

## Il vantaggio di avere nonne e padri stressati

La prole di maschi che nella prima infanzia hanno vissuto situazioni di stress lieve o moderato sviluppa una maggiore determinazione nel raggiungimento di obiettivi e ha una maggiore flessibilità comportamentale. Alla radice di questo fenomeno, osservato nei topi, sembra esserci una sorta di effetto vaccinazione contro i traumi di natura epigenetica.

Non è detto che le esperienze negative nella prima infanzia abbiano solo conseguenze negative. In realtà possono anche offrire un potenziale vantaggio adattativo ai figli di individui che hanno sperimentato esperienze del genere, migliorandone la flessibilità comportamentale e la capacità di sviluppare comportamenti mirati al raggiungimento di un obiettivo. È il risultato di una ricerca su topi effettuata da scienziati di istituti svizzeri, che firmano [un articolo pubblicato su "Nature Communications"](#).

Numerosi studi hanno mostrato che condizioni ambientali avverse nei primi anni di vita possono alterare la risposta allo stress; in particolare, possono incidere su comportamenti e capacità cognitive in età adulta non solo delle persone esposte a quelle condizioni ma anche della loro prole attraverso meccanismi epigenetici, che cioè riguardano i livelli di espressione dei geni. Nell'essere umano, gli stress traumatici durante l'infanzia aumentano in modo significativo il rischio di sviluppare il disturbo da deficit di attenzione e iperattività, il disturbo *borderline* di personalità, la depressione bipolare e comportamenti antisociali.

Tuttavia, diverse osservazioni hanno anche suggerito che stress lievi o moderati nella prima infanzia possano avere una sorta di "effetto vaccinazione" contro lo stress nella generazione successiva. In questo modo verrebbe favorito lo sviluppo di risposte adattative che possono conferire una maggiore resistenza ad altri fattori di stress più avanti nella vita.

Katharina Gapp, dell'Università di Zurigo, e colleghi hanno cercato una conferma sperimentale a questa ipotesi ricorrendo al modello animale del topo. In particolare, ogni giorno i ricercatori hanno separato per tre ore madri e piccoli, sottoponendo in questo lasso di tempo le madri a un'ulteriore fonte di stress che cambiava di giorno in giorno, in modo che fosse imprevedibile. Per esempio, se un giorno la madre veniva isolata in un ambiente ristretto per 20 minuti, il giorno successivo veniva costretta a nuotare per cinque minuti, e così via. Passate le tre ore, i piccoli - tutti di sesso maschile - erano riconsegnati alla madre che poteva allattarli. Trascorse le due settimane di sperimentazione, i piccoli sono stati allevati in condizioni normali fino alla maturità.

In seguito, rispetto a un gruppo di controllo, la prole di questi maschi allevati con un moderato stress iniziale ha mostrato una maggiore determinazione e sicurezza nel perseguire i propri scopi, e una più elevata resistenza di fronte a situazioni stressanti.

In base alle analisi sui profili di espressione dei geni effettuati dai ricercatori sulle madri, sui loro piccoli e sulla prole di questi ultimi, questo effetto di protezione dagli stress futuri sarebbe legato a cambiamenti che interessano l'espressione del gene che codifica per un recettore di un particolare gruppo di ormoni steroidei - gli ormoni mineralcorticoidi (il più noto dei quali è l'aldosterone) - coinvolti nelle risposte dell'organismo agli stress.

Anche se sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi che contribuiscono a questi effetti, osservano i ricercatori, i risultati potrebbero portare allo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dei disturbi da stress, che sfruttino il blocco farmacologico del recettore dei mineralcorticoidi.

## Mutamenti epigenetici che causano il tumore

L'incontrollata proliferazione cellulare che caratterizza il cancro può essere scatenata non solo da mutazioni nei geni ma anche da processi che bloccano la trascrizione di geni che hanno una funzione protettiva. La scoperta apre le porte a nuove prospettive terapeutiche per i tumori che hanno origine da un simile processo epigenetico, dato che è potenzialmente reversibile

All'origine di alcune forme di cancro possono esserci cambiamenti epigenetici, ovvero nel modo in cui viene letta la sequenza del DNA, senza che essa sia stata alterata da mutazioni a carico di geni. La dimostrazione di questo fenomeno è stata ottenuta da un gruppo di ricercatori del Baylor College of Medicine e del Texas Children's Hospital a Houston, che firmano un articolo [pubblicato sul "Journal of Clinical Investigation"](#).

Il cancro è considerato una malattia essenzialmente genetica, in cui mutazioni alterano il funzionamento di geni portando la cellula a proliferare in modo incontrollato. Negli ultimi decenni, però, numerosi indizi hanno portato a sospettare che nella genesi di un tumore possano essere coinvolti fattori epigenetici. I sospetti si sono concentrati su un meccanismo epigenetico che silenzia i geni, ossia ne impedisce l'attività: la metilazione. Quando un gruppo metilico, una specie chimica composta da un atomo di carbonio e tre di idrogeno, si aggancia a un gene, il gene in questione non può più essere trascritto.

L'adesione di un gruppo metile (*in alto a sinistra, alone giallo*) alla doppia elica del DNA in prossimità di un gene ne blocca la possibilità di essere trascritto.

Nella nuova ricerca, Lanlan Shen e colleghi hanno studiato un gene che normalmente codifica per una proteina, nota con la sigla p16, che ha la funzione di bloccare il ciclo cellulare e impedire all'occorrenza la mitosi, ossia il normale processo di duplicazione delle cellule. Per questo motivo il gene di p16 è considerato un gene oncosoppressore, cioè che protegge dallo sviluppo dei tumori.

Shen e colleghi hanno creato una linea di topi geneticamente modificati in modo che un piccolo frammento del DNA limitrofo a quel gene si comportasse come una sorta di calamita per i gruppi metilici, che in questo modo si attaccano al promotore del gene (la parte che ne permette l'attivazione), bloccandone la possibilità di trascrizione.

