perfil dessas moléculas até a vida adulta. Em resumo, constatamos que as modificações causadas pelo DP foram:

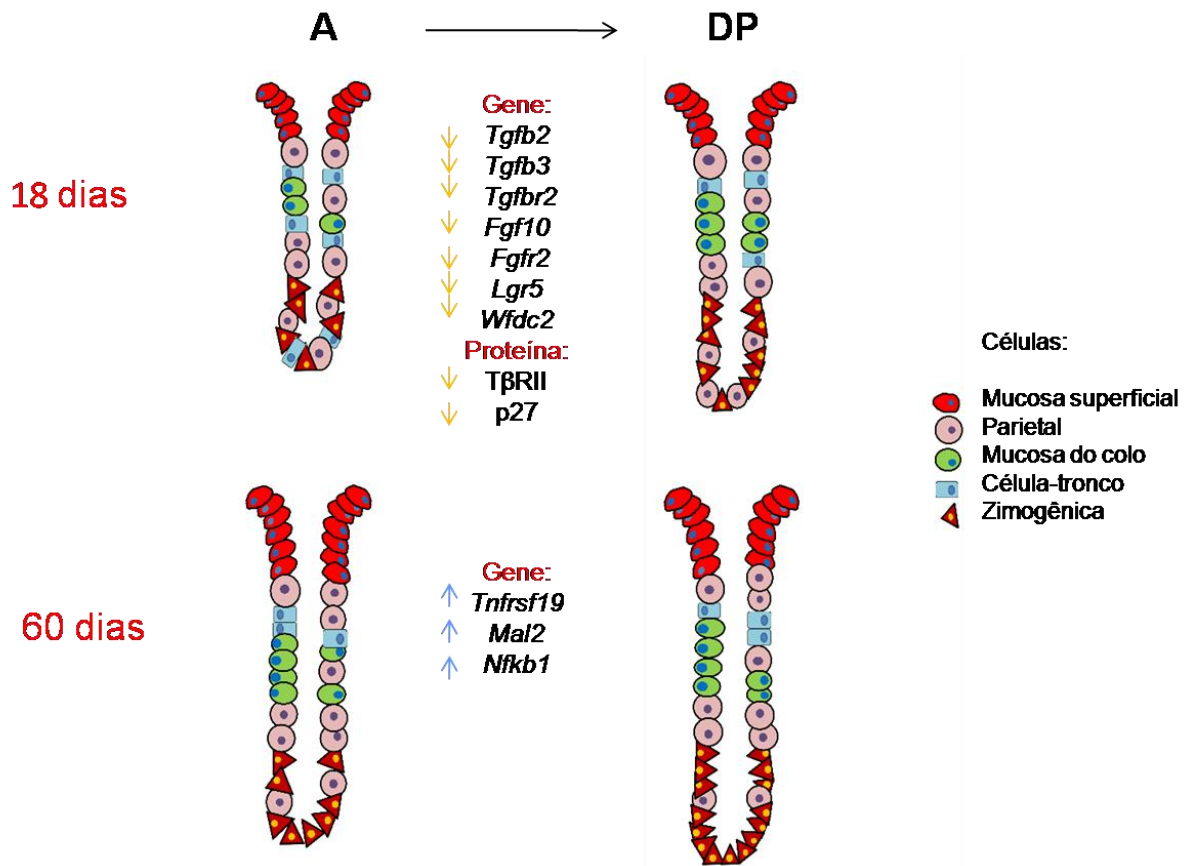


Figura 17 – Esquema das modificações causadas pelo DP na mucosa gástrica de ratos aos 18 e 60 dias de vida pós-natal.

Em conjunto nossos resultados nos fazem concluir que o DP pode imediatamente controlar o crescimento gástrico via sinalização por fatores de crescimento e componentes do ciclo celular, sem induzir inflamação. Porém, a regulação da resposta de alguns genes na vida adulta pode caracterizar uma predisposição ao aparecimento de lesões.

REFERÊNCIAS*

ACKERMAN, S. H.; HOFER, M. A.; WEINER, H. Age at maternal separation and gastric erosion susceptibility in the rat. **Psychosom Med**, v. 37, n. 2, p. 180-4, 1975 Mar-Apr 1975. ISSN 0033-3174. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1079604> >.

AKHURST, R. J.; BALMAIN, A. Genetic events and the role of TGF beta in epithelial tumour progression. **J Pathol**, v. 187, n. 1, p. 82-90, Jan 1999. ISSN 0022-3417. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341708> >.

ALBERTS, B. et al. **Essencial Cell Biology**. USA: W. W. Norton & Company, 2018.

ARIFEEN, S. et al. Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka slums. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. E67, Oct 2001. ISSN 1098-4275. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581475> >.

ARNOLD, K. et al. Sox2(+) adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. **Cell Stem Cell**, v. 9, n. 4, p. 317-29, Oct 2011. ISSN 1875-9777. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982232> >.

AYYAZ, A.; ATTISANO, L.; WRANA, J. L. Recent advances in understanding contextual TGF β signaling. **F1000Res**, v. 6, p. 749, 2017. ISSN 2046-1402. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649369> >.

BADO, A. et al. The stomach is a source of leptin. **Nature**, v. 394, n. 6695, p. 790-3, Aug 1998. ISSN 0028-0836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9723619> >.

BAGUI, T. K. et al. P27Kip1 and p21Cip1 are not required for the formation of active D cyclin-cdk4 complexes. **Mol Cell Biol**, v. 23, n. 20, p. 7285-90, Oct 2003. ISSN 0270-7306. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517297> >.

BARAM, T. et al. Gonadotropin-releasing hormone in milk. **Science**, v. 198, n. 4314, p. 300-2, Oct 1977. ISSN 0036-8075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/333582> >.

BARKER, D. J. Developmental origins of adult health and disease. **J Epidemiol Community Health**, v. 58, n. 2, p. 114-5, Feb 2004. ISSN 0143-005X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729887> >.

_____. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. **Public Health**, v. 126, n. 3, p. 185-9, Mar 2012. ISSN 1476-5616. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325676> >.

BARKER, N. et al. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. **Cell Stem Cell**, v. 6, n. 1, p. 25-36, Jan 2010. ISSN 1875-9777. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085740> >.

BARNARD, J. A. et al. Regulation of intestinal epithelial cell growth by transforming growth factor type beta. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 86, n. 5, p. 1578-82, Mar 1989. ISSN 0027-8424. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466294> >.

BECK, P. L.; PODOLSKY, D. K. Growth factors in inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 5, n. 1, p. 44-60, Feb 1999. ISSN 1078-0998. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028449> >.

