

Interações genéticas e moleculares na Doença de Crohn: Uma revisão

Genetic and molecular interactions in Crohn's Disease: A systematic review

Interacciones genéticas y moleculares en la Enfermedad de Crohn: Una revisión sistemática

Recebido: 01/02/2024 | Revisado: 11/03/2024 | Aceitado: 12/03/2024 | Publicado: 16/03/2024

Antonio Rodrigo Sousa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8556-1470>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: rodrigossousalima93@gmail.com

Francielle Macedo Cataldo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2129-6437>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: fran.catardo@hotmail.com

Victória Valentina Ferreira Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7998-4358>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: vicvalentinafc@hotmail.com

Maria Júlia Silva Jansen

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8977-9908>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: Julinhasilvajansen@gmail.com

Guilherme Martins Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6277-0219>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: limaguilherme.matins.017@gmail.com

Daniel Alves Alvarenga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0669-9563>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: Dan.Alvarenga0809@gmail.com

Kerolayne de Melo Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-0760>
Faculdade Pitágoras de Bacabal, Brasil
E-mail: kerolayne.nogueira@kroton.com.br

Resumo

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- κ B (NF- κ B) e produção de citocinas, como o TNF α . 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 iniciativa 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 Crohn.

Palavras-chave: Citocinas; Doença de Crohn; Genética; Inflamação; PI3K/AKT/PTEN.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease, has a significant genetic basis, highlighted by mutations in protein 2 (NOD2). Thus, these mutations lead to an exaggerated inflammatory response against the intestinal microbiota, involving reactive oxygen species (ROS) and the activation of the PI3K/AKT/PTEN pathway, resulting in the activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and production of cytokines, such as TNF α . Thus, this molecular cascade plays a central role in the pathogenesis of Crohn's disease, making it the target of research for therapeutic development. Furthermore, understanding these molecular interactions may reveal new opportunities for treating the disease. In this sense, this initiative has been the focus of numerous scientific research activities and drug development, in order to establish new targets for therapeutic development against Crohn's disease.

Keywords: Cytokines; Crohn's disease; Genetics; Inflammation; PI3K/AKT/PTEN.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn, tiene una base genética importante, destacada por mutaciones en la proteína 2 (NOD2). Así, estas mutaciones conducen a una respuesta inflamatoria

exagerada contra la microbiota intestinal, involucrando especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de la vía PI3K/AKT/PTEN, lo que resulta en la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B) y la producción de de citocinas, como el TNF α . Así, esta cascada molecular juega un papel central en la patogénesis de la enfermedad de Crohn, por lo que es objeto de investigación para el desarrollo terapéutico. Además, comprender estas interacciones moleculares puede revelar nuevas oportunidades para tratar la enfermedad. En este sentido, esta iniciativa ha sido objeto de numerosas actividades de investigación científica y desarrollo de fármacos, con el fin de establecer nuevas dianas de desarrollo terapéutico contra la enfermedad de Cronh.

Palabras clave: Citoquinas; Enfermedad de Crohn; Genética; Inflamación; PI3K/AKT/PTEN.

1. Introdução

No intestino humano, a manutenção da homeostase ocorre através de uma regulação precisa tanto da carga microbiana quanto das respostas imunes a ela direcionadas. Sob condições normais, a microbiota intestinal desempenha um papel essencial no desenvolvimento apropriado do sistema imunológico mucoso. Contudo, a perturbação da barreira epitelial pode desencadear um processo inflamatório descontrolado, aumentando o risco de doenças inflamatórias crônicas, como a doença de Crohn, conforme descrito por Blandizzi, em 2014.

Este desequilíbrio, resultante da ruptura da barreira epitelial, gera respostas inflamatórias mucosas exacerbadas contra a microbiota intestinal, que são fundamentais na origem da doença de Crohn. Assim, esta condição inflamatória crônica está associada à inflamação persistente da mucosa intestinal, manifestando-se por meio de ciclos recorrentes de atividade da doença. Histologicamente, é marcada pela infiltração transmural extensiva de linfócitos e macrófagos, muitas vezes acompanhada por granulomas (Blandizzi, 2014).

