



# UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Corso di laurea triennale in scienze biologiche

Dipartimento di  
scienze della vita  
e dell'ambiente

***Vault RNAs (vtRNAs): Rediscovered non-coding RNAs with diverse physiological and pathological activities***

***Vault RNAs (vtRNAs): la riscoperta di RNA non codificanti con diverse attività fisiologiche e patologiche***

Tesi di laurea di:  
Paulon Manuel

Docente  
referente:  
Professoressa  
Anna La Teana

ANNO  
ACCADEMICO  
2023/22024



REVIEW ARTICLE

# Vault RNAs (vtRNAs): Rediscovered non-coding RNAs with diverse physiological and pathological activities



**Mahsa Aghajani Mir**

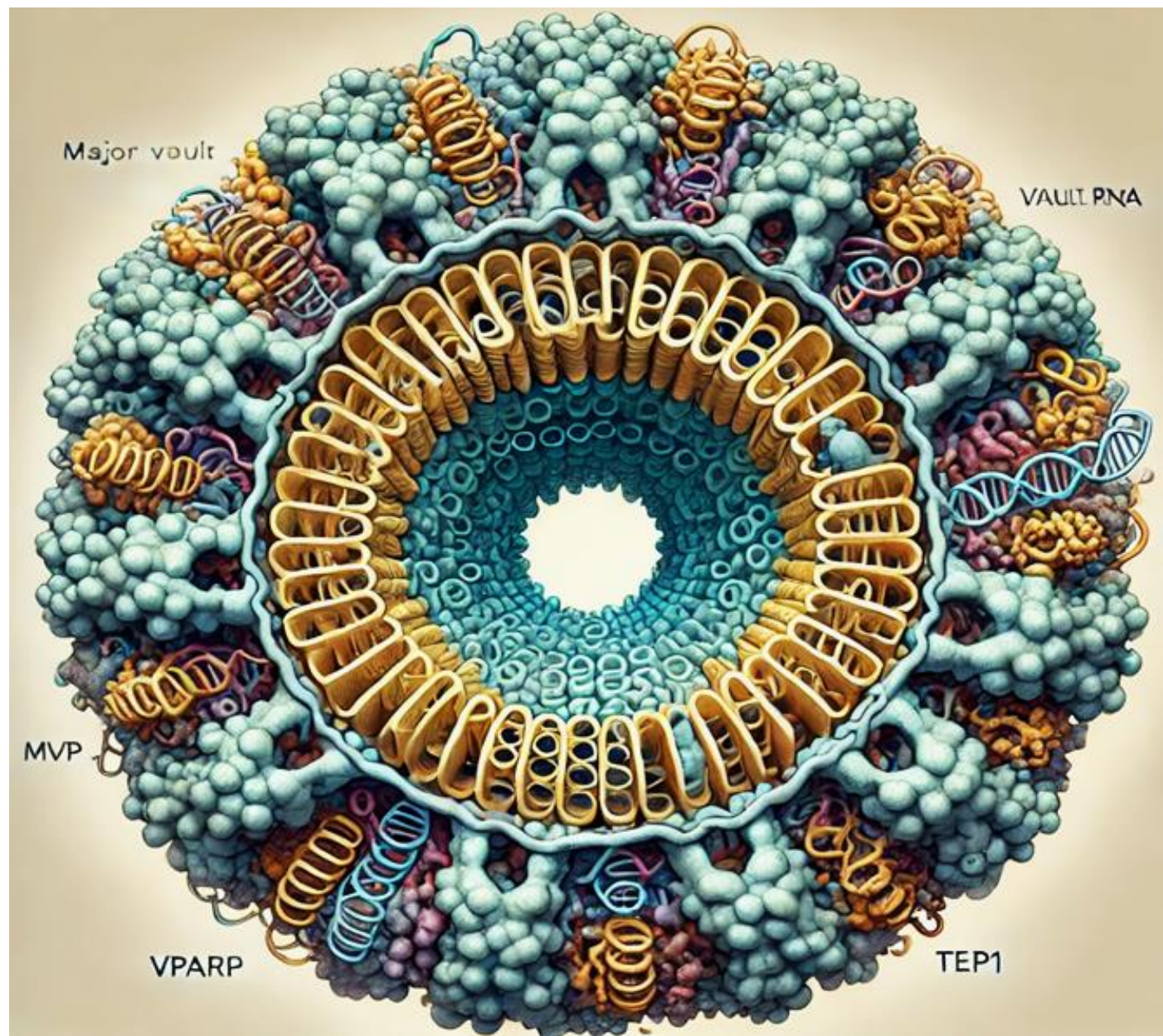
*Deputy of Research and Technology, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol 47176-4774, Iran*

Received 26 July 2022; accepted 16 January 2023  
Available online 23 March 2023

<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.01.014>

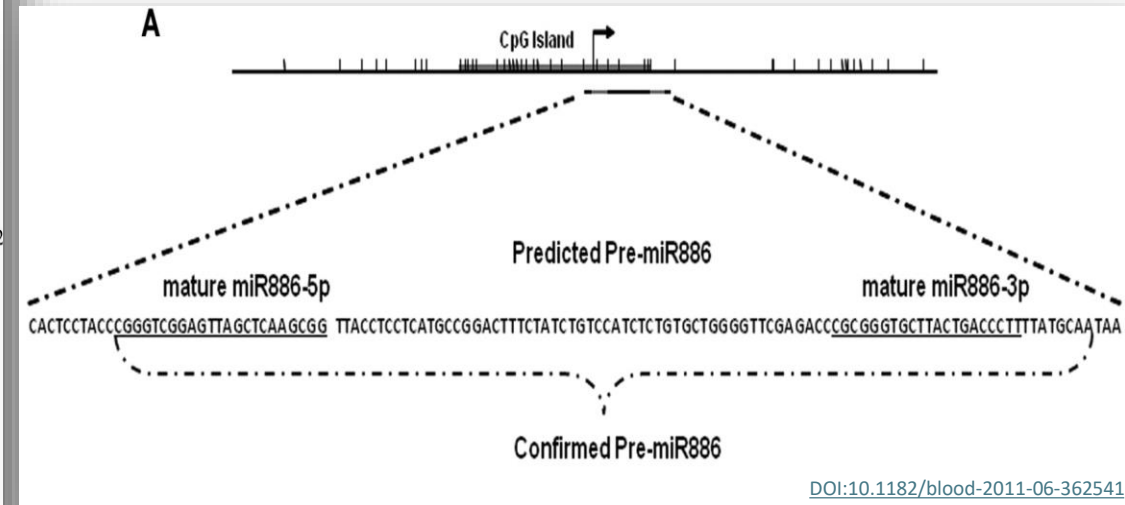
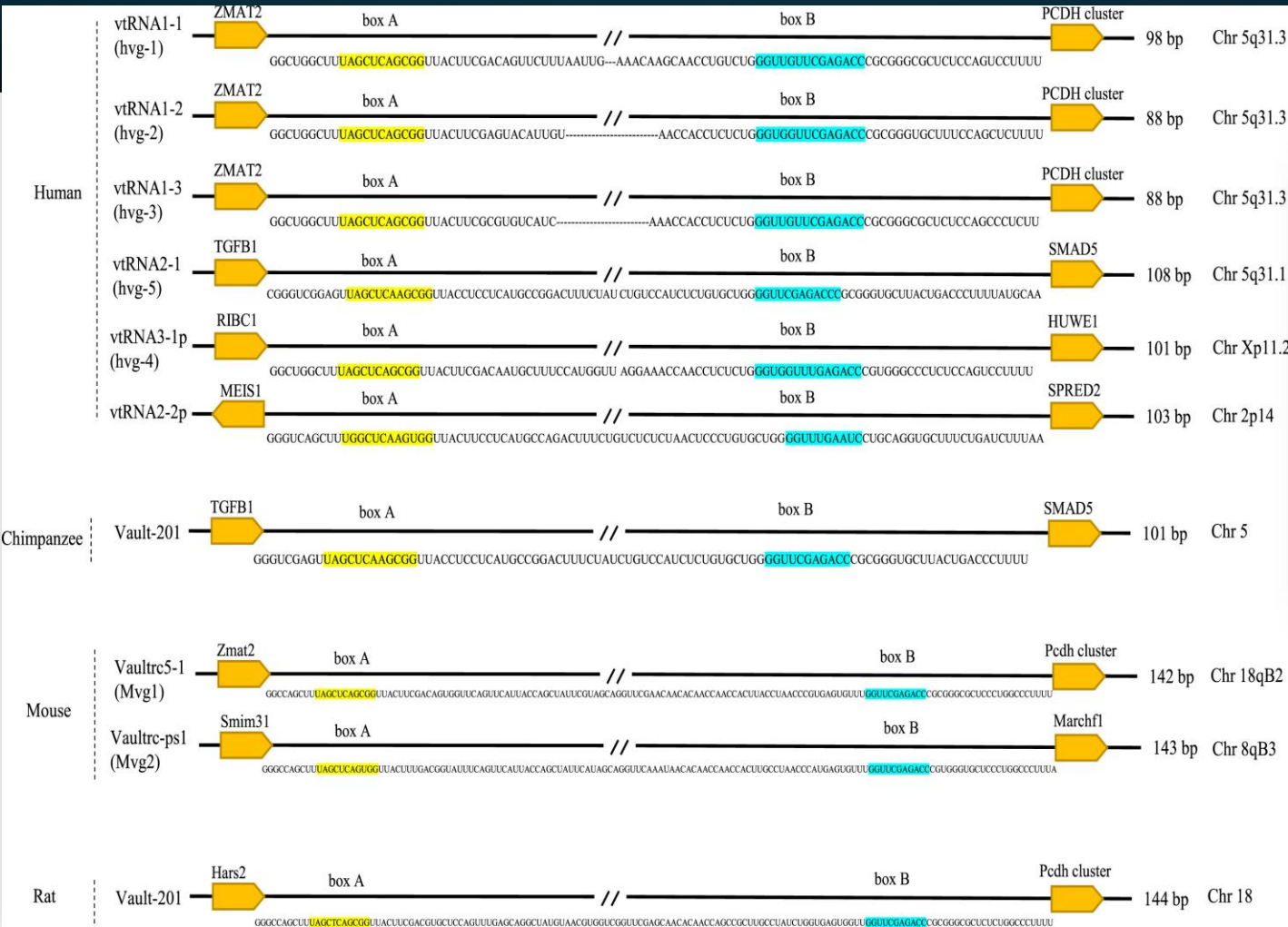
2352-3042/© 2023 The Authors. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co., Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

