

JULIANA GUIMARÃES ZULIAN

**DIFERENCIAÇÃO CELULAR NO EPITÉLIO GÁSTRICO DE RATOS
SUBMETIDOS AO DESMAME PRECOCE: AVALIAÇÃO DA AÇÃO DA
CORTICOSTERONA**

Tese apresentada ao Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Gama.

Versão original.

São Paulo
2016

RESUMO

ZULIAN, J . G . **Diferenciação celular no epitélio gástrico de ratos submetidos ao desmame precoce: avaliação da ação da corticosterona.** 2016. 84f . Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

O epitélio do corpo gástrico é formado por longas glândulas tubulares que se abrem em fossetas recobertas por células mucosas superficiais. Ao longo da glândula encontramos principalmente células parietais, células mucosas do colo (CMC) e células zimogênicas (CZ). A mucosa gástrica do rato atinge seu estágio final de maturação durante a terceira semana de vida pós-natal, coincidindo com a etapa de transição alimentar. A partir do 14º dia de vida, os filhotes começam a ingerir a ração juntamente com o leite materno e no 21º dia é feito o desmame em biotério. O desmame precoce (DP) consiste na abrupta interrupção da amamentação aos 15 dias de vida. Esta modificação da dieta está relacionada à aceleração da maturação de diversos órgãos, ao aumento da diferenciação das CMC e a elevação dos níveis de corticosterona (principal glicocorticoide (GC) encontrado em roedores). A atividade dos GCs pode ser inibida pelo uso do RU486, antagonista do receptor de glicocorticóides. O objetivo do nosso estudo foi investigar a ação da corticosterona sobre o padrão de maturação do epitélio gástrico de ratos submetidos ao desmame precoce, e avaliar se os efeitos são mantidos até o início da vida adulta. Para isso, utilizamos quatro grupos experimentais: amamentado (A), amamentado tratado com RU486 (ARU), desmame precoce (DP) e desmame precoce tratado com RU486 (DPRU). Através das análises de RT-qPCR, em ratos de 17 dias, constatamos que o DP elevou a expressão dos genes *Muc5ac*, *Bhlha15*, *Pgc* e diminuiu a expressão de *Msn* (comparando ARU e DPRU) e de *Pga5*, enquanto que o RU486 reverteu os resultados obtidos para os genes *Pgc* e *Muc5ac*, reduziu a expressão de *Gif* no DPRU, reduziu a expressão de *Fut1* no ARU e aumentou a expressão de *Muc6* (genes marcadores de maturação da glândula gástrica). A eficácia do tratamento com RU486 foi atestada pela redução no RNAm para a SGK1, que foi elevado pelo DP. A população de CMC foi avaliada utilizando-se as histoquímicas de PASAB e lectina GSII, e a imuno-histoquímica para mucina 6. Em animais de 17 e 18 dias, observamos que o DP aumentou o número de CMC, enquanto que o RU486 reverteu este resultado. As CZ foram analisadas através das imuno-histoquímicas para Mist1 e pepsinogênio C (PGC). Em filhotes, vimos que o DP elevou a população de células Mist1- positivas e PGC-positivas, entretanto a inibição da corticosterona reverteu o resultado apenas para o PGC. Em ratos de 30 dias, obtivemos os seguintes resultados: redução da expressão de *Fut1* causada tanto pelo DP quanto pelo RU486; redução no RNAm para moesina no grupo ARU e DP, e elevação no grupo DPRU; redução da expressão de *Pga5*, provocada pelo RU486; manutenção dos efeitos do DP sobre o gene *Pgc*; manutenção dos resultados, tanto do DP quanto de RU486, sobre a população de CMC positivas para PASAB e mucina 6 e dos efeitos do RU486 sobre as células imuno-marcadas para PGC. Concluímos então, que a corticosterona elevada pelo DP desempenha um papel fundamental na completa diferenciação das CMC e CZ.

Palavras-chave: Estômago. Desmame precoce. Diferenciação celular. Glicocorticoides. Desenvolvimento pós-natal.

ABSTRACT

ZULIAN, J. G. **Cell differentiation in the gastric epithelium of early weaned rats: corticosterone action evaluation.** 2016. 84 p. Ph.D Thesis (Cell and Tissue Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

The epithelium of the stomach corpus is lined by long tubular glands. The foveolas are covered by surface mucous cells and in the glands we have parietal cells, mucous neck cell and zymogenic cells. The rat's gastric mucosa completes the maturation process during the third post-natal week, throughout the food transition process. At 14th day, the pups begin to eat chow with maternal milk and at 21st day the weaning, for experimental animals, is complete. The early weaning consists in the abrupt suckling interruption at 15th day. This diet modification is related to accelerated maturation process of diverse organs, increase in mucous neck cells differentiation and in corticosterone levels (the main glucocorticoid hormone in rats). The glucocorticoids (GCs) action can be inhibited by RU486, a glucocorticoid receptor antagonist. The aim of this study was to evaluate if the increase in corticosterone levels triggered to early weaning could affect gastric epithelium maturation and to verify if these changes could persist to adult age. For that, we had four experimental groups: suckling, suckling-RU486, early weaning and early weaning-RU486. Using RT-qPCR, in 17-d-old rats, we observed that early weaning increased *Muc5ac*, *Bhlha15* and *Pgc* and decreased *Msn* (comparing suckling-RU486 and early weaning-RU486) and *Pga5* expression, while RU486 reverted the results for *Pgc* and *Muc5ac*, reduced *Gif* expression in early weaning-RU486, reduced *Fut1* expression in suckling-RU486 and increased *Muc6* expression (genes related to gastric maturation process). The efficiency of RU486 treatment was attested by the reduction of SGK1 mRNA levels, which were elevated by early weaning. Mucous neck cells population was evaluated using the histochemistry reactions of PASAB and GSII lectin, and the immune-histochemistry for mucin 6. In 17 and 18-d-old animals, we noted that early weaning increased mucous neck cells number as RU486 reverted this result. The zymogenic cells were analysed with immune-histochemistry reactions for Mist1 and for pepsinogen C (PGC). In pups, we found that early weaning increased Mist1-positive and PGC-positive cells populations, although corticosterone inhibition reverted only the result for PGC. In 30-d-old rats, we had the following results: reduction on *Fut1* expression caused by early weaning; reduction on mRNA levels for moesin in SRU and early weaning groups, and elevation on early weaning-RU486; reduction on *Pga5* expression provoked by RU486; the results over *Pgc* were maintained; the results, caused both by early weaning as RU486, over the population of mucous neck cells positives for PASAB and positives for mucin 6 were maintained, as well as the effects of RU486 over PGC immune-stained cells. We concluded that the increase in corticosterone levels, caused by early weaning, has a fundamental role in the mucous neck cells and zymogenic cells complete differentiation.

Keywords: Stomach. Early weaning. Cell differentiation. Glicocorticoids. Postnatal development.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epitélio gástrico

O estômago de roedores é subdividido em três regiões histologicamente distintas: 1) Adjacente ao esôfago, temos a córnea que é formada por epitélio queratinizado e a ela seguem-se duas porções glandulares; 2) O corpo, porção mediana e a principal responsável pelo processo digestivo; 3) E o antro, que é formado por glândulas baixas com fossetas bem desenvolvidas ¹, conforme esquematizado na Figura 1 ².

