Análise da expressão gênica de células-tronco revela o papel do ITGA8 e da via PI3K-AKT na fissura labiopalatina não sindrômica

Christian Ferreira Bernardi, Jean Rodrigues Evangelista, Alessandra V. S. Faria, Daniela Franco Bueno

1. Introdução

A fissura labiopalatina não sindrômica (NSCL/P) é um distúrbio congênito de origem multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais que afetam o fechamento do lábio e/ou palato durante a embriogênese [1]. Representando cerca de 70% dos casos de fissura labiopalatina, a condição impacta significativamente a qualidade de vida e os custos de tratamento [2]. A fusão palatina depende da transição epitelial-mesenquimal (EMT), um processo influenciado pela via de sinalização PI3K-AKT, essencial para a migração celular e adesão [3] [4]. O gene ITGA8, envolvido na adesão celular, pode estar associado à desregulação dessa via, contribuindo para a NSCL/P [5]. Este estudo reanalisa dados de microarranjos genéticos para explorar a relação entre matriz extracelular (ECM) e a sinalização PI3K-AKT na patogênese da NSCL/P.

2. Materiais e Métodos

Foram analisados perfis de expressão gênica de células-tronco da polpa dentária de 13 pacientes com NSCL/P e 12 controles saudáveis, disponíveis no banco de dados Gene Expression Omnibus (GSE42589). Os dados foram normalizados pelo método RMA e a identificação de genes diferencialmente expressos (DEGs) foi feita com base na via PI3K-AKT (KEGG). A análise de enriquecimento de vias biológicas foi realizada utilizando o pacote clusterProfiler no R, com correção de p-valores pelo método de Benjamini-Hochberg. As interações proteína-proteína foram examinadas por meio da plataforma STRING, com foco em genes relacionados à ECM e sinalização PI3K-AKT.

3. Resultados

A análise revelou 87 DEGs, sendo 58 superexpressos e 29 reprimidos em pacientes com NSCL/P. Os genes relacionados ao colágeno (COL1A1, COL1A2, COL5A1) e às integrinas (ITGA1, ITGA2, ITGA8) mostraram envolvimento na organização da ECM e adesão celular. A rede de interação entre proteínas destacou clusters enriquecidos em colágeno e integrinas, sugerindo um papel crítico dessas moléculas na remodelação da ECM. Além disso, genes reguladores da via PI3K-AKT, como PIK3R5 e PIK3R6, foram diferencialmente expressos, indicando possível disfunção dessa via na NSCL/P. A análise da via PI3K-AKT revelou que genes como PDGFA e GDF15 podem mediar a ativação dessa sinalização, modulando a adesão celular e a transição epitelial-mesenquimal.

A expressão de ITGA8 foi significativamente aumentada nos pacientes com NSCL/P, sugerindo seu envolvimento na regulação da adesão celular e na ativação da via PI3K-AKT. A análise estatística confirmou diferenças significativas entre os grupos para ITGA8, ITGB4, PIK3R5 e PIK3R6, reforçando a hipótese de que a desregulação dessas proteínas contribui para a falha na fusão palatina.

4. Conclusão

Este estudo sugere que a remodelação da ECM e a sinalização PI3K-AKT desempenham um papel central na patogênese da NSCL/P. A superexpressão de ITGA8, juntamente com a regulação de PIK3R5 e PIK3R6, aponta para um mecanismo no qual a adesão celular e a sinalização intracelular estão interligadas na formação craniofacial. Esses achados destacam potenciais alvos terapêuticos para a prevenção e o tratamento da NSCL/P.

5. Referências

1) Kobayashi, G.S., Alvizi, L., Sunaga, D.Y., Francis-West, P., Kuta, A., Almada, B.V., Ferreira, S.G., de Andrade-Lima, L.C., Bueno, D.F., Raposo-Amaral, C.E., Menck, C.F., Passos-Bueno, M.R., 2013. Susceptibility to DNA damage as a molecular mechanism for non-syndromic cleft lip and palate. PLoS One 8, e65677. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065677.
2) Jiang, R., Bush, J.O., Lidral, A.C., 2006. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. Dev. Dyn. 235, 1152-1166. https://doi.org/10.1002/dvdy.20646.
3) Acloque, H., Adams, M.S., Fishwick, K., Bronner-Fraser, M., Nieto, M.A., 2009. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. J. Clin. Invest. 119, 1438-1449. https://doi.org/10.1172/JCI38019.
4) Zhang, Y., Xu, D., Song, S., Wang, G., Su, H., Wu, Y., Zhang, Y., Liu, H., Li, Q., Wang, X., Yu, Z., & Liu, X. (2024). AKT/mTOR-mediated autophagic signaling is associated with TCDD-induced cleft palate. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *130*, 108731. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108731.
5) Bueno, D.F., Sunaga, D.Y., Kobayashi, G.S., Aguena, M., Raposo-Amaral, C.E., Masotti, C., Cruz, L.A., Pearson, P.L., Passos-Bueno, M.R., 2011. Human stem cell cultures from cleft lip/palate patients show enrichment of transcripts involved in extracellular matrix modeling by comparison to controls. Stem Cell Rev. Rep. 7, 446-457. https://doi.org/10.1007/s12015-010-9197-3.