Epigenetica: un'autentica rivoluzione di cui non ci siamo accorti

Data 07 giugno 2013
Categoria scienze_varie

L'epigenoma, interagendo con l'ambiente, modifica il fenotipo.

Negli ultimi 20 anni la ricerca genetica ha apportato una enorme quantità di dati innovativi che stanno profondamente modificando la nostra visione degli esseri viventi e dell'ambiente in cui viviamo. La branca della genetica che sta letteralmente rivoluzionando la nostra tradizionale visione è l'"EPIGENETICA" : essa studia i cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo, e descrive tutte quelle modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA; l'epigenetica studia i numerosi fenomeni ereditari in cui il fenotipo è determinato non solo dal genotipo ereditato in sé, ma anche dalla sovrapposizione al genotipo stesso di modifiche apparentemente secondarie che ne determinano però il comportamento funzionale. Le modifiche epigenetiche sono specifiche segnature ereditabili che, pur non alterando la sequenza nucleotidica di un gene, ne determinano l'attività: la ricerca ha dimostrato come queste modifiche siano indotte da fattori ambientali (*).

Un Richiamo Storico
Un "dogma" quasi indiscusso domina la biologia moderna: quello "neodarwinista" delle mutazioni casuali del DNA e della pressione selettiva dell'ambiente. Tale dogma trae le sue origini dalle memorabili osservazioni di Charles Darwin e dell'abate Mendel ed è stato considerevolmente rafforzato dalla scoperta del DNA.. Fu in particolare Francis Crick a definire il Dogma Centrale, secondo il quale in DNA sarebbe la sede del Programma genetico del singolo individuo e conterrebbe tutte le informazioni necessarie e sufficienti per la costruzione del suo fenotipo: un modello lineare nel quale l'informazione viaggia a senso unico, dal DNA appunto alle proteine e al fenotipo e non vi è alcun tipo di azione in senso opposto.
Una sintesi divulgativa di questo paradigma è il famoso (ed avvincente) libro del premio Nobel Jacques Monod "Il Caso e la Necessità": le mutazioni avvengono per caso, le necessità di vivere e di procreare spingono l'individuo ad adattarsi, l'ambiente crea una forte pressione selettiva sulle varie specie ma non modifica il loro DNA.
Verso la fine degli anni '90, mentre il progetto di sequenziamento del genoma umano procedeva con sorprendente efficienza e rapidità la ricerca cominciava a prendere atto che i geni sono quasi sempre necessari ma non sempre sufficienti a causare (e a decifrare) le varie malattie. Il famoso aforisma "la salute è nel DNA" cominciò ad incrinarsi e la infelice definizione di " Junk DNA/DNA spazzatura" con la quale si catalogava quella larga porzione di DNA che non codifica, si rivelava un singolare esempio di miopia scientifica.
Tornava così a riaffacciarsi tra gli studiosi di genetica la corrente di pensiero denominata Neolamarckismo, ispirata alle intuizioni del biologo Lamarck (accettate da Darwin, ma non ammesse dai neodarwinisti) sulle interazioni tra ambiente e caratteri trasmessi dai genitori alla prole. Semplificando possiamo dire che nel modello neolamarckiano la Selezione Naturale, pur essendo presente, non ha il ruolo fondamentale che ha assunto in Darwin e l'Ambiente non svolge un ruolo essenzialmente selettivo, ma è anche in grado di interferire con il DNA determinando trasformazioni fenotipiche spesso trasmissibili da una generazione all'altra, che possono favorire o ostacolare l'adattamento degli esseri viventi ed anche generare malattie.

Le nuove frontiere della Epigenetica

1) L' Epigenoma come Software, il DNA come Hardware
Molto spesso si ritiene che l'epigenetica sia semplicemente una delle varie sezioni della genetica: in realtà le marcature del DNA, il codice delle modifiche istoniche, le interferenze degli RNA minori, sono gli strumenti epigenetici che modulano in vario modo la trascrizione e traduzione del messaggio contenuto nel DNA: lo studio dell'epigenetica rappresenta pertanto lo strumento più adatto e potente per costruire un nuovo modello di genoma sistemico: un vero e proprio network molecolare dinamico ed interattivo, al suo interno e con l'esterno.
Secondo questo modello l'epigenoma (software) si comporta come una sorta di camera di compensazione in cui il flusso di informazioni, che proviene dall'esterno (ambiente e microambiente) incontra e si confronta con le informazioni codificate da milioni di anni nel DNA (cioè nell'hardware), orchestrando tutti i principali processi molecolari che determinano le modifiche strutturali e funzionali di cellule e tessuti e concorrono alla continua trasformazione del nostro fenotipo (tanto in ambito fisiologico che patologico).

