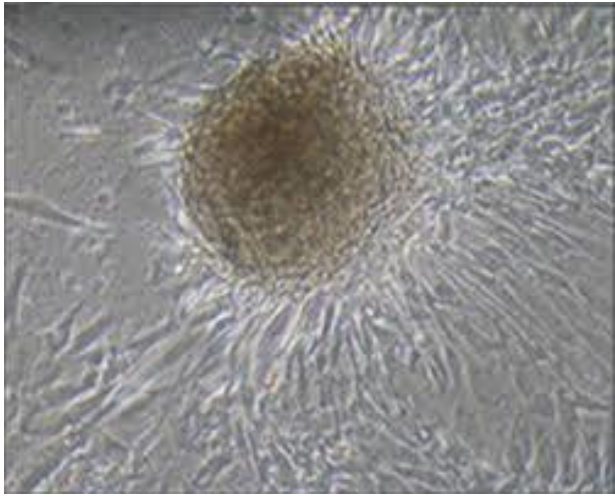
Cos'è l'Epigenetica?

Epi = dal greco : oltre

↓

Oltre la genetica



*…ciò che dell'**ambiente** interagisce col gene per produrre il fenotipo.*

C.H. Waddington 1942

Cos'è l'epigenetica?

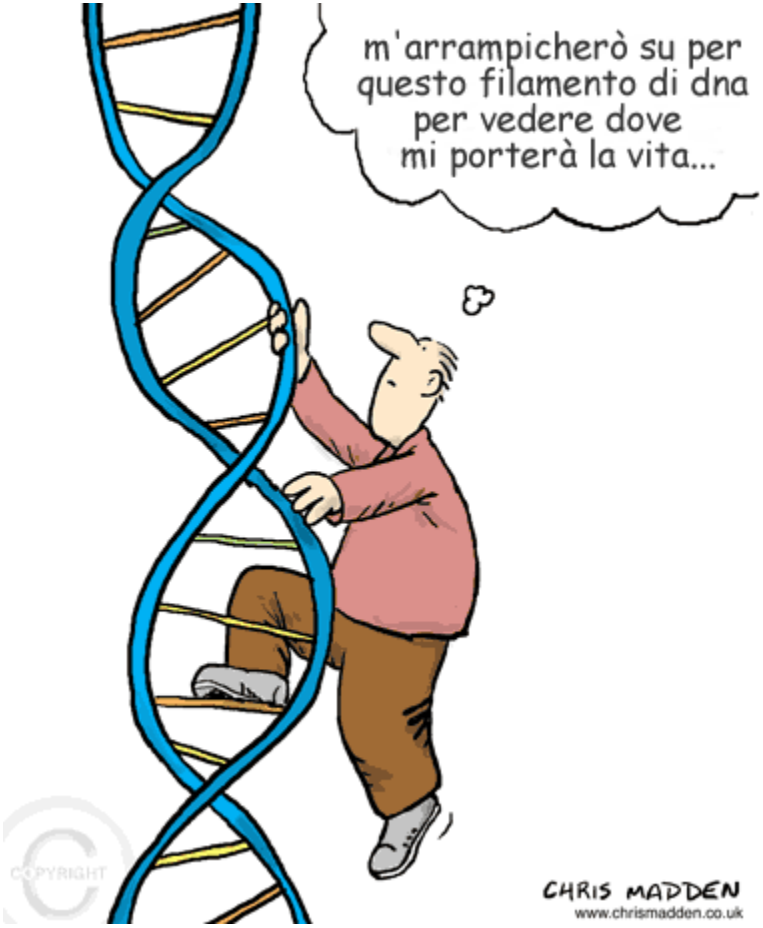
Studio di ogni cambiamento dell'espressione genica che non dipenda da modificazioni della sequenza del DNA

Il cambiamento è :

- **ereditabile(oppure no) da cellula a cellula ,da una generazione all'altra …**
- **persistente(ma non necessariamente : a volte può durare meno di una giornata)**

1) DALLA GENETICA ALL'EPIGENETICA

Il Dogma Centrale della Biologia … Ovvero «*Sua Maestà il Gene*»



Il DNA è la sede del programma genetico del singolo individuo e contiene tutte le informazioni necessarie e sufficienti per la costruzione del suo fenotipo

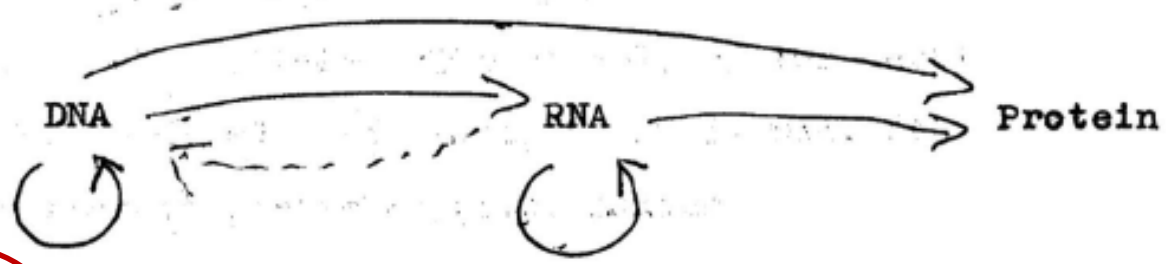
Il Dogma Centrale della Biologia
un gene = una proteina

Ideas on Protein Synthesis (Oct. 1956)

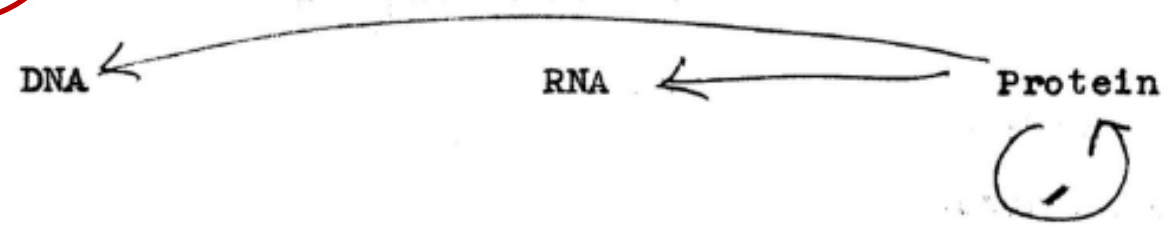
The Doctrine of the Triad.

The Central Dogma: "Once information has got into a protein it can't get out again". Information here means the sequence of the amino acid residues, or other sequences related to it.

That is, we may be able to have



but never



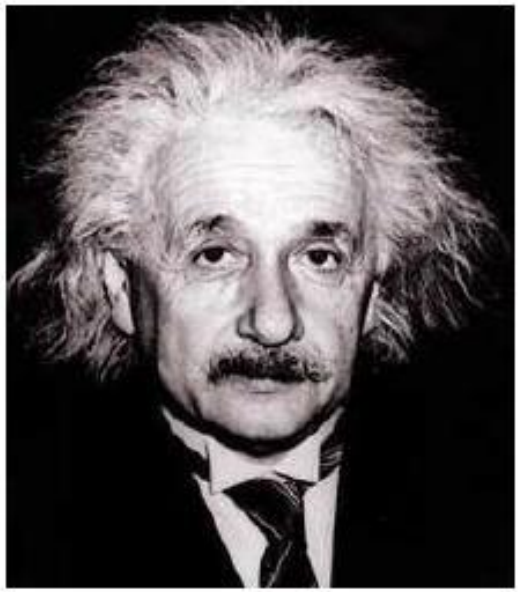
where the arrows show the transfer of information.

