

Aula di Scienze

Persone, storie e dati per capire il mondo

COME TE LO SPIEGO

Epigenetica: parole e fenomeni in cerca di definizione

Lo studio dell'epigenetica è complesso anche a causa delle diverse interpretazioni che gli scienziati danno a questa parola. Ripercorriamo i principali meccanismi di regolazione genica per fare il punto su come interpretare e riconoscere i fenomeni epigenetici.

LEGGI

24 novembre 2016
di Lara Rossi



A volte accade che parole usate in un contesto specialistico facciano “il salto” e vengano acquisite dal linguaggio comune. È successo anche alla parola **epigenetica**, che oggi è facile ritrovare in libri e trasmissioni per il grande pubblico. È l'inevitabile conseguenza della permeabilità tra il mondo della scienza e la vita quotidiana. Ma quando la parola si porta appresso fenomeni scientifici complessi, ancora dibattuti dalla stessa comunità scientifica, una doppia dose di cautela non guasta. Questa è una storia di parole e di linguaggi: ripercorriamo qui il percorso tortuoso attraverso cui la parola epigenetica è entrata nel linguaggio scientifico per spiegare il funzionamento del genoma e **decifrare la lingua con cui dialogano ambiente e DNA**.

Perché negli ultimi mesi il dibattito intorno all'epigenetica è salito alla ribalta?

«Le parole sono importanti!», urlava Nanni Moretti in una celebre scena di

Palombella rossa. La stessa cosa è stata fatta notare di recente a Siddhartha Mukherjee, a dimostrazione del fatto che anche il premio Pulitzer per *L'imperatore del male* può cadere in errore quando si parla di epigenetica.



Molti studi dell'epigenoma umano si basano su coppie di gemelli omozigoti (Foto: Pixabay).

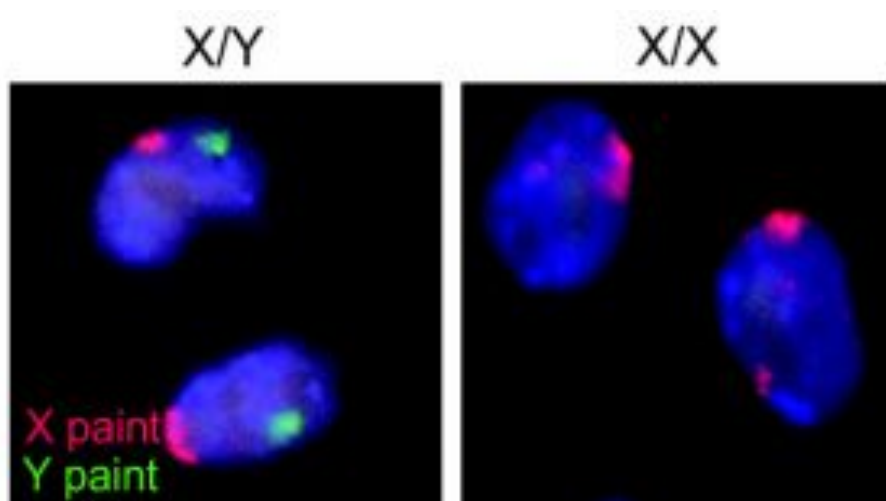
Nell'articolo *Same but different* apparso a maggio scorso sul *New Yorker*, Mukherjee descrive il **ruolo dell'epigenoma nell'espressione genica**. Leggendo il pezzo, una fetta della comunità scientifica ha storto il naso, e si è aperto un acceso dibattito. Tra le varie critiche, a Mukherjee è stato contestato di aver messo troppa enfasi sulla metilazione del DNA e sulla modificazione degli istoni, sorvolando sui fattori di trascrizione, che di fatto sono i principali regolatori dell'espressione genica, e su quello degli RNA ad azione regolatoria. Dall'errore di Mukherjee possiamo però trarre una lezione, utile per comprendere meglio una disciplina ancora "giovane", non solo dal punto di vista della divulgazione e della didattica, ma anche della ricerca scientifica.

Che cosa si intende per epigenetica?

