

PIETRO ABATE

Responsabile
Scientifico Alta
Natura®



Epigenetica la spinta evolutivista dell'uomo

Come già postulato nel 1859 da Charles Darwin nella sua “L'origine delle specie per selezione naturale” ogni specie vivente mostra un fenotipo quale specchio materiale e macromolecolare di informazioni codificate all'interno di un codice genetico insito in ogni cellula.

La stessa evoluzione è stata descritta quale risultato di una serie accidentale di mutazioni geniche che, parallelamente alle condizioni ambientali, possono risultare tanto svantaggiose da portare all'estinzione della specie in questione, quanto vantaggiose da indurre benefici a favore della sua stessa selezione naturale, come spinta evolutivista rispetto alla concorrenza biologica. Secondo Darwin, inoltre, tutti gli esseri viventi sul pianeta Terra condividono un ancestrale comune, come testimoniato dalle similitudini strutturali nelle catene degli acidi nucleici (DNA e RNA) o il susseguirsi di un numero limitato di amminoacidi.

La teoria della selezione naturale darwiniana, quale motore trainante dell'evoluzione, ha successivamente trovato riscontro, inizialmente nel XIX secolo, nelle leggi di Mendel sull'ereditarietà dei caratteri, e successivamente nel secolo XX, con la scoperta del DNA e l'interpretazione della sua variabilità.

La formula dell'uomo: il DNA

Il DNA, o acido desossiribonucleico, di un individuo consiste in una doppia elica polinucleotidica, la cui sequenza unica e irripetibile è caratterizzata dalla combinazione di 4 basi azotate (Guanina - G, Adenina - A, Citosina - C, Timina -T). Per proteggere le informazioni codificate in ciascun gene, la doppia elica subisce diversi ripiegamenti e, grazie a specifici rocchetti istonici di natura proteica, si compatta in strutture cromosomiche per un totale di 23 coppie di cromosomi per ciascun individuo. L'insieme del DNA e delle proteine nucleari rappresentano la cosiddetta cromatina, che conserva e protegge il patrimonio genetico nel nucleo cellulare.

Si definisce dunque *cariotipo* l'insieme completo dei cromosomi contenuti nelle cellule di un individuo (46

cromosomi in totale); *genotipo* la combinazione unica e statisticamente irripetibile dei geni responsabili dell'intero patrimonio genetico dell'individuo; *fenotipo* quale manifestazione morfologica e relativa capacità funzionale effettiva dell'organismo.

Ne consegue, dunque, che mentre il genotipo contiene tutte le possibili combinazioni di informazioni necessarie a sintetizzare il pool di proteine responsabili del corretto funzionamento della cellula e dell'intero organismo, il fenotipo rappresenta il risultato della reale applicazione delle istruzioni genotipiche, tenendo in conto la possibilità di accesso e conseguente espressione di alcuni o altri tra i diversi geni a disposizione.

Tale possibilità nonché il modo in cui un gene può essere espresso sono dettate non soltanto dal genotipo, ma anche e soprattutto dall'ambiente che circonda l'individuo, influenzandolo nella scelta genotipica e successiva manifestazione fenotipica.

A tale scopo il DNA nucleare subisce un iniziale processo di trascrizione, ricopiando le informazioni codificate in desossiribonucleotidi (dNTPs) della doppia elica, in un singolo filamento di mRNA (RNA messaggero), ricodificate sotto forma di ribonucleotidi (NTPs). L'mRNA trascritto esce dai pori nucleari e previa maturazione (mediante splicing classici o alternativi, poliadenilazioni e capping), a livello citosolico si lega ai ribosomi del reticolo endoplasmatico ruvido (RER) o meno per subire il processo di traduzione, attraverso il quale le informazioni geniche vengono tradotte in sequenze amminoacidiche. In funzione del grado di impacchettamento della cromatina, i geni possono essere più o meno accessibili per la trascrizione, e quindi per la loro traduzione e sintesi proteica. Dal ripiegamento, o folding, delle catene polipeptidiche ottenute e in seguito a modificazioni post-traduzionali, si otterrà infine la proteina matura che potrà svolgere ruoli funzionali o strutturali, contribuendo alla manifestazione fenotipica dell'individuo.