A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo a região íleo-cólon a mais comumente afetada. As citocinas pró-inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral α (TNF α), são vitais na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DII), tornando a modulação destas citocinas e as respostas inflamatórias que elas induzem alvos importantes para o desenvolvimento de tratamentos para DII (Bartolomé, 2010).

Neste panorama, o objetivo principal da terapia é induzir e manter a remissão efetiva, minimizar as complicações do tratamento e melhorar a qualidade de vida do paciente. Embora a terapia anti-TNF α tenha se mostrado eficaz para a doença de Crohn, beneficiando uma significativa parcela dos pacientes, a falha terapêutica a longo prazo permanece uma preocupação (Bartolomé, 2010).

Interessantemente, o macrólido 7-O-succinil macrolactina tem se destacado por sua habilidade de inibir a adesão de monócitos, induzida por TNF α , a células epiteliais de maneira notável, uma ação similar à observada com a rapamicina. Além disso, apresenta maior eficácia na redução da inflamação em comparação com o ácido 5-aminosalicílico, frequentemente utilizado no tratamento de DII, ao suprimir a fosforilação de TNF α da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), AKT e mTOR, sugerindo um mecanismo de ação parecido com o da rapamicina (Bartolomé, 2010).

Portanto, o manejo cuidadoso da via PI3K/AKT/mTOR emerge como uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da doença de Crohn. Esses achados apontam para estratégias terapêuticas focadas na regulação específica desta via, visando aprimorar a eficácia dos tratamentos convencionais para esta condição.

2. Metodologia

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.

A seleção de artigos incluiu estudos originais e revisões, proporcionando uma visão abrangente sobre o tema. Além das buscas nas bases de dados, todas as referências dos artigos selecionados e de revisões pertinentes foram revisadas, garantindo uma análise completa e incorporando perspectivas teóricas e contextuais (Pereira et al., 2018, De luneta et al., 2023).

O objetivo principal foi descrever e discutir o papel da sinalização PI3K/AKT/mTOR na regulação mediada por NOD2 na doença de Crohn, sob uma perspectiva imunológica. A revisão abrange tanto estudos originais quanto não originais, proporcionando uma compreensão abrangente do desenvolvimento do processo inflamatório no contexto imunológico.

Apesar da ampla busca, a pesquisa reconhece que não esgota todas as fontes de informações disponíveis. A delimitação do escopo visa colher dados significativos sem abranger excessivamente a literatura, mantendo um equilíbrio na profundidade da análise. Essa metodologia proporciona uma revisão abrangente e aprofundada da interconexão entre as vias de sinalização estudadas na doença de Crohn, promovendo uma compreensão sólida da interação entre resposta imune e processos inflamatórios no contexto imunológico.

3. Resultados e Discussão

3.1 Marcadores Destacados na Patogênese da Doença de Crohn

A regulação negativa das citocinas e as respostas inflamatórias são alvos cruciais no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a doença inflamatória intestinal (DII). No cenário terapêutico atual da doença de Crohn que busca induzir e manter a remissão eficaz e melhorar a qualidade de vida diversos agentes são utilizados. A terapia anti-TNF α , embora eficaz muitas vezes enfrenta desafios com falhas de tratamento. (Cénit, 2014; Meyer et al., 2023).

Em contraste, o macrólide 7-O-succinil macrolactina A (SMA) destaca-se por sua capacidade notável de inibir a adesão de monócitos induzida por TNF α a células epiteliais semelhantes à rapamicina. Essa eficácia é especialmente destacada em comparação com o ácido 5-aminosalicílico, frequentemente prescrito para a DII. É importante salientar que a SMA demonstra uma supressão significativa da fosforilação induzida por TNF α da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), AKT e mTOR, assemelhando-se ao efeito observado com a rapamicina. Nesse contexto, a gestão meticulosa da via PI3K/AKT/mTOR surge como uma intervenção terapêutica promissora na doença de Crohn. (Cénit, 2010; Meyer et al., 2023).

