Il concetto di identità tra genetica ed epigenetica

Simonetta Marucci*

Introduzione

La malattia è il lato notturno della vita, una cittadinanza onerosa.

Tutti quelli che nascono hanno una doppia cittadinanza nel regno dello stare bene e nel regno dello stare male. Preferiremmo tutti servirci soltanto del passaporto buono, ma prima o poi ognuno viene costretto, almeno per un certo periodo, a riconoscersi cittadino di quell'altro paese.

Susan Sontag

L'origine e il decorso di pressoché tutte le patologie sono determinati da una pluralità di variabili multifattoriali, nessuna delle quali, da sola, è in genere in grado di scatenare la malattia o di influenzarne il corso e l'esito. Una loro piena comprensione deriva da un approccio olistico che deve tenere in considerazione fattori psicologici, evolutivi e biologici, senza trascurare in alcuni casi anche quelli socio-culturali. Un'idea meccanicistica e riduzionistica di un corpo-macchina da smontare e rimontare, con un disinvestimento drammatico nei confronti di ciò che è vivo, non soddisfa oramai più la necessità di comprendere le dinamiche sottese alle varie situazioni patologiche.

Tra i rischi, che portano allo sviluppo di malattie, dobbiamo considerare anche una componente genetica ed ereditabile e diversi studi dimostrano come ci siano geni coinvolti nella regolazione del metabolismo, del sistema immunitario, nei profili neuropsicologici, nell'umore, nello sviluppo neurologico e nella risposta allo stress.

Con l’avvento delle nuove biotecnologie (biologia molecolare, scansioni cerebrali) molti ricercatori stanno studiando il possibile contributo di fattori causali biologici e come l’ambiente possa interagire con essi, ma ancora poco si sa circa il ruolo delle interazioni genetico-ambientali, anche se è ormai dimostrato il ruolo importante delle relazioni tra elementi Genetici (G) ed ambientali (E) (GxE) rappresentate dai processi epigenetici ad essi associati.

L’identificazione di tali cambiamenti epigenetici, indotti dall’ambiente, fornisce la chiave di lettura e di interpretazione di meccanismi che possono essere utilizzati per studiare il relativo ruolo dei fattori fisiologici/psicologici nello sviluppo e nel mantenimento di molte patologie. L’Epigenetica fornisce anche elementi per valutare i processi biologici alla base di cambiamenti psicologici come, ad esempio, i comportamenti che emergono durante lo sviluppo della malattia e che vengono modificati durante il trattamento[1].

La PsicoNeuroEndocrinoImmunologia (PNEI) è una disciplina che si occupa delle relazioni fra il funzionamento del sistema nervoso, del sistema immunitario e del sistema endocrino e la sua nascita si basa sui lavori, che risalgono agli anni trenta, di Hans Selye sullo stress.

Il sistema PNEI è un sistema di regolazione omeostatico costituito dall’integrazione tra psiche, sistema nervoso, endocrino, e immunitario, sensibile alle variazioni esterne, ai ritmi circadiani ed alle stagioni. Anch’esso si è evoluto in armonia con l’ambiente; l’adattamento dell’organismo rispetto ai ritmi esterni, studiato dalla cronobiologia, è così importante che l’evoluzione ha perfezionato una struttura anatomica, l’epifisi (che gli antichi chiamavano terzo occhio), che ha la funzione di percepire gli stimoli luminosi, la durata del giorno e della notte, traducendola in segnali ormonali attraverso la produzione di melatonina, fondamentale nella regolazione di tutti gli orologi biologici.

Le cellule del sistema PNEI, presenti in ogni parte dell'organismo, condividono la capacità funzionale (che si può esprimere sia in condizioni basali, sia in seguito a modificazioni ambientali) di differenziare le modalità di comunicazione tra organi ed apparati per regolare la sopravvivenza e l'integrità dell'organismo. All'interno di questo sistema è stata ipotizzata l'esistenza di una sorta di cellula staminale "comune" o cellula "committente" neuroendocrina, che all'occorrenza può assumere la funzione di regolazione, non solo nell'individuo adulto, ma anche nell'embrione, poiché possiede la capacità di differenziarsi fenotipicamente in senso multi-direzionale. Da questo precursore si formano sistemi cellulari differenti, che però mantengono l'omologia di funzione: lo scopo ultimo del sistema è regolare anche la stabilità del genoma attraverso livelli progressivi [2], guidando sia la morfogenesi dell'embrione sia la reattività dell'individuo [3].

