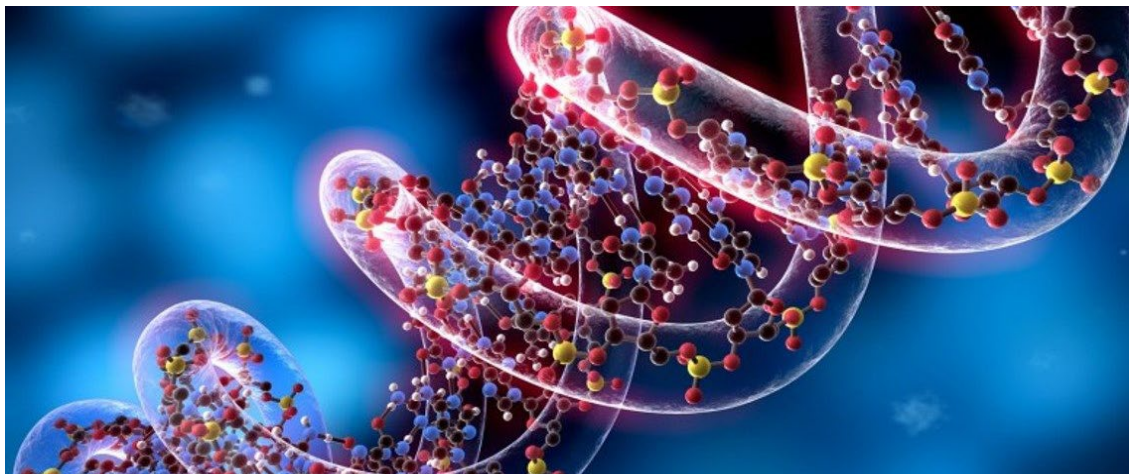


EPIGENETICA TRA PASSATO E FUTURO

Anna Valerio



"L'epigenetica consiste in tutte quelle cose occulte e meravigliose che la genetica non è in grado di spiegare". Mi piace esordire con questa definizione, formulata da Denise Barlow, riguardante un aspetto della scienza che oggi fa davvero parlare.

Oggi come ieri, del resto.

Già nel III secolo a.C. Aristotele aveva infatti coniato il suggestivo termine *entelechia* per indicare la sua concezione della realtà come qualcosa che porta già in sé la propria destinazione finale verso la quale tende. E in epoca moderna questa stessa teoria, con poche varianti per la verità riduttive, era stata denominata *vitalismo* e ne era stato portabandiera Hans Eduard Driesch, biologo e filosofo tedesco vissuto a cavallo del XX secolo, che con i suoi studi intendeva risalire alle cause prime dello sviluppo embrionale e individuarne la genesi a partire dagli stadi precoci fino alla forma adulta. Così facendo, alla fine del XIX secolo, fornì la prova sperimentale proprio della teoria aristotelica dell'*epigenesi* in base alla quale l'embrione si sviluppa gradualmente così che per prime diventano visibili le caratteristiche generali e solo dopo quelle più specifiche. Proprio a causa di questa teoria, colui che è annoverato tra i maggiori filosofi dell'antichità, potremmo dire un vitalista *ante litteram*, era stato avversato con forza, molti secoli dopo la sua morte, dai sostenitori della teoria antagonista del *preformismo* secondo la quale un uomo in miniatura era presente, preformato appunto, nello sperma maschile o nell'ovulo femminile. Driesch teorizzò inoltre che da uno stesso tessuto possano svilupparsi, a seconda delle differenti posizioni, elementi completamente diversi e di questo diede prova sperimentale con i suoi studi condotti sulle uova di riccio marino. Più di duemila anni dopo era dunque dimostrata la teoria aristotelica ma voglio aggiungere che la genetica di Aristotele, ovviamente del tutto speculativa, è sorprendentemente attuale e per alcuni aspetti anticipatoria delle conoscenze più moderne: ci sbalordisce, per esempio, quando sostiene che con lo sperma maschile e femminile vengono trasmessi all'embrione degli "impulsi" che permettono la trasmissione delle caratteristiche ereditarie.