2) L'Ambiente come stimoli a genoma/epigenoma
In questa prospettiva possiamo pensare ad una ridefinizione del concetto di ambiente: con questo termine possiamo intendere quel flusso di stimoli che provengono dall'esterno (ambiente in senso lato e microambiente interno all'organismo: cellulare, tessutale e sistemico) e raggiungono l'epigenoma (software e camera di compensazione del genoma), inducendolo continuatamene ad attivarsi e a modificare il proprio assetto molecolare..
Per ambiente si dovrebbe quindi intendere la composizione chimico-fisica dell'atmosfera, della biosfera, delle catene alimentari e i suoi cambiamenti: in particolare per ciò che concerne i moltissimi agenti fisici (ad esempio le radiazioni ionizzanti e non ionizzanti), alcune molecole (in particolare gli xenobiotici) ed agenti chimici (come i metalli pesanti) che Homo sapiens sapiens ha immesso troppo rapidamente in ambiente e che possono interferire con l'epigenoma delle nostre cellule e quindi con l'espressione dei geni, favorendo o sopprimendo la sintesi di particolari sostanze, nel tentativo (da parte delle cellule e dell'intero organismo) di adattarsi a un ambiente che cambia assai più rapidamente del

DNA ..

3) L'Importanza del Fetal Programming
Nella ricerca epigenetica con il termine fetal programming ci si riferisce alla capacità, ed anche alla necessità delle cellule embrio-fetali di definire il proprio assetto epigenetico in risposta alle informazioni provenienti dalla madre e, attraverso di essa, dal mondo esterno . Potremmo sintetizzare tutto questo dicendo che il programma genetico specifico di un dato individuo è il prodotto di nove mesi di interazione epigenetica, con finalità adattativa e predittiva, tra miliardi di cellule e ambiente. L'ontogenesi embrio-fetale rappresenta infatti la fase della vita di gran lunga più sensibile alle informazioni provenienti dall'ambiente e in particolare allo stress materno-fetale, agli errori nutrizionali, agli agenti inquinanti ecc. proprio perché le cellule in via di differenziazione sono estremamente plastiche sul piano epigenetico: sono infatti le diverse marcature epigenetiche che definiscono il programma-base per la costruzione del nostro fenotipo individuale (per tutta la vita).

4) Il concetto di development plasticity/plasticità dello sviluppo
"Development plasticity/plasticità dello sviluppo: è il termine con il quale ci si riferisce ai molti possibili fenotipi (polifenismi) che possono derivare da un unico genoma, sulla base, nel caso dei mammiferi e dell'uomo in particolare, delle informazioni che provengono dalla madre e dall'ambiente . Secondo le acquisizioni della epigenetica infatti, il DNA non contiene il programma genetico dell'individuo, ma semplicemente un'enorme quantità di informazioni potenziali che sono il portato di miliardi di anni di evoluzione molecolare mentre il programma genetico definitivo del singolo individuo si forma nei nove mesi dell'ontogenesi embrio-fetale, sulla base delle informazioni provenienti dall'ambiente e, come detto, sulla conseguente programmazione epigenetica predittiva di organi e tessuti (fetal programming) : è insomma l'ambiente a estrarne il fenotipo definitivo.

5) Mismatch (Developmental Origins of Health and Disease): quando il Fetal Programming non è sufficiente
Il termine mismatch e fa riferimento, a una possibile insufficienza del fetal programming: cioè a una mancata o imperfetta corrispondenza tra programmazione in utero e realtà postnatale, che potrebbe essere all'origine di alcune patologie umane . L'esempio che meglio chiarisce le potenziali conseguenze di questa incongruenza tra sviluppo fetale e vita dell'adulto è quello della denutrizione materno-fetale: è stato dimostrato, in particolare da seri studi epidemiologici condotti in Olanda ed in URSS, come in situazioni di gravi deficit nutrizionali materno-fetali vi sia un adattamento del feto e quindi del bambino alla scarsità di nutrienti . Tuttavia quando questi i bambini divengono adulti una normale alimentazione e in particolare una modesta iperalimentazione favoriscono le malattie metaboliche con frequenza significativamente superiore ai feti/bambini non denutriti. Un interessante filone di ricerca è volto a verificare se tali meccanismi possano contribuire a spiegare quella che l'OMS ha definito la pandemia di obesità e diabete di tipo 2, e che sembrerebbe configurarsi come un cambiamento fenotipico (e programmatico) maggiore, concernente un'intera specie .