Esses achados ressaltam a necessidade imperativa de explorar estratégias terapêuticas alternativas, com foco na regulação específica da via PI3K/AKT/mTOR. Esta abordagem promissora não apenas visa melhorar a eficácia terapêutica, mas também superar as limitações inerentes aos tratamentos convencionais, destacando uma direção promissora para avanços terapêuticos na DII. A regulação negativa das citocinas e as respostas inflamatórias são alvos cruciais no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a doença inflamatória intestinal (DII). No cenário terapêutico atual da doença de Crohn, que busca induzir e manter a remissão eficaz e melhorar a qualidade de vida, diversos agentes são utilizados (Hodgkinson, 2002; He et al., 2023).

A terapia anti-TNF α , embora eficaz, muitas vezes enfrenta desafios com falhas de tratamento. Em contraste, o macrólide 7-O-succinil macrolactina A (SMA) destaca-se por sua capacidade notável de inibir a adesão de monócitos induzida por TNF α a células epiteliais semelhantes à rapamicina. Essa eficácia é especialmente destacada em comparação com o ácido 5-aminosalicílico, frequentemente prescrito para a DII. É importante salientar que a SMA demonstra uma supressão significativa da fosforilação induzida por TNF α da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), AKT e mTOR, assemelhando-se ao efeito observado com a rapamicina. (Hodgkinson, 2002, Panwar et al., 2023).

Nesse contexto, a gestão meticulosa da via PI3K/AKT/mTOR surge como uma intervenção terapêutica promissora na doença de Crohn. Esses achados ressaltam a necessidade imperativa de explorar estratégias terapêuticas alternativas, com foco na regulação específica da via PI3K/ AKT/mTOR. Esta abordagem promissora não apenas visa melhorar a eficácia terapêutica, mas também superar as limitações inerentes aos tratamentos convencionais, destacando uma direção promissora para avanços terapêuticos na DII (Panwar et al., 2023).

3.2 Envolvimento da Via de Sinalização PI3K/AKT/mTOR na Transdução Regulada por NOD2

Os heterodímeros funcionais PI3K são formados por uma subunidade regulatória, como p85, e uma subunidade catalítica, como p110. Esses PI3Ks se dividem em três classes, sendo as de classe I subdivididas em IA e IB com base em adaptadores diferentes ativados por diferentes tipos de receptores. Um dos produtos dos PI3Ks, o PIP3, ativa o AKT, que é parte de uma família de proteínas quinases. (Hodgkinson CP, 2002). Nesse molde, o AKT, dividido em AKT1, AKT2 e AKT3, é ativado pela fosforilação em duas etapas: uma na membrana plasmática e outra no citoplasma. Assim, este regula várias funções celulares, como a ativação do complexo mTOR que por sua vez controla a liberação de fatores envolvidos na síntese de proteínas. Ademais, outro alvo do AKT é o GSK3 β , que influencia processos celulares como a proliferação e a apoptose. (Bartolomé, 2010; El Tanani et al., 2023).

Outro ponto é o PTEN que age como um regulador negativo dos PI3Ks, inibindo sua atividade, este consiste em domínios específicos e pode ser regulado por modificações pós-traducionais. A interação entre PI3Ks, AKT, mTOR e PTEN é central no metabolismo e na inflamação. Nessa perspectiva, 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. Logo, esta desregulação pode ocorrer de diversas formas, primeiramente a sobreativação ou mutações nas proteínas envolvidas nessa via, como PI3K, AKT ou mTOR, podem levar a uma resposta exacerbada, assim, essas anormalidades podem surgir devido a fatores genéticos ou ambientais, contribuindo para a desregulação da resposta inflamatória no intestino. Além disso, a regulação negativa exercida pelo PTEN pode ser comprometida, haja vista que normalmente este atua como um "freio" para a atividade dos PI3Ks, inibindo sua ação. (Hodgkinson, 2002, Basta et al., 2023).

Na doença de Crohn, alterações no PTEN, seja por mutações genéticas, seja na regulação inadequada, podem resultar na ativação excessiva da via, contribuindo para a inflamação crônica. Ao passo que é essa desregulação não apenas implica na inflamação exacerbada associada à doença de Crohn, mas também pode influenciar a resistência a medicamentos, destacado na ativação anormal da via PI3K/AKT/mTOR 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 (Wang et al., 2023).