# COMPONENTI E STRUTTURA DEL COMPLESSO DELLA VOLTA



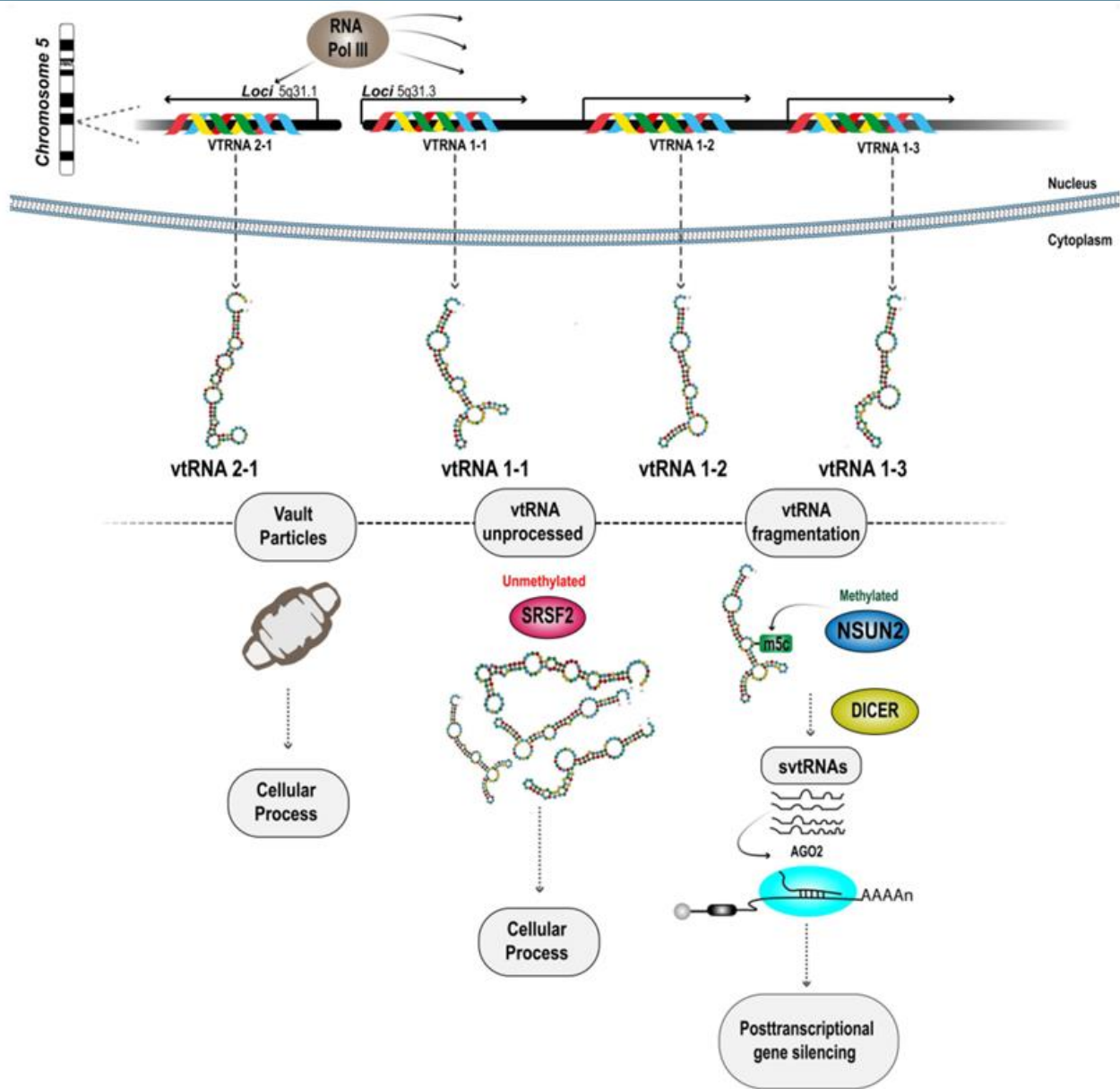
Generato con AI

# • PANORAMICA DELLA LOCALIZZAZIONE E L'EVOLUZIONE DEI vtRNA



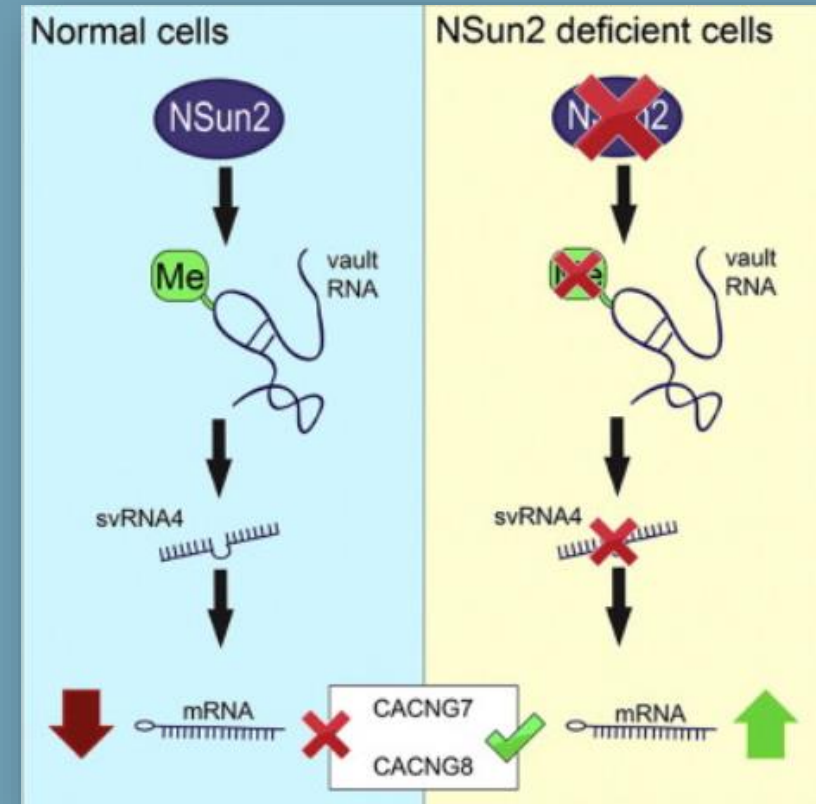
**Mappa e sequenza genomica che mostrano pre-MIR886/VTRNA2-1, i microRNA maturi “MIR886-5p e -3p” e il sito di inizio della trascrizione (TSS)**

