

Abstract

La glicogeno sintasi chinasi-3 beta (GSK-3 β) è una serina/treonina chinasi coinvolta nel metabolismo del glicogeno, nel ciclo cellulare, la differenziazione e l'embriogenesi.

Una delle principali funzioni biologiche di GSK-3 β è quello di inibire la β -catenina sequestrandola e promuovendone la degradazione al proteasoma nella via canonica Wnt. L'aberrante espressione di GSK-3 β è implicata nella patogenesi di molte malattie come il diabete, il morbo di Alzheimer e il Parkinson e il cancro. Il ruolo biologico di GSK-3 β nel Linfoma di Hodgkin classico (cHL) non è stato ancora chiarito.

Tre *microarrays* tissutali (TMA) per gli studi di immunohistochimica sono stati ottenuti da campioni inclusi in paraffina fissati in formalina, raccolti al momento della diagnosi da 100 pazienti affetti da cHL. Sulle sezioni sono stati utilizzati gli anticorpi anti-GSK-3 β , pY216 e pS9 GSK-3 β e β -catenina. Sono stati aggiunti tre campioni di linfonodi iperplastici. È stata condotta una valutazione sul profilo di espressione dell'mRNA di GSK-3 β in cellule B normali, in plasmacellule (PC) e in microdissezioni di cellule neoplastiche di cHL.

Abbiamo osservato che GSK-3 β era presente nel 100% dei casi di cHL con un *range* di positività dal 10% al 100% e una media di espressione del 65% di cellule di Reed-Sternberg e Hodgkin positive. I centri germinali dei follicoli reattivi hanno mostrato una diffusa positività citoplasmatica della chinasi in entrambi i centrociti e centroblasti (CB). I livelli di espressione dell'mRNA erano significativamente più alti solo nei CB rispetto alle cellule neoplastiche ($P = 0,0004$). La forma stimolatoria pY216 GSK-3 β è stata osservata nel 100% dei casi di cHL con un *range* di positività nella popolazione neoplastica dall'8% al 100% ed una media di espressione del 56% di cellule maligne positive. La forma attiva della chinasi era espressa in maniera predominante nel nucleo delle cellule di Reed-Sternberg e Hodgkin. Tra i 100 campioni, 20 sono risultati positivi per la forma inibitoria pS9 GSK-3 β con un *range* di positività nella popolazione neoplastica dal 1% al 58% e media di espressione dell'8%. La β -catenina risultava presente solo nel 12% dei casi con una localizzazione predominante nel nucleo. È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra la presenza della β -catenina nucleare e della forma inibitoria di GSK-3 β ($P = 0,013$).

I nostri dati riportano una diversa modulazione della trascrizione genica di GSK-3 β sostenuta da un'attivazione costitutiva della chinasi nel cHL, con una conseguente regolazione negativa della β -catenina e un alterato turnover fisiologico della chinasi. Questi dati suggeriscono GSK-3 β come un promettente bersaglio terapeutico nel cHL.