

LA MODULAZIONE DELLE VIE TLR-4/WNT COME UNA NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO DEI GLIOBLASTOMI

Casili G.¹, Caffo M.¹, Campolo M.¹, Barresi V.³, Caruso G.², Cardali SM.², Lanza M.¹, Mallamace R.⁴, Filippone A.¹, Conti A.², Germanò A.¹, Esposito E.², Cuzzocrea S.¹

¹ *Dipartimento Chibiofarm, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

² *Dipartimento di scienze Biomediche e Dentali, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

³ *Dipartimento di patologia umana, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

⁴ *Unità di anestesia, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

I glioblastomi (GBM) sono tumori cerebrali altamente aggressivi. Nonostante i recenti miglioramenti nel trattamento chirurgico, nella radioterapia e nella chemioterapia, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con GBM rimane basso e sono necessarie terapie nuove e personalizzate. Vari pathways sono coinvolti nella formazione dei gliomi, tra cui la via Wingless (Wnt). La proteina 3 correlata alla proteina di Dickkopf (Dkk-3) interagisce con le proteine della via Wnt agendo da inibitore. La segnalazione Wnt contribuisce all'attività delle claudine, che sono componenti critici delle giunzioni strette (TJ), la cui espressione è alterata selettivamente nei microvasi cerebrali dei pazienti con glioblastoma. Le mutazioni di questa via mostrano implicazioni cliniche, perché portano all'insorgenza di diversi tumori, compresi i tumori cerebrali, essendo anche coinvolti nell'angiogenesi tumorale. Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare il ruolo della via Wnt nel regolare direttamente il processo di apoptosi, mirando all'alterazione di Dkk-3 e claudina-5 e per suggerire possibili interazioni terapeutiche che coinvolgono i pathways Wnt / recettori Toll-like (TLR).

Nel presente studio abbiamo valutato l'espressione di Dkk-3, claudin-5, i marcatori di apoptosi e i livelli del recettore TLR-4, in studi in vitro su linee cellulari di glioblastoma umano U-138MG e A-172 e nei tessuti umani di pazienti con GBM.

Risultati: Abbiamo dimostrato una significativa downregulation di Dkk-3 e Claudin-5, con il coinvolgimento del processo apoptotico e con un'interessante modulazione delle vie TLR-4 / Wnt. Abbiamo concluso che la modulazione combinata delle vie Wnt / Dkk-3 / claudin-5 e TLR-4, indirizzando simultaneamente l'apoptosi e i difetti nella vitalità cellulare, potrebbe spostare l'equilibrio dalla stasi di crescita del tumore verso risposte terapeutiche citotossiche, apportando maggiori benefici terapeutici.