



BIOLOGIA

Un nuovo tipo di eredità

Molecole dannose, stress e altri fattori possono modificare permanentemente l'attivazione dei geni, senza cambiarne il codice. Sempre più studi mostrano che i cambiamenti «epigenetici» vengono trasmessi alle generazioni successive, e potrebbero causare patologie

di Michael K. Skinner

Michael K. Skinner è professore di biologia alla Washington State University e autore di oltre 250 articoli scientifici, tra cui diverse decine di studi sull'eredità epigenetica transgenerazionale



Circa trent'anni fa, quando sono nati i miei figli, sapevo che avevano ereditato da me circa metà del loro DNA. All'epoca, il trasferimento di DNA dallo sperma o dall'uovo all'embrione era considerato l'unico modo in cui l'informazione ereditabile potesse essere trasmessa dai genitori alla progenie, almeno negli umani e negli altri mammiferi.

Naturalmente sapevo che il DNA non è il destino. Molte caratteristiche di un bambino possono essere scritte nel suo DNA, e in particolare nei geni che codificano per le proteine, i componenti che fanno funzionare le cellule. Ma anche l'ambiente conta. Molte contingenze della nostra vita – la dieta, gli inquinanti ambientali, lo stress – influiscono sul funzionamento dei geni.

Ma allora non sapevamo che il nostro lascito biologico ai nostri figli comprende più delle semplici sequenze di DNA, né che quella che conosciamo come informazione epigenetica può essere ereditata non solo dai nostri figli, ma anche dai nostri nipoti. Come il DNA, l'informazione epigenetica risiede nei cromosomi (che ospitano i nostri geni), e regola le funzioni cellulari. Ma è diversa dalla sequenza del DNA, e reagisce all'ambiente. Può assumere varie forme, tra cui alcune piccole molecole che si attaccano chimicamente al DNA e alle proteine dei cromosomi.

Nel mio e in altri laboratori abbiamo fatto studi, soprattutto su ratti e topi, che hanno rilevato come alcuni inquinanti – tra cui composti chimici usati in agricoltura, il carburante degli aerei e persino alcune plastiche comuni – possono indurre alterazioni epigenetiche che causano malattie e problemi riproduttivi, senza modificare la sequenza del DNA degli animali. Inoltre, quando queste epimutazioni avvengono nelle cellule che danno origine agli ovuli e allo sperma, sembra che possano fissarsi ed essere trasmesse, insieme ai rischi per la salute, alle generazioni successive.

Questo settore di ricerca è in rapida evoluzione, e gli studi a lungo termine sugli umani suggeriscono che anche nella nostra specie le epimutazioni siano trasmesse di generazione in generazione. Dati i tanti tratti comuni che condividiamo con gli altri mammiferi, è ragionevole aspettarsi che l'eredità epigenetica transgenerazionale sia una realtà. Se così fosse, le implicazioni per la salute sarebbero molto importanti. Una parte dell'aumento dell'obesità, del diabete e altre patologie in rapida crescita tra i

nati nel cosiddetto *baby boom* e nelle generazioni successive potrebbero avere origine nell'esposizione dei loro genitori e dei loro nonni a inquinanti come il DDT, la diossina e gli idrocarburi tossici.

La materia oscura del genoma

Gli effetti epigenetici sulle cellule sono noti ormai da un certo tempo, ma solo di recente è venuto alla luce quanto siano importanti. Qualche decennio fa i biologi avevano notato che in molti luoghi del DNA dei mammiferi è attaccato un gruppo metile (CH₃) (*si veda il box a pp. 58-59*). Questo segno epigenetico è spesso presente nelle sequenze umane dove una citosina (C) precede una guanina (G), cosa che avviene circa in 28 milioni di punti lungo i cromosomi. All'inizio si pensava che la funzione principale della metilazione del DNA fosse spegnere i trasposoni (pericolose sequenze di DNA in grado di spostarsi dalle loro posizioni originarie verso altre parti del genoma, a volte causando una patologia). Sappiamo oggi che la metilazione aiuta anche a regolare l'attività dei geni normali, e che è coinvolta nell'insorgenza di molti tumori e altre malattie.

Negli anni novanta la ricerca ha iniziato a riconoscere altri tipi di segni epigenetici, mostrando che il metile, l'acetile e molte altri gruppi chimici possono attaccarsi a strutture simili a collane di proteine, gli istoni. Nei cromosomi, il DNA è avvolto intorno a ogni perla dell'istone (il gruppo istonico). Controllando quanto si stringe il DNA intorno ai gruppi istonici e se i gruppi vicini si allontanano o si ammassano, i segni epigenetici sugli istoni possono effettivamente accendere o spegnere interi insiemi di geni. I geni avvolti più strettamente, per esempio, rimangono nascosti alle proteine che ne regolano l'attivazione.

