

I meccanismi epigenetici: un nuovo ruolo nella mutazione SYNGAP1?

Conrad Hal Waddington, nel 1942, fu il primo a fornire una definizione di “epigenetica”, ovvero: “la branca della biologia che studia le interazioni causali tra i geni e i loro prodotti, che danno origine al fenotipo”. A quel tempo, la natura biochimica dei geni era sconosciuta così come il loro ruolo come depositari e trasmettitori dell’informazione genetica. Waddington immaginò l’epigenetica come un modello concettuale per spiegare la sua teoria sostenendo che la diversa interazione tra i geni e l’ambiente circostante potrebbe dar luogo a fenotipi diversi, a partire dallo stesso materiale genetico. Per fare questo utilizzò la metafora del “paesaggio epigenetico” (epigenetic landscape) per spiegare lo sviluppo biologico. Waddington affermò che i destini delle diverse cellule di un organismo durante lo sviluppo sono stabiliti in modo simile a una pietra che rotola giù da un punto elevato fino ad una zona situata più in basso; la crescente irreversibilità dei fenotipi cellulari associata al differenziamento, che rende le cellule del nostro corpo diverse le une dalle altre, è stata paragonata all’effetto di creste e avvallamenti presenti lungo il pendio e che possono indirizzare le pietre in direzioni differenti durante il rotolamento.

In tempi più recenti, l’epigenetica è stata poi formalmente definita come “lo studio dei meccanismi di controllo temporale e spaziale dell’attività genetica durante lo sviluppo di organismi complessi” (2). Secondo questa definizione però, il termine “epigenetico” potrebbe essere usato per descrivere qualsiasi cosa diversa dalla sequenza stessa del DNA che sia in grado di influenzare la differenziazione, la fisiologia e il destino di una cellula o di un intero organismo.

In realtà, l’uso attuale del termine è più ristretto e si riferisce alle “modificazioni epigenetiche” di un dato dominio della sequenza del DNA, capaci di influenzare la lettura dei geni, caratterizzate da ereditarietà (nel corso di cicli di divisione cellulare e talvolta a livello transgenerazionale) e che non comportano cambiamenti di sequenza del DNA sottostante. Su questa base, l’epigenetica è stata recentemente definita come “lo studio di qualsiasi cambiamento potenzialmente stabile e, idealmente, ereditabile nell’espressione genica o nel fenotipo cellulare che si verifica senza cambiamenti nell’appaiamento delle basi del DNA” (3).

Le modifiche epigenetiche come le intendiamo oggi includono la metilazione dei residui di citosina del DNA e le modifiche post-traduzionali delle proteine istoniche. Combinazioni specifiche di modificazioni epigenetiche determinano inoltre l’accessibilità della cromatina, avendo così la possibilità di regolare il potenziale trascrizionale dei geni associati.

In parole povere, il genoma delle nostre cellule è identico, sia che consideriamo una cellula muscolare sia che consideriamo un neurone. Ciò che le fa distinguere e sviluppare funzioni diverse non è quindi la sequenza dei geni, ma QUALI di questi geni vengono “espressi” (e quindi tradotti in proteine) e QUANTO vengono espressi. I meccanismi epigenetici fanno proprio questo: rendono i geni silenti o attivi e regolano i livelli di attività.

Tale effetto come abbiamo detto, avviene normalmente e in maniera fisiologica durante lo sviluppo del nostro organismo, periodo durante il quale da cellule identiche si originano tessuti differenti. E lo stesso può avvenire dopo lo sviluppo, quando i meccanismi epigenetici continuano a regolare diverse funzioni cellulari. Questo avviene anche in risposta a fattori ambientali (nutrienti, inquinanti, esercizio fisico, stress fisici e psicologici...), con i fattori epigenetici che si presentano come “mediatori” intracellulari degli stimoli ambientali.

E se i fattori epigenetici vanno incontro ad una deregolazione o ad anomalie? Ecco allora che l’epigenetica può passare dall’aver un ruolo fisiologico ad un ruolo potenzialmente patologico. In effetti sono ormai molte le patologie per le quali è stata accertata una base epigenetica o quantomeno il coinvolgimento di fattori epigenetici nella loro eziogenesi. I motivi di queste situazioni patologiche possono essere dovuti a mutazioni che alterano i geni deputati alla produzione di enzimi

e proteine coinvolte nei meccanismi epigenetici (ad esempio nella sindrome dell'X fragile o nella malattia di Rett) oppure a regolazione epigenetica di altri geni. In altre parole, le regioni regolatrici di alcuni geni potrebbero subire dei cambiamenti nel loro profilo epigenetico ed essere così espressi di più o di meno, innescando un processo potenzialmente patologico.

Molte delle patologie che mostrano un contributo epigenetico di questo tipo sono patologie cronico-degenerative, in particolare legate all'invecchiamento, fra cui molte patologie del sistema nervoso. In generale con l'invecchiamento si ha una diminuzione del potenziale di metilazione del DNA che, aggravato da fattori ambientali, potrebbe esacerbare una situazione potenzialmente deprimente e prodromi della neurodegenerazione.

La cosa interessante delle modificazioni epigenetiche è però che, essendo reversibili, ed essendo indicibili, possiamo immaginare di arrivare un giorno a definire degli interventi tramite farmaci o supplementi a azione epigenetica, volti a ripristinare un profilo epigenetico "sano", che possa coadiuvare la prevenzione se non addirittura la terapia di patologie con base epigenetica.

Esiste una relazione fra SYNGAP1 e l'epigenetica? Apparentemente non in senso causale diretto. Ovvero, trattandosi di una malattia genetica, causata da specifiche mutazioni sul gene SYNGAP1, non sembra che la patologia derivante possa avere una causa scatenante correlata all'epigenetica. Recentemente però, è stato osservato che in un modello di topi con mutazione SYNGAP1 viene indotta una concomitante alterazione della acetilazione degli istoni (una delle modificazioni post-tradizionali degli istoni sopra accennate). Nell'ippocampo di questi topi, infatti, i ricercatori hanno osservato una significativa riduzione dei residui acetilati. La minore acetilazione, in generale, è associata ad un maggior compatimento del DNA e ad una minore attivazione (espressione) dei geni interessati da questo cambiamento. In questo caso, quindi, l'alterazione epigenetica sarebbe una conseguenza della mutazione e potrebbe spiegare una serie di meccanismi molecolari "a valle" della mutazione stessa che però potrebbero avere effetto sulla maturazione e funzionalità neurale. Al tempo stesso questa scoperta, una volta confermata e meglio circostanziata (lo studio ancora non è stato pubblicato), potrebbe da un lato aiutare a comprendere meglio gli effetti della mutazione dal punto di vista molecolare e dall'altro aprire la strada a delle ipotesi di trattamento mirate a revertire gli effetti epigenetici delle mutazioni di SYNGAP1 con l'intento di mitigare il fenotipo patologico.

Andrea Fusco, PhD

Prof. Associato di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Dip. Di Medicina Sperimentale - Sapienza Università di Roma