

Il cancro orale è, a livello mondiale, tra le più comuni cause di morte correlate al cancro. Tra i vari istotipi, più del 90% è rappresentato dal carcinoma a cellule squamose che coinvolge le mucose della bocca e dell'orofaringe. I linfonodi della zona cervicale sono il sito più comune di metastasi prossimale, mentre quelle distali sono localizzate maggiormente nei polmoni, nel fegato e nelle ossa. E' stato appurato che la formazione delle metastasi in un determinato tessuto non è dovuto ad un processo casuale, bensì ogni tipo di cancro metastatizza preferenzialmente particolari tessuti con microambienti maggiormente favorevoli alla sopravvivenza di quel determinato tipo di cellula cancerosa. Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli passi avanti nella comprensione sempre più fine del cross-talk che s'instaura tra cellule tumorali e microambiente tumorale, e nella formazione di una nicchia pre-metastatica. In questi processi non sono implicati solamente fattori solubili e chemochine, ma anche esosomi rilasciati dalle cellule tumorali, i quali giocano un ruolo cruciale nella formazione delle metastasi. L'obiettivo principale del progetto di ricerca è capire se gli esosomi rilasciati da cellule di carcinoma orale (OSCC) giocano un ruolo centrale nella formazione di una nicchia pre-metastatica. Gli esperimenti saranno condotti con l'utilizzo di linee cellulari umane di carcinoma orale con e senza potenziale invasivo e con potenziale metastatico e verranno isolati i relativi esosomi. Studi *in vivo*, su topi nudi, saranno condotti per testare l'ipotesi che esosomi rilasciati da differenti cellule e con un profilo proteomico diverso, possono selettivamente condizionare siti secondari a diventare nicchie metastatiche. I dati ottenuti da questo progetto potrebbero contribuire a capire gli eventi biologici e molecolari che regolano il processo di formazione delle metastasi e capire il ruolo degli esosomi derivati da cellule di OSCC nella modulazione della formazione della nicchia pre-metastatica. Inoltre questo studio potrebbe contribuire a scoprire una combinazione di proteine candidate come biomarker di tale patologia, al fine di aumentare la specificità e la sensibilità della diagnosi e utilizzare quindi tali dati per lo sviluppo e la personalizzazione dei trattamenti dei pazienti affetti.

#### ENGLISH VERSION:

Globally oral cancer is the eight most common cause of cancer related deaths. Of these oral cancers more than 90% are squamous cell carcinomas arising in the mucous membranes of the mouth and oropharynx. The cervical lymph nodes are the most common sites for regional metastases of oral cancer. Distant metastases from primary cancers of the OSCC occur most commonly in the lungs, liver and bone, too. Although the distribution of metastases may depend on the mechanical force of blood flow, it has been recognized that metastasis is a non-random process, since it is clear that certain types of cancer preferentially metastasize to particular sites, while other types favor other remote organs for metastasis formation. Over the last few years, there has been an increase in the understanding of the cross-talk that occurs between tumor cells and tumor microenvironment, and in literature as shown that not only soluble factors and chemokines have been implicated in the pre-metastatic niche formation, but tumor derived exosomes (TDEs) also play a crucial role in the regulation of metastatic mechanisms. The main objective of my research project is to understand if OSCC derived exosomes have a role in the formation of a pre-metastatic niche. The experimental strategy will be based on the use of human OSCC cell lines with or without invasive potential or with metastatic potential and in isolation of their exosomes. An *in vivo* investigation, using nude mice, will be performed to explore the hypothesis that exosomes with different origins and with different proteomic signature, can selectively condition secondary sites to become remote niches. All data acquired within this project will contribute to understand the biological and molecular events driving the metastatic dissemination of cancer cells and will allow the role of TDEs in the modulation of the pre-metastatic niche formation. Moreover this study could help to discover many biomarker proteins of this pathology and it will provide new knowledge that could accelerate the development of personalized treatment for affected patients.