Altri attori epigenetici sono emersi da allora, tra cui la struttura tridimensionale cangiante del DNA e dei cromosomi e una serie

IN BREVE

Le azioni dei geni possono essere regolate da fattori «epigenetici», delle molecole che si attaccano al DNA e alle proteine dei cromosomi e che esprimono l'informazione indipendentemente dalle sequenze di DNA. Gran parte delle

modificazioni epigenetiche vengono cancellate poco dopo il concepimento. **Gli inquinanti, lo stress, la dieta** e altri fattori ambientali possono causare cambiamenti persistenti nella miscela di modificazioni

epigenetiche nei cromosomi, e in questo modo possono alterare il comportamento delle cellule e dei tessuti. Sorprendentemente, alcuni cambiamenti acquisiti possono essere trasmessi ai discendenti. **In teoria la vostra salute** e quella

dei vostri figli potrebbero essere modificate da fattori a cui è stata esposta la vostra bisnonna durante la gravidanza. L'eredità epigenetica potrebbe avere un ruolo in patologie come l'obesità e il diabete, nonché nell'evoluzione delle specie.

Pagine precedenti: Chris Frazer Smith Gallery Stock

di varietà di RNA, gli RNA non codificanti. Alcuni di questi RNA interagiscono con i segni epigenetici situati sul DNA e sugli istoni. Sono detti non codificanti per distinguerli dalle eliche di RNA che vengono copiate a partire dal DNA per servire come stampo per fare le proteine codificate dai geni.

Tutti insieme, questi attori epigenetici influenzano l'attività dei geni in modi complessi, indipendenti dalla sequenza del DNA. L'interazione tra i geni e l'epigenoma è dinamica, e ancora piuttosto misteriosa. Sappiamo però che ogni volta che una cellula si replica i segni epigenetici nei suoi cromosomi vengono copiati nei cromosomi delle cellule figlie. Gli eventi epigenetici nelle prime fasi di vita quindi possono alterare il successivo comportamento delle cellule.

Sappiamo anche che, per quanto le cellule lavorino sodo per proteggere la sequenza del DNA da ogni alterazione, esse modificano i pattern epigenetici nel corso dello sviluppo e dell'invecchiamento di un organismo. Questi cambiamenti aiutano a determinare la specializzazione delle cellule, per farle diventare, per esempio, una cellula della pelle o del cervello; piccole modifiche dell'informazione epigenetica modificano quali geni sono attivi in ogni parte dell'organismo. Anche composti tossici, deficit nutrizionali o altri stress possono aggiungere o sottrarre modificazioni epigenetiche, con effetti sull'attività dei geni.

Oggi nessuno dubita che gli effetti epigenetici abbiano un ruolo cruciale nello sviluppo, nell'invecchiamento e nel cancro. Ma si dibatte nei mammiferi se le epimutazioni (cambiamenti epigenetici anormali) possano essere trasmesse alle generazioni successive. Molte prove ed esperimenti, del mio e di altri gruppi di ricerca, mi hanno convinto che la risposta è affermativa.

Eredità accidentale

Il mio primo sguardo sulle epimutazioni multigenerazionali fu un caso di *serendipity*. Circa 13 anni fa io e Andrea Cupp, con alcuni colleghi della Washington State University, stavamo usando ratti per studiare gli effetti sulla riproduzione di due composti molto usati in agricoltura: un insetticida, il metossicloro, e un fungicida, la vinclozolina. Come altre molecole di interesse agricolo, interferiscono a livello endocrino: modificano i segnali ormonali che aiutano la formazione e il funzionamento del sistema. Iniettavamo i composti in femmine gravide durante la seconda settimana di gestazione, quando si sviluppano le gonadi dell'embrione: osservammo che quasi tutti i nati maschi crescevano con testicoli anormali, e con pochi e deboli spermatozoi.

All'epoca non pensavamo all'epigenetica, e non ci venne in mente che quei cambiamenti fossero ereditabili, quindi non avevamo in programma di allevare i ratti esposti al metossicloro o alla vinclozolina durante la gestazione. Ma un giorno Cupp venne nel mio ufficio a scusarsi: per errore, aveva fatto accoppiare maschi e femmine che provenivano da quell'esperimento.