3.3 Possíveis moduladores da via PI3K/AKT contra a doença de Crohn

Nesse contexto, moduladores farmacológicos direcionados para componentes das vias de sinalização intracelular foram desenvolvidos com o intuito de aprimorar a eficácia terapêutica. Desse modo, 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 (Cénit, 2014; Wang et al., 2023).

Haja vista que vários inibidores farmacológicos dessa via foram desenvolvidos para aprimorar a terapia. Normalmente, a ativação da via PI3K/AKT/GSK3 β é mantida por sinais extracelulares, em pacientes com doença de Crohn, um metabólito da guanosina, liberado por linfócitos T ativados e macrófagos, está aumentado, fato associado à fosforilação de AKT e GSK3 β , desempenhando um papel importante na doença. (Cénit,2014; Nagoor Meeran et al., 2023).

Ora, Inibidores conhecidos, como LY294002 e wortmannina, impedem a atividade do PI3K, demonstrando efeitos tanto no PI3K quanto no mTOR. Tais inibidores como o LY294002 também influencia a atividade do NF- κ B, um regulador chave da inflamação. Com isso, a inibição do PI3K por esses agentes farmacológicos não apenas afeta a atividade do PI3K, mas também tem impacto na regulação negativa do GSK3 β . LY294002, por exemplo, é reversível e mostrou reduzir a produção de ROS e modular a expressão de N-caderina na doença de Crohn (Hodgkinson, 2002; Zao et al., 2023b).

Ponto de destaque são que os inibidores de mTOR, como rapamicina, foram explorados como uma classe desenvolvida de compostos para a doença de Crohn, destacando-se por sua capacidade de modular a atividade de mTORC1 e mTORC2. Visto que, a autofagia, um processo celular envolvido na eliminação de bactérias, é aumentada pela rapamicina, oferecendo uma nova abordagem terapêutica. Contudo, apesar desses avanços, a administração de inibidores de PI3K/AKT/mTOR pode apresentar efeitos adversos potencialmente graves, como pneumonite, assim a cautela é necessária devido aos riscos associados. (Hodgkinson, 2002; Yang et al., 2023).

3.4 Impacto Nutricional na Via de Sinalização PI3K/AKT/PTEN e suas Implicações restauradoras em Pacientes com Doença de Crohn

A priori diversas evidências como fatores de crescimento e nutrientes, influenciam a ativação e inibição da via PI3K/AKT. Além disso, os ácidos graxos poli-insaturados da dieta regulam as transcrições gênicas dessa via. Ao passo que estratégias terapêuticas exploram a relação entre defeitos nos processos celulares e a doença de Crohn, buscando benefícios dos suplementos dietéticos (Park & Regmi, 2014; Fang et al., 2023).

Em suma, a suplementação com óleo de peixe, por exemplo, reduz a inflamação intestinal e afeta a expressão de componentes da via PI3K/AKT, fato que demonstra o aumento da fosforilação de AKT e a redução das citocinas pró-inflamatórias, evidenciando impacto positivo em doenças inflamatórias, como a doença de Crohn. Outro fator são as Ervas que podem ter potencial terapêutico, a curcumina, derivada da cúrcuma, demonstrou efeitos anti-inflamatórios, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Está atua inibindo a ativação do NF- κ B de maneira dependente da via PI3K/AKT, sugerindo seu uso preventivo e terapêutico na doença de Crohn. (Park & Regmi, 2014; Iranpanah et al., 2023).

Ademais, tem-se outras ervas, como o absinto, têm sido associadas à cicatrização e melhoria do humor em pacientes com doença de Crohn, componentes específicos, como a eupatilina no absinto, inibem a atividade do PI3K, impactando diretamente a via PI3K/AKT/mTOR. Nesse sentido, outras substâncias naturais, como o honokiol e a curcumina, foram estudadas por sua capacidade de modular a via PI3K/AKT/mTOR, indicando potenciais benefícios na doença de Crohn. Por outro lado, um componente do alecrim inibe a expressão de PTEN em certas células, destacando a complexidade das interações entre compostos naturais e a via PI3K/AKT/mTOR na doença de Crohn (Park & Regmi, 2014; Chawra et al., 2024).