Genetica delle emozioni

È stato visto, in alcuni studi genetici ed epigenetici, che situazioni avverse, soprattutto se avvenute nell'infanzia, possono portare ad una maggiore reattività dell'amigdala e dell'asse HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, «asse ipotalamo-ipofisi-surrene»), aumentando la vulnerabilità per lo sviluppo di PTSD (Sindrome Postraumatica da Stress) dopo aver sperimentato un trauma in età adulta. I risultati di studi genetici hanno implicato polimorfismi nei geni CRHR1 e FKBP5 come mediatori di cambiamenti a lungo termine dell'asse HPA connessi con PTSD in individui che hanno subito un abuso infantile, aumentando la vulnerabilità alla depressione maggiore oltre al disturbo post-traumatico da stress.

Dopo l'esposizione a lungo termine ad eventi avversi in periodi critici dello sviluppo, vi è la prova evidente di alterazioni neurobiologiche, neuroendocrine e immunitarie.

Livelli plasmatici della corticotropina (ACTH) e cortisolo sono notevolmente aumentati negli esseri umani che hanno subito abusi sessuali o fisici, in risposta a fattori di stress anche lievi.[4] Questi effetti si riscontrano per l'iperattività persistente del fattore ipotalamico di rilascio della corticotropina (CRF) contenuto nei neuroni. Tuttavia questi effetti non si limitano soltanto a circuiti ipotalamici CRF ma sono stati osservati anche in aree limbiche, compresa l'amigdala, coinvolta nella depressione.

Risultati simili si sono riscontrati anche in donne con una storia di abuso e/o trascuratezza infantile. Inoltre queste pazienti hanno mostrato bassi livelli di ossitocina, peptide che ha mostrato essere importante nei legami affettivi, aumentati marcatori infiammatori come interleuchina-6 (IL-6), e ridotto volume dell'ippocampo, come si è visto, grazie alla Risonanza Magnetica strutturale.

Il trauma infantile, quindi, ha un ruolo chiave nell'insorgenza e/o mantenimento della psicopatologia adulta; gli studi genetici ed epigenetici suggeriscono che le prime esperienze di vita, se avverse, possono alterare il funzionamento neurale aumentando il rischio per lo sviluppo di psicopatologie.[5]

Se può essere intuitivo il fatto che ci possa essere una conseguenza a distanza, nella vita, di un evento traumatico in età precoce, meno immediata è la consapevolezza degli effetti che ha lo stress durante la gravidanza sugli esiti neonatali, sul funzionamento emotivo e cognitivo del bambino e sulla psicopatologia in età adulta[6].

Lo stress in gravidanza va probabilmente ad aumentare l'esposizione del feto ai gluco-corticoidi[7], con un ritardo della crescita fetale e conseguenze negative sulla salute in età adulta, tra cui obesità, ansia, infiammazione e malfunzionamento dell'asse HPA.

Lo stress nel periodo pre- e post-natale porta a cambiamenti nella programmazione fetale (riassetto dei geni destinati al controllo metabolico-endocrino dell'organismo) associati alla suscettibilità ad una serie di malattie croniche.

Da studi su animali è emerso che anche una malnutrizione in gravidanza può provocare lo stesso tipo di malfunzionamento e alterata risposta allo stress in età avanzata.

Queste alterazioni, quindi, non si limitano solo ad un effetto sulla madre, ma influiscono sulla programmazione epigenetica del feto e di conseguenza sul rischio di sviluppare una serie di malattie, tra cui anche quelle relative ai Disordini Alimentari.