Sembra una domanda banale, ma scavando tra le pieghe del dibattito sorto attorno a Mukherjee, è evidente che **gli scienziati stessi non hanno ancora raggiunto un accordo sulla definizione di epigenetica**. Il problema è duplice e riguarda sia l'*origine* della parola sia il *significato* che le viene attribuito. Nella prima metà del secolo scorso, l'embriologo inglese Conrad Waddington ipotizza che lo sviluppo embrionale non avvenga tramite alterazioni genetiche (perdita o acquisizione di geni), ma attraverso la modulazione della loro espressione (alcuni geni sono accesi e altri spenti, ma sono sempre tutti presenti). Waddington conia la parola **epigenetica**, per indicare l'intersezione di due

discipline: l'embriologia, allora indicata con il nome di epigenesi, e la genetica. Con questa parola Waddington indica la «branca della biologia che studia le interazioni tra i geni e i loro prodotti, portando alla manifestazione di un fenotipo». Facciamo un salto in avanti e passiamo alla fine del Novecento, quando il biologo molecolare Robin Holliday suggerisce l'esistenza di **due componenti epigenetiche**: da un lato i cambiamenti di espressione genica che inducono e mantengono il differenziamento cellulare; dall'altro, l'ereditarietà nucleare che non dipende dalla sequenza del DNA. Da qui anche l'interpretazione più letterale del termine, in cui il suffisso «epi» che va a indicare qualcosa che sta "sopra" all'informazione genetica codificata dal DNA. Questa duplice connotazione ha ampliato il significato attribuito da Waddington, includendo fenomeni che al tempo erano poco conosciuti, come la metilazione del DNA. Ma il cambio di definizione ha creato una **zona grigia** che ha finito per accogliere molti fenomeni ancora privi di una chiara spiegazione genetica. «Epigenetica è una parola utile se non sai che cosa sta succedendo; se lo sai, usi qualcos'altro». (Adrian Bird, University of Edinburgh)

Attualmente, la **definizione di Waddington** è impiegata da chi studia l'effetto dell'ambiente sul fenotipo, ovvero l'interazione tra elementi genetici e informazioni contenute nel citoplasma (ad esempio, una molecola indotta da uno stimolo ambientale). La **definizione di Holliday** è invece presa come riferimento dagli studi su metilazione del DNA, modificazioni covalenti degli istoni, *imprinting*, formazione dei centromeri o inattivazione del cromosoma X. Usare la stessa parola - epigenetica - per fenomeni con sfumature concettuali così diverse, non può che portare a fraintendimenti. E questo è un problema che riguarda non solo il pubblico non specializzato, ma anche quelle branche della scienza (come l'oncologia o l'ecologia) che studiano indirettamente l'effetto dell'epigenoma.



Un esempio classico di regolazione epigenetica: l'inattivazione del

cromosoma X nelle femmine, qui evidenziato (a destra) dalla presenza di una sola macchia di colorazione fucsia (Foto: [Wikimedia Commons](#)).

Perché il concetto di ereditarietà costituisce un problema?

Il dibattito sollevato dall'articolo di Mukherjee può sembrare una questione di lana caprina, ma non per gli esperti del settore. Il vero problema è il concetto di ereditarietà. Per Mark Ptashne, uno dei detrattori di Mukherjee, epigenetica ed ereditarietà sono inscindibili, come nella [latenza del batteriofago lambda](#), che si mantiene attraverso le generazioni per trasmissione di una proteina regolatoria. In quest'ottica, l'acetilazione e la [metilazione](#) degli [istoni](#) non dovrebbero nemmeno essere definite epigenetiche, perché non sono né specifiche, né ereditabili. Come dimostra la letteratura, è però evidente che esiste una fetta della comunità scientifica che include sotto il cappello dell'"epigenetica" anche questi fenomeni.

Dizionario dei termini fondamentali All'indomani dell'Affaire Mukherjee, i genetisti Mark Ptashne e John Greally hanno stilato una lista di definizioni utili per districarsi nel complesso tema dell'epigenetica. Come funziona la regolazione genica? Che cosa si intende per memoria cellulare? Perché è importante la specificità dei segnali? Le risposte sono disponibili (in inglese) a [questa pagina](#).