BECK, P. L. et al. Transforming growth factor-beta mediates intestinal healing and susceptibility to injury in vitro and in vivo through epithelial cells. **Am J Pathol**, v. 162, n. 2, p. 597-608, Feb 2003. ISSN 0002-9440. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547717> >.

BEENKEN, A.; MOHAMMADI, M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. **Nat Rev Drug Discov**, v. 8, n. 3, p. 235-53, Mar 2009. ISSN 1474-1784. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247306> >.

BETTS, G. et al. FGFR2, HER2 and cMet in gastric adenocarcinoma: detection, prognostic significance and assessment of downstream pathway activation. **Virchows Arch**, v. 464, n. 2, p. 145-56, Feb 2014. ISSN 1432-2307. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306956> >.

BITTAR, N. M. et al. Ghrelin and GHS-R in the rat gastric mucosa: Are they involved in regulation of growth during early weaning? **Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 101-7, Jan 2016. ISSN 1873-1244. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520918> >.

BJERKNES, M.; CHENG, H. Multipotential stem cells in adult mouse gastric epithelium. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 283, n. 3, p. G767-77, Sep 2002. ISSN 0193-1857. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181193> >.

BJÖRKQVIST, M. et al. Role of gastrin in the development of gastric mucosa, ECL cells and A-like cells in newborn and young rats. **Regul Pept**, v. 108, n. 2-3, p. 73-82,

Oct 2002. ISSN 0167-0115. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12220729> >.

BOCCOLINI, C. S. et al. Breastfeeding during the first hour of life and neonatal mortality. **J Pediatr (Rio J)**, v. 89, n. 2, p. 131-6, 2013 Mar-Apr 2013. ISSN 1678-4782. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642422> >.

BOCKMÜHL, Y. et al. Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress. **Epigenetics**, v. 10, n. 3, p. 247-57, 2015. ISSN 1559-2308. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25793778> >.

BOOTH, D. et al. Transforming growth factor-B3 protects murine small intestinal crypt stem cells and animal survival after irradiation, possibly by reducing stem-cell cycling. **Int J Cancer**, v. 86, n. 1, p. 53-9, Apr 2000. ISSN 0020-7136. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10728594> >.

BOYLE, J. T.; KOLDOVSKÝ, O. Critical role of adrenal glands in precocious increase in jejunal sucrase activity following premature weaning in rats: negligible effect of food intake. **J Nutr**, v. 110, n. 1, p. 169-77, Jan 1980. ISSN 0022-3166. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6766500> >.

BREDEMEYER, A. J. et al. The gastric epithelial progenitor cell niche and differentiation of the zymogenic (chief) cell lineage. **Dev Biol**, v. 325, n. 1, p. 211-24, Jan 2009. ISSN 1095-564X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013146> >.

BURCLAFF, J. et al. Proliferation and Differentiation of Gastric Mucous Neck and Chief Cells During Homeostasis and Injury-induced Metaplasia. **Gastroenterology**, v. 158, n. 3, p. 598-609.e5, Feb 2020. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31589873> >.

CHANG, J. et al. Expression of transforming growth factor beta type II receptor reduces tumorigenicity in human gastric cancer cells. **Cancer Res**, v. 57, n. 14, p. 2856-9, Jul 1997. ISSN 0008-5472. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230189> >.

CHEN, M. C. et al. Paracrine control of gastric epithelial cell growth in culture by transforming growth factor-alpha. **Am J Physiol**, v. 264, n. 2 Pt 1, p. G390-6, Feb 1993. ISSN 0002-9513. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8447422> >.

CIACCI, C.; LIND, S. E.; PODOLSKY, D. K. Transforming growth factor beta regulation of migration in wounded rat intestinal epithelial monolayers.

Gastroenterology, v. 105, n. 1, p. 93-101, Jul 1993. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514065> >.

CORDON-CARDO, C. et al. Expression of basic fibroblast growth factor in normal human tissues. **Lab Invest**, v. 63, n. 6, p. 832-40, Dec 1990. ISSN 0023-6837. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2255190> >.

CRISTESCU, R. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. **Nat Med**, v. 21, n. 5, p. 449-56, May 2015. ISSN 1546-170X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894828> >.

DE ANDRADE SÁ, E. R. et al. In vivo effects of TGFbeta1 on the growth of gastric epithelium in suckling rats. **Regul Pept**, v. 146, n. 1-3, p. 293-302, Feb 2008. ISSN 0167-0115. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068234> >.

_____. Ontogenic expression of TGFbeta 1, 2, and 3 and its receptors in the rat gastric mucosa. **Dev Dyn**, v. 227, n. 3, p. 450-7, Jul 2003. ISSN 1058-8388. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815632> >.

DERYNCK, R.; FENG, X. H. TGF-beta receptor signaling. **Biochim Biophys Acta**, v. 1333, n. 2, p. F105-50, Oct 1997. ISSN 0006-3002. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395284> >.

DERYNCK, R. et al. Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. **Nature**, v. 316, n. 6030, p. 701-5, 1985 Aug 22-28 1985. ISSN 0028-0836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3861940> >.

DI GENNARO, E. et al. Critical role of both p27KIP1 and p21CIP1/WAF1 in the antiproliferative effect of ZD1839 ('Iressa'), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in head and neck squamous carcinoma cells. **J Cell Physiol**, v. 195, n. 1, p. 139-50, Apr 2003. ISSN 0021-9541. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12599217> >.

DIGNASS, A. U.; TSUNEKAWA, S.; PODOLSKY, D. K. Fibroblast growth factors modulate intestinal epithelial cell growth and migration. **Gastroenterology**, v. 106, n. 5, p. 1254-62, May 1994. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513666> >.

DONOVAN, S. M.; ODLE, J. Growth factors in milk as mediators of infant development. **Annu Rev Nutr**, v. 14, p. 147-67, 1994. ISSN 0199-9885. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7946515> >.

DUBOIS, C. M. et al. Processing of transforming growth factor beta 1 precursor by human furin convertase. **J Biol Chem**, v. 270, n. 18, p. 10618-24, May 1995. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7737999> >.

DULIĆ, V.; LEES, E.; REED, S. I. Association of human cyclin E with a periodic G1-S phase protein kinase. **Science**, v. 257, n. 5078, p. 1958-61, Sep 1992. ISSN 0036-8075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1329201> >.

DÜNKER, N. et al. The role of transforming growth factor beta-2, beta-3 in mediating apoptosis in the murine intestinal mucosa. **Gastroenterology**, v. 122, n. 5, p. 1364-75, May 2002. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984523> >.

