

LA SEROTONINA COME SEGNALE MORFOGENETICO NELLO SVILUPPO EMBRIONALE: RUOLO DEL RECETTORE 5-HT<sub>2B</sub>E. REISOLI<sup>1</sup>, P. MESCHINI<sup>1</sup>, S. DE LUCCHINI<sup>2</sup>, I. NARDI<sup>1</sup>, M. ORI<sup>1</sup>

mori@biologia.unipi.it

<sup>1</sup>Unità di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Dip. di Biologia, Univ. di Pisa, Via Carducci 13, Ghezzano, 56010 Pisa; <sup>2</sup>Scuola Normale Superiore di Pisa, Piazza dei Cavalieri 7, 56126 Pisa

La serotonina (5-HT) è un neuromodulatore che media una grande varietà di funzioni sia nel sistema nervoso centrale che nel sistema nervoso periferico. È stato dimostrato inoltre che la 5-HT può agire come fattore di crescita e differenziamento delle cellule nervose durante l'embriogenesi. Embrioni di topo trattati con ritanserina, un antagonista specifico per i recettori serotoninergici di classe 2, mostrano ritardo nella crescita, malformazioni craniofacciali e cardiache. Nel nostro laboratorio è stato recentemente dimostrato che modificazioni della funzione genica del recettore 5-HT<sub>2B</sub> provocano alterazioni della morfogenesi retinica e craniofacciale in embrioni di *Xenopus laevis*. In particolare mediante esperimenti di guadagno di funzione genica e di trapianto di creste neurali craniali scheletogeniche abbiamo dimostrato che l'attività del recettore 5-HT<sub>2B</sub> è sufficiente ad alterare la morfogenesi del primo arco faringeo in modo "cell autonomous" generando la formazione di una cartilagine ectopica. Per dimostrare che la funzione di questo recettore sia anche fisiologicamente necessaria per lo sviluppo craniofacciale, abbiamo poi condotto esperimenti di perdita di funzione genica del recettore 5-HT<sub>2B</sub> mediante microiniezione di oligonucleotidi antisense modificati (morpholins) in embrioni di *Xenopus*. L'abrogazione della funzione del recettore 5-HT<sub>2B</sub> altera specificamente la morfogenesi del primo arco faringeo provocando la perdita dell'articolazione tra la cartilagine di Meckel's e il quadrato..

Abbiamo inoltre dimostrato che il fenotipo scheletrico di questi embrioni è correlato a specifiche alterazioni sia a livello dell'espressione genica di marcatori molecolari della cresta neurale cranica che della connettività scheleto-muscolare.

I risultati ottenuti mostrano per la prima volta un coinvolgimento diretto di un recettore per un neurotrasmettitore in processi di morfogenesi durante lo sviluppo embrionale ed un ruolo critico del recettore 5-HT<sub>2B</sub> nel determinare la formazione di un'articolazione nell'arco orale, evento chiave nell'evoluzione dei vertebrati.