# BIOGENESI DEI VAULT



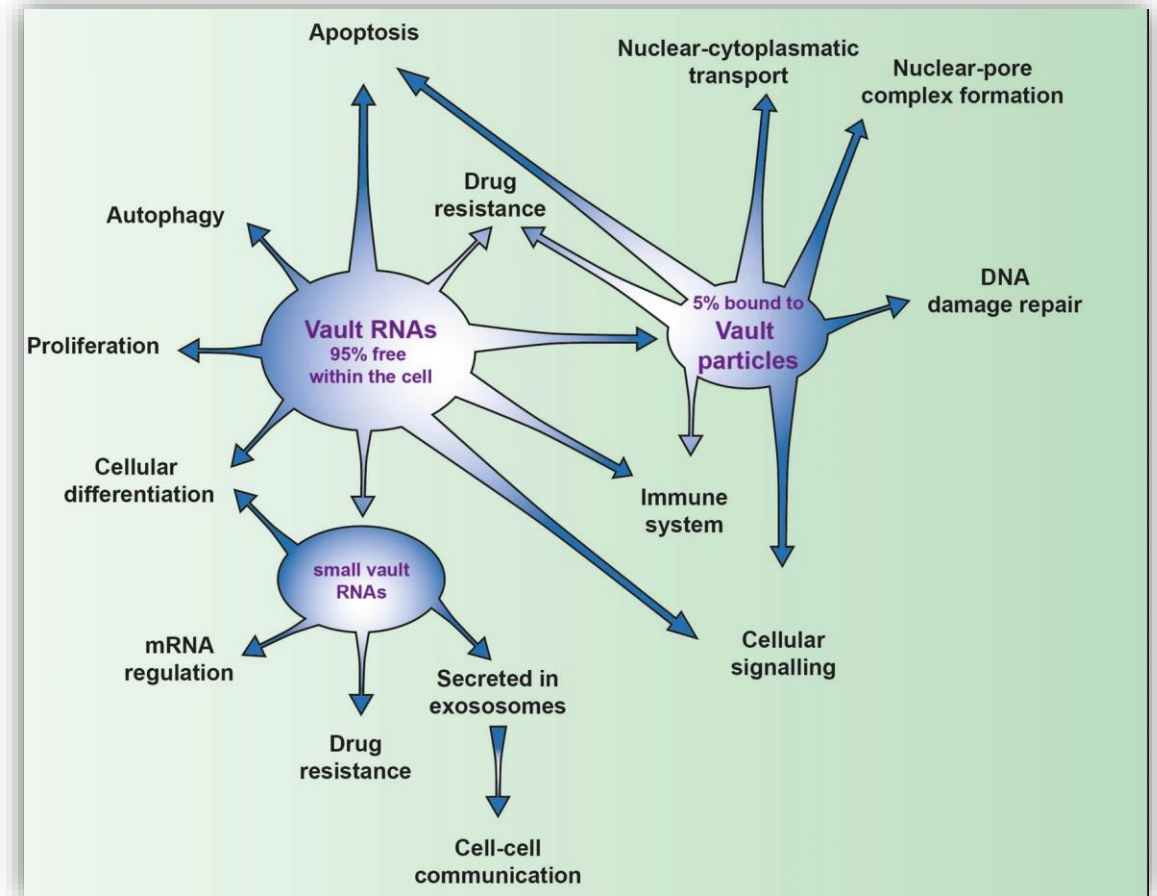
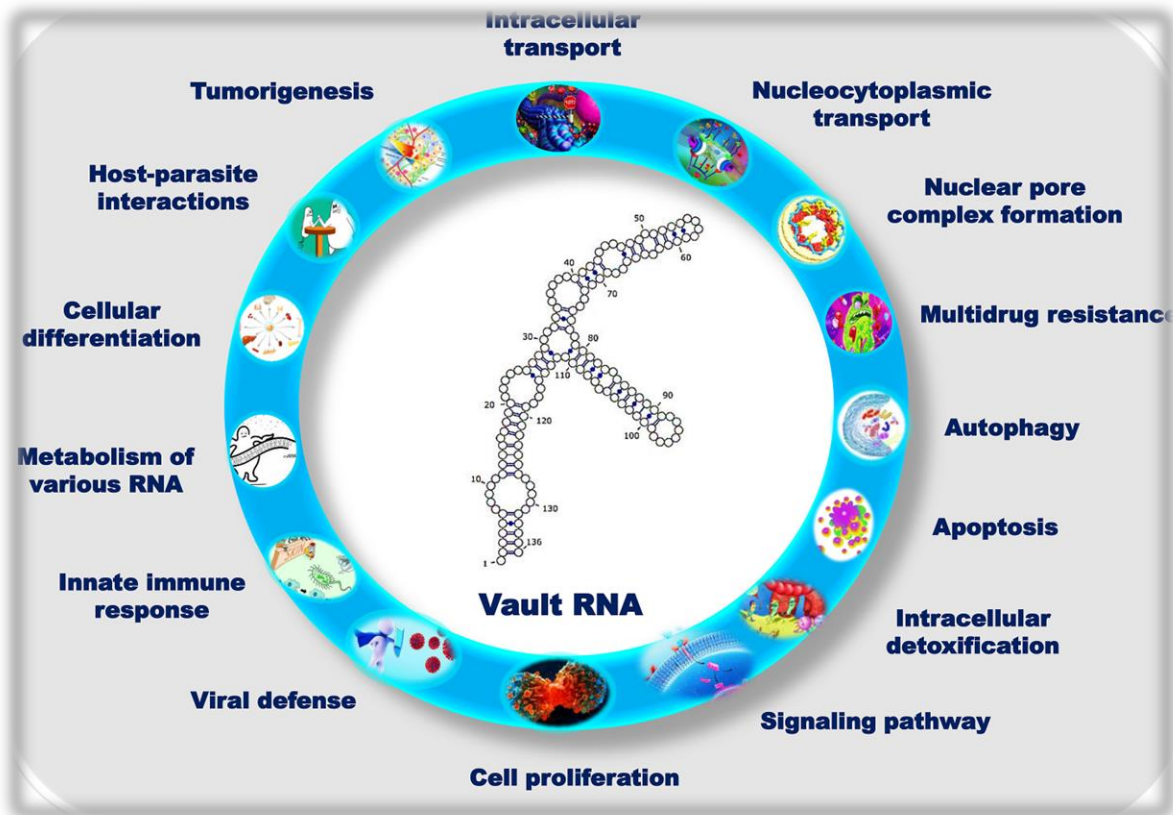
**SFR2:** protegge i vtRNA dalla metilazione facendoli rimanere non processati

