

Roma, 1-2 ottobre 2020

Le nuove applicazioni biotecnologiche: laboratorio Inail di Biotecnologie e Sicurezza

INAIL

Le scienze Omiche, Epigenetica e corretti stili di vita.

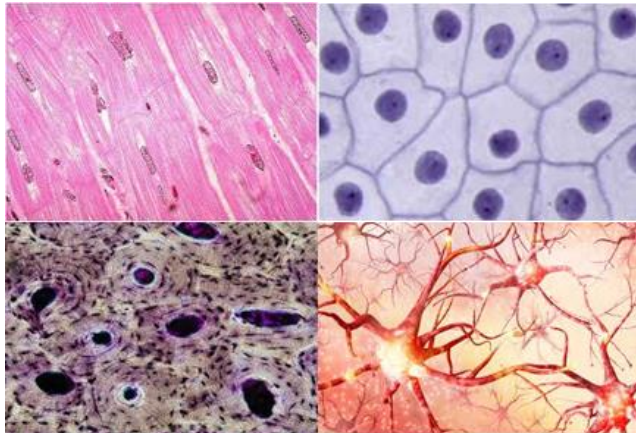
dott.ssa Miriam Zanellato



cos'è l'Epigenetica?

Studio dei cambiamenti nell'espressione genica che avvengono senza cambiamenti nella sequenza del DNA.

Un segnale epigenetico non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma la sua attività.



Stesso genoma



20.000 geni



Genoma & Epigenoma



Genoma & Epigenoma



Genoma & Epigenoma



cosa sono?



I segnali epigenetici sono etichette chimiche che si attaccano al DNA o alle proteine istoniche.

Regolano lo stato della cromatina rendendola più o meno rilassata o condensata, quindi più o meno accessibile ai fattori che si attaccano per attivare la trascrizione, oppure operano il silenziamento post trascrizionale.

- ✓ **Rimodellamento della cromatina:**
metilazione del DNA e modificazione degli istoni;
- ✓ **Silenziamento genico:**
alterazione del pathway dei microRNA

come operano?

I meccanismi epigenetici sono molti e avvengono contemporaneamente creando pattern epigenetici disparati. Le modifiche epigenetiche sono realizzate da una serie di enzimi, alcuni dei quali aggiungono le "impronte" ed altri le rimuovono.

