



B1

ISSN: 2595-1661

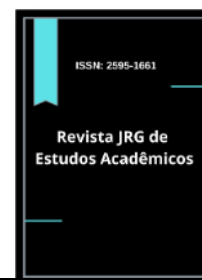
ARTIGO ORIGINAL

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

## Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



### Análise Histopatológica e Imunoistoquímica da $\beta$ -catenina e a e-caderina nas Doenças Inflamatórias Intestinais

Histopathological and Immunohistochemical Analysis of  $\beta$ -catenin and e-cadherin in Inflammatory Bowel Diseases

DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1760

ARK: 57118/JRG.v7i15.1760

Recebido: 08/12/2024 | Aceito: 14/12/2024 | Publicado on-line: 16/12/2024

**Gabriel Holanda Cavalcanti<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0009-0001-6325-8442>

<http://lattes.cnpq.br/0197905990888964>

Afya Faculdade de Ciências Médicas, PE, Brasil

E-mail: gabrielhc2002@gmail.com

**Lucas Mafra Sarmiento Dorvillé de Moura<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0009-0002-9638-9323>

<http://lattes.cnpq.br/9267880381124733>

Afya Faculdade de Ciências Médicas, PE, Brasil

E-mail: lucasmafra68@gmail.com

**Guilherme Cyreno de Carvalho Lima<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0009-0008-5713-7522>

<http://lattes.cnpq.br/7461719715332035>

Afya Faculdade de Ciências Médicas, PE, Brasil

E-mail: guicyreno@gmail.com

**Matheus Henrique Santos Lira Oliveira<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0009-0002-2950-8425>

<http://lattes.cnpq.br/1342562689906566>

Afya Faculdade de Ciências Médicas, PE, Brasil

E-mail: matheusholiveira98@gmail.com

**Ana Paula Fernandes da Silva<sup>2</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-3264-2625>

<http://lattes.cnpq.br/8969810893566749>

Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: anafernandes@gmail.com

**Mario Ribeiro de Melo-Júnior<sup>3</sup>**

<https://orcid.org/0000-0003-3273-2970>

<http://lattes.cnpq.br/6226838543372982>

Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: mariormj@gmail.com



<sup>1</sup> Graduando(a) em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas.

<sup>2</sup> MSc e PhD, Docente do curso de Medicina da Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas.

<sup>3</sup> MSc e PhD, Docente do Centro de Ciências Médicas (CCM) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

## Resumo

O remodelamento da MEC constitui uma importante característica das DII. A resposta inflamatória excessiva e prolongada que ocorre no tecido intestinal é causa de alterações progressivas na arquitetura tecidual dos portadores de DC e RCU. O presente estudo é constituído de análise histopatológica e morfométrica da matriz extracelular nas doenças inflamatórias intestinais, bem como, estabelecimento do perfil de imunoexpressão da  $\beta$ -catenina e e-caderina em amostras teciduais de pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal; Histopatologia; Colágeno; Imunoistoquímica;  $\beta$ -catenina; e-caderina.

## Abstract

*Increased ECM remodeling is an important feature of IBD. The excessive and prolonged inflammatory response that occurs in the intestinal tissue causes progressive changes in tissue architecture in patients with CD and UC. The present study aimed at the histopathological and morphometric evaluation of the extracellular matrix in inflammatory bowel diseases, as well as establishing the profile of  $\beta$ -catenin and e-cadherin immunoexpression in tissue from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.*

**Keywords:** Inflammatory bowel disease; Histopathology; Collagen; Immunohistochemistry;  $\beta$ -catenin; e-cadherin.

## 1. Introdução

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) compreendem um grupo de enfermidades crônicas e autoimunes, das quais se destacam a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), que são caracterizadas por períodos de recidiva e de remissão (Gilliland et al., 2024).

Na DC, a inflamação pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal. Contudo, geralmente as lesões estão localizadas na última região do íleo e do cólon, intercaladas por regiões de tecido intestinal saudável. A inflamação na DC pode afetar a parede intestinal em toda a sua profundidade, da mucosa à serosa (Roda et al., 2020). Na RCU, por outro lado, a inflamação é observada no reto de maneira difusa e contínua, geralmente restringe-se à mucosa e submucosa intestinal (Taku et al., 2020).

O aumento no remodelamento da matriz extracelular (MEC) é uma das características definidoras das DII. A resposta inflamatória excessiva e prolongada que ocorre no tecido intestinal é causa de alterações progressivas na estrutura e nos componentes da MEC intestinal (Onfroy-Roy et al., 2020).

Dentre as proteínas da matriz extracelular, destacam-se colágenos, fibronectina, laminina, vitronectina ou tenascina. A degradação da MEC em pacientes com DII é decorrente ao aumento da atividade das metaloproteinases (MMP). Além das MMPs, o processo de remodelação da MEC nas DII também envolve elastases de neutrófilos e meprinas. A perturbação do equilíbrio entre os mediadores regulatórios da remodelação da MEC juntamente com o processo inflamatório exacerbado típico da doença pode levar à fibrose intestinal, uma complicação comum em pacientes com DII de longo prazo (Giuffrida et al., 2020).

A  $\beta$ -catenina e a e-caderina são glicoproteínas que desempenham papel fundamental na transição epitelial-mesenquimal e na adesão célula-a-célula. A falha

no complexo  $\beta$ -catenina + e-caderina está relacionada a perda da integridade da barreira mucosa intraluminal intestinal (Lu et al., 2021; Sheng et al., 2021).

A hiperativação da via de sinalização da  $\beta$ -catenina é considerada um marco da tumorigênese colorretal e tem sido recentemente implicada na evasão imunológica, invasão tecidual e metástase (Sheng et al., 2021).

