



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche L-13 Curriculum Biomolecolare

**La via di segnalazione MAPK media la resistenza al tamoxifene
nel carcinoma mammario positivo al recettore degli estrogeni**

**MAPK signaling mediates tamoxifen resistance in estrogen
receptor-positive breast cancer**

Tesi di Laurea di:

RICCI MATTEO

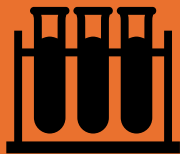
Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa

GIOACCHINI GIORGIA

Sessione Estiva|

Anno Accademico 2025/2026

Abstract



- Il tamoxifene è considerato un pilastro nel trattamento dei recettori degli estrogeni (ER) positivi per il cancro al seno.
- La resistenza a questa terapia rimane ancora una Challenge clinica.
- Nella maggior parte dei casi la resistenza al fenotipo non è causata dalla perdita o mutazione del ER ma attraverso cambiamenti in molteplici percorsi di proliferazione e sopravvivenza.
- Le vie di segnalazione della proteina chinasi attivata dai mitogeni (MAPK) Regolano vari processi cellulari come la : crescita cellulare, proliferazione e apoptosis
- Questa revisione fornisce un'analisi completa dei meccanismi molecolari che sostengono attivazioni della MAPK e promuovono resistenza al tamoxifene. Abbiamo valutato i fattori molecolari che promuovono la sopravvivenza delle cellule resistenti al sifone attraverso la regolazione della segnalazione MAPK, inclusi fattori di crescita, RNA binding proteins, varianti non genomiche dei recettori degli estrogeni e micro rna.
- Le dinamiche mitocondriali e la loro regolazione da parte di MAPK Evidenziano nuovi meccanismi adattivi impiegati dalle cellule resistenti per sopravvivere. Inoltre la fosforilazione di ER alfa mediata da MAPK aumenta la resistenza attraverso attivazione indipendente dal ligando e la proliferazione cellulare sostenuta.
- Gli interventi terapeutici mirati alla segnalazione MAPK che vanno dagli inibitori a piccole molecole alle terapie a base di RNA offrono promettenti vie per superare la resistenza al tamoxifene.

Breast Cancer



Ora ci concentreremo su due aspetti chiave quali:
Cancro al seno e il Tamoxifene.

Il Cancro al seno — è una malattia eterogenea classificata in diversi sottotipi molecolari, in base ai pattern di espressione genica, che includono sottotipo LUMINALE A E B, HER2 e Basal-like. I trattamenti che vengono utilizzati includono chirurgia, radioterapia, terapia ormonale mirata e chemioterapia. Per prevedere le prognosi e la risposta terapeutica ci sono dei biomarcatori. Tra questi abbiamo Recettori ormonali come quelli Estrogeni.



Recettori degli estrogeni (ER)



Il recettore dell'estrogeno è una proteina cellulare fondamentale, attraverso cui l'ormone estrogeno regola processi fisiologici e patologici, inclusi i sistemi cardiovascolare, riproduttivo e immunitario. Nello specifico, esso agisce come una molecola bersaglio in grado di legarsi selettivamente all'estrogeno, per attivare o bloccare specifiche risposte biologiche all'interno della cellula. Inizialmente veniva considerato come un'unica entità operante per andare a svolgere la trascrizione.

