



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

SCIENZE BIOLOGICHE

**Pathway molecolari associati a OXER1 e RACK1: un target promettente
per il controllo della progressione del cancro al seno**

**OXER1 and RACK1-associated pathway: a promising drug target for
breast cancer progression**

Tesi di Laurea di:

Chiara Santoni

Docente Referente

Chiar.mo Prof.

Daniele Di Marino

Sessione Autunnale

Anno Accademico 2020/2021



UNIVERSITA
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Dipartimento
di Scienze
della Vita
e dell'Ambiente
DISVA

PATHWAY MOLECOLARI ASSOCIATI A OXER1 E RACK1: UN TARGET PROMETTENTE PER IL CONTROLLO DELLA PROGRESSIONE DEL CANCRO AL SENO

Studentessa:
Chiara Santoni

Sessione autunnale
Anno accademico 2020-2021

Relatore:
Prof. Daniele Di Marino

ETEROGENEITÀ
DEL TUMORE
AL SENO

ER

RECETTORI

PR

HER-2

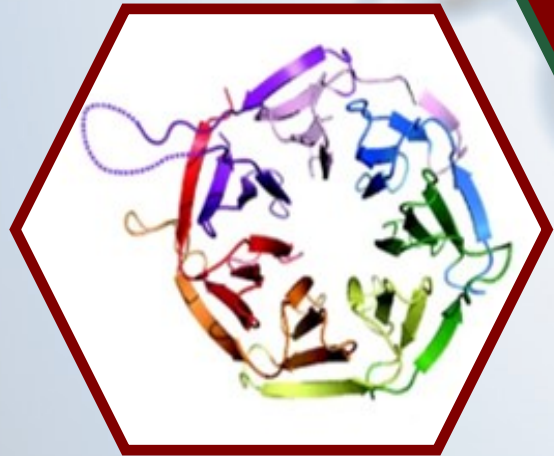
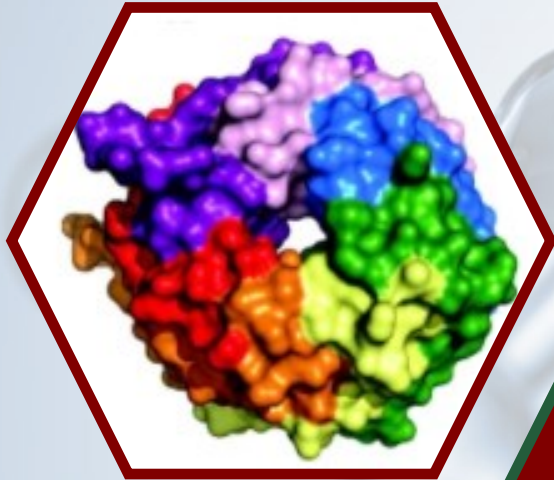
SOTTOTIPI
MOLECOLARI
DI TUMORE
AL SENO

LUMINALE
B

LUMINALE
A

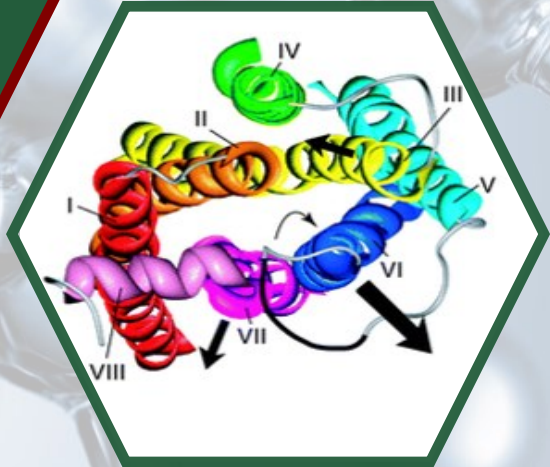
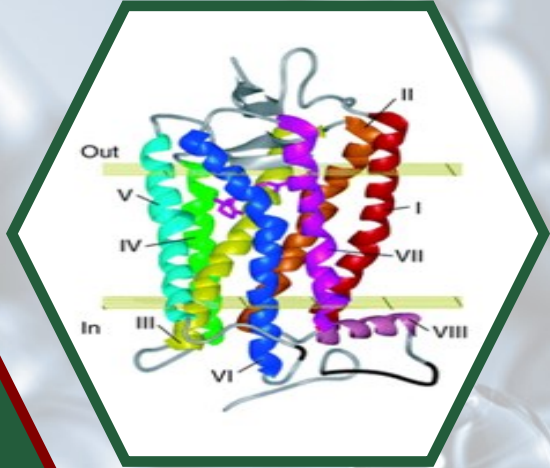
HER-2
POSITIVO

