Azione integrata di neurotrasmettitori sulla crescita neuritica e fattori di trascrizione coinvolti

Giancarlo POIANA, Tonino ANELLI, Silvia CARDARELLI, Stefano BIAGIONI

Lo sviluppo del sistema nervoso è un processo regolato da fattori e segnali intrinseci ed estrinseci. Fra questi ultimi anche i neurotrasmettitori svolgono funzioni importanti nello sviluppo embrionale; in particolare l'acetilcolina e la serotonina, oltre al loro ruolo classico svolto nella neurotrasmissione nell'adulto, possono contribuire a regolare la crescita neuritica nella neurogenesi. L'acetilcolina può sia indurre che inibire la crescita neuritica, e ciò sembra dipendere dal tipo di neuroni, dal loro grado di differenziamento e dai sottotipi recettoriali per l'acetilcolina che vengono espressi sulla superficie cellulare. Anche per la serotonina è stata dimostrata un'azione, in questo caso inibitoria, sulla crescita neuritica in specifiche popolazioni di neuroni.

Abbiamo dimostrato che l'acetilcolina può attivare il fattore di trascrizione EGR-1, e che questo ha un ruolo nella crescita neuritica, inoltre la stimolazione dei recettori muscarinici diminuisce i livelli del repressore di geni neuronali REST. La trasfezione delle cellule di neuroblastoma murino N18TG2 con il gene per la colina acetiltransferasi attiva, attraverso la biosintesi dell'acetilcolina, una serie di risposte cellulari che consistono nella comparsa di rilascio spontaneo ed evocato di acetilcolina, nell'aumento di crescita neuritica e nell'incremento dell'espressione di diversi marcatori del differenziamento neuronale: sinapsina I, trasportatore ad alta affinità della colina, canali per il sodio voltaggio-dipendenti. Abbiamo trasfettato queste cellule con costrutti per recettori per la serotonina di due sottotipi: 5HT-1A e 5-HT2B per studiare il ruolo combinato di acetilcolina e serotonina sulla crescita neuritica. La stimolazione serotoninergica attraverso il recettore 5HT-1A inibisce la crescita neuritica, ma tale inbizione viene rimossa dalla co-stimolazione con l'acetilcolina. La stimolazione del recettore 5HT-2B invece non modifica la crescita neuritica. I livelli di EGR-1 sono regolati nelle cellule trasfettate con 5HT-1A: diminuiscono dopo stimolazione del recettore e sono aumentati dalla stimolazione dei recettori colinergici.

In conclusione i due neurotrasmettitori possono agire in maniera combinata sulla crescita neuritica: in particolare l'acetilcolina è in grado di bloccare l'inibizione operata dalla serotonina. Questi risultati dimostrano, inoltre, che EGR-1 è coinvolto nella regolazione della crescita neuritica, da parte di acetilcolina e serotonina, nel corso dello sviluppo neuronale.

Bibliografia:

Salani M., Anelli T., Augusti Tocco G., Lucarini E., Mozzetta C., Poiana G., Tata A.M. and Biagioni S. (2009) Acetylcholine-induced neuronal differentiation: muscarinic receptor activation regulates EGR-1 and REST expression in neuroblastoma cells. J. Neurochem. 108, 821-834.

Anelli T, Cardarelli S., Ori M., Nardi I., Poiana G. and Biagioni S. (2011) 5-HT1A and 5-HT2B serotonin receptors in neurite outgrowth: involvement of EGR-1, Mol. Cell. Neurosci. (submitted)