EWEN, M. E. et al. TGF beta inhibition of Cdk4 synthesis is linked to cell cycle arrest. **Cell**, v. 74, n. 6, p. 1009-20, Sep 1993. ISSN 0092-8674. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402878> >.

FAIRBANKS, T. J. et al. Fibroblast growth factor 10 (Fgf10) invalidation results in anorectal malformation in mice. **J Pediatr Surg**, v. 39, n. 3, p. 360-5; discussion 360-5, Mar 2004. ISSN 1531-5037. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017552> >.

_____. The fibroblast growth factor pathway serves a regulatory role in proliferation and apoptosis in the pathogenesis of intestinal atresia. **J Pediatr Surg**, v. 41, n. 1, p. 132-6; discussion 132-6, Jan 2006. ISSN 1531-5037. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410122> >.

FARRELL, J. J. et al. TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury. **J Clin Invest**, v. 109, n. 2, p. 193-204, Jan 2002. ISSN 0021-9738. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805131> >.

FELL, J. M. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 29, n. 4 Suppl, p. S126-8; discussion S129-33, S184-8, 2005 Jul-Aug 2005. ISSN 0148-6071. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980274> >.

FIORE, A. P.; OSAKI, L. H.; GAMA, P. Transforming growth factor β 1 increases p27 levels via synthesis and degradation mechanisms in the hyperproliferative gastric epithelium in rats. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e101965, 2014. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25000203> >.

FOLKMAN, J. et al. Duodenal ulcer. Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. **Ann Surg**, v. 214, n. 4,

p. 414-25; discussion 426-7, Oct 1991. ISSN 0003-4932. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719945> >.

FRANZÉN, P. et al. Cloning of a TGF beta type I receptor that forms a heteromeric complex with the TGF beta type II receptor. **Cell**, v. 75, n. 4, p. 681-92, Nov 1993. ISSN 0092-8674. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242743> >.

GAMA, P.; ALVARES, E. P. LHRH and somatostatin effects on the cell proliferation of the gastric epithelium of suckling and weaning rats. **Regul Pept**, v. 63, n. 2-3, p. 73-8, Jul 1996. ISSN 0167-0115. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8837213> >.

_____. Early weaning and prolonged nursing induce changes in cell proliferation in the gastric epithelium of developing rats. **J Nutr**, v. 130, n. 10, p. 2594-8, Oct 2000. ISSN 0022-3166. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015495> >.

GAMA, P. et al. Gene expression, cell differentiation and gastric functions: can dietary changes during postnatal development disturb the growth program in rats? **Abstract in The FASEB Journal**, v. 31, 2017.

GAN, Z. et al. Curcumin and Resveratrol Regulate Intestinal Bacteria and Alleviate Intestinal Inflammation in Weaned Piglets. **Molecules**, v. 24, n. 7, Mar 2019. ISSN 1420-3049. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30925757> >.

GENG, Y.; WEINBERG, R. A. Transforming growth factor beta effects on expression of G1 cyclins and cyclin-dependent protein kinases. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 90, n. 21, p. 10315-9, Nov 1993. ISSN 0027-8424. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7694291> >.

GEORGE, E. D. et al. Maternal separation with early weaning: a novel mouse model of early life neglect. **BMC Neurosci**, v. 11, p. 123, Sep 2010. ISSN 1471-2202. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920223> >.

GHIZONI, H. et al. Regulation of corticosterone function during early weaning and effects on gastric cell proliferation. **Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 343-9, Mar 2014. ISSN 1873-1244. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484684> >.

GLAVIN, G. B.; PARE, W. P. Early weaning predisposes rats to exacerbated activity-stress ulcer formation. **Physiol Behav**, v. 34, n. 6, p. 907-9, Jun 1985. ISSN 0031-9384. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4059380> >.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; BEEDLE, A. S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. **Am J**

Hum Biol, v. 19, n. 1, p. 1-19, 2007 Jan-Feb 2007. ISSN 1042-0533. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160980> >.

GOLDENRING, J. R.; NAM, K. T.; MILLS, J. C. The origin of pre-neoplastic metaplasia in the stomach: chief cells emerge from the Mist. **Exp Cell Res**, v. 317, n. 19, p. 2759-64, Nov 2011. ISSN 1090-2422. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907708> >.

GOULET, O. Short bowel syndrome in pediatric patients. **Nutrition**, v. 14, n. 10, p. 784-7, Oct 1998. ISSN 0899-9007. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9785362> >.

GREENWOOD-VAN MEERVELD, B.; VENKOVA, K.; CONNOLLY, K. Efficacy of repifermin (keratinocyte growth factor-2) against abnormalities in gastrointestinal mucosal transport in a murine model of colitis. **J Pharm Pharmacol**, v. 55, n. 1, p. 67-75, Jan 2003. ISSN 0022-3573. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12625869> >.

HAHN, S. A. et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. **Science**, v. 271, n. 5247, p. 350-3, Jan 1996. ISSN 0036-8075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553070> >.

HAMADY, Z. Z. et al. Xylan-regulated delivery of human keratinocyte growth factor-2 to the inflamed colon by the human anaerobic commensal bacterium *Bacteroides ovatus*. **Gut**, v. 59, n. 4, p. 461-9, Apr 2010. ISSN 1468-3288. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736360> >.

HAYAKAWA, Y. et al. Mist1 Expressing Gastric Stem Cells Maintain the Normal and Neoplastic Gastric Epithelium and Are Supported by a Perivascular Stem Cell Niche. **Cancer Cell**, v. 28, n. 6, p. 800-814, Dec 2015. ISSN 1878-3686. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585400> >.

HELDIN, C. H.; MIYAZONO, K.; TEN DIJKE, P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. **Nature**, v. 390, n. 6659, p. 465-71, Dec 1997. ISSN 0028-0836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393997> >.

HENGST, L.; REED, S. I. Translational control of p27Kip1 accumulation during the cell cycle. **Science**, v. 271, n. 5257, p. 1861-4, Mar 1996. ISSN 0036-8075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596954> >.

HENNING, S. J. Postnatal development: coordination of feeding, digestion, and metabolism. **Am J Physiol**, v. 241, n. 3, p. G199-214, Sep 1981. ISSN 0002-9513. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7025659> >.

HIERRO, C.; RODON, J.; TABERNERO, J. Fibroblast Growth Factor (FGF) Receptor/FGF Inhibitors: Novel Targets and Strategies for Optimization of Response of Solid Tumors. **Semin Oncol**, v. 42, n. 6, p. 801-19, Dec 2015. ISSN 1532-8708. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615127> >.