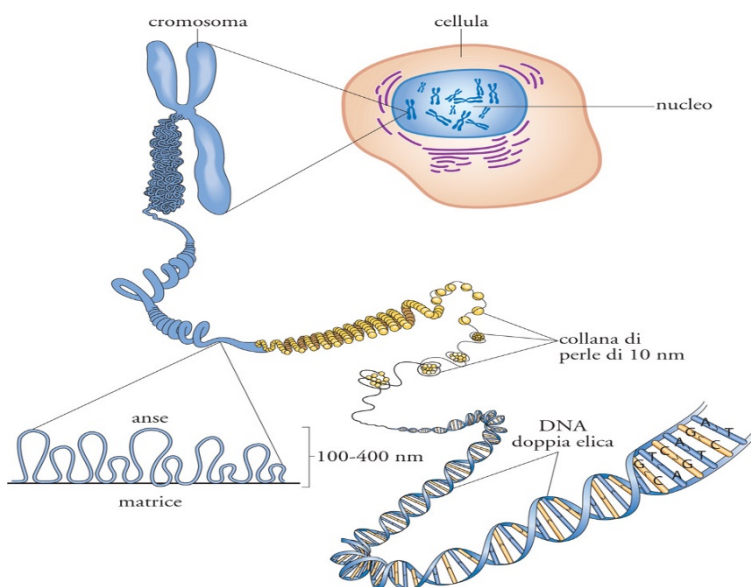
Ma è nel 1942 che il genetista inglese Conrad Waddington riporta in auge il termine *epigenetica* definendola “quel ramo della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto”.

Oggi noi con questo termine intendiamo quella branca della scienza che descrive la trasmissione di caratteri legata non tanto al corredo genico in sé quanto alla sua interrelazione con l'ambiente; si parla quindi della trasmissione di un qualcosa che non altera la sequenza genica, cioè la struttura dell'informazione, ma ne modifica l'attività, vale a dire il modo in cui questa viene o non viene espressa. In breve il come, il quando e il quanto ciò che sta scritto nel DNA diventa manifesto nella complessità esteriore dell'individuo.

Siamo soliti definirle, con quello che pare un ossimoro, *modificazioni fenotipiche ereditabili nell'espressione di un gene*. In altre parole in che modo l'ambiente modifica l'attività di un gene senza modificare l'informazione in esso contenuta. Trattati ereditari, quindi, a cui però non corrispondono cambiamenti nella sequenza del DNA. Queste modificazioni, dette *epimutazioni*, sono stabili per l'intera durata di vita della cellula che ne è interessata e possono anche essere trasmesse alle cellule che da essa derivano grazie proprio al meccanismo della divisione cellulare ma non implicano, come si è detto, cambi di sequenza nel DNA, pur comportando una diversa espressione dei geni.

E come è possibile tutto questo? Forse è bene fare un passo indietro.

Nel nucleo di ogni cellula umana il DNA dei quarantasei cromosomi è condensato in una affascinante struttura “a collana di perle” dove brevi tratti di DNA si avvolgono attorno a



8 proteine chiamate istoni. Tale struttura, la cromatina, risulta in ogni momento più o meno spiralizzata e proprio al suo grado di spiralizzazione è legata la possibilità o meno che un certo tratto di DNA venga trascritto, quindi diventi operativo. Questo perché proprio la disposizione tridimensionale dell'acido desossiribonucleico permette o nega l'accesso ai fattori di trascrizione che sono indispensabili per dare l'avvio a tutta quella cascata di eventi

che si può così sintetizzare: “dal gene alla proteina”. Solo se e dove la cromatina risulta despiralizzata, e quindi poco condensata, i fattori di trascrizione si possono legare e dare inizio alle danze.

Pare che per questo siano cruciali tre codici: la disposizione non casuale che i cromosomi assumono all'interno del nucleo (codice posizionale), il numero di nucleosomi che sono appunto le “perle” della collana (codice nucleosomico) e infine le modificazioni delle proteine istoniche (codice istonico).