A e-caderina é o principal componente adesivo da junção aderente e regula a permeabilidade paracelular, facilitando a formação de junções estreitas e organizando todo o complexo de junção epitelial (Alarfaj et al., 2023). Com a progressão das DII a função de barreira diminui, comprometendo a saúde da mucosa. Estudos em modelo experimental animal, sugerem que a e-caderina pode ser promissora na terapêutica da retocolite, diminuindo a hiperplasia da mucosa, o infiltrado inflamatório e a de perda de células glandulares (Bandyopadhyay, Schecterson & Gumbiner, 2020).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivos principais a avaliação histopatológica e morfométrica da matriz extracelular nas doenças inflamatórias intestinais, bem como, estabelecer o perfil de imunoexpressão da  $\beta$ -catenina e e-caderina em amostras teciduais de pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

## 2. Materiais e Métodos

### *População de Estudo e Aspectos Éticos*

Foram coletadas 154 amostras teciduais de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de doença de Crohn (n = 49) e retocolite ulcerativa (n = 105), regularmente atendidos no Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Como controles foram utilizadas amostras de tecido intestinal (n = 16) de cadáveres do Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) também localizado na UFPE.

A fim de se estabelecer correlações entre os possíveis agentes causais ou contributivos para as lesões em estudo, os fatores como sexo, faixa etária, localização das lesões, histórico de câncer, hábitos nutricionais, estilo de vida, medicamentos utilizados e outras doenças associadas foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes e aplicação de questionário.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), CAAE: 63952217.6.0000.5208, sob Ofício nº 1.955.690/2017 CEP/CCS e Registro de Pesquisa CEP/CCS/UFPE nº 222/10.

### *Análise Histopatológica*

As amostras teciduais, obtidas através de biópsia (pinça Prof. Medina para biópsia 3 mm), foram embebidas em formalina a 10% tamponada e posteriormente emblocadas em parafina.

No processamento histológico, após a microtomia dos blocos de parafina, os cortes histológicos obtidos (5  $\mu$ m) foram desparafinizados, hidratados e submetidos as técnicas de coloração hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Masson (TM), *Picrosirius red*, ácido periódico de Schiff (PAS) e azul de alcian (AB).

### *Análise Histomorfométrica do Colágeno*

O processo usado para análise das lâminas histológicas consistiu-se em um sistema de vídeo-câmera acoplado a um microscópio óptico (Olympus BH-2). O sistema interativo de análise de imagens utiliza o *software* OPTIMAS® e Câmera digital

CCBBW 410 (Samsung®), disponíveis no Laboratório de Morfometria e Análise de Imagens do Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional da UFPE.

Os parâmetros morfométricos adotados foram a área média total ( $\mu\text{m}^2$ ), distribuição da área média (em pixels) de colágeno intersticial por campo captado na lâmina histológica (área total do campo =  $12.234 \mu\text{m}^2$ ). A análise quantitativa das fibras foi aferida utilizando sistema automático, estudando-se três campos em cada caso. Os *softwares* utilizados para as análises histomorfométricas foram o GIMP (GNU Image Manipulation Program) versão 2.10 (2019) e o ImageJ versão 1.52 (2019).

#### *Imunoistoquímica da $\beta$ -catenina e a e-caderina*

A recuperação antigênica dos tecidos em lâmina foi feita com tampão citrato 100 mM pH 6,0 em panela de pressão por 2 minutos após fervura. Posteriormente, as amostras foram resfriadas até  $35^\circ\text{C}$  e então incubadas com solução de peróxido de hidrogênio por 30 minutos em temperatura ambiente para o bloqueio da peroxidase endógena. Posteriormente os tecidos foram incubados com anticorpos (1:200) por 2 horas a  $37^\circ\text{C}$  em estufa.

A localização do anticorpo foi realizada utilizando-se o sistema de detecção *Reveal Biotin-Free Polyvalent DAB* (Biogen SPD-060, Brasil), sua revelação com DAB- $\text{H}_2\text{O}_2$  e contra-corados com hematoxilina. Todas as lavagens realizadas entre as etapas descritas utilizaram tampão fosfato de sódio 100Mm, pH 7,2 com NaCl 150 mM (PBS). Para o controle negativo, os anticorpos foram substituídos por PBS.

### **3. Resultados e Discussões**

#### *Análise Epidemiológica*

Inicialmente, a população de estudo compreendeu três grupos: doença de Crohn ( $n = 49$ ), retocolite ulcerativa ( $n = 105$ ) e controle ( $n = 16$ ). A média de idade dos 154 pacientes foi de 39 anos (19 – 70 anos), sendo 63 indivíduos do sexo masculino e 91 feminino, a frequência foi maior em mulheres em ambos os grupos (55% para DC e 75% para RCU).

Os pacientes do estudo não relataram cânceres anteriores, contudo o histórico familiar em parentes de primeiro grau foi relatado em 19 pacientes com DC e em 34 no grupo com RCU.

Quanto aos hábitos, o consumo de álcool foi observado em 44% dos pacientes com DC, enquanto na RCU observamos em 29% dos casos. 45% dos pacientes com DC e 33% com RCU são fumantes ou fumaram por um período superior a 2 anos em algum momento da vida.

Em relação aos medicamentos, 27 pacientes estavam sob o uso de azatioprina, 9 pacientes utilizavam a combinação azatioprina e mesalazina, 59 sob monoterapia com a mesalazina e 7 com sulfassalazina. Quanto ao uso dos fármacos biológicos (inibidores do TNF), apenas 7 pacientes estavam sob tratamento com infliximabe e 5 com adalimumabe. Além do tratamento convencional, 46 pacientes estavam realizando imunossupressão com corticosteroides.

#### *Análise Histopatológica*

Após levantamento dos dados clínicos dos prontuários, as amostras foram coradas com Hematoxilina-eosina, analisadas histologicamente e os grupos foram divididos em DC Ativa ( $n = 33$ ), DC Remissão ( $n = 16$ ), RCU Ativa ( $n = 74$ ) e RCU Remissão ( $n = 31$ ).