Epigenetica

Ci sono voluti più settant'anni per far diventare di uso comune il termine "epigenetica" da quando, alla fine degli anni trenta del secolo scorso, il biologo, genetista e paleontologo inglese Conrad Hal Waddington ne introdusse il termine. Scienza giovane e di grande fascino, l'epigenetica indaga quella parte della genetica che interessa l'espressione genica, altrimenti detta "fenotipo". In termini molto semplici, il gene si esprime in un modo o in un altro, in salute o in malattia, in rapporto a molteplici fattori, che comprendono tutte le interazioni che il nostro organismo ha con l'ambiente interno ed esterno. L'ambiente esterno include i nostri stili di vita, l'alimentazione, le sostanze con cui veniamo a contatto, il tipo di attività lavorativa svolta e relativi rischi professionali, come lo stress cronico, ad esempio.

L'epigenetica, quindi, è una branca della biologia che si occupa dello studio di cambiamenti chimici, in grado di alterare l'espressione di geni, senza modificare la sequenza nucleotidica del DNA, regolandone però il funzionamento. Nella

maggior parte dei casi, ma non in tutti, si producono variazioni reversibili della funzione genica, sia attraverso modificazioni del DNA e degli istoni associati, sia attraverso l'azione di piccoli mRNA non codificanti (nc-mRNA) [8] che giocano un ruolo chiave nella trascrizione e nella funzione del gene.

La principale modificazione epigenetica è la metilazione del DNA che interessa l'anello pirimidinico della citosina sul dinucleotide CpG (CytoSine-phosphate-Guanine); l'altro grande meccanismo epigenetico è la modifica degli istoni, che colpisce la struttura della cromatina attraverso vie reversibili di metilazione, fosforilazione e acetilazione di residui di lisina[9], ed il terzo meccanismo coinvolge gli siRNA (short interfering RNA; RNA interferente breve) che vanno a sopprimere l'attività di specifici geni, in grado così di spegnere l'espressione genica.

Queste modifiche epigenetiche sono dinamiche, specialmente nel periodo pre- e post-natale, e questi periodi di sviluppo epigeneticamente sensibili sono rilevanti per lo sviluppo di fattori associati al rischio di patologie.

Anche cambiamenti epigenetici prepuberali potrebbero aumentare il rischio di alcune malattie, quali i DCA (Disturbi del Comportamento Alimentare) nelle donne rispetto agli uomini poiché gli ormoni sessuali, in loci specifici, alterano la metilazione del DNA e, conseguentemente, il controllo dell'espressione genica[10]. In questi soggetti, ad esempio, si possono avere modifiche epigenetiche tali da permettere al soggetto di sfuggire ai processi fisiologici che sono alla base della regolazione della fame e del peso, contribuendo al mantenimento della patologia.

Inoltre è da considerare che, alcune modifiche epigenetiche potrebbero non essere cancellate durante la meiosi e può essere comune la trasmissione meiotica di alleli epigenetici. Questa cosiddetta "Eredità soft" [11], fornisce un meccanismo

per il trasferimento di informazioni trans-generazionali e suggerisce che le avversità potrebbero alterare il fenotipo e il rischio di malattia nelle generazioni successive.

I cambiamenti epigenetici possono essere particolarmente importanti in relazione al comportamento e al rischio di malattie psichiatriche, dal momento che il cervello ha un numero relativamente elevato di geni sottoposti a imprinting associati con problemi psichiatrici/neurologici, come ad esempio la Sindrome di Prader-Willi.

Esposizioni precoci a certi fattori fisico-ambientali potrebbero incidere sulla regolazione dell'appetito, del peso e dell'omeostasi energetica e contribuire a loro volta al rischio di DCA e/o obesità. Infatti i dati di uno studio di coorte longitudinale su genitori e figli, (ALSPAC, Avon Longitudinal Study of Parents and Children) hanno dimostrato che, ad esempio, l'esposizione al fumo paterno precoce è associato ad un indice di massa corporea (BMI) superiore nella prole maschile, ed è stato visto come l'esposizione di donne in gravidanza alla carestia olandese del 1944-1945, provocava basso peso alla nascita, indipendentemente dal peso della madre durante la gravidanza[12].