By Francis Crick

ENCYCLOPEDIA OF DNA ELEMENTS

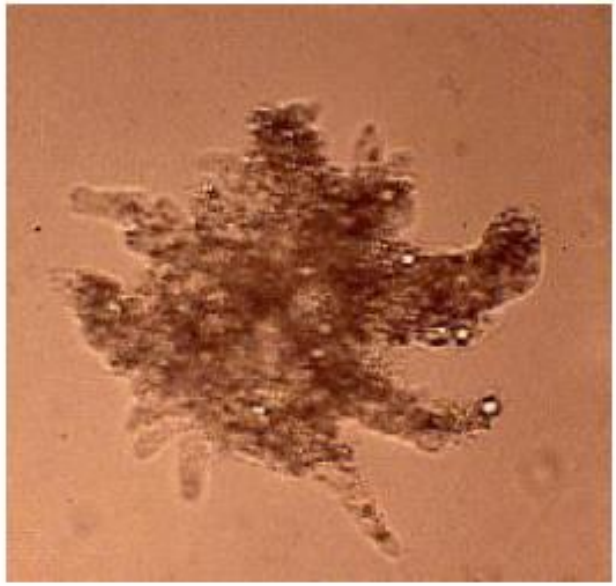
I Paradossi Della Complessità

I Paradossi Del Genoma
La complessità non è correlata con il contenuto di DNA



3.4×10^9 bp
Homo sapiens

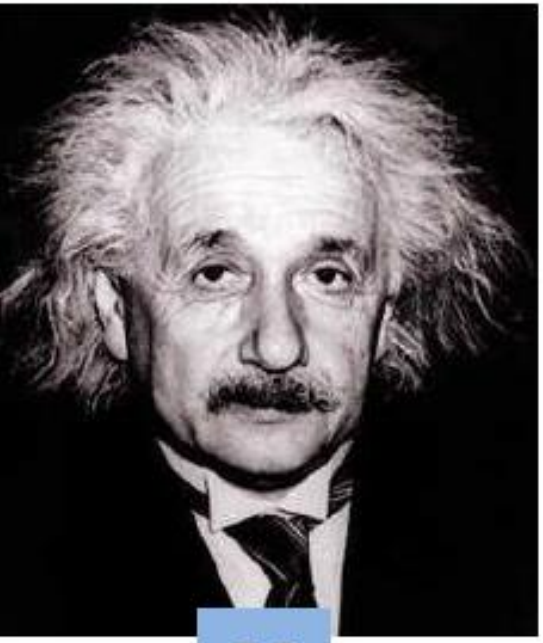
1.5×10^{10} bp
Allium cepa



6.8×10^{11} bp
Amoeba dubia

I Paradossi Del Genoma
La complessità non è correlata con il numero di cromosomi

Homo sapiens



46

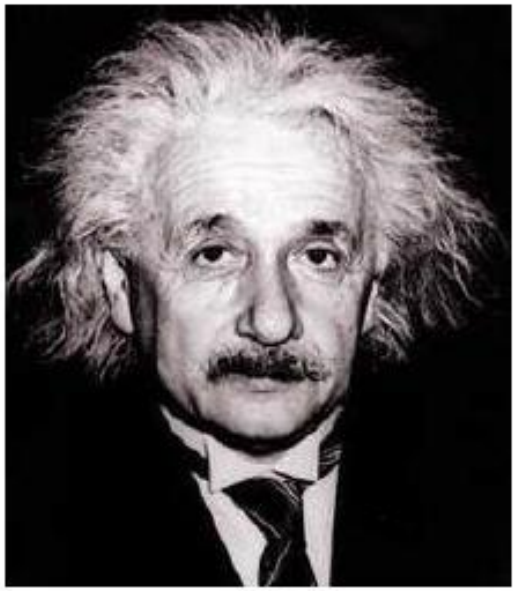
Lysandra atlantica

250

Ophioglossum reticulatum

~1260

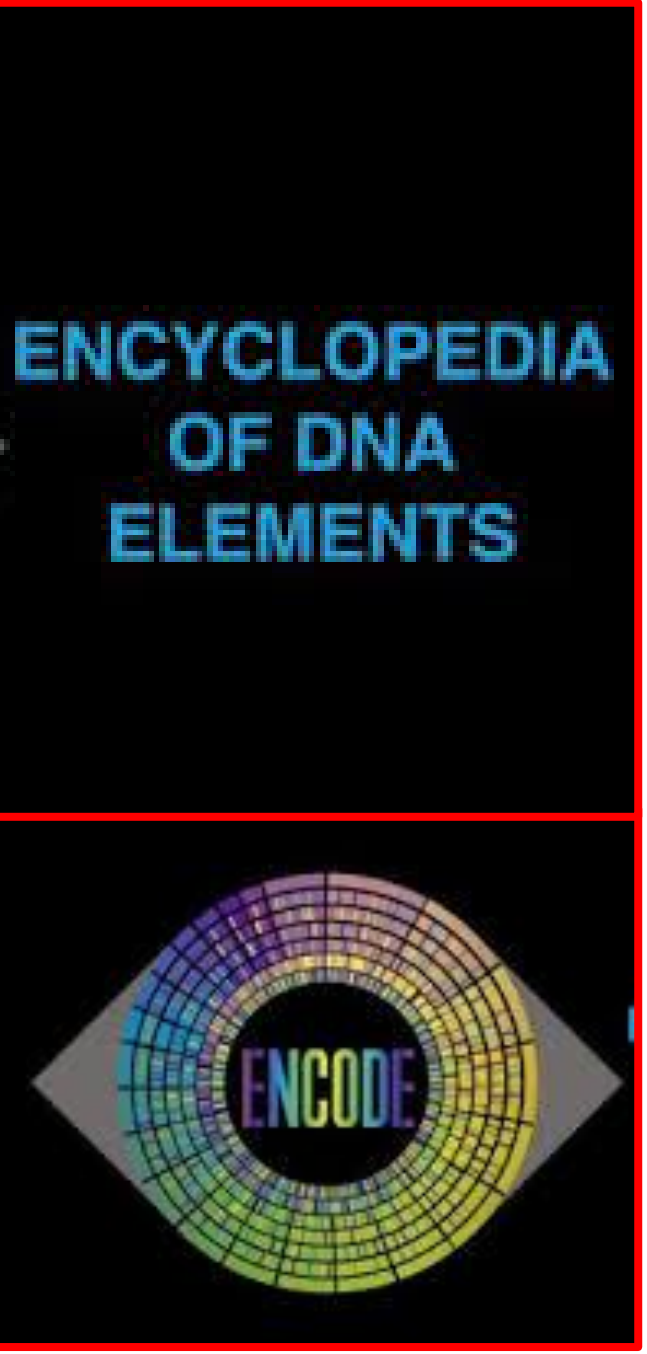
I Paradossi Del Genoma
La complessità non è correlata con il numero di geni



~21000 geni

~25000 geni

~60000 geni

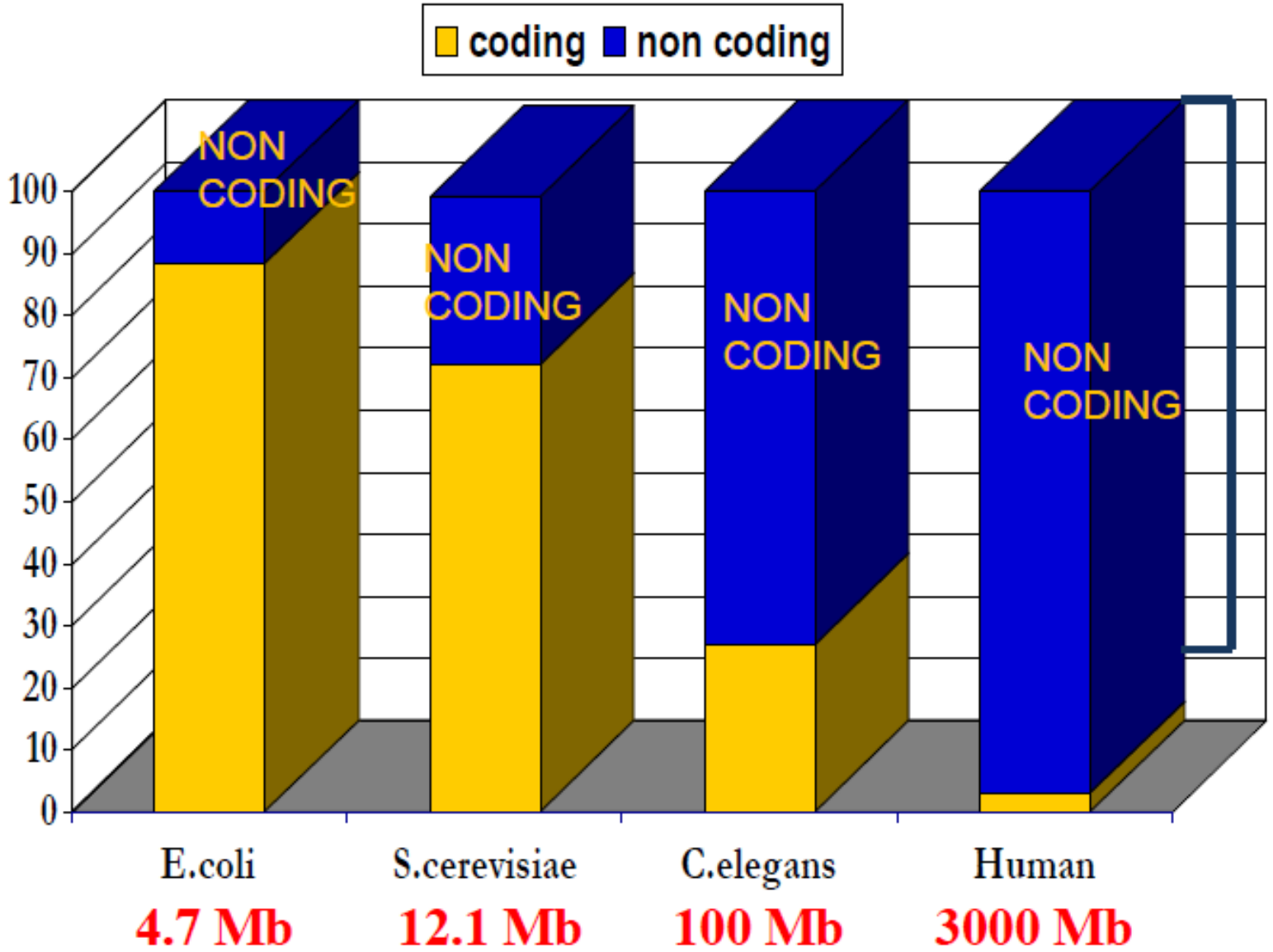


La pubblicazione della sequenza del genoma fa emergere alcuni risultati del tutto inaspettati

Sorpresa, pochi geni nel DNA dell'uomo

Se ne prevedevano centomila, non sono più di trentamila
Cambia il paradigma di comprensione: più peso all'ambiente

…Ritornando ai paradossi : quanta parte del DNA di un genoma è codificante?



Oltre i Geni :
Il Genoma Invisibile

«L'alba dell'epigenetica»