BASAL LIKE
TRIPLO
NEGATIVO



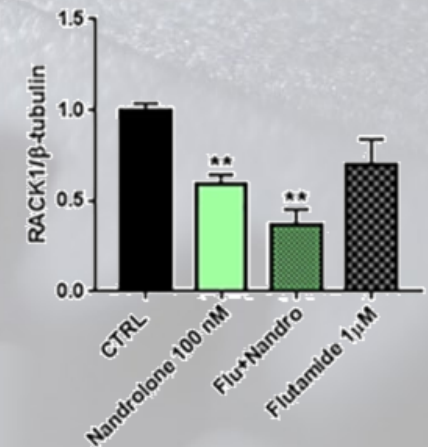
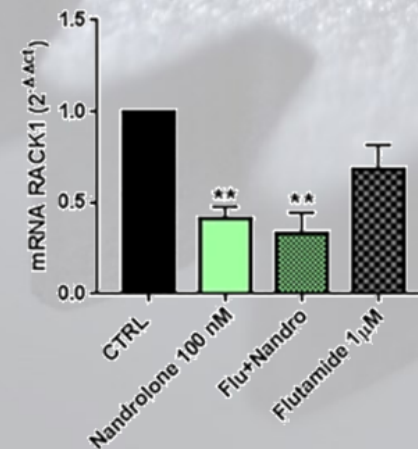
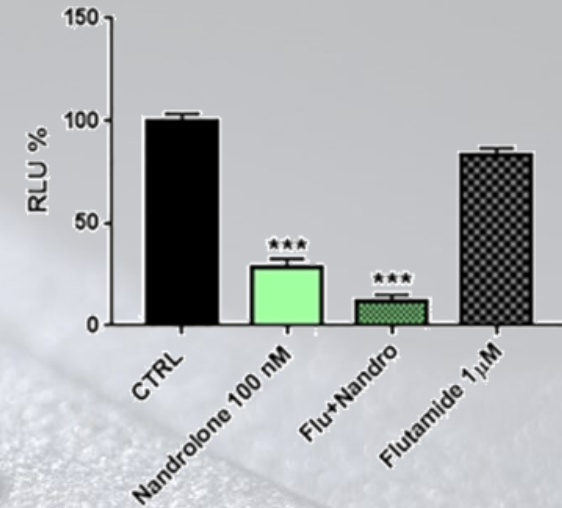
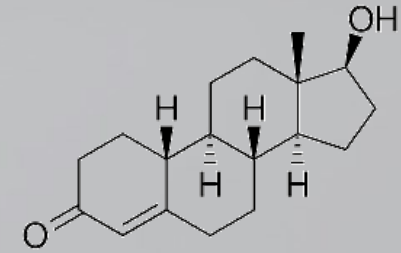
RACK1

OXER1



COME AGISCE IL NANDROLONE?