Le dissi di controllare i difetti nei nipoti dei ratti esposti, ma non mi aspettavo che ne trovasse. Al contrario, oltre il 90 per cento dei maschi della cucciolata mostrava le stesse anomalie dei loro padri nei testicoli, benché i loro genitori fossero stati solo dei microscopici feti quando i nonni erano stati brevemente esposti.

Il risultato era sorprendente, perché molti studi tossicologici avevano cercato le prove delle mutazioni del DNA indotte da molecole come la vinclozolina, ma non ne avevano trovate. Noi stessi confermammo che nei topi esposti ai due agenti chimici la frequenza di mutazioni non era alta. Inoltre, la genetica classica non riusciva a spiegare un nuovo tratto che appare con una frequenza del 90 per cento in famiglie diverse.

Sapevo però che il minuscolo feto conteneva cellule germinali primordiali, da cui hanno origine spermatozoi e ovuli. Probabilmente, pensai, i composti chimici avevano influenzato queste cellule direttamente, e l'effetto è persistito mentre le cellule si dividevano in spermatozoi e ovuli, per arrivare anche nei nipoti. Se fosse stato così, allora la breve esposizione all'agente chimico aveva causato direttamente i problemi testicolari dei nipoti, e le generazioni successive sarebbero invece state del tutto normali.

C'era un modo sicuro per scoprire se la colpa era dell'influenza diretta. Allevammo una quarta e poi una quinta generazione,

ogni volta usando discendenti degli originali esposti agli inquinanti. Alla maturazione sessuale della quarta generazione, e poi di quella ancora successiva, i maschi mostravano problemi simili a quelli dei loro predecessori. Tutti questi cambiamenti nascevano da una fuggevole (ma innaturalmente alta) dose di composti agricoli che per decenni erano spruzzati su frutteti, orti, vigneti e campi da golf.

Ero scioccato dai risultati. Ripetemmo gli esperimenti per diversi anni, per confermarli e raccogliere ulteriori prove. La spiegazione più plausibile, concludemmo, era che l'esposizione avesse causato un'epimutazione che interferiva con lo sviluppo delle gonadi negli embrioni maschili, e che questa epimutazione fosse poi stata trasmessa dagli spermatozoi alle cellule di un embrione in corso di sviluppo, tra cui le cellule germinali primordiali, e così via per generazioni. Nel 2005 abbiamo pubblicato questi risultati su «Science», insieme alla nostra ipotesi sulle epimutazioni, e importanti prove preliminari a conforto del fatto che l'esposizione al fungicida avesse alterato la metilazione in siti importanti del DNA dello sperma dei discendenti.

Implicazioni preoccupanti

Ne seguì un tempestoso dibattito. Uno dei motivi era che i ricercatori delle aziende che vendono la vinclozolina, così come un altro studio non finanziato dall'industria, riferivano difficoltà nel riprodurre alcuni dei nostri risultati, probabilmente perché usavano metodi sperimentali diversi, come la somministrazione orale dei composti, ceppi particolari di ratti o l'accoppiamento dei maschi anormali con ceppi non esposti, una pratica che sopprime in maniera efficace la caratteristica nelle generazioni successive.

Recentemente, tuttavia, si sono accumulati molti risultati che dimostrano che le epimutazioni possono persistere per molte generazioni. I *follow up* effettuati nel mio laboratorio hanno evidenziato che anche nella quinta generazione dei ratti trattati con il fungicida si ha un profilo di metilazione stabilmente alterato negli spermatozoi, nei testicoli e nelle ovaie, nonché un'attività genetica anomala nelle cellule germinali primordiali. Abbiamo anche visto che nella quarta generazione i ratti sono predisposti all'ansia e all'aumento di peso, e hanno persino una diversa selezione dei

