

12 gennaio

Evasioni indispensabili

Dura tutta la vita, una evasione.

Ogni volta bisogna rifarla.

Benoîte Groult

Per evasione si intende una fuga da un luogo in cui si è rinchiusi. Un *mRNA* una volta penetrato all'interno di una cellula per endocitosi per poter trascrivere deve abbandonare il veicolo che lo ha trasferito, attraversare la membrana dell'endosoma e raggiungere nel citoplasma le piattaforme ribosomiali dell'ospite per essere tradotto. Nel caso del *mRNA* deve tradurre una proteina anti Spike (anticorpo) capace di inattivarla rendendola così stericamente inadatta all'aggancio del Sars-cov-2 ai di agganciare i recettori dell'ospite (ACE2 e proteasi correlate).

Si tratta di una doppia evasione, la prima è un distacco dal vettore lipico e la seconda molto più complessa ed urgente, dall'endosoma in cui è contenuta. L'urgenza è dovuta dall'incombente possibilità che l'endosoma, una volta costituitosi, venga intercettato da una vescicola lisosomiale che fondendosi distruggerebbe per azione litica diretta il suo contenuto mRNA compreso

La fuga endosomiale è pertanto un *punto cruciale* e motivo di grande preoccupazione nello sviluppo di un veicolo efficiente e finalizzato ad applicazioni terapeutiche. I sistemi di rilascio delle nanoparticelle hanno un grande potenziale, ma esiste una criticità nell'escape e del rischio di una degradazione endo / lisosomiale. Una efficiente escape o evasione endosomica garantisce l'efficacia del vaccino.

All'interno dell'*endosoma* è presente un pH pari a 5.6 costantemente mantenuto acido grazie ad una pompa protonica alimentata da ATP, presente nella membrana endosomica. L'ambiente acido ha un ruolo chiave in quanto consente una dissociazione della nanoparticella e quindi la liberazione del mRNA che ha poco tempo per evadere dall'endosoma e per *transcitosi* muoversi libero all'interno della cellula.

Sappiamo che per i vaccini PFEIZER e MODERNA questo avviene, come dimostrato indirettamente dai risultati delle fasi 1 e 2, ma non sappiamo "come" non esistendo attualmente lavori specifici che descrivono i meccanismi molecolari della loro evasione.

Da una mia personale analisi della letteratura ritengo che una possibile spiegazione sia ricostruibile a partire dai lavori del team di **Marco Ruggeri** del Dipartimento di Reumatologia e Ricerca sull'infiammazione, dell'Università di Gothenburg ed in particolare dal lavoro: *Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells*.

Lo figura allegata elaborata (ma non autorizzata) dai lavori del team svedese è un tentativo di spiegazione dell'evasione e quindi del funzionamento dei nostri due vaccini attualmente utilizzati. L'escape si realizzerebbe in 5 step:

1. L'mRNA ed il suo veicolo vengono internalizzati per endocitosi dando luogo alla formazione di un endosoma primario
2. L'acidificazione endosomica consente il distacco del mRNA dal vettore liberando componenti lipidiche specifiche
3. Queste componenti formatesi durante la scissione favorirebbero la fuoriuscita del mRNA
 - 4a. Si attiverebbe un iniziale parziale escape
 - 4b. In equilibrio continuo con gli mRNA endosomici

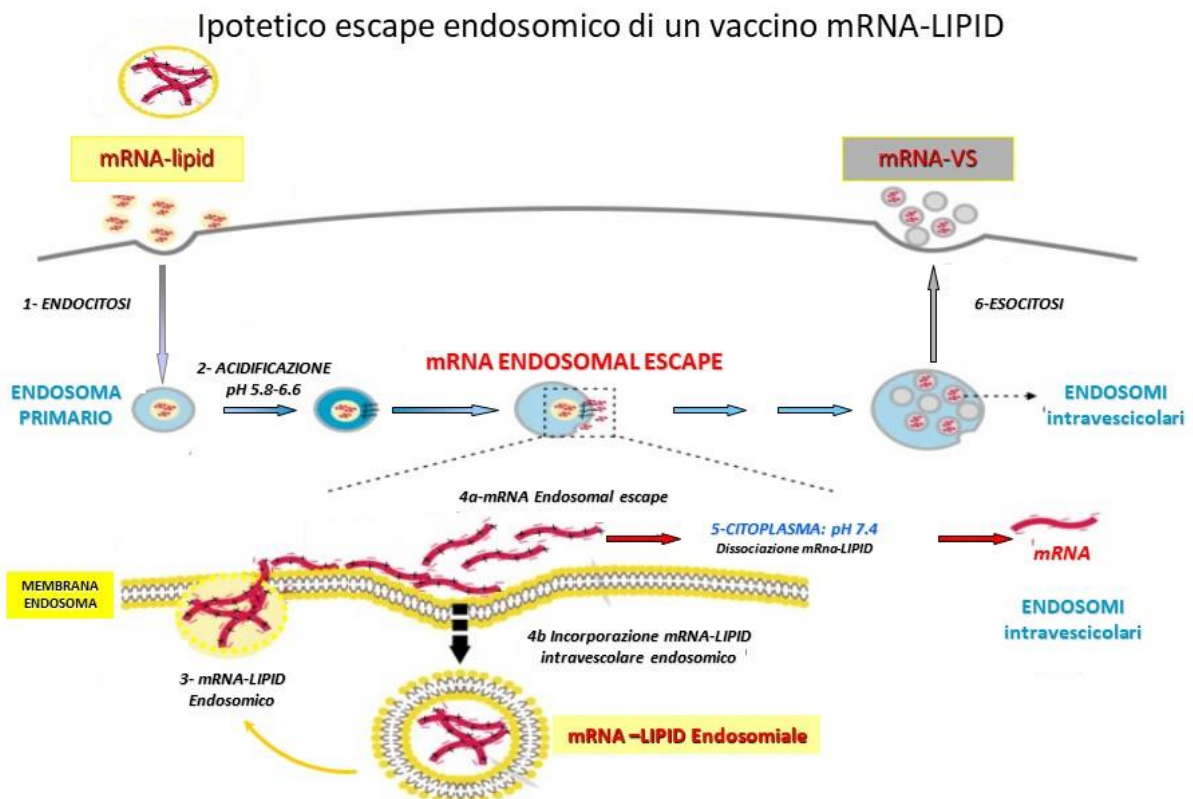
5. Una volta iniziata la fuga il pH citoplasmatico faciliterebbe la liberazione di mRNA free e pertanto traducibili.
6. Una mancata evasione porterebbe alla formazione di endosomi intravesicolari che sfuggendo all'azione lisosomiale potrebbero rilasciare mRNA racchiusi in vescicole secretorie.

Riferimento:

Maugeri M., Nawaz M, Papadimitriou A, Angerfors A, Camponeschi A, Na M, Hölttä M, Skantze P, Johansson S, Sundqvist M, Lindquist J, Kjellman T, Mårtensson IL, Jin T, Sunnerhagen P, Östman S, Lindfors L, Valadi H.

Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells.

Nat Commun. 2019 Sep 24;10(1):4333.



Liberamente modificata e adattata da:

Maugeri M., Nawaz M, Papadimitriou A, Angerfors A, Camponeschi A, Na M, Hölttä M, Skantze P, Johansson S, Sundqvist M, Lindquist J, Kjellman T, Mårtensson IL, Jin T, Sunnerhagen P, Östman S, Lindfors L, Valadi H. Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells. Nat Commun. 2019 Sep 24;10(1):4333.