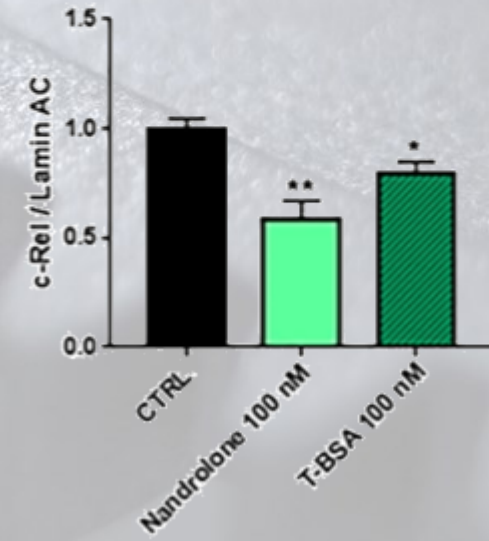
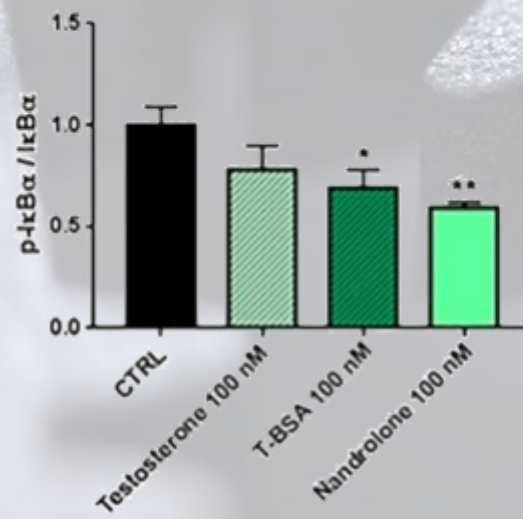
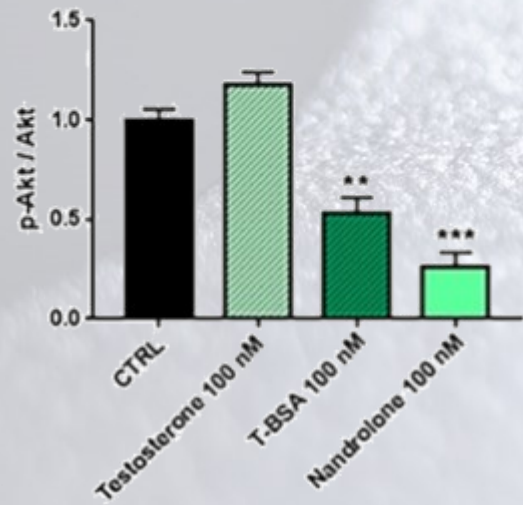
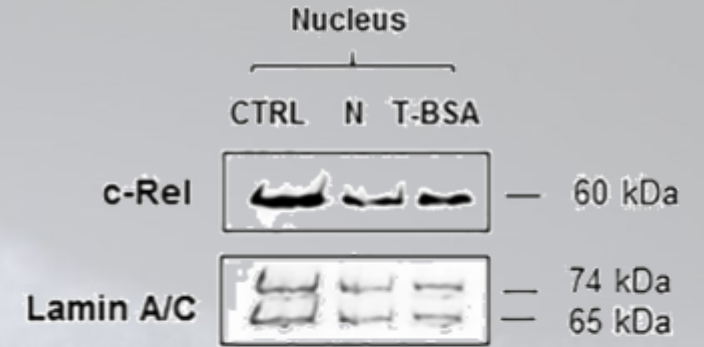
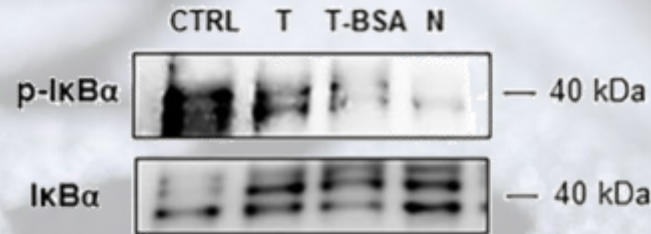
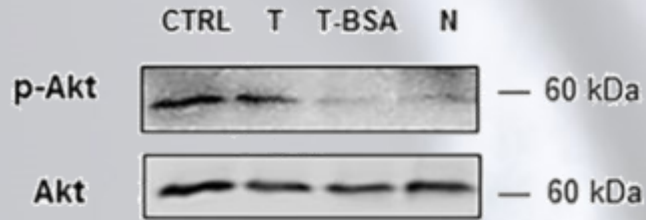
🧪 Meccanismo AR indipendente



COME AGISCE IL NANDROLONE?