Programmazione fetale e nutrizione

La Società Internazionale DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases) porta avanti gli studi relativi al contributo dei cambiamenti epigenetici precoci sul rischio di malattia nel corso della vita.

Ambienti avversi nel periodo pre- e post-natale possono alterare i processi metabolici in maniera inizialmente adattiva, ma poi, nel corso della vita, si traducono in patologia [13].

La suscettibilità varia durante la gravidanza, con più alto

rischio durante i periodi critici, ed è stato visto che gli effetti provocati dalla nutrizione nella vita intra-uterina sulla Programmazione Fetale potrebbero aumentare il rischio di un disturbo alimentare o obesità laddove gli individui esposti ad un ambiente uterino povero assumano successivamente stili di vita obesogeni, a cui il loro metabolismo è mal adattato.

La carestia olandese ha permesso di poter studiare gli effetti causati da una malnutrizione materna durante la gravidanza e le conseguenze, riscontrate nella vita adulta, dipendono dalla fase di esposizione alla carestia e dal genere del feto esposto.

L'esposizione di feti femmina nella prima fase gestazionale è stata associata con una maggiore obesità in età adulta e malattie cardiache, mentre l'esposizione a metà/fine gestazione, con maggiori tassi di ridotta tolleranza al glucosio e diabete di tipo II.

Inoltre quelli esposti alla prima fase avevano più alti tassi di anomalie nel sistema nervoso centrale, schizofrenia, disturbi di personalità e dipendenze.

I maschi esposti alla prima fase avevano un aumentato rischio di disturbo antisociale di personalità a 18 anni e l'esposizione a metà/fine gestazione aumentava il rischio di malattie affettive.

Si osservò sei decenni dopo che gli individui esposti prima della nascita avevano una minore metilazione del DNA sul gene IGF2 (insulin-like growth factor 2) rispetto ai fratelli non esposti, fornendo così la prova che le interazioni con l'ambiente, già nella vita intra-uterina provocano modifiche epigenetiche permanenti[14].

Lo stato nutrizionale durante la vita intrauterina, quindi, è associato ad un aumento del rischio di obesità e morbilità psichiatrica in età adulta. Dovrebbero essere fatti altri studi, magari più specifici, per verificare l'associazione

tra nutrizione prenatale e rischio di malattie metaboliche in età adulta.

I futuri progressi nella genomica e nell'epigenomica continueranno a fornire nuove informazioni per una migliore comprensione dei meccanismi epigenetici e delle interazioni tra nutrizione/stress e sistema nervoso centrale; ciò dovrebbe contribuire a suggerire nuovi approcci per la prevenzione, il trattamento e la riduzione di molte malattie.

Questo nuovo approccio sta modificando il paradigma di pensiero rispetto a molte patologie con una importante componente psicologica, come ad esempio i disturbi del comportamento alimentare, poiché sta sempre di più emergendo come, anche le dinamiche psicologiche, siano biologicamente influenzate, portando necessariamente ad un modello di intervento multidisciplinare.

In questo modello trovano sempre più spazio paradigmi terapeutici derivanti dalla Medicina "non convenzionale". Si sta verificando che proprio la scienza più avanzata fornisce supporto ad antiche discipline quali Agopuntura ed Omeopatia, e la PNEI ne rappresenta la chiave di lettura.

Le cellule del sistema PNEI presenti in ogni parte del corpo condividono una capacità funzionale comune, che si può esprimere sia in condizioni basali sia in seguito a modificazioni ambientali, di differenziare parte della sua modalità di comunicazione allo scopo di regolare la sopravvivenza e l'integrità dell'organismo. Lo scopo è quello di assicurare individualità all'esistenza del corpo attraverso la regolazione anche della informazione genetica, la morfogenesi, lo sviluppo e la riproduzione, oltre che l'integrità rispetto a stimoli esterni. La difesa del "self", l'identità vanno intese non solo in termini non cognitivi ma anche cognitivi andando ad influenzare il livello mentale ed emozionale.

