

| | |
|-------------------------|--|
| 1. Record Nr. | TD18002278 |
| Autore | F.M. Fasoli |
| Titolo | RECETTORI COLINERGICI NICOTINICI NEURONALI E NON-NEURONALI: ANALISI DEGLI EFFETTI DEL TRATTAMENTO CRONICO CON NICOTINA IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE E PATOLOGICHE [Tesi di dottorato] |
| Editore | Università degli Studi di Milano, 2016-01-11 |
| Lingua di pubblicazione | Italiano |
| Formato | Tesi di dottorato |
| Livello bibliografico | Monografia |
| Note | diritti: info:eu-repo/semantics/openAccess In relazione con info:eu-repo/semantics/altIdentifier/hdl/2434/347546 |
| Sommario | <p>I nAChRs sono largamente espressi nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP), dove funzionano come i classici canali ionici attivati da ligando, facilitando l'ingresso di calcio e promuovendo il rilascio di neurotrasmettitori. L'esposizione cronica alla nicotina, agonista che mima l'azione del ligando endogeno acetilcolina e componente additiva presente nel tabacco, determina una serie di adattamenti cellulari, che sono responsabili dell'instaurarsi della dipendenza da fumo di sigaretta e degli effetti neurobiologici e fisiologici ad essa associati. L'eterogeneità funzionale di questa famiglia recettoriale, ha stimolato negli anni interesse per il loro studio e per approfondire gli effetti del trattamento cronico e dell'astinenza da nicotina. Nella prima parte di questo lavoro, ci siamo focalizzati sugli effetti in vivo dell'esposizione cronica a nicotina. In particolare, abbiamo analizzato gli effetti sul recettore nativo $\alpha 4\beta 2$; tale sottotipo può esistere in due differenti stechiometrie, con due o tre copie della subunità α nel pentamero, che presentano diverse proprietà funzionali e sono differentemente regolate dal trattamento cronico con nicotina. Gli effetti addittivi della nicotina, sostanza di per se non cancerogena, incentivano il consumo di tabacco, e la presenza nel fumo di sigaretta di sostanze che sono potenti agenti</p> |

cancerogeni, quali le nitrosamine NNN e NNK e le amine eterocicliche, determinano la comparsa nel DNA di mutazioni, che portano alla trasformazione neoplastica e allo sviluppo di cancro. La correlazione consumo di tabacco-insorgenza di tumore, è particolarmente evidente nel caso del tumore polmonare, dove la nicotina sostiene la crescita tumorale e partecipa alla fase di metastatizzazione, regolando signaling intracellulari che mediano proliferazione cellulare, apoptosi e angiogenesi. La recente scoperta che i nAChRs sono espressi anche in cellule non-neuronali, quali cellule endoteliali, cheratinociti, cellule del sistema immunitario e cellule gliali, ha spinto numerosi gruppi a indagare il ruolo dei nAChRs anche in tessuti extra-neuronali e in condizioni patologiche. La seconda parte di questo progetto ha avuto lo scopo di determinare quale fosse l'effetto del trattamento con nicotina e con antagonisti nicotinici sulla crescita di cellule di glioma e su colture primarie umane di glioblastoma, poiché rimane ancora da chiarire il ruolo del fumo sull'eziologia dei gliomi.

Neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are a heterogeneous family of ligand-gated ion channels expressed in the central nervous system (CNS) that by responding to the endogenous neurotransmitter acetylcholine (ACh) are implicated in a variety of physiological and pathophysiological processes. nAChRs have a very widespread and non-uniform distribution; the majority have a presynaptic and/or pre-terminal localisation, where they modulate the release of many neurotransmitters, but some of them also have a somatodendritic, post-synaptic localisation, where they depolarise neurons, increase their firing rate, and can contribute to long-term potentiation. nAChRs are targets of nicotine, the main psychoactive component of tobacco smoke. Nicotine binding activates nAChRs, but bound nAChRs can also be desensitised and inactivated, sometimes regardless of nAChRs activation. Chronic nicotine exposure gives rise to neural adaptations that may be due to nAChRs activation and/or desensitisation and, in the latter case, nicotine can alter neuronal function by interrupting the transmission of endogenous ACh. Studies on the brains of tobacco smokers and animals chronically exposed to nicotine have shown that long-term exposure triggers an increase (up-regulation) in the number of nAChRs. The first aim of this project is to investigate the in vivo effects of chronic exposure to nicotine. In particular, since studies on heterologous expression systems have shown that the $\alpha 5\beta 4$ subtype can exist in two stoichiometries (with two or three copies of the $\beta 4$ subunit in the receptor pentamer) which have different pharmacological and functional properties, we analyse how these stoichiometries are regulated by exposure to chronic nicotine in different brain areas. It was originally believed that nicotine only binds nAChRs in the nervous system, but it is now known that nAChRs are expressed in numerous non-neuronal cell types and tissues, including endothelial cells, gastrointestinal tissue, glia, immune cells, keratinocytes, urinary bladder tissue, reproductive organs, and respiratory tissue. Cigarette smoke is a major environmental risk factor for initiation and development of human malignancy, in particular for lung cancer. Recently, numerous studies have shown that nAChRs are expressed in airway epithelial and endothelial cells and in lung cancer cells, where these receptors are involved in lung physiology and pathology. Moreover, these non-neuronal nAChRs are also the target of the nicotine metabolites N-nitrosornicotine (NNN) and 4-methylnitrosamino-1-3-pyridyl-1butanone (NNK). These nicotine-derived nitrosamines, have been identified as potent cancer-causing agents, and their interaction with

DNA are thought to be the primary cause of cancer in smokers. NNN and NNK are agonists for $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nAChRs and cause lung cancer in laboratory animals. As cigarette smokers are prominently represented among individuals diagnosed with glioma or glioblastoma, a common type of cerebral tumours, the second aim of the present study is to investigate if nAChRs are also involved in cell proliferation and tumour growth of glioma and glioblastoma cells.

Localizzazioni e accesso

http://memoria.depositolegale.it/*http://hdl.handle.net/2434/347546