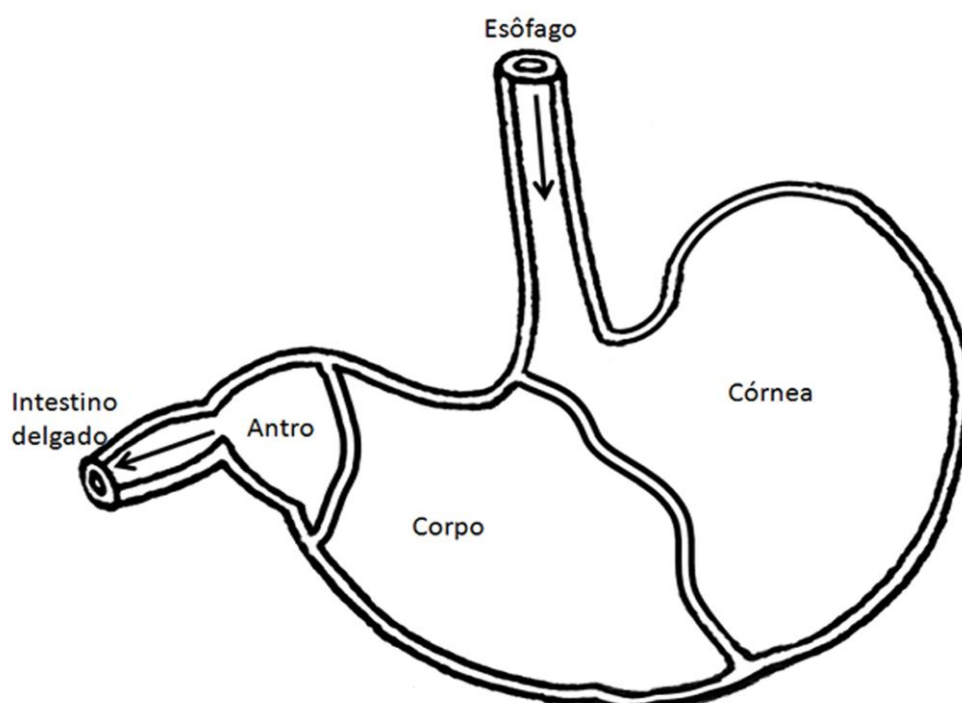


Figura 1 – Organização anatômica do estômago de ratos. O estômago está organizado em regiões histologicamente distintas: córnea, corpo e antro. As setas indicam o caminho feito pelo bolo alimentar. Fonte: Fiore (2013).

A mucosa da região do corpo gástrico é formada por longas glândulas tubulares que se abrem em fossetas, sendo a porção glandular subdividida em istmo, colo e base ¹ (Figura 2). A fosseta é recoberta por células mucosas superficiais, enquanto que no istmo, encontramos principalmente células tronco e células pouco diferenciadas. Na região do colo, podemos observar a presença de células mucosas do colo (CMC). Já na base da glândula, vemos principalmente células zimogênicas (CZ). As células parietais

ficam distribuídas por toda a glândula, enquanto que as enteroendócrinas são encontradas, em maior parte, na base^{3;4}.

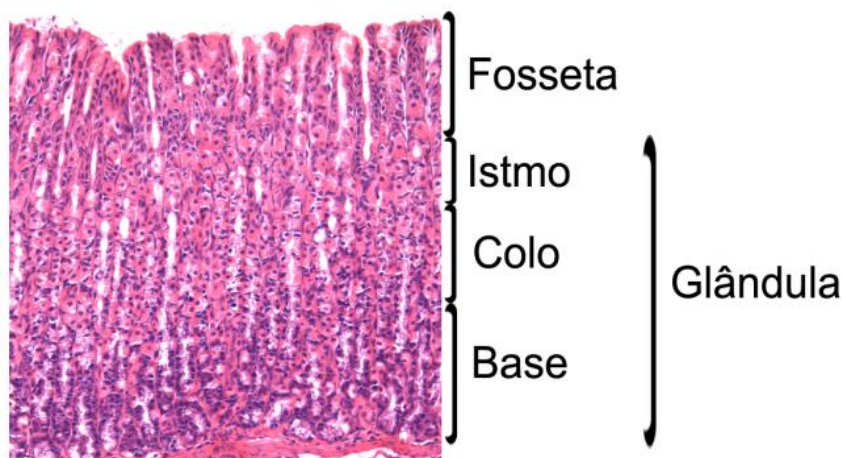


Figura 2 – Organização histológica da mucosa gástrica. Fotomicrografia da mucosa gástrica de rato de 30 dias corada em HE. Aumento original: 20x.

Todas essas populações são originadas por células tronco localizadas na interface istmo-colo, onde encontramos o principal nicho responsável pela renovação da mucosa gástrica^{5; 6; 7; 8; 9}. Dessas células tronco surgem células: pré-mucosas superficiais que migram para a fosseta e se diferenciam em células mucosas maduras; pré-parietais, que apresentam migração bi-direcional e geram as células parietais maduras; e células pré-mucosas do colo que se deslocam para a região do colo onde irão formar as CMC. Sabe-se que parte dessas células continua migrando até a base onde se diferenciam em células pré-zimogênicas (CPZ) e posteriormente, em CZ^{7; 8; 10; 11; 12}.

Como mencionado anteriormente, o principal nicho de células tronco, que garante a renovação do epitélio gástrico, fica localizado na interface istmo-colo. Entretanto, outro nicho localizado na base da glândula gástrica foi descrito recentemente: células tronco $Lgr5^+$ e células tronco $Troy^+$. As células $Lgr5^+$ também são encontradas no intestino e as $Troy^+$ podem ser consideradas “células tronco de reserva”, ativadas em situações especiais, como injúria grave do tecido^{9; 13}.

O epitélio gástrico, em ratos, atinge seu completo estágio de maturação durante a terceira semana de vida pós-natal, período que coincide com a etapa de transição alimentar^{14; 15}. A partir do 14º dia de vida, os filhotes passam a se alimentar de ração juntamente com o leite materno, sendo que no 21º dia é feito o desmame em biotério. Embora a presença dos principais tipos celulares que compõem a glândula gástrica (células parietais, células mucosas superficiais, CMC e CZ) já possa ser detectada em filhotes ao nascerem, essas células ainda são bastante imaturas e apresentam baixa

capacidade funcional ¹⁶. Na primeira semana de vida, a maturação das células parietais aumenta rapidamente, entretanto para os outros tipos celulares esse processo de desenvolvimento acontece mais lentamente, ao redor da terceira semana de vida pós-natal ^{14; 16}.

A mucosa gástrica é recoberta por um muco espesso formado em maior parte por mucinas ^{17; 18}. Esse muco protege o estômago contra agentes patogênicos ¹⁹, contra a ação do pH ácido, produzido pelas células parietais, e contra a ação das enzimas digestivas, secretadas pelas CZ ²⁰. As mucinas são glicoproteínas de alto peso molecular com ligações O-glicosídicas ^{21; 22}. No estômago, as células mucosas superficiais recobrem toda a fosseta e são as responsáveis por secretar a mucina 5AC, já as CMC secretam a mucina 6 ^{22; 23}.

As CMC são pequenas, triangulares, localizadas na região de colo da glândula entre as células parietais e apresentam o citoplasma repleto de mucina ²². Vários pesquisadores já demonstraram a origem dessas células a partir de células tronco gástricas ^{5; 7; 8; 9} e também evidenciaram a existência de uma linhagem intermediária entre as CMC e CZ, as células pré-zimogênicas. Essas células possuem grânulos de secreção mucosos, como a as CMC, e grânulos de secreção serosa, como as CZ, além de grânulos mistos ^{10; 11; 12; 14; 24} (Figura 3).