Anormalidades criptográficas difusas, inflamação crônica, atrofia, presença de irregularidades nas vilosidades, depleção de muco e criptite configuram as principais características histológicas observadas na RCU. Na Figura 1, nota-se distorção difusa e atrofia de criptas em amostra de biópsia colorretal típica de RCU.

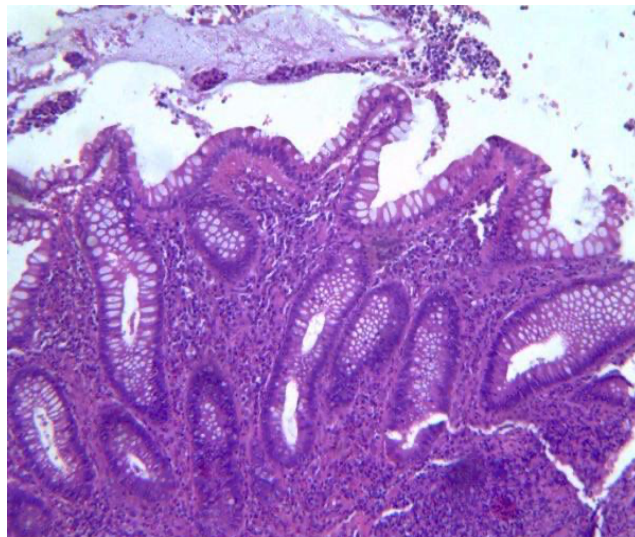


Figura 1: **Atrofia das criptas na retocolite ulcerativa.** Hematoxilina-eosina (Magnificação 100x).

Microscopicamente, a inflamação na RCU está confinada à mucosa. A mucosa é degradada por um processo inflamatório com ulceração que prejudica a mucosa circundante (Figura 2-A). No exame microscópico em maior aumento, observa-se inflamação da mucosa extensa. O epitélio da mucosa do cólon demonstra perda de células caliciformes. A forma das criptas está distorcida. Um exsudato está presente na superfície. Tanto as células inflamatórias agudas quanto as crônicas estão presentes (Figura 2-B).

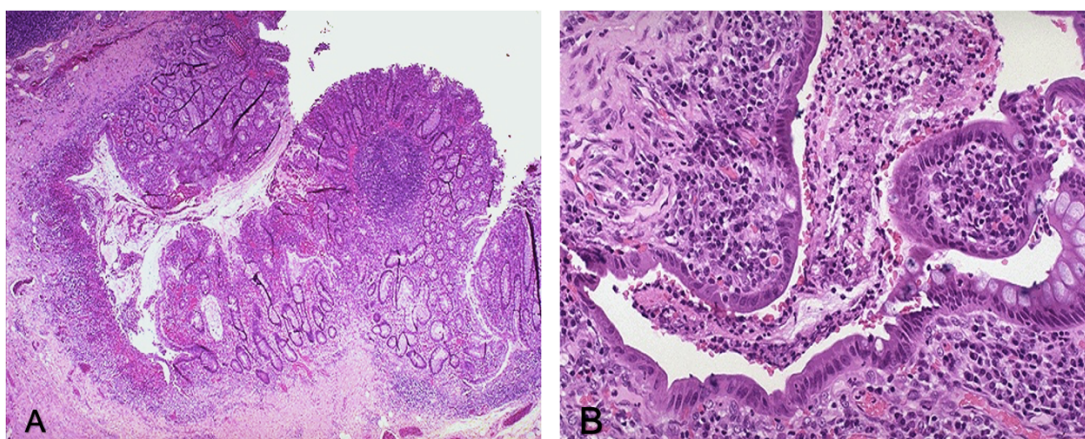


Figura 2: **Padrão inflamatório na retocolite ulcerativa.** Hematoxilina-eosina A: Magnificação 100x. B: Magnificação 400x.

Apesar da avaliação do grau de depleção de glicoproteínas ainda ser considerado um fator subjetivo na literatura, nota-se maiores graus de depleção nas fases mais ativas da doença (Figura 3-A) quando comparada com as amostras em remissão (Figura 3-B).

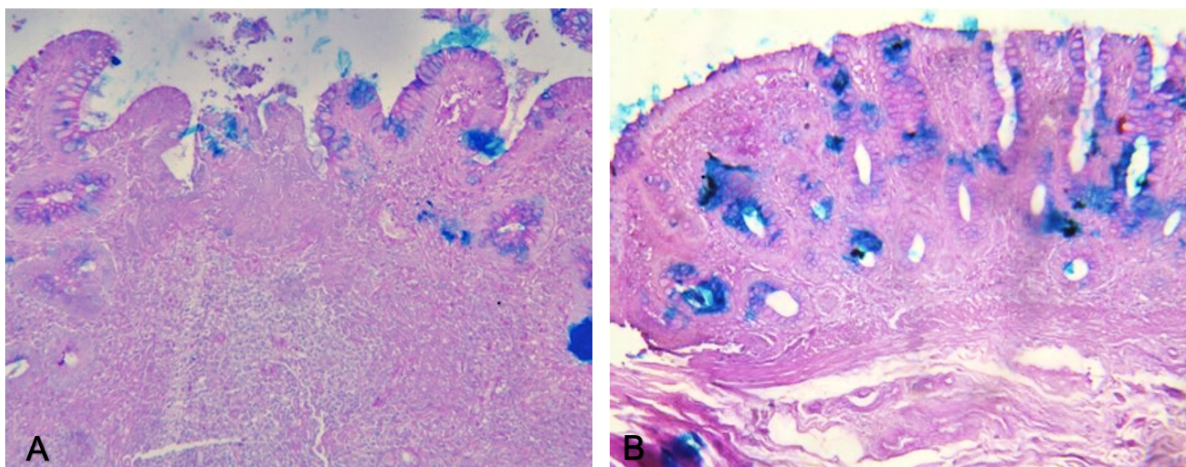


Figura 3: **Distribuição das glicoproteínas na mucosa intestinal.** Depleção das glicoproteínas na mucosa intestinal em retocolite ulcerativa (A) e distribuição normal em tecido normal (B). PAS e Alcian Blue (Magnificação 100x).

