

PROCESSO DE QUERATINIZAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA TEGUMENTAR EM MAMÍFEROS - REVISÃO[#]

Ana Paula da Silva

Mestranda do Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo - USP. E-mail: paulasilvabio@gmail.com

Elizangela dos Anjos da Silva

Doutoranda do Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo - USP. E-mail: elizangela@usp.br

Francisco Javier Hernandez-Blazquez

Docente Titular do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo - USP. E-mail: fjhblazq@usp.br

[#] Esta revisão faz parte do trabalho de conclusão apresentado no Curso de Especialização em Biologia do Desenvolvimento e Células-tronco realizado em 2007, no Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - USP.

RESUMO: O desenvolvimento do sistema tegumentar ocorre diversificadamente entre as classes animais. Este sistema atende às necessidades adaptativas de cada espécie e sua principal função está correlacionada com a proteção. Nos mamíferos, o processo de queratinização promove a impermeabilidade da pele contribuindo para o controle de substâncias e agentes etiológicos. Associado ao processo de queratinização, a formação dos anexos tegumentares também tem a função de atuar como um mecanismo de defesa. Esta revisão relata as fases do desenvolvimento embriológico do sistema tegumentar e sua função nos mamíferos correlacionando-os aos processos de queratinização. Concluímos que as fases de desenvolvimento das estruturas tegumentares estão relacionadas com a função de proteção durante todo o período gestacional.

PALAVRAS-CHAVE: Desenvolvimento; Sistema tegumentar; Queratinização; Mamíferos.

KERATINIZATION IN THE DEVELOPMENT OF MAMMAL TEGUMENTAL SYSTEM – A REVISION OF THE LITERATURE

ABSTRACT: The tegumental system develops according to different classes of animals and attends each species's adaptation requirements. In fact, the protection of the animal is its main function. Mammal keratinization process involves the impermeability of the skin and contributes towards the control of compounds and etiological agents. The formation of tegumental annexes, associated to the keratinization process, also acts as a defensive mechanism. Current revision of the literature relates the embryological development phases of the tegumental system and its functions in mammals with keratinization processes. Results show that the development phases of the tegumental structures are related to protection during the pregnancy period.

KEY WORDS: Development; Tegumental system; Keratinization; Mammals.

INTRODUÇÃO

O sistema tegumentar é constituído por pele e anexos, como: pêlos, glândulas sebáceas e sudoríferas, glândulas mamárias, unhas, casco, garras, chifres e cornos. Esses componentes são estruturas altamente especializadas ao modo de vida dos diferentes mamíferos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; DYCE; SACK; WENSING, 2005).

Funções importantes são atribuídas ao sistema tegumentar, como: proteção, determinação da aparência, atração sexual, recepção de estímulos sensoriais, informações imunológicas, funções metabólicas, como produção de vitamina D (colecalciferol), auxílio na homeostasia e na termorregulação (HEATH; YOUNG, 2001).

A pele é o maior órgão do corpo, representa 16% do peso corporal; é composta por duas camadas: a epiderme formada por

epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, e a derme, ou cório, constituída por fibras colágenas, elásticas e reticulares entrelaçadas com elementos celulares, fibras musculares lisas e substância fundamental amorfa (BAL, 1996; ZHANG, 2001).

O grau de impermeabilidade da pele é maior do que em outras membranas biológicas. Essa circunstância é determinada pela elaboração do estrato córneo que é o processo final da diferenciação epidérmica. Nos mamíferos, a passagem de substâncias dentro da pele é impedida pela barreira produzida pelo estrato córneo que também é importante contra a desidratação da pele (BAL, 1996; EURELL; FRAPPIER, 2006). O estrato córneo possui células anucleadas constituídas por material proteico (queratinas) envolvidas por uma membrana embebida numa matriz lipídica intercelular (ACKERMAN et al., 2005; SOBOTTA, 2003).

As queratinas são as proteínas mais diferenciadas da classe dos filamentos intermediários. Os filamentos intermediários são fibras de proteínas flexíveis e consistentes encontradas, na grande maioria, no citoplasma das células que os contêm. As queratinas possuem expressão de grande número de isoformas; em humanos, há mais de 20 diferentes tipos distribuídos em células epiteliais. Baseado na sequência de seus aminoácidos, as queratinas são classificadas em ácidas ou básicas, denominadas tipo I (K9-K20) e II (K1-K8), respectivamente. Estão associadas em uma proporção de 1:1 formando heterodímeros (LODISH et al., 2002).

Os tipos diferenciados de queratina geram uma proteína mole e outra dura. A queratina mole é responsável pela descamação contínua dos queratinócitos. Ela forma um tipo de proteína denominada querato-hialina; os filamentos desta proteína estão contidos na proteína filagrina, cuja função é agregar esses filamentos de queratina em feixes mais grosseiros. A queratina dura faz parte da constituição dos pêlos, unhas e cornos; os filamentos de queratina estão contidos em trico-hialina que são grânulos análogos aos da querato-hialina da epiderme, entretanto, estes grânulos se dispersam no citoplasma formando uma substância amorfa. A queratina dura não promove a descamação das células queratinizadas, mas essas se acumulam tornando-se comprimidas e duras (CARLSON, 1996; GARTNER; HIATT, 2003).