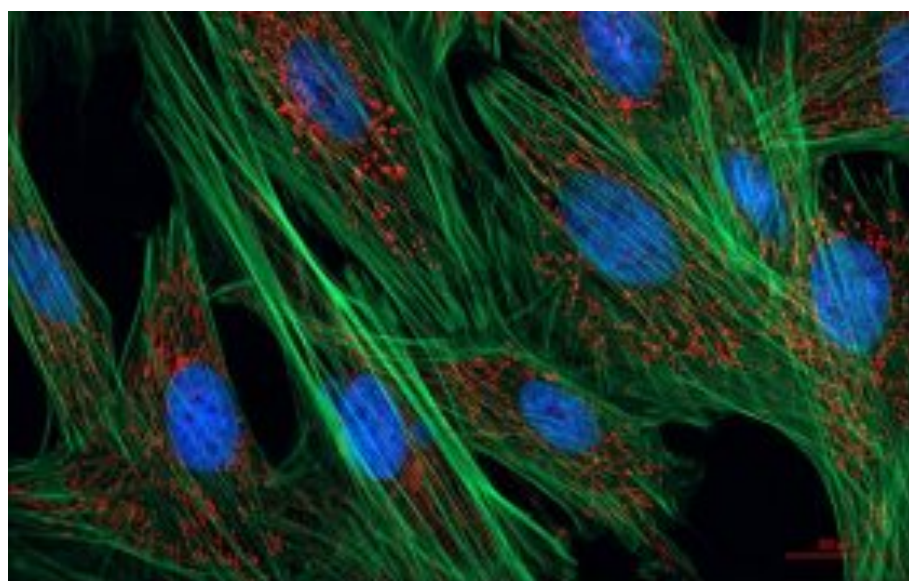
Qual è il ruolo di acetilazione e metilazione del DNA?

Nonostante la confusione etimologica, è ormai chiaro che, parlando di epigenetica, non ci si può limitare a discutere di modificazioni degli istoni o metilazione del DNA, ma bisogna inquadrare il discorso nel **contesto più ampio della regolazione genica**. Se confrontati con i fattori di trascrizione, gli enzimi che modificano il DNA e le proteine dei nucleosomi hanno una **scarsa specificità** per le sequenze geniche. Sono quindi i fattori di trascrizione e le molecole di RNA con cui gli istoni interagiscono a conferire, di riflesso, specificità a queste proteine. Metilazione e acetilazione del DNA sono dunque meccanismi indispensabili o sopravvalutati? La verità forse sta nel mezzo. Questi fenomeni non sono che ingranaggi in un **programma di espressione genico, che viene iniziato e promosso dal legame specifico dei fattori di trascrizione** al DNA. Gli istoni acetilati, per esempio, sono parte del meccanismo generale di regolazione dell'espressione genica, ma per quanto emerso finora non la controllano direttamente. Questo compito spetta in primo luogo ai fattori di trascrizione e

agli RNA regolatori; metilazione e acetilazione non fanno che **rinforzare il segnale**.

Qual è il ruolo dell'epigenetica nell'identità cellulare?

Non saranno il *primum movens* dell'espressione genica, ma metilazione del DNA e modificazioni degli istoni sono comunque importanti. Esempi consolidati del loro ruolo comprendono l'inattivazione del cromosoma X, la formazione dei centromeri e l'imprinting di specifici geni. Il fatto che questi meccanismi siano **altamente conservati nel corso dell'evoluzione** depone a favore del loro ruolo nell'evoluzione di organismi pluricellulari. È grazie a meccanismi epigenetici che, durante lo sviluppo embrionale, viene definita l'**identità cellulare**; ed è sempre grazie a questi meccanismi che essa viene perpetuata alle cellule figlie, anche dopo numerosi cicli di divisione cellulare. Si tratta di un processo indispensabile per la generazione di cellule e tessuti specializzati: anche se tutte le cellule di un organismo hanno lo stesso genoma, il **differenziamento** mette a punto per ogni tessuto uno specifico programma di espressione genica, trasmesso anche alle cellule figlie.



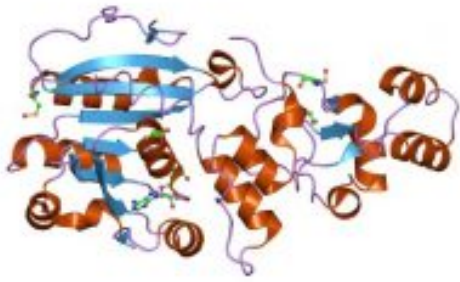
In condizioni fisiologiche, un fibroblasto che si divide darà sempre origine ad altri fibroblasti (Foto: [Wikimedia Commons](#)).