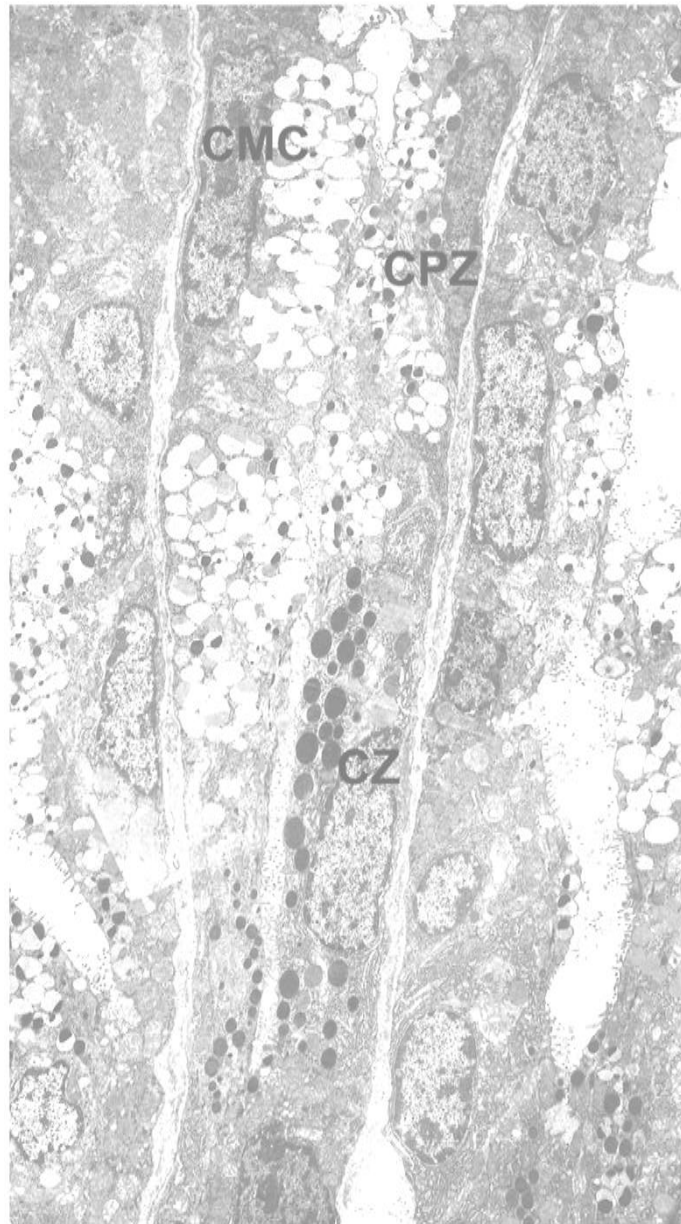


Figura 3 – Fotomicrografia da interface colo-base da glândula gástrica de rato adulto. Observa-se, no alto, células mucosas do colo (CMC) com citoplasma repleto de grânulos fracamente elétron-densos, células pré-zimogênicas (CPZ) com grânulos de secreção mistos e, mais abaixo células zimogênicas com grânulos elétron-densos no citoplasma. Obtida por Eliana Parisi Alvares em microscópio eletrônico de transmissão. Aumento original 2500x.

Para que o aparato secretor celular produza uma secreção serosa, é necessária a ação do fator de transcrição Mist1^{25; 26; 27}. Este fator de transcrição, além de promover a transcrição de genes necessários para a formação do aparato de secreção serosa, age também sobre genes que regulam o formato celular e o posicionamento ápico-basal de organelas citoplasmáticas, modificando a morfologia de uma célula triangular – CMC –

para uma célula mais cuboide e com retículo endoplasmático mais desenvolvido – CZ²⁸.

As CZ localizam-se na base da glândula gástrica e, em ratos, secretam pepsinogênio e fator intrínseco²⁹. O pepsinogênio, sob a ação do pH ácido encontrado na luz do estômago, é convertido à pepsina, principal enzima digestória¹⁶. O tipo de pepsinogênio a ser secretado varia de acordo com o estágio de desenvolvimento do animal^{30; 31}, sendo que em adultos o principal tipo é o pepsinogênio C, codificado pelo gene *Pcg*, enquanto que em filhotes encontramos em maior quantidade o pepsinogênio imaturo, codificado pelo *Pga5*. Já a produção de fator intrínseco (Gif) varia apenas de maneira quantitativa¹⁴.

Além dos produtos de secreção, que identificam a diferenciação dessas células, a família de proteínas ERM também apresenta uma distribuição específica no epitélio gástrico, o que pode contribuir para avaliação do desenvolvimento do estômago³². A família ERM é formada pelas proteínas ezrina, radixina e moesina que fazem a ligação da membrana plasmática ao citoesqueleto de actina^{33; 34}. A ezrina é encontrada em células parietais, participando da organização dos canalículos formados pela membrana plasmática, que apresenta os transportadores de íons que formarão o ácido clorídrico³⁵. Já a moesina faz a ligação da membrana plasmática ao citoesqueleto em CMC e CZ³².

O grau de maturação do epitélio gástrico de ratos pode ser avaliado segundo a presença das populações celulares que formam a glândula gástrica, identificadas pelos marcadores aqui descritos, entre outros. A completa diferenciação de CMC e CZ corresponde a uma das etapas mais tardias desse processo de maturação e a detalhada caracterização da presença desses tipos celulares é de grande importância no nosso modelo.

1.2 Desmame precoce

É chamada de período de desmame (ou aleitamento suplementado) a etapa em que os filhotes reduzem a ingestão de leite materno e começam a consumir os mesmos alimentos ofertados aos indivíduos adultos (alimentos sólidos), é uma etapa de alimentação mista. Esta mudança de dieta é feita de maneira gradativa até que cesse completamente a ingestão de leite materno e o indivíduo é considerado desmamado. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece que o aleitamento materno exclusivo deva acontecer até que a criança complete seis meses de idade, portanto a introdução de

qualquer outro alimento antes deste período pode ser considerada precoce ou antecipada

³⁶.

Os benefícios da amamentação já são bastante conhecidos. Para as mães, esta prática está associada à menor prevalência de hipertensão arterial, diabetes tipo 2, hiperlipidemia e doenças cardiovasculares durante o primeiro ano de vida do lactente ³⁷. E a alimentação dos bebês com fórmulas infantis, nos primeiros meses de vida, pode aumentar a vulnerabilidade ao surgimento de infecções, principalmente as que acometem o trato digestório, como as diarreias infecciosas ³⁸.

Em ratos, o período de amamentação ocorre naturalmente até o 28º dia de vida pós-natal e o aleitamento materno exclusivo acontece até o 14º dia. É ao redor deste dia que diversos processos fisiológicos ocorrem, como a abertura dos olhos, a regulação termogênica, o desenvolvimento do paladar, a maturação da língua e a capacidade de urinar e defecar sem o auxílio materno, o que possibilita ao filhote uma maior independência dos cuidados maternos e o reconhecimento de uma nova fonte de alimento, a ração. Para fins experimentais, no 21º dia acontece o desmame em biotério. Já o desmame precoce (DP) ocorre através da abrupta interrupção do aleitamento materno, geralmente aos 15 dias de vida pós-natal ^{39; 40}.

Durante o desmame, a principal fonte de macro-nutrientes é modificada com a substituição da ingestão do leite materno, rico em lipídeos, pelo consumo da ração, rica em carboidratos ⁴⁰. O leite materno é a principal fonte de alimento do recém-nascido, e através dele é estabelecido um elo entre o organismo da mãe e da prole. A adequada ingestão do leite materno garante ao animal quantidades corretas de diversos hormônios e fatores de crescimento essenciais que são secretados pela mãe. Portanto, o aleitamento deve ocorrer até que o filhote seja capaz de produzir suas próprias moléculas biologicamente ativas, e mudanças neste padrão alimentar podem provocar perturbações fisiológicas no desenvolvimento do animal ^{41; 42; 43; 44; 45}. O modelo de DP gera uma antecipação na maturação de vários órgãos e sistemas, como o aumento prematuro na atividade enzimática da sacarase- isomaltase e da ornitina descarboxilase no intestino ^{46; 47}. O desmame precoce também modifica o perfil de resposta proliferativa do epitélio gástrico frente a estímulos. Por exemplo, em filhotes desmamados precocemente, o jejum causa inibição da divisão celular, resposta normalmente encontrada em adultos, ou seja, esse padrão alimentar induz o aparecimento prematuro de características presentes em ratos adultos ⁴⁸.

Estudos de nosso laboratório evidenciaram que quando comparado à amamentação regular, o DP provoca aumento da proliferação celular epitelial gástrica e da diferenciação de CMC pela ação do EGFR^{49; 50}. Além disso, animais desmamados precocemente apresentam uma modificação da distribuição do fator de crescimento transformante- β 3 e das células produtoras de ghrelina no estômago^{51; 52}. Vimos também que o DP é capaz de elevar os níveis de corticosterona plasmática nos primeiros dias de tratamento, alterando a atividade desse hormônio na mucosa gástrica de filhotes⁵³. E outros pesquisadores demonstraram que ratos desmamados precocemente apresentam disfunção e má-formação da barreira intestinal, redução da expressão de fosfatase alcalina no intestino, cinco vezes mais incidência de erosões gástricas e são mais predispostos à ocorrência de lesões ulcerativas profundas^{54; 55; 56; 57}.