HO, S. B. et al. Mucin gene expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human gastric epithelium. **Cancer Res**, v. 55, n. 12, p. 2681-90, Jun 1995. ISSN 0008-5472. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7780985> >.

HONG, L. et al. Fibroblast growth factor receptor 2: a therapeutic target in gastric cancer. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 8, p. 759-65, Nov 2013. ISSN 1747-4132. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134151> >.

HORIGUCHI, M.; OTA, M.; RIFKIN, D. B. Matrix control of transforming growth factor- β function. **J Biochem**, v. 152, n. 4, p. 321-9, Oct 2012. ISSN 1756-2651. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923731> >.

HORTA, B. L.; LORET DE MOLA, C.; VICTORA, C. G. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatr**, v. 104, n. 467, p. 14-9, Dec 2015. ISSN 1651-2227. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211556> >.

HUANG, T. et al. FGF7/FGFR2 signal promotes invasion and migration in human gastric cancer through upregulation of thrombospondin-1. **Int J Oncol**, v. 50, n. 5, p. 1501-1512, May 2017. ISSN 1791-2423. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339036> >.

ITOH, N. The Fgf families in humans, mice, and zebrafish: their evolutionary processes and roles in development, metabolism, and disease. **Biol Pharm Bull**, v. 30, n. 10, p. 1819-25, Oct 2007. ISSN 0918-6158. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917244> >.

ITOH, N.; ORNITZ, D. M. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. **Dev Dyn**, v. 237, n. 1, p. 18-27, Jan 2008. ISSN 1058-8388. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058912> >.

_____. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. **J Biochem**, v. 149, n. 2, p. 121-30, Feb 2011. ISSN 1756-2651. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940169> >.

JANG, J. H.; SHIN, K. H.; PARK, J. G. Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and

colorectal cancers. **Cancer Res**, v. 61, n. 9, p. 3541-3, May 2001. ISSN 0008-5472. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325814> >.

JOHNSON, L. R. Functional development of the stomach. **Annu Rev Physiol**, v. 47, p. 199-215, 1985. ISSN 0066-4278. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3922287> >.

JULLIEN, P.; BERG, T. M.; LAWRENCE, D. A. Acidic cellular environments: activation of latent TGF-beta and sensitization of cellular responses to TGF-beta and EGF. **Int J Cancer**, v. 43, n. 5, p. 886-91, May 1989. ISSN 0020-7136. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2785508> >.

JUNG, E. J. et al. Fibroblast growth factor receptor 2 gene amplification status and its clinicopathologic significance in gastric carcinoma. **Hum Pathol**, v. 43, n. 10, p. 1559-66, Oct 2012. ISSN 1532-8392. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440694> >.

KARAM, S. M. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. IV. Bidirectional migration of parietal cells ending in their gradual degeneration and loss. **Anat Rec**, v. 236, n. 2, p. 314-32, Jun 1993. ISSN 0003-276X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338235> >.

KARAM, S. M.; LEBLOND, C. P. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. I. Identification of proliferative cell types and pinpointing of the stem cell. **Anat Rec**, v. 236, n. 2, p. 259-79, Jun 1993a. ISSN 0003-276X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338232> >.

_____. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. II. Outward migration of pit cells. **Anat Rec**, v. 236, n. 2, p. 280-96, Jun 1993b. ISSN 0003-276X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338233> >.

_____. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. III. Inward migration of neck cells followed by progressive transformation into zymogenic cells. **Anat Rec**, v. 236, n. 2, p. 297-313, Jun 1993c. ISSN 0003-276X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338234> >.

KARAM, S. M.; TOMASETTO, C.; RIO, M. C. Trefoil factor 1 is required for the commitment programme of mouse oxyntic epithelial progenitors. **Gut**, v. 53, n. 10, p. 1408-15, Oct 2004. ISSN 0017-5749. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361486> >.

KARLSSON, L. et al. Abnormal gastrointestinal development in PDGF-A and PDGFR-(alpha) deficient mice implicates a novel mesenchymal structure with putative instructive properties in villus morphogenesis. **Development**, v. 127, n. 16,

p. 3457-66, Aug 2000. ISSN 0950-1991. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903171> >.

KAWAKUBO, M. et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. **Science**, v. 305, n. 5686, p. 1003-6, Aug 2004. ISSN 1095-9203. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310903> >.

KEELEY, T. M.; SAMUELSON, L. C. Cytodifferentiation of the postnatal mouse stomach in normal and Huntingtin-interacting protein 1-related-deficient mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 299, n. 6, p. G1241-51, Dec 2010. ISSN 1522-1547. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813912> >.

KIKUSUI, T.; MORI, Y. Behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. **J Neuroendocrinol**, v. 21, n. 4, p. 427-31, Mar 2009. ISSN 1365-2826. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207810> >.

KINGSLEY, D. M. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. **Genes Dev**, v. 8, n. 2, p. 133-46, Jan 1994. ISSN 0890-9369. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299934> >.

KOLDOVSKÝ, O. et al. Milk-borne hormones: possible tools of communication between mother and suckling. **Physiol Res**, v. 44, n. 6, p. 349-51, 1995. ISSN 0862-8408. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8798268> >.

KOVÁCS, M. et al. Effect of different weaning ages (21, 28 or 35 days) on production, growth and certain parameters of the digestive tract in rabbits. **Animal**, v. 6, n. 6, p. 894-901, Jun 2012. ISSN 1751-732X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22558959> >.

KUZUSHITA, N. et al. p27kip1 deficiency confers susceptibility to gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected mice. **Gastroenterology**, v. 129, n. 5, p. 1544-56, Nov 2005. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16285954> >.

LAIHO, M. et al. Growth inhibition by TGF-beta linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation. **Cell**, v. 62, n. 1, p. 175-85, Jul 1990. ISSN 0092-8674. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2163767> >.

LANGLEY-EVANS, S. C.; MCMULLEN, S. Developmental origins of adult disease. **Med Princ Pract**, v. 19, n. 2, p. 87-98, 2010. ISSN 1423-0151. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134170> >.

LECANDA, J. et al. TGFbeta prevents proteasomal degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 for cell cycle arrest. **Cell Cycle**, v. 8, n. 5, p. 742-56, Mar 2009. ISSN 1551-4005. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221482> >.

LEE, E. R. et al. Division of the mouse gastric mucosa into zymogenic and mucous regions on the basis of gland features. **Am J Anat**, v. 164, n. 3, p. 187-207, Jul 1982. ISSN 0002-9106. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7124652> >.