Na DC as características histológicas analisadas incluíram: a presença de granulomas, lâmina própria focal ou irregular, inflamação crônica, distorção de cripta focal ou anatomicamente descontínua e superfície mucosa normal.

Um achado histológico relevante na DC é a inflamação transmural. Na Figura 4, as células inflamatórias (os infiltrados azulados) estendem-se da mucosa através da submucosa e muscular e aparecem como infiltrados nodulares na superfície serosa adjacente à gordura. Nota-se, ainda, a presença de inflamação granulomatosa.

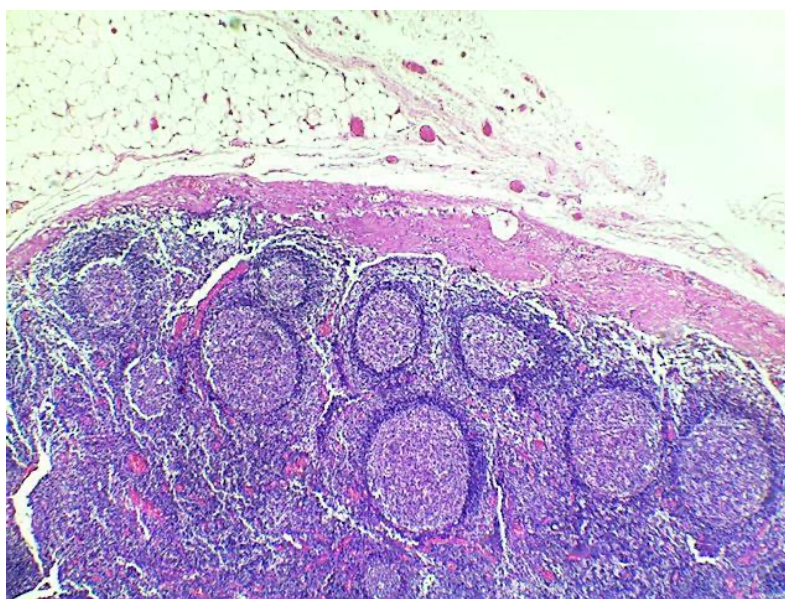


Figura 4: **Placas de Peyer mostrando hiperplasia nodular linfoide e inflamação transmural em doença de Crohn.** Hematoxilina-eosina (Magnificação 100x).

Ainda em Doença de Crohn um dos aspectos microscópicos relevantes é o aumento do infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na porção inferior da mucosa. Na fase ativa da doença notam-se neutrófilos agredindo o epitélio glandular as chamadas critrites ou em aglomerados formando microabcessos (Villanacci et al., 2023).

Na análise microscópica em maior aumento, a natureza granulomatosa não-caseosa da inflamação da doença de Crohn é evidenciada por células epitelioides, células gigantes e muitos linfócitos (Figura 5).



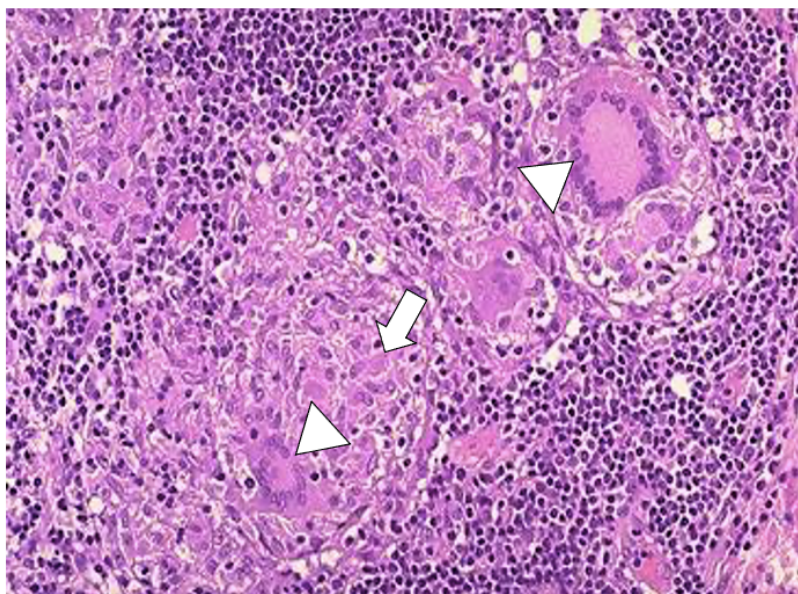


Figura 5: **Inflamação granulomatosa em doença de Crohn.** Infiltrado inflamatório crônico rico em células epitelioides (seta) e células gigantes (cabeça da seta). Hematoxilina-eosina (Magnificação 400x).

#### *Análise Histomorfométrica do Colágeno*

O tecido de pacientes com DII é caracterizado por um aumento no colágeno total, bem como aumentos no colágeno tipo III e V, que podem contribuir para enrijecimento da MEC. Produtos de degradação do colágeno produzidos por metaloproteinases (MMPs) são liberados no tecido, onde esses fragmentos da MEC atuam como quimiocinas, capazes de aumentar o recrutamento de neutrófilos (Sina, Kemper & Derer, 2018).

Os produtos de degradação de MMP também estão presentes no soro de pacientes com DII em diferentes níveis de DC e RCU, sugerem que a remodelação da MEC pode ser diferente nesses estados de doença devido às diferenças em populações de leucócitos ou expressão de MMP (Sina, Kemper & Derer, 2018).