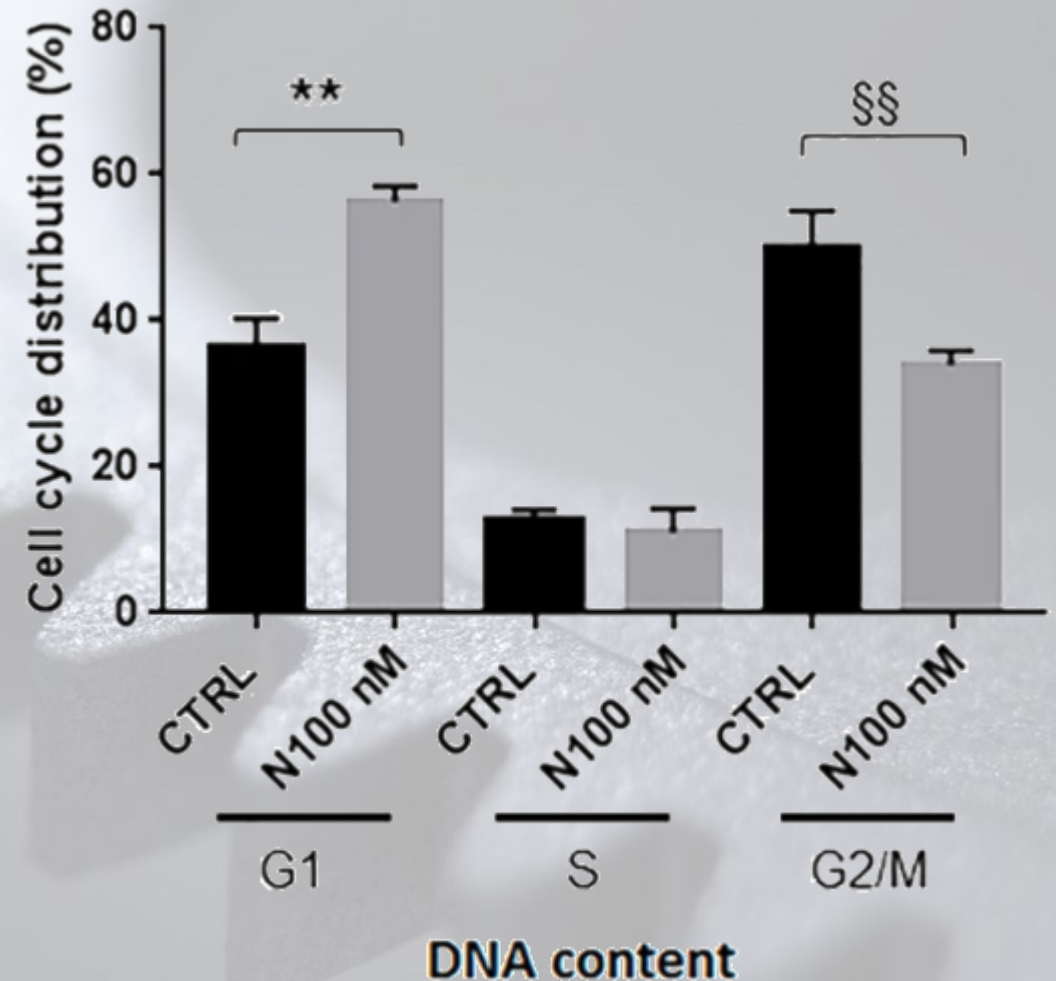
⊙ Riduzione dell'espressione di RACK1

⊙ Azione antagonista del pathway PI3K/Akt/NF- κ B

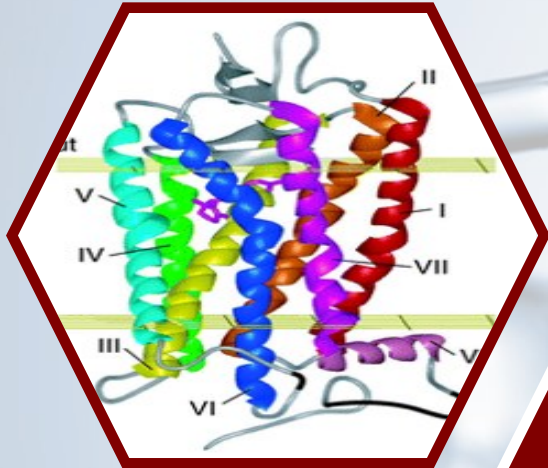


COME AGISCE IL NANDROLONE?