Il Genoma Invisibile :
La Regolazione dell'Espressione Genica

UN GENE

DNA

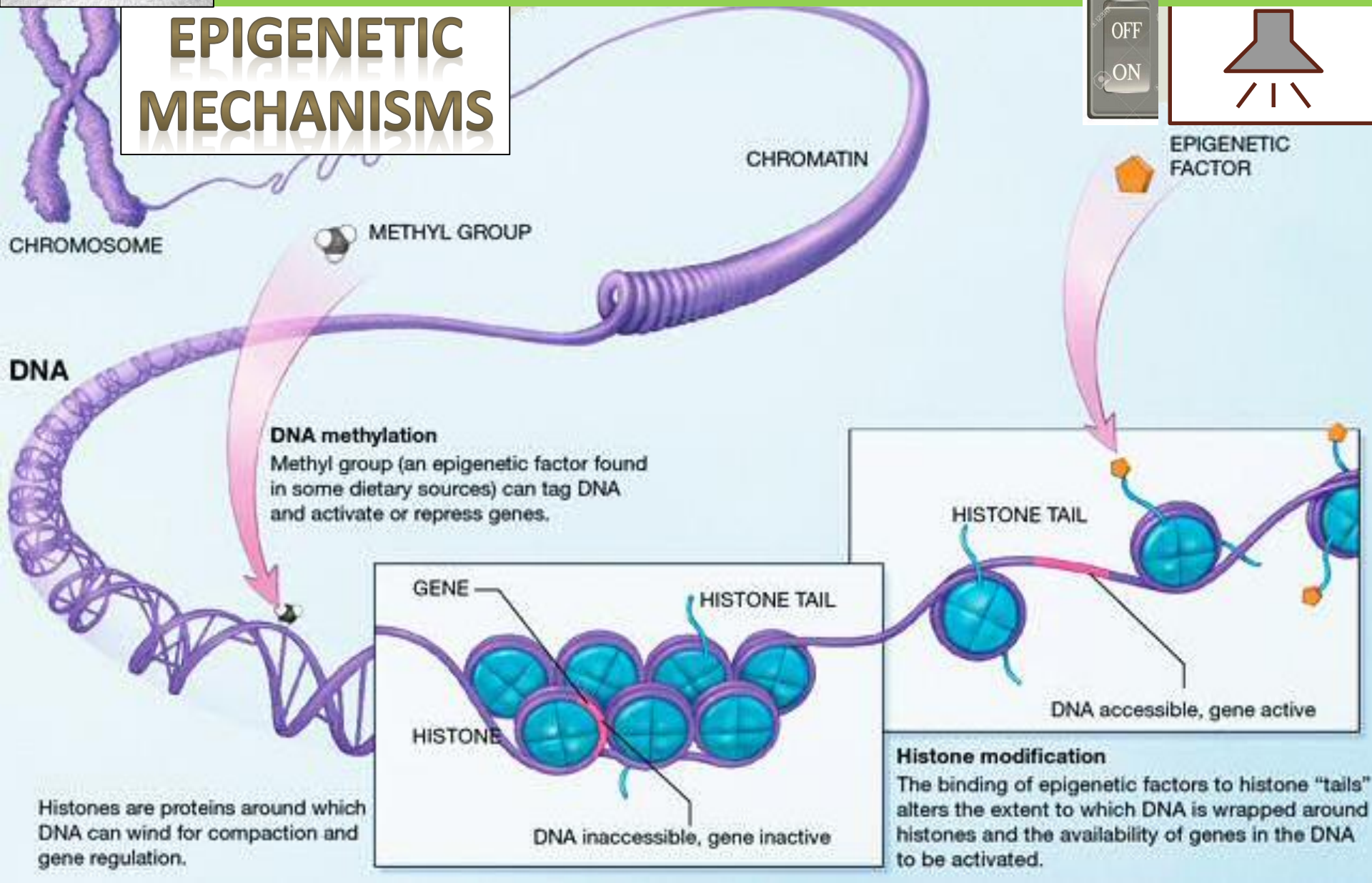
↓

RNA

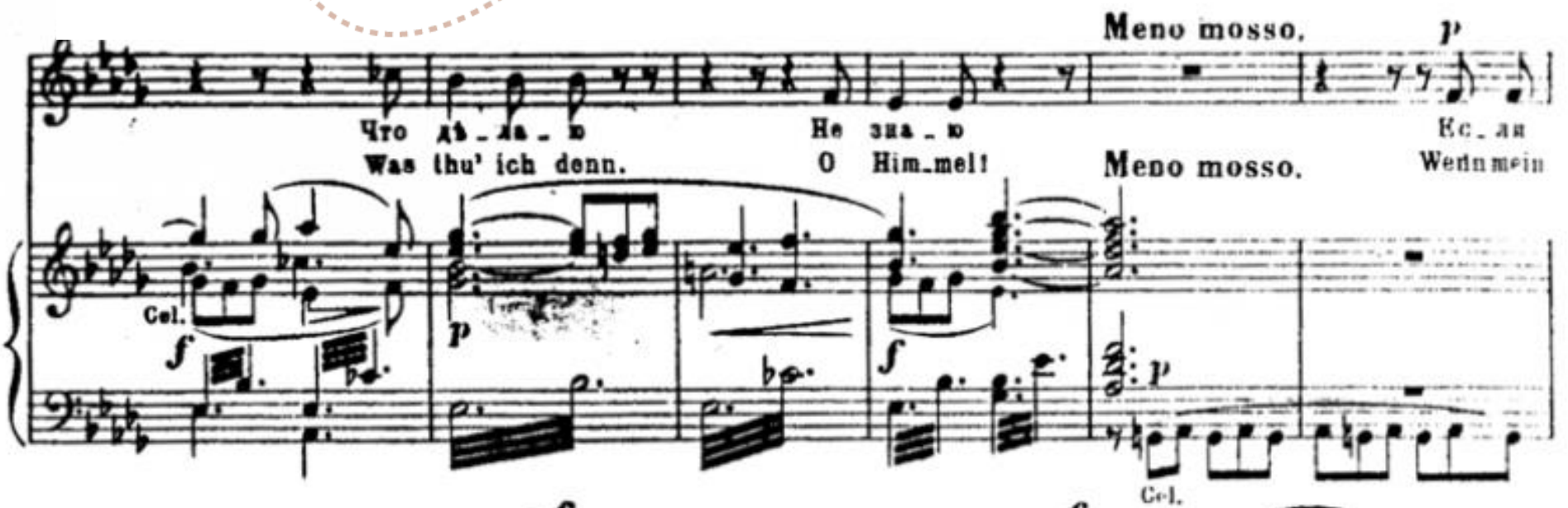
↓

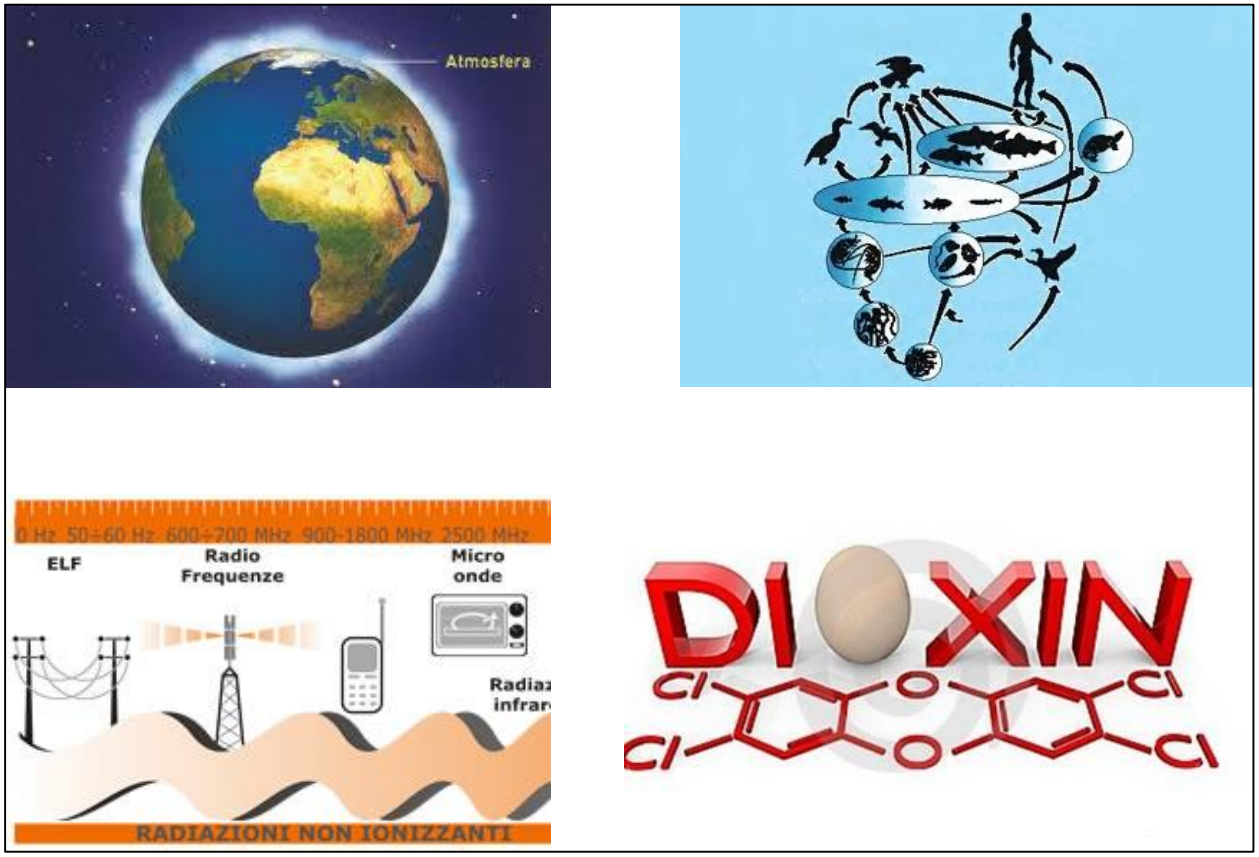
UNA.. NESSUNA.. 100MILA PROTEINE !

epigenoma

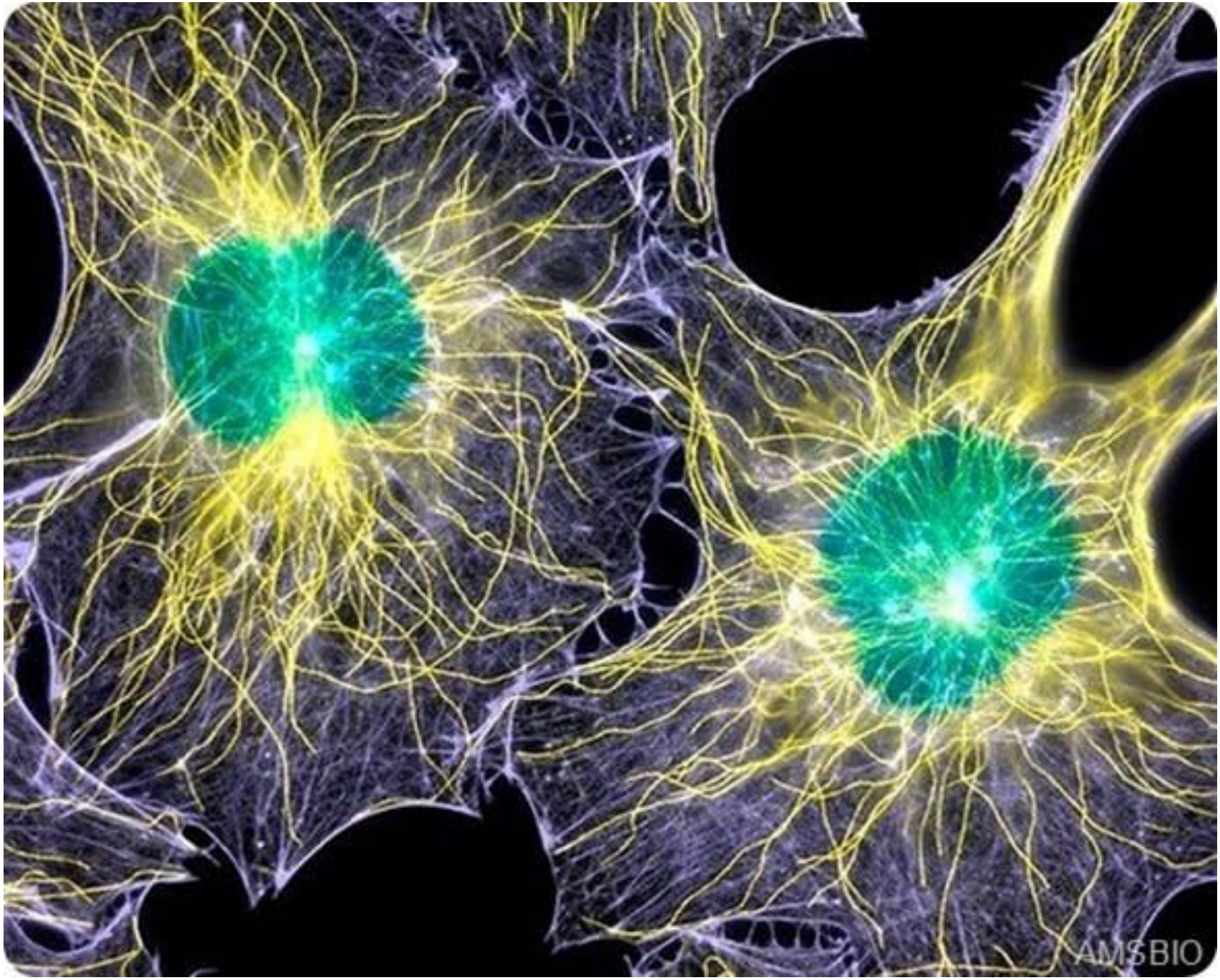

EPIGENETIC MECHANISMS
CHROMOSOME
CHROMATIN
METHYL GROUP
DNA
OFF
ON
EPIGENETIC FACTOR
DNA methylation
Methyl group (an epigenetic factor found in some dietary sources) can tag DNA and activate or repress genes.
HISTONE TAIL
GENE
HISTONE TAIL
HISTONE
DNA accessible, gene active
DNA inaccessible, gene inactive
Histone modification
The binding of epigenetic factors to histone "tails" alters the extent to which DNA is wrapped around histones and the availability of genes in the DNA to be activated.
Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.