A presença do colágeno em amostras de DII pode ser evidenciada a partir de técnicas histoquímicas especiais como Tricrômico de Masson (colágeno tipo I e III na coloração azul) e *Picrosirius red*, onde as fibras tipo I (Figura 6) se apresentam como fibras grossas, altamente birrefringentes e na cor vermelha, enquanto as fibras tipo III se apresentam em feixes finos, com fraca birrefringência e na cor amarelo-esverdeado.

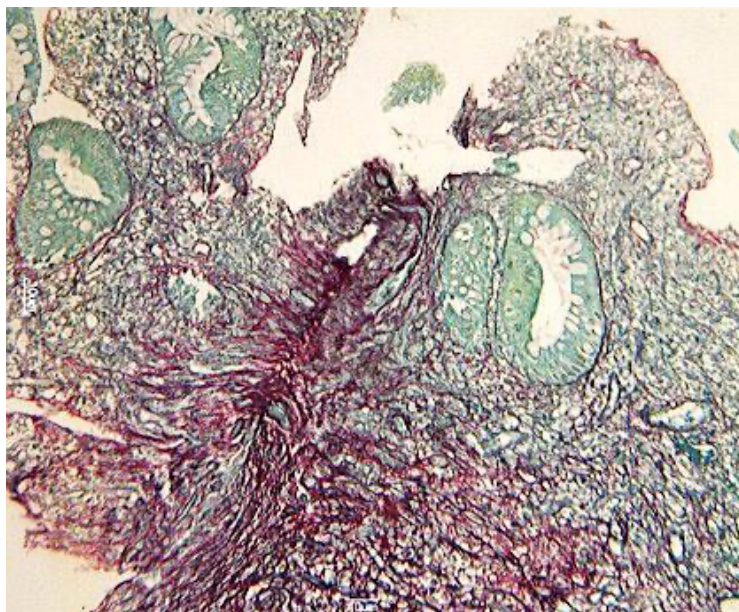


Figura 6: **Disposição das fibras colágenas tipo I em paciente com DC.** As estrias vermelhas evidenciam o colágeno do tipo I. *Picrosirius red* (Magnificação 100x).

Nas fotomicrografias das lâminas coradas por Tricrômico de Masson, capturadas com mesmo aumento óptico, iluminação, resolução, ISO, abertura e velocidade do obturador da câmera, das regiões centrais nota-se grande quantidade de fibras colágenas de densidade e intensidade variadas (Figura 7), enquanto na histologia intestinal normal, pode-se observar a presença de discretas fibras colágenas permeando as fibras musculares lisas.

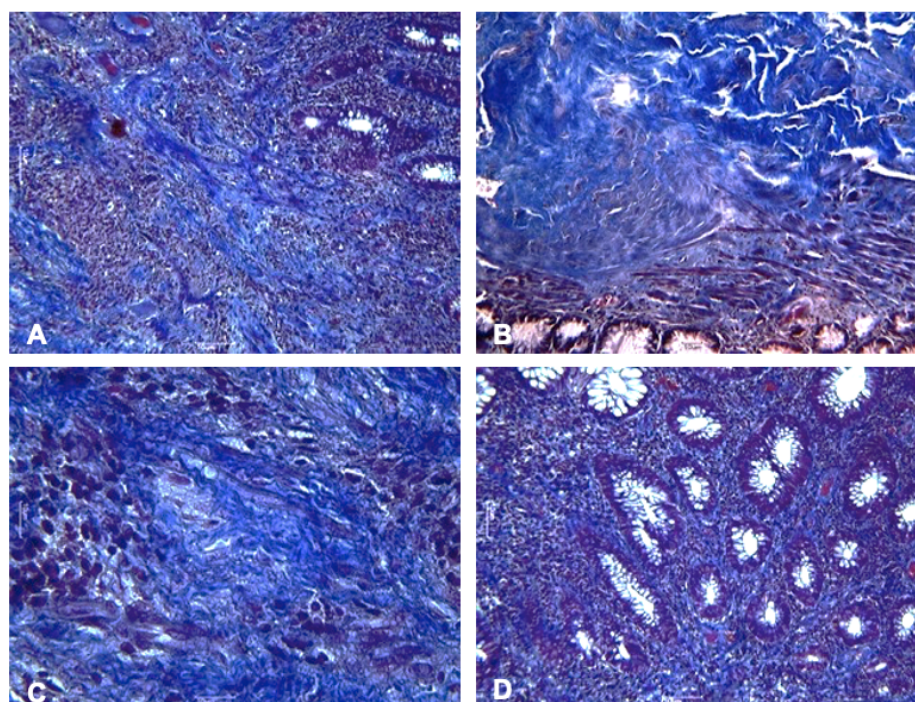


Figura 7: **Fotomicrografias das amostras teciduais para análise do colágeno intersticial em pacientes com doença inflamatória intestinal** A e B: fibras colágenas na matriz extracelular de pacientes com Doença de Crohn. C e D: fibras colágenas na matriz extracelular de pacientes com Retocolite Ulcerativa Tricrômico de Masson (Magnificação 100x).



O processo fibrótico é uma parte da resposta intestinal ao processo de inflamação na DII. A fibrose intestinal é caracterizada pela produção excessiva de componentes da matriz extracelular (Petrey & Carol, 2017).

A submucosa é uma densa rede de conectivos tecido que consiste em fibroblastos, músculo liso células, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Durante a inflamação imune células se infiltram na submucosa, onde podem liberar enzimas que degradam a matriz e iniciar um ciclo de degradação e síntese de matriz extracelular (Park et al., 2023).