O objetivo deste trabalho é descrever, por meio de revisão da literatura, as fases da queratinização da epiderme e anexos queratinizados da pele dos mamíferos, evidenciando a morfologia do sistema tegumentar e as interações e induções celulares no desenvolvimento embriológico e a funcionalidade evolutiva em mamíferos. Os termos anatômicos utilizados neste artigo referem-se a Nomina Anatômica, Histológica e Embriológica Veterinária (INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY GROSS ANATOMICAL, 1994).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MORFOLOGIA E DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA TEGUMENTAR

A pele surge da justaposição de dois principais elementos embriológicos: a ectoderme, oriunda da superfície da recém-gástrula que dará origem à epiderme; e o mesoderma, originado pelo contato com a superfície interna da epiderme durante a gastrulação, este folheto embrionário contribui tanto para a formação da derme quanto para o desenvolvimento de estruturas epidérmicas (McGRATH; EADY; POPE, 1992).

A epiderme é a camada mais superficial da pele, sua morfologia é de um tecido estratificado queratinizado no qual há renovação celular constante, por intermédio dos queratinócitos que estão organizados em cinco camadas ou estratos. Da região mais profunda da epiderme à superficial, são denominados os seguintes estratos: estrato basal - apresenta células cúbicas ou prismáticas; estrato espinhoso - as células variam gradualmente de poliédricas a pavimentosas; estrato granuloso - formado por células rombóides ou pavimentosas; estrato lúcido - possui células pavimentosas anucleadas; e o estrato córneo - formado por células anucleadas queratinizadas (BANKS, 1992; GARTNER; HIATT, 2003).

O estrato basal ou estrato germinativo é responsável pela contínua substituição dos queratinócitos, uma parte das células deste estrato age como células-tronco responsáveis pela proliferação celular, outras células sem atividade mitótica permanecem e dão sustentação à epiderme. As células basais contêm citoplasma denso e muitos ribossomos (HEATH; YOUNG, 2001).

O estrato espinhoso possui cerca de dez ou mais células estratificadas. Estas células possuem prolongamentos contidos de fibrilas de citoqueratina (tonofilamentos) que se projetam para fora da célula e, quando observados em microscopia óptica, conferem uma aparência de espinhos, daí a origem do nome do estrato. Os tonofilamentos fazem contato com as células vizinhas por meio dos desmossomos e, juntos, proporcionam à epiderme estabilidade contra pressões mecânicas (JUNQUEIRA, 2005; KIERSZEMBAUM, 2004). Neste estrato, é encontrado um número maior de tonofilamentos quando comparado ao estrato basal (EURELL; FRAPPIER, 2006). Os queratinócitos mais basais do estrato espinhoso também são mitoticamente ativos. Juntos, o estrato basal e o espinhoso são frequentemente denominados como camada ou estrato de Malpighi (GARTNER; HIATT, 2003).

O estrato granuloso é constituído de três a cinco camadas de queratinócitos achatados. O citoplasma dessas células contém grânulos basófilos densos destituídos de membrana, denominados de querato-hialina. Esses grânulos contêm pró-filagrina, uma proteína estrutural precursora da filagrina, possivelmente envolvida no processo de queratinização e na função de barreira impermeável da epiderme (EURELL; FRAPPIER, 2006; HEATH; YOUNG, 2001). Grânulos de querato-hialina são os componentes essenciais do estrato granuloso e estão intimamente associados a feixes de filamentos de queratina. Os grânulos de querato-hialina contêm aminoácidos ricos em enxofre e pequenos corpos lamelados ovais que possuem uma mistura de lipídios, esses corpos lamelados são denominados Corpúsculos de Odland ou queratinossomas (CARLSON, 1996; HEATH; YOUNG, 2001).

As células do estrato granuloso também possuem grânulos revestidos por membrana, denominados corpos lamelares. Esses grânulos são constituídos de lipídios (ceramidas, colesterol, gorduras ácidas e pequenas somas de éster de colesterol) e enzimas hidrolíticas (fosfatases ácidas, proteases, lipases e glicosídeos). Essas substâncias são liberadas dos corpos lamelares por exocitose no espaço extracelular, entre o estrato granuloso e o estrato córneo; dessa forma, cobrindo a membrana celular das células córneas, formando lâminas lipídicas. Esses grânulos são menores que as mitocôndrias e ocorrem próximos ao aparelho de Golgi e retículo endoplasmático liso. O conteúdo e mistura dos lipídios pode variar entre as espécies (EURELL; FRAPPIER, 2006; GARTNER; HIATT, 2003).

Os corpos lamelares são responsáveis pela retenção de água e nutrição proveniente da derme, provocando a morte celular dos

queratinócitos adjacentes. A transição dos vertebrados aquáticos para o ambiente terrestre foi possível a partir do surgimento do estrato granuloso (ALIBARDI; MADERSON, 2003; EURELL; FRAPPIER, 2006). As células do estrato granuloso iniciam sua diferenciação terminal, e esta distinção faz com que as células fiquem achatadas, com massas densas de cromatina nuclear associado a sinais de dissolução da membrana nuclear (CARLSON, 1996).

O estrato lúcido não é visível em todas as regiões corporais, observa-se, principalmente, nas áreas sem pelos, como a superfície palmar e plantar. É uma camada fina, translúcida, ou seja, uma linha homogênea que ocorre entre os estratos córneo e granuloso. As células deste estrato não possuem núcleo, são compactadas e destituídas de organelas citoplasmáticas. Parte da querato-hialina se converte em eleidina, uma proteína que permite o deslizamento do estrato córneo sobre o estrato lúcido. O aspecto citoplasmático da membrana plasmática dessas células tem a aparência espessa, pela deposição de uma proteína não-queratinizada, denominada involucrina (EURELL; FRAPPIER, 2006; GARTNER; HIATT, 2003; HEATH; YOUNG, 2001).

O estrato córneo possui queratinócitos com citoplasma plano repleto de queratina e é preenchido por uma matriz elétron-densa, assim como o estrato lúcido. As células mais internas do estrato córneo (células córneas) continuam conectadas por desmossomos, e as células mais superficiais (células escamosas) perdem os desmossomos e se desprendem da pele (HEATH; YOUNG, 2001).

Pela 3ª Semana de Idade Gestacional - SIG, em humanos, a epiderme primitiva consiste de uma única camada de células epiteliais achatadas. Durante a 4ª SIG, essas células apresentam um aspecto cubóide e formam o estrato basal ou germinativo (ACKERMAN et al., 2005). Após a neurulação, a ectoderme prolifera e produz outra camada de um epitélio pavimentoso chamado periderme (LARSEN, 1997). Na 6ª SIG, duas camadas de células podem ser distinguidas: a periderme, ou também denominada camada epítrica, e o estrato basal. Na 11ª SIG, a camada basal produz uma nova camada intermediária, a própria camada basal e a periderme (LARSEN, 1997).

A periderme é uma estrutura totalmente embrionária; é perdida no útero quando ocorre a queratinização da epiderme definitiva (McGRATH; EADY; POPE, 1992). Na 24ª SIG, em humanos, as células da periderme são gradualmente descartadas no fluido amniótico, junto com o lanugo (primeiros pelos formados), sebo e outros materiais. Todos esses elementos formam o verniz caseoso (SADLER, 2005; McGRATH; EADY; POPE, 1992). Durante o período fetal, o verniz protege a pele em desenvolvimento da exposição constante ao líquido amniótico que contém urina, além de facilitar no parto pela sua constituição escorregadia (MOORE; PERSAUD, 2004).

Em alguns fetos humanos, a periderme persiste até o nascimento, formando uma casca ou casulo cercando o recém-nascido, pode ser removida pelo médico ou espontaneamente durante as primeiras semanas de vida (SADLER, 2005; LARSEN, 1997). No momento em que as células peridérmicas se destacam e caem no fluido amniótico, a epiderme assume a função de atuar como uma barreira impermeável entre o feto e o meio externo (CARLSON, 1996).

Holbrook e Odland (1975) mostraram oito estágios de diferenciação da periderme até a completa queratinização da epiderme em humanos. Estes estágios foram caracterizados por: microvilos abundantes que, em algumas fases, foram verificados em todas as células que apresentavam em sua superfície estruturas semelhantes a grãos cobertos de mucopolissacarídeos; projeções em

forma de domo foram observadas em única fileira subjacentes à periderme e adjacentes à camada intermediária; vesículas, tanto com presença quanto com ausência de membranas; uma membrana plasmática diferenciada; e alto conteúdo de glicogênio e aumento do tamanho celular. Estágios mais avançados mostraram as projeções em domo formando estratos enfileirados e possuindo densos microvilos e protuberâncias de membranas lisas. Segundo Byrne, Hardman e Nield (2003), a formação dos microvilos e das projeções em domo estão relacionados com a pré-função de proteção contra agressões do fluido amniótico, pois estas estruturas desaparecem nos estágios finais do desenvolvimento da periderme.

Não foi observada a presença de querato-hialina em nenhum momento no desenvolvimento da periderme. A querato-hialina é precursora da queratina, isso indica que as células peridérmicas realmente são descartadas e não ocorre queratinização desta estrutura embrionária (EURELL; FRAPPIER, 2006; HOLBROOK; ODLAND, 1975).

Grânulos de querato-hialina aparecem em embriões humanos na 21ª semana na camada intermediária (McGRATH; EADY; POPE, 1992). Esses se desenvolvem quando a camada intermediária aumenta a sua estratificação, formando, inicialmente, o estrato espinhoso, seguido pelo estrato granuloso e, também, o estrato córneo (LARSEN, 1997). Além dos grânulos de querato-hialina, os corpos lamelares são estruturas que surgem primeiramente no estrato espinhoso durante o desenvolvimento deste, porém aumentam em quantidade no estrato granuloso (KIERSEZEMBAUM, 2004).

Lipídios liberados pelos corpos lamelares do estrato granuloso se unem aos filamentos intermediários de queratina unidos por ligações cruzadas com a filagrina; esses lipídios são depositados no interior da membrana plasmática tanto do estrato lúcido quanto do estrato córneo e formam um complexo denominado Complexo do Envoltório Celular (CEC), tornando a membrana celular impermeável a fluidos (KIERSEZEMBAUM, 2004). Este complexo é formado por várias proteínas ricas em prolina, também pela proteína loricrina e por uma ligação cruzada do precursor da proteína solúvel, a involucrina, seguida da ação de uma específica transglutaminase epidérmica também sintetizada pelo estrato espinhoso (McGRATH; EADY; POPE, 1992).

Akiyama e colaboradores (1999) analisaram, por meio do método imuno-histoquímico, o momento e os lugares da expressão das proteínas precursoras do CEC, utilizando embriões humanos com IGA (Idade Gestacional Aproximada) de 49 a 163 dias. Até 65 dias de IGA, poucas células expressaram involucrina e não ocorreu a expressão de loricrina. Transglutaminases 1-3 foram visualizadas nos estágios iniciais de gestação, tanto nas células da periderme quanto nas células basais, porém fracamente marcadas. Entretanto, o início do CEC foi marcado pela presença das transglutaminases. As proteínas expressavam mais quando havia um aumento na espessura da membrana basal das células da periderme e também no processo de regressão desta estrutura.

Outras estruturas no desenvolvimento do sistema tegumentar são importantes, como as junções entre dois tecidos de origem embriológica diferentes. Um tipo de junção que ocorre entre a epiderme e a derme é realizado por intermédio de interdigitações, isto é, as papilas epidérmicas se projetam dentro da derme e as papilas dérmicas que invadem a epiderme (EURELL; FRAPPIER, 2006). As primeiras papilas da pele aparecem na superfície palmar e plantar dos dígitos que se desenvolvem na 11ª a 12ª SIG, porém,

no início, elas estão cobertas por células peridérmicas e, no final do quinto mês da gestação, as papilas tornam-se reconhecíveis na superfície dos dedos (CARLSON, 1996; LARSEN, 1997).

Outra estrutura responsável pela junção dermo-epidérmica é a membrana basal; é formada por dois componentes: a lâmina basal, uma camada de matriz extracelular em contato direto com a célula epitelial; e a lâmina reticular que sustenta a lâmina basal e é contínua com o tecido conjuntivo. Esses componentes são evidenciados no 2º mês de gestação. A membrana basal é constituída por macromoléculas, como: colágeno tipo IV, laminina, entactina (nidogênio) e sulfato de heparina (perlecano), que é uma proteoglicana (ACKERMAN et al., 2005; McGRATH; EADY; POPE, 1992). A membrana basal realiza funções importantes, como: manter a epiderme em estado produtivo de diferenciação, estabilizar a arquitetura epitelial celular e facilitar o movimento de nutrientes, oxigênio e células úteis da derme por meio dessa interface para a epiderme (BAL, 1996).

A derme deriva-se do mesoderma lateral e dos dermatômos que derivam dos somitos. Sua constituição é de tecido conjuntivo, possui vascularização e subdivide-se em duas camadas: derme papilar e derme reticular. A derme papilar é uma camada superficial e delgada constituída por tecido conjuntivo frouxo. A derme reticular é uma camada mais profunda e extensa constituída de tecido conjuntivo denso não-modelado (SADLER, 2005; JUNQUEIRA, 2005).

Os componentes encontrados na derme consistem de fibras colágenas, fibras reticulares, fibras elásticas, vênulas, arteríolas, alças capilares, vasos linfáticos e terminações nervosas sensoriais. Estruturas originadas pela epiderme encontram-se também na derme, tais como pelos e glândulas cutâneas (SOBOTTA, 2003; HEATH; YOUNG, 2001). O principal componente da derme é o colágeno, uma proteína fibrosa com função de resistir às abrasões mecânicas e manter a integridade estrutural do tecido. Há diferentes organizações da fibra colágena, e essa proteína é importante na orientação de tecidos em desenvolvimento (ACKERMAN et al., 2005; LODISH et al., 2002).

A derme embrionária é, inicialmente, formada por células mesenquimais estreladas suspensas em mucopolissacarídeos ácidos. Pela 12ª SIG em humanos, os fibroblastos começam a produzir feixes de colágeno. Essas células também produzem fibras elásticas na 24ª SIG. As camadas papilar e reticular da derme começam a se distinguir pelo 4º mês de vida intrauterina (ACKERMAN et al., 2005).

Uma parte das células mesenquimais que formam a derme origina-se da região ventro-lateral do somito, recebendo a denominação de dermatômo. Entretanto, a maior parte da derme é formada por células mesenquimais que migram de outras áreas do mesoderma. Estas células mesenquimais originam o conjunto de células sanguíneas e o tecido conjuntivo, inclusive, fibroblastos e macrófagos da derme e células adiposas do tecido subcutâneo. Há, também, um tipo de célula-tronco na derme, chamada de precursoras derivadas da pele (*skin-derived precursor* – SKP). Tais células são capazes de converter-se em vários tipos celulares *in vitro* (ex. neurônios, células musculares ou adipócitos) e podem constituir uma fonte altamente acessível de células-tronco autólogas pluripotentes (McGRATH; EADY; POPE, 1992).

Na derme, situam-se os anexos da pele, como os pelos e glândulas cutâneas (BANKS, 1992). Estas estruturas são originadas pela epiderme por intermédio de brotos epiteliais iniciados no estrato basal, estes brotos invadem a derme durante a embriogênese, desenvolvem-se e permanecem na área dérmica (ACKERMAN et al., 2005; GARTNER; HIATT, 2003).

Os pelos são estruturas queratinizadas originados pela maturação de células matriciais situadas no centro do bulbo de um folículo piloso que corresponde a uma invaginação da epiderme, que produz e envolve o pelo (BANKS, 1992; EURELL; FRAPPIER, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). A primeira cobertura nos mamíferos é denominada de lanugo. Esta cobertura primitiva é perdida no útero durante o período gestacional. Em alguns animais, a troca de pelo ocorre sazonalmente e, em outros, a troca é gradual (BAL, 1996; ROOK; WALTON, 1965).

A chamada unidade do pelo é geralmente formada por um pelo de guarda associado ao músculo eretor de pelo constituído por musculatura lisa, glândulas sebáceas e uma glândula sudorífera apócrina na derme profunda. Essa unidade do pelo é formada a partir da 28ª semana de IGA (ACKERMAN et al., 2005; HEATH; YOUNG, 2001).

Glândulas sebáceas possuem vários alvéolos desembocando em um ducto curto. A secreção desta glândula, o sebo, é uma mistura complexa de lipídios que contém triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e seus ésteres. Essa secreção é do tipo holócrina e esvazia-se dentro do folículo piloso. As glândulas sebáceas não-associadas aos folículos pilosos têm a secreção descartada na superfície da pele. Com exceção da região palmar e plantar em humanos, as glândulas sebáceas são encontradas por todo o corpo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; HEATH; YOUNG, 2001).

As glândulas sebáceas são formadas a partir do 4º mês do período gestacional (ACKERMAN et al., 2005). No fim da vida fetal, as glândulas sebáceas estão bem desenvolvidas e geralmente maiores. Depois do nascimento, o tamanho é rapidamente reduzido e voltam a se tornar maiores apenas na puberdade (McGRATH; EADY; POPE, 1992). O sebo pode facilitar a manutenção da textura adequada da pele, agir como um agente bactericida e auxiliar na flexibilidade do pelo (GARTNER; HIATT, 2003).

Glândulas sudoríferas se distribuem em várias partes do corpo, podem ou não estar associadas aos pelos. A secreção destas glândulas pode ocorrer nos pelos ou, então, diretamente na superfície da pele. Pelo modo de secreção, as glândulas sudoríferas são divididas em dois tipos: as glândulas merócrinas ou écrinas e as glândulas apócrinas (HEATH; YOUNG, 2001).

As glândulas merócrinas são glândulas tubulares simples enoveladas, localizadas na parte profunda da derme reticular, apresentam um ducto excretor com células epiteliais cubóides estratificadas, e unidade secretora com células cubóides simples ou piramidais, esta unidade é constituída por células escuras e claras e está cercada por células mioepiteliais. As células escuras secretam glicoproteínas e as células claras liberam a maior parte da água e dos eletrólitos. O produto de secreção desta glândula, o suor, é liberado diretamente na superfície da pele através do poro sudorífero (GARTNER; HIATT, 2003).

A função das glândulas merócrinas é o controle da temperatura corporal. As glândulas estão situadas na pele da maior parte do corpo, exceto nas áreas com poucos pelos ou destituídas dos mesmos. Elas são formadas a partir do 3º mês de gestação e tornam-se ativas logo após o nascimento (ACKERMAN et al., 2005).

As glândulas sudoríferas apócrinas são tubulares simples enoveladas, possuem lúmen mais largo do que as glândulas merócrinas, o ducto excretor é formado por células cúbicas estratificadas e as células secretoras são cúbicas simples e, geralmente, estão cercadas por células mioepiteliais (SOBOTTA, 2003).

A secreção das glândulas apócrinas é um suor viscoso e inodoro. Entretanto, depois de algum tempo, a secreção adquire odor após metabolização das bactérias residentes na pele. Essas glândulas estão localizadas na superfície corporal dos animais e, nos humanos, são encontradas nas axilas, no monte pubiano e na área circum-anal. As glândulas apócrinas estão situadas na área profunda da derme reticular, sua secreção é eliminada nos ductos dos folículos pilosos acima da entrada dos ductos das glândulas sebáceas (EURELL; FRAPPIER, 2006; SOBOTTA, 2003).

As glândulas sudoríferas apócrinas originam do epitélio dos folículos pilosos como um broto epitelial que forma uma glândula, estas são formadas a partir do 4º mês do período gestacional. A função dessas glândulas, provavelmente, refere-se à atração sexual. Nas mulheres, o lúmen destas glândulas está maior no período pré-menstrual e diminui durante a menstruação (GARTNER; HIATT, 2003).

Há ainda outro tipo modificado de glândula sudorífera altamente especializada: as glândulas mamárias. Tais glândulas caracterizam a classe mamífera e consistem de glândulas tubuloalveolares e ductos intralobulares (BACHA Jr.; BACHA, 2003).

Durante a 6ª semana do desenvolvimento em humanos, ocorre a formação de brotos mamários ou pregas mamárias. Estas pregas representam invaginações compactas da epiderme (cristas mamárias), estendendo-se ao longo do aspecto ventro-lateral do embrião. As pregas são desenvolvidas em ambos os sexos e representam uma generalizada condição do desenvolvimento (MOORE; PERSAUD, 2004; NELSEN, 1953).

Cada broto primário dá origem a vários brotos secundários, os brotos epiteliais se canalizam e formam os ductos lactíferos e seus ramos em torno da 12ª semana de gestação. São formados 15 a 25 ductos lactíferos em humanos. No final do período fetal, a epiderme no local de origem da glândula mamária torna-se deprimida, formando uma fosseta mamária rasa, na qual, inicialmente, os ductos lactíferos desembocam. Esta fosseta é a precursora do mamilo. Logo após o nascimento, os mamilos normalmente se elevam acima das fossetas mamárias por causa da proliferação do tecido conjuntivo que circunda a aréola, a área circular de pele em torno dos mamilos (LARSEN, 1997; MOORE; PERSAUD, 2004).

Outro derivado epidérmico são as unhas representadas por placas córneas retangulares localizadas no dorso da ponta dos dedos. Começam a se desenvolver a partir do 3º mês de gestação. A maior parte da unha é formada pela placa ungueal, a qual repousa sobre um epitélio pavimentoso estratificado denominado leito ungueal, e uma parte proximal, a raiz da unha, contida dentro de um sulco formado pela prega ungueal da pele. As unhas originam-se das células da matriz da unha, as quais proliferam e se tornam queratinizadas. A queratinização das células da matriz é observada a partir da 16ª a 18ª SIG (BACHA Jr.; BACHA, 2003; HEATH; YOUNG, 2001; McGRATH; EADY; POPE, 1992).

A morfologia das estruturas que constituem o sistema tegumentar é importante para a proteção do indivíduo. Entretanto, essa proteção se deve aos mecanismos de barreira de impermeabilidade da pele, a qual é iniciada pelo desenvolvimento dos corpos lamelares do estrato granuloso, porém a principal constituição dessa barreira ocorre com a formação das estruturas queratinizadas (McGRATH; EADY; POPE, 1992).

Hardman e colaboradores (1999) verificaram os estágios iniciais da formação da barreira de impermeabilidade em humanos

promovida pela queratinização e comparou estes estágios com outros mamíferos. A primeira barreira impermeável formada em humanos surge nos folículos pilosos, em ratos, foi observada nas vibrissas, mas não no pelame corporal. Os folículos pilosos em humanos agem como lugares de iniciação da formação da barreira impermeabilizante, porque são estruturas que se desenvolvem relativamente mais cedo, durante a gestação, quando comparado com roedores, coelhos e marsupiais.

Estudo *in vivo* e *in vitro* dos primeiros estágios da formação da epiderme em embriões de ratos mostrou que, no 12º dia de IGA, já é possível visualizar a queratina através de imuno-marcação. Durante o desenvolvimento, ocorreram mudanças no padrão da proteína queratina, constituída por várias isoformas. Foi observado que células do epitélio primitivo análogas ao estrato basal da epiderme adulta expressavam queratina com o mesmo peso molecular (46-59 kDa). Na camada basal do embrião, foi verificada uma queratina com o peso molecular de 40 kDa que não foi observada no estrato espinhoso em epiderme de adultos, e também em embrião, no estágio mais avançado de 29 dias de IGA. A análise demonstrou a ocorrência da diferenciação epidérmica no estágio final do desenvolvimento. A epiderme formou o estrato granuloso e o estrato córneo durante o tempo em que a queratina de 40 kDa foi perdida. A presença de queratina de 64 kDa na epiderme embrionária mostrou correlação com a formação do estrato córneo (BANKS-SCHLEGEL, 1982).

Células basais migram à superfície durante a produção dos corneócitos; nesta fase, queratinas de alto peso molecular são sintetizadas. Queratinas tipo 5 e 14 (50 e 58 kDa, respectivamente) são expressas nas células basais; queratinas tipo 1 e 10 (56,6 e 67 kDa, respectivamente) são expressas por queratinócitos adjacentes à camada basal (ACKERMAN et al., 2005). Byrne, Tainsky e Fuchs (1994) verificaram, por intermédio da hibridização *in situ*, a programação da expressão gênica durante o desenvolvimento da epiderme em camundongos e concluíram que a expressão de alguns genes, como K5 e K14, estão relacionados com a diferenciação epidérmica, porém não estão correlacionados com a estratificação.

Outros componentes importantes na diferenciação epidérmica se referem aos desmossomos, junções GAP e junções estreitas. Estas junções foram apontadas por Rogers (2004) como componentes principais no desenvolvimento do folículo piloso, estas estruturas são importantes durante o processo de queratinização.

Cada desmossomo tem a forma de uma placa arredondada e é constituído pelas membranas de duas células vizinhas. Na face citoplasmática de cada membrana se inserem os filamentos intermediários de queratina. A composição molecular dos desmossomos é complexa, com a presença de diversas proteínas, tais como, desmoplaquinas I e II, as caderinas desmossomais e outras. Essas substâncias são importantes na manutenção da adesão dos queratinócitos durante a diferenciação nos estratos epidérmicos (McGRATH; EADY; POPE, 1992).

Há muitas interações entre células epiteliais e mesenquimais no desenvolvimento dos anexos da pele. Em muitos casos, células epiteliais precisam tornar-se competentes para diferenciar-se mais adiante, enquanto células mesenquimais providenciam as informações para as específicas diferenciações destes anexos (CHUONG; HOMBERGER, 2003). A derme ativa a iniciação da morfogênese dos anexos cutâneos, especifica o tamanho e o padrão de distribuição, enquanto a epiderme responde de acordo com o seu potencial genético (OLIVEIRA-MARTINEZ et al., 2004).

Segundo Byrne, Hardman e Nield (2003), os primeiros sinais morfológicos da formação dos anexos são as agregações de células mesenquimais em localizações discretas associadas ao alongamento de células ectodérmicas dentro de estruturas denominadas de cavilhas. Entretanto, Oliveira-Martinez; Thélou e Dhoulilly (2004) relataram que a cavilha epidermal precede a formação de células mesenquimais condensadas dentro da derme. A primeira indução dermal inicia na formação da cavilha epidermal, na qual a sua mudança de direção atua na formação do bulbo do pêlo, permite e dirige a migração das células na derme, conduzindo para a redistribuição dos fibroblastos na formação da derme condensada. Alibardi (2004) observou, por meio da análise ultraestrutural da formação do pêlo, que a cavilha é formada antes da condensação das células mesenquimais na derme.

O desenvolvimento da epiderme e seus anexos confiam em moléculas sinalizadoras de iniciação como: *Sonic Hedgehog* (SHH), várias proteínas *Wingless* (WNT), *Bone Morphogenic Proteins* (BMPs), e as integrinas (McGRATH; EADY; POPE, 1992).

Hedgehog e *Wingless* constituem uma família de moléculas sinalizadoras que regulam a padronização e diferenciação durante a embriogênese. A expressão do *Wnt* e *Shh* foi inicialmente mostrada no desenvolvimento de *Drosophila*. O *Wnt* é importante para a comunicação celular e suas proteínas foram relatadas na formação da derme dorsal. *Wnt-1* do tubo neural dorsal pode induzir progenitores dermais do dermomiótomo. *Shh* é mencionado principalmente no desenvolvimento de folículos pilosos, vibrissas e dentes. Entretanto, também foi relatada a ativação de *Shh* durante o desenvolvimento de glândulas mamárias (ALBERTS et al., 2004; GALLEGOS et al., 2002; OLIVERA-MARTINEZ et al., 2004; OSADA; KOBAYASHI, 2000; ROGERS, 2004).

BMPs são membros da superfamília dos fatores- β de crescimento e de transformação. Especificamente, os promotores de BMPs sinalizam o desenvolvimento ectodermal, enquanto os promotores do desenvolvimento agem no tubo neural e sistema nervoso central. Foi verificado que, durante a gastrulação de anfíbios e aves, as células ectodermais escolhem entre os destinos epidermal ou neural. BMP4 promove a consagração epidermal na região ventral do embrião, enquanto há antagonistas de BMP4 na região dorsal permitindo a neurogênese. Essas atividades estão presentes em todas as espécies de vertebrados, desde que BMP4 iniba a diferenciação neural das células-tronco que são pluripotentes (ABERDAM, 2004; McGRATH; EADY; POPE, 1992).

As integrinas são moléculas envolvidas principalmente nas interações entre célula e matriz extracelular. Essas moléculas formam heterodímeros com subunidades α e β associadas e codificadas por diferentes genes. Durante a embriogênese, a relação matriz extracelular e integrinas é crítica na migração celular para locais precisos na formação do mesoderma (KIERSEMBBAUM, 2004).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pele e seus anexos é um sistema complexo, seus componentes celulares estão interligados durante as fases de desenvolvimento com o objetivo de proteção. O mesênquima junto à epiderme é responsável pela formação dos anexos tegumentares. O mesênquima contribui com a agregação e direcionamento de suas células para a formação da cavilha epidermal que originará o folículo piloso e também as glândulas.

Nos mamíferos, o processo de queratinização é gradualmente desenvolvido e torna-se completo nos últimos meses de gestação.

Esta correlação está intimamente associada ao momento em que as células peridérmicas são descartadas e as células queratinizadas são formadas, elas protegem o feto durante a liberação de urina no fluido amniótico, substância que seria prejudicial ao feto, e que não se torna penetrável pela formação da barreira de impermeabilidade promovida por este sistema de revestimento.

Entre as espécies, há diferenças na formação da barreira de impermeabilidade. Em humanos, a barreira inicial é realizada através dos pêlos, em ratos, ocorre primeiro nas vibrissas. Entretanto, estas barreiras são precedidas pela constituição lipídica dos queratinócitos. Os queratinócitos do estrato granuloso possuem os corpos lamelares e associados a filamentos proteicos revestem o interior da membrana plasmática que tornam essas células impermeáveis aos fluidos.

Outra consideração importante é a alteração da expressão da queratina durante as fases do desenvolvimento. O peso molecular desta proteína é menor nas fases iniciais do desenvolvimento e é aumentado no final deste processo.

A queratinização durante o desenvolvimento do sistema tegumentar é possível pelas transformações dos componentes celulares durante a estratificação da pele; diferenciação das células epidérmicas mediadas por junções celulares e sinalizadores químicos; interações celulares epiteliais e mesodérmicas; e síntese de proteínas.