3.5 Perspectivas

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 (Cénit et al., 2014; Taschuk & Griebel, 2012). Embora não seja provável que a regulação de uma única via de sinalização seja uma cura completa para a doença de Crohn, a combinação de reguladores específicos com medicamentos quimioterápicos convencionais pode representar uma opção terapêutica eficaz (Irié et al., 2004; Robertson, 2005). Dado que os distúrbios são caracterizados por múltiplas anormalidades de sinalização e as vias desreguladas podem ser redundantes, encontrar as combinações corretas de alvos precisos é desafiador (Blandizzi et al., 2014; de Boer et al., 2014; Jalil et al., 2023).

Ainda não está totalmente elucidado o envolvimento preciso de PI3K/AKT/GSK3 β /mTOR/PTEN na sinalização de doenças. O PTEN parece agir como um regulador dos níveis basais de PIP3, mantendo-os abaixo de um limite para ativação de

sinalização, indicando que os níveis de PIP3 podem ter uma zona de nível apropriada (Park et al., 2014). Nesse caso, tanto ativadores quanto inibidores da via PI3K/AKT podem contribuir para o tratamento da doença de Crohn (Hodgkinson et al., 2002; Yang et al., 2023).

Os compostos indicados parecem promissores em termos de atividades terapêuticas (Bartolomé et al., 2010). A busca por abordagens terapêuticas inovadoras demanda uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos intracelulares (Hugot et al., 2001). Portanto, 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 (Kirkegaard et al., 2010). São necessários estudos em larga escala com coortes de pacientes com DII para avaliar a segurança e eficácia desses reguladores (Bartolomé et al., 2010; Danielsen et al., 2015).

4. 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 (Cénit et al., 2014; Taschuk & Griebel, 2012; He et al., 2023).

Embora não seja provável que a regulação de uma única via de sinalização seja uma cura completa para a doença de Crohn, a combinação de reguladores específicos com medicamentos quimioterápicos convencionais pode representar uma opção terapêutica eficaz (Irié et al., 2004; Robertson, 2005). Dado que os distúrbios são caracterizados por múltiplas anormalidades de sinalização e as vias desreguladas podem ser redundantes, encontrar as combinações corretas de alvos precisos é desafiador (Blandizzi et al., 2014; de Boer et al., 2014; Zang et al 2023b).

Ainda não está totalmente elucidado o envolvimento preciso de PI3K/AKT/GSK3 β /mTOR/PTEN na sinalização de doenças. O PTEN parece agir como um regulador dos níveis basais de PIP3, mantendo-os abaixo de um limite para ativação de sinalização, indicando que os níveis de PIP3 podem ter uma zona de nível apropriada (Park et al., 2014). Nesse caso, tanto ativadores quanto inibidores da via PI3K/AKT podem contribuir para o tratamento da doença de Crohn (Hodgkinson et al., 2002, Meyer et al 2023).

Os compostos indicados parecem promissores em termos de atividades terapêuticas (Bartolomé et al., 2010). A busca por abordagens terapêuticas inovadoras demanda uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos intracelulares (Hugot et al., 2001). Portanto, 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 (Kirkegaard et al., 2010). São necessários estudos em larga escala com coortes de pacientes com DII para avaliar a segurança e eficácia desses reguladores (Bartolomé et al., 2010, Panwar et al., 2023).

Agradecimentos

Fundação nacional de desenvolvimento do ensino superior particular (Funadesp) pelo fomento da bolsa de pesquisa para o grupo de pesquisa ao Laboratório de Inflamação e TGI bacabal: Marcadores e Saúde Pública e a faculdade Pitágoras de Bacabal pelo incentivo a pesquisa científica.

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).
- Bartolomé, A., Guillén, C., & Benito, M. (2010). Papel do complexo TSC1-TSC2 na integração da sinalização de insulina e glicose envolvida na proliferação de células beta pancreáticas. *Endocrinologia*, 151(7), 3084-3094.