A análise histopatológica das lesões inflamatórias intestinais indicou a presença de fibras musculares turbilhonadas ou em camadas sobrepostas, permeadas por tecido conjuntivo com uma quantidade variável de vasos sanguíneos e fibroblastos, imersos em uma matriz extracelular abundante, composta predominantemente de colágeno tipo I e III. Nas amostras de doença ativa, tanto para DC quanto para RCU nota-se ainda um extenso infiltrado inflamatório permeando as fibras de colágeno (Figura 8).

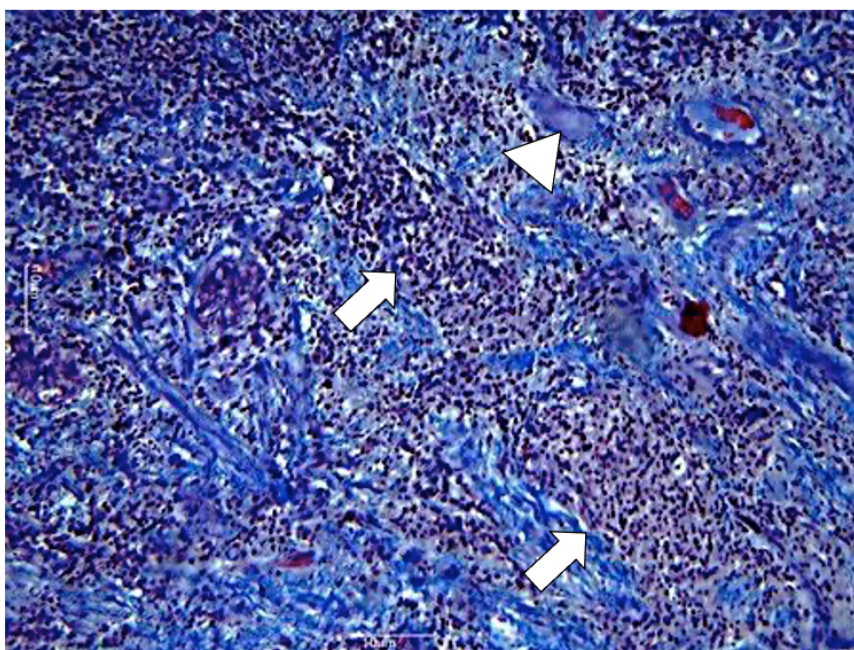


Figura 8: **Fibras colágenas e extenso infiltrado inflamatório em paciente com doença de Crohn ativa.** Observa-se áreas de fibrose e processo inflamatório. Infiltrado inflamatório crônico rico em mononucleares (setas) e presença de célula gigante (cabeça da seta). Tricrômico de Masson (Magnificação 400x).

Após o recorte das áreas de interesse, as tonalidades do colágeno (azul forte e fraco) presentes nas fotomicrografias, a imagem resultante foi então submetida à análise do histograma para quantificação da área média de colágeno intersticial por campo captado.

O estudo do histograma indicou que a área média de colágeno nas regiões captadas em pacientes com remissão foi maior que aquelas observadas nas lesões ativas, com  $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%, entre 3,9 e 54,06% para doença ativa e 27,94 e 84,13% para remissão (Tabela 1) em DC e entre 2,72 e 36,38% para doença ativa e 19,52 e 54,63% para remissão (Tabela 2) em RCU.



**Tabela 1:** Área média de colágeno intersticial por campo histológico\* em tecido intestinal de pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa ativa e em remissão.

|        | Doença de Crohn Ativa (n=33)   |            | Doença de Crohn Remissão (n=16) |            |
|--------|--------------------------------|------------|---------------------------------|------------|
|        | micrômetro ( $\mu\text{m}^2$ ) | % colágeno | micrômetro ( $\mu\text{m}^2$ )  | % colágeno |
| MÍNIMO | 1201,00                        | 3,9%       | 8604,08                         | 27,94%     |
| MÁXIMO | 16647,70                       | 54,06%     | 25907,72                        | 84,13%     |
| MÉDIO  | 9500,18                        | 30,85%     | 17552,53                        | 56,98%     |

\*Área total do campo de captura =  $12.234\mu\text{m}^2$ .

**Tabela 2:** Área média de colágeno intersticial por campo histológico\* em tecido intestinal de pacientes com Retocolite Ulcerativa ativa e em remissão.

|        | Retocolite Ulcerativa Ativa (n=74) |            | Retocolite Ulcerativa Remissão (n=31) |            |
|--------|------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
|        | micrômetro ( $\mu\text{m}^2$ )     | % colágeno | micrômetro ( $\mu\text{m}^2$ )        | % colágeno |
| MÍNIMO | 837,62                             | 2,72%      | 6011,15                               | 19,52%     |
| MÁXIMO | 11203,17                           | 36,38%     | 16823,23                              | 54,63%     |
| MÉDIO  | 5641,07                            | 18,32%     | 11043,77                              | 35,86%     |

\*Área total do campo de captura =  $12.234\mu\text{m}^2$ .

O remodelamento da MEC é um processo essencial que inclui a degradação por proteases de moléculas velhas de colágenos, lamininas, elastina e proteoglicanos, que serão posteriormente substituídas por proteínas recém-sintetizadas. Nas DII, a remodelação excessiva da MEC é resultante da inflamação intestinal crônica, que leva a níveis aumentados de degradação e pode resultar em cicatrização inadequada do tecido intestinal, o que pode eventualmente causar formação excessiva de matriz e deposição de tecido, resultando em fibrogênese intestinal (Koutroubakis et al., 2003; Koelink et al., 2014; Hundorfean, Neurath & Sitaru, 2010).

Os estudos de Stewart et al (2018), de Mortensen et al (2019) e Hussey, Cramer & Badylak (2018) indicam que o colágeno tipo VI é crucial para a homeostase da mucosa intestinal, como a perda de colágeno tipo VI aumenta o derramamento e migração de células epiteliais intestinais e resulta em alterações barreira epitelial intraluminal. Nossa análise morfométrica evidenciou uma menor distribuição de colágeno nas amostras teciduais de pacientes com doença ativa o que corrobora com os dados identificados nos estudos citados.