**NSUN2:** metilazione m5C nella posizione C69 facilita la frammentazione dei vtRNA

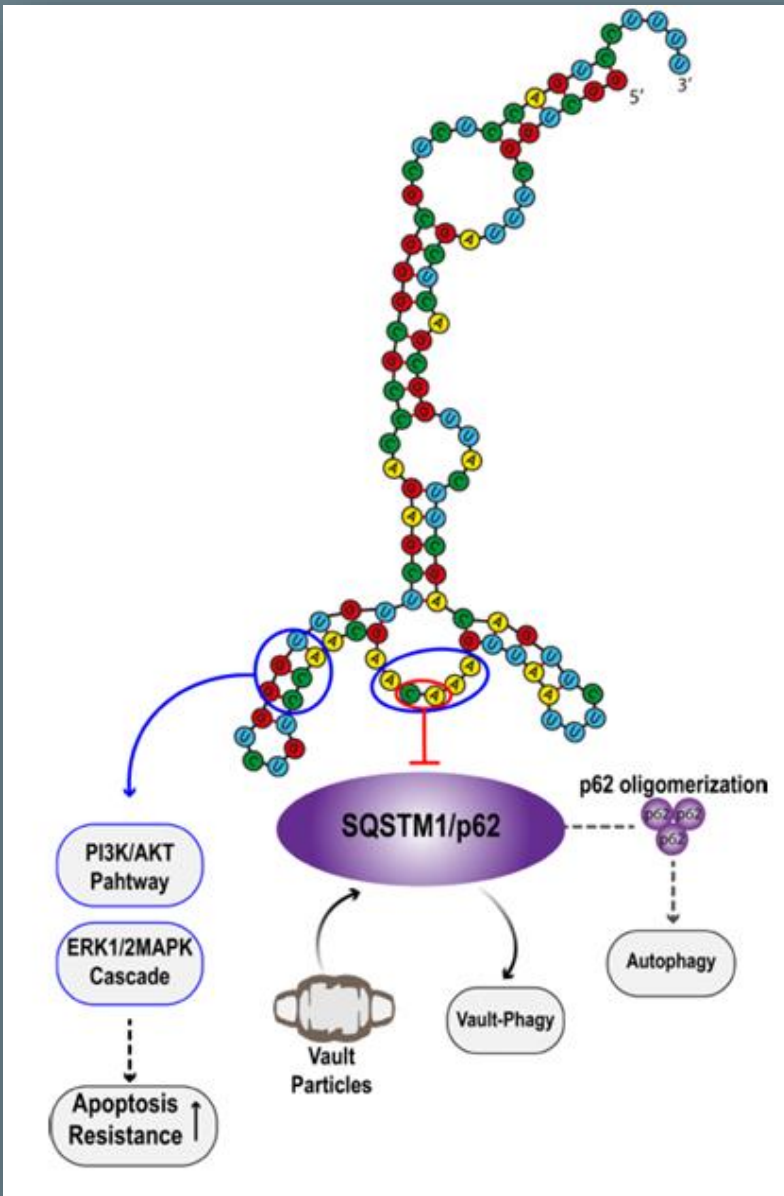


DOI: [org/10.1016/j.celrep.2013.06.029](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.06.029)