Gli scienziati hanno scoperto che in questa popolazione di topi adulti, il periodo della vita in cui il gene che codifica per p16 entra più massicciamente in azione, l'incidenza di tumori spontanei era superiore a quella presente nella popolazione di controllo di topi normali, nei quali invece il gene oncosoppressore continuava ad agire regolarmente.

"Sapevamo che al cancro sono associati dei cambiamenti epigenetici, ma non sapevamo se fossero la causa o la conseguenza della malattia. Lo sviluppo di questo nuovo approccio di 'ingegneria epigenetica' ci ha permesso di verificare che anche cambiamenti a carico solo della metilazione del DNA possono indurre il cancro", conclude Shen.

Questo risultato ha profonde implicazioni per gli studi futuri, perché i cambiamenti epigenetici sono potenzialmente reversibili: "i nostri risultati - ha concluso Shen - offrono una speranza di nuove terapie epigenetiche" sia per i tumori in cui si potrà scoprire una analoga componente epigenetica a carico degli svariati geni che possono essere coinvolti, sia per altre patologie, come le malattie dello sviluppo neurologico, l'obesità e il diabete.

## Una via biologica per ereditare le paure dei genitori

Topi condizionati a provare paura quando percepiscono uno specifico odore possono trasmettere questo comportamento alle due generazioni successive tramite modificazioni epigenetiche dei geni responsabili della percezione dell'odore nelle cellule spermatiche. La scoperta getta le basi per lo studio dei meccanismi biologici che consentono agli input ambientali di trovare una codificazione più o meno stabile nel genoma e nei suoi meccanismi di regolazione

I topi possono ereditare per via biologica l'informazione appresa dalle generazioni precedenti e codificata da modificazioni epigenetiche del DNA in grado di cambiare la struttura neurale, in particolare nelle regioni responsabili dell'olfatto. È questa la conclusione di un **nuovo studio pubblicato sulla rivista "Nature Neuroscience"** da Brian G Dias e Kerry J Ressler dell'Howard Hughes Medical Institute a Chevy Chase, nel Maryland, che introduce un nuovo elemento per la comprensione dei meccanismi biologici che consentono di trasmettere alle generazioni successive non solo il patrimonio genetico ma anche i comportamenti appresi.

Topi di laboratorio: nello studio è stata dimostrata la possibilità di trasmettere per via biologica comportamenti appresi fino alla seconda generazione

Gli stimoli ambientali che un individuo incontra nel corso della vita influenzano il genoma mediante meccanismi epigenetici che regolano l'espressione dei singoli geni. Tuttavia, finora gli studi su una possibile trasmissione dei fattori epigenetici alle generazioni successive hanno dato risultati parziali e non conclusivi, oppure validi solo in specifiche condizioni.

D'altra parte le ricerche comportamentali hanno dimostrato che l'esperienza può essere trasmessa con meccanismi culturali, intesi nel senso più ampio del termine. Esperienze traumatiche o paurose possono essere condivise con i propri simili e quindi trasmesse anche con le generazioni più giovani per imitazione.

Dias e Ressler hanno ora dimostrato nei topi che informazioni specifiche possono essere trasmesse alle due generazioni successive tramite le cellule riproduttive, senza alcuna prossimità tra genitori e figli.

Gli autori hanno condizionato alcuni topi di laboratorio a provare paura quando percepivano l'odore dell'acetofenone, una sostanza aromatica che ricorda il sentore di ciliegia. I piccoli di quei topi, anche se concepiti con inseminazione artificiale, hanno mostrato una risposta di paura maggiore all'odore di ciliegia che a qualunque altro odore, benché non fossero mai stati esposti all'acetofenone. Ancora più sorprendente è che lo stesso tipo di comportamento si rilevava anche nella seconda generazione di roditori.

Questi dati hanno trovato conferma da uno studio neuroanatomico e genetico: sia i topi condizionati ad avere paura sia la loro progenie mostravano cambiamenti strutturali nel cervello, e più esattamente nelle regioni deputate alla percezione dell'odore, nonché specifici marcatori epigenetici sui geni responsabili della percezione dell'odore nelle cellule spermatiche.

Secondo gli autori, il risultato rappresenta un interessante punto di partenza per comprendere in che modo gli input ambientali raccolti da un individuo possano trovare una codificazione più o meno stabile nel genoma e nei suoi meccanismi di regolazione. In questo campo le ricerche sono ancora agli inizi.

## Come cambia il cervello grazie all'epigenetica

Un particolare tipo di regolazione epigenetica, la metilazione del DNA, in cellule del sistema nervoso centrale emerge durante l'infanzia e l'adolescenza ed è conservato nell'età adulta. Lo ha dimostrato una ricerca che fa luce sui meccanismi neurobiologici alla base della plasticità cerebrale in funzione dell'esperienza. Si tratta di un risultato importante non solo per comprendere meglio in che modo matura il cervello dall'infanzia fino al termine dell'adolescenza e perché si sviluppano patologie psichiatriche, come la schizofrenia, o i disturbi della funzione cerebrale come

L'esperienza dalla nascita all'adolescenza, è in grado di plasmare in modo sostanziale conoscenze e comportamento dell'individuo. Ma qual è il substrato neurobiologico di questo cambiamento? Una nuova ricerca pubblicata su "Science" a firma di Ryan Lister, del Salk Institute di La Jolla, in California, e colleghi di un'ampia collaborazione internazionale, ha dimostrato che la risposta va cercata nell'epigenoma, cioè nell'insieme dei meccanismi di regolazione dell'espressione dei geni.

Lo studio, il primo che ha considerato questi meccanismi sull'intero genoma di topi e di esseri umani dalla prima infanzia fino all'età adulta, dimostra che un particolare tipo di metilazione, uno dei processi chimici cruciali per la regolazione genica, riguarda in modo specifico i neuroni e viene progressivamente incrementato fino al termine dell'adolescenza, quando la maturazione del sistema nervoso è compiuta.