Em nosso modelo, o DP é realizado por meio da separação da nutriz de sua prole, interrompendo não apenas a amamentação, mas também o constante cuidado materno^{46; 48}. Vários estudos mostraram que o DP produz alterações comportamentais como o aumento da sensação de medo e vocalização precoce^{58; 59}. O DP também pode modificar o cuidado que as fêmeas que foram submetidas a essa mudança de dieta irão ofertar à sua prole, já que elas mesmas vivenciaram esta privação maternal⁵⁹. Sabe-se que a falta de cuidados maternos, nas primeiras semanas de vida, pode alterar a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o principal sistema de resposta ao estresse^{60; 61}. A separação materno-neonatal, por si só, aumenta a secreção de corticosterona⁶² e induz mudanças epigenéticas próximas à região promotora do gene *Nr3c1*, que codifica o receptor de glicocorticoides (GR)⁶³.

Vários estudos apontam a fase de desmame como uma etapa crítica para o desenvolvimento e funcionamento de vários órgãos em indivíduos adultos, pois perturbações no período de desmame são capazes de induzir mudanças deletérias permanentes; a manutenção dessas mudanças faz parte do conceito de programação^{64; 65; 66; 67; 68}. Entretanto, apenas recentemente, os avanços da biologia molecular puderam comprovar que o estresse neonatal induz modificações epigenéticas⁶³, reforçando a importância de estudos desenvolvidos sobre esta fase da infância, e sobre a ontogênese de doenças, que acometem indivíduos adultos.

1.3 Glicocorticoides

Os hormônios glicocorticoides são esteroides produzidos e secretados pelo córtex da glândula adrenal. Esses hormônios fazem a mediação de diversos processos fisiológicos e respondem às situações de estresse ⁶⁹. Os glicocorticoides (GCs) (principalmente os sintéticos) são bastante utilizados como anti-inflamatórios e no tratamento de reações alérgicas devido a sua ampla atividade sobre o sistema imune ⁷⁰.

A elevação dos níveis de GCs ocorre em resposta à ativação do eixo HPA. Após a uma situação de estresse, o sistema nervoso simpático libera hormônios que induzem a secreção pelo hipotálamo do hormônio liberador de corticotropina na microcirculação da hipofisária, que por sua vez produz o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este último age sobre as células do córtex da adrenal, induzindo a secreção dos hormônios GCs ^{71; 72}.

Em roedores, o principal glicocorticoide é a corticosterona, cuja secreção passa por variações naturais ao longo do desenvolvimento dos animais. Na etapa pré-natal, por volta do 18º e 20º dia gestacional, ocorre o primeiro pico de secreção hormonal, coincidindo com o final da gestação. Posteriormente, entre o 14º e 24º dia de vida pós-natal, os níveis de corticosterona vão aumentando gradativamente em paralelo ao quadro de maturação morfo-fisiológico. Como dito anteriormente, é neste período que ocorre a fase final de maturação do epitélio gástrico, a abertura dos olhos, a maturação morfológica da língua, entre outros processos ^{39; 40; 73}. Os hormônios GCs agem como reguladores do desenvolvimento ⁷⁴, e modificações na dieta de animais em desenvolvimento, como o jejum, DP, e separação materno- neonatal aumentam a secreção de corticosterona ^{46; 53; 75; 76; 77}.

Os glicocorticoides agem nas células através da ligação com receptores citoplasmáticos de dois tipos: os receptores mineralo-corticoides (MRs) e os receptores de glicocorticoides (GRs) ^{78; 79}. Ambos receptores são encontrados ao longo do trato gastrointestinal, sendo a distribuição de MR muito baixa no estômago, e mais abundante no intestino, enquanto o GR é encontrado em todos os tipos celulares do epitélio gástrico ^{76; 80; 81}.

O GR inativo é encontrado no citoplasma das células ligado a um complexo multiproteico. Após a ligação da corticosterona ao receptor, o complexo multiproteico se dissocia e ocorre a formação de um dímero de GR, que transloca para o núcleo celular onde agirá como um fator de transcrição. Dentro do núcleo, o receptor se liga a sequências específicas do DNA, chamadas elementos responsivos aos glicocorticoides (GREs) e promove a transcrição dos genes-alvo. Esta é a via de ação clássica em que o

GR interage com os GREs positivos. A via dos GREs negativos é ativada quando o dímero de GR, ligado ao glicocorticoide, passa para o núcleo celular e interage com outros fatores de transcrição e moléculas co-repressoras. Esta via reduz ou impede a transcrição de moléculas envolvidas em processos inflamatórios e componentes de ativação do eixo HPA ^{79; 82}. As vias de atividade do GR estão representadas na Figura 1

83

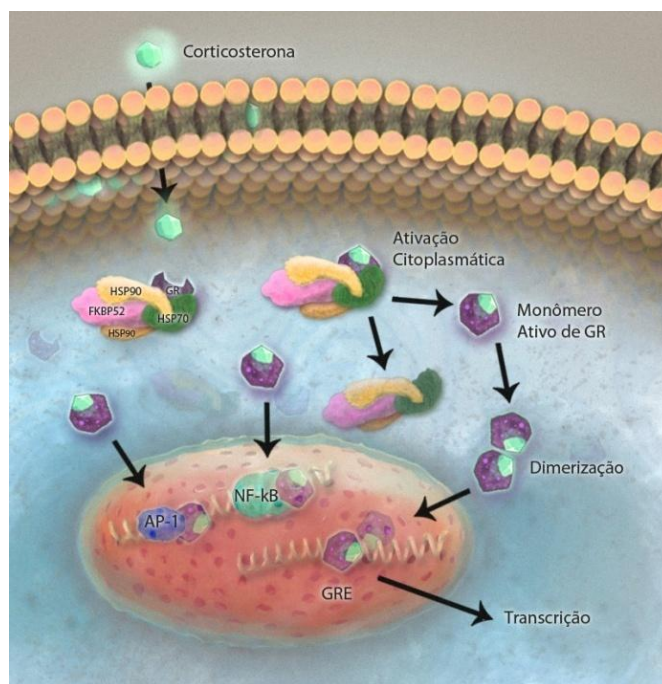


Figura 4 – Esquema da ação do GR nos compartimentos intracelulares. Fonte: Figueiredo (2010).

Um das ferramentas mais utilizadas para a avaliação dos efeitos dos GC é o tratamento com o antagonista de GR, RU486 (ou mifepristona). Trata-se de um esteroide análogo desenvolvido pela companhia farmacêutica Roussel-Uclaf (Romainville, França), em meados de 1980, como parte de um projeto de pesquisa para a concepção de compostos antiglicocorticóides ^{84; 85}. Secundariamente, descobriu-se que o RU486 também possuía uma ação antiprogestágena. Combinado com a prostaglandina E1, como no sintético misoprostol, resulta em aborto com uma taxa de sucesso próxima a 100%. A mifepristona apresenta três principais efeitos farmacológicos: o endometrial, o gonadotrófico e o adrenocortical. O RU486 tem sido testado no tratamento de casos

clínicos, como o câncer de mama e próstata, endometriose, leiomiomatose e a síndrome de Cushing ⁸⁶.

O antagonista inibe ação dos glicocorticóides em três etapas: No meio extracelular, o RU486 compete com a corticosterona pela ligação ao GR, com uma afinidade de três a quatro vezes maior que a da dexametasona. Ao ligar-se ao GR, a mifepristona estabiliza a interação entre o receptor e o complexo multiproteico, impedindo sua dissociação e evitando a translocação do GR para o núcleo. Embora alguns receptores, mesmo complexados ainda possam se translocar para o núcleo da célula, o GR ligado ao antagonista apresenta baixa afinidade pelo DNA ^{85; 87}. O RU486 possui uma meia-vida plasmática longa, podendo atingir 90 horas, e desencadeia um efeito dose-dependente, ⁸⁴. A mifepristona é um composto com ação antiprogesterona e antiglicocorticoides. No entanto, a presença de receptores de progesterona no epitélio gástrico é baixa, o que assegura que os efeitos desencadeados pela droga sejam majoritariamente devido a sua ação efeito antiglicocorticoide ⁸⁵.

O RU486 apresenta ação central e periférica. No sistema nervoso central, o RU486 bloqueia os receptores de GCs presentes no hipotálamo, interferindo no mecanismo de feedback negativo que regula a secreção hormonal. Como consequência, ocorre um aumento dos níveis plasmáticos de ACTH e de corticosterona ⁸⁶. No estômago, o efeito da mifepristona é específico, uma vez que o antagonista não se liga aos receptores de mineralocorticoides (MR) ^{88; 89}, e os GRs são preferencialmente ocupados pelo RU486 ⁹⁰.

