

L'INIBITORE DI TAK1, 5Z-7-OXOZEAENOL, SENSIBILIZZA IL GLIOBLASTOMA ALLA CHEMIOTERAPIA.

Lanza M., Campolo M., Casili G., Filippone A., Paterniti I., Cuzzocrea S., Esposito E.

Chibiofaram, Università degli studi di messina, Messina, Italia

Il glioblastoma (GBM) è il tumore cerebrale primario più comune e aggressivo del sistema nervoso centrale. Nonostante i progressi rilevanti nei trattamenti convenzionali, la prognosi di tali tumori rimane quasi invariabilmente triste. L'attivazione di NF- κ B è uno dei meccanismi di resistenza per le cellule tumorali di sfuggire alla morte cellulare indotta dalla chemioterapia. TAK1 è una componente essenziale nell'attivazione di NF- κ B indotta da stress genotossico; tuttavia, il ruolo di TAK1 nello sviluppo della chemio-resistenza in GBM rimane sconosciuto. Lo scopo del presente studio è di verificare, nelle linee di cellule umane di GBM U138 e A172, se l'inibizione di TAK1 aumenta la sensibilità delle cellule di GBM ai trattamenti di chemioterapia. Inoltre, per confermare l'approccio traslazionale dello studio, sono stati utilizzati campioni di pazienti GBM. Utilizzando linee cellulari di GBM, abbiamo scoperto che l'inibitore TAK1, 5Z-7-oxozeaenol, aumenta significativamente gli effetti citotossici di temozolomide (TMZ). L'inibizione di TAK1 potenzia anche l'effetto inibitorio di TMZ sulla crescita indipendente dall'ancoraggio. Inoltre, il trattamento delle cellule di GBM con 5Z-7-oxozeaenol blocca l'attivazione di NF- κ B indotta da TMZ e aumenta l'apoptosi indotta da TMZ in entrambe le linee cellulari. Inoltre, il nostro studio ha mostrato come l'inibizione di TAK1 promuove la normalizzazione dell'unità neurovascolare compromessa, valutata mediante l'espressione di VEGF e riduce il danno al DNA. Inoltre, abbiamo studiato il ruolo di MAPK e NF- κ B nei tessuti di pazienti GBM, suggerendo un ruolo efficace di queste proteine nella modulazione GBM, evidenziata da un up-regolazione di p-p38, pJNK e NF- κ B in campioni di pazienti GBM. Insieme, i nostri risultati forniscono una dimostrazione del fatto che l'inibizione di TAK1 aumenta significativamente la sensibilità delle cellule di GBM alla morte cellulare indotta dalla chemioterapia e può servire come un'aggiunta efficace ai regimi chemioterapici attuali per le malattie ad alto rischio.