Il risultato ha un'enorme importanza per chiarire meglio alcuni aspetti di quella capacità di cambiamento del sistema nervoso centrale che va sotto il nome di plasticità neurale. Questa capacità è alla base non solo dell'apprendimento attraverso l'esperienza, ma anche di patologie psichiatriche: recenti studi hanno ipotizzato un ruolo della metilazione nella schizofrenia, nel disturbo bipolare e nella depressione.

Negli ultimi decenni, le ricerche di genetica hanno mostrato quanto siano importanti per la vita di un organismo non solo i geni, in cui sono codificate le informazioni per la sintesi delle proteine, ma anche i meccanismi che regolano l'espressione dei geni, attivandoli o silenziandoli. Uno dei risultati cruciali in questo campo è che la metilazione del DNA avviene tipicamente nei cosiddetti siti CpG, in cui una citosina si trova immediatamente adiacente alla guanina (citosina e guanina sono due delle quattro basi azotate, insieme con adenina e timina, che costituiscono i mattoni elementari di cui sono costituite le molecole di DNA). Inoltre, è stato osservato che questo tipo di metilazione è estremamente diffusa nel genoma degli esseri umani adulti e riguarda addirittura l'80-90 per cento dei siti CpG.

Per questa, che sembrerebbe una regola, c'è tuttavia un'eccezione. Gli stessi ricercatori del Salk Institute, infatti, hanno scoperto in passato che le cose stanno molto diversamente nelle cellule staminali embrionali umane e nelle staminali pluripotenti indotte, in cui la metilazione del DNA si osserva solo nei siti in cui la G non segue la C. Sulle prime si era ipotizzato che questa metilazione "non-CG" dovesse scomparire una volta che le cellule staminali si fossero differenziate in linee cellulari specifiche.

Quest'ultimo studio ha dimostrato che questo non è vero per quanto riguarda il cervello, in cui la metilazione non-CG appare anche nelle cellule differenziate, e va via via accumulandosi durante l'infanzia e l'adolescenza, per rimanere conservate anche nelle età successive. Questo mostra che il processo di maturazione delle circuitazioni cerebrali, e in particolare la formazione di nuove sinapsi, che procede molto rapidamente, è accompagnato da un parallelo processo di riconfigurazione su larga scala dell'epigenoma. In particolare, questi processi riguardano la corteccia frontale, che ha un ruolo cruciale nei processi cognitivi, nei processi decisionali e nell'azione. Tenuto conto che i meccanismi epigenetici sono influenzati dall'interazione con l'ambiente, prende corpo l'ipotesi che proprio i processi di metilazione siano il tramite grazie al quale l'esperienza rimane fissata in modo permanente nel funzionamento del sistema nervoso, anche nei casi patologici.

"I risultati del nostro studio dimostrano che la metilazione del DNA ha un ruolo cruciale nel plasmare le sinapsi, gli spazi comunicativi tra i neuroni", spiega Manel Esteller, direttore dell'Epigenetics and Cancer Biology Biomedical Research Institute (IDIBELL), ICREA di Barcellona, professore di genetica all'università della stessa città e cofirmatario dello studio.

Il cervello è diviso in materia bianca, la glia, e materia grigia, i neuroni, con diversi tipi cellulari, ognuno con

una funzione specifica. Sia i neuroni sia la glia devono regolare attentamente l'espressione del loro codice genetico e questo è precisamente il ruolo della metilazione, riassume Esteller.

"Dal nostro studio risulta che anche nella materia grigia ci sono sottotipi cellulari come i neuroni piramidali e i produttori del neurotrasmettitore GABA che hanno specifici sottoschemi di metilazione del DNA", aggiunge Esteller.

Questo secondo risultato indica che in qualche modo c'è una correlazione tra la funzione delle specifiche popolazioni cellulari del cervello e i corrispondenti schemi di metilazione, ed è proprio su questo aspetto che secondo gli autori andrebbero indirizzate le future ricerche.

## L'orientamento sessuale tra genetica ed epigenetica

Secondo una recente ricerca, alla base dei comportamenti omosessuali ci sarebbero fattori epigenetici. Una spiegazione interessante ma non soddisfacente secondo uno dei più importanti genetisti italiani, che mette in luce alcuni punti deboli di questa ipotesi

Il comportamento omosessuale non è molto importante per l'evoluzione, per la ragione che un ominide omosessuale in modo esclusivo non sarebbe mai divenuto antenato di qualcuno. Qualunque gene dell'omosessualità esclusiva sarebbe stato eliminato nell'arco di una generazione. Tuttavia molti biologi ritengono che geni in grado di influenzare il comportamento omosessuale non solo esistono ma riescono a "sopravvivere" considerato che almeno una/due persone su cento sono omosessuali in modo esclusivo.

### Selezione antagonista

Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare il sostentamento dei fattori genetici che influenzano l'omosessualità, nonostante l'assenza di fecondità negli omosessuali; tra queste:

- la selezione parentale, propria della sociobiologia, per la quale un soggetto/organismo rinuncia a una parte di proprie risorse (tempo e/o energie) o si assume un determinato rischio per fornire un beneficio a un altro soggetto/organismo con cui possiede un legame di parentela ravvicinato, allo scopo di favorire la trasmissione preferenziale della propria linea genetica;
- la selezione sessualmente antagonista, per cui le femmine di consanguinei omosessuali maschi, avrebbero un vantaggio riproduttivo in quanto eterozigoti per un ipotetico gene dell'omosessualità mappato sul cromosoma X. In pratica si avrebbe un aumento della fecondità femminile all'interno delle popolazioni umane, in una dinamica complessa, con conseguente mantenimento dell'omosessualità maschile a frequenze stabili e relativamente bassa, ed evidenziando gli effetti dell'ereditarietà attraverso la linea materna;
- gli effetti genetici materni, tra cui quelli ormonali, durante lo sviluppo.