Per il sistema PNEI si ipotizza una sorta di cellula "staminale" comune o una cellula "committente" Neuroendocrina che, all'occorrenza, può assumere le funzioni di regolazione avendo la capacità di differenziarsi fenotipicamente in senso multidirezionale: da questa cellula si formano quindi sistemi cellulari diversi che però mantengono la omologia di funzione e lo scopo ultimo del sistema è quello di regolare la stabilità del genoma attraverso livelli progressivi[15].

La PNEI regola, quindi, la morfogenesi nell'embrione ed è sempre la PNEI che regolerà poi la reattività dell'individuo: trasferendo questa realtà nell'ambito della Medicina Omeopatica e della Agopuntura essa si adatta perfettamente ai concetti di Costituzione, Diatesi e Terreno.

Costituzioni e Diatesi, espressione di un genotipo e di una reattività legata al fenotipo, lette in chiave PNEI, consentono di interpretare le reazioni immunitarie, sia nella fisiologia che nelle espressioni patologiche, come modalità di risposta dell'organismo ed il sintomo, in questo senso, ci rivela il tipo di reattività del soggetto e ci guida sulla via da seguire per indurre la guarigione.

Il concetto di "terreno", che si identifica con la PNEI, permette di interpretare i fenomeni dinamici complessi che si realizzano nella salute, come nella malattia, e di avere un punto di vista integrato mente-corpo.

Note

[1] Caspi, A., Moffitt, T.E., 2006. *Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience*. Nat. Rev. Neurosci. 7, 583–590.

[2] Toni R. "*The neuroendocrine system:organition and homeostatic role*",in J. Endocrinol.Invest., 27 suppl.), 2004, pp.35-47.

[3] Marucci S.,Dalla Ragione L. *“L’anima ha bisogno di un luogo”*, Tecniche Nuove, Milano, 2007

[4] Rodriguez-Srednicki O. *Childhood sexual abuse, dissociation, and adult self-destructive behavior*. J Child Sex Abuse. 2001; 10:75–90.

[5] Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. *The interaction between perinatal factors and childhood abuse in the risk of developing anorexia nervosa.* Psychol Med. 2010; 40:657–65.

[6] Talge, N.M., Neal, C., Glover, V., 2007. *Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?* J. Child Psychol. Psychiatry 48, 245–261.

[7] Glover, V., Bergman, K., Sarkar, P., O’Connor, T.G., 2009. *Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety.* Psychoneuroendocrinology 34, 430–435.

[8] Dulac, C., 2010. *Brain function and chromatin plasticity*. Nature 465, 728–735.

[9] Roth, T.L., Sweatt, J.D., 2009. *Regulation of chromatin structure in memory formation.*

Curr. Opin. Neurobiol. 19, 336–342.

[10] Saluz, H.P., Jiricny, J., Jost, J.P., 1986. *Genomic sequencing reveals a positive correlation between the kinetics of strand-specific DNA demethylation of the overlapping estradiol/glucocorticoid-receptor binding sites and the rate of avian vitellogenin mRNA synthesis.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83, 7167–7171.

[11] Richards, E.J., 2006. *Inherited epigenetic variation–revisiting soft inheritance*. Nat.

Rev. Genet. 7, 395–401.

[12] Stein, A.D., Zybert, P.A., van der Pal-de Bruin, Lumey, L.H., 2006. *Exposure to famine*

during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine. Eur. J. Epidemiol. 21, 759–765.

[13] Barker, D.J., 2004. *The developmental origins of adult disease*. J. Am. Coll. Nutr. 23, 588S–595S.

[14] Heijmans, B.T., Tobi, E.W., Stein, A.D., Putter, H., Blauw, G.J., Susser, E.S., Slagboom, P.E., Lumey, L.H., 2008.*Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105, 17046–17049.

[15] Toni R. *The neuroendocrine system:organization and homeostatic role*, J Endocrinol Invest 27(suppl.to n.6),2004, pp. 35-47