- Belfort, M. R. D. C. (2017). Análise da alteração do número de cópias de genes envolvidos na via de sinalização celular EGFR/PI3K/AKT/PTEN em câncer peniano.
- Blandizzi, C., Gionchetti, P., Armuzzi, A., Caporali, R., Chimenti, S., Cimaz, R., & Girolomoni, G. (2014). O papel do fator de necrose tumoral na patogênese de doenças mediadas pelo sistema imunológico. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 27(1), S1-S10.
- Brolih, S., Parks, S. K., Vial, V., Durivault, J., Mostosi, L., Pouysségur, J., & Picco, V. (2018). AKT1 restringe a capacidade invasiva das células do carcinoma de cabeça e pescoço que abrigam uma atividade constitutivamente ativa da PI3 quinase. *Câncer Bmc*, 18, 1-10.
- Cénit, M. C., Matzaraki, V., Tigchelaar, E. F., & Zhernakova, A. (2014). Conhecimento em rápida expansão sobre o papel do microbioma intestinal na saúde e doença. *Biochim Biophys Acta*, S0925-4439(14), 00151-00153.
- de Boer, N. K., Löwenberg, M., & Hoentjen, F. (2014). Manejo da doença de Crohn em maus respondedores ao adalimumabe. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7, 83-92.
- Ghirelli, E. A., Silva, F. P. G., Oricil, A. G. G., Paula, C. B. V., Nagashima, S., Oldenburg Neto, C. F., Storti, E., Sakiyama, F. Y. R., Kayano, R. M., Sakiyama, R. R., Moreira, V. da S., Sotomaior, V. S., & Noronha, L. de. (2023). Role of the NF- κ B/parkin/vegfr-1 pathway associated with hypoxic-ischemic insult in germinal matrix samples of newborn infants. *Revista Paulista de Pediatria*, 41, e2022034. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2022034>
- Hodgkinson, C. P., Sale, E. M., & Sale, G. J. (2002). Caracterização da atividade de PDK2 contra a proteína quinase B gama. *Bioquímica*, 41(33), 10351-10359.
- Irié, T., Maeda, Y., Aida, T., Sumitani, K., Nagumo, M., & Tachikawa, T. (2004). Inflamação granulomatosa múltipla nas glândulas salivares menores: uma nova entidade proposta, sialadenite granulomatosa alérgica. *Pathology International*, 54(11), 850-853.
- Kirkegaard, T., Witton, C. J., Edwards, J., et al. (2010). Alterações moleculares em AKT1, AKT2 e AKT3 detectadas no câncer de mama e próstata por FISH. *Histopatologia*, 56(2), 203-211.
- Liao, Y., Xu, J., Qin, B., Shi, J., Qin, C., Xie, F., ... & Bai, L. (2021). Advanced oxidation protein products impair autophagic flux in macrophage by inducing lysosomal dysfunction via activation of PI3K-Akt-mTOR pathway in Crohn's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 172, 33-47.
- 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 Crohn's disease. *Journal of Digestive Diseases*, 14(12), 662-669.
- Matsuo, F. S. (2015). Estudo da via de sinalização PI3K-Akt e GSK3 β em carcinomas epidermóides metastáticos e não metastáticos de cavidade bucal.
- Moraes, C. D. F. D., & Díaz, J. A. M. (2020). Avaliação da interação da via WNT/B-Catenina e da sinalização de IGF1 na progressão do câncer colorretal.
- Moral, M., & Paramio, JM (2008). Via Akt como alvo de intervenção terapêutica no CECP. *Histologia e histopatologia*.
- Park, S., Regmi, S. C., Park, S. Y., Lee, E. K., Chang, J. H., Ku, S. K., & Kim, J. A. (2014). Efeito protetor de 7-O-succinil macrolactina A contra a inflamação intestinal mediada pelas vias de sinalização PI3-kinase/Akt/mTOR e NF- κ B. *European Journal of Pharmacology*, 735, 184-192.
- Robertson, G. P. (2005). Significado funcional e terapêutico da deregulação de Akt no melanoma maligno. *Cancer Metastasis Reviews*, 24, 273-285.
- Taschuk, R., & Griebel, P. J. (2012). Efeitos do microbioma comensal no desenvolvimento do sistema imunológico mucoso no trato gastrointestinal de ruminantes. *Animal Health Research Reviews*, 13(2)
- 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.
- Xie, X., Qu, P., Wu, H., Liu, P., Luo, J., Chi, J., & Xu, C. (2022). Circulating exosomal miR-21 mediates HUVEC proliferation and migration through PTEN/PI3K/AKT in Crohn's disease. *Annals of Medicine*, 10(5).
- Yang, Z., Zhao, T., Cheng, Y., Zhou, Y., Li, Y., Wang, X., Ge (Diosmetin regulates intestinal immune balance by inhibiting PI3K/AKT signaling to relieve 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced Crohn's disease-like colitis in mice. *Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, 43(3), 474-482.
- Fang C, Pei Y, Peng Y, Lu H, Qu Y, Luo C, & Yang W. (2023) Network pharmacology and molecular docking reveal the mechanism of Qinghua Xiaoyong Formula in Crohn's disease. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 27(4), 365.
- Jalil, A T, Hassan, N. F, Abdulameer, S. J, Farhan, Z. M, Suleiman, A. A, Al-Azzawi, A. K, & Fadhil, A. (2023) Phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway and inflammatory bowel disease: current status and future prospects. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 37(5), 910-917.
- 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.
- Chawra, H. S, Agarwal, M, Mishra, A, Chandel, S. S, Singh, R. P, Dubey, G, & Singh, M. (2024) MicroRNA-21's Role in PTEN Suppression and PI3K/AKT Activation: Implications for Cancer Biology. *Pathology-Research and Practice*, 155091.
- Basta, M, Guindi, C, & Erian, S. (2023) MiRNA-21 Regulates Multiple Factors in the Pathogenesis of IBD: A Literature Review. *Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology Journal*, 7, 1-14, 2023.
- Wang, X, Li, X, Ma, X, Zhang, L, Han, T, & Zhang, D. Dihydromyricetin alleviates inflammatory bowel disease associated intestinal fibrosis by inducing autophagy through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Nauyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-12, 2023.

