

**PROPOSTA PROGETTUALE  
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO  
CICLO XLI**

**Tutor:** Alfonso Carotenuto

**Co-tutor:** Daniela Marasco

**TITOLO DEL PROGETTO**

Identificazione di nuovi ligandi per la proteina correlata al cancro CD44 mediante NMR ed altre tecniche biofisiche

**Descrizione del progetto**

CD44 è una glicoproteina transmembrana implicata in adesione, migrazione cellulare e signaling, e svolge un ruolo centrale nella progressione tumorale, inclusi crescita, metastasi e resistenza alle terapie. Riconosciuta come marker di cellule staminali tumorali, CD44 contribuisce anche alla regolazione del microambiente tumorale. Il targeting di CD44 rappresenta un'interessante prospettiva terapeutica per diversi tumori aggressivi, tra cui quelli della mammella, del pancreas e del colon-retto [1,2].

Questo progetto ha l'obiettivo di identificare e caratterizzare nuovi ligandi della proteina CD44, per modulare e/o inibire le sue funzioni biologiche. In particolare, il dominio di CD44 responsabile del legame all'acido ialuronico (HABD) sarà espresso in forma ricombinante, sia in forma non marcata che marcata isotopicamente ( $^{15}\text{N}$  e  $^{13}\text{C}$ ), per consentire studi strutturali e d'interazione. Alcune librerie di peptidi o small-molecule saranno sottoposte a screening per identificare potenziali ligandi. Le procedure di screening integreranno tecniche di Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) sia ligand-based che protein-based: i primi, come STD-NMR e WaterLOGSY, verranno utilizzati come saggi di screening primari, mentre i metodi protein-based (HSQC) saranno impiegati per mappare gli epitopi di legame dei ligandi selezionati e, ove possibile, determinare le affinità [3]. I ligandi a maggiore affinità verso CD44 saranno analizzati anche mediante altre tecniche d'interazione, tra cui Surface Plasmon Resonance (SPR), Microscale Thermophoresis (MST) e Fluorescence Polarization (FP), per valutare i parametri cinetici e termodinamici dell'interazione [4].

I ligandi candidati selezionati saranno ulteriormente valutati per il loro impatto funzionale sui processi cellulari mediati da CD44. In particolare, verranno effettuati saggi di migrazione cellulare per analizzare la capacità di questi composti di modulare la motilità cellulare CD44-dipendente, una caratteristica chiave del comportamento metastatico [5].

Combinando approcci strutturali, biofisici e funzionali, questo progetto mira a ottenere ligandi ad alta affinità e selettività verso CD44 come potenziali agenti terapeutici o come probe chimici per studiare il ruolo di CD44 nella biologia del cancro.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Ponta H. et al., *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4(1):33–45.
- [2] Jordan A.R. et al., *Front Immunol.* 2015; 6:182.
- [3] Meyer B., Peters T., *Angew Chem Int Ed.* 2003; 42(8):864–890.
- [4] La Manna S., et al., *Int J Nanomedicine.* 2024; 18(19): 7237–7251.
- [5] Bourguignon L.Y., *Adv Cancer Res.* 2014; 123:255–275.

## **FONDI**

PRIN 2022 Carotenuto  
AIRC-IG Marasco Rif. 27378