

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

Tutor: Prof. Alfonso De Simone, Dipartimento di Farmacia, Università di Napoli Federico II

Co-Tutor: Dott.ssa Alessia Ruggiero, Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, CNR

TITOLO DEL PROGETTO Targeting le isoforme di KRAS nel Cancro

Descrizione del progetto (max 300 parole)

KRAS è l'oncogene più frequentemente mutato nei tumori umani. Le patologie causate da mutazioni di KRAS sono associate a una scarsa risposta ai trattamenti standard. Il gene KRAS codifica per una piccola GTPasi che regola le vie cellulari coinvolte nel segnale di crescita, proliferazione e differenziazione, ed è presente in due varianti di splicing. L'ambizioso obiettivo di questo progetto è generare una caratterizzazione biomolecolare e strutturale completa di KRAS, per chiarire l'effetto delle sue mutazioni patologiche tumorali nelle sue isoforme. In aggiunta, affronteremo l'effetto che gli inibitori molecolari attualmente noti negli studi clinici hanno su diverse varianti di KRAS per stabilire una piattaforma che faciliti la scoperta di farmaci contro questa proteina.

Il progetto avrà un impatto sulla ricerca sul cancro, facendo luce sugli aspetti strutturali fondamentali delle isoforme di KRAS e sul loro coinvolgimento nello sviluppo del cancro. L'impatto di un risultato simile si propagherebbe direttamente nelle applicazioni traslazionali, dove modelli derivati da pazienti (PDX) potranno essere testati specificamente contro le isoforme di KRAS a supporto dello sviluppo di una medicina personalizzata.

BIBLIOGRAFIA

Punekar, S.R., V. Velcheti, B.G. Neel and K.K. Wong, *The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies*. Nat Rev Clin Oncol, 2022. **19**(10): p. 637-655.

Simanshu, D.K., D.V. Nissley and F. McCormick, *RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease*. Cell, 2017. **170**(1): p. 17-33.

Tsai, F.D., M.S. Lopes, M. Zhou, H. Court, O. Ponce, J.J. Fiordalisi, J.J. Gierut, A.D. Cox, K.M. Haigis and M.R. Philips, *K-Ras4A splice variant is widely expressed in cancer and uses a hybrid membrane-targeting motif*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(3): p. 779-84.

Ambrogio, C., J. Kohler, Z.W. Zhou, H. Wang, R. Paranal, J. Li, M. Capelletti, C. Caffarra, S. Li, Q. Lv, S. Gondi, J.C. Hunter, J. Lu, R. Chiarle, D. Santamaria, K.D. Westover and P.A. Janne, *KRAS Dimerization Impacts MEK Inhibitor Sensitivity and Oncogenic Activity of Mutant KRAS*. Cell, 2018. **172**(4): p. 857-868 e15.

FONDI: 000005_AIRC_ID_30556_De_Simone