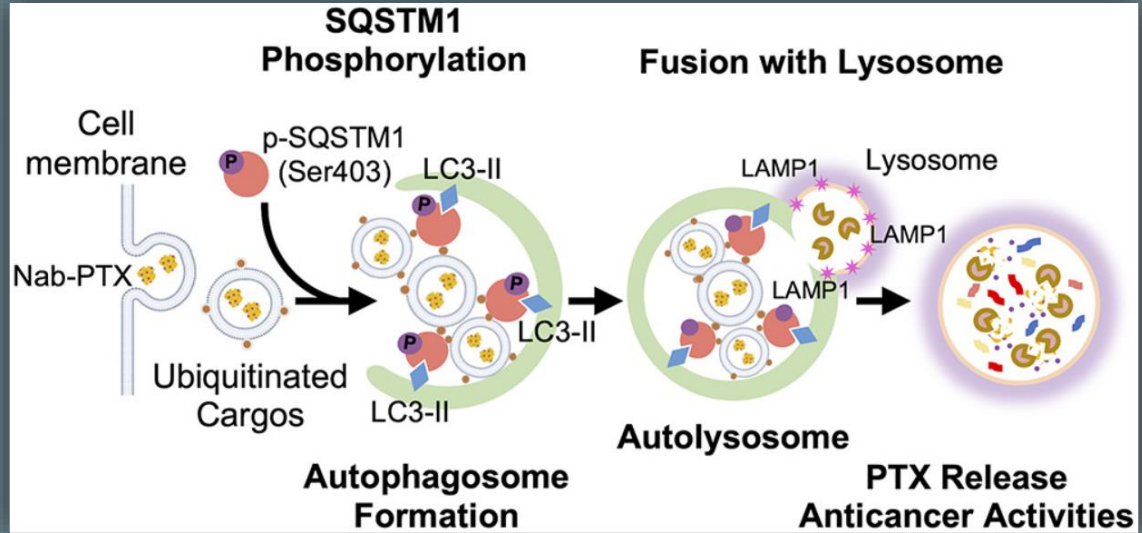
# DINAMICHE CELLULARI GENERALI IN CUI SONO COINVOLTI



• *vtRNA1-1: ruolo nell'autofagia*



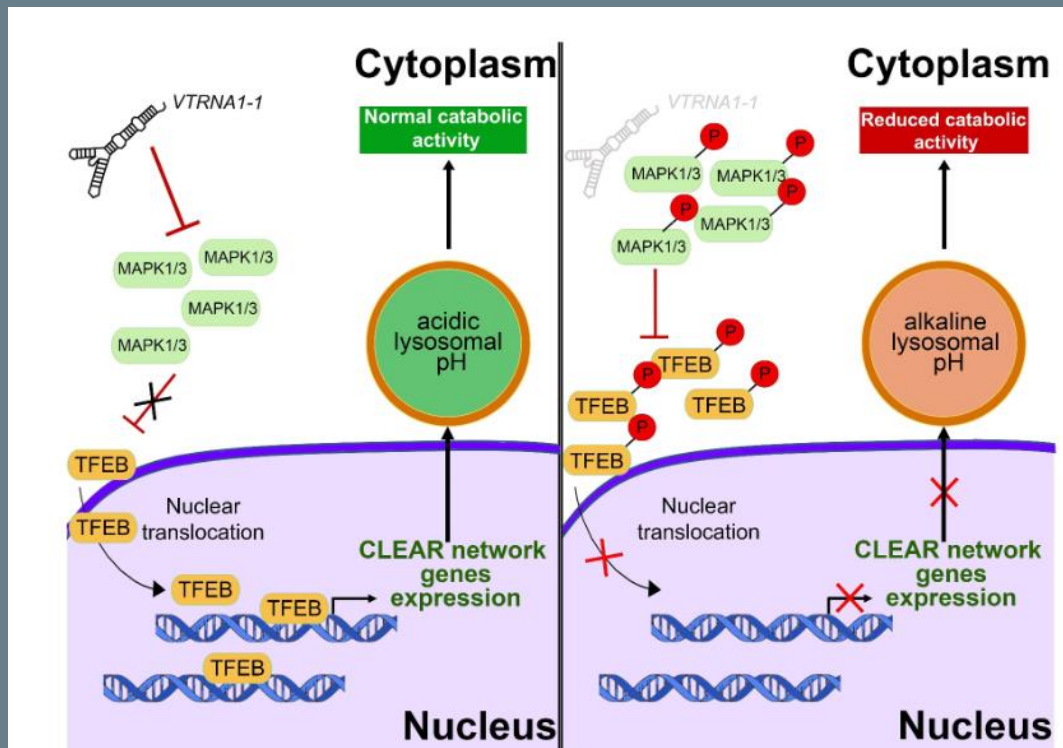
DOI:10.1007/s11033-024-09305-y



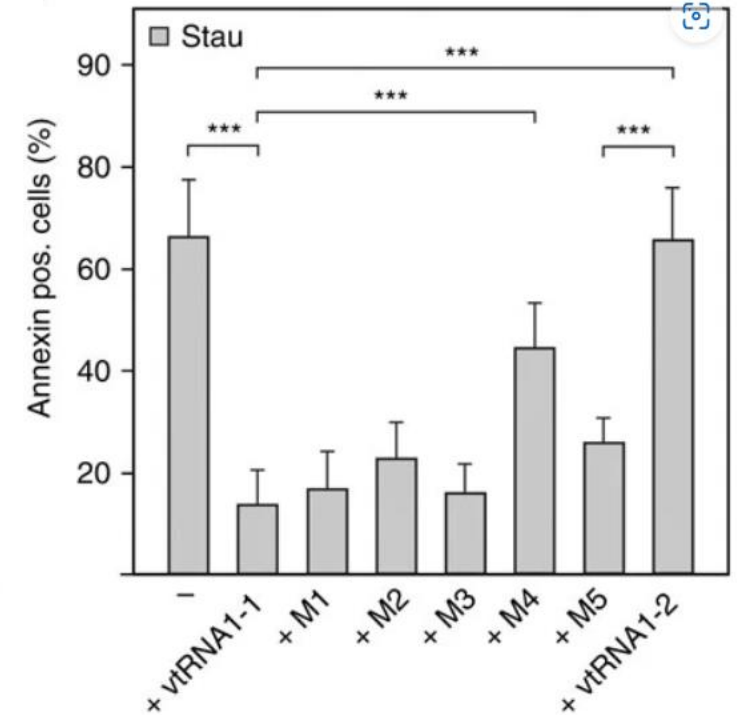
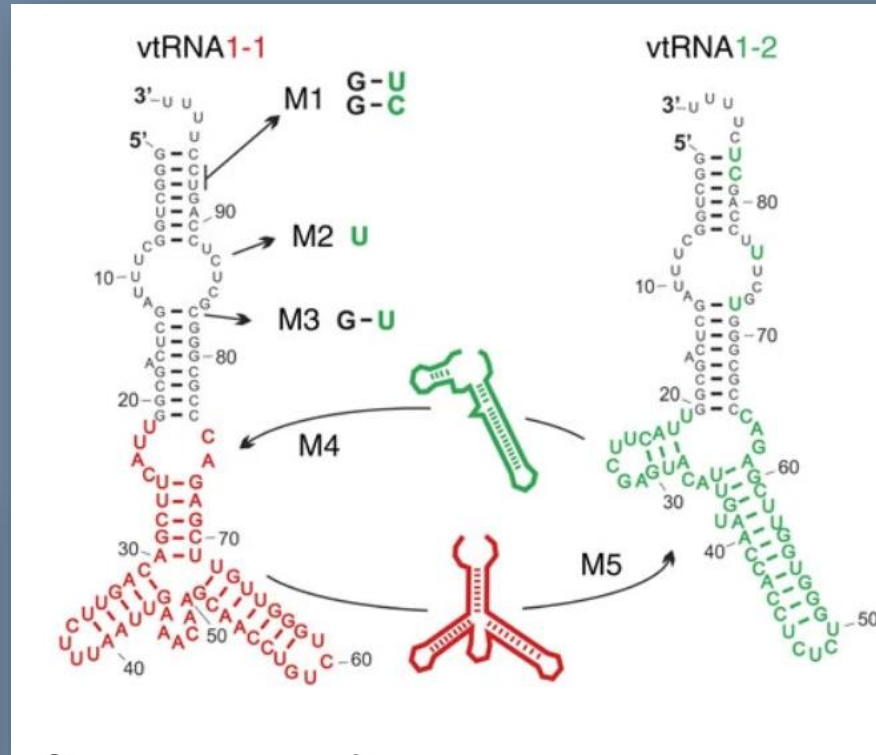
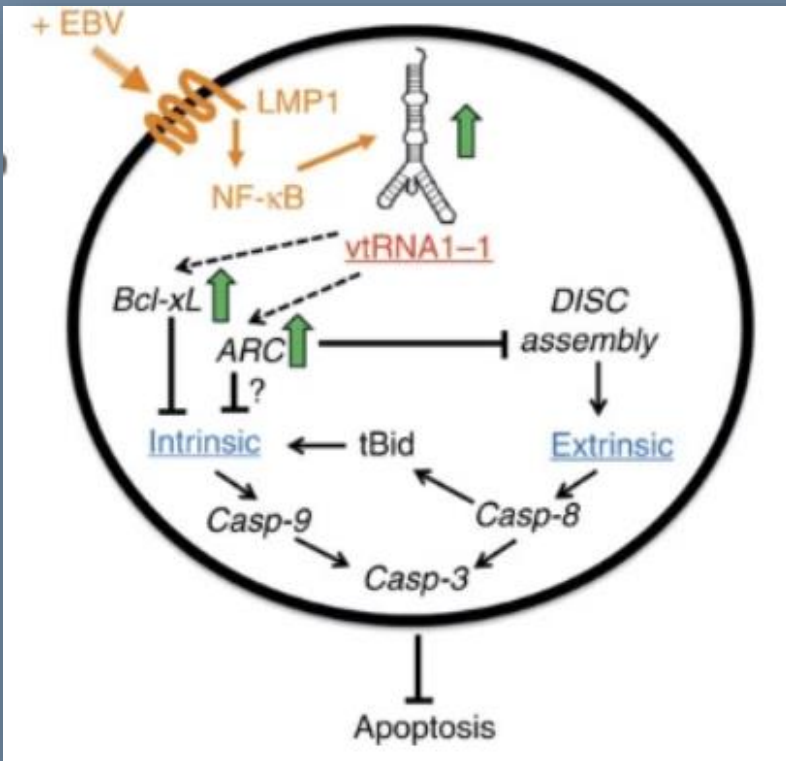
DOI:10.1021/acsnano.3c04739

DOI:10.1080/15548627.2021.1922983

Modello per la regolazione della clearance mediata da lisosoma e autofagia



- *L'espressione ectopica di vtRNA1-1 stimola l'insediamento di EBV*



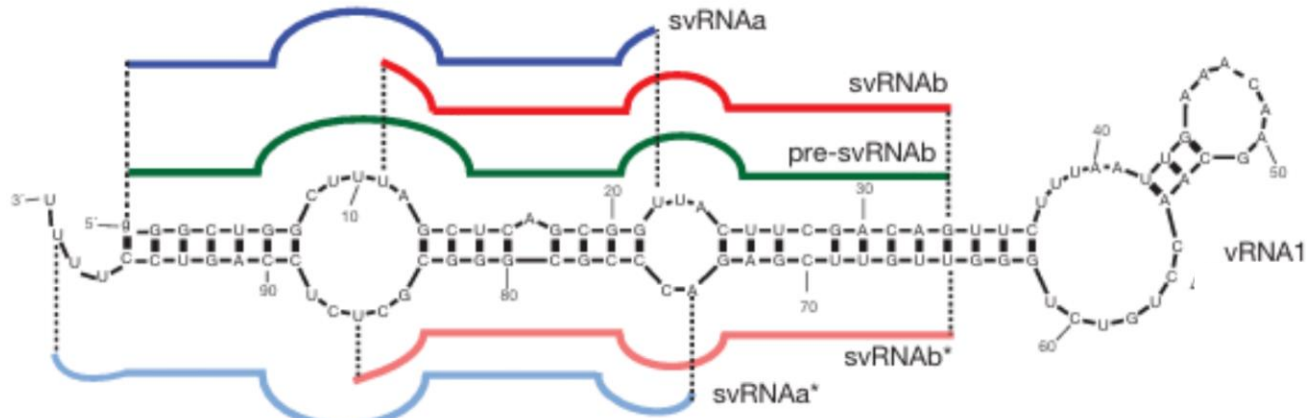
Le analisi mutazionali evidenziano l'importanza del dominio centrale di vtRNA1-1 per la resistenza all'apoptosi.