Metilazione

Citrullinazione

Biotinilazione

Acetilazione

Sumoilazione

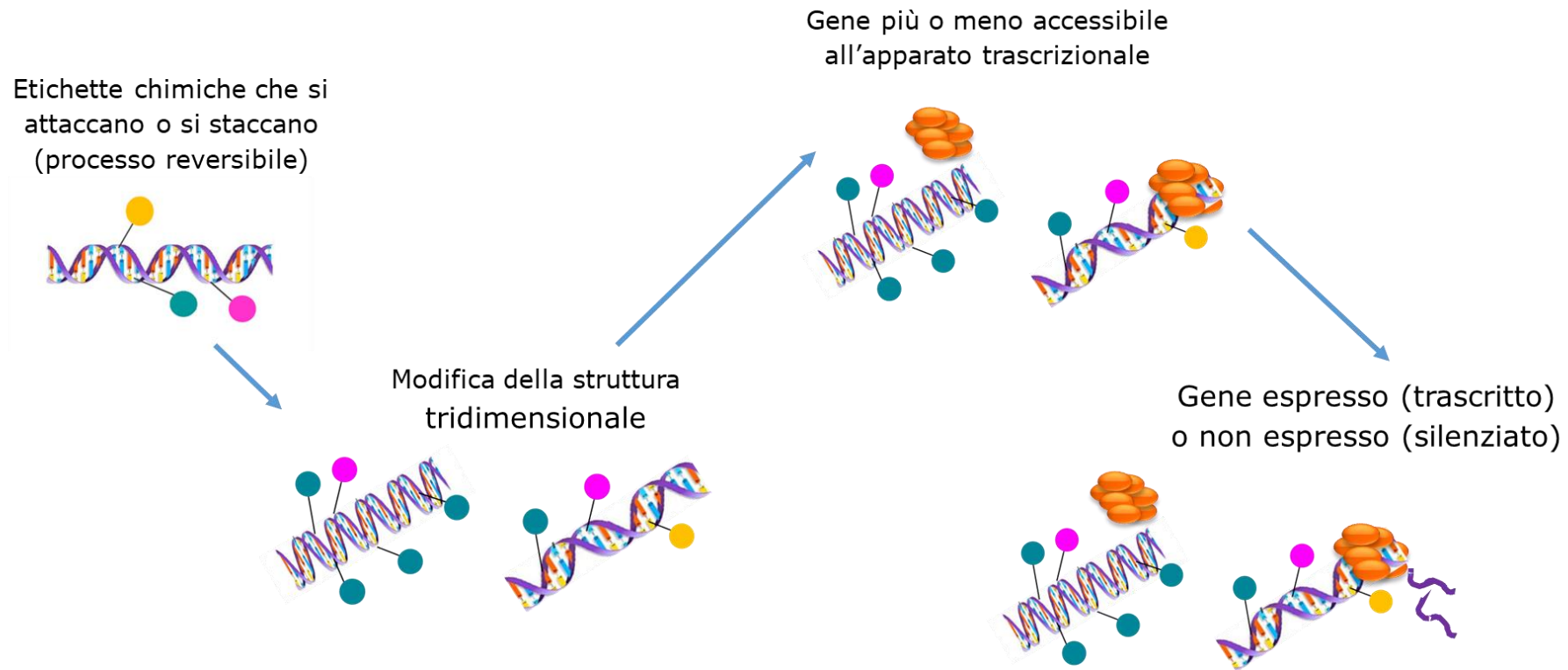
MicroRNA

Fosforilazione

Ubiquitinazione

I CAMBIAMENTI EPIGENETICI come operano?

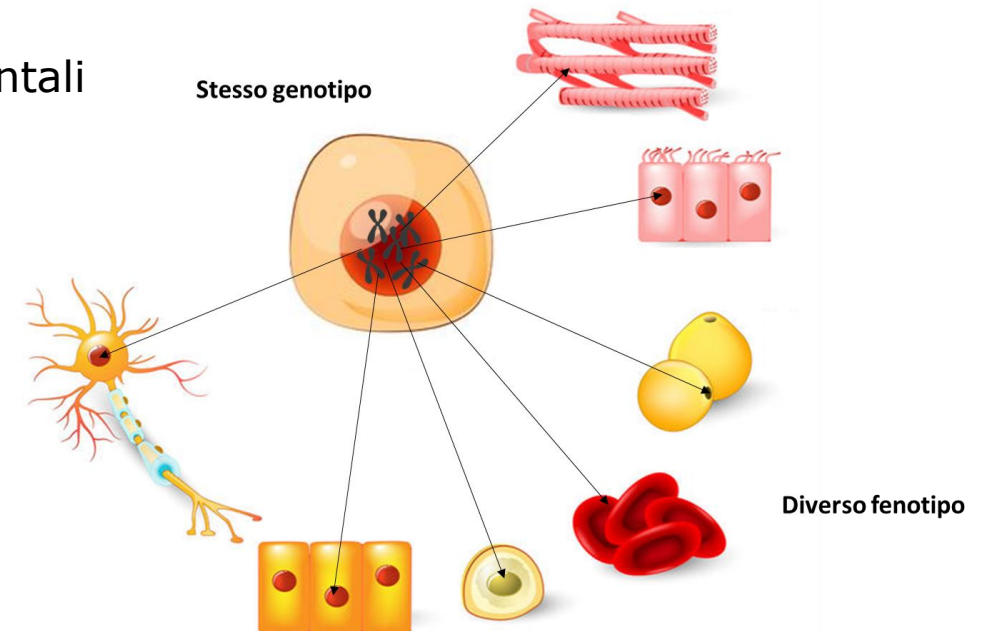
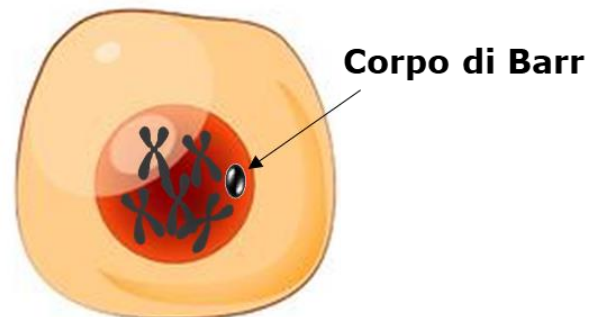
Gene metilato – cromatina condensata – il gene non è trascritto (silenziato)
Gene non metilato – cromatina rilassata – il gene è trascritto (espresso)



I CAMBIAMENTI EPIGENETICI a cosa servono?

Si accumulano e cambiano nel corso della vita:

- ✓ Normale sviluppo dell'organismo e differenziazione cellulare
- ✓ Mantenimento dello stato di salute
- ✓ Adattamento del materiale genetico ai cambiamenti ambientali



Take home message:

I cambiamenti epigenetici sono rapidi, reversibili e trasmissibili

Le etichette chimiche possono :

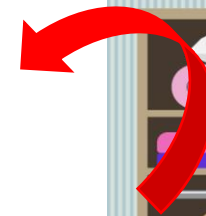
- ✓ attaccarsi alla cromatina per poco tempo per consentire alla cellula di rispondere rapidamente a una stimolazione intensa grazie ad un equilibrio di modulatori epigenetici che si attaccano e si staccano al DNA e alle proteine istoniche
- ✓ essere trasmessi alle cellule figlie durante la divisione cellulare
- ✓ attaccarsi alla cromatina per mesi, per anni, per tutta la vita dell'organismo

I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

cosa può influenzarli?



cosa può influenzarli?



cosa può influenzarli?



Condizioni ambientali

Le condizioni chimico fisiche dell'ambiente in cui viviamo influenzano il nostro epigenoma.

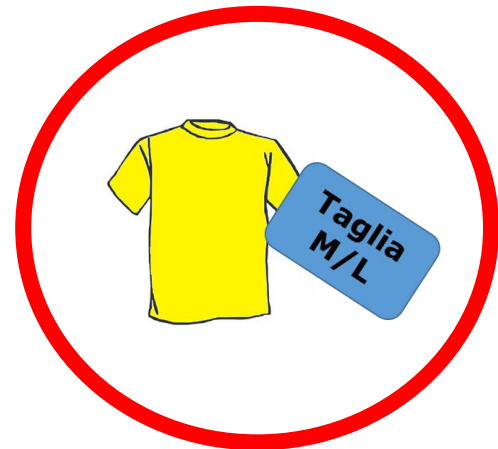
Nei luoghi di vita o di lavoro siamo immersi in un mare di molecole chimiche e fattori fisici (clima, raggi UV, radiazioni, xenobiotici, ecc) che interagiscono e vengono a contatto con il nostro corpo e influenzano l'azione dei modulatori epigenetici.

I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

cosa può influenzarli?



cosa può influenzarli?



cosa può influenzarli?



Dieta

La dieta costituisce uno dei principali fattori che influenzano i cambiamenti epigenetici.

Le tantissime molecole chimiche derivanti dai nutrienti e dai contaminanti che introduciamo attraverso la nostra dieta creano le condizioni attraverso le quali operano i modulatori epigenetici.

I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

cosa può influenzarli?



cosa può influenzarli?



cosa può influenzarli?



Emozioni

Ci sono sempre più numerose evidenze scientifiche che evidenziano un ruolo importante di emozioni, **umore**, **stress**, **ritmi circadiani**, **stimoli luminosi** e **interazioni sociali** sui cambiamenti epigenetici.

Le emozioni, gli stati di stress, le **dipendenze**, gli stimoli visivi sono tutti mediati da molecole chimiche che creano cambiamenti all'interno del nostro corpo che influenzano l'azione dei modulatori epigenetici.

Take home message:

L'epigenoma è fortemente influenzato dai fattori ambientali

Dieta

nutrienti e contaminanti



Emozioni

stress, ritmi circadiani alterati e interazioni sociali



Ambiente

clima, inquinanti, UV, ecc



Drugs

farmaci, sostanze di abuso, alcool, ecc



I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

cosa succede quando sono alterati?



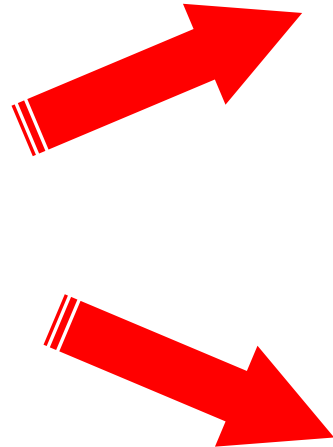
Alterazioni dell'epigenoma



cosa succede quando sono alterati?



Alterazioni dell'epigenoma



trasmesse alla progenie



possono causare diverse patologie

Take home message:

L'epigenoma è trasmissibile e se alterato causa di patologie

L'informazione epigenetica può essere passata alle generazioni successive:

- ✓ possibilità di adattamento rapido all'ambiente (disponibilità di cibo o di condizioni climatiche);
- ✓ trasmissione di epimutazioni (patologie).



I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

L'importanza delle scelte

Il periodo fetale è il momento in cui si accumulano il più gran numero di cambiamenti epigenetici.



L'importanza delle scelte

1[^] generazione - madre

Nello stesso momento 3 generazioni sono esposte allo stesso «ambiente» e quindi alla stessa modulazione epigenetica.

3[^] generazione - cellule germinali del feto

2[^] generazione - feto

L'importanza delle scelte



- ✓ Diabete
- ✓ Patologie cardiovascolari
- ✓ Obesità
- ✓ Infertilità

L'importanza delle scelte



Ovaio, Colon, Mammella,
Polmone, Glioma, Linfoma,
Vescica, Rene, Prostata,
Stomaco, Fegato, Leucemia

Nei tumori maligni il pattern di metilazione dei geni risulta alterato e si osserva una graduale **ipometilazione del genoma**, in concomitanza con un'**ipermetilazione delle isole CpG** che normalmente non sono metilate (nelle regioni del promotore di geni oncosoppressori ne provoca il silenziamento)

Down-regolazione di sottogruppi di **microRNA** potrebbe produrre la perdita della loro funzione di oncosoppressore (es. oncogeni RAS e BCL2).

L'importanza delle scelte



Alcune alterazioni possono essere anche a **lungo termine** anche dieci anni dopo la cessazione dell'assunzione.

Studi sull'uso di alcol, nicotina, cocaina, anfetamine e oppiacei sono stati osservati cambiamenti epigenetici nelle **aree piacere-ricompensa del cervello** connessi con l'aumento della probabilità di dipendenza, il mantenimento della dipendenza e la ricaduta.

Studi sull'assunzione di queste sostanze da parte dei **padri** ha influenzato negativamente la prole in termini di **memoria spaziale** più povera, **diminuzione dell'attenzione** e **diminuzione del volume cerebrale**

L'importanza delle scelte



Assenza di cure parentali, depressione materna, abusi e abbandono precoce possono portare ad una vasta gamma di disturbi cognitivi (apprendimento e memoria) ed emotivi (depressione) legati a cambiamenti epigenetici.

Studi sugli animali mostrano che le **cure materne precoci** influenzano la reattività della prole allo stress. Diminuzione della metilazione a livello della citosina e degli istoni del promotore del gene del recettore per i **glucocorticoidi** (GR) con diminuzione dei livelli di cortisolo.

Negli esseri umani è stata dimostrata la stessa relazione tra esposizione prenatale all'**umore** materno.

L'importanza delle scelte



I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

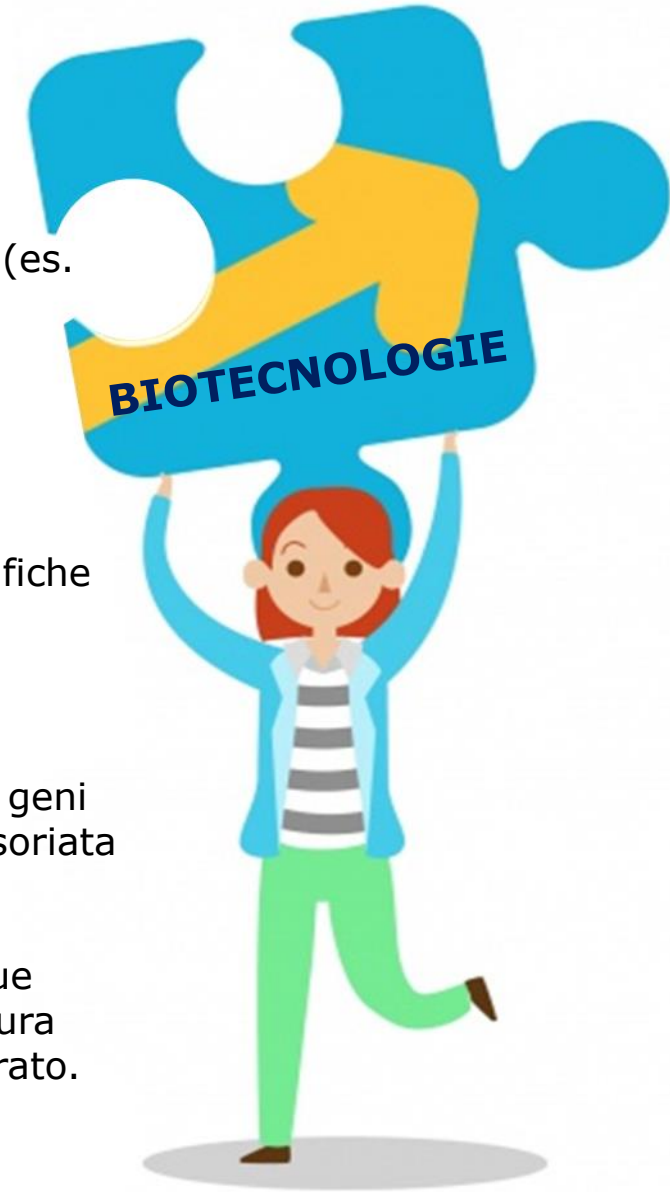
un lavoro di squadra

- ✓ Possibile predittori della suscettibilità di un individuo a fattori di stress e di malattia futuri (es. marcatori diagnostici precoci - microRNA)
- ✓ Studiare strategie per revertire l'epigenoma (es. nuovi farmaci- farmaci epigenetici)

Tecniche di **New Generation Sequencing** utilizzate per studiare le proteine e le modifiche epigenomiche associate a una sequenza specifica di DNA:

- *ChIP-Seq* (Chromatin immunoprecipitation sequencing: DNA o RNA a cui sono legati specifiche proteine)
- *Metil-Seq* (studio del pattern di metilazione del DNA, epigenetica)
- *Sequenziamento bisolfito* dell'intero genoma (Whole genome bisulfite sequencing, WGBS)

Tecniche di **Editing Epigenetico** (CRISPR) che consentono di intervenire in modo mirato sui geni bersaglio grazie all'utilizzo di una macchina molecolare programmabile in una variante accessoriata per facilitare l'accesso ai geni di interesse da parte del macchinario di trascrizione cellulare, attivandoli se sono spenti o facendoli sovra-esprimere se sono moderatamente attivi. Il gene difettoso responsabile della patologia può essere lasciato così com'è, perché si rimedia alle sue mancanze per via indiretta, aumentando l'espressione di altri geni ben funzionanti che in natura collaborano con quello mutato. In questo modo l'ostacolo anziché essere rimosso, viene aggirato.