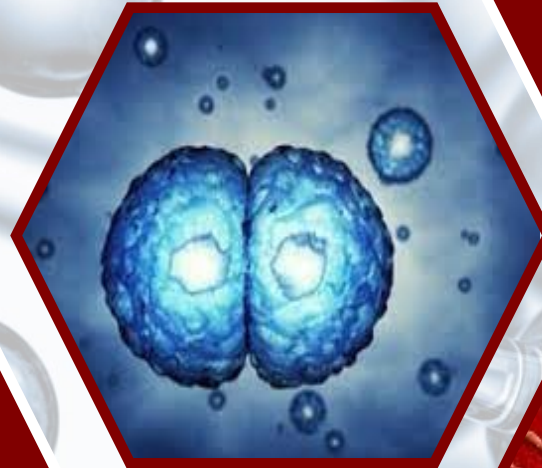
- 🔬 Inibizione della migrazione e proliferazione cellulare
- 🔬 Alterazione del ciclo cellulare



OXER1-MODALITÀ D'AZIONE



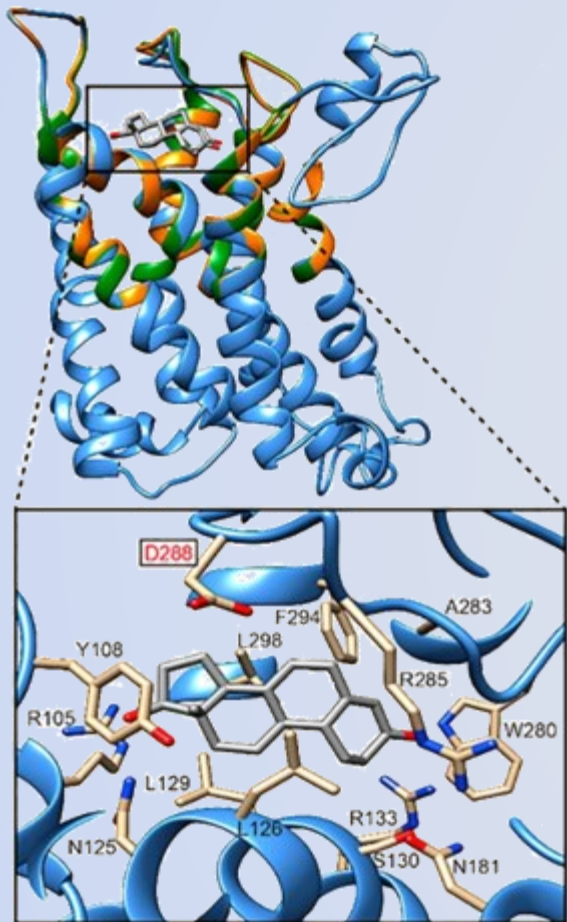
PI3K/Akt
FAK



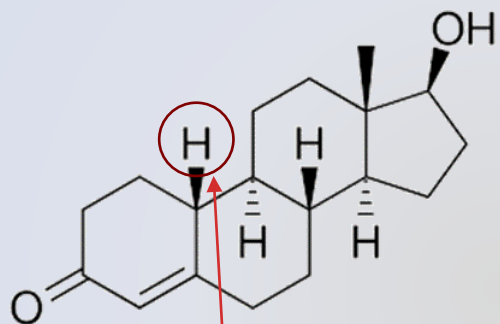
Sopravvivenza
e migrazione
cellulare



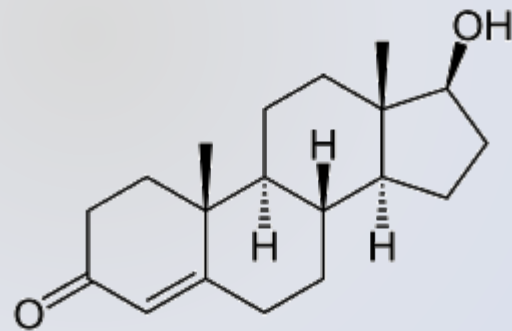