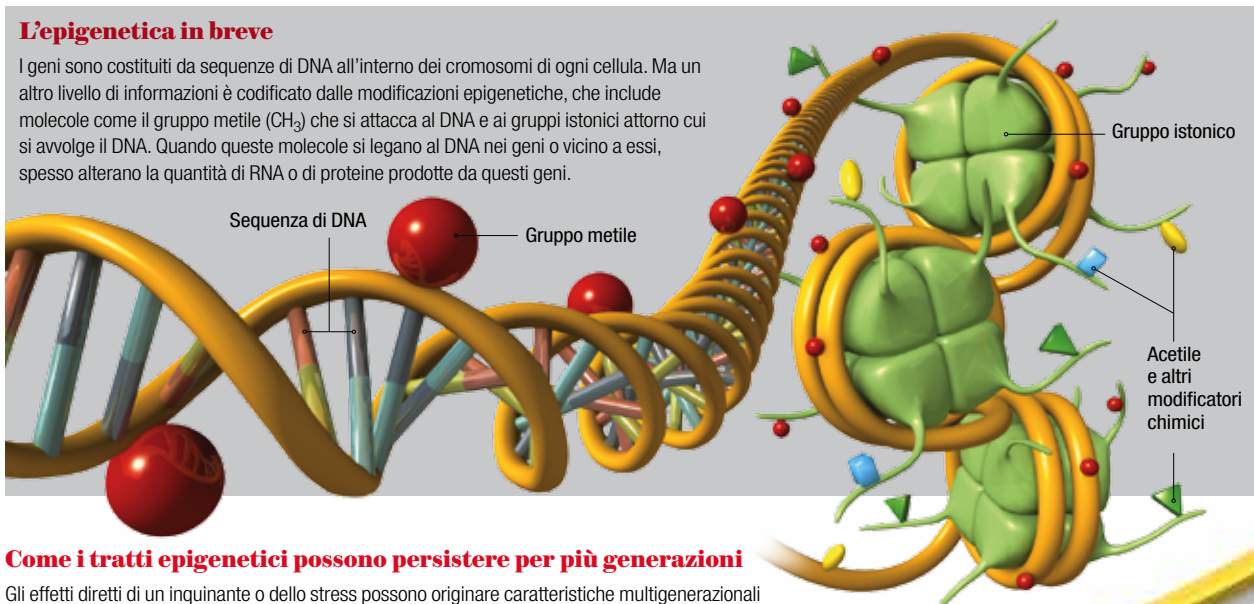
L'eredità fuori dai geni

I biologi hanno scoperto che le esperienze di vita degli animali e delle piante — come l'esposizione a certi inquinanti o episodi di stress — possono avere effetti sulla salute dei loro discendenti senza mutarne il DNA. Queste esposizioni possono avere effetti multigenerazionali sui figli e sui nipoti per mezzo

della loro azione diretta sugli spermatozoi, gli ovuli e altre cellule riproduttive. Ma l'eredità epigenetica transgenerazionale, per mezzo delle alterazioni ereditabili delle molecole attaccate al DNA all'interno di queste cellule, può avere effetti anche sulla discendenza più lontana.