Como já mencionamos, são muitas as funções exercidas pelos hormônios GCs, o que os torna objeto de vários estudos. Ao longo dos anos, fez-se necessário o conhecimento de moléculas capazes de validar os efeitos dos GCs, moléculas alvo. Um deles é a enzima serina/treonina-quinase induzida por soro e glicocorticoides 1 (SGK1). Esta enzima é conhecida por mediar a ação de GC em vários tecidos ⁹¹, e tem alta expressão no estômago ⁹². Originalmente, o gene Sgk1 foi clonado em resposta precoce aos GCs ⁹³, e sua expressão no estômago e intestino aumenta sob efeito desses hormônios ^{92; 94; 95}. Sabe-se, por exemplo, que o tratamento de células derivadas de tumor de intestino com dexametasona induz a expressão de Sgk1 após 30 min e a mantém elevada por até 24 hs, entretanto este efeito é abolido pela ação do RU486 ⁹⁴.

No estômago, somado aos efeitos sobre a SGK1, os GC aceleram a diferenciação das células zimogênicas. O tratamento com hidrocortisona provoca o aparecimento precoce do pepsinogênio, além de aumentar a sua atividade ^{96; 97}.

Os GCs também exercem importante papel sobre as glicoproteínas formadoras do muco, as mucinas, sejam elas secretadas no trato gastrintestinal ou em outros órgãos ^{98; 99; 100; 101}. Entretanto, a ação dos GCs sobre essa classe de proteínas é bastante controversa: em células epiteliais nasais, o tratamento com dexametasona aumenta a expressão das mucinas 1 e 8, enquanto reduz a expressão de *Muc5b* ⁹⁸. Os GCs também elevam expressão e atividade de enzimas de glicosilação no intestino ¹⁰².

Estudos de nosso laboratório sobre os efeitos dos GCs no epitélio gástrico de ratos em amamentação mostraram que o aumento dos níveis endógenos de corticosterona causado pelo estresse pode desencadear respostas diferentes da administração de hormônios exógenos, indicando que a atividade esteroidal é diferente, dependendo da fonte de GCs. Assim, enquanto o jejum alimentar (condição que provoca aumento da secreção de corticosterona) induz a proliferação da mucosa gástrica, o tratamento com hidrocortisona inibe a mesma resposta ^{48; 75; 103}. Esses trabalhos nos ajudam a reforçar a importância sobre a avaliação dos efeitos do estresse sobre animais que ainda estão em desenvolvimento.

7 CONCLUSÕES

Nossos resultados permitem constatar que:

1) O desmame precoce aumentou a expressão dos genes *Bhlha15*, *Pgc*, *Muc5ac* e *Muc6*, marcadores da maturação da glândula gástrica, sendo que para os genes *Pgc* e *Muc5ac* essa resposta é desencadeada pela elevação da corticosterona após a mudança da dieta;

2) A corticosterona possui importante papel sobre a diferenciação das células mucosas do colo acelerada pelo desmame precoce;

3) O desmame precoce aumentou a expressão de *Mist1*, tanto no RNAm quanto no número de células imuno-marcadas;

4) O desmame precoce aumentou a diferenciação das células zimogênicas, reduzindo a expressão gênica do pepsinogênio imaturo (*Pga5*) e elevando a expressão de *Pgc* (pepsinogênio maduro), além de aumentar o número de células PGC-positivas. A resposta do gene *Pgc* também foi mediada pela corticosterona elevada pelo desmame precoce;

5) Os efeitos do desmame precoce sobre a diferenciação das células mucosas do colo e sobre o RNAm dos dois pepsinogênios foram mantidos até os 30 dias de vida pós-natal;

6) Os efeitos do bloqueio de GR na população de células mucosas do colo e zimogênicas também persistiram até a idade adulta.

Nossos resultados indicaram que o aumento da maturação do epitélio gástrico, desencadeado pelo DP, pode ser mediado por diversos fatores, cujos efeitos são capazes de perdurar até a idade adulta. Todavia, quando consideramos o desenvolvimento das populações de células mucosas do colo e zimogênicas, podemos concluir que a corticosterona é um estímulo fundamental no aumento da diferenciação dessas células, e o desmame precoce funciona como um gatilho para esses processos.

REFERÊNCIAS¹

- ¹ 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7124652> >.
- ² FIORE, A. P. Z. P. **Regulação de p27 pelo fator de crescimento transformante β 1 (TGF β 1) na mucosa gástrica de ratos lactentes**. 2013. 88 f. Tese (Doutorado em Ciências). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.
- ³ EKELUND, M. et al. Endocrine cells and parietal cells in the stomach of the developing rat. **Acta Physiol Scand**, v. 124, n. 4, p. 483-497, Aug 1985. ISSN 0001-6772. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2864780> >.
- ⁴ JAIN, R. N.; SAMUELSON, L. C. Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 291, n. 5, p. G762-765, Nov 2006. ISSN 0193-1857. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030897> >.
- ⁵ 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585400> >.
- ⁶ HOFFMANN, W. Current Status on Stem Cells and Cancers of the Gastric Epithelium. **Int J Mol Sci**, v. 16, n. 8, p. 19153-19169, 2015. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287172> >.
- ⁷ 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. 259-279, Jun 1993. ISSN 0003-276X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338232> >.
- ⁸ MILLS, J. C.; SHIVDASANI, R. A. Gastric epithelial stem cells. **Gastroenterology**, v. 140, n. 2, p. 412-424, Feb 2011. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144849> >.

¹ De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- 9 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. 357-368, Oct 2013. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120136> >.
- 10 KARAM, S. M.; LEBLOND, C. P. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. II. Outward migration of pit cells. **Anat Rec**, v. 236, n. 2, p. 280-296, Jun 1993. ISSN 0003-276X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338233> >.
- 11 _____. 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 1993. ISSN 0003-276X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338234> >.
- 12 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. 314-332, Jun 1993. ISSN 0003-276X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338235> >.
- 13 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085740> >.
- 14 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. G1241-1251, Dec 2010. ISSN 1522-1547. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813912> >.
- 15 IHIDA, K. et al. Glycoconjugate histochemistry of the rat fundic gland using Griffonia simplicifolia agglutinin-II during the development. **Am J Anat**, v. 182, n. 3, p. 250-256, Jul 1988. ISSN 0002-9106. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3213823> >.
- 16 JOHNSON, L. R. Functional development of the stomach. **Annu Rev Physiol**, v. 47, p. 199-215, 1985. ISSN 0066-4278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3922287> >.
- 17 BROCKHAUSEN, I. et al. Mucin synthesis. III. UDP-GlcNAc:Gal beta 1-3(GlcNAc beta 1-6)GalNAc-R (GlcNAc to Gal) beta 3-N-acetylglucosaminyltransferase, an enzyme in porcine gastric mucosa involved in the elongation of mucin-type oligosaccharides. **Can J Biochem Cell Biol**, v. 61,

n. 12, p. 1322-1333, Dec 1983. ISSN 0714-7511. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231087> >.

- 18 DA SILVA, S. et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 307, n. 4, p. G420-429, Aug 2014. ISSN 1522-1547. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970779> >.
- 19 KAWAKUBO, M. et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against Helicobacter pylori infection. **Science**, v. 305, n. 5686, p. 1003-1006, Aug 2004. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310903> >.
- 20 LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41-60, Jul 2008. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549814> >.
- 21 BROCKHAUSEN, I. Mucin-type O-glycans in human colon and breast cancer: glycodynamics and functions. **EMBO Rep**, v. 7, n. 6, p. 599-604, Jun 2006. ISSN 1469-221X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741504> >.
- 22 HO, S. B. et al. Expression cloning of gastric mucin complementary DNA and localization of mucin gene expression. **Gastroenterology**, v. 109, n. 3, p. 735-747, Sep 1995. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657101> >.
- 23 NORDMAN, H. et al. Gastric MUC5AC and MUC6 are large oligomeric mucins that differ in size, glycosylation and tissue distribution. **Biochem J**, v. 364, n. Pt 1, p. 191-200, May 2002. ISSN 0264-6021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988092> >.
- 24 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708616> >.
- 25 CAPOCCIA, B. J. et al. The ubiquitin ligase Mindbomb 1 coordinates gastrointestinal secretory cell maturation. **J Clin Invest**, v. 123, n. 4, p. 1475-1491, Apr 2013. ISSN 1558-8238. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478405> >.

