

Epigenetica e comportamento



Rubrica a cura di Angelo Spataro

Intervista di Angelo Spataro* a Giorgio Tamburlini**

*Pediatria di famiglia, Palermo; Responsabile del Gruppo "Salute mentale" dell'ACP

**Centro per la Salute del Bambino, Trieste

Cosa è l'epigenetica?

È tutto quanto si sovrappone (dal greco *epi* = sopra) al patrimonio genetico modificando non la sequenza nucleotidica, ma alcune componenti strutturali minime, periferiche, ma funzionalmente importanti, del genoma per l'esposizione a fattori ambientali di diversa natura. Queste modifiche avvengono prevalentemente tramite addizione covalente di gruppi a sequenze specifiche (per es. metilazione della citosina) da parte delle metiltrasferasi oppure tramite addizione covalente di gruppi a specifiche proteine della cromatina (modificazioni post-traduzionali degli istoni). Abitualmente, per spiegare il concetto, faccio ricorso alla metafora del sistema idraulico di una casa e dei rubinetti che ne regolano la fuoriuscita di acqua. Rispetto alla struttura del sistema nel suo complesso, il fatto che alcuni rubinetti siano aperti, parzialmente aperti o chiusi fa poca differenza, ma dal punto di vista di quel singolo lavandino, vasca o termosifone esiste una differenza sostanziale.

Le sostanze chimiche, quali gli inquinanti ambientali, agiscono sul DNA tramite processi epigenetici di metilazione, acetilazione, fosforilazione ed è ormai accertato che sono responsabili di molte patologie. Il contesto sociale e relazionale, lo stile educativo dei genitori contribuiscono in maniera preponderante allo sviluppo cognitivo, emotivo e relazionale del bambino e quindi del suo temperamento, del suo carattere e del suo comportamento. In questo processo intervengono meccanismi di controllo epigenetico. Secondo quali modalità? Mentre è ovvio (ma ignoto fino a non molti anni fa) che l'esposizione a sostanze chimiche, o a eventi fisici, possa produrre le modifiche descritte in alcuni "terminali" sensibili del DNA, meno ovvio può sembrare che le stesse modifiche possano essere prodotte da eventi "impalpabili" quali quelli del contesto relazionale e cognitivo. E tuttavia questo accade, proprio perché questi eventi e ambienti sono tutt'altro che impalpabili, perché hanno un corrispettivo neuropsicologico, quindi neurobiologico, quindi ancora, in ultima analisi, biochimico e biofisico. Sappiamo, per esempio,

che le mamme-topo che non coccolano i propri cuccioli inducono una modificazione epigenetica (metilazione del promoter-attivatore del recettore del cortisolo che si traduce in una minore espressione di questo recettore) nei propri topini, predisponendoli a una vita di stress. Effetto che si verifica solo nella prima settimana postnatale (cioè nella finestra di vulnerabilità per questa specifica funzione). Questo effetto può essere reversibile con un "intervento psicosociale": facendo adottare i topini leccati troppo poco da una topa più responsiva (Mathews and Janusek. *Epigenetics and psychoneuroimmunology. Brain Behav Immun* 2011). Lo studio longitudinale ALSPAC condotto nel Regno Unito su 13.800 bambini seguiti a partire dalla gravidanza con un follow up di 20 anni ha dimostrato una associazione tra lo stato di ansia materna pre e post natale del neonato e iperattività, disordini emotivi e della condotta a 4 anni, con una OR di 2,2 nei maschi e 1,9 nelle femmine se prenatale, e una OR di 1,6 nei maschi e di 1,5 nelle femmine se postnatale. L'associazione prenatale persiste anche quando controllata per gli effetti postnatali dell'ansia, il che significa che l'effetto si produce prima della nascita, e quindi non può trattarsi di altro che di un effetto epigenetico. Sono infatti dimostrabili alla nascita differenze nei pattern di cortisolo salivare diurno, come nei topini di cui si diceva sopra.

Esiste la possibilità della trasmissione di un comportamento alle generazioni successive?

Se parliamo di trasmissione per via epigenetica la risposta è sì. Infatti alcune modifiche epigenetiche sono pienamente reversibili, altre lo sono solo parzialmente, altre restano irreversibili. Queste modifiche genetiche, dette anche *epimutazioni*, possono durare per il resto della vita della cellula e possono trasmettersi a generazioni successive delle cellule attraverso le divisioni cellulari, senza tuttavia che le corrispondenti sequenze di DNA siano mutate. L'epigenetica mostra infatti che non trasmettiamo solo i nostri geni, ma anche i modi in cui essi saranno espressi. I figli potrebbero ereditare non solo il

nostro corredo genetico ma anche quanto abbiamo appreso dall'esperienza circa il modo di utilizzarlo. Esistono altre possibilità di modificare il fenotipo senza alterare il genotipo, che agiscono modificando diversi sistemi e meccanismi. Per esempio, nel cosiddetto Bucarest Prevention Study condotto sui bambini lungamente istituzionalizzati dal regime di Ceausescu, si è visto che i bambini istituzionalizzati e in stato di abbandono dal punto di vista relazionale "avvizziscono" entrambe le componenti della risposta allo stress, sia quella del sistema nervoso autonomo (SNA) sia quella regolata dall'asse ipotalamico-ipofisario-surrenalico (IIS); e che recuperano la piena funzionalità IIS se in affido entro 18 mesi e quella del SNA se entro 24 mesi, ma non completamente se questo avviene dopo questa età (McLaughlin et al. *PNAS*, 2015). Quindi tutto dipende dalla gravità, dalla durata e ancora dalla fase di sviluppo del bambino in cui questo evento o situazione avversa è avvenuto. Tipicamente questo si osserva nei casi di maltrattamento, che spesso si ripercuote sulle vittime, più facilmente a rischio di diventare abusanti a loro volta. Non tutte queste modulazioni di comportamenti e apprendimenti però possono definirsi epigenetiche se non *sensu lato*. Non esistono solo le modifiche del DNA che producono effetti più o meno duraturi. Il patrimonio genetico non è che il primo agente di una filiera che passa per moltissimi altri mediatori prima di esprimersi in un fenotipo piuttosto che in un altro. Non a caso è stato introdotto il concetto di *endofenotipo* per indicare quel complesso di pattern metabolici, circuiti neurali, neuromediatori ecc. che, con interazioni molto complesse e ancora solo in parte note, si traducono in fenotipi comportamentali diversi, anche a partire da un genotipo uguale, e viceversa. Dobbiamo ancora imparare molto su questi meccanismi, sulla loro forza e sulle circostanze che li determinano, ma certamente ora siamo più consapevoli dei meccanismi biologici attraverso i quali l'ambiente, soprattutto quello dei primi anni di vita (gravidanza compresa), può modificare il comportamento e quindi le traiettorie di vita.