

I meccanismi epigenetici e le interazioni tra geni e ambiente

V. Bollati

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, "Clinica del Lavoro L. Devoto", Milano

L' "Epigenetica" è definita come lo studio dei cambiamenti ereditabili nell'espressione genica che si verificano senza cambiamenti nella sequenza di DNA. L'epigenetica comprende una serie di meccanismi molecolari, quali la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e l'espressione dei microRNA (miRNA).

Il meccanismo epigenetico maggiormente investigato è la metilazione del DNA, che avviene fisiologicamente a livello delle basi di citosina nelle sequenze CpG ed è coinvolta nel controllo della corretta espressione genica. In generale, l'aumento della metilazione è inversamente associato all'espressione genica. Recenti ricerche hanno messo in correlazione le modificazioni nella metilazione globale o gene-specifica con il rischio di sviluppare patologie.

Anche le modificazioni istoniche giocano un ruolo critico nel controllo dell'espressione genica. Le proteine istoniche si assemblano in nucleosomi, che fungono da unità di impacchettamento del DNA, nonché da regolatori della trascrizione. Specifici residui a livello del N-terminale degli istoni possono essere modificati a livello post-trascrizionale tramite acetilazione, metilazione, fosforilazione o ubiquitinazione. Diverse combinazioni di modificazioni istoniche, che avvengono a livello di differenti residui, possono agire sinergicamente o antagonisticamente per influenzare l'espressione genica.

I microRNA (miRNA) sono corte molecole di RNA (circa 22 nt) altamente conservate, non codificanti, che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale inibendo la traduzione di proteine o promuovendo la degradazione del mRNA.

I meccanismi epigenetici sono parametri genomici flessibili, in grado di modulare la funzione del genoma sotto l'influenza di esogeni, ma anche di fornire un meccanismo che permetta la propagazione dello stato di attività di alcuni geni, da una generazione di cellule a quella successiva.

Diversi studi hanno esaminato gli effetti delle esposizioni ambientali su marcatori epigenetici, e identificato sostanze tossiche o abitudini di vita in grado di modificare il pattern epigenetico. Queste alterazioni sono simili a quelle trovate in pazienti affetti dalle patologie più strettamente connesse a tali esposizioni.

Negli studi sulle esposizioni ambientali, è spesso difficile identificare la relazione causa-effetto tra stimoli esogeni, cambiamenti epigenetici, e lo sviluppo della malattia. I cambiamenti epigenetici indotti dalle esposizioni ambientali, sebbene cumulativi, sono solitamente piccoli e difficili da rilevare. Nonostante le attuali limitazioni tecniche, i dati ad oggi disponibili supportano la potenzialità delle modificazioni epigenetiche nell'approfondire la nostra comprensione dei meccanismi molecolari responsabili degli effetti sulla salute indotti dall'ambiente in cui viviamo, così come nella stima del rischio connesso alle esposizioni ambientali ed alla suscettibilità individuale.