DOCKING MOLECOLARE



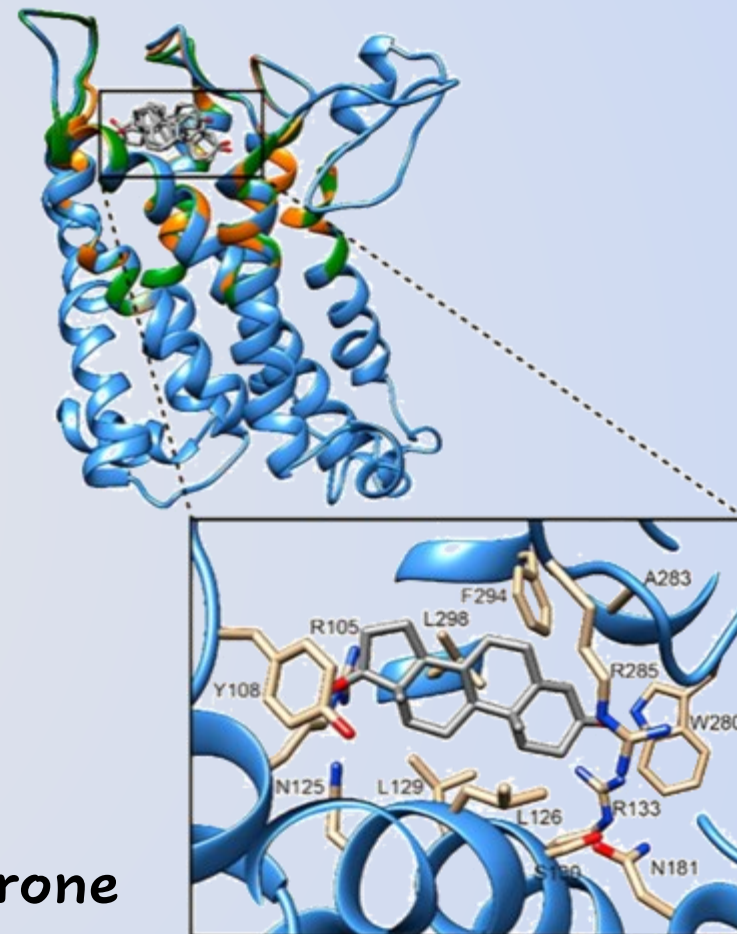
Nandrolone



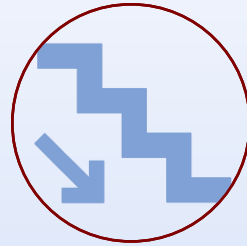
Assenza
-CH3 in C10



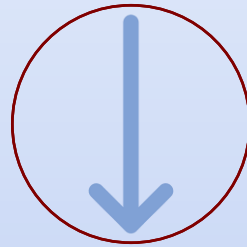
Testosterone



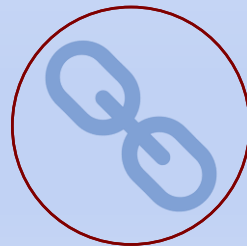
SILENZIAMENTO DI OXER1: esiRNA



Sottoregolazione della via
PI3K/Akt/NK- κ B e
diminuzione
dell'espressione di RACK1