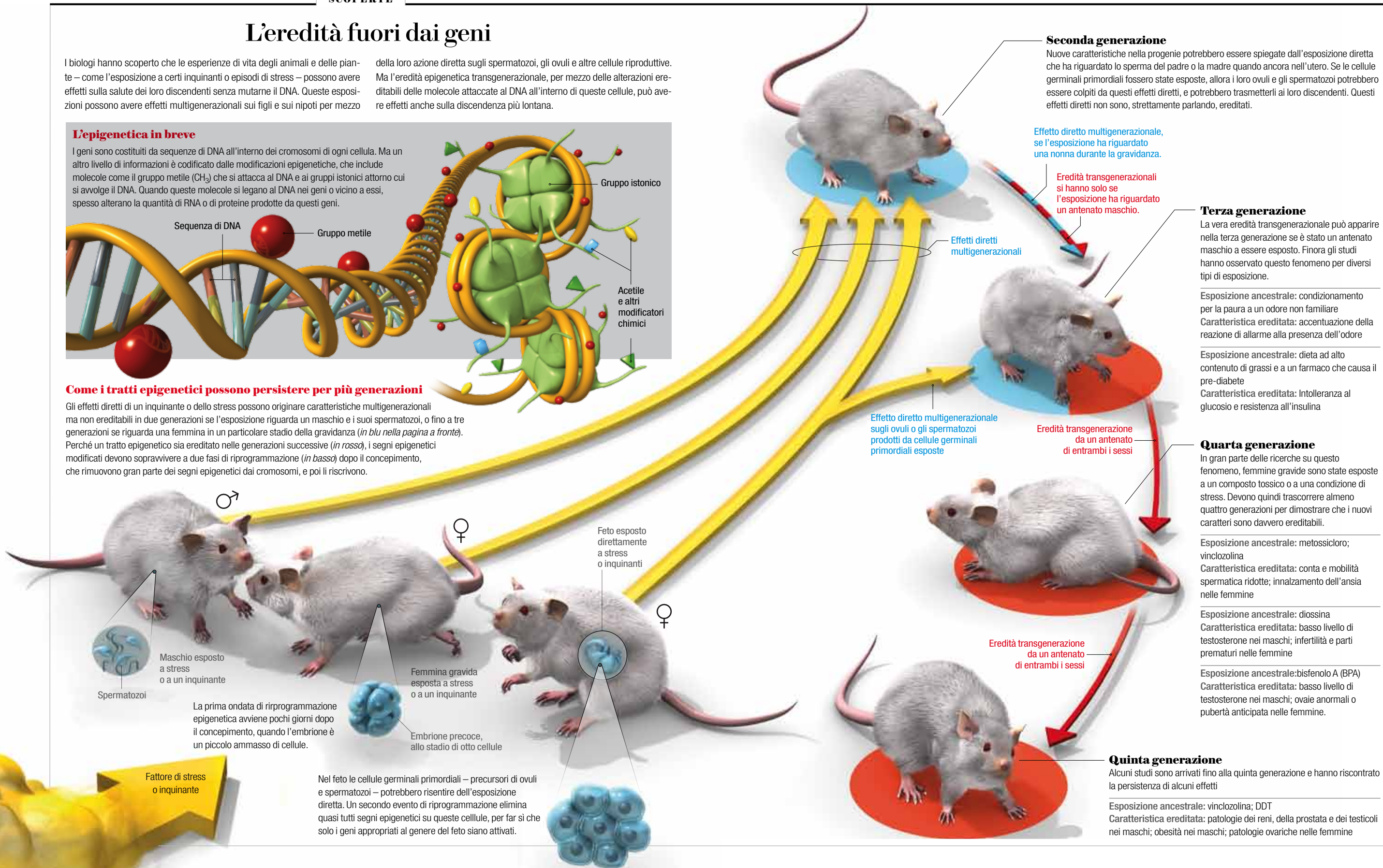
L'epigenetica in breve

I geni sono costituiti da sequenze di DNA all'interno dei cromosomi di ogni cellula. Ma un altro livello di informazioni è codificato dalle modificazioni epigenetiche, che include molecole come il gruppo metile (CH_3) che si attacca al DNA e ai gruppi istonici attorno cui si avvolge il DNA. Quando queste molecole si legano al DNA nei geni o vicino a essi, spesso alterano la quantità di RNA o di proteine prodotte da questi geni.



Come i tratti epigenetici possono persistere per più generazioni

Gli effetti diretti di un inquinante o dello stress possono originare caratteristiche multigenerazionali ma non ereditabili in due generazioni se l'esposizione riguarda un maschio e i suoi spermatozoi, o fino a tre generazioni se riguarda una femmina in un particolare stadio della gravidanza (*in blu nella pagina a fronte*). Perché un tratto epigenetico sia ereditato nelle generazioni successive (*in rosso*), i segni epigenetici modificati devono sopravvivere a due fasi di riprogrammazione (*in basso*) dopo il concepimento, che rimuovono gran parte dei segni epigenetici dai cromosomi, e poi li riscrivono.



– Seconda generazione

Nuove caratteristiche nella progenie potrebbero essere spiegate dall'esposizione diretta che ha riguardato lo sperma del padre o la madre quando ancora nell'utero. Se le cellule germinali primordiali fossero state esposte, allora i loro ovuli e gli spermatozoi potrebbero essere colpiti da questi effetti diretti, e potrebbero trasmetterli ai loro discendenti. Questi effetti diretti non sono, strettamente parlando, ereditati.

Effetto diretto multigenerazionale, se l'esposizione ha riguardato una nonna durante la gravidanza.

Eredità transgenerazionali
si hanno solo se
l'esposizione ha riguardato
un antenato maschio.

– **Terza generazione**

La vera eredità transgenerazionale può apparire nella terza generazione se è stato un antenato maschio a essere esposto. Finora gli studi hanno osservato questo fenomeno per diversi tipi di esposizione.

Esposizione ancestrale: condizionamento per la paura a un odore non familiare
Caratteristica ereditata: accentuazione della reazione di allarme alla presenza dell'odore

Esposizione ancestrale: dieta ad alto contenuto di grassi e a un farmaco che causa il pre-diabete
Caratteristica ereditata: Intolleranza al glucosio e resistenza all'insulina

– Quarta generazione

In gran parte delle ricerche su questo fenomeno, femmine gravide sono state esposte a un composto tossico o a una condizione di stress. Devono quindi trascorrere almeno quattro generazioni per dimostrare che i nuovi caratteri sono davvero ereditabili.

Esposizione ancestrale: metossicloro; vinclozolina
Caratteristica ereditata: conta e mobilità spermatica ridotte; innalzamento dell'ansia nelle femmine

Esposizione ancestrale: diossina
Caratteristica ereditata: basso livello di testosterone nei maschi; infertilità e parti prematuri nelle femmine

Esposizione ancestrale: bisfenolo A (BPA)
Caratteristica ereditata: basso livello di testosterone nei maschi; ovaie anormali o pubertà anticipata nelle femmine.