LEE, P. C.; LEBENTHAL, E. Early weaning and precocious development of small intestine in rats: genetic, dietary or hormonal control. **Pediatr Res**, v. 17, n. 8, p. 645-50, Aug 1983. ISSN 0031-3998. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6351006> >.

LETTERIO, J. J. et al. Maternal rescue of transforming growth factor-beta 1 null mice. **Science**, v. 264, n. 5167, p. 1936-8, Jun 1994. ISSN 0036-8075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8009224> >.

LEUSHACKE, M. et al. Lgr5-expressing chief cells drive epithelial regeneration and cancer in the oxyntic stomach. **Nat Cell Biol**, v. 19, n. 7, p. 774-786, Jul 2017. ISSN 1476-4679. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581476> >.

LIMA, N. S. et al. Developmental plasticity of endocrine disorders in obesity model primed by early weaning in dams. **Horm Metab Res**, v. 45, n. 1, p. 22-30, Jan 2013. ISSN 1439-4286. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22948547> >.

LIN, C. H. et al. Early weaning induces jejunal ornithine decarboxylase and cell proliferation in neonatal rats. **J Nutr**, v. 128, n. 10, p. 1636-42, Oct 1998. ISSN 0022-3166. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772129> >.

_____. Induction of gastric ornithine decarboxylase in early weaning rats. **Digestion**, v. 63, n. 4, p. 214-9, 2001. ISSN 0012-2823. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435720> >.

LIU, B.; PREISIG, P. TGF-beta1-mediated hypertrophy involves inhibiting pRB phosphorylation by blocking activation of cyclin E kinase. **Am J Physiol**, v. 277, n. 2, p. F186-94, 08 1999. ISSN 0002-9513. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444572> >.

LIU, H. et al. Correction to: Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27 Kip1 axis. **Mol Cancer**, v. 18, n. 1, p. 117, Jul 2019. ISSN 1476-4598. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31288817> >.

LIU, Y. J. et al. HER2, MET and FGFR2 oncogenic driver alterations define distinct molecular segments for targeted therapies in gastric carcinoma. **Br J Cancer**, v. 110, n. 5, p. 1169-78, Mar 2014. ISSN 1532-1827. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518603> >.

LU, Z.; HUNTER, T. Ubiquitylation and proteasomal degradation of the p21(Cip1), p27(Kip1) and p57(Kip2) CDK inhibitors. **Cell Cycle**, v. 9, n. 12, p. 2342-52, Jun 2010. ISSN 1551-4005. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20519948> >.

LUO, K.; ZHOU, P.; LODISH, H. F. The specificity of the transforming growth factor beta receptor kinases determined by a spatially addressable peptide library. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 92, n. 25, p. 11761-5, Dec 1995. ISSN 0027-8424. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524844> >.

LYONS, R. M. et al. Mechanism of activation of latent recombinant transforming growth factor beta 1 by plasmin. **J Cell Biol**, v. 110, n. 4, p. 1361-7, Apr 1990. ISSN 0021-9525. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139036> >.

MARKOWITZ, S. et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. **Science**, v. 268, n. 5215, p. 1336-8, Jun 1995. ISSN 0036-8075. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7761852> >.

MASSAGUÉ, J. TGF-beta signal transduction. **Annu Rev Biochem**, v. 67, p. 753-91, 1998. ISSN 0066-4154. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9759503> >.

MASSART, R. et al. Early life adversity alters normal sex-dependent developmental dynamics of DNA methylation. **Dev Psychopathol**, v. 28, n. 4pt2, p. 1259-1272, 11 2016. ISSN 1469-2198. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687908> >.

MCDONALD, S. A. et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 500-10, Feb 2008. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242216> >.

MCLIN, V. A.; HENNING, S. J.; JAMRICH, M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract. **Gastroenterology**, v. 136, n. 7, p. 2074-91, Jun 2009. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303014> >.

MEALE, S. J. et al. Weaning age influences the severity of gastrointestinal microbiome shifts in dairy calves. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 198, 03 2017. ISSN 2045-2322. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298634> >.

MEANEY, M. J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. **Annu Rev Neurosci**, v. 24, p. 1161-92, 2001. ISSN 0147-006X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520931> >.

MICELI, R. et al. Efficacy of keratinocyte growth factor-2 in dextran sulfate sodium-induced murine colitis. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 290, n. 1, p. 464-71, Jul 1999. ISSN 0022-3565. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381813> >.

MILLARD, S. S. et al. Enhanced ribosomal association of p27(Kip1) mRNA is a mechanism contributing to accumulation during growth arrest. **J Biol Chem**, v. 272, n. 11, p. 7093-8, Mar 1997. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054402> >.

MILLS, J. C.; SANSOM, O. J. Reserve stem cells: Differentiated cells reprogram to fuel repair, metaplasia, and neoplasia in the adult gastrointestinal tract. **Sci Signal**, v. 8, n. 385, p. re8, Jul 2015. ISSN 1937-9145. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175494> >.

MILLS, J. C.; SHIVDASANI, R. A. Gastric epithelial stem cells. **Gastroenterology**, v. 140, n. 2, p. 412-24, Feb 2011. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144849> >.

MIYAZONO, K. et al. A role of the latent TGF-beta 1-binding protein in the assembly and secretion of TGF-beta 1. **EMBO J**, v. 10, n. 5, p. 1091-101, May 1991. ISSN 0261-4189. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022183> >.

MORIKAWA, M.; DERYNCK, R.; MIYAZONO, K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 8, n. 5, May 2016. ISSN 1943-0264. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141051> >.

MOUSTAKAS, A.; SOUCHELNYTSKYI, S.; HELDIN, C. H. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. **J Cell Sci**, v. 114, n. Pt 24, p. 4359-69, Dec 2001. ISSN 0021-9533. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792802> >.

MUNGER, J. S. et al. Latent transforming growth factor-beta: structural features and mechanisms of activation. **Kidney Int**, v. 51, n. 5, p. 1376-82, May 1997. ISSN 0085-2538. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150447> >.

MÖRÖY, T.; GEISEN, C. Cyclin E. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 36, n. 8, p. 1424-39, Aug 2004. ISSN 1357-2725. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15147722> >.

NAEF, M. et al. Differential localization of transforming growth factor-beta isoforms in human gastric mucosa and overexpression in gastric carcinoma. **Int J Cancer**, v. 71, n. 2, p. 131-7, Apr 1997. ISSN 0020-7136. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139831> >.

NAGAHARA, H. et al. Transforming growth factor beta targeted inactivation of cyclin E: cyclin-dependent kinase 2 (Cdk2) complexes by inhibition of Cdk2 activating kinase activity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 26, p. 14961-6, Dec 1999. ISSN 0027-8424. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611320> >.