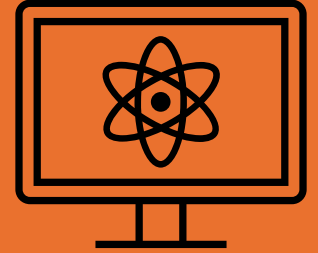
Tamoxifene

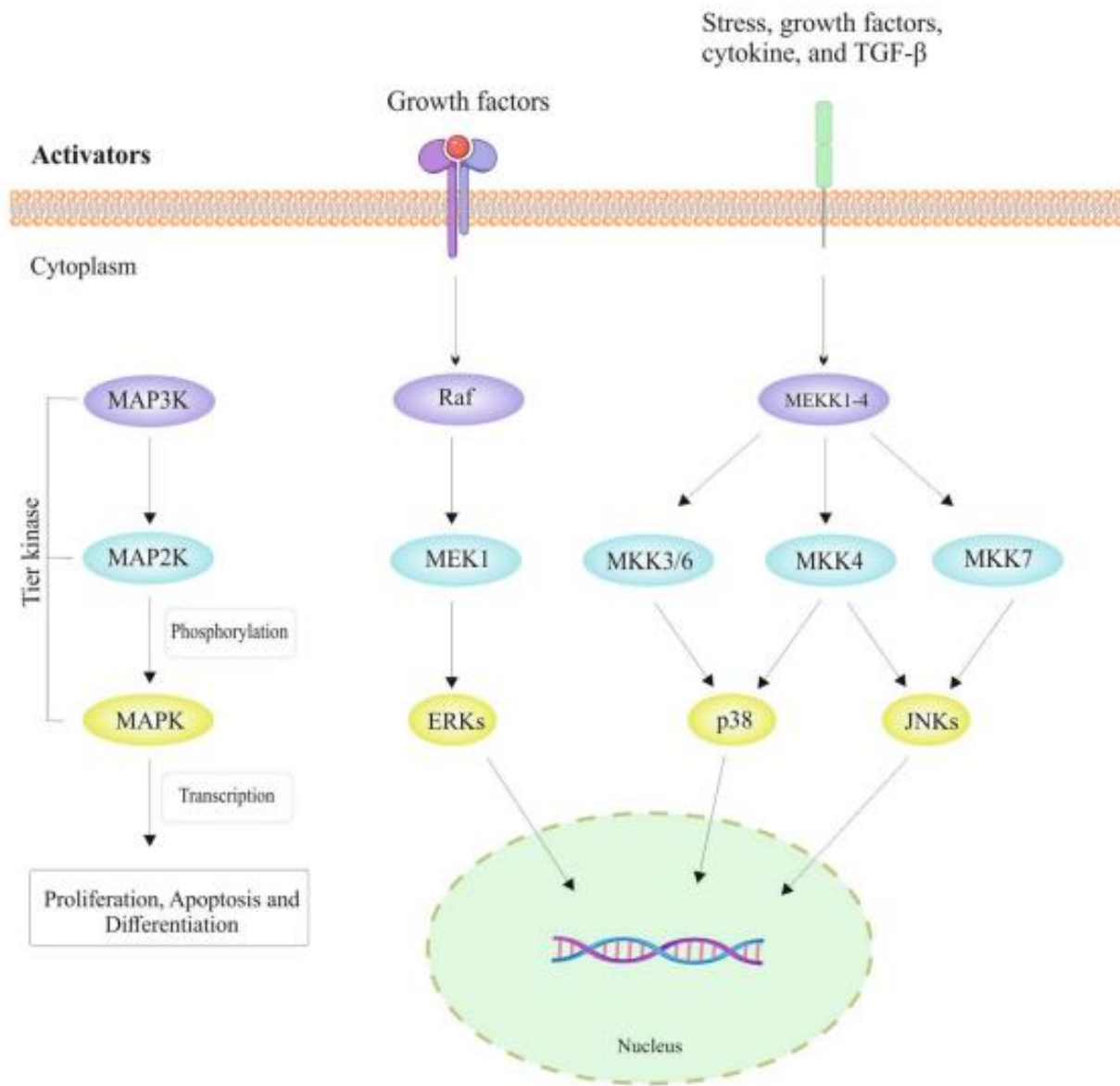


E' un farmaco non steroideo anti estrogenico, utilizzato per la gestione del Cancro al seno. Il suo meccanismo d'azione prevede il legame con recettore estrogeno(ER), dove agisce come antagonista, inibendo gli effetti dell'estrogeno e bloccando la proliferazione delle cellule tumorali guidate da questo ormone. Per funzionare, richiede attivazione metabolica nel fegato tramite l'enzima citocromo P450. il processo forma metaboliti attivi che possiedono affinità per il recettore dell'estrogeno. Viene somministrato nel trattamento primario ma può essere impiegato per ridurre il rischio di cancro al seno nei pazienti ad alto potenziale.

vie di segnalazione (MAPK)

In generale le vie di segnalazione MAPK (proteine chinasi attivate da mitogeni) trasmettono stimoli dall'esterno all'interno della cellula per regolarne la crescita, la proliferazione, il differenziamento e la risposta allo stress. Agiscono come un vero e proprio interruttore che traduce segnali biochimici in superficie in risposte genomiche nel nucleo.