– Quinta generazione

Alcuni studi sono arrivati fino alla quinta generazione e hanno riscontrato la persistenza di alcuni effetti

Esposizione ancestrale: vinclozolina; DDT
Caratteristica ereditata: patologie dei reni, della prostata e dei testicoli nei maschi; obesità nei maschi; patologie ovariche nelle femmine

partner sessuali. Inoltre, noi e altri ricercatori abbiamo aggiunto altri inquinanti e fattori di stress alla lista delle possibili cause che inducono l'effetto, e l'eredità transgenerazionale di caratteristiche acquisite è stata osservata in un'ampia varietà di specie, compresi piante, mosche, vermi, pesci, roditori e maiali.

Nel 2012 il mio gruppo ha pubblicato un lavoro che evidenziava come l'esposizione alla diossina, al carburante per aerei, a repellenti per insetti, o a una combinazione di bisfenolo A (BPA) e ftalati – componenti chimici della plastica per contenitori alimentari e delle otturazioni dentali – inducono una serie di disturbi ereditabili nei discendenti della quarta generazione, come anomalie nella pubertà, obesità e patologie delle ovaie, dei reni e della prostata. Abbiamo anche osservato centinaia di cambiamenti specifici per l'esposizione nel profilo di metilazione negli spermatozoi. Questi effetti non seguono l'ereditabilità della genetica classica, e quindi supponiamo che siano le epimutazioni, e non le mutazioni della sequenza del DNA, a causare questi disturbi.

Kaylon Bruner-Tran e Kevin Osteen, della Vanderbilt University School of Medicine, hanno anche studiato l'effetto della diossina sui topi, osservando che circa metà delle figlie di femmine esposte erano sterili; tra quelle che riuscivano a rimanere gravide, molte andavano incontro a parti prematuri. Questi problemi nella fecondazione e nella gestazione persistevano per almeno altre due generazioni.

Le dosi di composto usate in queste ricerche sono molto maggiori di quelle che si riceverebbero tipicamente da un ambiente contaminato, ma una ricerca di Jennifer Wolstenholme e colleghi della University of Virginia School of Medicine ha riportato gli effetti transgenerazionali di dosaggi confrontabili all'esperienza umana. Hanno osservato che nei topi, dopo la somministrazione di BPA sufficiente a produrre livelli nel sangue simili a quelli misurati nelle donne in gravidanza negli Stati Uniti, i discendenti fino alla quinta generazione passano meno tempo a esplorare le loro gabbie e più tempo a interagire con gli altri topi. I ricercatori ipotizzano che il cambiamento di personalità sia causato da un'alterazione dell'attività dei geni per l'ossitocina e la vasopressina, entrambi noti per gli effetti sul comportamento sociale. Per quanto sembri possibile – come per il nostro studio sul BPA – che gli effetti coincidano con l'alterazione delle metilazioni del DNA, la prova di questa associazione è ancora solo indiretta. Potrebbero inoltre essere coinvolti altri tipi di modificazioni epigenetiche.

Sono ora in corso ricerche che potrebbero portare a determinare se le epimutazioni abbiano effetto su diverse generazioni negli umani così come accade nei topi. Uno di questi studi è la conseguenza di uno sfortunato esperimento naturale. Nel 1976 l'esplosione di un impianto chimico a Seveso, in Lombardia, espose i residenti alle concentrazioni di diossina più alte mai registrate per una fuoriuscita pubblica di questo composto. È stata quindi misurata la quantità di diossina nel circolo sanguigno di quasi mille donne, che sono state seguite per controllarne la salute.

Nel 2010 i ricercatori hanno osservato che per ogni aumento di dieci volte dell'esposizione di una donna alla diossina durante l'incidente, il tempo medio per rimanere incinta è aumentato del 25 per cento, ed è raddoppiato il rischio di sterilità. Inoltre, nel

2013 si è visto che le donne che all'epoca dell'incidente avevano meno di 13 anni da adulte avevano il doppio del rischio di sviluppare la sindrome metabolica, un complesso di patologie, tra cui ipertensione e iperglicemia, che predispone al diabete e a malattie cardiache. Molte nipoti delle donne esposte hanno risultati anormali nelle analisi della tiroide.

Poiché i disturbi riproduttivi e metabolici sembrano le malattie trasmesse più comunemente attraverso l'epigenoma negli animali di laboratorio, questi risultati suggeriscono che le diossine potrebbero causare epimutazioni negli esseri umani. L'ipotesi sarà rafforzata se, nei prossimi anni, i figli e i nipoti delle donne esposte evidenzieranno tassi maggiori di infertilità, obesità e problemi correlati, e mostreranno profili di metilazione anormali.