I meccanismi del DNA visti dall'approccio epigenetico

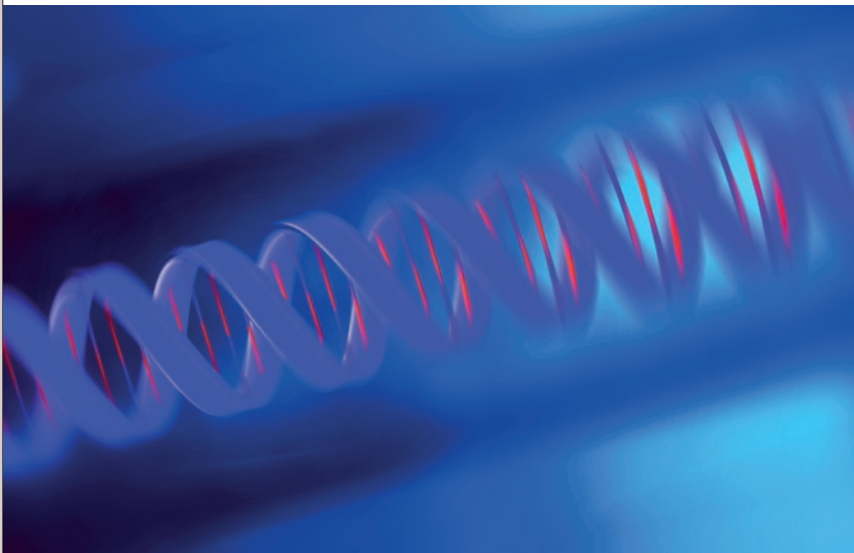
Sebbene però nell'organismo esistano numerosi tipi di cellule differenti per aspetto e funzione, ognuna di esse discende da un unico ovocita fecondato, contenente peraltro lo stesso DNA. Ciononostante però ciascuna cellula, in funzione del tessuto od organo di appartenenza, assume aspetti e funzioni completamente diversi e peculiari. A tale scopo i vari geni sono espressi in modo differente, in cellule diverse e in momenti opportuni all'in-

terno della medesima cellula. Nello stesso DNA, inoltre, sono codificate informazioni relative al momento temporale in cui un determinato gene debba essere espresso, o quando un gene fino ad allora espresso debba silenziarsi. Il controllo di tale espressione genica dipende da differenti parametri e fattori come età e sesso dell'individuo, tipo di tessuto coinvolto nonché presenza o meno di specifici segnali sia endogeni che ambientali. La conoscenza di tali fattori e meccanismi implicati nel controllo dell'espressione genica è stata da sempre in continuo progresso, e nonostante molti di questi fattori e meccanismi siano ancora poco chiari, la scienza ha razionalizzato gli studi e le scoperte finora conclamate, confermando che il concetto secondo il quale il nostro DNA rappresenti un codice fisso e immutabile viene oggi considerato scientificamente antiquato. Di contro, incentrata sulla consapevolezza della dinamicità del nostro codice genetico, è stata istituita l'*epigenetica*, quale branca della biologia molecolare che studia le mutazioni genetiche e la trasmissione di caratteri ereditari non attribuibili direttamente alla sequenza del DNA.

Già al tempo di Aristotele si parlava di epigenesi, come sviluppo di forme organiche individuali seppur partendo dal cosiddetto "non formato", ma nell'accezione moderna il termine epigenetica è stato introdotto nel 1942 dal genetista Conrad Hal Waddington, per descrivere i processi che portano dal genotipo al fenotipo, passando attraverso interpretazioni diverse di un modello fisso. L'insieme degli stimoli esterni ambientali e i fattori di trascrizione endogeni costituiscono il cosiddetto *epigenoma*, che decide quali geni devono essere espressi (*geni ON*) e quali silenziati (*geni OFF*) all'interno di una singola cellula. Inizialmente si pensava che il pattern dell'epigenoma si stabilizzasse nelle prime fasi dello sviluppo fetale, ma da recenti studi è emerso che esso cambia in funzione dell'ambiente che influenza l'individuo per la sua intera vita.

A tale scopo i meccanismi epigenetici di regolazione dell'espressione genica riguardano la *metilazione del DNA*, differenti *modificazioni degli istoni* e *rimodellamento della cromatina*.