6) La Transizione/Rivoluzione epidemiologica del XX secolo come conseguenza di meccanismi epigenetici ?
Secondo alcuni autori, negli ultimi due secoli l'umanità intera sarebbe andata incontro a una significativa Transizione Epidemiologica, consistente nel passaggio da una condizione caratterizzata da mortalità prematura diffusa da ricorrenti e drammatiche epidemie in grado di colpire l'intera popolazione e di decimarla, a una condizione di relativa stabilità sanitaria, caratterizzata da un incremento continuo di patologie cronico-degenerative e neoplastiche tipiche della popolazione più anziana (in larga parte conseguenti ai processi parafisiologici dell'ageing, cioè di senescenza cellulare, tessutale, e sistemica) .

Alla luce delle scoperte epigenetiche potremmo considerare quella che stiamo vivendo come una vera e propria Rivoluzione Epidemiologica, caratterizzata da un rapido decremento delle patologie acute da cause esogene e da un incremento per così dire speculare e altrettanto drammatico di patologie cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche a carico di tutti gli organi, tessuti e sistemi: patologie del sistema endocrino-metabolico (pandemia di obesità e diabesità) e del sistema immunocompetente (allergie e malattie autoimmuni); malattie del neurosviluppo (patologie dello spettro artistico), neuropsichiatrie e neurodegenerative (malattia di Alzheimer); malattie cardio-vascolari; neoplasie. Un interessante filone di ricerca sta evidenziando che modificazioni fenotipiche (mediate dall'epigenoma) indotte da stimoli ambientali sono presenti in numerose malattie cronico-degenerative.
La ricerca per nostra fortuna continua, ed il meraviglioso viaggio della epigenetica è solo iniziato…

(*) Nota Finale: La sintesi qui riportata si basa essenzialmente sui lavori del dott. E. Burgio (ISDE International Society of Doctors for Environment), citati in bibliografia, al quale rivolgo il mio ringraziamento.

Riccardo De Gobbi

BIBLIOGRAFIA

Burgio E. Ambiente e Salute. Inquinamento, interferenze sul genoma umano e rischi per la salute. CG Edizioni Medico Scientifiche (Torino) Gennaio 2013.

Burgio E. Trasformazioni ambientali, climatiche, epidemiche: la pandemia silenziosa in Il Cisalpino (Arezzo) Aprile 2008pag.19-28.

Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. Public Health Nutr. (2001);4(2B):611-24.

Hochberg Z, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. Endocr Rev. (2011); 32(2):159-224.

Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept

of the developmental origins of health and disease. Pediatr Res. (2007);61(5 Pt 2):5R-10R
Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. BJOG. (2008); 115(2):158-68
Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview Twin Res. (2001);4(5):293-8
Bartolomucci A, Parmigiani S, Rodgers RJ, Vidal-Puig A, Allan SE, Siegel V The Obese Species: a special issue on obesity and metabolic disorders. Foreword. Dis Model Mech (2012) 5:563-4
Omran, A.R The epidemiological transition: A theory of the epidemiology of population change The Milbank Quarterly (2005.) 83 (4): 731–57 . Reprinted from The Milbank Memorial Fund Quarterly 49 (No.4, Pt.1), 1971, pp.509–538; McMichael T: Malattia, uomo, ambiente. La storia e il futuro Edizioni Ambiente Milano 2002

Articoli consigliati sull'epigenetica

Callinan PA and Feinberg AP The emerging science of epigenomics. Hum Mol Genet. (2006) 15;15 Spec No 1:R95-101.
Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. (2008);358:1148–59
Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. (2007);128:683–92
Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. (2004);116:281–97
Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. Epigenetic inheritance during the cell cycle. Nat Rev Mol Cell Biol. (2009);10:192–206.
Roloff TC, Nuber UA. Chromatin, epigenetics and stem cells. Eur J Cell Biol. (2005);84:123–35.
Ng RK, Gurdon JB. Epigenetic inheritance of cell differentiation status. Cell Cycle. (2008);7:1173–7.
Clark SJ Action at a distance: epigenetic silencing of large chromosomal regions in carcinogenesis. Hum Mol Genet. (2007) 15;16 Spec No 1:R88-95