Sfruttando un altro esperimento naturale, Marcus Pembrey, dello University College di Londra, Lars Olov Bygren del Karolinska Institut di Stoccolma e collaboratori hanno eseguito un'interessante serie di studi usando i dati provenienti da circa 300 persone nate

nel 1890, nel 1905 e nel 1920 a Överkalix, in Svezia, e sui loro genitori e nonni. Sono stati confrontati i dati sulla morte dei soggetti dello studio con stime sulla disponibilità di cibo nella città, che nel XIX secolo è spesso andata incontro a bienni in cui buoni raccolti erano seguiti da pessime annate. È emerso che le donne le cui nonne paterne avevano vissuto da piccole una di queste alternanze tra abbondanza e carestia mostravano tassi di malattie cardiovascolari letali significativamente più alti. Curiosamente, l'aumento del rischio non era osservato negli uomini, né nelle donne le cui nonne materne avevano sofferto una rapida incursione nella carestia. Per diverse ragioni, un'ereditabilità così peculiare porta a pensa-

re che dietro vi sia l'epigenetica, e in particolare un fenomeno noto come imprinting. Osservazioni simili sono state fatte nei discendenti di una popolazione olandese che ha vissuto la scarsità di cibo durante la seconda guerra mondiale.

L'impronta epigenetica dei genitori

Malgrado i crescenti indizi, molti biologi ancora resistono all'idea che le epimutazioni indotte dall'ambiente possano fissarsi nella linea germinale. L'ipotesi sembra contraddire l'idea consolidata che quasi tutti i segni epigenetici siano cancellati dal DNA e poi riscritti durante il processo riproduttivo, non una ma due volte. In questa prospettiva, quei processi ripulirebbero ogni epimutazione acquisita prima che possa creare problemi nella generazione seguente. Questa stessa logica è un'altra ragione del forte dibattito suscitato dai nostri risultati del 2005. Sicuramente la cancellazione ha luogo, ma non sappiamo quanto sia accurata e profonda.

La prima ondata di rimozioni avviene pochi giorni dopo il concepimento. Le metilazioni vengono tolte dai cromosomi in un processo che permette alle cellule staminali embrionali di poter dare origine a tutti i tipi di cellule. I segni sono poi riaggiunti quando il feto inizia a svilupparsi. Mentre la cellula si sviluppa e si specializza, in ogni tipo cellulare appaiono profili specifici di metilazione, aiutando la cellula ad adattarsi alla sua particolare funzione.

Tuttavia, c'è qualcosa che protegge un gruppo di geni speciali da questa prima ondata epigenetica di cancellazioni. I biologi parlano di questi geni come portatori di «imprinting» materno o pa-



Irrorazioni di DDT: questa pratica, comune ottant'anni fa per il controllo delle zanzare, potrebbe aver causato epimutazioni che persistono persino in alcuni bambini nati oggi.

terno, perché i segni epigenetici che recano vengono conservati, e garantiscono che solo la copia del gene della madre o quella del padre sia usato per fare una proteina. Per esempio, nei miei figli il gene *IFG2*, che codifica per un ormone importante per la crescita fetale, è attivo solo sul cromosoma ereditato da me. La copia del gene materno è disattivata dall'azione combinata della metilazione del DNA e di una forma di RNA non codificante.

La seconda ondata di cancellazioni epigenetiche e di riprogrammazione ha inizio più tardi, quando il feto di ratto è grande quanto una capocchia di spillo e un feto umano come un pisello. È il momento in cui le cellule germinali primordiali iniziano a comparire nelle gonadi appena formate dell'embrione, nonché il momento in cui somministriamo vinclozolina o altri inquinanti negli animali da laboratorio per gli esperimenti sull'eredità epigenetica. Nei ratti, questo periodo dura circa una settimana; negli esseri umani va dalla sesta alla diciottesima settimana di gravidanza.

Si pensa che questa seconda ondata sia più o meno completa: le metilazioni vengono eliminate anche dai geni soggetti a imprinting nei precursori degli ovuli e degli spermatozoi. Tuttavia, più tardi vengono aggiunte altre metilazioni per stabilire un profilo sessualmente appropriato: nelle femmine, i cromosomi che finiranno negli ovuli avranno un profilo di metilazione materno, mentre i cromosomi che diventeranno spermatozoi avranno un profilo paterno. Il processo fa sì che nessuno della progenie riceva due copie attivate o non attivate di un gene soggetto a imprinting, quando ciò che serve sono una copia attiva e una inattiva.