Vie di segnalazione MAPK

ATTIVATORI

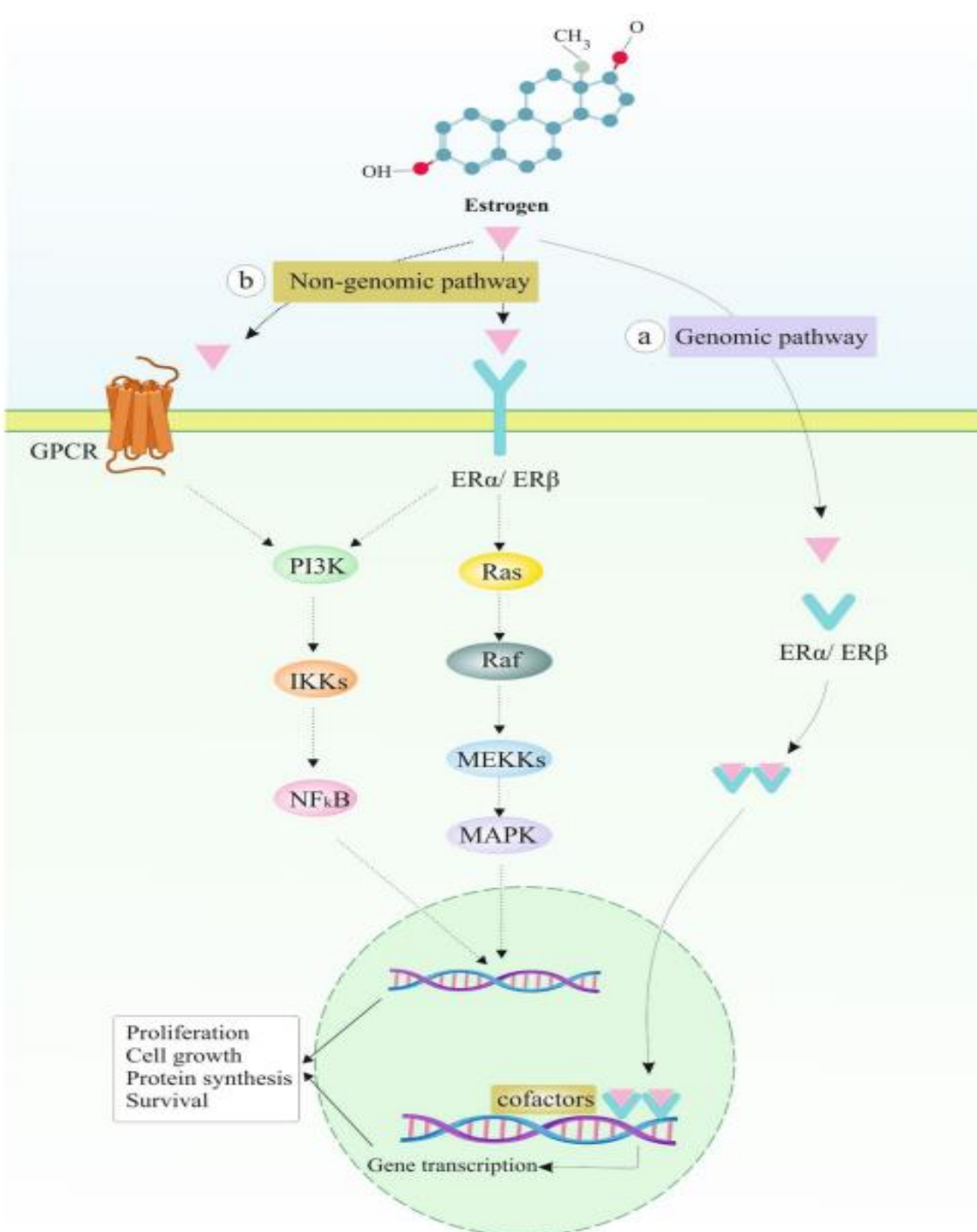
FOSFORILAZIONE

TRASCRIZIONE

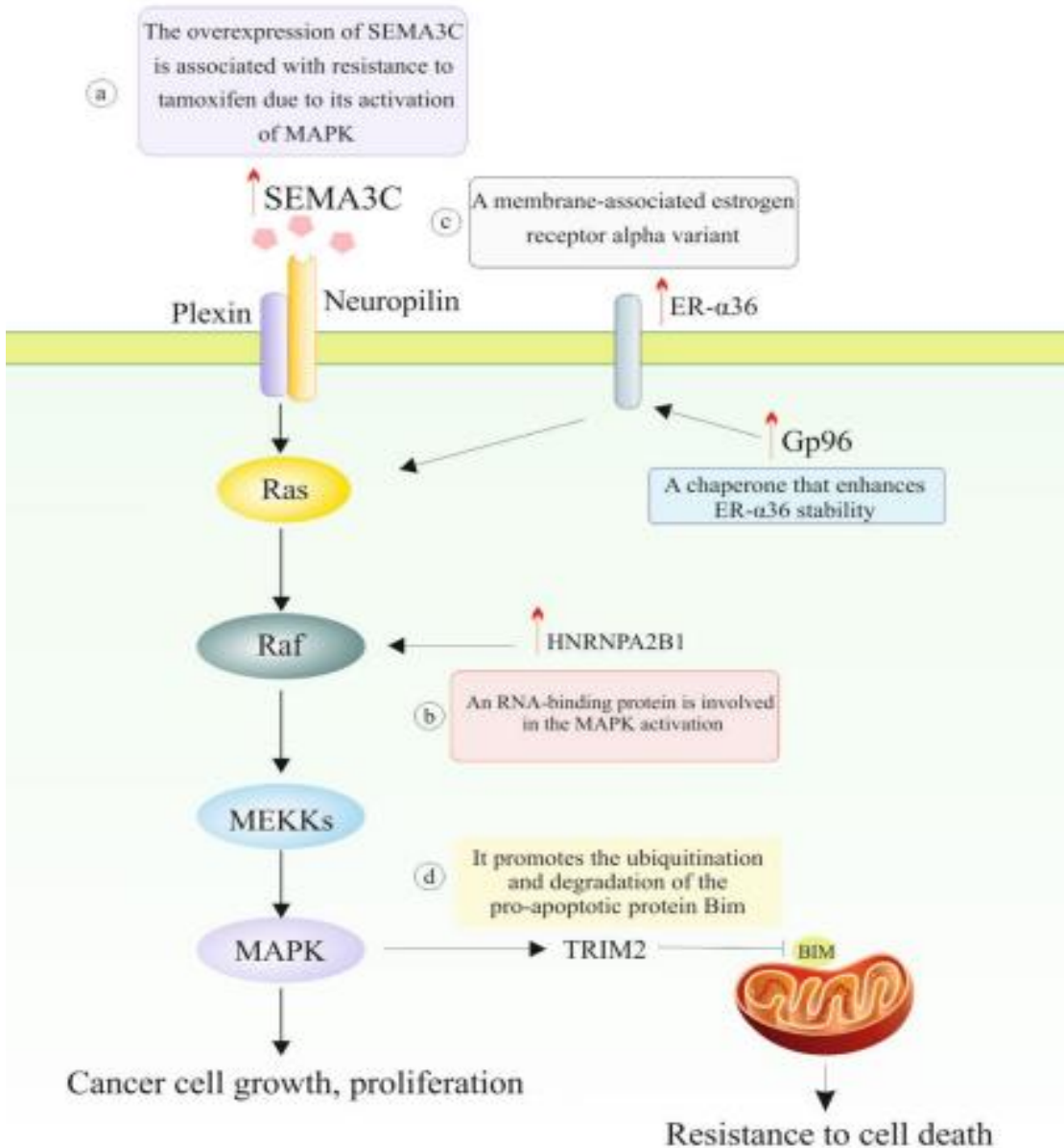
PROLIFERAZIONE, APOPTOSI RISPOSTE
CELLULARI ALLO STRESS

Meccanismo d'azione degli estrogeni

- VIA GENOMICA E NON GENOMICA
- RECETTORI ESTROGENI
- MAPK
- TRASCRIZIONE CON RISULTATI



Meccanismi della resistenza al tamoxifene mediati da MAPK



- Recettori di membrana
- Sovraespressione
- Via MAPK
- Replicazione cellule tumorali
- Resistenza apoptosi (BIM)

Prospettive future



Le future prospettive terapeutiche risiedono nell'impiego combinato di inibitori MAPK e nell'approccio personalizzato, basato su biomarcatori per superarne la resistenza, dove la monoterapia risulta inefficace. Le terapie di combinazione con inibitori MAPK, specialmente in seconda linea, rappresentano una strategia efficace contro la resistenza farmacologica, promettendo un futuro focalizzato sulla medicina di precisione. Lo sviluppo futuro si orienterà su diversi pilastri: biomarcatori e biopsia liquida, co-targeting molecolare e immunomodulazione per contrastare il microambiente tumorale.

BIBLIOGRAFIA

Autori:

Sepide Javankiani^{1,2} · Soheil Bolandi³ ·
Anvar Soleimani⁴ ·
Mohammad Saeed Soleimani Meigoli⁵
· Mahdis Parsafar⁶ · Sadaf Safaei⁷ ·
Mojgan Esmailpour⁸ · Sogol Nadimi⁹ ·
Nahal Aghajamal Avval¹⁰ ·
Seyed Mohammad Ali Fazayel¹¹ · Zahra Zahed¹² ·
Malihe Sharafi¹³

Titolo:

MAPK SIGNALING MEDIATES TAMOXIFEN RESISTANCE IN
ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER

Rivista:

Molecular and Cellular Biochemistry (2025) 480:4973-
4989
<https://doi.org/10.1007/s11010-025-05304-0>





GRAZIE A TUTTI PER
L'ATTENZIONE