

Gemelli identici, che, col tempo, diventano diversi. L'epigenetica spiega il mistero

di Francesco Bottaccioli*

Si può essere una copia esatta del proprio gemello dal punto di vista genetico, ma diversi come persone. In senso forte. Non solo avere idee diverse, ma anche una salute diversa, una diversa resistenza alle malattie, essere, in definitiva, anche biologicamente diversi.

Un recente lavoro su *Proceedings of National Academy of Sciences* indaga questo che è uno dei grandi misteri della genetica: le differenze tra gemelli concepiti dall'unione dello stesso ovulo e dello stesso spermatozoo, omozigoti come si dice. Come è possibile che due esseri, che hanno lo stesso patrimonio genetico e che quindi concordano al cento per cento dal punto di vista della sequenza del DNA, possano manifestare forti divergenze, per esempio nel campo delle malattie? Come mostra la tabella in questa pagina, malattie che si ritiene abbiano una fortissima componente genetica (superiore all'80%), come la schizofrenia, in realtà colpiscono i gemelli monozigoti al 50%, o anche meno, come nel caso del diabete e di altre malattie autoimmuni. Questo vuol dire che non c'è concordanza tra patrimonio genetico e l'essere umano concreto che, a partire da quelle informazioni genetiche, si sviluppa e vive la sua vita.

Questa discrepanza viene normalmente presentata come la variazione tra genotipo e fenotipo.

Gli esempi più spettacolari del fenomeno, sono venuti abbondanti di recente, con l'uso estensivo delle tecniche di clonazione animale. Gli animali clonati, nelle fattezze sono magari identici all'animale che è stato duplicato, ma poi presentano spesso gravi problemi di sviluppo, malattie invalidanti, invecchiamento precoce e cioè in realtà sono molto diversi dallo "stampo".

I gemelli monozigoti, che vengono alla luce ogni 250 nati vivi, sono un bell'esempio di duplicazione naturale umana, che, come abbiamo detto, presenta un elevato tasso di variabilità di espressione. Di solito, per spiegare questa differenza, ci si appella all'ambiente, alle diverse condizioni ambientali e di vita vissute dai gemelli. Ma non mancano i problemi. Diversi studi hanno documentato una spettacolare concordanza tra omozigoti vissuti per molti anni separati e quindi in ambienti diversi; così come è stato documentato il contrario: forti diversità in gemelli vissuti a stretto contatto. E poi, che significa che l'ambiente modifica il fenotipo? Come fa, se i geni sono gli stessi?

Lo studio sopra citato presenta dati e chiavi interpretative molto interessanti. Realizzato da un gruppo universitario internazionale, con base nel Laboratorio di genetica del Centro nazionale per la ricerca sul cancro di Madrid, ha coinvolto 80 gemelli omozigoti, maschi e femmine, con un'età variabile da 3 a 74 anni, studiati sia dal punto di vista genetico sia dal punto di vista della personalità e degli stili di vita (alimentazione, attività fisica, lavoro, residenza, profilo psicologico, eccetera).

L'indagine genetica si è centrata sulle cosiddette differenze epigenetiche e cioè, posto che i geni contenuti nei cromosomi sono uguali nella coppia di gemelli, si voleva rintracciare in essi i segni di attivazione e di disattivazione genica che ogni cromosoma presenta. Come spieghiamo nel box, questo è il normale funzionamento del nostro genoma, che è contrassegnato da geni che si attivano e da geni che si "zittiscono". Il meccanismo biochimico che è alla base di questa complessa e raffinata operazione di modulazione del genoma si chiama epigenesi.

Nei primi anni di vita, l'epigenoma dei gemelli era praticamente identico, ma con gli anni è iniziata la differenziazione. In età adulta, in più di un terzo dei gemelli le differenze di attivazione dei geni erano molto nette e diffuse a tutto il patrimonio genetico. Questo spiega la diversità di due persone nate dalla stessa cellula fecondata. Non sono diverse perché è intervenuta qualche mutazione genetica o per ragioni misteriose. La loro diversità sta nella diversa risposta che un identico

patrimonio genetico ha dato a input dell'ambiente esterno e di quello interno. Una diversità che si è costruita nel tempo, vergando una mappa di segnalazione che funge da matrice, da guida obbligata all'espressione del genoma.

*Scuola di medicina integrata www.simaiss.it

L'epigenesi apre nuove prospettive alle relazioni geni-ambiente

Il genoma umano è composto da una associazione di DNA (acido desossiribonucleico) e proteine, che si chiama cromatina. Sulla parte proteica della cromatina si svolgono due reazioni chimiche fondamentali che servono a modulare l'espressione dei geni: una di metilazione e l'altra di acetilazione. La prima serve a silenziare i geni, la seconda ad attivarli. Il meccanismo si chiama regolazione epigenetica del genoma. Questo vuol dire che il nostro patrimonio genetico può produrre risultati relativamente diversi a seconda del tipo di regolazione epigenetica che si realizza, la quale segue stimoli ambientali e interni.

Alimentarsi in un certo modo, fare o non fare attività fisica, essere amati da piccolissimi (e da adulti!), vivere in un ambiente inquinato, avere una malattia cronica, in definitiva la regolazione della nostra vita da fattori esterni e interni, si traduce in una regolazione epigenetica del genoma. Ma il dato più sconvolgente di queste nuovissime ricerche (anche se il loro padre, l'inglese Conrad H. Wattington, cominciò a lavorarci negli anni '40 del secolo scorso) è che esperimenti su piante e animali dimostrano che le modificazioni epigenetiche possono essere trasmesse alla generazione successiva. Il che, se confermato, avrebbe conseguenze importanti sulla medicina dal punto di vista diagnostico (mappa epigenetica del cancro, per esempio) e terapeutico (possibile relativa semplicità di influenzamento dei meccanismi di metilazione rispetto alle fantasiose "terapie geniche"). Ma avrebbe eccezionali conseguenze anche sulla nostra idea di evoluzione. L'odiato Lamarck si prenderebbe una rivincita verso il neo-darwinismo oggi imperante (**f.b.**)

DIDASCALIA

Fonte: A.H.C. Wong e al., Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective, *Human molecular genetics* 2005; 14: R11-R18

L'immagine mostra che gemelli identici (omozigoti), pur condividendo lo stesso patrimonio genetico, presentano una forte differenza nell'ammalarsi di patologie con una notevole componente genetica. Questo vuol dire che patrimoni genetici identici, in virtù di meccanismi epigenetici, possono produrre persone diverse.