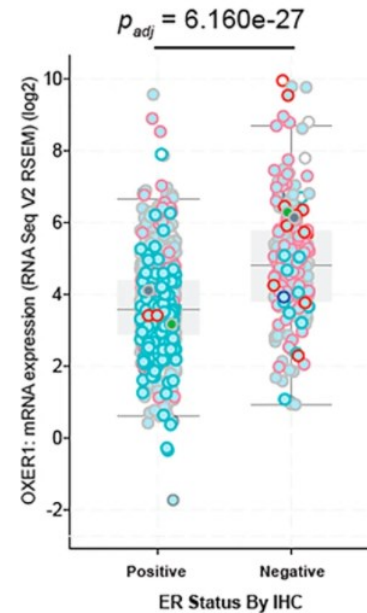
Declino della crescita
e migrazione
cellulare



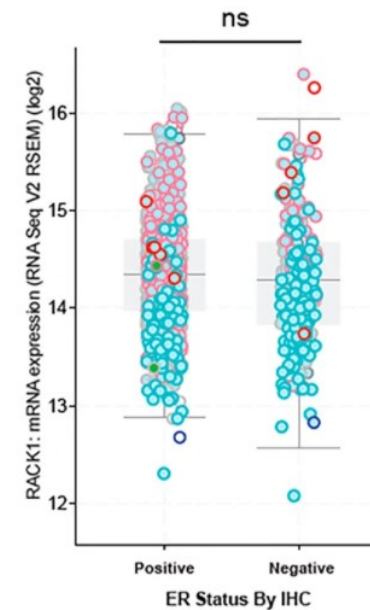
Collegamento
funzionale tra OXER1
e RACK1

