**DOTTORATO DI RICERCA IN BIOLOGIA CELLULARE E DELLO SVILUPPOProposta di progetto per Dottorato**

**Titolo della ricerca:**"Studio dell’interazione di esosomi ingegnerizzati per l’espressione di antigeni tumorali con cellule dendritiche e macrofagi esprimenti il recettore del mannosio e loro ruolo nell’induzione di una risposta CTL (linfociti T citotossici)

**Supervisore(i)/Docente guida:**Dott.ssa Maria Luisa FIANI

**Tutor interno al collegio:**Prof.ssa Paola Del Porto

**Struttura(e) ospitante(i):**Istituto Superiore di Sanità

**Summary della ricerca (fino 300 parole max)**

Gli esosomi sono nanovescicole secrete costitutivamente da tutte le cellule che rivestono un ruolo fondamentale nella comunicazione cellulare e in particolare nella regolazione della risposta immunitaria. In particolare gli esosomi di origine tumorale contenenti antigeni associati al tumore nativo possono essere efficacemente captate da cellule che presentano l’antigene quali le cellule dendritiche (DC) e i macrofagi per l'elaborazione dell'antigene e la presentazione ai CTL (Cytotoxic T lymphocytes) specifici del tumore. Studi recenti hanno evidenziato che le vescicole esosomiali sono arricchite in oligosaccaridi ad alto contenuto di mannosio che li rende ligandi ideali per il riconoscimento da parte del recettore del mannosio (MR, CD206). Nel presente progetto di ricerca ci si propone di studiare l’interazione di esosomi ingegnerizzati per l’espressione di antigeni tumorali con cellule dell’immunità innata quali macrofagi di tipo M2 e DC immature che esprimono sulla loro superficie il recettore del mannosio (MR, CD206). E’ stato già dimostrato che esosomi ingegnerizzati per l’espressione di antigeni tumorali sono capaci di indurre una risposta CD8+ antigene specifica. Lo scopo di questo progetto è pertanto quello di sezionare i meccanismi di captazione dell'esosoma da parte delle cellule che presentano l'antigene come parametro critico per indurre un'efficace induzione della risposta CTL. Per raggiungere questo scopo utilizzeremo una metodologia innovativa per ottenere esosomi fluorescenti marcati metabolicamente combinata con l'uso di tecniche di ingegneria genetica per produrre esosomi contenenti antigeni tumorali che possono essere tracciati e contati con precisione. La stimolazione di una risposta immunitaria potente e specifica indicherà il trasferimento funzionale di esosomi immunogenici alle cellule che presentano l’antigene. Questo progetto ha la potenzialità di espandere le conoscenze sui meccanismi di interazione fra esosomi e il sistema immunitario.

**Pertinent Publications of the proponent (last 5 years)**

* Fiani, M. L., V. Barreca, M. Sargiacomo, F. Ferrantelli, F. Manfredi and M. Federico (2020). "Exploiting Manipulated Small Extracellular Vesicles to Subvert Immunosuppression at the Tumor Microenvironment through Mannose Receptor/CD206 Targeting." Int J Mol Sci 21(17).
* Raggi, C.; Diociaiuti, M.; Caracciolo, G.; Fratini, F.; Fantozzi, L.; Piccaro, G.; Fecchi, K.; Pizzi, E.; Marano, G.; Ciaffoni, F.; Bravo, E.; Fiani, M. L.; Sargiacomo, M., Caveolin-1 Endows Order in Cholesterol-Rich Detergent Resistant Membranes. Biomolecules 2019, 9 (7).
* Zanetti, C.; Gallina, A.; Fabbri, A.; Parisi, S.; Palermo, A.; Fecchi, K.; Boussadia, Z.; Carollo, M.; Falchi, M.; Pasquini, L.; Fiani, M. L.; Sargiacomo, M., Cell Propagation of Cholera Toxin CTA ADP Ribosylating Factor by Exosome Mediated Transfer. International journal of molecular sciences 2018, 19 (5), 1521.
* Coscia, C.; Parolini, I.; Sanchez, M.; Biffoni, M.; Boussadia, Z.; Zanetti, C.; Fiani, M. L.; Sargiacomo, M., Generation, Quantification, and Tracing of Metabolically Labeled Fluorescent Exosomes. In Lentiviral Vectors and Exosomes as Gene and Protein Delivery Tools, Federico, M., Ed. Springer New York: New York, NY, 2016; pp 217-235.

**References (other citations, if appropriate)**

* Ferrantelli, F., F. Manfredi, C. Chiozzini, P. Leone, A. Giovannelli, E. Olivetta and M. Federico (2021). "Long-Term Antitumor CD8(+) T Cell Immunity Induced by Endogenously Engineered Extracellular Vesicles." Cancers (Basel) 13(9).
* Di Bonito, P., B. Ridolfi, S. Columba-Cabezas, A. Giovannelli, C. Chiozzini, F. Manfredi, S. Anticoli, C. Arenaccio and M. Federico (2015). "HPV-E7 delivered by engineered exosomes elicits a protective CD8(+) T cell-mediated immune response." Viruses 7(3): 1079-1099.{Ferrantelli, 2021 #12568}