

13 Gennaio

Interazione “TOR-Lisosomi” per favorire l’escape endosomiale

Cerco sempre di fare ciò che non sono capace di fare,
per imparare come farlo.
(Pablo Picasso)

Nonostante il crescente riconoscimento dell'utilità delle nanoparticelle a base lipidica (LNP) per il rilascio intracellulare di mRNA, l'ingegneria delle particelle è ostacolata da una comprensione insufficiente dei meccanismi che regolano la *fuga endosomiale*, che come abbiamo visto ieri, regola la disponibilità citosolica e del mRNA all'interno del cellula.

Utilizzando una serie di perturbazioni genetiche della via lisosomiale, basate su CRISPR, si è dimostrato che la formazione tardiva di endosomi / lisosomi (LE / Ly) è essenziale per il rilascio del mRNA dal endosoma. I lisosomi forniscono un *hub spaziotemporale* e sono coinvolti nella proliferazione cellulare, nel rilevamento dei nutrienti, intervengono nella biogenesi ribosomiale e la traduzione dell'mRNA attraverso la modulazione del *percorso mTOR* (acronimo di *mammalian target of rapamycin*, bersaglio della rapamicina nei mammiferi) la *protein-chinasi* che fosforilando *serina* e *treonina* che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi proteica e la trascrizione.

Con molta ironia **Yassine el Hiani** del *Department of Physiology and Biophysics, Dalhousie University* ha definito il mTOR signalling : *jack-of-all-trades* (in italiano tuttofare) una figura retorica che fa riferimento a una persona che si diletta in molte abilità, piuttosto che acquisire esperienza specifica.

Tuttavia nell’ottica di favorire il rilascio intracellulare di mRNA dagli endosomi , sono state esaminate oltre 200 molecole bioattive simili a lipidi che attraverso la modulazione del *percorso mTOR* sono state capaci di migliorare o inibire la consegna il rilascio di mRNA mediata da LNP. Sorprendentemente, è risultato che gli antagonisti dei leucotrieni, clinicamente approvati per il trattamento dell'asma e di altre malattie polmonari, facilitano il rilascio di mRNA intracellulare in vitro (oltre 3 volte, $p < 0,005$) e in vivo (oltre 2 volte, $p < 0,005$) .

Riferimento:

El Hiani Y, Egom EE, Dong XP.

mTOR signalling: jack-of-all-trades 1.

Biochem Cell Biol. 2019 Feb;97(1):58-67.

Ramaiah MJ. mTOR inhibition and p53 activation, microRNAs: The possible therapy against pandemic COVID-19. Gene Rep. 2020 Sep;20:100765. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100765. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32835132; PMCID: PMC7324924.

Maiese K. The Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): **Novel Considerations as an Antiviral Treatment**. Curr Neurovasc Res. 2020;17(3):332-337. doi: 10.2174/1567202617666200425205122. PMID: 32334502; PMCID: PMC7541431.