Solo il modello di selezione sessualmente antagonista sembra al momento avere maggiori sostegni statistici di genetica formale, sebbene alcune critiche a questo modello sono state mosse dal metodo di calcolo impiegato, basato essenzialmente su interviste verbali e dichiarazioni, e mai su dati biologici o clinici.

### Al di fuori del gene

Recentemente, **Sergey Gavrilets e colleghi hanno proposto una nuova idea** che presuppone l'esistenza di fattori epigenetici, ovvero la modifica di gruppi chimici che si legano al DNA e che vengono trasmessi, quando una cellula si divide, alle cellule figlie (e non da una generazione a un'altra! con qualche eccezione limitata a poche generazioni). I cambiamenti epigenetici, letteralmente, "al di fuori del gene", sono causati da specifiche classi di proteine e molecole di RNA, codificati da una larga parte del genoma con la specifica funzione di modificare e regolare l'espressione dei geni. I cambiamenti epigenetici non alterano la sequenza delle basi del DNA, anche se sono trasmessi da una generazione della cellula alla successiva.

Gavrilets e colleghi hanno ipotizzato che alcune "ipotetiche" sequenze di DNA di tipo sesso-specifiche sarebbero "targets" selettivi che regolano la sensibilità delle cellule alle variazioni dei livelli degli ormoni sessuali nel corso dello sviluppo fetale. Attraverso un modello matematico, hanno dimostrato che i geni che codificano per questi marcatori epigenetici possono diffondersi facilmente nella popolazione, perché i fattori epigenetici che producono, di per sé favoriscono la fitness del genitore (ossia la mascolinità dell'uomo e la femminilità della donna), mentre in un numero relativamente ridotto di casi riescono a "intrufolarsi" nelle cellule germinali e passare alla prole.

Il modello, senza dubbio interessante, si basa tuttavia su dati empirici che cercano di mettere insieme le ipotesi più accreditate per una spiegazione biologica dell'omosessualità, e cioè la selezione sessuale antagonista, e l'effetto materno/embrionale dovuto agli androgeni. Ma appare comunque a mio parere riduttivo, in quanto non tutte le parti del cervello sono influenzate durante lo sviluppo dagli androgeni e quindi dalla "atmosfera" ormonale all'interno dell'utero, e sappiamo molto bene che la variabilità dei livelli di androgeni è molto variabile e dipendente da troppi fattori genetici e non genetici, che sono difficilmente compatibili con una ipotesi epigenetica diretta.

### **Modificazioni non dimostrate**

Diversi studi di manipolazione ormonali effettuati su modelli animali non hanno mai dimostrato modifiche nell'orientamento sessuale negli animali e analogamente negli umani; soggetti con mutazioni dei geni codificanti proteine del metabolismo degli androgeni non mostrano modificazioni dell'orientamento sessuale. Ciò implica che l'alterazione della via androgeni non ha un forte effetto sull'orientamento sessuale maschile, mentre al contrario qualche effetto lo avrebbe nelle femmine esposte ad elevati livelli di androgeni durante la vita fetale. Inoltre, come spiegare con lo stesso modello epigenetico la differente effeminatezza degli omosessuali maschi?

Non vi è nessun dubbio sull'influenza genetica sul comportamento sessuale degli organismi, uomo compreso. Questo è dimostrato dagli studi familiari che hanno evidenziato un aumento del tasso di omosessualità nei fratelli e tra gli zii materni di maschi omosessuali, e da numerosi studi effettuati su coppie di gemelli con valori di concordanza anche molto elevati (65 per cento nei gemelli monozigotici e 30 per cento nei gemelli dizigotici) sebbene il campione spesso è risultato piccolo per analisi statistiche significative. Ma nonostante gli sforzi e le tecnologie utilizzate, nessun gene dell'omosessualità è stato fino a oggi isolato.

### **Il ruolo del cromosoma X**

Nel 1993, Hamer e colleghi hanno identificato una regione "critica" sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28). Questo risultato non è stato sempre confermato e pertanto è da considerarsi ancora parziale. Il coinvolgimento del cromosoma X è tuttavia sostenuto anche da altre evidenze. E' noto infatti che nelle madri di maschi omosessuali, l'inattivazione di uno dei due cromosomi X (paterno e materno) non è casuale come atteso (mediamente colpisce il 50 per cento delle volte quello paterno e 50 per cento quello materno nei diversi tessuti), ma selettivo, con uno dei due cromosomi X maggiormente inattivato rispetto all'altro.

Questo fenomeno è praticamente raro nelle madri di maschi non omosessuali. Non è noto il motivo di questa differente inattivazione del cromosoma X, ma è certamente da attribuire a meccanismi epigenetici di controllo dell'espressione di geni mappati sul cromosoma X. Altre regioni cromosomiche controllate da meccanismi epigenetici sono state identificate negli studi di associazione finalizzati all'identificazione del gene dell'omosessualità; queste riguardano i cromosomi 7, 8 e 10, ricchi di geni controllati da fattori epigenetici, ma, come per il cromosoma X, nessun gene specifico è stato ancora isolato.

Come si può vedere, i modelli proposti sono ancora lontani dall'essere conclusivi e lasciano ancora aperto il paradosso darwiniano associato all'omosessualità maschile che certamente l'epigenetica non aiuta ancora a risolvere. Sono oltre un centinaio le caratteristiche biochimiche, fisiologiche e comportamentali interessate da modifiche epigenetiche, e alcune di queste sono trasmesse per quattro generazioni, secondo Joseph H. Nadeau: troppo poche a mio parere per giustificare il comportamento omosessuale negli umani e nelle altre 500 specie di animali in cui è stato descritto.