- 26 JOHNSON, C. L. et al. Mist1 is necessary for the establishment of granule organization in serous exocrine cells of the gastrointestinal tract. **Mech Dev**, v. 121, n. 3, p. 261-272, Mar 2004. ISSN 0925-4773. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003629> >.
- 27 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. 211-222, Jan 2007. ISSN 0950-1991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164426> >.
- 28 TIAN, X. et al. RAB26 and RAB3D are direct transcriptional targets of MIST1 that regulate exocrine granule maturation. **Mol Cell Biol**, v. 30, n. 5, p. 1269-1284, Mar 2010. ISSN 1098-5549. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038531> >.
- 29 SHAO, J. S.; SCHEPP, W.; ALPERS, D. H. Expression of intrinsic factor and pepsinogen in the rat stomach identifies a subset of parietal cells. **Am J Physiol**, v. 274, n. 1 Pt 1, p. G62-70, Jan 1998. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458774> >.
- 30 FURIHATA, C.; KAWACHI, T.; SUGIMURA, T. Premature induction of pepsinogen in developing rat gastric mucosa by hormones. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 47, n. 4, p. 705-711, May 1972. ISSN 0006-291X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4337322> >.
- 31 KAGEYAMA, T. et al. Molecular cloning of neonate/infant-specific pepsinogens from rat stomach mucosa and their expressional change during development. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 267, n. 3, p. 806-812, Jan 2000. ISSN 0006-291X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673373> >.
- 32 ZHU, L. et al. Novel insights of the gastric gland organization revealed by chief cell specific expression of moesin. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 296, n. 2, p. G185-195, Feb 2009. ISSN 0193-1857. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074636> >.
- 33 KU, N. O. et al. The cytoskeleton of digestive epithelia in health and disease. **Am J Physiol**, v. 277, n. 6 Pt 1, p. G1108-1137, Dec 1999. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10600809> >.
- 34 MCCLATCHEY, A. I. ERM proteins. **Curr Biol**, v. 22, n. 18, p. R784-785, Sep 2012. ISSN 1879-0445. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017986> >.

- 35 ZHOU, R. et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation. **J Biol Chem**, v. 278, n. 37, p. 35651-35659, Sep 2003. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12840026> >.
- 36 WHO. DEPARTMENT OF CHILD AND ADOLESCENT HEALTH AND DEVELOPMENT. **Community-based strategies for breastfeeding promotion and support in developing countries**. Geneva: WHO, 2003. viII, 29 p. ISBN 9241591218.
- 37 SCHWARZ, E. B. et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. **Obstet Gynecol**, v. 113, n. 5, p. 974-982, May 2009. ISSN 0029-7844. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384111> >.
- 38 WALKER, A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. **J Pediatr**, v. 156, n. 2 Suppl, p. S3-7, Feb 2010. ISSN 1097-6833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105662> >.
- 39 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7025659> >.
- 40 KOLDOVSKÝ, O. Response of the gastrointestinal tract to premature weaning in experimental animals. **Pediatrics**, v. 75, n. 1 Pt 2, p. 199-206, Jan 1985. ISSN 0031-4005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3966052> >.
- 41 KOLDOVSKÝ, O. et al. Milk-borne hormones: possible tools of communication between mother and suckling. **Physiol Res**, v. 44, n. 6, p. 349-351, 1995. ISSN 0862-8408. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8798268> >.
- 42 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. 73-78, Jul 1996. ISSN 0167-0115. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8837213> >.
- 43 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. 3074-3079, Feb 2014. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569806> >.

- 44 KOLDOVSKÝ, O. Search for role of milk-borne biologically active peptides for the suckling. **J Nutr**, v. 119, n. 11, p. 1543-1551, Nov 1989. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2689607> >.
- 45 DE ANDRADE SÁ, E. R. et al. Ontogenic expression of TGFbeta 1, 2, and 3 and its receptors in the rat gastric mucosa. **Dev Dyn**, v. 227, n. 3, p. 450-457, Jul 2003. ISSN 1058-8388. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815632> >.
- 46 LIN, C. H. et al. Early weaning induces jejunal ornithine decarboxylase and cell proliferation in neonatal rats. **J Nutr**, v. 128, n. 10, p. 1636-1642, Oct 1998. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772129> >.
- 47 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. 169-177, Jan 1980. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6766500> >.
- 48 GAMA, P.; ALVARES, E. P. Early weaning and prolonged nursing induce changes in cell proliferation in the gastric epithelium of developing rats. **J Nutr**, v. 130, n. 10, p. 2594-2598, Oct 2000. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015495> >.
- 49 OSAKI, L. H. et al. Early weaning accelerates the differentiation of mucous neck cells in rat gastric mucosa: possible role of TGFalpha/EGFR. **Differentiation**, v. 79, n. 1, p. 48-56, Jan 2010. ISSN 1432-0436. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19783352> >.
- 50 _____. 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. 174-182, Apr 2011. ISSN 1365-2184. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401759> >.
- 51 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524404> >.
- 52 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520918> >.

- 53 GHIZONI, H. et al. Regulation of corticosterone function during early weaning and effects on gastric cell proliferation. **Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 343-349, Mar 2014. ISSN 1873-1244. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484684> >.
- 54 ACKERMAN, S. H.; HOFER, M. A.; WEINER, H. Predisposition to gastric erosions in the rat: behavioral and nutritional effects of early maternal separation. **Gastroenterology**, v. 75, n. 4, p. 649-654, Oct 1978. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/710833> >.
- 55 GLAVIN, G. B.; PARE, W. P. Early weaning predisposes rats to exacerbated activity-stress ulcer formation. **Physiol Behav**, v. 34, n. 6, p. 907-909, Jun 1985. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4059380> >.
- 56 LACKEYRAM, D. et al. Early weaning reduces small intestinal alkaline phosphatase expression in pigs. **J Nutr**, v. 140, n. 3, p. 461-468, Mar 2010. ISSN 1541-6100. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089775> >.
- 57 SMITH, F. et al. Early weaning stress impairs development of mucosal barrier function in the porcine intestine. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 298, n. 3, p. G352-363, Mar 2010. ISSN 1522-1547. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926814> >.
- 58 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. 321-332, 2001 Jul-Aug 2001. ISSN 0926-5287. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11789889> >.
- 59 KIKUSUI, T.; MORI, Y. Behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. **J Neuroendocrinol**, v. 21, n. 4, p. 427-431, Mar 2009. ISSN 1365-2826. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207810> >.
- 60 FATURI, C. B. et al. Disruptions of the mother-infant relationship and stress-related behaviours: altered corticosterone secretion does not explain everything. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 34, n. 6, p. 821-834, May 2010. ISSN 1873-7528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19751762> >.
- 61 SCHMIDT, M. et al. Maternal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the 20-day-old rat: consequences of laboratory weaning. **J Neuroendocrinol**, v. 14, n. 6, p. 450-7, Jun 2002. ISSN 0953-8194. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12047720> >.

- 62 OGIAS, D. et al. **Can gastric cell differentiation be reprogrammed by early life stress?** *ASCB annual meeting*. San Diego, California. v. 26, p. 735, 2015.
- 63 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. 247-257, 2015. ISSN 1559-2308. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25793778> >.
- 64 BARKER, D. J. Developmental origins of adult health and disease. **J Epidemiol Community Health**, v. 58, n. 2, p. 114-115, Feb 2004. ISSN 0143-005X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729887> >.
- 65 _____. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. **Public Health**, v. 126, n. 3, p. 185-189, Mar 2012. ISSN 1476-5616. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325676> >.
- 66 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134170> >.
- 67 BATESON, P. Developmental plasticity and evolutionary biology. **J Nutr**, v. 137, n. 4, p. 1060-1062, Apr 2007. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374677> >.
- 68 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160980> >.
- 69 FLESHNER, M. et al. A long-term increase in basal levels of corticosterone and a decrease in corticosteroid-binding globulin after acute stressor exposure. **Endocrinology**, v. 136, n. 12, p. 5336-5342, Dec 1995. ISSN 0013-7227. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588279> >.
- 70 YUDT, M. R.; CIDLOWSKI, J. A. The glucocorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gene. **Mol Endocrinol**, v. 16, n. 8, p. 1719-1726, Aug 2002. ISSN 0888-8809. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145329> >.
- 71 AXELROD, J.; REISINE, T. D. Stress hormones: their interaction and regulation. **Science**, v. 224, n. 4648, p. 452-459, May 1984. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6143403> >.