Nel mantenere questa «**memoria cellulare**» per successive generazioni di cellule, è fondamentale la struttura della cromatina. L'impacchettamento più o meno lasso dei nucleosomi è il meccanismo con cui la cellula regola l'accessibilità dei geni alla macchina trascrizionale: la combinazione di geni accessibili e non-accessibili (cioè, accesi o spenti) costituisce il libretto di istruzioni del differenziamento di quella cellula. Tuttavia, **non tutte le strutture della cromatina sono uguali**: c'è un'ampia variabilità non solo nel grado di condensazione, ma anche nella durata degli effetti. Esistono casi in cui, una volta

stabilite, queste strutture permangono per tutta la vita e possono essere ereditate dalle cellule figlie, come nel caso della cromatina dei centromeri o del cromosoma X inattivato; in altri casi, l'impacchettamento ha la durata di poche ore, sufficienti a mediare gli effetti di uno stimolo ambientale transitorio. La memoria cellulare non è però solo una questione di cromatina e questi fenomeni hanno comunque una base genetica: in altre parole, **il paesaggio epigenetico si innesta su specifiche sequenze geniche e non è indotto casualmente dall'ambiente**. Nella scena del differenziamento cellulare e del suo mantenimento, i fattori di trascrizione rimangono quindi attori insostituibili ed esistono importanti meccanismi di *feedback positivo* che permettono a certi fattori trascrizionali di perpetuare la propria sintesi, mantenendo il profilo di differenziamento anche dopo che la cellula si è divisa.

I segnali epigenetici sono ereditabili oppure no?

Per rispondere a questa domanda bisogna chiarire se si parla di ereditarietà tra **generazioni di cellule** (da una cellula madre alle cellule figlie, come nel caso della memoria del differenziamento) o tra **generazioni di individui pluricellulari** (da un individuo ai suoi figli, nipoti ecc.). Per spiegare questa differenza, prendiamo il caso della metilazione del DNA. Oltre ai fattori di trascrizione, anche le modificazioni covalenti al DNA e ai nucleosomi sono essenziali nell'istituire un programma di differenziamento ereditabile dalle cellule figlie. Tra queste vi è la **metilazione del DNA**, che consiste nell'aggiunta di gruppi metile ai residui di citosina, con formazione di metil-citosina (soprattutto nelle CpG islands). I gruppi metile -CH₃ si posizionano nel solco maggiore del DNA e impediscono il legame di fattori importanti per l'inizio della trascrizione. Insieme ad altri meccanismi (tra cui altri fattori trascrizionali inibitori), la metilazione contribuisce quindi a reprimere i geni che non sono essenziali per un determinato tessuto. Quando la cellula si divide e duplica il proprio DNA, entra in gioco l'enzima **metiltransferasi di mantenimento**, che riproduce lo stato di metilazione del DNA stampo sul nuovo filamento. Il profilo di metilazione è dunque ereditabile dalla cellula figlia. È stato però dimostrato che questi profili di metilazione sono piuttosto labili. Nei mammiferi, per esempio, subito dopo la fecondazione il genoma dello zigote viene attraversato da **un'ondata di demetilazione**, che spazza via - mediante enzimi chiamati demetilasi - la maggior parte dei gruppi metile. Via via che lo sviluppo dello zigote prosegue, nuovi siti di metilazione vengono designati dalle **metiltransferasi *de novo***, enzimi che aggiungono gruppi metile anche in assenza di uno stampo. A questo punto, il ciclo ricomincia.



La struttura della metiltransferasi umana DNMT2 (Immagine: [Wikimedia Commons](#)).

Geni imprinted: la regola o eccezioni alla regola?

Il ciclo di metilazione e demetilazione permette quindi che il profilo di metilazione venga trasmesso alle cellule figlie, ma non a un altro individuo. Esistono però delle importanti eccezioni. Nei geni che vanno incontro a ***imprinting***, l'espressione di un allele è condizionata dal fatto che sia stato ereditato dal padre o dalla madre. I geni *imprinted* sono tra i pochi siti del genoma che sopravvivono all'ondata di demetilazione della fecondazione: il loro profilo di metilazione è un **marchio indelebile** che viene trasferito fedelmente non solo alle cellule figlie, ma anche alle generazioni future. Anche se i meccanismi alla base dell'*imprinting* sono ancora da chiarire, questo fenomeno dimostra che, oltre alla sequenza di nucleotidi, anche altre caratteristiche del DNA possono essere trasmesse alle generazioni successive.