## Da una mamma obesa, bimbi più obesi

L'obesità materna prima e durante la gravidanza influenza la determinazione dei meccanismi di regolazione del peso corporeo del nascituro

Le madri sovrappeso danno alla luce bambini sempre più pesanti, in un processo di amplificazione dell'obesità che cresce di generazione in generazione. Lo afferma un gruppo di ricercatori del [Baylor College of Medicine a Houston](#), che in alcuni esperimenti sui topi hanno trovato modificazioni epigenetiche, ossia relative alle modalità di espressione dei geni, nella successione delle generazioni.

"Negli Stati Uniti si assiste a una epidemia di obesità, un fenomeno che sembra peraltro espandersi a livello mondiale", osserva Robert A. Waterland che ha diretto lo studio e firma un articolo in merito sull'*International Journal of Obesity*. "Perché si diventa via via più pesanti? Un'ipotesi è che l'obesità materna prima e durante la gravidanza influenzi la determinazione dei meccanismi di regolazione del peso corporeo del nascituro. L'obesità materna potrebbe cioè favorire l'obesità nella generazione successiva."

Waterland e colleghi hanno studiato gli effetti dell'obesità materna in tre generazioni di topi geneticamente identici, tutti con la stessa tendenza genetica a ingrassare. Un gruppo di questi topi era nutrito con una dieta standard, mentre a un secondo gruppo erano somministrati anche integratori - fra cui acido folico, vitamina B12, betaina e colina - in modo da elevare i livelli di metilazione del DNA, una reazione che tende a silenziare i geni.

"Volevamo sapere se, anche fra topi geneticamente identici, l'obesità materna promuovesse l'obesità dei neonati, e se la dieta per una metilazione incrementata influisse su questo processo", ha spiegato Waterland. "Di fatto, i topi con una dieta normale tendevano a diventare sempre più grassi di generazione in generazione, mentre quelli con la dieta speciale no."

"Pensiamo che la metilazione del DNA abbia un ruolo importante nello sviluppo dell'ipotalamo, la regione del cervello che regola l'appetito", ha concluso Waterland.

"Vent'anni fa venne ipotizzato che, come le mutazioni genetiche possono causare il cancro, lo potesse fare anche un eccesso di marcatori epigenetici, le cosiddette epimutazioni. Questa idea oggi è ampiamente accettata e l'epigenetica del cancro è un campo di studi molto attivo. Io penso che si possa fare la stessa affermazione per l'obesità."



## Fattori epigenetici all'origine dell'omosessualità

Prendendo in considerazione i fattori epigenetici è possibile spiegare l'apparente paradosso evolutivo dell'omosessualità: da un lato esistono dati che indicano l'esistenza di una componente genetica, ma dall'altro gli eventuali geni responsabili avrebbero dovuto essere eliminati dalla selezione naturale, rendendo la preferenza sessuale per il proprio sesso un tratto molto più raro di quanto in effetti non sia.

All'origine di una preferenza sessuale per il proprio sesso potrebbero esserci fattori epigenetici, ossia fattori ereditabili che non riguardano i geni, ma le modalità della loro espressione. Questo potrebbe spiegare la persistenza nella nostra specie (e non solo) dell'omosessualità, un tratto che dal punto di vista evolutivo è alquanto problematico: se vi fossero geni responsabili dell'omosessualità, la selezione naturale darwiniana dovrebbe limitarne la diffusione, dato che un omosessuale più difficilmente avrà una prole numerosa a cui trasmetterli.

Il fatto che l'omosessualità, maschile e femminile, sia presente pressoché in tutte le culture e che si manifesti più frequentemente in alcune famiglie ha spinto a ipotizzare l'esistenza di una base genetica, anche se tutte le ricerche di geni le cui varianti potessero essere associate allo sviluppo dell'omosessualità hanno dato sistematicamente esito negativo.

Questo apparente conflitto potrebbe essere risolto dai risultati di uno studio condotto dal Working Group on Intragenomic Conflict del National Institute for Mathematical and Biological Synthesis (NIMBioS) – pubblicato [sulla rivista "The Quarterly Review of Biology"](#) – nel quale i ricercatori hanno focalizzato l'attenzione su alcuni marcatori epigenetici, temporaneamente presenti nel corso dello sviluppo dell'embrione e del feto.

Mentre i geni costituiscono sistemi di istruzione per la produzione di proteine, i fattori epigenetici dicono in quali tessuti e in quale momento vanno espressi i geni. I marcatori studiati da Sergey Gavrilets e colleghi sono quelli sesso-specifici prodotti nelle prime fasi di sviluppo dell'embrione e destinati a regolare la sensibilità delle cellule alle variazioni dei livelli degli ormoni sessuali nel corso del successivo sviluppo del feto. In pratica, la presenza di questi marcatori impedisce che un feto di sesso femminile subisca una mascolinizzazione se i livelli di testosterone sono troppo alti o una femminilizzazione del maschio nel caso opposto.

Questi fattori epigenetici vengono per lo più prodotti di nuovo a ogni generazione; in qualche caso, però, alcuni possono passare da una generazione all'altra, e interferire con l'azione di quelli prodotti dall'embrione. Nel caso dei fattori epigenetici sesso-specifici, se vengono ereditati quelli caratteristici del sesso opposto, saranno influenzati ora la preferenza sessuale, ora l'identità sessuale, ora lo sviluppo dei caratteri sessuali primari, a seconda di quanti e quali fattori siano stati ereditati.

Il modello matematico sviluppato dai Gavrilets e colleghi ha mostrato che i geni che codificano per questi marcatori epigenetici possono diffondersi facilmente nella popolazione, perché i fattori epigenetici che producono, di per sé favoriscono la fitness del genitore (ossia la mascolinità dell'uomo e la femminilità della donna), mentre in un numero relativamente ridotto di casi riescono a "intrufolarsi" nelle cellule germinali e passare alla prole.