NAKAJIMA, N.; KUWAYAMA, H. Effects of transforming growth factor alpha and beta on rabbit gastric epithelial cell proliferation: a preliminary report. **J Clin Gastroenterol**, v. 17 Suppl 1, p. S121-4, 1993. ISSN 0192-0790. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283006> >.

_____. Stimulatory effect of transforming growth factor-alpha on gastric epithelial cell migration through proliferation. **J Clin Gastroenterol**, v. 21 Suppl 1, p. S45-9, 1995. ISSN 0192-0790. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774990> >.

NANTHAKUMAR, N. N. et al. Glucocorticoid responsiveness in developing human intestine: possible role in prevention of necrotizing enterocolitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 288, n. 1, p. G85-92, Jan 2005. ISSN 0193-1857. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591589> >.

NETWORK, C. G. A. R. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. **Nature**, v. 513, n. 7517, p. 202-9, Sep 2014. ISSN 1476-4687. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079317> >.

NGUYEN, H.; GITIG, D. M.; KOFF, A. Cell-free degradation of p27(kip1), a G1 cyclin-dependent kinase inhibitor, is dependent on CDK2 activity and the proteasome. **Mol Cell Biol**, v. 19, n. 2, p. 1190-201, Feb 1999. ISSN 0270-7306. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891053> >.

NICOLLE, G. et al. Gefitinib inhibits the growth and invasion of urothelial carcinoma cell lines in which Akt and MAPK activation is dependent on constitutive epidermal growth factor receptor activation. **Clin Cancer Res**, v. 12, n. 9, p. 2937-43, May 2006. ISSN 1078-0432. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675591> >.

NOMURA, S. et al. Alterations in gastric mucosal lineages induced by acute oxyntic atrophy in wild-type and gastrin-deficient mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 288, n. 2, p. G362-75, Feb 2005. ISSN 0193-1857. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647607> >.

NOZAKI, K. et al. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 511-22, Feb 2008. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242217> >.

_____. Altered gastric chief cell lineage differentiation in histamine-deficient mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 296, n. 6, p. G1211-20, Jun 2009. ISSN 0193-1857. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359424> >.

NYENG, P. et al. Fibroblast growth factor 10 represses premature cell differentiation during establishment of the intestinal progenitor niche. **Dev Biol**, v. 349, n. 1, p. 20-34, Jan 2011. ISSN 1095-564X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883684> >.

_____. FGF10 signaling controls stomach morphogenesis. **Dev Biol**, v. 303, n. 1, p. 295-310, Mar 2007. ISSN 0012-1606. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196193> >.

OGIAS, D. et al. Opposite effects of fasting on TGF-beta3 and TbetaRI distribution in the gastric mucosa of suckling and early weanling rats. **Nutrition**, v. 26, n. 2, p. 224-9, Feb 2010. ISSN 1873-1244. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524404> >.

OKAMOTO, A. et al. Overexpression of human cyclin D1 reduces the transforming growth factor beta (TGF-beta) type II receptor and growth inhibition by TGF-beta 1 in an immortalized human esophageal epithelial cell line. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 91, n. 24, p. 11576-80, Nov 1994. ISSN 0027-8424. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7972105> >.

ORGANIZATION, W. H. Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals. In: (Ed.), 2009. ISBN 9789241597494.

ORGEUR, P. et al. Behavioural, growth and immune consequences of early weaning in one-week-old large-white piglets. **Reprod Nutr Dev**, v. 41, n. 4, p. 321-32, 2001 Jul-Aug 2001. ISSN 0926-5287. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789889> >.

OSAKI, L. H. et al. Early weaning accelerates the differentiation of mucous neck cells in rat gastric mucosa: possible role of TGF α /EGFR. **Differentiation**, v. 79, n. 1, p. 48-56, Jan 2010. ISSN 1432-0436. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19783352> >.

_____. EGFR is involved in control of gastric cell proliferation through activation of MAPK and Src signalling pathways in early-weaned rats. **Cell Prolif**, v. 44, n. 2, p. 174-82, Apr 2011. ISSN 1365-2184. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401759> >.

PAIMELA, H. et al. Restitution of frog gastric mucosa in vitro: effect of basic fibroblast growth factor. **Gastroenterology**, v. 104, n. 5, p. 1337-45, May 1993. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482448> >.

PARK, K. et al. Genetic changes in the transforming growth factor beta (TGF- β) type II receptor gene in human gastric cancer cells: correlation with sensitivity to growth inhibition by TGF- β . **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 91, n. 19, p. 8772-6, Sep 1994. ISSN 0027-8424. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090721> >.

PAVLIDES, S. C. et al. TGF- β activates APC through Cdh1 binding for Cks1 and Skp2 proteasomal destruction stabilizing p27kip1 for normal endometrial growth. **Cell Cycle**, v. 15, n. 7, p. 931-47, 2016. ISSN 1551-4005. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963853> >.

PEIXOTO-SILVA, N. et al. Bromocriptine treatment at the end of lactation prevents hyperphagia, higher visceral fat and liver triglycerides in early-weaned rats at adulthood. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 44, n. 4, p. 488-499, Apr 2017. ISSN 1440-1681. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058732> >.

PENTTILA, I. Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats. **Pediatr Res**, v. 59, n. 5, p. 650-5, May 2006. ISSN 0031-3998. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627876> >.

PENTTILA, I. A. et al. Transforming growth factor-beta levels in maternal milk and expression in postnatal rat duodenum and ileum. **Pediatr Res**, v. 44, n. 4, p. 524-31, Oct 1998. ISSN 0031-3998. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773841> >.

PETERSEN, C. P.; MILLS, J. C.; GOLDENRING, J. R. Murine Models of Gastric Corpus Preneoplasia. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 1, p. 11-26, Jan 2017. ISSN 2352-345X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28174755> >.

PILLAIRE, M. J. et al. Regulation by transforming growth factor-beta 1 of G1 cyclin-dependent kinases in human retinal epithelial cells. **Exp Eye Res**, v. 68, n. 2, p. 193-9, Feb 1999. ISSN 0014-4835. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068484> >.

PIÉ, S. et al. Weaning is associated with an upregulation of expression of inflammatory cytokines in the intestine of piglets. **J Nutr**, v. 134, n. 3, p. 641-7, Mar 2004. ISSN 0022-3166. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988461> >.

PLAYFORD, R. J. et al. Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. **Gut**, v. 44, n. 5, p. 653-8, May 1999. ISSN 0017-5749. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205201> >.