Oltre alla sequenza di DNA, esistono altri modi di trasferire informazioni da una cellula all'altra? Numerosi esempi di eredità non mendeliana dimostrano che una cellula può ricevere dalla cellula madre molto più della sequenza del DNA, come nel caso dell'**effetto materno**: un oocita contiene, oltre al DNA materno, anche il cosiddetto "**maternal cocktail**" fatto di proteine, RNA e altre molecole che indirizzano le prime fasi di sviluppo embrionale. Gli effetti materni sono il **risultato sia del background genetico della madre sia dell'ambiente in cui essa vive**. Questo è vero anche per gli organismi unicellulari: quando la cellula si divide, la distribuzione delle molecole avviene in modo asimmetrico; il DNA trasmesso è identico, ma non l'apparato molecolare che ne permette l'espressione. Si generano così cellule che sono diverse anche se geneticamente identiche.

Qual è l'effetto dell'ambiente sull'epigenoma?

Non c'è dubbio che l'ambiente in abbia un effetto diretto sul panorama epigenetico e sul fenotipo. L'esempio più eclatante è quello dei gemelli omozigoti, soprattutto se sono cresciuti separati o se seguono stili di vita diversi: negli anni la sequenza del loro DNA sarà ancora identica (salvo mutazioni casuali), ma dal punto di vista dell'epigenoma saranno persone molto diverse. Tuttavia, quanto queste modificazioni abbiano un reale impatto sulla predisposizione a malattie o a sviluppare certi tratti comportamentali (come suggerito da Murkhejee) è ancora oggetto di studio. Per esempio, in passato è stato dimostrato l'effetto diretto della metilazione del DNA sul comportamento delle formiche: oggi, con studi più accurati e analisi statistiche più stringenti, questi risultati sono stati in parte ridiscussi.

Per un riepilogo su alcuni dei fenomeni che si ritiene abbiano una base epigenetica, consulta il Come Te lo Spiego dell'Aula di Scienze "Epigenetica: concerto a più voci per acidi nucleici".

Ancora più dibattuto è il problema dell'ereditabilità del **codice istonico**. Alcuni studi hanno suggerito che lo stile di vita possa avere ricadute non solo sulla persona interessata, ma anche sulle generazioni future; in gran parte, si tratta però di indagini nel modello animale, le cui conclusioni non possono essere trasferite agli esseri umani. Nella nostra specie ci sono per ora solo casi isolati in attesa di conferma. È importante sottolineare questo aspetto, perché il rischio - estremo, ma non così impossibile - è quello di fomentare il paradosso delle teorie neo-Lamarckiane.

Qual è il futuro dell'epigenetica?

Per la ricerca in campo epigenetico è un momento cruciale. Mai come ora gli scienziati hanno la possibilità di studiarne nel dettaglio i meccanismi, come dimostra il varo dello Human Epigenome Project. Ma la mancanza di una definizione chiara di epigenetica è un ostacolo, che renderà i risultati degli studi sempre più difficili da confrontare e riprodurre.

Per un commento sui primi studi di analisi epigenetica sul genoma umano vedi la news dell'Aula di Scienze "Epigenoma: un direttore d'orchestra per l'espressione genica".

Per riconciliare le diverse posizioni, Deans e Maggert hanno proposto una **nuova definizione di epigenetica**, ovvero lo «studio dei fenomeni e dei meccanismi che causano variazioni nell'espressione genica che siano indotte dalla struttura dei cromosomi ed ereditabili, e non dipendano da variazioni nella sequenza del DNA». Senza sminuire l'effetto dei fattori trascrizionali nella regolazione genica, questa definizione aiuterebbe a separare lo studio dei fattori citoplasmatici dai meccanismi che controllano l'espressione genica modulando la struttura della cromatina. In attesa che una definizione chiara venga condivisa all'interno della comunità scientifica, non rimane che analizzare in modo critico i fenomeni classificati come epigenetici: mai come in questa fase è importante guardare ai risultati, più che al modo con cui sono etichettati. L'espressione genica andrebbe studiata con un **approccio più olistico**, che tenga conto delle numerose variabili coinvolte nel destino di una cellula: non solo fattori di trascrizione e segnali epigenetici, ma anche pH del citoplasma, meccanismi di invecchiamento cellulare, livello di stress ossidativo, stimoli ambientali o tessuto di appartenenza. - *Immagine banner e box : Pixabay*

CATEGORIE

Salute e benessere, Vita sulla terra, Biologia

PAROLE CHIAVE

Acetilazione, epigenetica, fattori di trascrizione, metilazione, Murkhejee, regolazione genica