Sendo assim, o monitoramento de proteínas presentes na MEC e consequentemente os níveis de remodelamento da matriz em pacientes com DII, pode ser capaz de identificar o prognóstico dos pacientes e auxiliar na escolha do segmento farmacoterapêutico mais eficaz para o fenótipo apresentado, já que pacientes com altos índices de remodelamento tendem a ter doença grave e progressiva (Kirov et al., 2019).

### *Análise Imunoistoquímica da $\beta$ -catenina e a e-caderina*

A mucosa não ulcerada e a mucosa na doença inativa demonstraram a distribuição normal da e-caderina e  $\beta$ -catenina preservada. A expressão dentro do epitélio inflamado sugere a estabilidade deste complexo  $\beta$ -catenina + e-caderina (Figura 9). Por outro lado, alterações na imunorreatividade destas glicoproteínas foram observadas em amostras de pacientes com ulceração da mucosa (Figura 10).

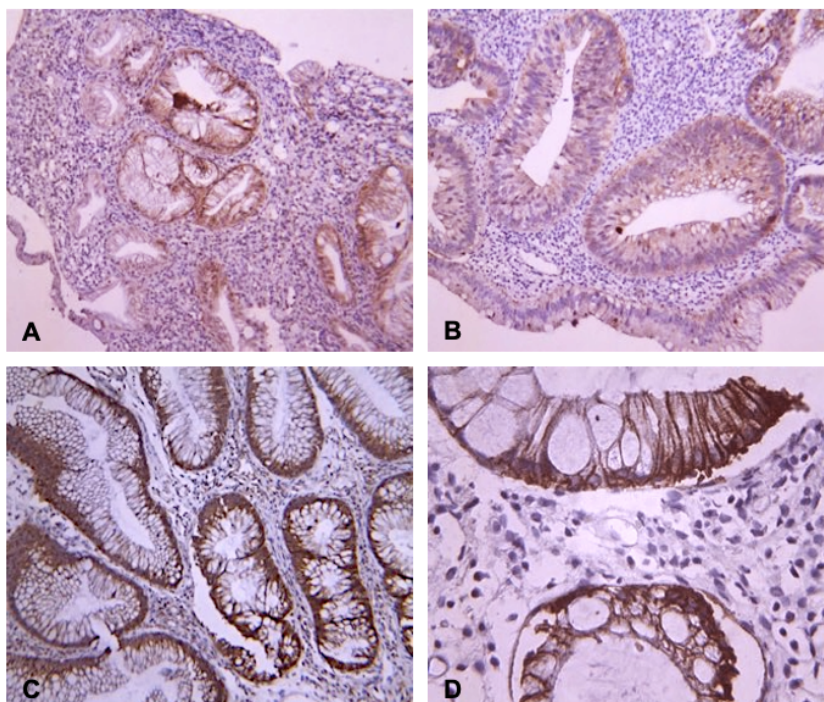


Figura 9: **Comparação entre a expressão tecidual da  $\beta$ -catenina, e-caderina nos grupos com doença inflamatória intestinal ativa.** Nota-se a  $\beta$ -catenina preservada no epitélio de lesões ativas (A) e e-caderina (B) distribuída normalmente pela extensão epitelial em DC ativa. Para RCU a expressão de  $\beta$ -catenina (C) e da e-caderina (D) também estão preservadas. (Magnificação 400x).

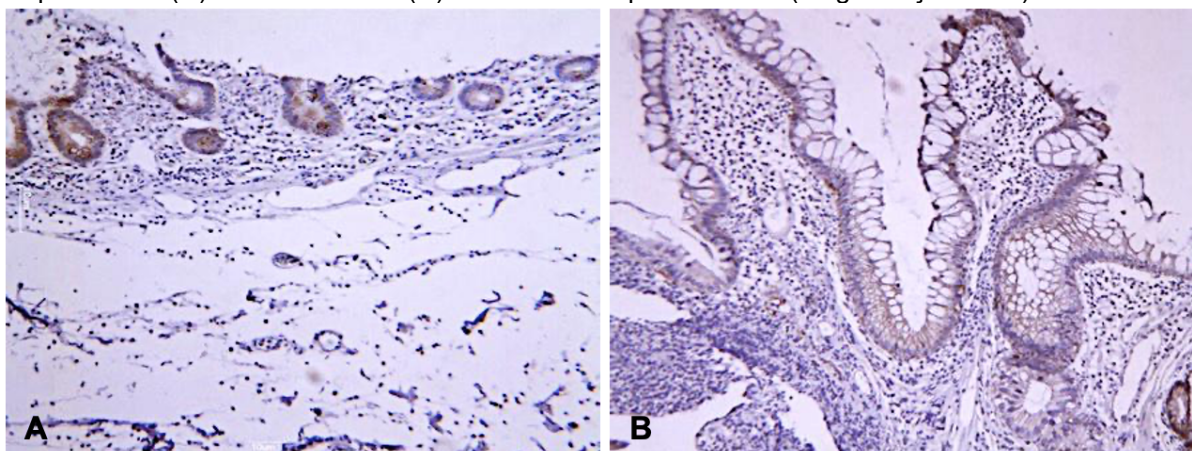


Figura 10: **Comparação entre a expressão tecidual da  $\beta$ -catenina, e-caderina em ulceração da mucosa.** Imureatividade da  $\beta$ -catenina (A) e da e-caderina em lesões ulceradas na RCU (B). (Magnificação 400x)

Existem evidências de que a redução da expressão de e-caderina e o acúmulo de  $\beta$ -catenina citoplasmática estão associados a variáveis clínicas mais agressivas e com um comportamento biológico mais agressivo (Peters et al., 2017).