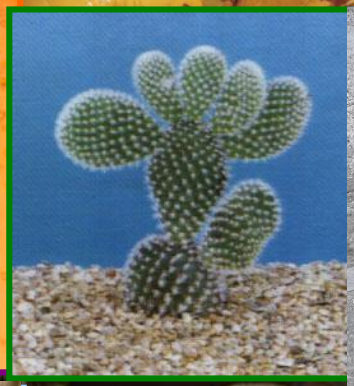
Il Genoma Flessibile
La Regolazione dell'Espressione Genica





2) AMBIENTE E EPIGENETICA


AMSBIO

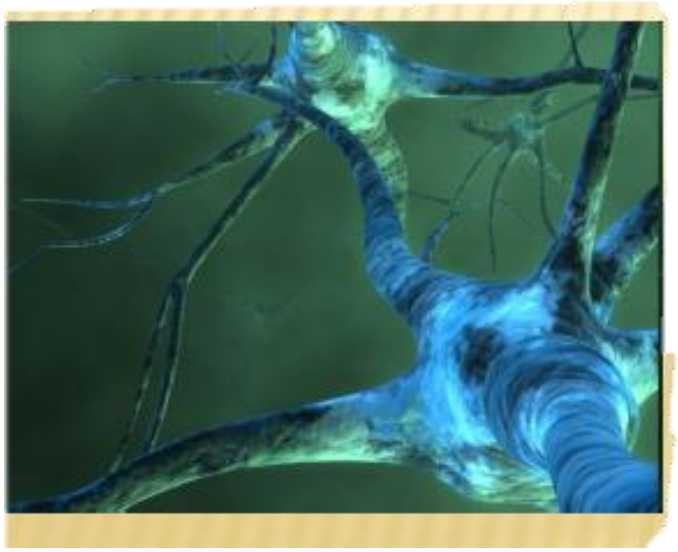


Kerstin Langenberger

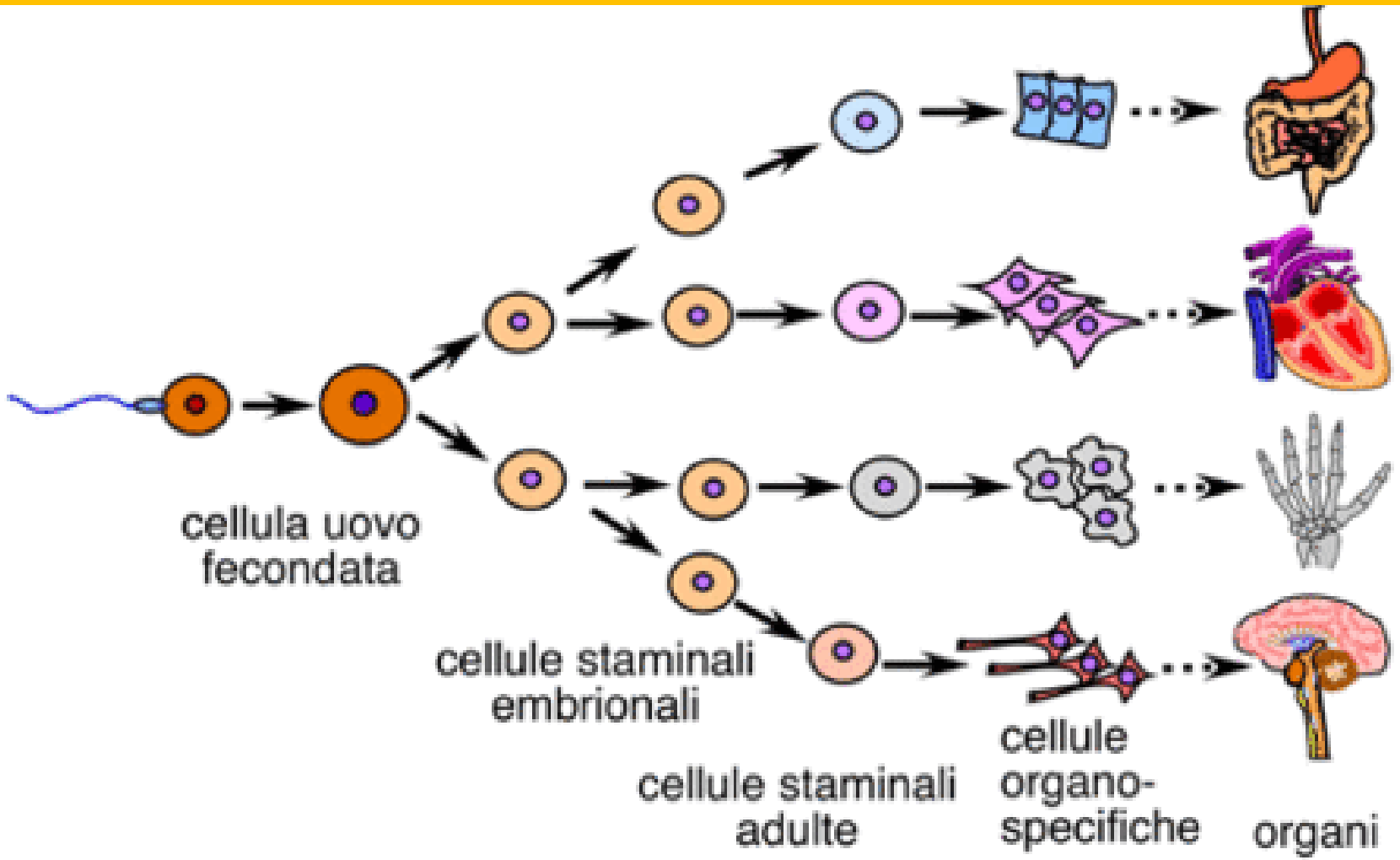
3) DALL'ONTOGENESI ALLA FILOGENESI

Ontogenesi epigenetica e differenziazione cellulare

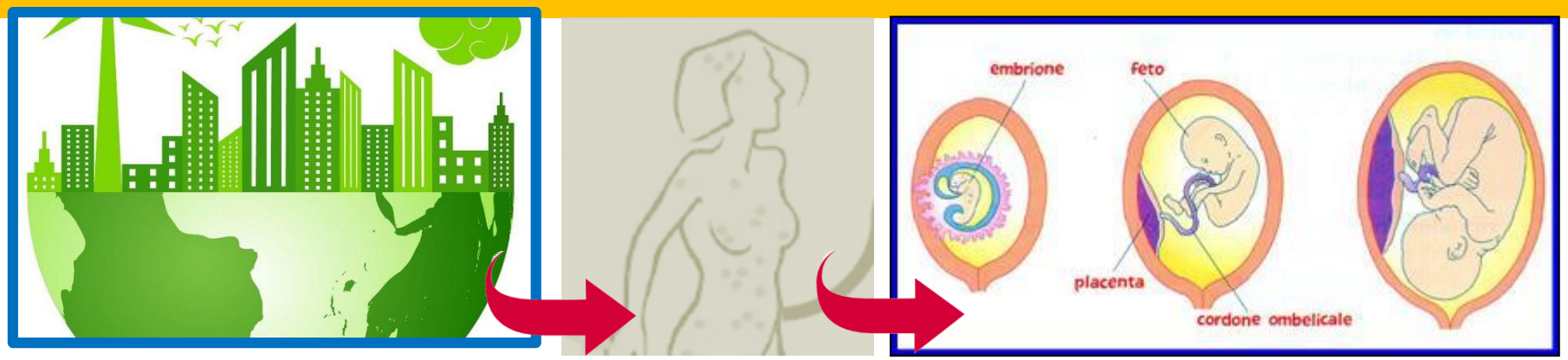
Stesso DNA
ma LOOK differente



Ontogenesi
epigenetica e organogenesi



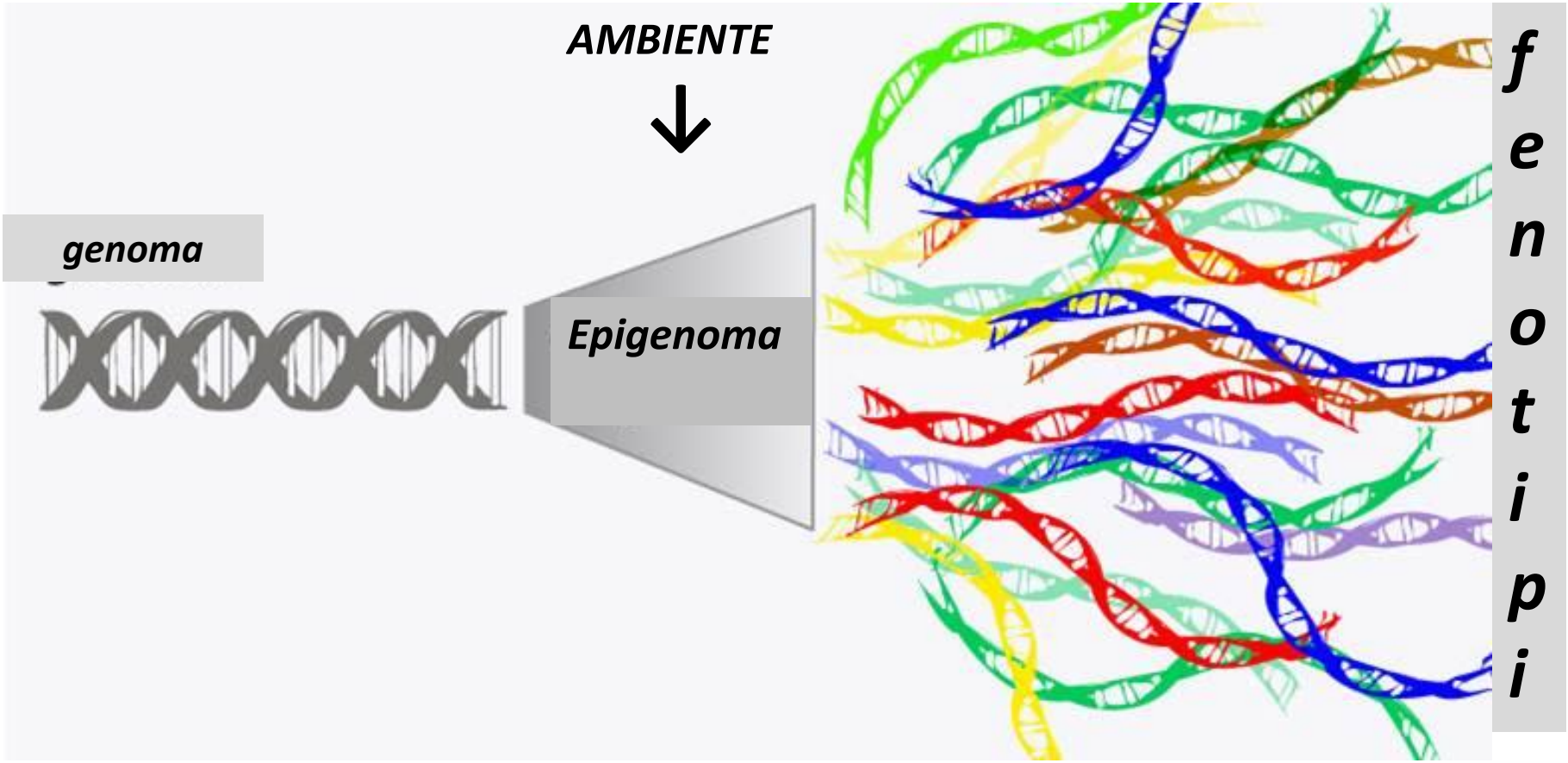
Ontogenesi epigenetica e «fetal programming»



formattazione adattiva-predittiva morfo-funzionale

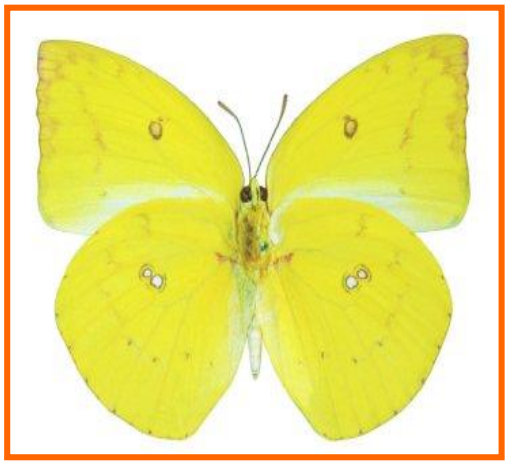
Fenotipo adulto individuale valido per tutta la vita

