

La rivoluzione epigenetica

di Francesco Bottaccioli*

**Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia*

Tanto grandi sono le differenze tra le cellule, anche di pura forma (per esempio tra un neurone piramidale e un linfocita, vedi Fig.) che è difficile pensare che contengano lo stesso patrimonio genetico.

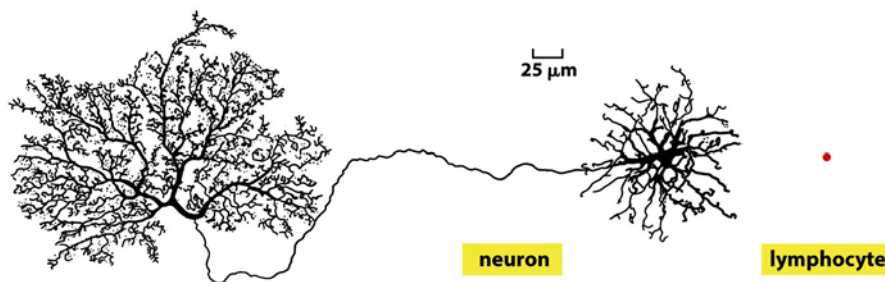


Fig Il puntino rosso a destra rappresenta le dimensioni di un linfocita paragonate a quelle di un neurone, due cellule con lo stesso patrimonio genetico ma con una diversa segnatura epigenetica, che fa acquisire loro una diversa forma e diverse funzioni.

Per questo, per molto tempo si è pensato che, una volta differenziata, la cellula perdesse selettivamente alcuni geni. Oggi, sappiamo che la differenziazione cellulare dipende da cambi, che si realizzano nello sviluppo, nella espressione dei geni piuttosto che da modificazioni nella sequenza dei nucleotidi. Il mantenimento stabile di queste differenze tra le cellule (nel senso che vengono conservate e trasmesse con la divisione cellulare, la cosiddetta mitosi) è sotto il controllo epigenetico, che si realizza modificando l'espressione genica, senza modificare la sequenza del DNA.

Una ricerca iniziata settanta anni fa

Il termine “epigenetica”, esplicitamente ripreso da Aristotele, è stato usato negli anni '40 del Novecento dall'embriologo e genetista inglese Conrad Waddington (1905-1975) per descrivere la serie di fenomeni che porta dal genotipo al fenotipo. Waddington definì l'epigenetica come “le interazioni dei geni con il loro ambiente che danno vita al fenotipo” e cioè all'individuo vivente concreto. È noto infatti che dallo stesso patrimonio genetico possono manifestarsi diversi fenotipi. Per esempio si verifica che gemelli monozigoti, cioè che hanno lo stesso patrimonio genetico, possono essere molto diversi sia a livello macroscopico, per esempio l'altezza, sia dal punto di vista della incidenza di malattie, che si pensa abbiano una solida base genetica, come la schizofrenia.

“È possibile –scrive Waddington 70 anni fa- che una risposta adattativa possa essere fissata nel genoma senza attendere il manifestarsi di una mutazione”. Un’idea che la moderna ricerca molecolare ha pienamente confermato: è possibile modificare stabilmente l’attività del genoma senza cambiare la sequenza delle basi, bensì cambiando l’espressione delle informazioni ivi contenute (per i meccanismi vedi il Box).

Alcune conoscenze sono ormai assodate, altre sono oggetto di studi non ancora conclusivi. Il dato di fatto è che l’ambiente e i comportamenti (alimentazione, attività fisica, stress) sono in grado di produrre una segnatura epigenetica sul DNA delle nostre cellule e che l’epigenoma, così formato, viene trasmesso alle cellule figlie quando una cellula si divide (la cosiddetta mitosi). Abbiamo anche alcuni dati significativi che ci possa essere una trasmissione di tipo transgenerazionale e cioè dai genitori ai figli (vedi articolo a fianco). Alcuni esempi.

Lo stress fisico: i figli della fame

A partire dal 1976 sono stati pubblicati i primi risultati di uno studio su i figli dell’ “inverno di fame” dell’Olanda durante la II guerra mondiale e cioè su giovani nati da donne gravide tra il novembre del 1944 e l’aprile del 1945 quando l’occupazione tedesca aveva ridotto alla fame la popolazione.

I figli di queste donne che hanno sofferto la fame, soprattutto nel terzo trimestre della gravidanza, sono nati con un peso minore del normale e, una volta diventati adulti, hanno manifestato un aumento dell’incidenza di vari disturbi psichiatrici e anche un accelerato declino delle funzioni cognitive, nonché un aumento di tipici disturbi legati al basso peso alla nascita, come diabete, obesità, problemi cardiovascolari.

L’epigenetica ha evidenziato i possibili meccanismi con cui la fame della gestante induce un’alterazione in geni fondamentali per la crescita e per il corretto andamento della vita adulta. Con un lavoro di genetisti della Leiden University Medical Center, nei Paesi Bassi, è stato dimostrato che i figli della fame, sessant’anni dopo, presentavano una minore metilazione del gene che comanda la sintesi di IGF2, il fattore insulino simile di tipo 2 che regola la crescita e la stabilità della cellula, essendo implicato, come l’IGF 1, nella genesi del cancro e in altre patologie.