Várias linhas de evidência apontadas no estudo de Langer e colaboradores (2019) mostram que o complexo e-caderina e  $\beta$ -catenina está associado a manutenção da função de barreira epitelial intestinal. A regulação das vias de sinalização dessas proteínas pode desempenhar um papel fundamental no restabelecimento das propriedades de barreira, um cenário importante para a cura da mucosa e restauração da barreira em DII. No entanto, evidências adicionais a partir de amostras coletadas sistematicamente em diferentes estágios de DII serão necessárias para apoiar o papel da regulação da e-caderina e  $\beta$ -catenina como alvos

promissores para a estabilização da função de barreira intestinal nessas doenças (Schlegel, Boerner & Waschke, 2021).

#### 4. Conclusões

Durante o remodelamento da MEC, os colágenos, lamininas, elastina e proteoglicanos estão sendo degradados por proteases e substituídas por proteínas recém-sintetizadas. Contudo, apesar de ser um processo essencial, o curso clínico da doença inflamatória intestinal impulsiona uma remodelação excessiva da MEC. A avaliação dos componentes da MEC, em especial o colágeno, pode funcionar como um indicador da saúde e integridade das funções da mucosa e da barreira intestinal.

A evidência de que a desregulação da adesão e comprometimento do complexo e-caderina e  $\beta$ -catenina contribuem para a patogênese da DII ao prejudicar as propriedades da barreira epitelial intestinal já se encontra bem consolidada na literatura médica. Contudo, novos estudos nesse campo são essenciais para caracterização adicional dos mecanismos subjacentes e estabelecimento de novas abordagens terapêuticas para os pacientes a partir desses achados.

#### Referências

ALARFAJ, Sumaiah J. et al. Mucosal genes expression in inflammatory bowel disease patients: new insights. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 324, 2023.

BANDYOPADHYAY, Chirosee; SCHECTERSON, Leslayann; GUMBINER, Barry. P150 Enhancing epithelial barrier function with novel e-cadherin activating monoclonal antibodies reduces inflammatory bowel disease progression in mouse models. **Gastroenterology**, v. 158, n. 3, p. S47, 2020.

GILLILAND, Ashley et al. Pathobionts in inflammatory bowel disease: origins, underlying mechanisms, and implications for clinical care. **Gastroenterology**, v. 166, n. 1, p. 44-58, 2024.

GIUFFRIDA, Paolo; DI SABATINO, Antonio. Targeting T cells in inflammatory bowel disease. **Pharmacological Research**, v. 159, p. 105040, 2020.

HUNDORFEAN, Gheorghe; NEURATH, Markus F.; SITARU, Cassian. Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 14, n. 10, p. 2393-2403, 2010.

HUSSEY, George S.; CRAMER, Madeline C.; BADYLAK, Stephen F. Extracellular matrix bioscaffolds for building gastrointestinal tissue. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 5, n. 1, p. 1-13, 2018.

KIROV, Stefan et al. Degradation of the extracellular matrix is part of the pathology of ulcerative colitis. **Molecular omics**, v. 15, n. 1, p. 67-76, 2019.

KOELINK, Pim J. et al. Collagen degradation and neutrophilic infiltration: a vicious circle in inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 63, n. 4, p. 578-587, 2014.

KOUTROUBAKIS, I. E. et al. Serum laminin and collagen IV in inflammatory bowel disease. **Journal of clinical pathology**, v. 56, n. 11, p. 817-820, 2003.



LANGER, Victoria et al. IFN- $\gamma$  drives inflammatory bowel disease pathogenesis through VE-cadherin-directed vascular barrier disruption. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 11, p. 4691-4707, 2019.

LU, Jiayi et al. M1 Macrophage exosomes MiR-21a-5p aggravates inflammatory bowel disease through decreasing E-cadherin and subsequent ILC2 activation. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 25, n. 6, p. 3041-3050, 2021.

MORTENSEN, J. H. et al. The intestinal tissue homeostasis—the role of extracellular matrix remodeling in inflammatory bowel disease. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 13, n. 10, p. 977-993, 2019.

ONFROY-ROY, Lauriane et al. Extracellular matrix mechanical properties and regulation of the intestinal stem cells: when mechanics control fate. **Cells**, v. 9, n. 12, p. 2629, 2020.

PARK, Ji Min et al. Inflammatory bowel disease-associated intestinal fibrosis. **J Pathol Transl Med**, v. 57, n. 1, p. 60, 2023.

PETERS, Lauren A. et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. **Nature genetics**, v. 49, n. 10, p. 1437-1449, 2017.

PETREY, Aaron C.; CAROL, A. The extracellular matrix in IBD: a dynamic mediator of inflammation. **Current opinion in gastroenterology**, v. 33, n. 4, p. 234, 2017.

RODA, Giulia et al. Crohn's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1-19, 2020.

SCHLEGEL, Nicolas; BOERNER, Kevin; WASCHKE, Jens. Targeting desmosomal adhesion and signalling for intestinal barrier stabilization in inflammatory bowel diseases—Lessons from experimental models and patients. **Acta physiologica**, v. 231, n. 1, p. e13492, 2021.

SHENG, Yong Hua et al. A nucleotide analog prevents colitis-associated cancer via beta-catenin independently of inflammation and autophagy. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 33-53, 2021.

SINA, Christian; KEMPER, Claudia; DERER, Stefanie. The intestinal complement system in inflammatory bowel disease: Shaping intestinal barrier function. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2018. p. 66-73.

STEWART, Daniel C. et al. Quantitative assessment of intestinal stiffness and associations with fibrosis in human inflammatory bowel disease. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0200377, 2018.

TAKU, Kobayashi et al. Ulcerative colitis (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

VILLANACCI, Vincenzo et al. Inflammatory Bowel Diseases: Does One Histological Score Fit All?. **Diagnostics**, v. 13, n. 12, p. 2112, 2023.