Ontogenesi epigenetica e plasticità dello sviluppo



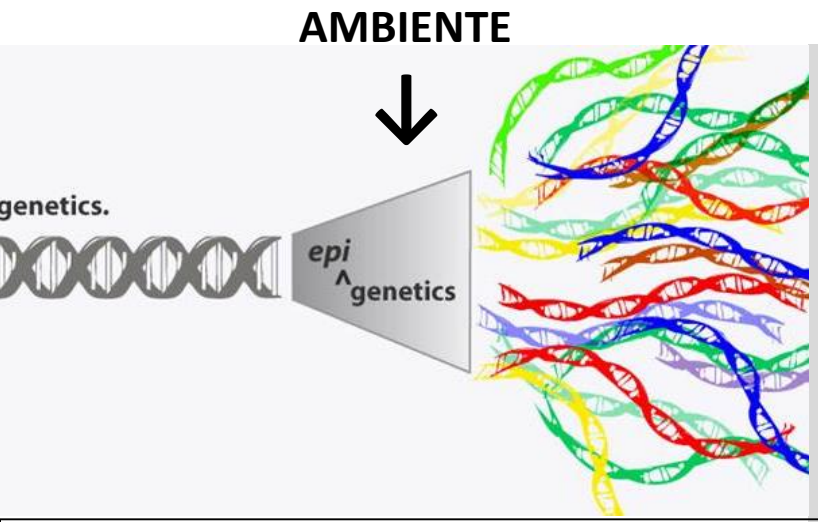
MOLTEPLICI FENOTIPI POSSIBILI DA UN UNICO GENOMA

Ontogenesi
epigenetica e «sviluppo embrio-fetale»



Il DNA è il vocabolario….
A scrivere il libro è l’ambiente

Epigenetica e Filogenesi



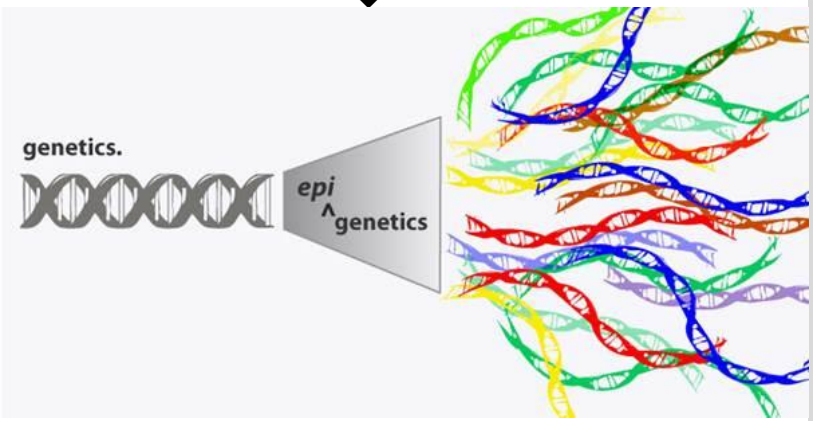
FENOTIPI

……I processi evolutivi non avvengono con ritmo costante ma con rapide accelerazioni indotte **dalla pressione ambientale**

Epigenetica e Filogenesi

AMBIENTE

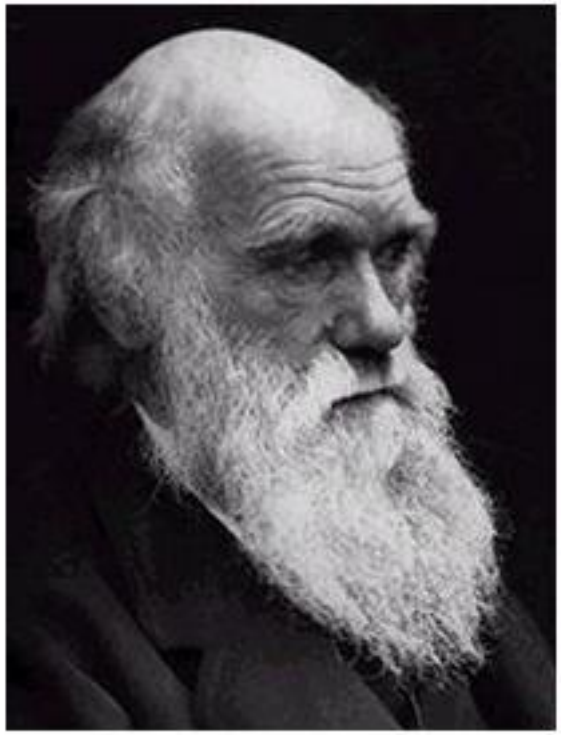
↓



FENOTIPI

…il cambiamento fenotipico **precede** quello del genotipo…può essere trasmesso per più generazioni in modo non genetico(epigenetico-eredità soft)… solo in un momento successivo può essere assimilato all'interno del DNA (eredità forte)

Filogenesi
il dogma centrale della Biologia

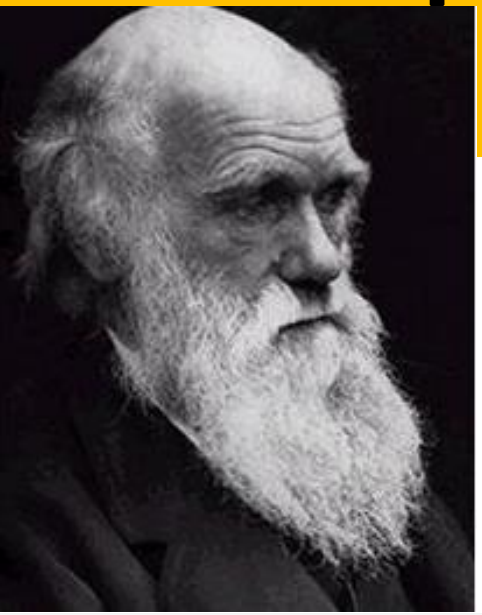


- variabilità casuale dei caratteri
- selezione naturale
- sopravvivenza del più forte
- trasmissione (genetica)dei caratteri alla discendenza
- evoluzione per piccoli passi(natura non « fecit saltus»
- nel lunghissimo periodo si producono nuove specie

DARWIN

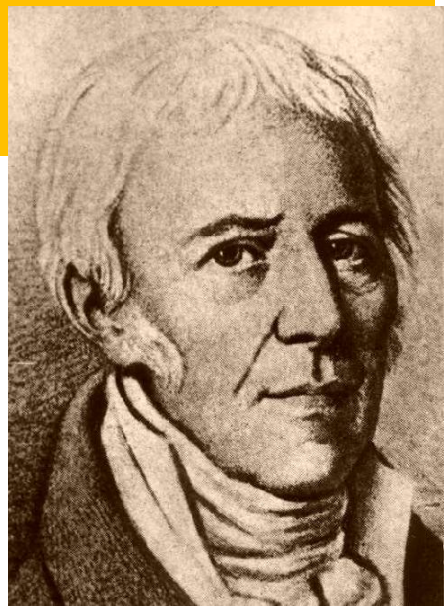
Epigenetica e Filogenesi

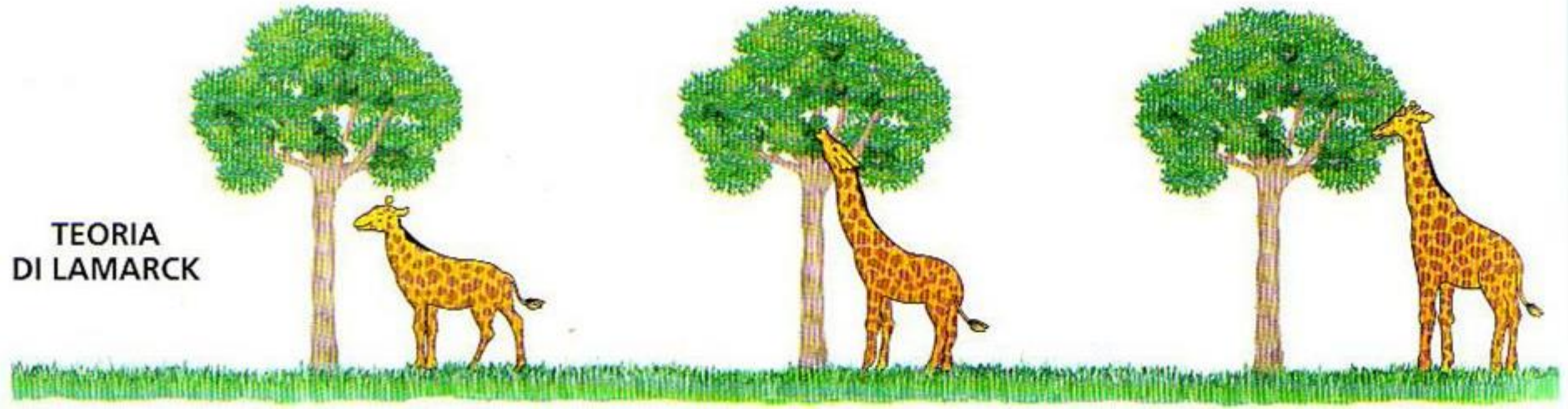
la biologia dello sviluppo



Darwin o Lamarck

?





…la rivincita delle giraffe!

“THE BARKER HYPOTHESIS”

4) Dal «*mismatch*» alla teoria delle origini embrio - fetali della salute e delle malattie dell’adulto(*DOHDA*)

Dutch Famine
1944-1945

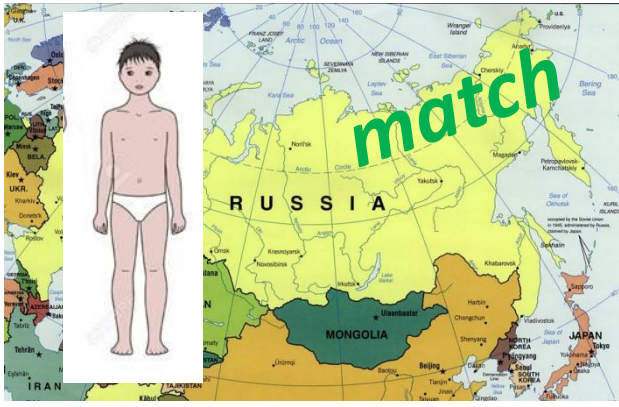
La carestia olandese

L’assedio di Stalingrado
1941-1943

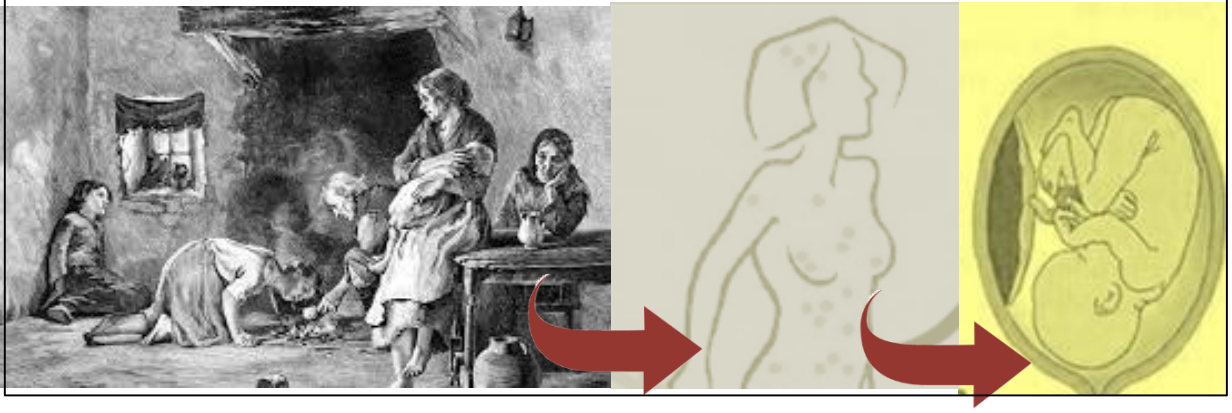
La carestia russa

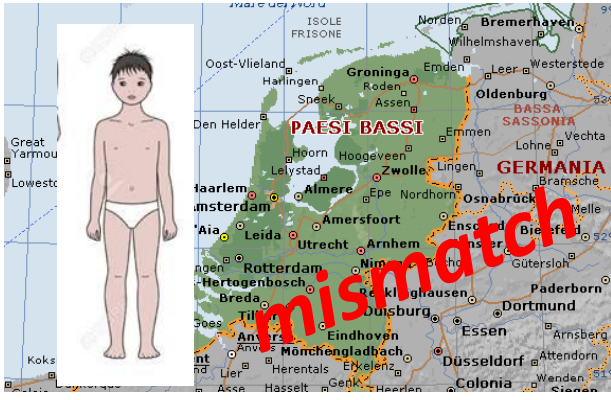
Epigenetica e il «*mismatch*» programmatico