## Dai neonati ai centenari, cosa cambia nelle cellule

L'espressione dei geni è influenzata dai cosiddetti fattori epigenetici, di cui una ricerca ha ora tracciato l'evoluzione naturale nel corso della vita confrontandone l'attività nelle cellule di neonati, persone di mezz'età e centenari. Negli anziani, la capacità di questi fattori di silenziare i geni appare drasticamente diminuita, ma non è una brutta notizia: i deficit epigenetici, a differenza di quelli genetici, sono reversibili

L'espressione dei geni nelle cellule di un neonato e in quelle di un centenario è drammaticamente diversa. A dimostrarlo è uno studio condotto da un gruppo internazionale di ricerca che pubblica i risultati ottenuti [un articolo apparso sui "Proceedings of the National Academy of Sciences"](#).

Che la costituzione genetica abbia una significativa influenza sulla potenziale durata della vita è ormai indubbio: gli studi di genomica e sulle associazioni trascrizionali nei diversi tessuti hanno permesso di identificare diverse famiglie di geni e percorsi molecolari che contribuiscono all'invecchiamento cellulare, che coinvolgono molecole quali le sirtuine, gli enzimi di riparazione del DNA, le telomerasi, i fattori di trascrizione e via discorrendo.

Negli ultimi anni è emerso che la funzionalità di questi sistemi dipende in maniera essenziale da fattori epigenetici, ossia quei fattori in grado di alterare l'accessibilità dei fattori di trascrizione dei geni o, successivamente, di quelli di traduzione.

E' noto che su questi fattori possono agire altri fattori esterni, a partire da diverse malattie comuni e diverse sostanze, in primo luogo quelle cancerogene; così, anche persone geneticamente identiche possono andare incontro a differenti tipi di deriva genetica. Tuttavia, finora non si era mai tentato di tracciare una "storia naturale dell'epigenoma", di valutare cioè che cosa avvenga dell'epigenoma nel corso dell'esistenza di un individuo.

Proprio per iniziare a chiarire questo problema, i ricercatori hanno prima studiato il profilo epigenetico di cellule di un neonato, tratte dal sangue del cordone ombelicale, e di un anziano di 103 anni, riscontrando notevoli differenze. In particolare hanno osservato che nel centenario appariva una notevole diminuzione nel numero di metilazioni presenti - ossia di quei gruppi metile, che legandosi al DNA in appositi siti, bloccano l'espressione de geni interessati – che determinava un'alterata espressione genica, e al tempo stesso un silenziamento inappropriato di geni con una funzione protettiva.

"Estendendo poi i risultati a un più ampio numero di neonati, persone di mezza età e novantenni, abbiamo potuto determinare che si tratta di un processo continuo, in cui ogni giorno che passa influisce sull'epigenoma", spiega Manel Esteller, che ha diretto la ricerca.

Tuttavia, osserva Esteller, che "lesioni epigenetiche, a differenza di quelle genetiche, sono reversibili, e quindi modificando gli schemi di metilazione del DNA attraverso cambiamenti nella dieta o con l'uso di farmaci è possibile indurre un'inversione di tendenza, cioè indurre un aumento della durata della vita".

## Un nuovo ruolo dell'RNA che influenza migliaia di geni

Identificata una "quinta" base nucleotidica dell'RNA messaggero che potrebbe cambiare completamente i modelli di espressione genica. Si tratta di una forma modificata di mRNA, la molecola deputata alla trascrizione dell'informazione genetica contenuta nel DNA, ottenuta con la metilazione. I meccanismi epigenetici di regolazione sono quindi da estendere all'RNA

Se le scoperte della genetica hanno segnato la seconda metà del XX secolo, altrettanto promette di fare nel XXI l'epigenetica, lo studio delle modificazioni del DNA che consentono di regolare l'espressione dei geni in modo opportuno, che appare ormai un territorio scientifico ancora in gran parte inesplorato, ma molto promettente e ricco di sorprese.

L'ultima in ordine di tempo è riportata sulla rivista "Cell" a firma di un gruppo di ricercatori del Weill Cornell Medical College di New York che hanno scoperto che lo stesso tipo di meccanismi che producono modificazioni al comportamento del DNA si possono osservare per l'RNA. Addirittura, gli autori ritengono che le loro scoperte siano tali da rivoluzionare il nostro modello dell'espressione genica.

In particolare, si è scoperto che l'RNA messaggero (mRNA) viene spesso modificato dal legame della base adenina a un gruppo metile, secondo il processo noto come metilazione, che rappresenta il cardine dei meccanismi epigenetici che riguardano il DNA.

Le analisi condotte da Samie R. Jaffrey, professore associato di farmacologia del Weill Cornell Medical College e coautore dello studio, mostrano infatti la presenza di una sorta di quinta base nucleotidica, la N6-metiladenosina (m6A) che pervade il trascrittoma. I ricercatori stimano inoltre che circa il 20 per cento dell'mRNA sia di regola metilato. Inoltre, a contenere m6A sono circa 5000 molecole di mRNA, il che significa che questa modificazione probabilmente ha effetti di vasta portata sulle modalità con cui vengono espressi i geni.

In realtà la forma m6A fu scoperta per la prima volta nel 1975, ma all'epoca gli studiosi ritenevano che potesse trattarsi di una contaminazione di altre molecole di RNA.

"Il risultato riscrive i concetti fondamentali della composizione dell'mRNA poiché per 50 anni nessuno aveva pensato che questa molecola potesse presentare modificazioni interne in grado di controllarne la funzione", ha spiegato Jaffrey. "Sappiamo che DNA e proteine sono modificate da legami chimici che ne alterano profondamente la funzione sia nello stato di salute sia in quello di malattia, mentre finora si riteneva che l'mRNA fosse solo un intermediario tra DNA e sintesi delle proteine: ora sappiamo che si tratta di una molecola ben più complessa, e i difetti nella sua metilazione possono portare anche a patologie".