DOI:10.1038/ncomms8030

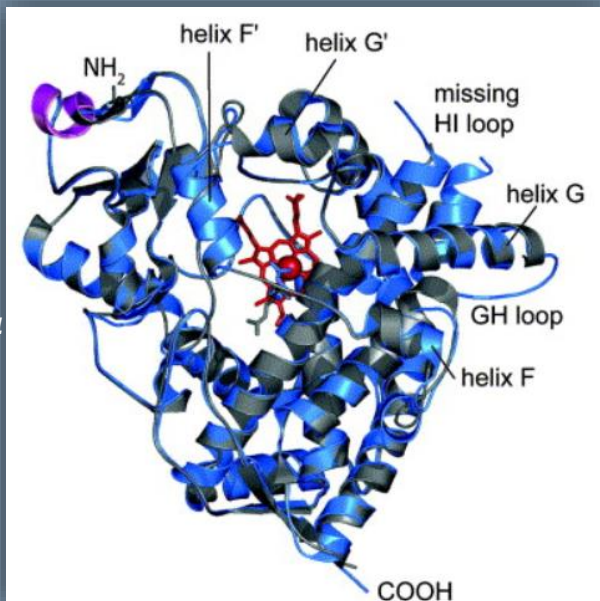


# svtRNA<sub>Ab</sub>-CYT34A : Resistenza al multifarmaco

Posizioni degli svRNA nella struttura secondaria predetta di vRNA

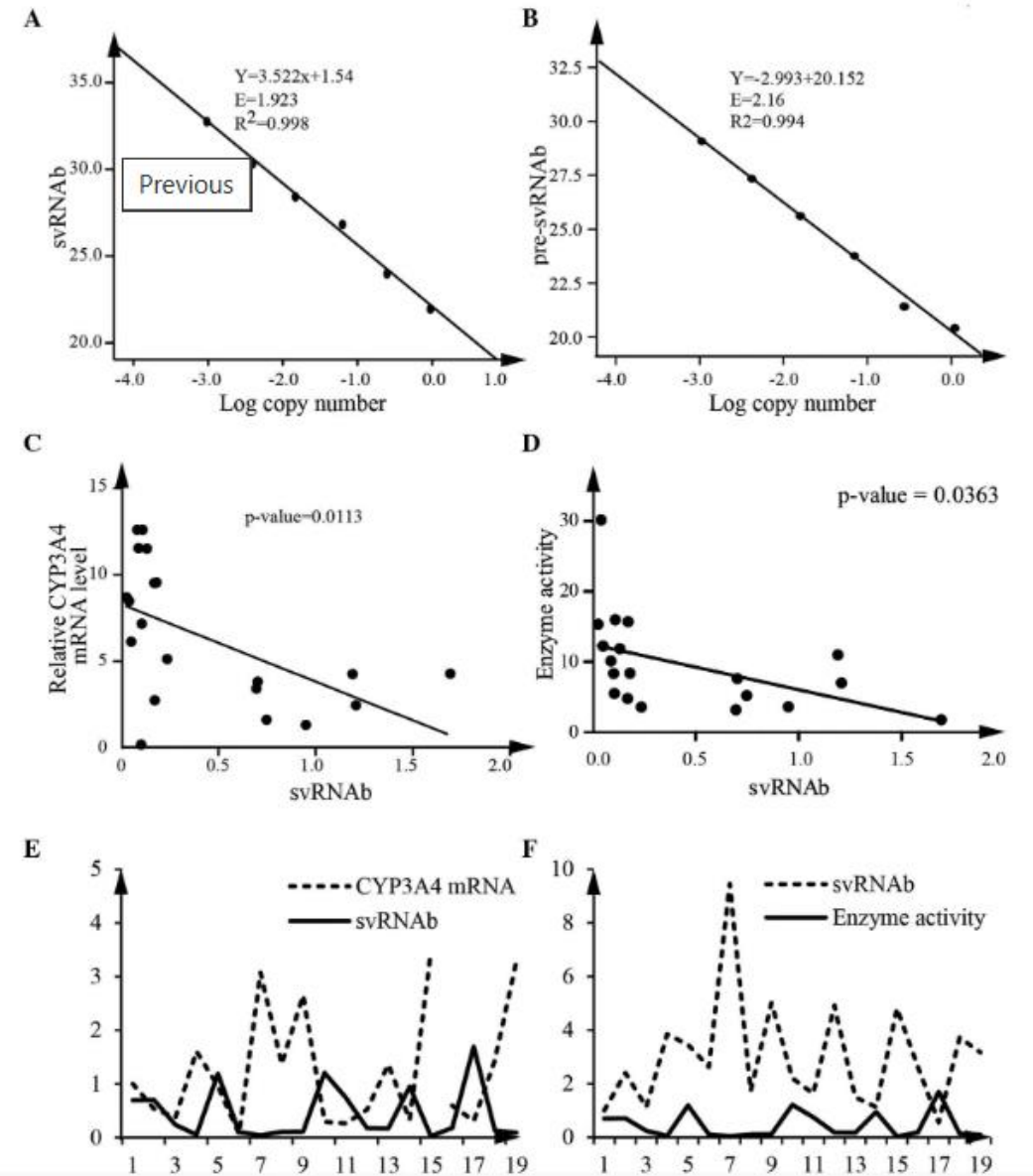


DOI: 10.1038/ncb1972



Struttura 3D del Citocromo P450 3A4

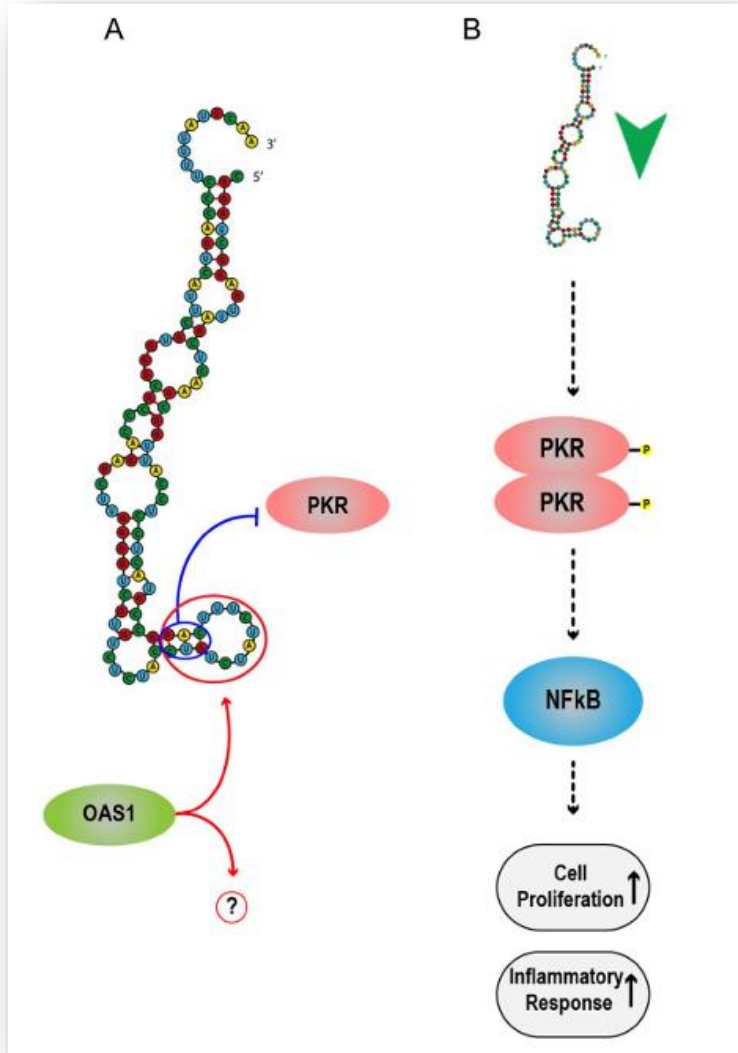
DOI: 10.1016/j.tibs.2004.11.004



Stabilimento di metodi per quantificare svRNA<sub>Ab</sub> e analisi delle correlazioni di Spearman tra mRNA di CYP3A4 e svRNA<sub>Ab</sub>