Oggi noi conosciamo bene alcuni meccanismi epigenetici per es. sappiamo che l'aggiunta di un gruppo metile (-CH₃) in una posizione precisa della molecola di citosina (una delle 4 diverse basi azotate che sono presenti nel DNA) oppure l'addizione di gruppi acetili (-COCH₃) alle proteine strutturali della cromatina nucleare (gli istoni di cui si è detto attorno alle quali il DNA si condensa) comportano un'alterata accessibilità delle regioni genomiche interessate dal fenomeno. Infatti la cromatina acetilata non ha più la sua carica positiva quindi non può più legare il DNA, che è carico negativamente, e così si ripiega strettamente in una struttura chiusa che può rendere difficoltosa o impossibile la trascrizione cioè la copiatura del DNA in RNA per poter fare proteine. La conseguenza è una modificazione dell'espressione genica. Se la cromatina non è acetilata risulta accessibile e quindi funzionante. Al contrario, la metilazione della citosina ha invece l'effetto di "spegnere" il gene.

Gli studi più interessanti di epigenetica sono da sempre quelli eseguiti sui gemelli monozigoti i quali, pur possedendo lo stesso patrimonio genetico, durante la crescita possono differenziarsi a causa di diversi stili di vita, o dell'ambiente in cui vivono quando sia diverso, o per le emozioni e le sofferenze patite che possono indurre attivazione o disattivazione di certi geni e conseguenti cambiamenti. Tali cambiamenti non si perdono ma anzi si conservano e vengono trasmessi alla progenie cellulare fino a che l'organismo che ne è interessato ha vita.

Quelle differenze che si osservano fra gemelli monozigoti potrebbero essere provocate proprio da fattori epigenetici. Questa è l'ipotesi formulata da un gruppo di ricercatori che hanno pubblicato uno studio sulla rivista *Proceedings of the National Academy of Sciences* sui profili epigenetici di 80 coppie di gemelli di età variabile tra i 3 e i 74 anni. Nel 35% dei casi i gemelli presentavano profili epigenetici significativamente differenti, mentre il restante 65% delle coppie possedeva schemi epigenetici identici. L'aspetto intrigante della ricerca è che nei primi anni di vita i gemelli erano indistinguibili ma, andando avanti con l'età, le coppie manifestavano via via differenze sempre maggiori. Le differenze più grandi si osservavano tra le coppie che avevano trascorso insieme periodi di tempo più brevi o che avevano avuto una storia medica differente magari a seguito di incidente o altro. Pare inoltre che fattori ambientali come il fumo, l'attività fisica, l'assunzione di farmaci possano influire sui profili epigenetici di gemelli identici ed eventualmente portare a differenze nell'insorgenza di malattie.

Allora potremmo dire che una mutazione epigenetica può essere intesa come la risposta a stimoli ambientali sia esterni che interni ed essere un cambiamento adattativo che le cellule mettono in opera in situazioni straordinarie o nuove. E tali risposte possono essere fisiologiche, come nel caso dei neuroni che per favorire l'apprendimento e la memoria sfruttano meccanismi epigenetici, ma anche patologiche e pare che sia questo il caso dei disturbi mentali e dei tumori.

Insomma è davvero stretta la relazione tra chi siamo, l'ambiente in cui viviamo, le sostanze con cui entriamo in contatto e quelle malattie multifattoriali (per esempio cancro, disturbi psichiatrici ecc) che ancora non hanno trovato una chiara origine genetica. E proprio nel campo delle malattie psichiatriche, specificatamente nella depressione e nella dipendenza da sostanze, è stato dimostrato già da tempo (Eric J. Nestler, *Le Scienze*, 2012) un ruolo importante delle modifiche epigenetiche. Nei topi a

cui sia stata a lungo somministrata cocaina si attivano, tramite acetilazioni istoniche, all'incirca 100 geni mai attivati in precedenza. E queste acetilazioni favoriscono future attivazioni poiché lasciano la cromatina despiralizzata. Questo fa sì che, anche dopo un lungo periodo di astinenza, il centro ipotalamico della ricompensa ricordi la sensazione gratificante provocata dall'assunzione di droga e renda il soggetto più predisposto ad assumere nuovamente la stessa sostanza. Ecco una possibile spiegazione della difficoltà di uscire dal tunnel dell'utilizzazione di sostanze d'abuso e delle frequenti ricadute che si osservano anche a distanza di tempo!