REFERÊNCIAS

- ABERDAM, D. Derivation of Keratinocyte progenitor cells and skin formation from embryonic stem cells. *Int. J. Dev. Biol.*, v. 48, n. 2-3, p. 203-206, 2004.
- ACKERMAN, A. B. et al. **Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis**. 3. ed. New York: Ardur Scribendi, 2005.
- AKIYAMA, M. et al. H. Periderm Cells Form Cornified Cell Envelope in Their Regression Process During Human Epidermal Development. *The Society for Investigative Dermatology, Inc.*, v. 112, n. 6, p. 903-909, 1999.
- ALBERTS, B. et al. **Fundamentos da biologia celular: uma introdução à biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- ALIBARDI, L. Dermo-Epidermal Interactions in Reptilian Scales: Speculations on the Evolution of Scales, Feathers and Hairs. *Journal Of Experimental Zoology (Mol Dev Evol)*, v. 302B, n. 4, p. 365-383, 2004.
- ALIBARDI, L.; MADERSON, P. F. A. Distribution of Keratin and Associated Proteins in the Epidermis of Monotreme, Marsupial, and Placental Mammals. *Journal of Morphology*, v. 258, n. 1, p. 49-66, 2003.
- BACHA Jr., W.; BACHA, L. M. Tegumento. In: BACHA Jr., W.; BACHA, L. M. **Atlas colorido de histologia veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003. p. 139-143.
- BAL, H. S. Pele. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes: fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 560-569.

- BANKS, W. J. Sistema tegumentar. In: BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 391-424.
- BANKS-SCHLEGEL, S. P. Keratin alterations during embryonic epidermal differentiation: a presage of adult epidermal maturation. **The Journal of Cell Biology**, v. 93, n. 3, p. 551-559, 1982.
- BYRNE, C.; HARDMAN, M.; NIELD, K. Covering the limb - formation of the integument. **J. Anat.**, v. 202, n. 1, p. 113-123, 2003.
- BYRNE, C.; TAINSKY, M.; FUCHS, E. Programming gene expression in developing epidermis. **Development**, v. 120, n. 9, p. 2369-2383, 1994.
- CARLSON, B. M. Sistemas tegumentar, esquelético e muscular. In: CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 143-152.
- CHUONG, C. M.; HOMBERGER, D. G. Development and Evolution of the Amniote Integument: Current Landscape and Future Horizon. **Journal of Experimental Zoology (Mol. Dev. Evol.)**, v. 298 (B), n. 1, p. 1-11, 2003.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. Tegumento comum. In: DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. **Tratado de anatomia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 341-358.
- EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. Integument. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. **Dellmann's textbook of veterinary histology**. 6. ed. Philadelphia: Blackwell Publishing, 2006. p. 320-346.
- GALLEGO, M. I. et al. Differential requirements for Shh in mammary tissue and hair follicle morphogenesis. **Developmental Biology**, v. 249, n. 1, p. 131-139, 2002.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. Tegumento. In: GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 265-279.
- HARDMAN, M. J. et al. Barrier formation in the human fetus is patterned. **The Society for Investigative Dermatology**, v. 113, n. 6, p. 1106-1113, 1999.
- HEATH, J. W.; YOUNG, B. Pele. In: YOUNG, B.; HEATH, J. W. **Wheather histologia funcional: texto e atlas em cores**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 157-171.
- HOLBROOK, K.; ODLAND, G. F. The Fine structure of developing human epidermis: light, scanning and transmission electron microscopy of the periderm. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 65, n. 1, p. 16-38, 1975.
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY GROSS ANATOMICAL. **Nomina Anatômica, Histológica, Embriológica Veterinária**. 4. ed. Zurich: World Association of Veterinary Anatomists, Gent, 1994. 405 p.
- JUNQUEIRA, L. C. A Pele e seus anexos. In: JUNQUEIRA, L. C. **Biologia estrutural dos tecidos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 147-157.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Pele e anexos. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 359-370.
- KIERSZEMBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- LARSEN, W. J. Development of the Integumentary System. In: **Human embryology**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. p. 455-465.
- LODISH, H. et al. **Biologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
- McGRATH, J. A.; EADY, R. A. J.; POPE, F. M. Anatomy and organization of human skin. In: EBLING, F. J.; EADY R. A. J.; LEIGH, I. **Textbook of dermatology**. 5. ed. New York: Blackwell Scientific, 1992. p. 3.1-3.15. cap. 3.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. O Sistema tegumentar. In: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. **Embriologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 528-545.
- NELSEN, O. E. The integumentary system. In: NELSEN, O. E. **Comparative embryology of the vertebrates**. New York: McGraw-Hill Book Company, 1953. p. 555-594.
- OLIVEIRA-MARTINEZ, I. et al. The different steps of skin formation in vertebrates. **Int. J. Dev. Biol.**, v. 48, n. 2-3, p. 107-115, 2004.
- OLIVEIRA-MARTINEZ, I.; THÉLU, J.; DHOUAILLY, D. Molecular mechanisms controlling dorsal dermis generation from the somitic dermomyotome. **Int. J. Dev. Biol.**, v. 48, n. 2-3, p. 93-101, 2004.
- OSADA, A.; KOBAYASHI, K. Appearance of hair follicle-inducible mesenchymal cells in the rat embryo. **Develop. Growth Differ.**, v. 42, n. 1, p. 19-27, 2000.
- ROGERS, G. E. Hair follicle differentiation and regulation. **Int. J. Dev. Biol.**, v. 48, n. 2-3, p. 163-170, 2004.
- ROOK, A. J.; WALTON, G. S. **Comparative physiology and pathology of the skin**. New York: Blackwell Scientific, 1965.
- SADLER, T. W. **Langman embriologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- SOBOTTA, J. Sistema tegumentar. In: SOBOTTA, J. **Atlas de histologia: citologia, histologia e anatomia microscópica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 215-233.
- ZHANG, S. X. Tegumento. In: ZHANG, S. X. **Atlas de histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 361-377.