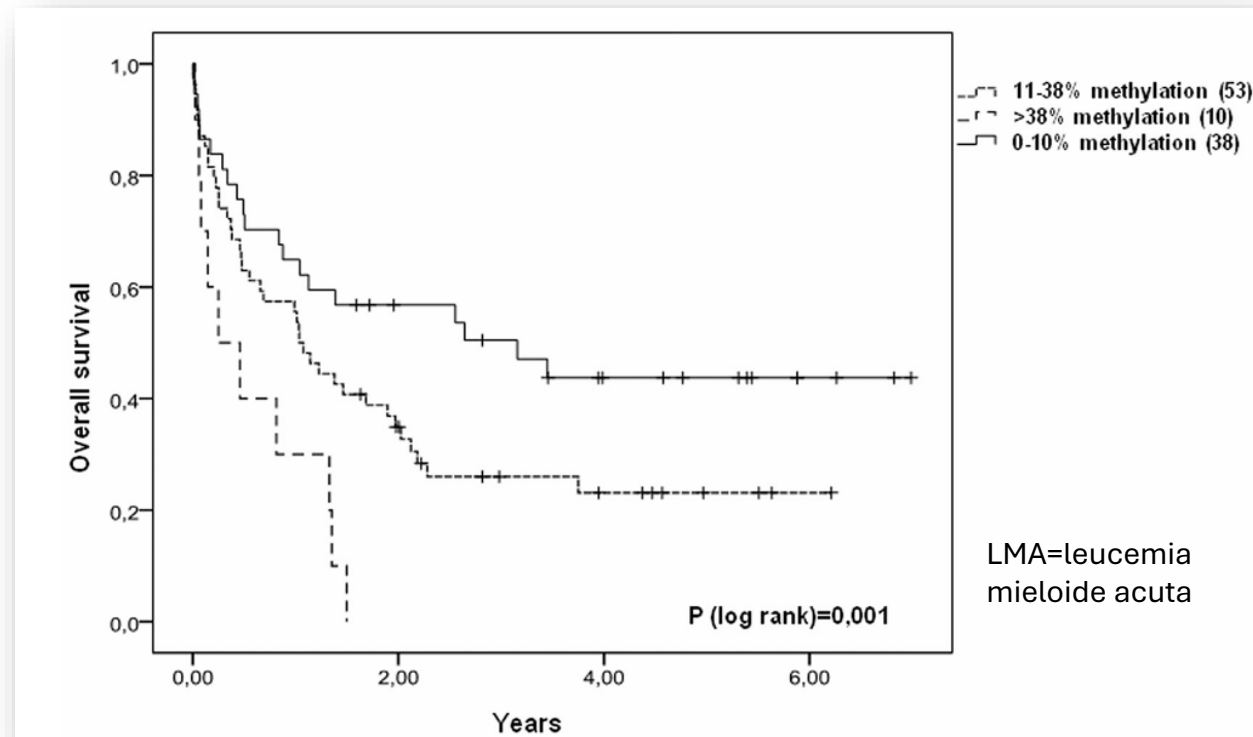
DOI:10.3892/mmr.2016.5228

# vtRNA2-1: il protagonista dell'interazione con le proteine dell'immunità innata



- ➔ sotto-regolazione di vtRNA 2-1
- ◆ I nucleotidi critici per il riconoscimento di OAS1
- ◆ nucleotidi essenziali per le interazioni di PKR

La sopravvivenza globale dei pazienti con LMA corrisponde al livello di metilazione di VTRNA2-1