Espressione mRNA di OXER1 e RACK1

OXER1



RACK1

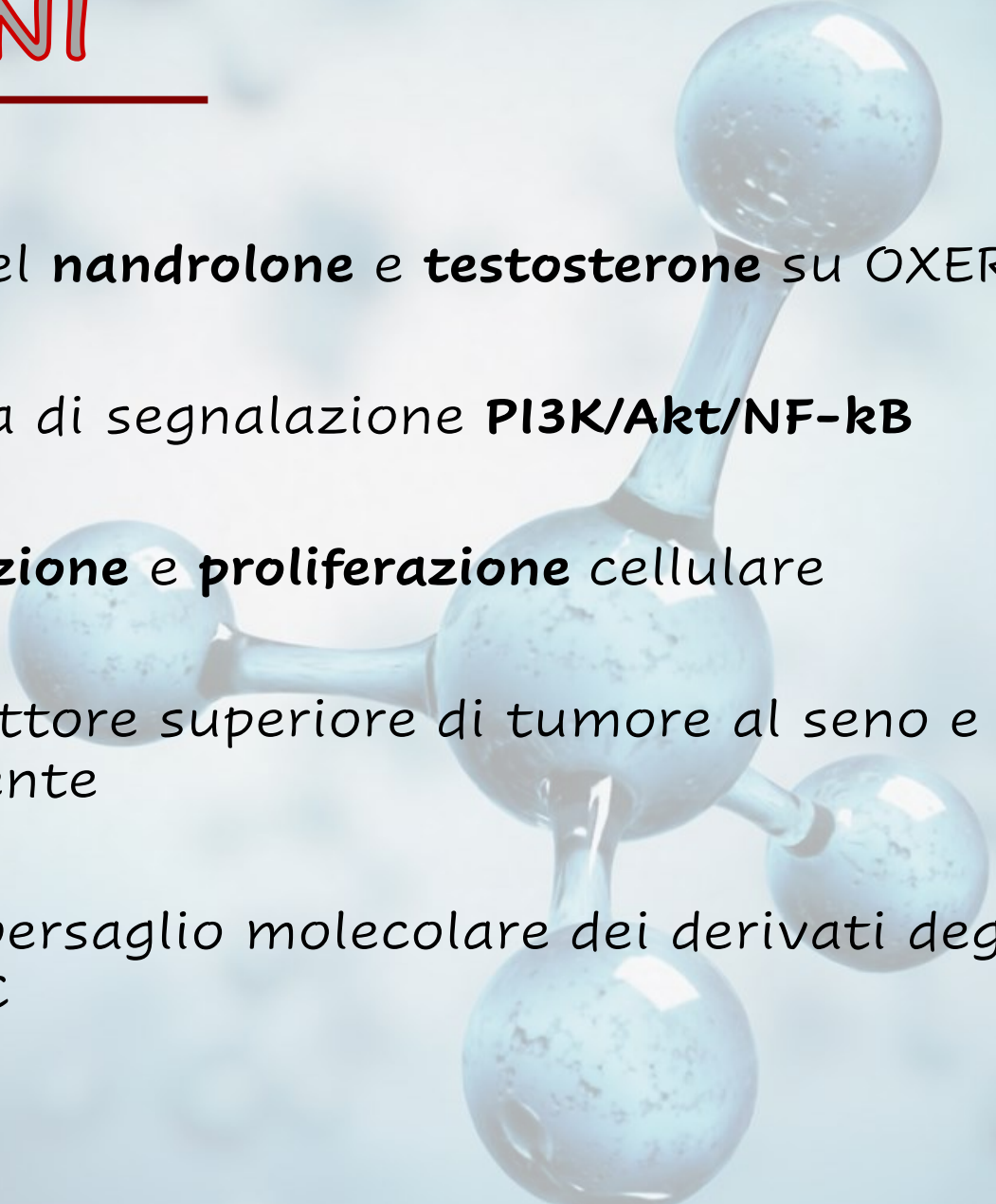


- Truncating (VUS)
- Missense (VUS)
- Not mutated
- Not profiled for mutations
- Amplification
- Gain
- Diploid
- Shallow Deletion
- Deep Deletion
- Not profiled for CNA



Biomarcatore predittivo utile?

CONCLUSIONI

- ✓ Azione antagonista del **nandrolone** e **testosterone** su OXER1 e RACK1
 - ✓ Inattivazione della via di segnalazione **PI3K/Akt/NF-κB**
 - ✓ Inibizione della **migrazione** e **proliferazione** cellulare
 - ✓ **RACK1**: possibile predittore superiore di tumore al seno e fattore prognostico indipendente
 - ✓ **OXER1**: promettente bersaglio molecolare dei derivati degli androgeni nel trattamento del TNBC
- 

RIASSUNTO

Lo studio in esame prende in considerazione RACK1 e OXER1 come possibili biomarcatori e bersagli farmacologici per il controllo della progressione del cancro al seno in quanto hanno dimostrato di avere un ruolo cruciale nella migrazione e proliferazione delle cellule tumorali.

È stato indagato se il nandrolone, derivato del testosterone, fosse in grado di modulare l'espressione di RACK1 in cellule tumorali, sapendo che gli steroidi sintetici legano OXER1; è stato dimostrato che il nandrolone è in grado di ridurre l'espressione di RACK1 antagonizzando il pathway PI3K/Akt/NF-κB con un effetto AR indipendente. La sua azione si traduce nell'inibizione della proliferazione e migrazione cellulare associata ad alterazioni del ciclo cellulare.

È stato inoltre studiato OXER1, recettore di membrana accoppiato a proteine G, il quale è in grado di mediare gli effetti degli androgeni. I dati hanno dimostrato che il nandrolone e il testosterone esercitano un effetto antagonistico sulla sopravvivenza e migrazione cellulare e, analizzando le differenze negli effetti dei due composti mediante docking molecolare, si è visto che l'assenza di un gruppo metilico in posizione C10 nel nandrolone gli consente di avere una maggiore accessibilità al sito di legame di OXER1 e una attività più forte rispetto al testosterone.

Il silenziamento di OXER1 mediante l'uso di esiRNA ha indotto la sottoregolazione del pathway PI3K/Akt/NF-κB, una diminuzione dell'espressione di RACK1 e un significativo declino della crescita cellulare, dimostrando un collegamento funzionale tra OXER1 e RACK1.

Nonostante gli mRNA di OXER1 e RACK1 non sembrano biomarcatori predittivi utili per la progressione del cancro al seno, RACK1 potrebbe rappresentare un predittore superiore di questa tipologia di tumore e fattore prognostico indipendente mentre OXER1 sembra un promettente bersaglio molecolare nel trattamento personalizzato del TNBC.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE