

Roma, 1-2 ottobre 2020

Biotecnologie e corretti stili di vita per la tutela delle fragilità dei giovani e del territorio



INAIL

Scienze omiche, Epigenetica e corretti stili di vita

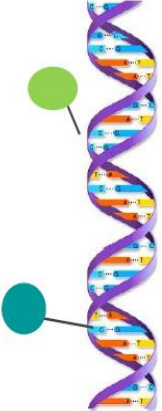
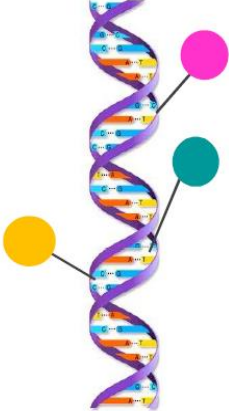
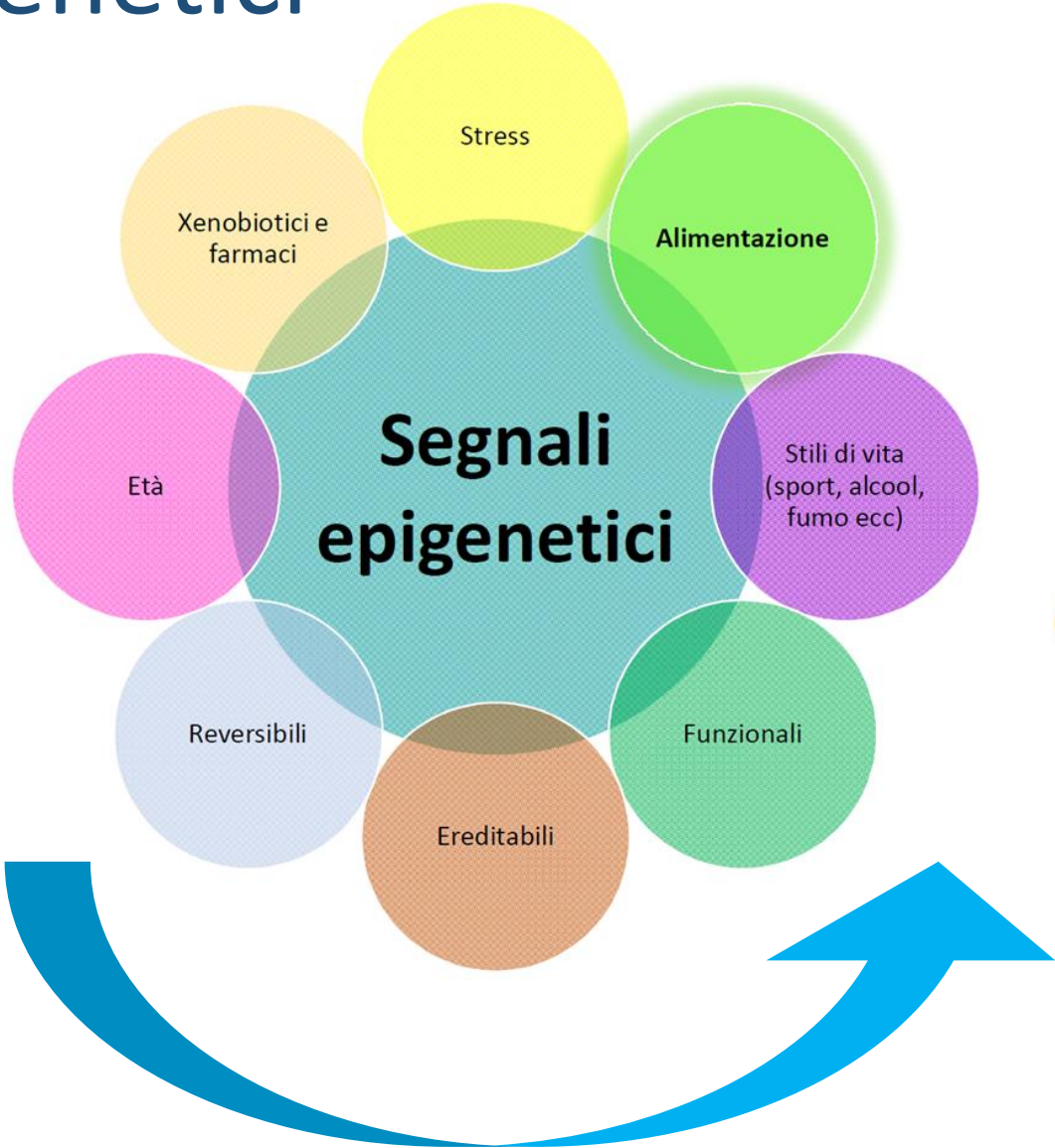
Priscilla Boccia



**FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC**

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie

Modulatori epigenetici



Le **scelte alimentari** e lo stile di vita possono indurre **cambiamenti epigenetici** “fisici e metabolici”



Stile di vita **errato** provoca disordini metabolici coinvolti in diverse patologie



Stile di vita **corretto** aiuta il mantenimento del benessere dell'organismo.

Epigenetica della nutrizione

Le api operaie o regine hanno genotipo identico ma **fenotipo diverso**



Larve alimentate sempre con **pappa reale**

Larve alimentate con **pappa reale** soltanto nei **primi 2** giorni di vita

La **pappa reale** condiziona il **fenotipo**



Api regine



Api operaie

Epigenetica della nutrizione

Le api operaie o regine hanno genotipo identico ma **fenotipo diverso**

La futura regina è **sempre** alimentata con **pappa reale**



Le future operaie mangiano **pappa reale** soltanto nei **primi 2 giorni** di vita

La **pappa reale "spegne" il gene della DNMT che metila il DNA**

Quando la larva è nutrita con pappa reale, la DNMT è silenziata e non può metilare alcuni **geni legati alla fertilità**, che quindi rimangono **attivi** per far diventare la larva **regina**.

Quando la larva non si nutre con pappa reale, la DNMT rimane attiva e metila i **geni** che caratterizzano la regina, **silenziandoli**, e la larva svilupperà come **ape operaia**



Epigenetica della nutrizione

Nei roditori Agouti il colore del pelo può essere marrone o giallo



Epigenetica della nutrizione



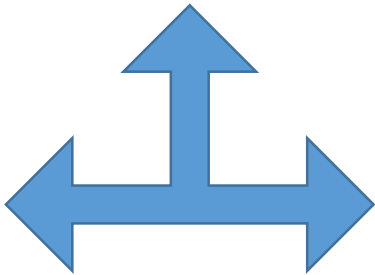
Alcune molecole, tra cui quelle alimentari, inducono cambiamenti stabili ed ereditabili, ma reversibili, del DNA:

Alcune **molecole alimentari**, sono in grado di **condizionare l'espressione genica**, e quindi l'attività, di specifiche proteine, enzimi, recettori ed elementi strutturali dell'organismo



Alcun studi *in vitro* riconoscono alcune di queste molecole come potenziali agenti terapeutici per il cancro:

Potrebbero accendere **geni oncosoppressori** che sono spenti in cellule tumorali





Potrebbero spegnere **geni oncogeni** che sono accesi in cellule tumorali

Epigenetica della nutrizione

Modulatori epigenetici, quali molecole?

Acetilazione degli istoni

Genisteina polifenoli (flavonoidi) della soia 


Curcumina polifenoli (non flavonoidi) 

Sulforafano isotiocianato crucifere 

Indole-3-carbinol crucifere 

Solfuro di allile Tioeteri 

Resveratrol polifenoli (non flavonoidi) 

Composti del Selenio (noce americana) 

Butirrato (fermentazione fibre) 

Acido lipoico (vitamina K) patate, broccoli e spinaci e carni rosse 

Metaboliti Vitamina E

Biotina vitamina H

Alcuni studi riconoscono gli **inibitori della istone deacetilasi** come potenziali **agenti terapeutici per il cancro**

L'inibizione di istone deacetilasi potrebbe **riattivare i geni proapoptotici** silenziati in cellule tumorali

gene attivo

Dietary histone deacetylase inhibitors:

From cells to mice to man

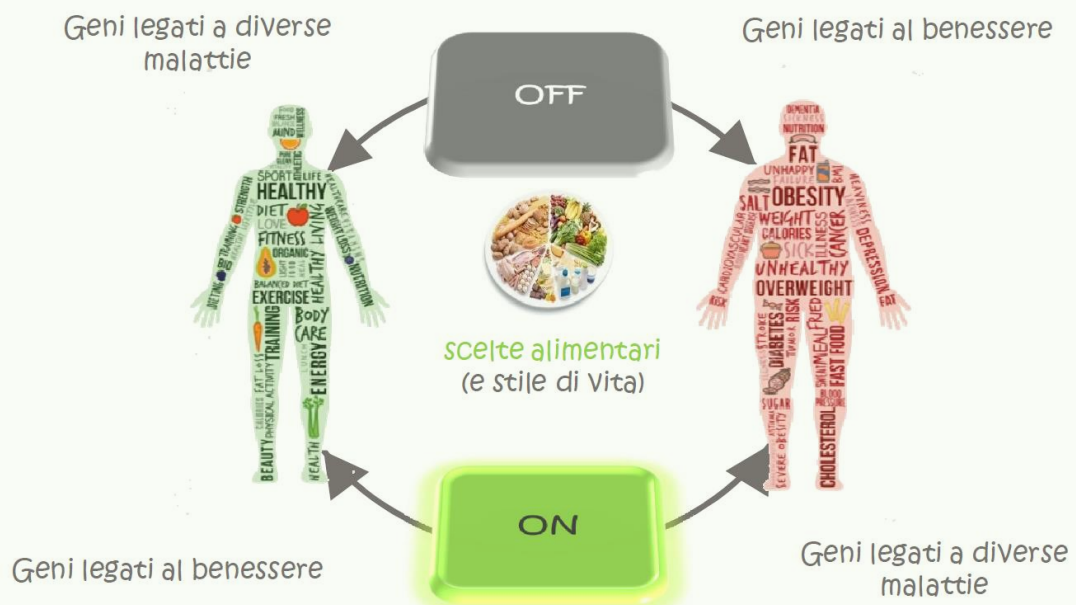
Roderick H. Dashwood^{a,*} and Emily Ho^b

^aLinus Pauling Institute, Department of Environmental & Molecular Toxicology, Oregon State University, Corvallis, OR 97331, USA

^bLinus Pauling Institute, Department of Nutrition & Exercise Sciences, Oregon State University, Corvallis, OR 97331, USA



Il legame tra **DIETA** e **GENI** risulta di fondamentale importanza per le sue implicazioni sul mantenimento dello stato di salute dell'organismo



Epigenetica e ambiente

Per capire l'impatto dell'ambiente sull'epigenoma, è necessario prendere in considerazione due scenari:

- 1) lo sviluppo embrionale
- 2) la vita adulta.



Stile di vita materna
Particolari fenotipi della madre e della placenta



Luoghi di lavoro e di vita
Trattamenti farmacologici
Dieta
Sostanze tossiche

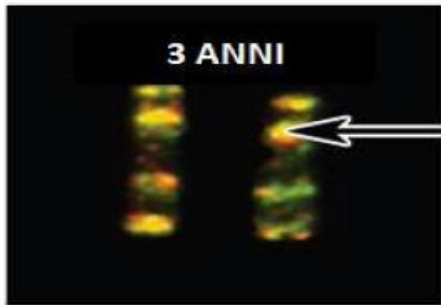
Epigenetica e ambiente

Età, dieta, infiammazioni,
l'esposizione a farmaci, influenzano
l'epigenoma



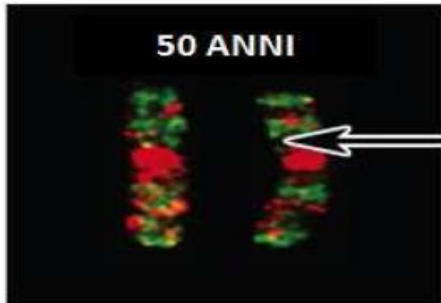
Coppia di cromosomi 3

Gemelli di 3 anni vs gemelli di 50 anni



3 ANNI

Il giallo indica dove gemelli monozigoti hanno etichette epigenetiche nello stesso locus



50 ANNI

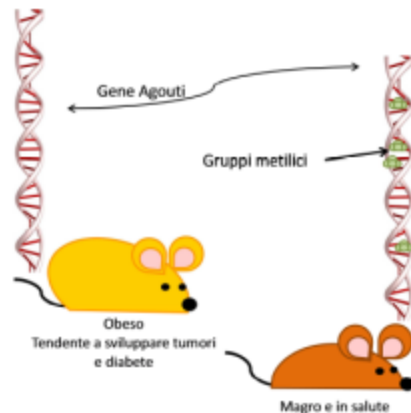
Il rosso e il verde indicano dove gemelli monozigoti hanno etichette epigenetiche in locus diversi

Si riscontrano differenze epigenetiche significative in coppie di gemelli monozigoti (genoma identico) e la discordanza cresce con il crescere dell'età e con la diversificazione delle abitudini e degli ambienti di vita

Xenobiotici

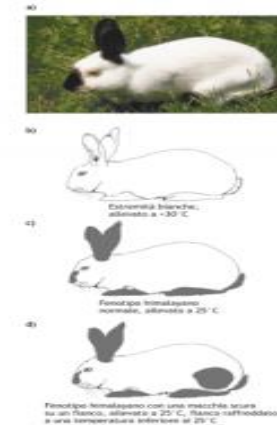
Uno dei migliori esempi è la recente osservazione che, nel tessuto pleurico, almeno 24 loci CpG hanno alterazioni legate alla metilazione dell'**amianto**, ognuno dei quali è rappresentato da un aumento di metilazione. Altri tipi di **composti chimici** che sono noti alterare la metilazione dei livelli di DNA sono gli ioni metallici. Per esempio, gli inquinanti **ambientali come il cromo, cadmio, nichel e arsenico** nonché radiazioni ionizzanti e ultraviolette sono stati tutti associati con alterazione nei profili epigenetici e hanno dimostrato ridurre i livelli di metilazione attraverso l'inibizione dell'attività della DNA metiltransferasi.

Nutrienti



REGOLAZIONE DELLA TRASCRIZIONE DI **FLOWERING LOCUS (FLC)**
La ipermetilazione H3-K4 della cromatina di **FLC** è associata con il ritardo della fioritura nelle varietà invernali-annuali di *Arabidopsis*

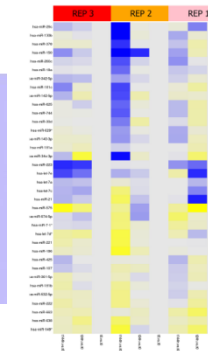
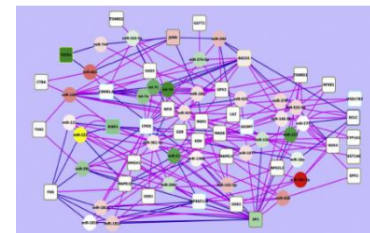
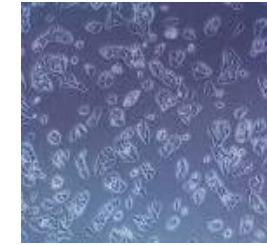
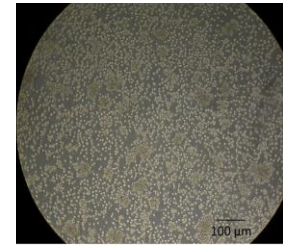
Temperatura



iAs induce variazioni nei profili di espressione di alcuni microRNA

Esistono diverse tecniche per valutare i cambiamenti nell'espressione genica: il DNA microarray e, più recentemente, lo studio dei microRNA (miRNA) per l'individuazione di indicatori precoci in varie malattie. I miRNA sono una nuova classe di piccoli RNA non codificanti che modulano l'espressione dei geni a livello post-trascrizionale. Queste piccole molecole hanno dimostrato di essere coinvolte nel cancro, nell'apoptosi e nel metabolismo cellulare.

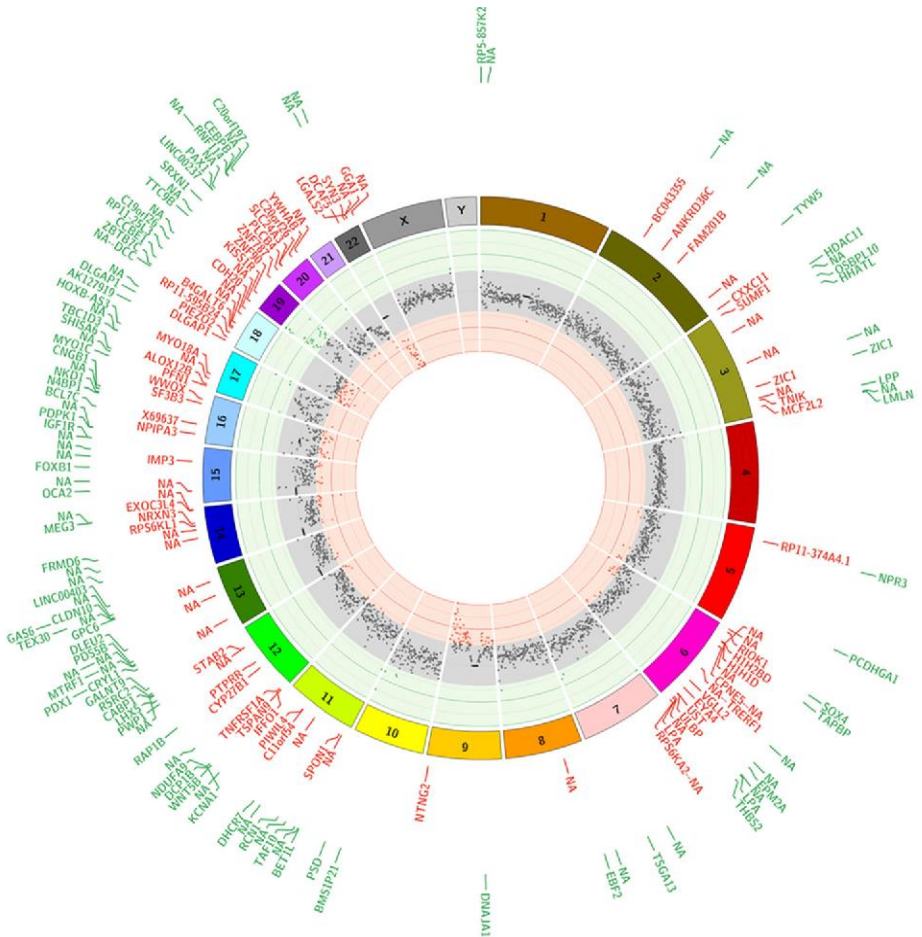
I profili di espressione di mRNA e miRNA sono stati studiati in due linee cellulari (Jurkat e HepG2) dopo l'esposizione all'arsenico da 24 ore a sei giorni al fine di comprendere le funzioni regolatorie del miRNA espresse nella modulazione della traduzione di specifici target di mRNA mediante l'uso di tecnologia microarray.



Contents lists available at ScienceDirect
Science of the Total Environment
journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Arsenic exposure triggers a shift in microRNA expression
Elena Sturchio ^{a,*}, Teresa Colombo ^b, Priscilla Boccia ^a, Nicoletta Carucci ^b, Claudia Meconi ^a,
Claudio Minoia ^c, Giuseppe Macino ^b

^a Italian Workers' Compensation Authority (INAIL), Department of Production Plants and Anthropogenic Settlements (DIPA) Via Alessandria, 220/E, 00158 Rome, Italy
^b University of Rome "La Sapienza" - ICR, Viale del Politecnico 155, 00161, Rome, Italy
^c Laboratory for Environmental and Toxicological Measurements, IRCCS Pavia, S. Maugeri Foundation, Via S. Maugeri, 8, 27100, Pavia, Italy



L'avvento degli approcci **omici** ha generato una moltitudine di dati che devono essere integrati ed analizzati. Il machine learning, grazie ad approcci, si sta rivelando molto utile per rispondere a queste necessità, Uno dei campi in cui il ML si è rilevato di grande utilità è l'epigenomica, cioè lo studio delle modificazioni epigenetiche che contribuiscono alla regolazione dell'espressione genica.

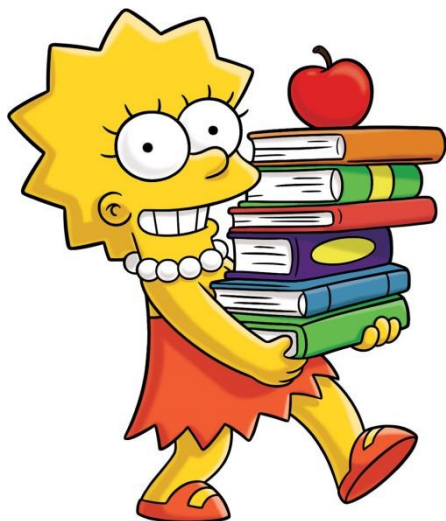
CONCLUSIONI



Epigenoma

- 1 Una sorta di "linguaggio biologico" che fornisce l'interpretazione ed il senso al genoma.
- 2. Lo stato epigenetico può essere modulato da fattori ambientali
- 3. L'effetto dell'interazione genoma-ambiente può essere ereditato anche a livello germinale
- 4. Le modulazioni epigenetiche sono alla base dello stato di salute dell'organismo

Siamo “condannati” dagli eventuali errori dei nostri genitori o nonni?



NO!

Le modifiche epigenetiche
non sono permanenti

Se **modifichiamo in meglio** il nostro modo di alimentarci e di vivere possiamo **RIEDUCARE I GENI** a riprendere il loro comportamento originario.