salute

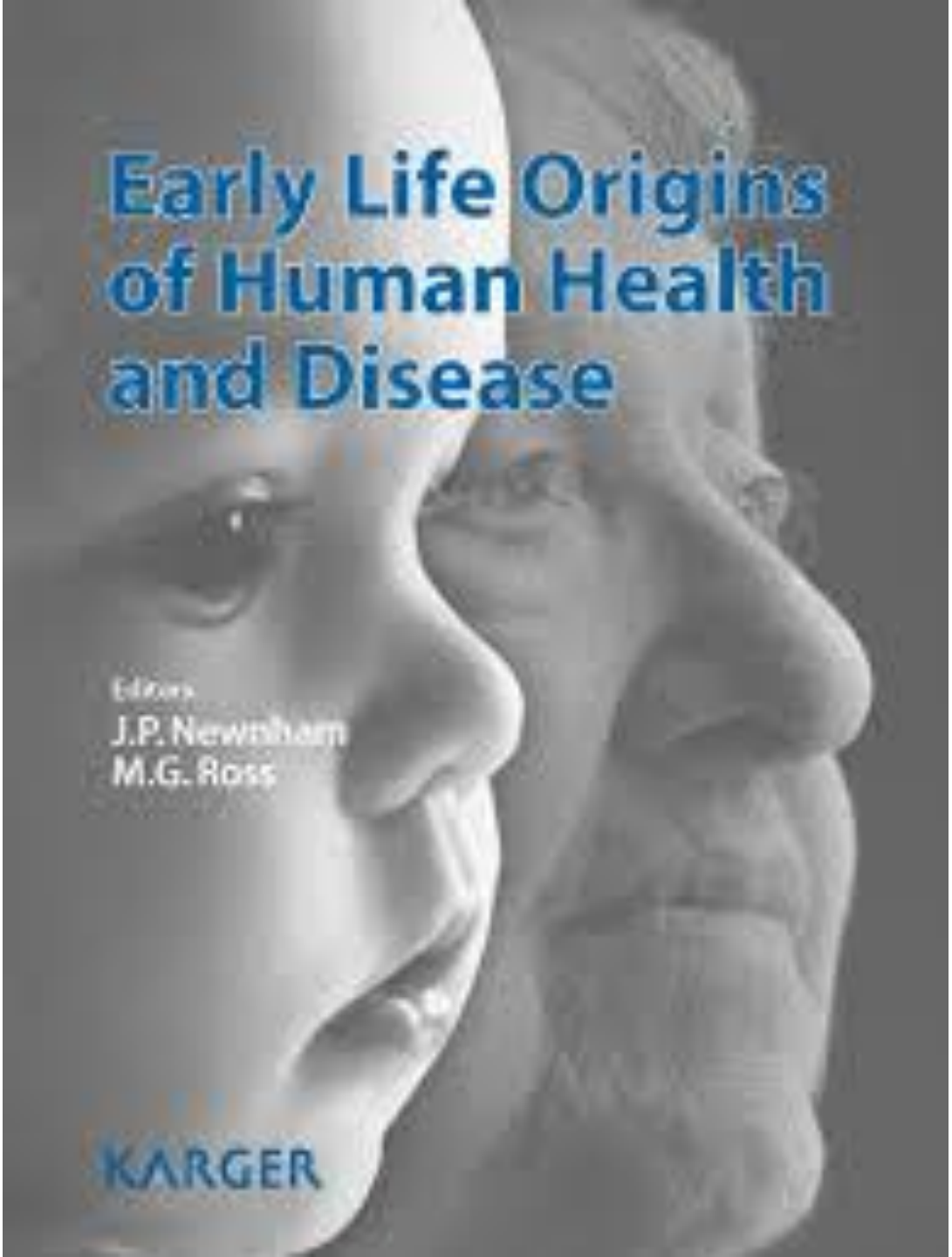


FETAL PROGRAMMING





malattia

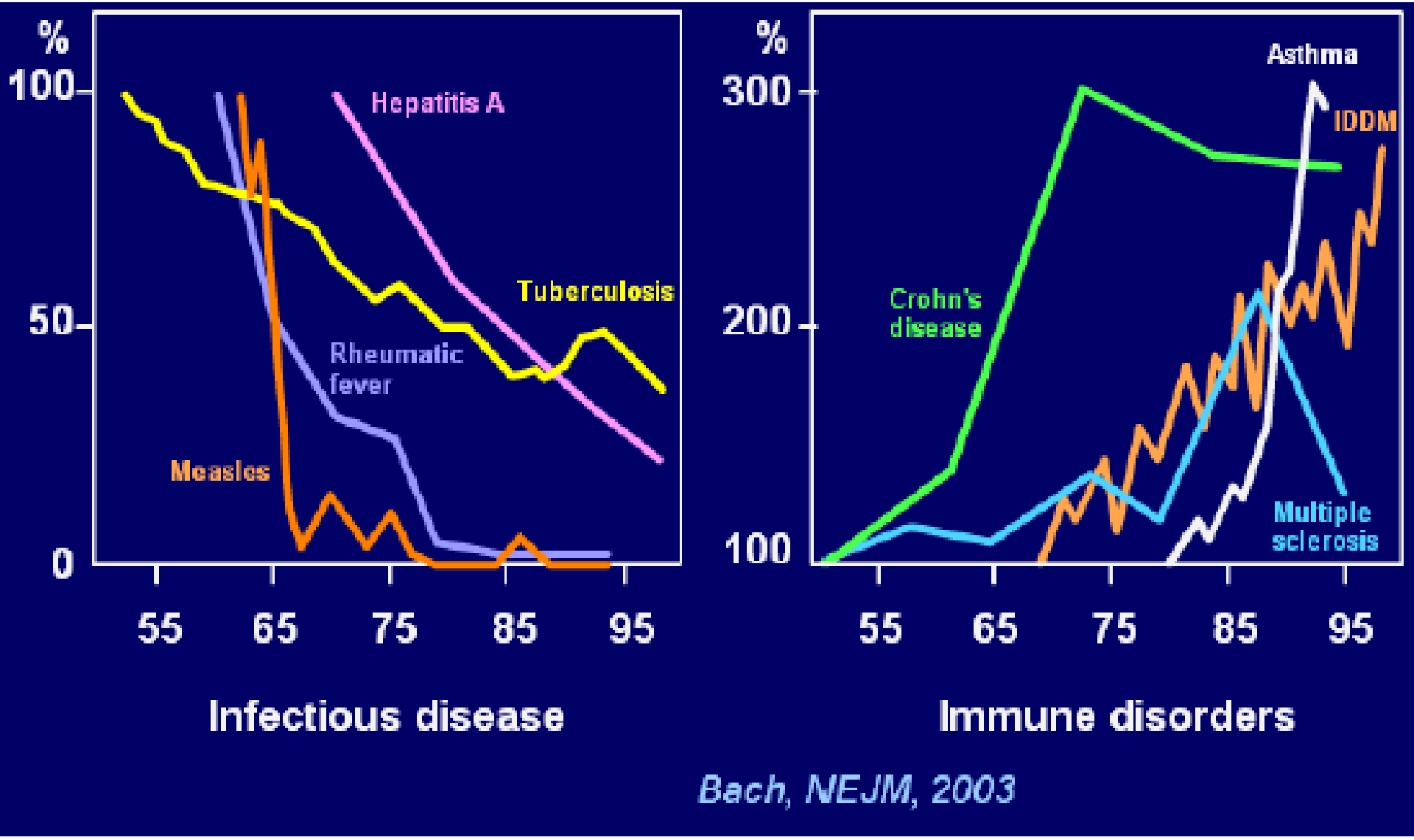


LA RIVOLUZIONE EPIDEMIOLOGICA DEL XXI SECOLO

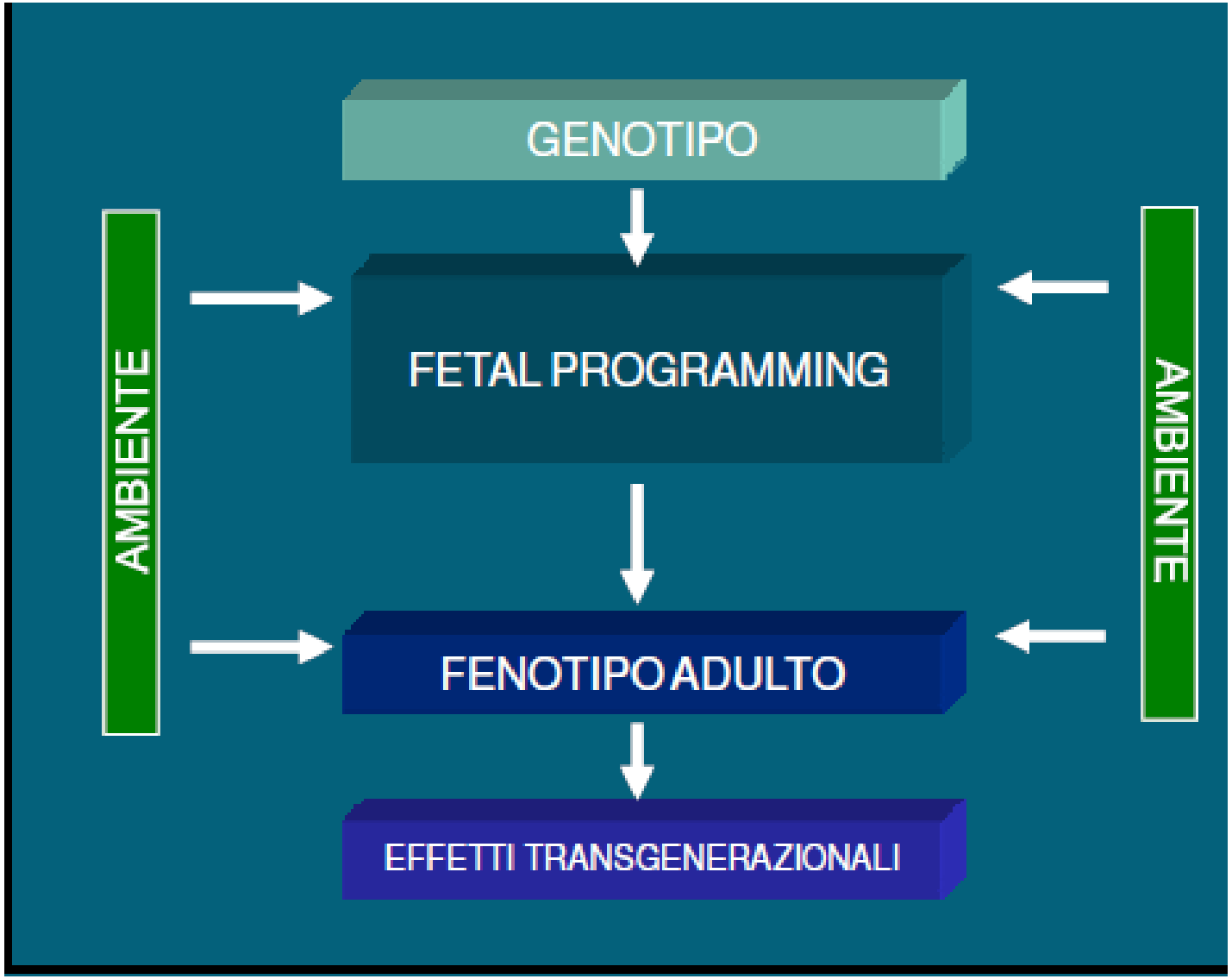
FINE
DELLE
TRASMISSIONI

La rivoluzione epidemiologica del xx secolo:

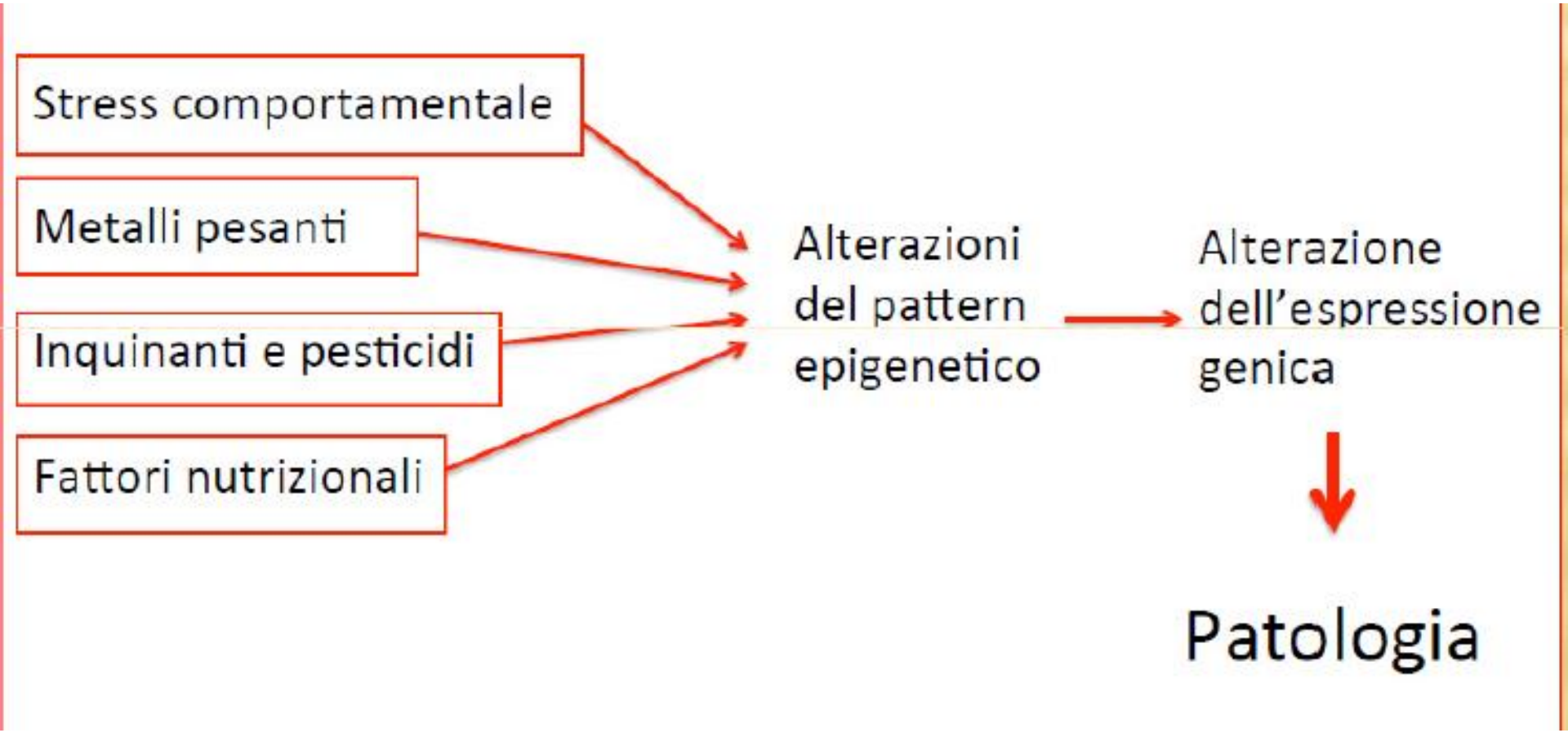
