Interações genéticas e moleculares na Doença de Crohn: Uma revisão

Autor(res)

Kerolayne Melo Nogueira
Victória Valentina Ferreira Costa

Categoria do Trabalho

Trabalho Acadêmico

Instituição

FACULDADE PITÁGORAS

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a doença de Crohn, tem uma base genética significativa, destacada por mutações na proteína 2 (NOD2). Desse modo, essas mutações levam a uma resposta inflamatória exagerada contra a microbiota intestinal, envolvendo espécies reativas de oxigênio (ROS) e a ativação da via PI3K/AKT/PTEN, resultando na ativação do fator nuclear-B (NF-B) e produção de citocinas, como o TNF. Assim, essa cascata molecular desempenha um papel central na patogênese da doença de Crohn, tornando-a alvo de pesquisas para desenvolvimento terapêutico. Ademais, compreender essas interações moleculares podem revelar novas oportunidades para tratamento da doença. Nesse sentido, tal inciativa tem sido foco em inúmeras atividades científicas de pesquisas e moldes de medicamentos, a fim de estabelecer novos alvos para o desenvolvimento terapêutico contra a doença de Cronh.

Objetivo

Descrever e explorar o papel da sinalização PI3K/AKT/mTOR na regulação mediada por NOD2 na doença de Crohn, sob uma perspectiva imunológica.

Material e Métodos

Este estudo adota uma abordagem de revisão narrativa para explorar a interação entre a sinalização PI3K/AKT/mTOR e a via mediada por NOD2 na doença de Crohn. A pesquisa se baseou em fontes científicas disponíveis nos bancos de dados SciElo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine). Os dados foram coletados até 2 de outubro de 2021, com restrição de idioma (português) e sem restrição ao ano de publicação.
A estratégia de pesquisa envolveu o uso de unitermos específicos, incluindo "PI3K/AKT/ mTOR", "NOD2", "doença de Crohn", "sinalização intracelular" e "resposta imune". Foram empregadas palavras-chave pertinentes ao escopo da pesquisa para garantir uma abrangência adequada. O desenho prospectivo permitiu a busca por artigos relevantes que discutem as interações entre as vias estudadas.

Resultados e Discussão

Na doença de Crohn, observa-se uma desregulação na via de sinalização PI3K/AKT/ mTOR/PTEN, um complexo sistema que normalmente desempenha funções cruciais no metabolismo e na regulação inflamatória. Além disso,

a regulação negativa exercida pelo PTEN pode ser comprometida. Na doença de Crohn, alterações no PTEN podem resultar na ativação excessiva da via, contribuindo para a inflamação crônica. Essa desregulação pode influenciar a resistência a medicamentos, destacado na ativação anormal da via que pode estar associada a uma resposta menos eficaz aos tratamentos convencionais, tornando o desenvolvimento de moduladores farmacológicos direcionados a essa via uma abordagem promissora no tratamento da doença, buscando restabelecer o equilíbrio molecular comprometido. A via PI3K/AKT/PTEN é vista como um alvo promissor devido à sua relação com o prognóstico da doença e a resistência a medicamentos na doença de Crohn.

Conclusão

A sinalização PI3K/AKT/PTEN desempenha um papel crucial em diversas doenças, incluindo a doença de Crohn, e esforços para encontrar moduladores farmacológicos eficazes e seguros estão em andamento. Com o intuito de otimizar ainda mais os regimes terapêuticos, é crucial concentrar-se na combinação de reguladores de sinalização PI3K/AKT com reguladores direcionados contra outras moléculas de transdução de sinal.

Agência de Fomento

FUNADESP-Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular

Referências

Almeida, T. L. D. C. (2016). Expressão dos genes EGFR, PTEN, MGMT e IDH1/2 e dos microRNAs miR-181b, miR-145, miR-149 e miR128a em neuroesferas em linhagens de glioblastoma submetidos ao tratamento com radiação ionizante e temozolomida (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Iranpanah, A, Kooshki, L, Moradi, S. Z, Saso, L, Fakhri, S, & Khan, H. (2023) The Exosome-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Neurological Diseases. Pharmaceutics, 15(3), 1006. 2023.

Long, S. H., He, Y., Chen, M. H., Cao, K., Chen, Y. J., Chen, B. L., ... & Hu, P. J. (2013). Activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway triggered by PTEN downregulation in the pathogenesis of C rohn's disease. Journal of Digestive Diseases, 14(12), 662-669.

Tokuhira, N., Kitagishi, Y., Suzuki, M., Minami, A., Nakanishi, A., Ono, Y., & Ogura, Y. (2015). PI3K/AKT/PTEN pathway as a target for Crohn's disease therapy. International journal of molecular medicine, 35(1), 10-16.