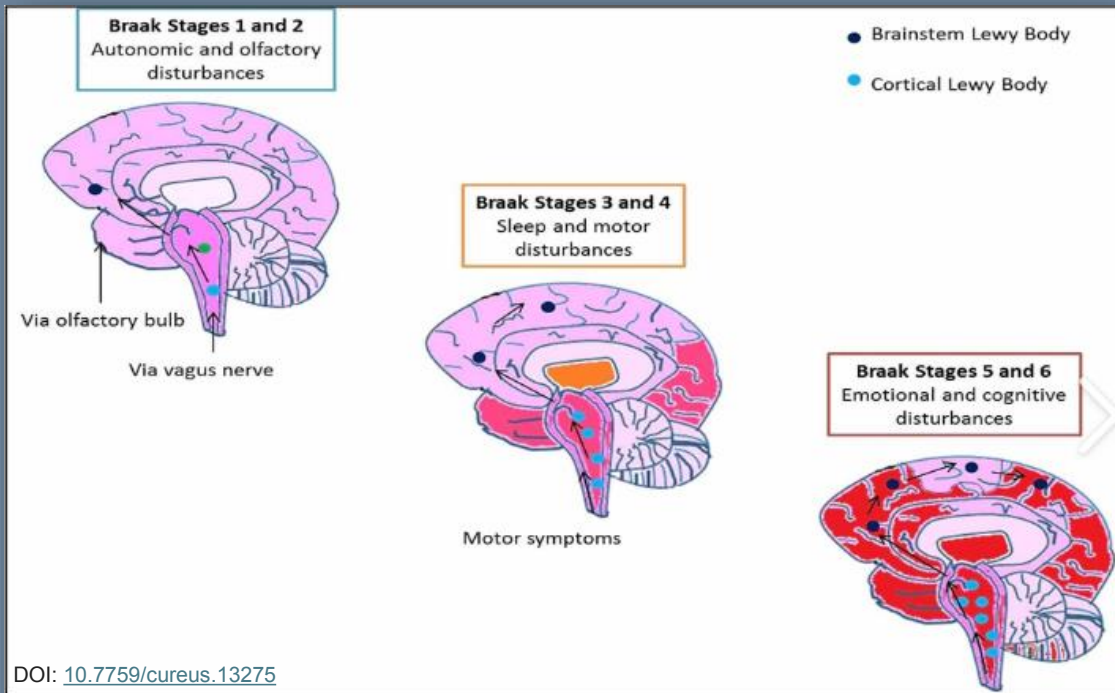


# *svtRNA2-1a: un frammento di vtRNA2-1 associato alla malattia di Parkinson*

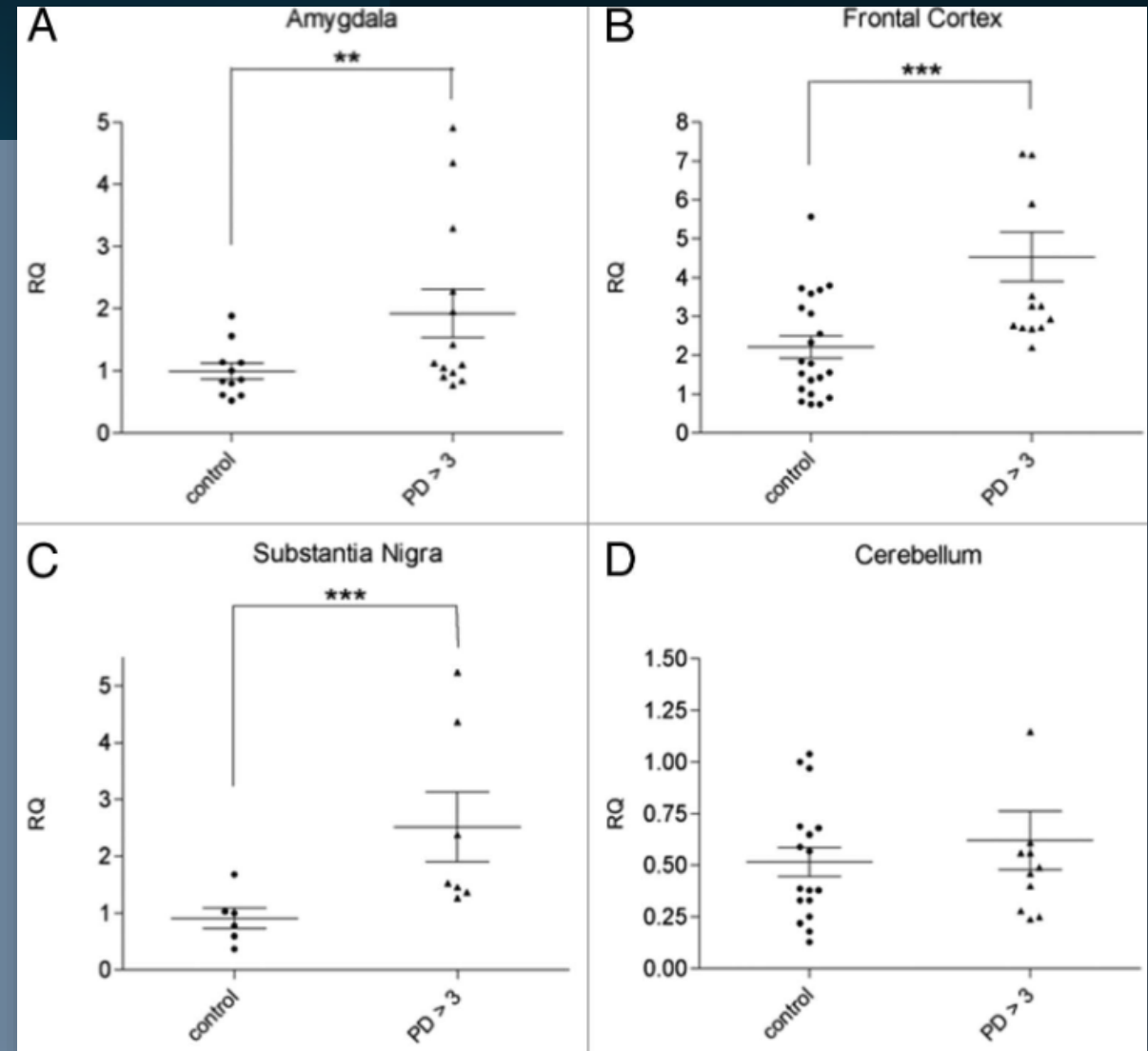
Struttura svtRNA2-1a



DOI:10.4161/rna.24813



DOI: 10.7759/cureus.13275



[Espressione dei livelli di svtRNA2-1 in diverse regioni del cervello confrontato con individuo di controllo e stadi motori del PD>3]

DOI:10.4161/rna.24813

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

*La maggior parte delle attuali conoscenze sulle loro funzioni si concentra sulle infezioni virali e sul cancro.*

*La relazione tra vtRNA e i macchinari cellulari richiede ulteriori indagini, anche per il fatto che il loro ruolo è associato alle particelle ribonucleoproteiche della volta la cui funzione non è ancora ben compresa.*

*I dettagli sull'entità, il ruolo e il loro meccanismo d'azione in condizioni patologiche, può essere di fondamentale importanza per nuovi approcci terapeutici e nuove strategie diagnostiche basate sull'RNA anche se i risultati ad oggi sono ancora limitati.*



## BIBLIOGRAFIA

---

- Avila-Bonilla, R.G., Martínez-Montero, J.P. Crosstalk tra RNA della cripta e immunità innata. *Mol Biol Rep* 51, 387 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09305-y>
- Miñones-Moyano E, Friedländer MR, Pallares J, Kagerbauer B, Porta S, Escaramís G, Ferrer I, Estivill X, Martí E (2013) Upregulation of a small vault RNA (svtRNA2-1a) is an early event in Parkinson disease and induces neuronal dysfunction. *RNA Biol* 10(7):1093–1106. <https://doi.org/10.4161/rna.2481>
- Mahsa Aghajani Mir, Vault RNAs (vtRNAs): Rediscovered non-coding RNAs with diverse physiological and pathological activities, *Genes & Diseases*, Volume 11, Issue 2, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.01.014>.
- Shobbir Hussain,1 Abdulrahim A. Sajini,1 Sandra Blanco,1 Sabine Dietmann,1 Patrick Lombard,1 Yoichiro Sugimoto,2 Maike Paramor,1 Joseph G. Gleeson,3 Duncan T. Odom,4 Jernej Ule,2,5,\* and Michaela Frye1,\* NSun2-Mediated Cytosine-5 Methylation of Vault Noncoding RNA Determines Its Processing into Regulatory Small RNAs, *Cell Reports* 4, 255–261, July 25, 2013 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.06.029>
- Persson, H., Kvist, A., Vallon-Christersson, J. *et al.* L'RNA non codificante della particella di volta legata alla resistenza multifarmaco codifica più piccoli RNA regolatori. *Nat Cell Biol* 11, 1268–1271 (2009). <https://doi.org/10.1038/ncb1972>.
- . Amort, Melanie & Nachbauer, Birgit & Tuzlak, Selma & Kieser, Arnd & Schepers, Aloys & Villunger, Andreas & Polacek, Norbert. (2015). Expression of the vault RNA protects cells from undergoing apoptosis. *Nature Communications*. 6. 7030.
- Yu-Wei Lin Enhancing Efficacy of Albumin-Bound Paclitaxel for Human Lung and Colorectal Cancers through Autophagy Receptor Sequestosome 1 (SQSTM1)/p62-Mediated Nanodrug Delivery and Cancer therapy *et al.* 3. *ACS Nano* 2023 17 (19), 19033-19051 DOI: 10.1021/acsnano.3c04739
- Kumaresan M, Khan S (11 febbraio 2021) Spettro dei sintomi non motori nella malattia di Parkinson . *Cureus* 13(2): e13275. DOI:10.7759/cureus.13275
- Treppendahl MB *et al.* Allelic methylation levels of the noncoding VTRNA2-1 located on chromosome 5q31.1 predict outcome in AML. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):206-16. doi: 10.1182/blood-2011-06-362541. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):5104. Möllgaard, Lars [corrected to Möllgård, Lars]. PMID: 22058117; PMCID: PMC3251229.
- Meng, C., Wei, Z., Zhang, Y., Yan, L., He, H., Zhang, L., Xing, Q."Regulation of cytochrome P450 3A4 by small vault RNA derived from the non-coding vault RNA1 of multidrug resistance-linked vault particle". *Molecular Medicine Reports* 14, no. 1 (2016): 387-393. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5228>.

## RIASSUNTO ESTESO

I vault RNA (vRNA) sono una classe di piccoli RNA non codificanti di circa 90-140 nucleotidi che fanno parte di grandi complessi citoplasmatici chiamati vaults, strutture altamente conservate tra gli eucarioti. Questi complessi sono ancora poco conosciuti, ma si ritiene che siano coinvolti in numerosi processi cellulari. vengono trascritti dalla RNA polimerasi III a partire da geni specifici che codificano per questi piccoli RNA non codificanti.

La trascrizione dei vtRNA produce trascritti primari che subiscono una maturazione.

Dopo la loro sintesi, i vtRNA si associano alle MVP e ad altre proteine del vault per formare il complesso vault maturo, che viene trasportato nel citoplasma. Sono coinvolti in processi come il trasporto molecolare, la morte cellulare programmata, l'autofagia e la modulazione dell'attività immunitaria. Si pensa che possano agire come regolatori in questi processi, potenzialmente influenzando la stabilità dell'RNA messaggero e la risposta a segnali di stress. Inoltre, sembrano mostrare resistenza ai farmaci chemioterapici. Le cellule tumorali spesso sovraesprimono i vault, suggerendo che possano avere un ruolo nella protezione della cellula dal danno indotto dai farmaci,

riducendone l'efficacia e rendendo i tumori più difficili da trattare. Un esempio è, in cui i livelli elevati di MVP sono stati associati a una prognosi peggiore. Sono anche associati a malattie neurodegenerative. Anche se le prove sono limitate, alcuni studi suggeriscono che anomalie nelle particelle del vault e nei vtRNA possano contribuire a malattie come il morbo di parkinson e altre patologie neurodegenerative, probabilmente attraverso la modulazione dello stress cellulare e dell'omeostasi proteica. I vault RNA hanno quindi un ruolo emergente in diverse funzioni cellulari e malattie. La loro implicazione in patologie come il cancro e le malattie neurodegenerative li rende un target interessante per future ricerche terapeutiche. Tuttavia, molti dettagli sui loro meccanismi d'azione e la loro precisa funzione rimangono ancora da chiarire.