dalle malattie infettive ai disordini immuno-mediati



La rivoluzione epidemiologica del xx secolo l'Ipotesi di Barker



La rivoluzione epidemiologica del xx secolo l'Ipotesi di Barker



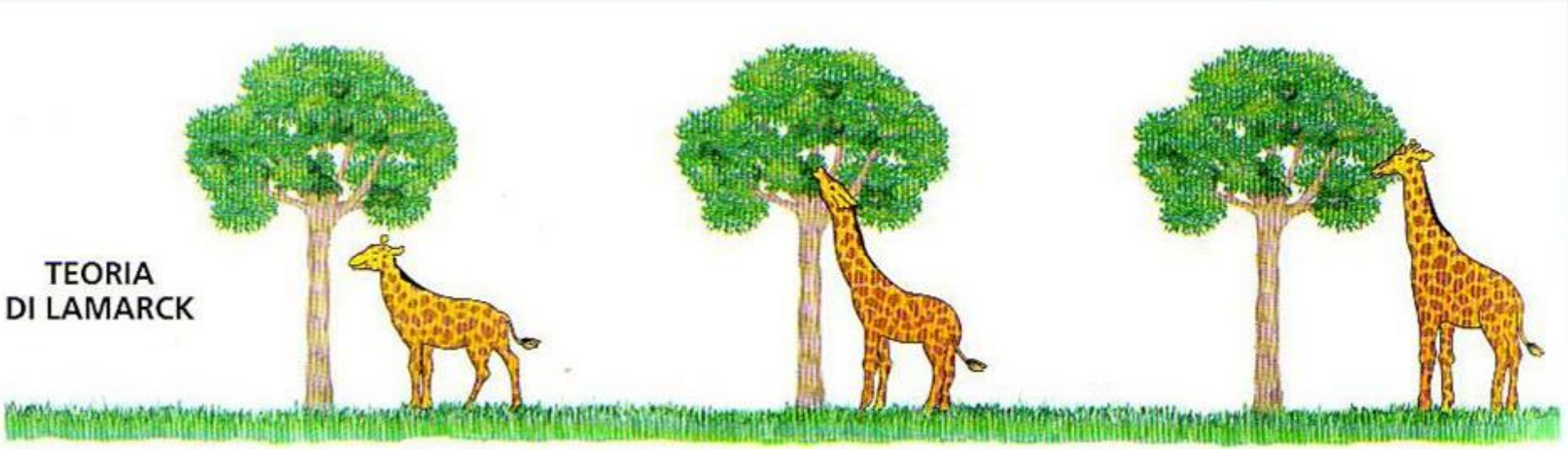
La rivoluzione epidemiologica del xx secolo l'ambiente

