

Jazz e DNA

Paolo Vineis
Imperial College London

con Paolo Fresu e Luca Carra



Charlie Parker

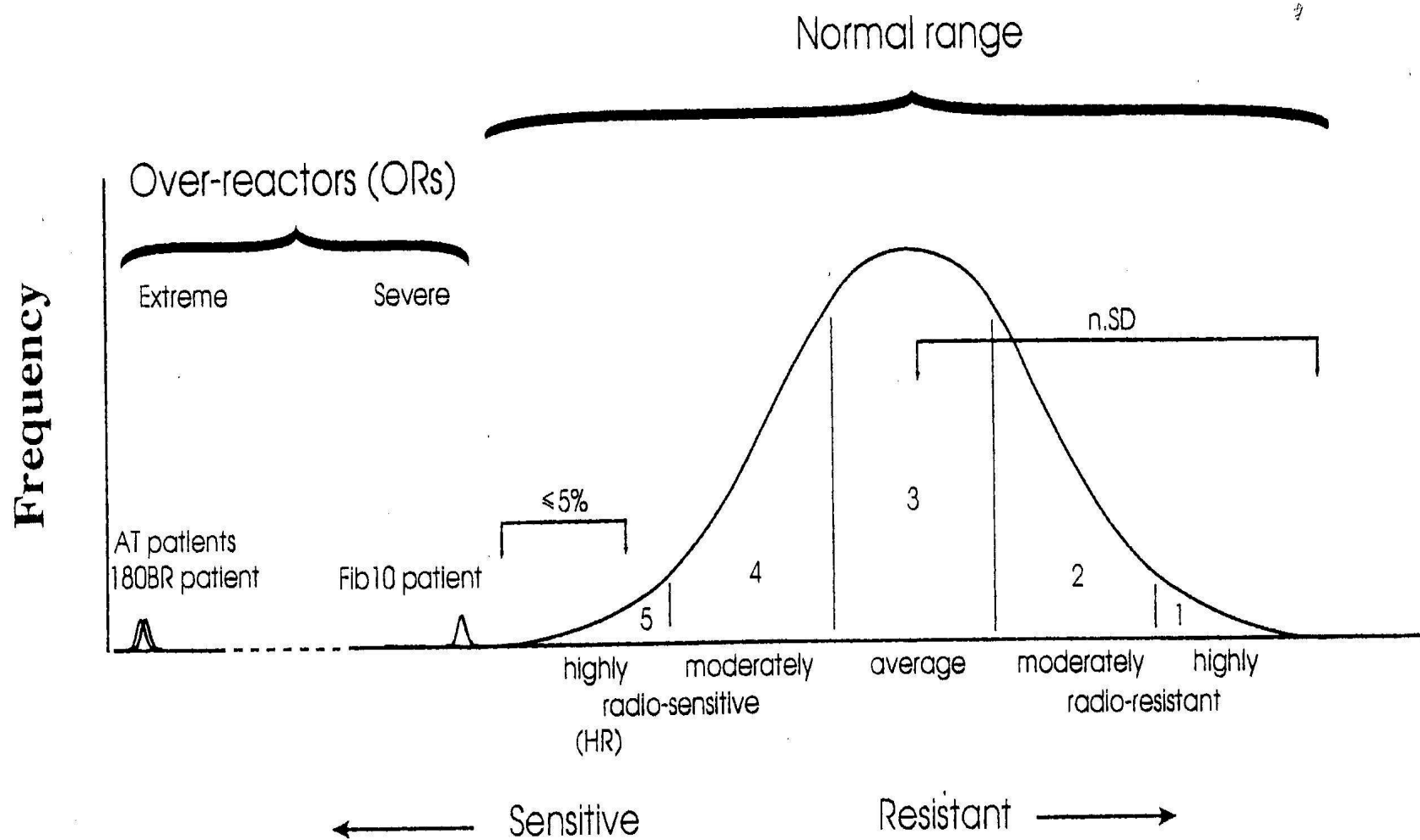
Qualche notizia sugli avanzamenti della genetica molecolare:

- il dogma “un gene-una proteina” non e' piu' vero:
“alternative splicing”
- la maggior parte delle malattie sono poligeniche
(cfr glicemia e diabete)
- la regolazione/modulazione della **espressione** –
e non solo la sequenza - del DNA sta acquisendo
molta rilevanza (epigenetica)

NB espressione e modulazione sono anche termini musicali

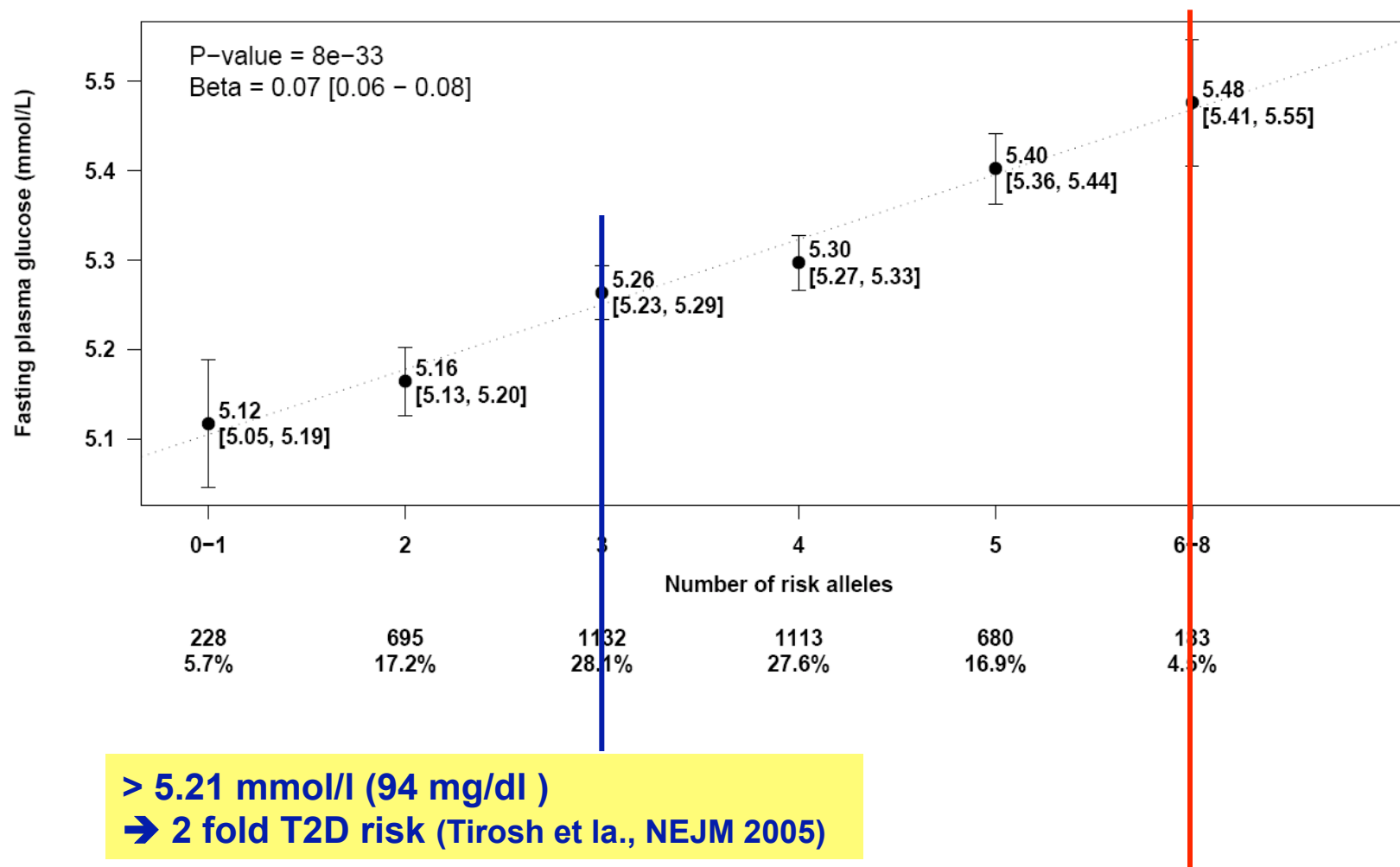
Qualche notizia sugli avanzamenti della genetica molecolare:

- solo alcune rare forme di suscettibilità monogenica sono ad “alta penetranza”, cioè il rischio di malattia è aumentato di 10 volte nei portatori (es BRCA1 nel cancro della mammella)
- perlopiù la suscettibilità al cancro è affidata a geni a bassa penetranza, cioè con bassa potenza



Cumulative effect of four genetic determinants on FPG

MTNR1B rs1387153, G6PC2 rs560887, GCKR rs1260326-P446L and GCK rs1799884/-30G/A



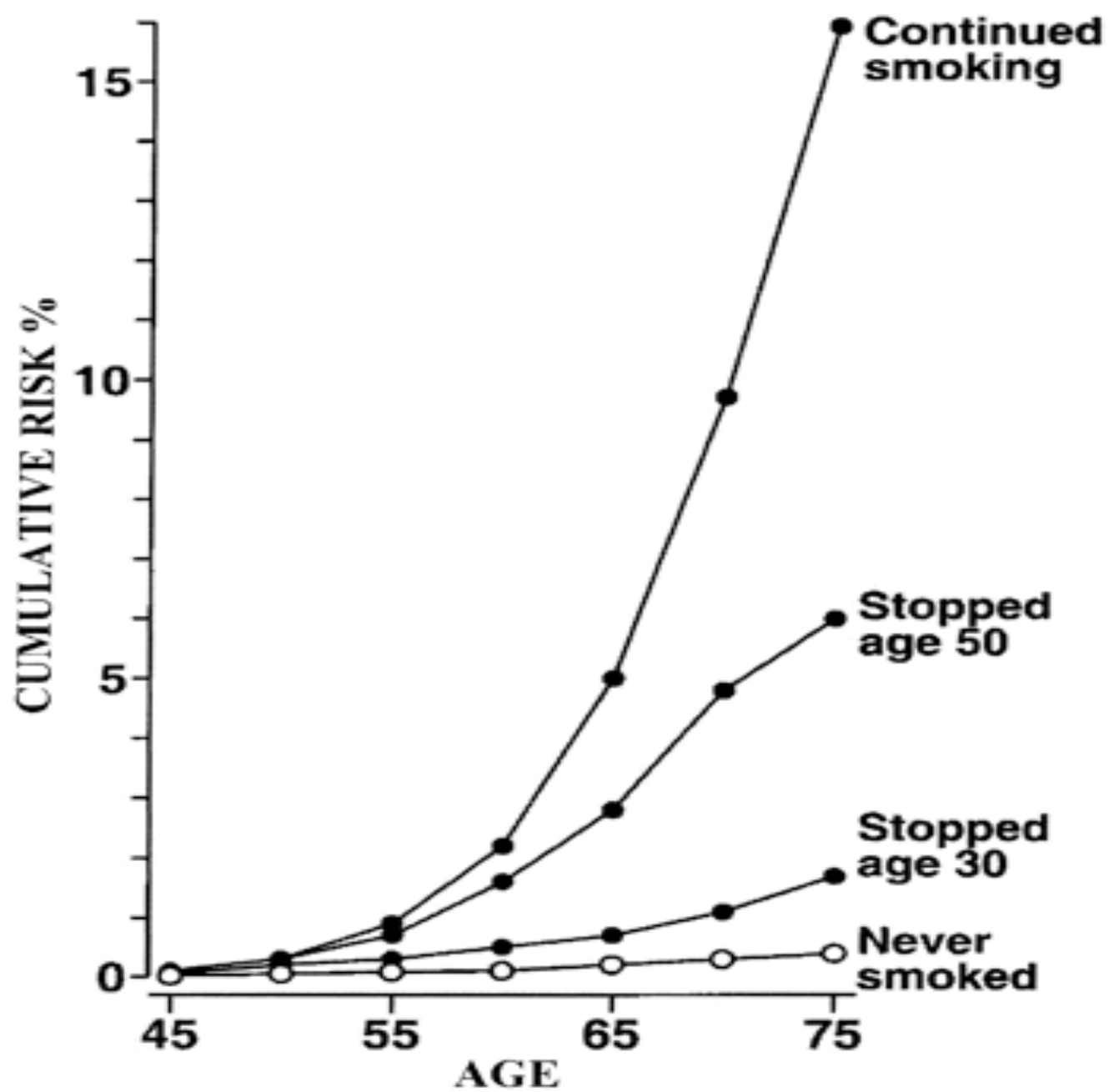
I tumori sono dovuti principalmente a influenze ambientali (NB= cosa intendiamo?), su cui si inserisce la suscettibilità genetica (interazioni geni-ambiente)

Molti cancerogeni inducono mutazioni, cioè alterazioni strutturali acquisite del DNA

Ma molte esposizioni ambientali agiscono attraverso un meccanismo diverso, non legato ad alterazioni strutturali (**epigenetica**)

Annual incidence of cancer (per million) in migrants from Japan to Hawaii, in the Japanese and in Hawaiian Caucasians

	Migrants	Japanese	Hawaii Caucasians
Colon	371	78	368
Stomach	397	1,331	217



CHEMICAL-INDUCED DNA DAMAGE AND HUMAN CANCER RISK

Miriam C. Poirier

NATURE REVIEWS | **CANCER**

AUGUST 2004

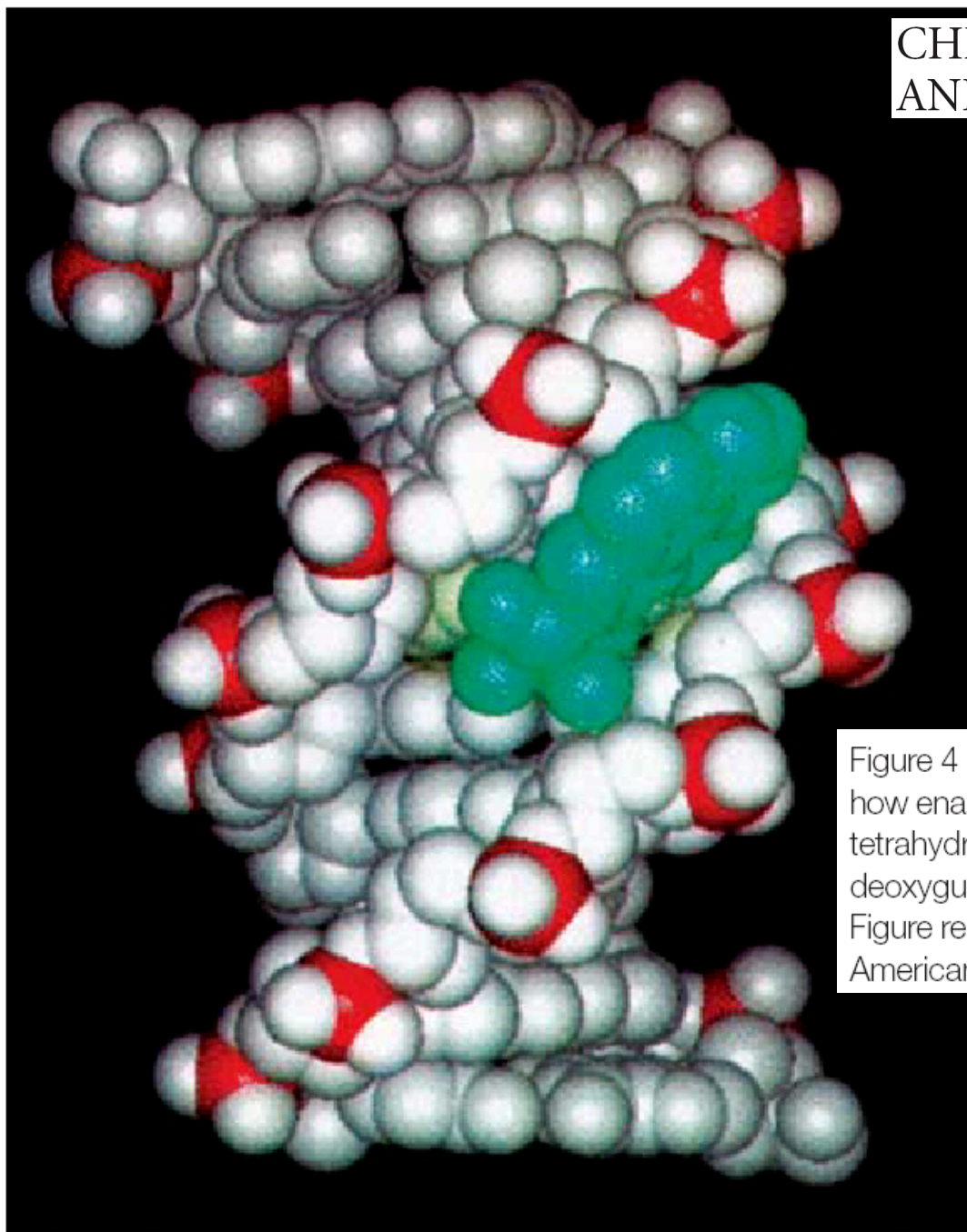
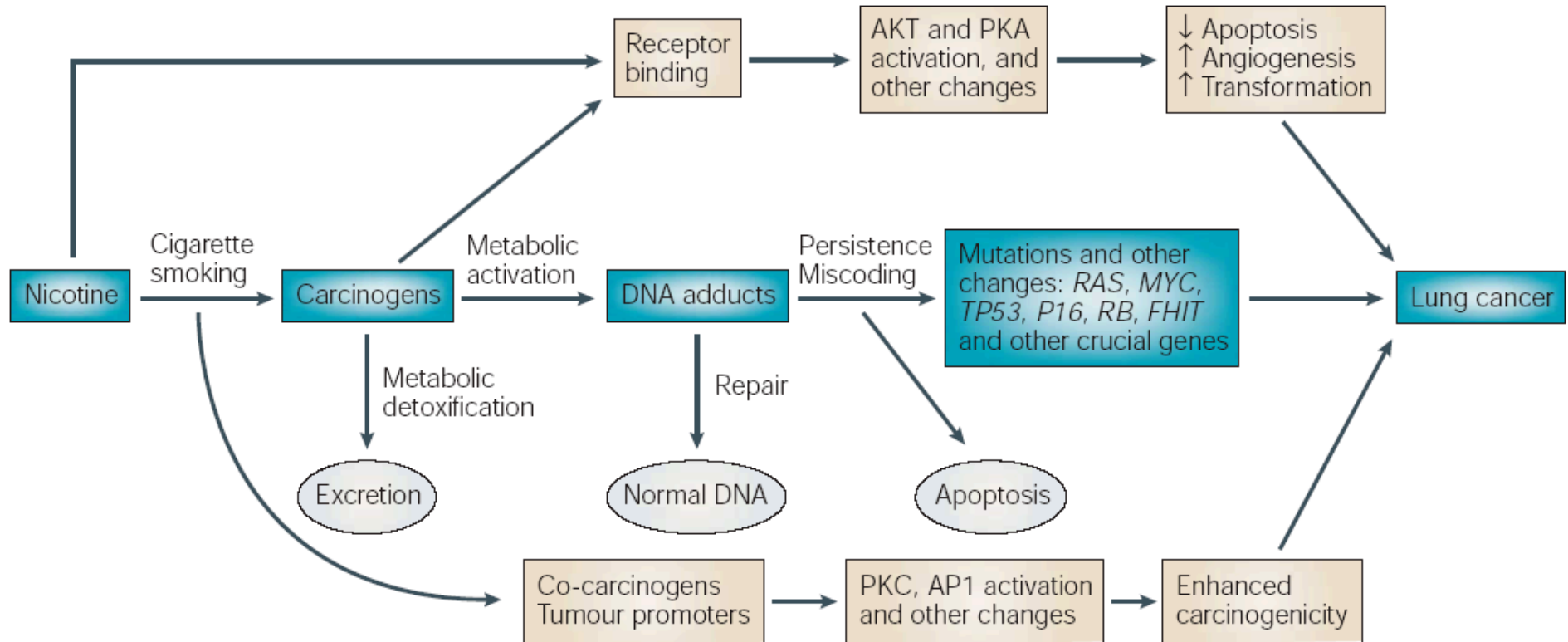


Figure 4 | **Structure of BPdG.** This space-filling model shows how enantiomeric 7 β ,8 α -dihydroxy-9 α ,10 α -epoxy-7,8,9,10-tetrahydro-benzo[a]pyrene (BPDE; green) binds to deoxyguanine and fits into the minor groove of the DNA helix. Figure reproduced with permission from REF. 30 © (1997) American Chemical Society.

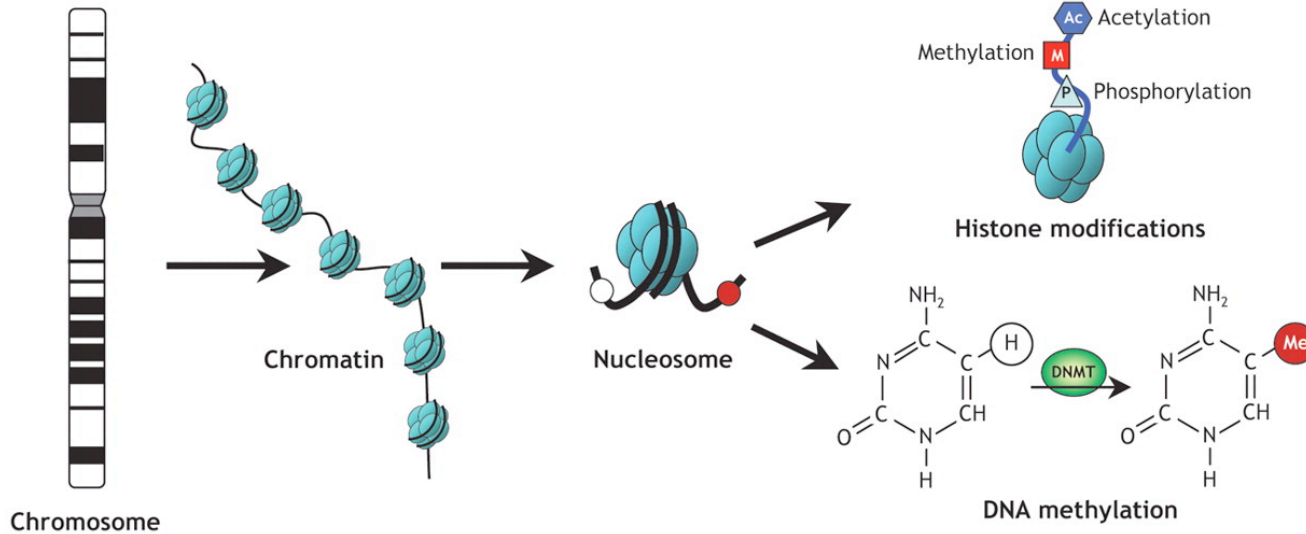
2) The environ. factor **CAUSES** → the genetic alteration.



TOBACCO CARCINOGENS,
THEIR BIOMARKERS AND
TOBACCO-INDUCED CANCER

NATURE REVIEWS | **CANCER**
OCTOBER 2003
Stephen S. Hecht

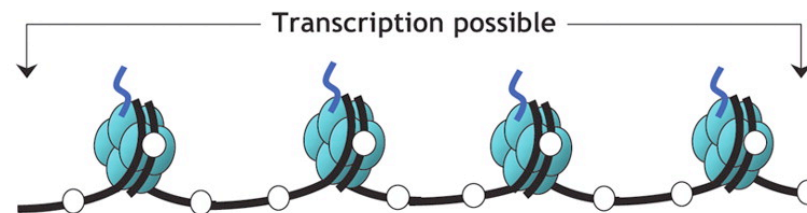
A



B

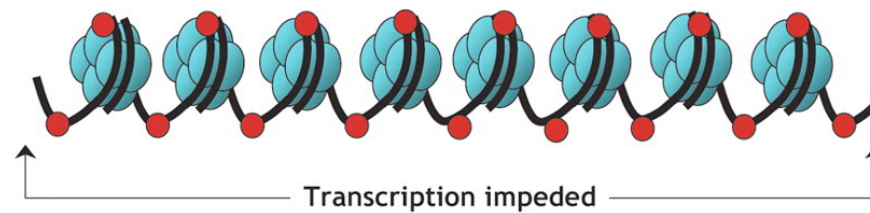
Gene “switched on”

- Active (open) chromatin
- Unmethylated cytosines (white circles)
- Acetylated histones



Gene “switched off”

- Silent (condensed) chromatin
- Methylated cytosines (red circles)
- Deacetylated histones



No. of genes methylated [*]	Cases (%) [†]	Controls (%) [†]	Odds ratio (CI)	Adjusted odds ratio (CI) [‡]
3-18 Months prior to cancer diagnosis				
0	3 (6)	7 (15)	Reference	Reference
1	7 (14)	13 (47)	1.3 (0.2-6.4)	3.5 (0.3-40.8)
2	9 (17)	10 (21)	2.1 (0.4-10.7)	4.3 (0.5-36.7)
≥ more ₃	33 (64)	17 (36)	4.5 (1.0-19.8)	6.5 (1.2-35.5)
<i>P</i> for trend			0.004	0.02

REVIEWS

Environmental epigenomics and disease susceptibility

Randy L. Jirtle and Michael K. Skinner†*

Abstract | Epidemiological evidence increasingly suggests that environmental exposures early in development have a role in susceptibility to disease in later life. In addition, some of these environmental effects seem to be passed on through subsequent generations. Epigenetic modifications provide a plausible link between the environment and alterations in gene expression that might lead to disease phenotypes. An increasing body of evidence from animal studies supports the role of environmental epigenetics in disease susceptibility. Furthermore, recent studies have demonstrated for the first time that heritable environmentally induced epigenetic modifications underlie reversible transgenerational alterations in phenotype. Methods are now becoming available to investigate the relevance of these phenomena to human disease.

EPIGENETICS:

heritable changes in gene expression
that are not regulated by
the DNA nucleotide sequence
e.g., gene silencing by promoter
hypermethylation or histone modification.

Impressive rediscovery
of the influence of environmental agents
on gene expression.

Andreas Luch

FEBRUARY 2005

NATURE REVIEWS | **CANCER**

NATURE AND NURTURE – LESSONS
FROM CHEMICAL CARCINOGENESIS

e.g.: Nickel, Cadmium, Arsenic:
carcinogenicity also involves DNA
hypermethylation and histone
deacetylation, both of which contribute to
heterochromatin condensation and the
epigenetic silencing of some genes.

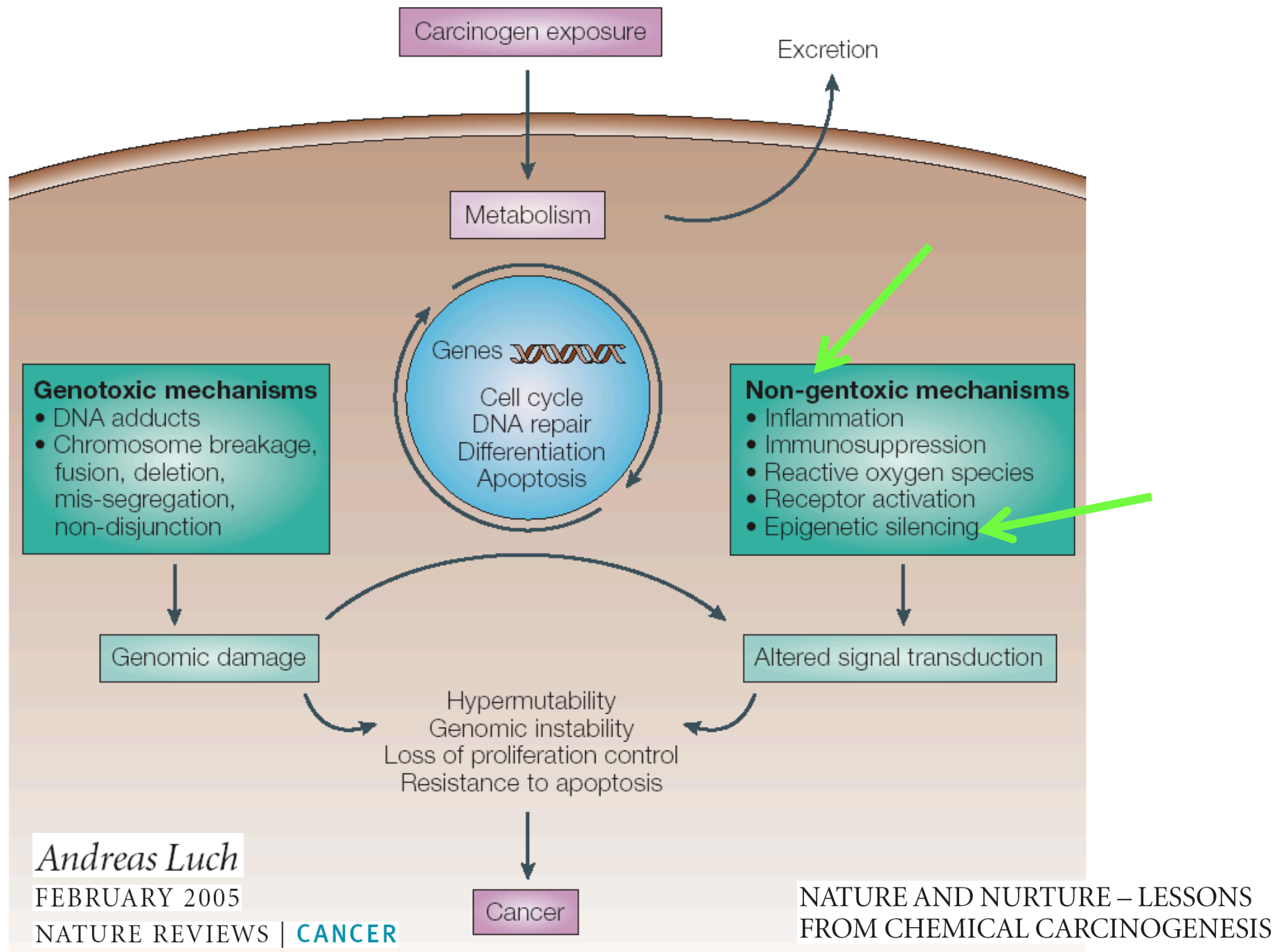
Impressive rediscovery
of the influence of environmental agents
on gene expression.

Andreas Luch

FEBRUARY 2005

NATURE REVIEWS | **CANCER**

NATURE AND NURTURE – LESSONS
FROM CHEMICAL CARCINOGENESIS



Cosa c'entra il jazz?

My favourite things si adatta a spiegare la plasticità del DNA perché quella musica conobbe più di altre infinite variazioni e reinterpretazioni.

La trasmissione radiofonica della Rai Fahrenheit ogni giorno ha il vezzo di trasmetterne una versione diversa.

Scritta da [Richard Rodgers](#) e Hammerstein per lo spettacolo “Sound of Music”, si presenta come una delicata ballata. Poi John Coltrane nel 1960 la reinterpreta usando il sax soprano come uno strumento africano, e altri ancora dopo di lui.

E' jazz, irrompe l'Africa nella musica occidentale. Una rivoluzione che parte da uno spartito per stravolgerlo e produrre una feconda **contaminazione fra culture.**

E il DNA?

Il DNA è lo script (spartito) di base, poche note su un pentagramma, su cui mille stimoli agiscono per esprimerlo e interpretarlo.

Un tempo si pensava che ogni nostro gene esprimesse una singola proteina, addetta a una particolare funzione. Se questo fosse vero la metafora più appropriata per descrivere la genetica sarebbe forse l'esecuzione di uno spartito di musica classica.

Ma l'epigenetica (l'espressione e interpretazione dei geni) è simile al jazz. E' **variazione, improvvisazione, influenzata dall'ambiente e dalle circostanze.**

Altrimenti non si capirebbe perché da DNA identici, come quelli di gemelli monozigoti, si sviluppino persone diverse.

Nel replicarsi il DNA non viene copiato alla lettera. E non solo a causa degli errori di trascrizione, che sono il motore della infinita varietà e mutevolezza dei nostri genomi, e quindi dell'evoluzione.

C'è un fenomeno alquanto caratteristico, che si chiama “**alternative splicing**”, per il quale i nostri tratti di DNA vengano tagliati e ricopiati in punti diversi. E a seconda di dove si “taglia e incolla” si produce un **trascritto e una proteina** diversi.

(è la “Blue Note”?)

Il dogma centrale “un gene-una proteina” lascia il posto alla constatazione che per ogni gene si possono produrre diverse proteine, quindi diverse funzioni.

Oltre alle mutazioni strutturali, il DNA è oggetto di mutazioni funzionali (epimutazioni) indotte dall'ambiente, che possono avvenire anche nei primi mesi di vita in utero, attraverso fenomeni chimici come la metilazione delle basi o la acetilazione degli istoni.

Secondo alcune osservazioni nei topi, non solo il colore del pelo, ma anche la suscettibilità a malattie croniche nelle generazioni successive può essere dovuta a carenze dietetiche in gravidanza.

Il genoma degli scimpanzé è praticamente una copia del nostro, ma nelle scimmie ci sono probabilmente molti più geni espressi nell'olfatto, mentre nell'uomo sono molto più numerosi i geni espressi nel cervello. Questo fa la differenza.