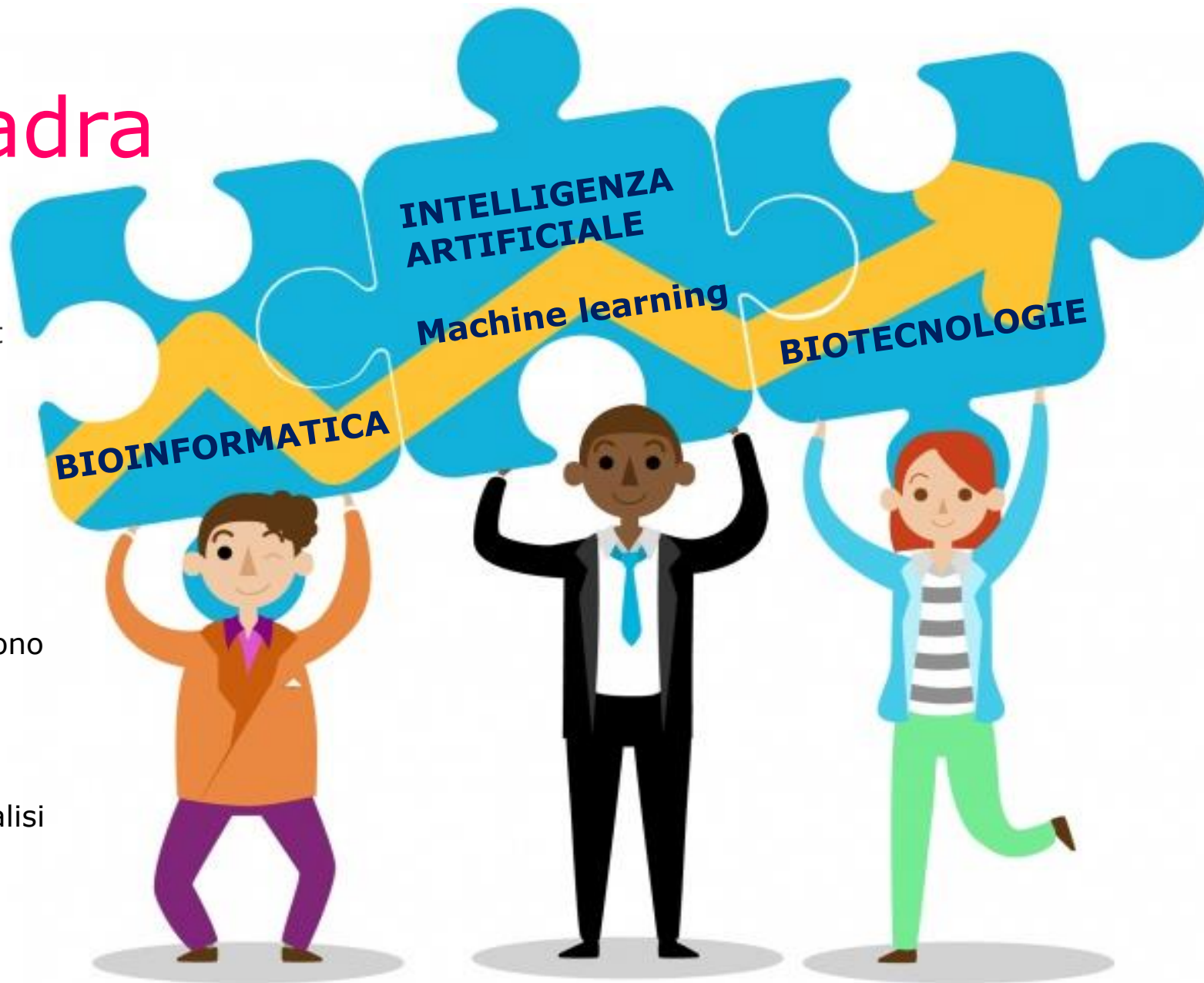


I CAMBIAMENTI EPIGENETICI

un lavoro di squadra

Strumenti in grado di analizzare ed estrapolare informazioni utili dai grandi e complessi dataset generati dai moderni metodi biologici.

- ✓ Elaborazione di grandi quantità di dati
- ✓ Rendere fruibili e accessibili i dati depositati
- ✓ Sviluppare strumenti che consentano di effettuare analisi comparate di campioni con caratteristiche biologiche paragonabili che sono stati oggetto di caratterizzazione da parte di scienziati diversi (meta-analisi).
- ✓ Possibilità di evidenziare caratteristiche che non possono essere individuate tramite l'analisi dei singoli esperimenti.





L'Epigenetica è una scienza di speranza!

*Copertina di Time, 18 gennaio 2010.
Cover Credit: © Kevin Van Aelst for Time.*