Meyer, F, Wendling, D, Demougeot, C, Prati, C, Verhoeven, F. (2023). Cytokines and intestinal epithelial permeability: A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 103331.

He, W. J, Lv, C. H., Chen, Z., Shi M, Zeng C. X., Hou, D. Q. S. (2023). The regulatory effect of phytochemicals on chronic diseases by targeting Nrf2-ARE signaling pathway. *Antioxidants*, 12(2), 236.

Panwar, V, Singh, A, Bhatt, M, Tonk, R. K, Azizov, S, Raza, A. S, & Garg M. (2023). Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 375.

Nagoor Meeran, M. F, Arunachalam, S, Azimullah, S, Saraswathamma, D, Albawardi, A, Almarzooqi, S O S. α -Bisabolol, a Dietary Sesquiterpene, Attenuates Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity in Rats by Inhibiting Cellular Signaling Pathways, Nrf2/Keap-1/HO-1, Akt/mTOR/GSK-3 β , NF- κ B/p38/MAPK, and NLRP3 Inflammasomes Regulating Oxidative Stress and Inflammatory Cascades. *International journal of molecular sciences*, 24(18), 14013, 2023.

Zhao, J, Yan, Y, Zhen, S, Yu, L, Ding, J, & Tang, Q M. (2023b) LY294002 alleviates bone cancer pain by reducing mitochondrial dysfunction and the inflammatory response. *International Journal of Molecular Medicine*, 51(5), 1-12.

Pereira A. S. et al. Metodologia da pesquisa científica. UFSM. 6.2) Mendes, C. (2022). O que é uma revisão narrativa de literatura: exemplos e considerações da metodologia. <https://www.youtube.com/watch?v=YIBWSVsxvRM> 6.3) Rother, E. T. .2018.

De Lunetta A, & Guerra R. (2023) Metodologia da pesquisa científica e acadêmica. Revista OWL (OWL Journal) *Revista Interdisciplinar de Ensino e Educação*, 1(2), 149-159.