In effetti gli stessi ricercatori hanno dimostrato che il gene di rischio per l'obesità (*fat mass and obesity-associated*, FTO) codifica per un enzima in grado di invertire la modificazione, riportando l'adenosina al suo stato normale. Quando però il gene FTO è mutato, si ha la produzione di una forma iperattiva dell'enzima, che determina la presenza di bassi livelli di m6A e di conseguenza porta ad anomalie nel metabolismo che spingono il soggetto a un'eccessiva assunzione di cibo, precludendo all'obesità.

## Nuovi passi avanti per l'epigenetica

Grazie a un processo chimico innovativo, è ora possibile distinguere tra due diverse forme di metilazione, la marcatura dei geni che ne permette la disattivazione, raggiungendo un nuovo livello di comprensione dei meccanismi che regolano lo sviluppo delle cellule staminali a livello embrionale nei mammiferi

La genetica non è solo lo studio della struttura e della funzione dei geni: le ricerche si stanno orientando sempre più verso l'epigenetica, l'insieme delle modifiche del DNA veicolate dall'ambiente che controllano il modo in cui si attivavano specifici geni in specifici tessuti, ottenendo le proteine più utili alla cellula in un dato momento.

L'ultimo numero della rivista "Science" riporta un risultato che, a detta dei ricercatori del Babraham Institute e dell'Università di Cambridge che ne sono gli autori, potrebbe consentire importanti progressi in questo ambito di studi e, di riflesso, nella medicina dello sviluppo e in quella rigenerativa: un nuovo tipo di sequenziamento che permette di "vedere" i processi epigenetici che avvengono nel DNA con un'altissima risoluzione.

Un processo cruciale per la regolazione dell'espressione genica è la metilazione - l'aggiunta di un gruppo metile alla base citosina - che ha l'effetto di "spegnere" il gene interessato dal legame: la modificazione chimica così ottenuta è detta 5-metil-citosina (5mC). Ma c'è un'altra modificazione genica simile che riveste un'enorme importanza nei mammiferi: la 5-idro-metil-citosina (5HmC) che, secondo precedenti studi, sarebbe implicata in particolare in alcune funzioni delle cellule staminali cruciali nello sviluppo dell'organismo.

In quest'ultimo studio, è stato inventato un nuovo processo chimico che permette il sequenziamento dei geni 5hmC in tutto il DNA con la risoluzione di una singola base. Nel corso della sperimentazione, la tecnica è stata applicata per sequenziare la 5hmC e 5mC nel DNA genomico di cellule staminali embrionali.

"Di recente è divenuto chiaro che oltre alla metilazione del DNA esistono altre modificazioni come per esempio l'idrometilazione: questo suggerisce che le modificazioni del DNA siano più dinamiche di quanto ritenuto finora", sottolinea Wolf Reik, che ha guidato il gruppo del Babraham Institute. "Con il nostro nuovo metodo, siamo ora nella posizione di mappare queste modificazioni con grande precisione, e di collegarle alle funzioni delle cellule staminali, all'invecchiamento e forse più in generale all'interazione tra ambiente e genoma".

La speranza è che la 5hmC rappresenti un marcatore genetico a sé stante o eventualmente parte del processo che rimuove i gruppi metile dal DNA, permettendo ai geni di essere riattivati.

"In questo ambito di studi è concreta la necessità di mappare sia la 5hmC e la 5mC nel genoma in modo quantitativo e con un'alta risoluzione", ha concluso Miguel Branco, ricercatore del Babraham Institute che ha partecipato allo studio. "Applicando la tecnica alle cellule staminali embrionali, abbiamo riconosciuto immediatamente le sue potenzialità nel permettere un notevole avanzamento di conoscenze delle funzioni di queste modificazioni del DNA".

## Questo sì, questo no: le scelte dello zigote

Una ricerca chiarisce i meccanismi attraverso cui la cellula fecondata sceglie quale esprimere dei cosiddetti geni imprintati, per i quali, pur essendo disponibile una copia ereditata da ciascun genitore, è necessario che una delle due rimanga spenta per evitare anomalie nello sviluppo

Nello sviluppo di esseri umani e di altri mammiferi, non tutti i geni sono trattati in modo uguale. L'espressione di alcuni geni sottoposti a imprinting, o geni imprintati, è infatti determinata da una sola copia del contributo genetico dei genitori.

Nell'essere umano si conoscono almeno 80 geni di questo tipo; se una copia di essi non funziona correttamente o se vengono espresse entrambe, può manifestarsi una varietà di condizioni patologiche ereditarie, come la sindrome di Prader-Willi e quella di Angelman, o malattie come il cancro.

I meccanismi che regolano la determinazione di quale copia dei geni parentali vada utilizzate e quali ignorata sono tuttora poco chiari, ma una ricerca condotta da biologi del Ludwig Institute for Cancer Research a La Jolla, dell'Università della California a San Diego e del Toronto Western Research Institute, e [pubblicata sulla rivista "Cell"](#), inizia a far luce sul problema

In particolare, i ricercatori hanno descritto in dettaglio il modo in cui la metilazione differenziale del DNA nei due genomi parentali determina l'espressione selettiva di geni imprintati nel topo.

La metilazione differenziale del DNA implica l'aggiunta di gruppi metile alla citosina, una delle quattro basi del DNA, aggiunta che altera l'espressione dei geni interessati, stimolandoli o silenziandoli in modo che contribuiscano in maniera adeguata alla crescita e allo sviluppo embrionale.

Questo processo, detto di regolazione epigenetica, è quindi in grado di influenzare l'eredità al di là dei geni stessi: "Il DNA è solo metà della storia", osserva Bing Ren, che ha coordinato lo studio e dirige anche il San Diego Epigenome Center, uno dei quattro centri dei National Institutes of Health dedicati alla ricerca epigenetica.