Analogamente, ma con processo contrario, se topi normali vengono posti a contatto con topi aggressivi tanto da subire atti di prepotenza, nei loro neuroni si osservano "cambiamenti epigenetici di circa 2000 geni". In questo caso vi è un aumento della metilazione degli istoni, che, condensando la cromatina, reprime l'attività genica. Sembra quindi che la depressione (magari derivata dal subire atti di bullismo) possa disattivare geni importanti che normalmente attiverrebbero quella parte del cervello che permette all'animale di sentirsi bene. I processi epigenetici normalmente vantaggiosi e regolati parrebbero quindi andare in tilt nella dipendenza o la depressione.

Il genetista inglese Marcus Pembrey ha recentemente pubblicato uno studio sulla prestigiosa rivista *European Journal of Human Genetics* nel quale ipotizza che alcuni meccanismi epigenetici potrebbero addirittura passare dai genitori ai figli, rendendo conto della trasmissione tuttora inspiegata di alcune malattie. Egli osserva che i nipoti dei nonni paterni (ma non materni) di un gruppo di svedesi, che durante la preadolescenza erano stati esposti alla carestia del XIX secolo, avevano meno probabilità di morire di malattie cardiovascolari e quindi vivevano più a lungo; al contrario l'abbondanza di cibo aumentava nei nipoti la mortalità per diabete, suggerendo che ciò fosse dovuto a una eredità epigenetica trans generazionale.

Questi dati sembrano proprio dirci che anche le caratteristiche epigenetiche si ereditano.

Del resto nel corso dello sviluppo degli organismi eucarioti pluricellulari (noi umani, per esempio) le cellule, che hanno tutte lo stesso corredo genetico, si differenziano in tipi cellulari con diverse funzioni e questo è possibile perché la morfogenesi (l'insieme dei processi che portano alla formazione dei tessuti e degli organi) accende o spegne geni diversi nelle diverse cellule spingendole a percorrere una strada o un'altra con il risultato finale che, a partire da un'unica cellula, si struttura un organismo completo.

Come sappiamo bene ognuno di noi ha il suo DNA, uguale in ogni cellula, e con esso i geni ma, come abbiamo visto, questi possono essere accesi o spenti grazie a vari processi. La causa scatenante l'accensione o lo spegnimento sta nell'ambiente dove la disponibilità di nutrienti, il clima, il contatto con sostanze tossiche etc. creano esigenze alle quali l'individuo risponde adeguandosi. Questo adeguamento è reso possibile dai circa 30000 geni del nostro DNA che rispondono all'ambiente silenziandosi o accendendosi a seconda delle esigenze. E questo con un piccolo acetile, per esempio, senza modificazioni di sequenza.

E' semplice: i geni lavorano se c'è necessità e producono per esempio gli enzimi digestivi se c'è del cibo da digerire. Quando cibo non ce n'è, non lavorano. Se ci esponiamo al sole si attivano i geni della melanina che stendono quel delizioso velo protettivo colorato sulla nostra pelle, ma quando finisce l'estate quegli stessi geni si spengono e rimangono inattivi fino alla prossima esposizione e così via. Quando è necessario il gene si esprime. E anche quando sta zitto lo fa per necessità.

E' davvero semplice.

Eppure questo settore della genetica per alcuni pare tutt'ora avvolto nelle nebbie. Io credo che invece sia la sfida del XXI secolo, così come la genetica lo è stata del XX, e mi piace concludere riportando un'altra definizione di epigenetica anch'essa di uno scienziato, Thomas Jenuwein, che in questo campo ci lavora: "La differenza fra genetica ed epigenetica può essere paragonata alla differenza che passa fra leggere e scrivere un libro. Una volta scritto il libro, il testo (i geni o le informazioni memorizzate nel DNA) sarà identico in tutte le copie distribuite al pubblico. Ogni lettore potrà tuttavia interpretare la trama in modo leggermente diverso, provare emozioni diverse e attendersi sviluppi diversi man mano che affronta i vari capitoli. Analogamente, l'epigenetica permette interpretazioni diverse di un modello fisso e può dare luogo a diverse letture, a seconda delle condizioni variabili con cui il modello viene interrogato".



RIFLESSI ON LINE

Iscrizione presso il Tribunale di Padova
n.2187 del 17/08/2009

Direttore Responsabile
Luigi la Gloria
luigi.lagloria@riflessionline.it

Vice Direttore
Anna Valerio
anna.valerio@riflessionline.it

Coordinatore Editoriale
Gianfranco Coccia

www.riflessionline.it