- 72 SORRELLS, S. F. et al. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. **Neuron**, v. 64, n. 1, p. 33-39, Oct 2009. ISSN 1097-4199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840546> >.
- 73 HENNING, S. J. Plasma concentrations of total and free corticosterone during development in the rat. **Am J Physiol**, v. 235, n. 5, p. E451-456, Nov 1978. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/103438> >.
- 74 TSENG, C. C.; JOHNSON, L. R. Does corticosterone affect gastric mucosal cell growth during development? **Am J Physiol**, v. 250, n. 5 Pt 1, p. G633-638, May 1986. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2422954> >.
- 75 GAMA, P.; ALVARES, E. P. Corticosterone treatment inhibits cell proliferation in the gastric epithelium of suckling rats. **J Gastroenterol**, v. 33, n. 1, p. 32-38, Feb 1998. ISSN 0944-1174. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497219> >.
- 76 OGIAS, D. et al. Fasting differentially regulates plasma corticosterone-binding globulin, glucocorticoid receptor, and cell cycle in the gastric mucosa of pups and adult rats. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 298, n. 1, p. G117-125, Jan 2010. ISSN 1522-1547. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833863> >.
- 77 _____. **Can gastric cell differentiation be reprogrammed by early life stress?** ASCB annual meeting. San Diego, California. 26: 735 p. 2015.
- 78 BAMBERGER, C. M. et al. Inhibition of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor function by the heat shock protein 90-binding agent geldanamycin. **Mol Cell Endocrinol**, v. 131, n. 2, p. 233-240, Aug 1997. ISSN 0303-7207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9296382> >.
- 79 DE BOSSCHER, K.; VANDEN BERGHE, W.; HAEGEMAN, G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. **Endocr Rev**, v. 24, n. 4, p. 488-522, Aug 2003. ISSN 0163-769X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12920152> >.
- 80 KATO, K. et al. Coexpression of mineralocorticoid receptors and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 in human gastric mucosa. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 7, p. 2568-2573, Jul 1999. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10404838> >.

- 81 FULLER, P. J.; VERITY, K. Mineralocorticoid receptor gene expression in the gastrointestinal tract: distribution and ontogeny. **J Steroid Biochem**, v. 36, n. 4, p. 263-267, Jul 1990. ISSN 0022-4731. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2168006> >.
- 82 REICHARDT, S. D. et al. Glucocorticoids enhance intestinal glucose uptake via the dimerized glucocorticoid receptor in enterocytes. **Endocrinology**, v. 153, n. 4, p. 1783-1794, Apr 2012. ISSN 1945-7170. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294744> >.
- 83 FIGUEIREDO, P. M. **Papel da interação entre padrão alimentar, corticosterona e fatores de crescimento na regulação da proliferação celular no epitélio gástrico de ratos em desenvolvimento pós-natal**. 2010. 100 f. (Mestrado em Ciências). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
- 84 JOHANSEN, S.; ALLOLIO, B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. **Eur J Endocrinol**, v. 157, n. 5, p. 561-9, Nov 2007. ISSN 1479-683X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984235> >.
- 85 MAHAJAN, D. K.; LONDON, S. N. Mifepristone (RU486): a review. **Fertil Steril**, v. 68, n. 6, p. 967-976, Dec 1997. ISSN 0015-0282. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9418681> >.
- 86 GOLDBERG, J. R.; PLESCIA, M. G.; ANASTASIO, G. D. Mifepristone (RU 486): current knowledge and future prospects. **Arch Fam Med**, v. 7, n. 3, p. 219-222, 1998 May-Jun 1998. ISSN 1063-3987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596454> >.
- 87 BECK, C. A. et al. The steroid antagonist RU486 exerts different effects on the glucocorticoid and progesterone receptors. **Endocrinology**, v. 133, n. 2, p. 728-740, Aug 1993. ISSN 0013-7227. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8344212> >.
- 88 CADEPOND, F.; ULMANN, A.; BAULIEU, E. E. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. **Annu Rev Med**, v. 48, p. 129-156, 1997. ISSN 0066-4219. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9046951> >.
- 89 PECCI, A. et al. New lead compounds in the search for pure antiglucocorticoids and the dissociation of antiglucocorticoid effects. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 113, n. 3-5, p. 155-162, Feb 2009. ISSN 1879-1220. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167494> >.

- 90 FILARETOVA, L.; BAGAEVA, T.; MAKARA, G. B. Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptors in rats. **Life Sci**, v. 71, n. 21, p. 2457-2468, Oct 2002. ISSN 0024-3205. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270751> >.
- 91 LANG, F.; COHEN, P. Regulation and physiological roles of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase isoforms. **Sci STKE**, v. 2001, n. 108, p. re17, Nov 2001. ISSN 1525-8882. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707620> >.
- 92 SANDU, C. et al. Role of the serum and glucocorticoid inducible kinase SGK1 in glucocorticoid stimulation of gastric acid secretion. **Pflugers Arch**, v. 455, n. 3, p. 493-503, Dec 2007. ISSN 0031-6768. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618452> >.
- 93 WEBSTER, M. K. et al. Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum. **Mol Cell Biol**, v. 13, n. 4, p. 2031-2040, Apr 1993. ISSN 0270-7306. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455596> >.
- 94 WANG, D. et al. Acute activation of NHE3 by dexamethasone correlates with activation of SGK1 and requires a functional glucocorticoid receptor. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 292, n. 1, p. C396-404, Jan 2007. ISSN 0363-6143. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971495> >.
- 95 YAYLAOGLU, M. B. et al. Diverse patterns of cell-specific gene expression in response to glucocorticoid in the developing small intestine. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 291, n. 6, p. G1041-1050, Dec 2006. ISSN 0193-1857. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825705> >.
- 96 KUMEGAWA, M. et al. Precocious induction of pepsinogen in the stomach of suckling mice by hormones. **Biochim Biophys Acta**, v. 543, n. 2, p. 243-250, Oct 1978. ISSN 0006-3002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728462> >.
- 97 TSUKADA, S. et al. Induction of precocious pepsinogen synthesis by glucocorticoids in fetal rat gastric epithelium in organ culture: importance of mesenchyme for epithelial differentiation. **Differentiation**, v. 62, n. 5, p. 239-247, Mar 1998. ISSN 0301-4681. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9566309> >.

- 98 MARTÍNEZ-ANTÓN, A. et al. Corticosteroid therapy increases membrane-tethered while decreases secreted mucin expression in nasal polyps. **Allergy**, v. 63, n. 10, p. 1368-1376, Oct 2008. ISSN 1398-9995. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547287> >.
- 99 WOO, H. J. et al. Expression of membrane-bound mucins in human nasal mucosa: different patterns for MUC4 and MUC16. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 136, n. 6, p. 603-609, Jun 2010. ISSN 1538-361X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566912> >.
- 100 TANAKA, T.; TANI, S. Postnatal changes and effects of glucocorticoid on MUC5AC mRNA expression in the rat stomach. **Biol Pharm Bull**, v. 26, n. 7, p. 927-930, Jul 2003. ISSN 0918-6158. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843612> >.
- 101 SEO, K. Y. et al. Regulation of membrane-associated mucins in the human corneal epithelial cells by dexamethasone. **Cornea**, v. 26, n. 6, p. 709-714, Jul 2007. ISSN 0277-3740. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592322> >.
- 102 BIOL-N'GARAGBA, M. C. et al. Glucocorticoid-induced maturation of glycoprotein galactosylation and fucosylation processes in the rat small intestine. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 84, n. 4, p. 411-422, Mar 2003. ISSN 0960-0760. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732286> >.
- 103 ALVARES, E. P.; GAMA, P. Fasting enhances cell proliferation of gastric epithelium during the suckling period in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 26, n. 8, p. 869-873, Aug 1993. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298523> >.
- 104 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. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068234> >.
- 105 SCHMITTGEN, T. D.; LIVAK, K. J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. **Nat Protoc**, v. 3, n. 6, p. 1101-1108, 2008. ISSN 1750-2799. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546601> >.
- 106 LIN, C. H. et al. Induction of gastric ornithine decarboxylase in early weaning rats. **Digestion**, v. 63, n. 4, p. 214-219, 2001. ISSN 0012-2823. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435720> >.