Usando una sofisticata tecnologia di sequenziamento sviluppata da Joseph Ecker al Salk Institute for Biological Studies, Ren e colleghi hanno trovato nel genoma del topo specifiche impronte di metilazione di origine parentale in 1952 sequenze dinucleotidiche del DNA. Le sequenze imprintate formavano 55 gruppi distinti che comprendevano quasi tutte le regioni a metilazione differenziale note presenti nella linea germinale e altre 23 regioni in precedenza sconosciute. "Questo suggerisce che si tratti di uno strumento molto preciso", afferma Xie Wei, primo autore dell'articolo.

I ricercatori hanno anche scoperto la presenza nel cervello di un tipo di metilazione molto particolare, finora osservato solamente nelle cellule embrionali. "Al momento non sappiamo quale sia il significato di questa modifica a livello cerebrale, ma il fatto che sia molto specifica suggerisce che sia correlata a una qualche importante funzione biologica", osserva Cathy L. Barr, co-autrice dello studio.

## Nuova scoperta sulla memoria epigenetica delle piante

L'inattivazione del gene FLC, oggetto delle trasformazioni epigenetiche, dipende dalla lunghezza del periodo invernale

In che modo gli organismi viventi creano una memoria biologica di alcune condizioni variabili - come la qualità del nutrimento o la temperatura - che si possa trasmettere anche alla progenie? Una risposta almeno parziale a questa domanda cruciale viene ora da uno studio dei processi epigenetici condotto presso il Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) e del John Innes Centre, i cui risultati sono apparsi sulla rivista *Nature*.

La memoria epigenetica si manifesta in diverse forme, ma la più importante coinvolge gli istoni, le proteine associate ai cromosomi. Gli istoni possono subire particolari modificazioni chimiche che possono influenzare l'espressione dei geni vicini, attivandoli o inattivandoli. Queste modificazioni inoltre possono essere ereditate dalle cellule figlie durante la divisione cellulare e, se vengono comunicate ai gameti, possono passare alla progenie dell'organismo.

Meccanismi simili sono presenti anche nell'essere umano: alcuni studi recenti hanno mostrato come in famiglie che hanno sofferto di una grave denutrizione nella generazione dei nonni, i figli e i nipoti hanno un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e di diabete che potrebbe essere spiegato con una memoria epigenetica, ma finora non è stato individuato alcun meccanismo che possa spiegare in modo esauriente in che modo gli individui possano sviluppare una memoria di fattori variabili come la nutrizione.

In quest'ultimo studio, l'attenzione era focalizzata su come le piante "ricordano" la lunghezza del periodo invernale in modo da determinare il periodo di fioritura e far sì che l'impollinazione, lo sviluppo, la dispersione dei semi e la germinazione seguano al momento appropriato.

"Sappiamo già parecchie cose sui geni coinvolti nella fioritura ed è chiaro che qualcosa probabilmente avviene durante l'inverno in grado d'influenzare il momento della fioritura in accordo con la durata della stagione fredda", ha sottolineato Caroline Dean, che con Martin Howard ha condotto la ricerca.

Utilizzando una combinazione di modellizzazione matematica e di analisi sperimentale il gruppo ha scoperto il sistema grazie al quale un gene denominato FLC viene o completamente attivato o completamente inattivato in ogni cellula di un organismo e nella sua progenie.

Si è trovato, in particolare che quanto più è lungo il periodo freddo, tanto maggiore è la percentuale di cellule che possiedono il gene FLC inattivato stabilmente. La previsione teorica è stata poi verificata sperimentalmente grazie a una tecnica di fluorescenza al microscopio: in effetti le cellule dimostravano di avere un gene FLC o completamente attivo o completamente inattivato.

## Lupus eritematoso, individuati fattori epigenetici

Ambiente e differenze nello stile di vita possono lasciare un segno molecolare in geni chiave per la funzione immunitaria, contribuendo all'insorgenza differenziale della patologia in gemelli identici

Come influiscono i fattori epigenetici sullo sviluppo di una patologia come il lupus? A questa difficile domanda hanno cercato di dare risposta i ricercatori del **Cold Spring Harbor Laboratory** sulla base dell'analisi genetica del DNA di gemelli identici discordanti per la malattia (che cioè si è manifestata solo in uno dei due soggetti).

Com'è noto, infatti, i gemelli identici o monozigoti condividono il 100 per cento del genoma e pertanto le influenze genetiche sull'insorgenza di una malattia autoimmune devono giocoforza essere ascritte all'attivazione dei geni.

Le modificazioni epigenetiche - ovvero le trasformazioni cellulari che possono influenzare l'espressione dei geni - si sono dimostrate importanti per la determinazione del fenotipo e spesso anche per l'insorgenza delle patologie: a loro volta esse sono scatenate da fattori ambientali come la dieta o l'esposizione a sostanze chimiche.

Per quanto riguarda specificamente una malattia autoimmune come il lupus eritematoso sistemico (LES), alcuni recenti studi hanno evidenziato la presenza di modificazioni epigenetiche in diversi geni regolati in modo aberrante. Questa ricerca è la prima con un tale livello di approfondimento per una specifica modificazione epigenetica, la metilazione del DNA, nel contesto di una malattia autoimmune.

"Abbiamo trovato un significativo numero di variazioni nella metilazione del DNA in diversi geni, molti dei quali già coinvolti in passato nell'eziopatogenesi del LES.

Il nostro studio suggerisce che l'effetto dell'ambiente o le differenze nello stile di vita possano lasciare un segno molecolare in geni chiave per la funzione immunitaria che contribuisce all'insorgenza differenziale della patologia nei gemelli", ha sottolineato Esteban Ballestar. "La maggior parte degli studi sulla metilazione del DNA e sulle patologie umane si è svolta nel contesto della ricerca oncologica. Con questo risultato speriamo di attrarre molti più ricercatori verso lo studio di questo processo, che potenzialmente consente di aprire nuove strategie terapeutiche anche per altre patologie."