Il ruolo dell’alimentazione

È ormai assodato che una dieta eccessiva, sia come quantità di calorie sia come presenza di zuccheri raffinati e di determinati tipi di grassi, causa l’attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF-kB, che è la maggior via di segnalazione intracellulare di attivazione di alcune centinaia di geni deputati alla produzione di sostanze infiammatorie. L’attivazione costante di

fattori di tipo infiammatorio come NFkB causa una segnatura epigenetica delle cellule immunitarie in senso infiammatorio. Dall'altra parte, è dimostrato che alcune sostanze come il resveratrolo (uva rossa), la curcumina (curcuma), il butirrato e altri acidi grassi a catena corta (prodotti dalla flora intestinale) inducono una deacetilazione e quindi contrastano la segnatura epigenetica in senso infiammatorio.

Ma è confortante pensare che la segnatura epigenetica è, entro certi limiti, reversibile e che quindi possiamo provare a resettare, tramite comportamenti e cure adeguati, gli appunti della vita sul nostro genoma. Per ristabilire la salute.

Epigenetica transgenerazionale. Quello che facciamo lo trasmettiamo ai figli?

Il tema più appassionante della ricerca epigenetica riguarda la possibilità che l'epigenoma di ognuno di noi, in tutto o in parte, possa essere trasmesso ai figli. Un'affermazione che fa i rizzare i capelli a un neodarwinista che sente puzza dell'odiato Lamarcke. Eppure i dati a favore non mancano.

Un gruppo del *Center for Reproductive Biology della Washington University* ha realizzato una serie di esperimenti sull'animale utilizzando un *interferente endocrino*, il pesticida "vinclozolina", che ha una documentata attività anti-androgena. In un primo esperimento, i ricercatori hanno dimostrato che l'esposizione al pesticida di un animale, nel momento del suo sviluppo sessuale, ha causato un effetto transgenerazionale sulla fertilità maschile e sulla funzione testicolare: più del 90% dei maschi delle successive quattro generazioni analizzate avevano, infatti, una ridotta capacità spermatica. L'analisi epigenetica ha confermato alterazioni nella metilazione di geni e sequenze di Dna, di derivazione paterna, che risultano associate alle malattie riscontrate.

Lo stesso gruppo di ricercatori più recentemente ha dimostrato che femmine di ratto non esposte da tre generazioni al pesticida evitano di accoppiarsi con maschi che sono stati esposti all'*interferente endocrino*. Qualche mese fa su *PNAS* l'ultimo aggiornamento: gli animali, i cui avi di quarta generazione sono stati esposti al pesticida, sono anche più ansiosi, meno sociali e più grassi degli altri e, sotto stress, hanno un'alterazione dei circuiti cerebrali che governano le emozioni (amigdala e ippocampo).

Ancora: un modello sperimentale che induce una condizione cronica di “disfatta sociale”, che i topi e a maggior ragione gli esseri umani provano quando sono esclusi dal contesto sociale e non vedono una via d’uscita, induce marcati comportamenti depressivi e ansiosi nei figli, nipoti e pronipoti. Trasmissione che riguarda direttamente l’epigenoma degli spermatozoi.

Ma ci sono anche studi sugli umani. Uno di questi ha dimostrato che uomini di Taiwan che masticano regolarmente semi di una palma, conosciuti come “noci di betel”, comportamento che li predispone al diabete, trasmettono questo rischio alla progenie. Prove sui topi alimentati con gli stessi semi hanno dato i medesimi risultati: l’alterazione epigenetica si trasmette per via paterna.

Un lavoro di oncologi dell’Università di Sydney di qualche anno fa ha rintracciato una segnatura epigenetica su un gene di riparazione, l’allele *MLH1*, che predispone allo sviluppo del cancro in particolare del colon-retto. Studiando i figli di persone con diagnosi di cancro e con l’epimutazione, i ricercatori hanno trovato che l’epimutazione in due dei tre figli maschi era stata trasmessa dalla madre ma riportata allo stato normale, mentre nel terzo figlio la segnatura epigenetica era ancora rintracciabile a livello somatico, ma era stata eliminata a livello spermatico.

Questi esempi ci dicono che nei processi di maturazione degli spermatozoi (e anche degli ovuli) intervengono meccanismi di cancellazione e di reset dell’epigenoma che limitano la trasmissione transgenerazionale, ma non la cancellano del tutto e in modo universale.

Tocchiamo con mano il fantastico campo di ricerca che si è aperto, che sta demolendo la tradizionale visione dell’evoluzione: la vita non è il semplice prodotto del genoma, essa retroagisce sulle condizioni che l’hanno prodotta, cambiandole. Fino a che punto, ce lo dirà la rivoluzione in corso. *Francesco Bottaccioli*

Per saperne di più

Bottaccioli F. *Stress e Vita*, Tecniche Nuove, Milano 2013

Bottaccioli F., Bottaccioli AG., *La rivoluzione epigenetica*, *Sistema salute. Rivista di educazione sanitaria e di promozione della salute* 2012; 56: 319-335

Buiatti M. *La rivoluzione biologica del terzo millennio* in F. Bottaccioli, *Mutamenti nelle basi delle scienze*, Tecniche Nuove, Milano 2011

Jablonka E., Lamb M. *L’evoluzione in quattro dimensioni*, UTET, Torino 2007

PUBBLICATO CON QUALCHE MODIFICA SU LA REPUBBLICA DEL 9.04.2013. RIPRODUZIONE RISERVATA