Lo stesso meccanismo che rimette le metilazioni sui geni soggetti a imprinting potrebbe essere influenzato da effetti ambientali, fissando nuove epimutazioni nella linea germinale. Se l'esposizione – a un inquinante, a uno squilibrio ormonale dovuto allo stress, a un deficit nutrizionale con effetti sulla metilazione – colpisce l'embrione all'inizio di questa seconda «spazzata», potrebbe modificare la ripulitura delle marcature epigenetiche, aterando quali sono eliminate per sempre e quali invece vengono risparmiate o resettate nella fase di riprogrammazione.

Gran parte delle epimutazioni ha probabilmente piccoli effetti o viene corretta nella generazione successiva, ma ogni regola ha un'eccezione. Se un'epimutazione nella linea germinale venisse protetta dalla riprogrammazione dell'epigenoma, come accade per un gene soggetto a imprinting, potrebbe restare e mostrare

i suoi effetti nella generazione successiva, e forse anche per molte altre generazioni.

Se questa idea si rivelasse giusta, l'eredità epigenetica potrebbe avere importanti conseguenze per la medicina. Sono in corso studi sui cosiddetti «obesogeni» – molecole ambientali che squilibrano il metabolismo, inducendo l'aumento di peso – e i loro possibili effetti ereditari. Bruce Blumberg e i suoi collaboratori dell'Università della California a Irvine hanno mostrato che se le femmine di topo durante la gravidanza bevono acqua inquinata da tributilina, molto usata per evitare le incrostazioni di crostacei sulle chiglie delle navi, i nuovi nati sono più propensi a sviluppare cellule adipose e fegato grasso. Gli effetti sono stati osservati per altre due generazioni, e si spiegano nel modo più semplice ipotizzando un'epimutazione. Perciò, per quanto i cambiamenti nello stile di vita e

nell'alimentazione siano senza dubbio responsabili di gran parte dell'aumento dell'obesità, del diabete e di altre patologie dei paesi ricchi negli ultimi cinquanta anni, è possibile che l'esposizione delle precedenti generazioni abbia incrementato la nostra suscettibilità a queste malattie.

In paesi come gli Stati Uniti, dove i bambini negli anni quaranta e cinquanta sono stati esposti al DDT, per esempio, potrebbe essere rilevante il fatto che quando abbiamo iniettato il DDT nei topi abbiamo visto che più di metà degli animali della quarta generazione sviluppava obesità, e probabilmente la colpa è dell'epigenetica. Nelle tre generazioni trascorse dagli anni cinquanta, il tasso di obesità tra gli adulti statunitensi è salito drammaticamente, e oggi supera il 35 per cento.

Se l'ambiente a volte può produrre direttamente cambiamenti transgenerazionali a lungo termine nell'attività dei geni senza alterare la sequenza del DNA, allora bisognerà ampliare la classica visione dell'evoluzione come il lento prodotto di mutazioni casuali che vengono selezionate per il vantaggio riproduttivo o di sopravvivenza. È persino pensabile che l'eredità epigenetica possa spiegare perché nuove specie emergano più spesso di quanto ci si potrebbe aspettare, data la rarità di mutazioni genetiche vantaggiose. I cambiamenti epigenetici sembrano essere mille volte più frequenti. Il loro effetto più importante, e forse la ragione della loro esistenza, potrebbe proprio essere la moltiplicazione delle possibili varianti individuali in una popolazione. La selezione naturale potrebbe poi scegliere quelle più adatte e andare avanti, con il genoma, l'epigenoma, e tutto il resto. ■

PER APPROFONDIRE

Epigenetic Transgenerational Actions of Environmental Factors in Disease

Etiology. Skinner M.K., Manikkam M. e Guerrero-Bosagna C., in «Trends in Endocrinology and Metabolism», Vol. 21, n. 4, pp. 214-222, aprile 2010.

Understanding Transgenerational Epigenetic Inheritance via the Gametes in Mammals. Daxinger L. e Whitelaw E., in «Nature Reviews Genetics», Vol. 13, n. 3, pp. 153-162, marzo 2012.

Genomic Imprinting in Mammals. Barlow D.P. e Bartolomei M.S., in «Cold Spring Harbor Perspectives in Biology», Vol. 6, n. 2, art. N. a018382; febbraio, 2014.

Il genoma invisibile. Gibbs W.W., in «Le Scienze» n. 424, dicembre 2003.

Il codice epigenetico della mente. Nestler E.J., in «Le Scienze» n. 522, febbraio 2012.