

RELEVANȚA CLINICĂ A MECANISMULUI DE ACTIVARE INDEPENDENT DE LIGAND AL RECEPTORULUI ESTROGENIC ÎN CANCERUL MAMAR

Beatricie-Marinela Rudic¹, Veronica Sardari²

Conducător științific: Nicolae Bacinschi¹

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Estrogenii au un rol fundamental în patogeneza cancerului mamar hormonodependent, prin mecanisme variate de activare a receptorilor estrogenici. Dintre acestea, activarea independentă de ligand se remarcă prin impactul său asupra progresiei tumorale și asupra sensibilității la terapiile endocrine. **Scop.** Evidențierea importanței mecanismului de activare independent de ligand al receptorului estrogenic în înțelegerea variabilității răspunsului terapeutic în cancerul mamar ER pozitiv. **Material și metode.** Au fost selectate și analizate publicații din ultimii 5 ani, din reviste de specialitate indexate în baza de date PubMed, folosind următoarele Cuvinte-cheie: cancer mamar, estrogen, receptor estrogenic, activare independentă de ligand, terapie hormonală și rezistență tumorală, pentru a evidenția implicațiile clinice și moleculare. **Rezultate.** Studiile recente au arătat că, în cancerul mamar ER pozitiv, mecanismul independent de ligand permite activarea receptorului estrogenic alfa chiar și în absența estrogenului, prin fosforilări succesive mediate de receptorii factorilor de creștere epidermali (EGFR, HER2), dar și prin apariția unor mutații la nivelul genei codificatoare ESR1. Aceste modificări activează cascadele de semnalizare PI3K/Akt și MAPK, susținând proliferarea celulară și determinând rezistență la terapiile endocrine clasice, inclusiv modulatorii selectivi ai receptorului estrogenic (ex. tamoxifen), care acționează strict prin blocarea interacțiunii cu ligandul. **Concluzii.** Cunoașterea mecanismului de activare independent de ligand în cancerul mamar ER pozitiv justifică lipsa răspunsului la terapiile endocrine clasice și orientează spre dezvoltarea unor soluții farmacologice moderne, capabile să anuleze complet funcția receptorilor estrogenici. **Cuvinte-cheie:** estrogen, activare independentă de ligand, cancer mamar.

CLINICAL RELEVANCE OF ESTROGEN RECEPTOR LIGAND-INDEPENDENT ACTIVATION MECHANISM IN BREAST CANCER

Beatricie-Marinela Rudic¹, Veronica Sardari²

Scientific adviser: Nicolae Bacinschi¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, *Nicolae Testemițanu* University, Chișinău, Republic of Moldova

²Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, *Nicolae Testemițanu* University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Estrogens play a fundamental role in the pathogenesis of hormone-dependent breast cancer through multiple complex mechanisms involving estrogen receptor activation. Among these, ligand-independent activation stands out due to its impact on tumor progression and sensitivity to endocrine therapies. **Objective.** Highlighting the importance of the estrogen receptor ligand-independent activation mechanism in understanding the variability of therapeutic responses in ER-positive breast cancers. **Material and methods.** Publications from the last 5 years were carefully selected and analyzed, from specialized journals indexed in the PubMed database, using the following keywords: breast cancer, estrogen, estrogen receptor, ligand-independent activation, hormone therapy and tumor resistance, to highlight the clinical and molecular implications. **Results.** Recent studies have shown that, in ER-positive breast cancer, the ligand-independent mechanism enables activation of the estrogen receptor alpha even in the absence of estrogen, through successive phosphorylation mediated by epidermal growth factor receptors (EGFR, HER2, as well as through the appearance of mutations in the ESR1 coding gene. These changes activate the PI3K/Akt and MAPK signaling cascades, promoting cell proliferation and causing resistance to classical endocrine therapies, including selective estrogen receptor modulators (e.g. tamoxifen, which act strictly by blocking the interaction with the ligand. **Conclusion.** Knowledge of the ligand-independent activation mechanism in ER-positive breast cancers explains the lack of response to classical endocrine therapies and supports the development of modern pharmacological strategies, capable of completely abolishing estrogen receptor function. **Keywords:** estrogen, ligand-independent activation, breast cancer.