PÉREZ-AISA, A. et al. Effect of exogenous administration of transforming growth factor-beta and famotidine on the healing of duodenal ulcer under the impact of indomethacin. **Dig Liver Dis**, v. 35, n. 6, p. 397-403, Jun 2003. ISSN 1590-8658. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12868675> >.

PÉREZ-CANO, F. J. et al. Mucosal IgA increase in rats by continuous CLA feeding during suckling and early infancy. **J Lipid Res**, v. 50, n. 3, p. 467-76, Mar 2009. ISSN 0022-2275. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824724> >.

QUANTE, M. et al. TFF2 mRNA transcript expression marks a gland progenitor cell of the gastric oxyntic mucosa. **Gastroenterology**, v. 139, n. 6, p. 2018-2027.e2, Dec 2010. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708616> >.

RADYK, M. D. et al. Metaplastic Cells in the Stomach Arise, Independently of Stem Cells, via Dedifferentiation or Transdifferentiation of Chief Cells. **Gastroenterology**, v. 154, n. 4, p. 839-843.e2, 03 2018. ISSN 1528-0012. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248442> >.

RAFTERY, L. A. et al. Genetic screens to identify elements of the decapentaplegic signaling pathway in Drosophila. **Genetics**, v. 139, n. 1, p. 241-54, Jan 1995. ISSN 0016-6731. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705627> >.

RAMSEY, V. G. et al. The maturation of mucus-secreting gastric epithelial progenitors into digestive-enzyme secreting zymogenic cells requires Mist1. **Development**, v. 134, n. 1, p. 211-22, Jan 2007. ISSN 0950-1991. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164426> >.

ROBERTS, A. B. et al. Transforming growth factor-beta: multifunctional regulator of differentiation and development. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 327, n. 1239, p. 145-54, Mar 1990. ISSN 0962-8436. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969655> >.

ROBERTS, D. J. et al. Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing Bmp-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut. **Development**, v. 121, n. 10, p. 3163-74, Oct 1995. ISSN 0950-1991. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588051> >.

ROGIER, E. W. et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 8, p. 3074-9, Feb 2014. ISSN 1091-6490. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569806> >.

ROKUTAN, K. et al. Transforming growth factor-beta inhibits proliferation and maturation of cultured guinea pig gastric pit cells. **Am J Physiol**, v. 275, n. 3, p. G526-33, 09 1998a. ISSN 0002-9513. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9724265> >.

_____. Transforming growth factor-beta inhibits proliferation and maturation of cultured guinea pig gastric pit cells. **Am J Physiol**, v. 275, n. 3 Pt 1, p. G526-33, Sep 1998b. ISSN 0002-9513. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9724265> >.

SANDBORN, W. J. et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 17, n. 11, p. 1355-64, Jun 2003. ISSN 0269-2813. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12786629> >.

SATO, Y.; RIFKIN, D. B. Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture. **J Cell Biol**, v. 109, n. 1, p. 309-15, Jul 1989. ISSN 0021-9525. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2526131> >.

SAÚDE, M. D. **II Pesquisa de Prevalência de aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal**. Brasília: Editora do ministério da Saúde: Estratégicas, S.D.A.À.S.D.D.A.P.E 2009a.

_____. **Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.: 112 p. p. 2009b.

SCHMIERER, B.; HILL, C. S. Kinetic analysis of Smad nucleocytoplasmic shuttling reveals a mechanism for transforming growth factor beta-dependent nuclear accumulation of Smads. **Mol Cell Biol**, v. 25, n. 22, p. 9845-58, Nov 2005. ISSN 0270-7306. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260601> >.

SCHMITTGEN, T.; LIVAK, K. **Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method**. Nat. Protoc. 3: 1101-8 p. 2008.

SCHUSTER, N.; KRIEGLSTEIN, K. Mechanisms of TGF-beta-mediated apoptosis. **Cell Tissue Res**, v. 307, n. 1, p. 1-14, Jan 2002. ISSN 0302-766X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810309> >.

SEKELSKY, J. J. et al. Genetic characterization and cloning of mothers against dpp, a gene required for decapentaplegic function in Drosophila melanogaster. **Genetics**, v. 139, n. 3, p. 1347-58, Mar 1995. ISSN 0016-6731. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768443> >.

SHEAFF, R. J. et al. Cyclin E-CDK2 is a regulator of p27Kip1. **Genes Dev**, v. 11, n. 11, p. 1464-78, Jun 1997. ISSN 0890-9369. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192873> >.

SHENG, G. et al. Epidermal growth factor receptor-mediated proliferation of enterocytes requires p21waf1/cip1 expression. **Gastroenterology**, v. 131, n. 1, p. 153-64, Jul 2006. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831599> >.

SMITH, S. S.; OJEDA, S. R. Maternal modulation of infantile ovarian development and available ovarian luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptors via milk LHRH. **Endocrinology**, v. 115, n. 5, p. 1973-83, Nov 1984. ISSN 0013-7227. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092043> >.

SPEER, A. L. et al. Fibroblast growth factor 10-fibroblast growth factor receptor 2b mediated signaling is not required for adult glandular stomach homeostasis. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e49127, 2012. ISSN 1932-6203. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23133671> >.

SPENCER-DENE, B. et al. Stomach development is dependent on fibroblast growth factor 10/fibroblast growth factor receptor 2b-mediated signaling. **Gastroenterology**, v. 130, n. 4, p. 1233-44, Apr 2006. ISSN 0016-5085. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618415> >.

STANGE, D. E. et al. Differentiated Troy+ chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. **Cell**, v. 155, n. 2, p. 357-68, Oct

2013. ISSN 1097-4172. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120136> >.

SU, X. et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. **Br J Cancer**, v. 110, n. 4, p. 967-75, Feb 2014. ISSN 1532-1827. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457912> >.

SUN, Q. et al. Expression of Fibroblast Growth Factor 10 Is Correlated with Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. **Tohoku J Exp Med**, v. 236, n. 4, p. 311-8, 08 2015. ISSN 1349-3329. Available at: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268776> >.

SZYF, M. et al. The dynamic epigenome and its implications for behavioral interventions: a role for epigenetics to inform disorder prevention and health promotion. **Transl Behav Med**, v. 6, n. 1, p. 55-62, Mar 2016. ISSN 1613-9860. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012253> >.

TAI, C. C. et al. Induction of fibroblast growth factor 10 (FGF10) in the ileal crypt epithelium after massive small bowel resection suggests a role for FGF10 in gut adaptation. **Dev Dyn**, v. 238, n. 2, p. 294-301, Feb 2009. ISSN 1058-8388. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773490> >.

TAKAKU, K. et al. Gastric and duodenal polyps in Smad4 (Dpc4) knockout mice. **Cancer Res**, v. 59, n. 24, p. 6113-7, Dec 1999. ISSN 0008-5472. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10626800> >.

TAKENOSHITA, S. et al. The genomic structure of the gene encoding the human transforming growth factor beta type II receptor (TGF-beta RII). **Genomics**, v. 36, n. 2, p. 341-4, Sep 1996. ISSN 0888-7543. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8812462> >.

TANIGAWA, T. et al. TGF-beta signaling pathway: its role in gastrointestinal pathophysiology and modulation of ulcer healing. **J Physiol Pharmacol**, v. 56, n. 1, p. 3-13, Mar 2005. ISSN 0867-5910. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795471> >.

TELES SILVA, M. et al. Immediate and Late Effects of Early Weaning on Rat Gastric Cell Differentiation. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 1, Dec 2019. ISSN 1422-0067. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892140> >.

TEN DIJKE, P. et al. Regulation of cell proliferation by Smad proteins. **J Cell Physiol**, v. 191, n. 1, p. 1-16, Apr 2002. ISSN 0021-9541. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920677> >.

TRAVIS, M. A. et al. Loss of integrin alpha(v)beta8 on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice. **Nature**, v. 449, n. 7160, p. 361-5, Sep 2007. ISSN 1476-4687. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694047> >.

TSUTSUMI, S. et al. Transforming growth factor-beta1 is responsible for maturation-dependent spontaneous apoptosis of cultured gastric pit cells. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 227, n. 6, p. 402-11, Jun 2002. ISSN 1535-3702. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12037130> >.

TUCKER, H. A.; SCHWALM, J. W. Glucocorticoids in mammary tissue and milk. **J Anim Sci**, v. 45, n. 3, p. 627-34, Sep 1977. ISSN 0021-8812. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/561778> >.

TURNER, J. R. et al. Aging alters gastric mucosal responses to epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 278, n. 5, p. G805-10, May 2000. ISSN 0193-1857. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801273> >.

VAN DEN BRINK, G. R. Hedgehog signaling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract. **Physiol Rev**, v. 87, n. 4, p. 1343-75, Oct 2007. ISSN 0031-9333. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928586> >.

VICTORA, C. G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475-90, Jan 2016. ISSN 1474-547X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26869575> >.

VÁZQUEZ, E. et al. Weaning induces an increase in the number of specific cytokine-secreting intestinal lymphocytes in mice. **Cytokine**, v. 12, n. 8, p. 1267-70, Aug 2000. ISSN 1043-4666. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930310> >.

WADA, Y.; LÖNNERDAL, B. Bioactive peptides derived from human milk proteins--mechanisms of action. **J Nutr Biochem**, v. 25, n. 5, p. 503-14, May 2014. ISSN 1873-4847. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411973> >.

WEAVER, I. C. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nat Neurosci**, v. 7, n. 8, p. 847-54, Aug 2004. ISSN 1097-6256. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220929> >.

WEIS, V. G. et al. Establishment of novel in vitro mouse chief cell and SPEM cultures identifies MAL2 as a marker of metaplasia in the stomach. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 307, n. 8, p. G777-92, Oct 2014. ISSN 1522-1547. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190476> >.

_____. Maturity and age influence chief cell ability to transdifferentiate into metaplasia. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 312, n. 1, p. G67-G76, 01 2017. ISSN 1522-1547. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881402> >.

WELLS, R. G. et al. Biosynthesis of the type I and type II TGF-beta receptors. Implications for complex formation. **J Biol Chem**, v. 272, n. 17, p. 11444-51, Apr 1997. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111056> >.

WILLET, S. G.; MILLS, J. C. Stomach Organ and Cell Lineage Differentiation: from Embryogenesis to Adult Homeostasis. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol**, v. 2, n. 5, p. 546-559, Sep 2016. ISSN 2352-345X. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27642625> >.

WRANA, J. L. et al. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. **Nature**, v. 370, n. 6488, p. 341-7, Aug 1994. ISSN 0028-0836. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8047140> >.

WU, S. P. et al. TGF-beta 1 is an autocrine-negative growth regulator of human colon carcinoma FET cells in vivo as revealed by transfection of an antisense expression vector. **J Cell Biol**, v. 116, n. 1, p. 187-96, Jan 1992. ISSN 0021-9525. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1730743> >.

WU, X. et al. Involvement of p27KIP1 in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. **Oncogene**, v. 12, n. 7, p. 1397-403, Apr 1996. ISSN 0950-9232. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622855> >.

XU, R. J. Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a review. **Reprod Fertil Dev**, v. 8, n. 1, p. 35-48, 1996. ISSN 1031-3613. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8713721> >.

YEH, K. Y. Corticosterone concentrations in the serum and milk of lactating rats: parallel changes after induced stress. **Endocrinology**, v. 115, n. 4, p. 1364-70, Oct 1984. ISSN 0013-7227. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6541120> >.

YEH, K. Y.; DU, F. W.; HOLT, P. R. Endogenous corticosterone rather than dietary sucrose as a modulator for intestinal sucrase activity in artificially reared rat pups. **J Nutr**, v. 116, n. 7, p. 1334-42, Jul 1986. ISSN 0022-3166. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3528429> >.

YOUN, H. S. et al. Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by resveratrol: molecular targets are TBK1 and RIP1 in TRIF complex. **J Immunol**, v. 175, n. 5, p. 3339-46, Sep 2005. ISSN 0022-1767. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116226> >.

YU, D. et al. miR-106b modulates cancer stem cell characteristics through TGF- β /Smad signaling in CD44-positive gastric cancer cells. **Lab Invest**, v. 94, n. 12, p. 1370-81, Dec 2014. ISSN 1530-0307. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286029> >.

YU, L.; HÉBERT, M. C.; ZHANG, Y. E. TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses. **EMBO J**, v. 21, n. 14, p. 3749-59, Jul 2002. ISSN 0261-4189. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110587> >.

ZHANG, F. et al. TGF-beta induced G(1) cell cycle arrest requires the activity of the proteasome pathway. Transforming growth factor. **Exp Cell Res**, v. 281, n. 2, p. 190-6, Dec 2002. ISSN 0014-4827. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460649> >.

ZHANG, X. et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. **J Biol Chem**, v. 281, n. 23, p. 15694-700, Jun 2006. ISSN 0021-9258. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597617> >.

ZULIAN, J. G. et al. Corticosterone activity during early weaning reprograms molecular markers in rat gastric secretory cells. **Sci Rep**, v. 7, p. 45867, Mar 2017. ISSN 2045-2322. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361902> >.