La metilazione è la modificazione epigenetica per eccellenza del DNA e consiste nell'aggancio di un metile (-CH₃) su un residuo di Citosina mediante l'enzima Dnmt. In funzione dello specifico enzima si potrà avere una metilazione differenziale de novo (Dnmt3a e Dnmt3b) il cui sito di metilazione viene veicolato e indi-



rizzato da specifici microRNA; mantenimento della metilazione e trasmissione del silenziamento alle cellule figlie (Dnmt1), demetilazione (Dnmt ancora sconosciuta). Indipendentemente dall'enzima reclutato il processo di silenziamento è pressoché identico. In particolare dopo che lo specifico Dnmt metila il rispettivo gene, sul DNA si agganciano le cosiddette proteine che legano il metile (MeCP2 e MBD1-4). Queste, infine, reclutano le proteine HDAC (repressori della trascrizione), bloccando quindi la trascrizione del rispettivo gene metilato.

Il meccanismo di modificazione istonica e rimodellamento della cromatina si basa, invece, sul fatto che la cromatina presenta diversi gradi di compattamento in funzione di una conformazione che è regolata da una serie di modificazioni (Acetilazione, Metilazione, Fosforilazione, Ubiquitinazione) a carico dei residui amminoacidici presenti nelle code istoniche. In particolare è stato osservato che l'acetilazione degli istoni ad opera degli enzimi Histone acetyl-transferase (HATs) è correlata alla decondensazione della cromatina e alla successiva trascrizione dei rispettivi geni svelati.

L'interesse per l'Epigenetica in campo cosmetico

L'Epigenetica si occupa dei cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo, ciò significa che si concentra sullo studio delle interazioni tra genetica e ambiente che determinano la costruzione dell'essere umano nel suo complesso. Tale condizione dinamica è condizionata dal DNA, che ha insita la capacità di interagire costantemente con ciascun fattore esterno, influenzando così anche i meccanismi deputati al mante-

nimento di una pelle dall'aspetto giovane.

Studi epigenetici sono stati portati avanti in campo cosmetico e sfruttati nell'elaborazione di attivi capaci di agire con un effetto **antiaging**. Normalmente, l'avanzamento dell'invecchiamento è provocato da una serie di trasformazioni tissutali in cui un ruolo importante nella sua evoluzione è svolto dal passaggio dei fibroblasti dermici da uno stato di dinamicità a uno dormiente, con conseguente incapacità di sintetizzare Collagene necessario al sostentamento dei tessuti cutanei. Tale trasformazione è data da una metilazione e silenziamento genico provocati da un incremento dei livelli sierici e tissutali di Dnmt3a, che silenzia il gene che codifica per la proteina enzimatica LOXL1, responsabile della funzionalizzazione delle fibre di collagene. Infine, si assiste a un progressivo indebolimento del citoscheletro, con ridotta capacità di ancoraggio delle fibre di collagene neoprodotte alla matrice circostante.

Dalla foglie di **Maggiorana** è stato ottenuto un estratto, utile in campo cosmetico, che ha dato ottimi risultati sfruttando processi epigenetici. Usato in particolari percentuali in formulazioni topiche ha fatto registrare una riduzione dell'espressione dell'enzima Dnmt3a responsabile della "metilazione silenziante" e un concomitante aumento dell'espressione genica dell'enzima LOXL1 con ripresa della capacità di funzionalizzazione delle fibre di **collagene** neosintetizzate dai fibroblasti. Parallelamente, studi a riguardo hanno fatto registrare un rinforzo del citoscheletro dei fibroblasti, con incremento dei filamenti di actina, necessario ai processi di aggregazione cellulare, per una migliore interazione tra fibroblasti e matrice extracellulare circostante da essi stessi prodotta. Tali modifiche epigenetiche nel complesso portano a un miglioramento fenotipico eudermico dei soggetti trattati. In altre parole, una giovinezza prolungata.

Epigenetica, potenzialità future

L'epigenetica fornisce, dunque, una nuova prospettiva sulla comprensione dei disturbi a carico dell'uomo. L'approccio epigenetico ci insegna che gli stili di vita di un individuo (alimentazione, cure farmacologiche e fitoterapiche, trattamenti cosmetici, esercizio fisico, emotività associata alle esperienze quotidiane) sono le bacchette orchestrali che dirigono il pool di processi biochimici alla base dell'attivazione e spegnimento del nostro genoma, influenzando la tendenza alla cagionevolezza o alla longevità dell'organismo.

© RIPRODUZIONE RISERVATA