- 107 NORDMAN, H. et al. Mucus glycoproteins from pig gastric mucosa: identification of different mucin populations from the surface epithelium. **Biochem J**, v. 326 (Pt 3), p. 903-910, Sep 1997. ISSN 0264-6021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307044> >.
- 108 REIS, C. A. et al. Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. **J Histochem Cytochem**, v. 48, n. 3, p. 377-388, Mar 2000. ISSN 0022-1554. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10681391> >.
- 109 BROCKHAUSEN, I. et al. The separation by liquid chromatography (under elevated pressure) of phenyl, benzyl, and O-nitrophenyl glycosides of oligosaccharides. Analysis of substrates and products for four N-acetyl-D-glucosaminyl-transferases involved in mucin synthesis. **Carbohydr Res**, v. 120, p. 3-16, Aug 1983. ISSN 0008-6215. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6226356> >.
- 110 MCGUCKIN, M. A. et al. Mucin dynamics and enteric pathogens. **Nat Rev Microbiol**, v. 9, n. 4, p. 265-78, Apr 2011. ISSN 1740-1534. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407243> >.
- 111 NANTHAKUMAR, N. N.; MENG, D.; NEWBURG, D. S. Glucocorticoids and microbiota regulate ontogeny of intestinal fucosyltransferase 2 requisite for gut homeostasis. **Glycobiology**, v. 23, n. 10, p. 1131-1141, Oct 2013. ISSN 1460-2423. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887940> >.
- 112 LÓPEZ-FERRER, A. et al. Role of fucosyltransferases in the association between apomucin and Lewis antigen expression in normal and malignant gastric epithelium. **Gut**, v. 47, n. 3, p. 349-356, Sep 2000. ISSN 0017-5749. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940270> >.
- 113 GE, Y. B. et al. Immunocytochemistry and in situ hybridization studies of pepsinogen C-producing cells in developing rat fundic glands. **Cell Tissue Res**, v. 293, n. 1, p. 121-131, Jul 1998. ISSN 0302-766X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634604> >.
- 114 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. 1973-1983, Nov 1984. ISSN 0013-7227. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092043> >.

- 115 BABYGIRIJA, R. et al. Social interaction attenuates stress responses following chronic stress in maternally separated rats. **Brain Res**, v. 1469, p. 54-62, Aug 2012. ISSN 1872-6240. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750582> >.
- 116 MANIAM, J. et al. Sugar Consumption Produces Effects Similar to Early Life Stress Exposure on Hippocampal Markers of Neurogenesis and Stress Response. **Front Mol Neurosci**, v. 8, p. 86, 2015. ISSN 1662-5099. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834554> >.
- 117 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. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22558959> >.
- 118 OSAKI, L. H.; GAMA, P. MAPK signaling pathway regulates p27 phosphorylation at threonin 187 as part of the mechanism triggered by early-weaning to induce cell proliferation in rat gastric mucosa. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e66651, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762493> >.
- 119 LUZ, J. G. et al. Indole Glucocorticoid Receptor Antagonists Active in a Model of Dyslipidemia Act via a Unique Association with an Agonist Binding Site. **J Med Chem**, v. 58, n. 16, p. 6607-6618, Aug 2015. ISSN 1520-4804. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218343> >.
- 120 ISIKBAY, M. et al. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. **Horm Cancer**, v. 5, n. 2, p. 72-89, Apr 2014. ISSN 1868-8500. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615402> >.
- 121 LEMJABBAR, H.; BASBAUM, C. Platelet-activating factor receptor and ADAM10 mediate responses to Staphylococcus aureus in epithelial cells. **Nat Med**, v. 8, n. 1, p. 41-46, Jan 2002. ISSN 1078-8956. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786905> >.
- 122 TAKAMI, S. et al. Glucocorticoids inhibit MUC5AC production induced by transforming growth factor- α in human respiratory cells. **Allergol Int**, v. 61, n. 3, p. 451-459, Sep 2012. ISSN 1440-1592. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824974> >.
- 123 TAKEYAMA, K. et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 6, p. 3081-3086,

Mar 1999. ISSN 0027-8424. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077640>>.

- 124 _____ . Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. **J Immunol**, v. 164, n. 3, p. 1546-1552, Feb 2000. ISSN 0022-1767. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640773>>.
- 125 ROSE, M. C.; VOYNOW, J. A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. **Physiol Rev**, v. 86, n. 1, p. 245-278, Jan 2006. ISSN 0031-9333. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371599>>.
- 126 BIOL, M. C. et al. Developmental changes in intestinal glycosyl-transferase activities. **Pediatr Res**, v. 22, n. 3, p. 250-256, Sep 1987. ISSN 0031-3998. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443895>>.
- 127 BARROW, P. A.; FULLER, R.; NEWPORT, M. J. Changes in the microflora and physiology of the anterior intestinal tract of pigs weaned at 2 days, with special reference to the pathogenesis of diarrhea. **Infect Immun**, v. 18, n. 3, p. 586-595, Dec 1977. ISSN 0019-9567. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488>>.
- 128 XU, J. et al. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets. **Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 584-589, May 2014. ISSN 1873-1244. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698350>>.
- 129 CROXEN, M. A. et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli. **Clin Microbiol Rev**, v. 26, n. 4, p. 822-880, Oct 2013. ISSN 1098-6618. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092857>>.
- 130 TSENG, M. et al. Shiga toxin-producing E. coli (STEC) in swine: prevalence over the finishing period and characteristics of the STEC isolates. **Epidemiol Infect**, v. 143, n. 3, p. 505-514, Feb 2015. ISSN 1469-4409. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810787>>.
- 131 BAO, W. B. et al. Microarray analysis of differential gene expression in sensitive and resistant pig to Escherichia coli F18. **Anim Genet**, v. 43, n. 5, p. 525-534, Oct 2012. ISSN 1365-2052. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497274>>.

- 132 MCLAMB, B. L. et al. Early weaning stress in pigs impairs innate mucosal immune responses to enterotoxigenic *E. coli* challenge and exacerbates intestinal injury and clinical disease. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e59838, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637741> >.
- 133 TSUKADA, S. et al. Glucocorticoids inhibit the proliferation of mucosal cells and enhance the expression of a gene for pepsinogen and other markers of differentiation in the stomach mucosa of the adult rat. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 202, n. 1, p. 1-9, Jul 1994. ISSN 0006-291X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8037699> >.
- 134 JORDAN, N. et al. A novel method for the visualization of the in situ mucus layer in rat and man. **Clin Sci (Lond)**, v. 95, n. 1, p. 97-106, Jul 1998. ISSN 0143-5221. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662491> >.
- 135 FALK, P.; ROTH, K. A.; GORDON, J. I. Lectins are sensitive tools for defining the differentiation programs of mouse gut epithelial cell lineages. **Am J Physiol**, v. 266, n. 6 Pt 1, p. G987-1003, Jun 1994. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8023947> >.
- 136 DAS, I. et al. Glucocorticoids alleviate intestinal ER stress by enhancing protein folding and degradation of misfolded proteins. **J Exp Med**, v. 210, n. 6, p. 1201-1216, Jun 2013. ISSN 1540-9538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650437> >.
- 137 GIBSON, J. A. et al. MUC expression in hyperplastic and serrated colonic polyps: lack of specificity of MUC6. **Am J Surg Pathol**, v. 35, n. 5, p. 742-749, May 2011. ISSN 1532-0979. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490447> >.
- 138 HUH, W. J. et al. XBP1 controls maturation of gastric zymogenic cells by induction of MIST1 and expansion of the rough endoplasmic reticulum. **Gastroenterology**, v. 139, n. 6, p. 2038-2049, Dec 2010. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816838> >.
- 139 VARGA, J.; GRETEN, F. R. Lifting the Mist on Gastric Stem Cells. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 1, p. 7-9, Jan 2016. ISSN 1875-9777. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748749> >.