…non solo selettivo ma anche

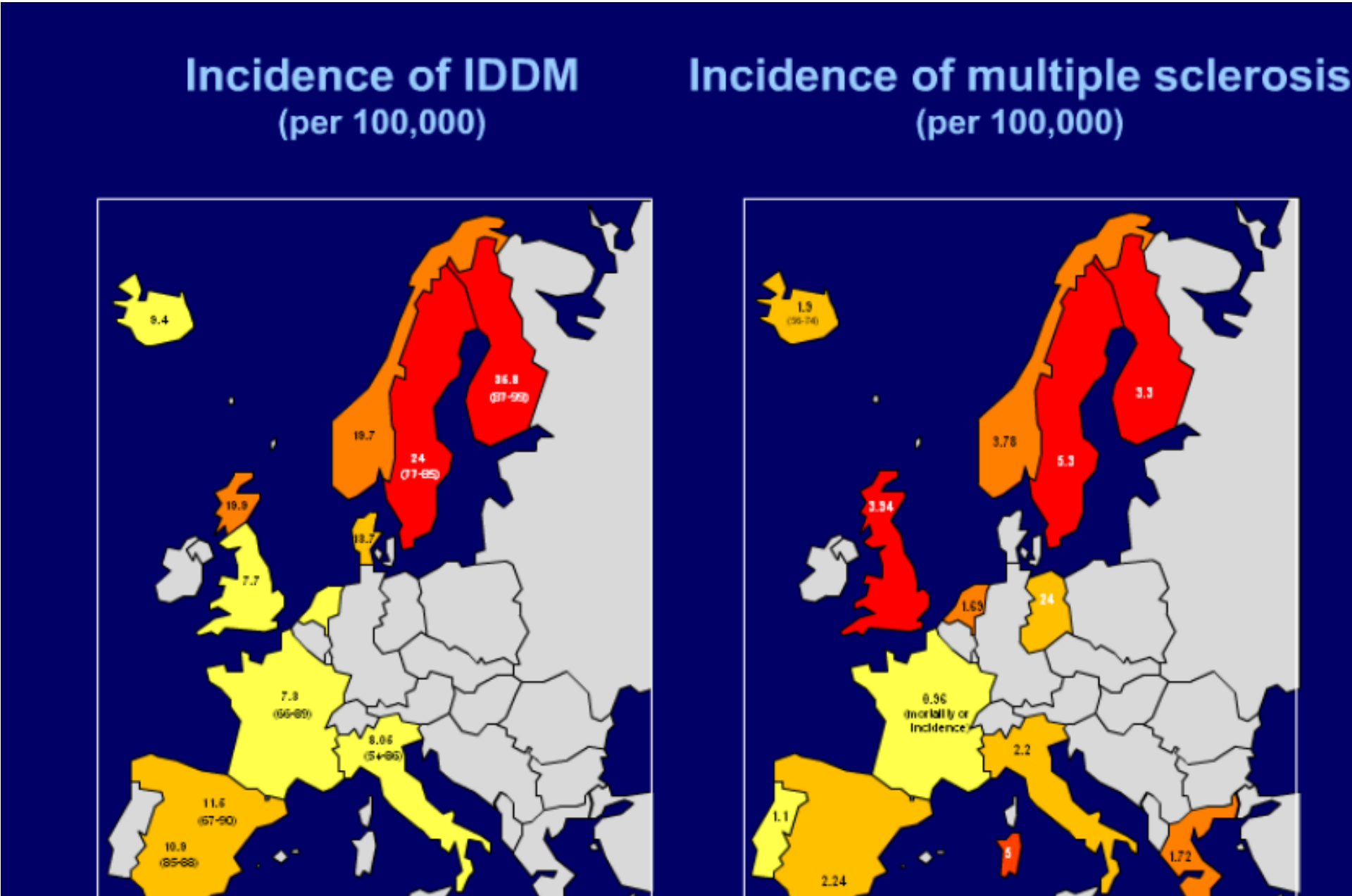
Induttivo

Programmatico

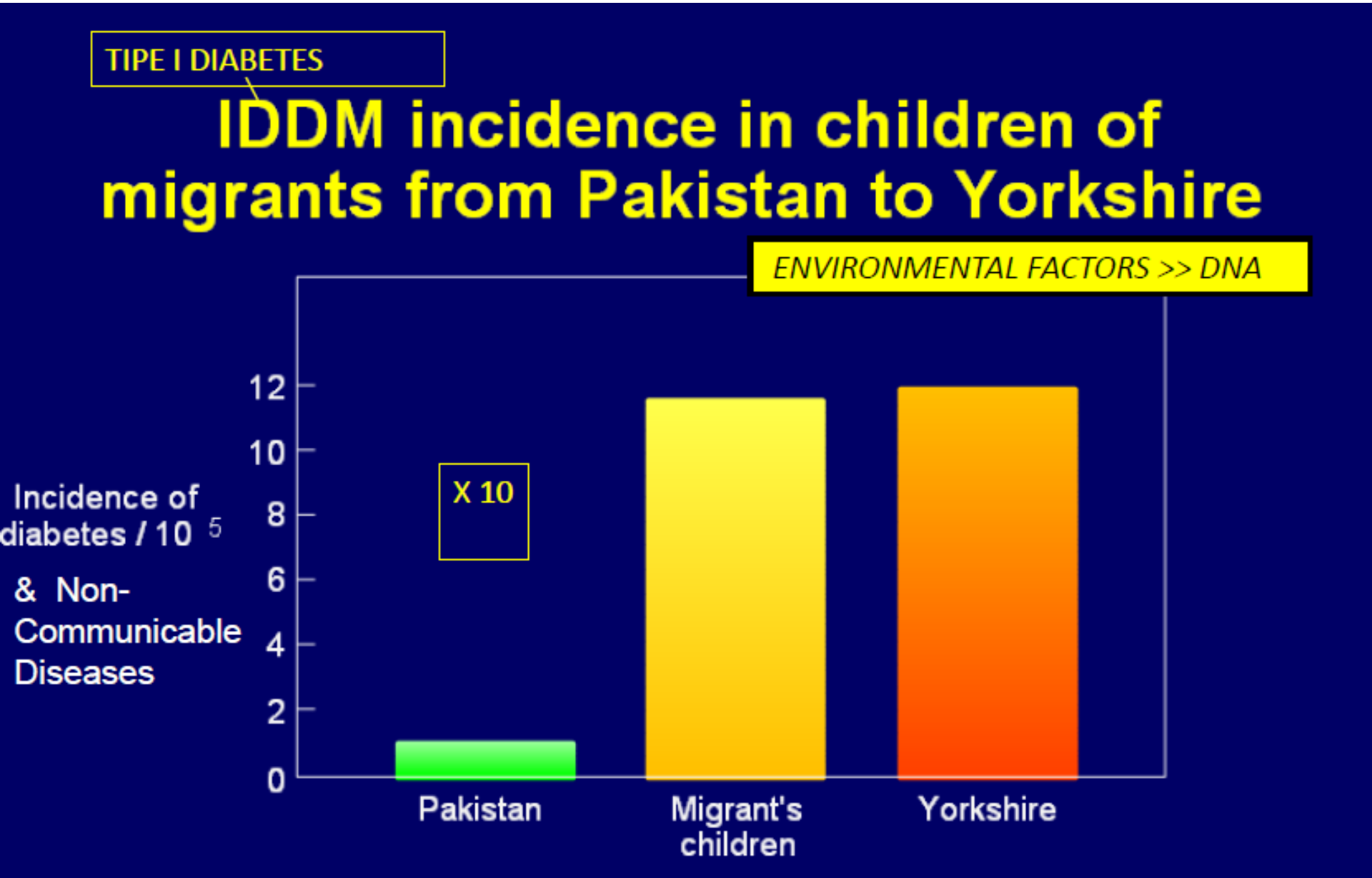
Costruttivo



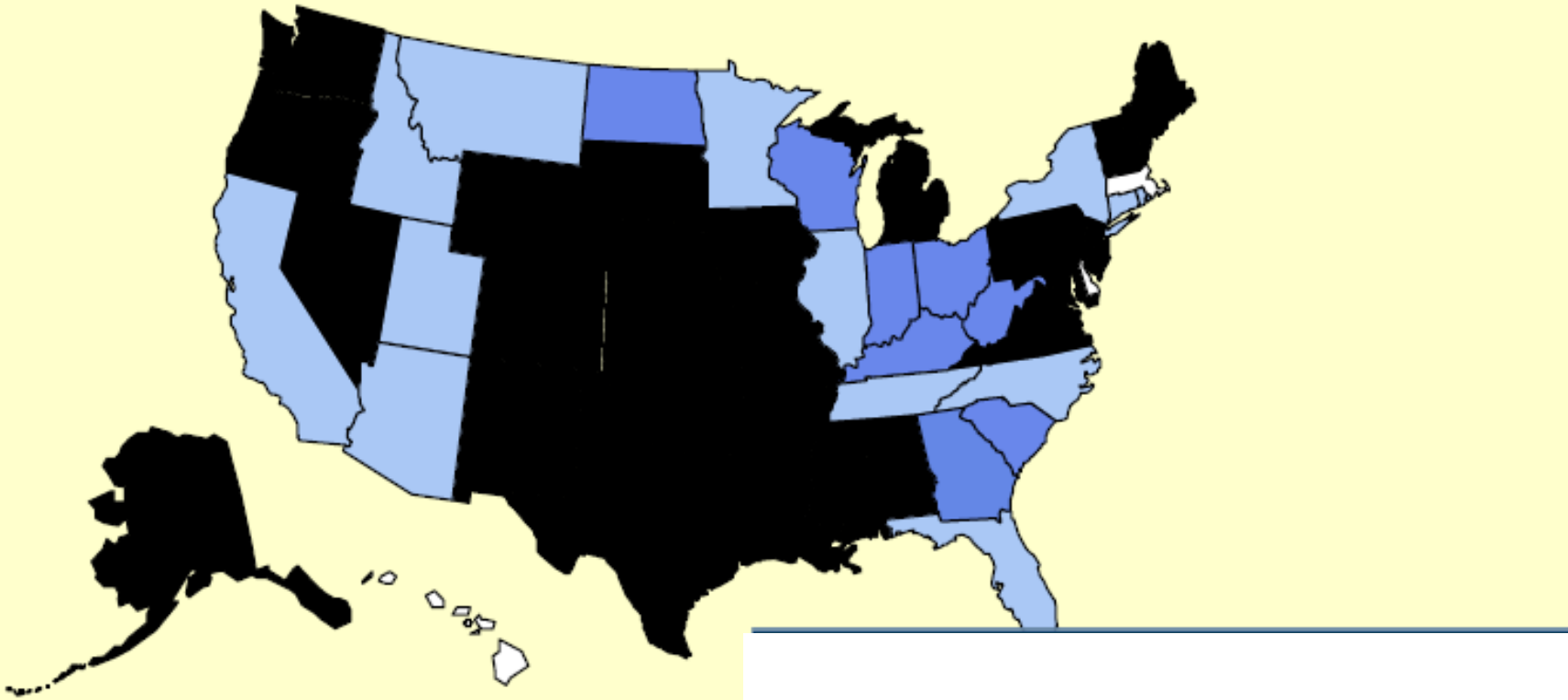
Le malattie immuno –mediate: dal sud al nord



Le malattie immuno –mediate: dal sud al nord



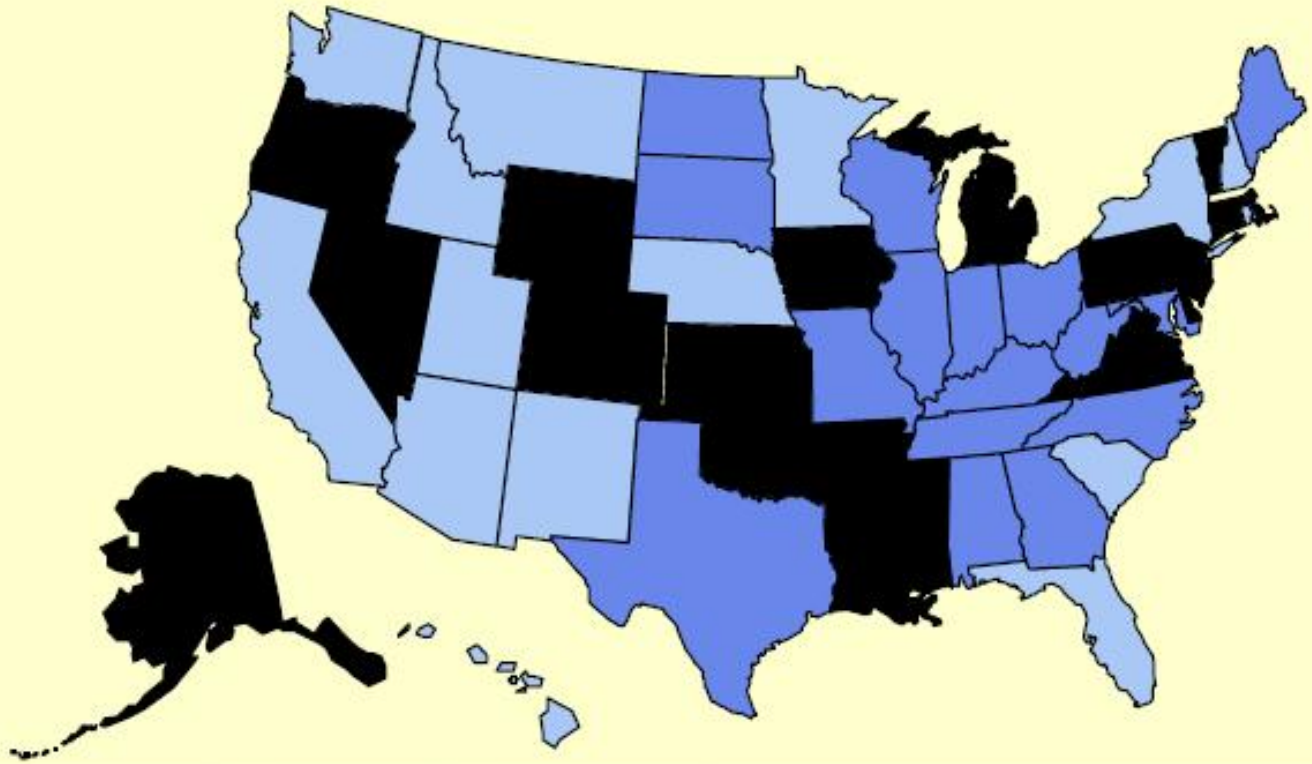
La rivoluzione epidemiologica del xx secolo
L'obesità 1985



Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults 1987

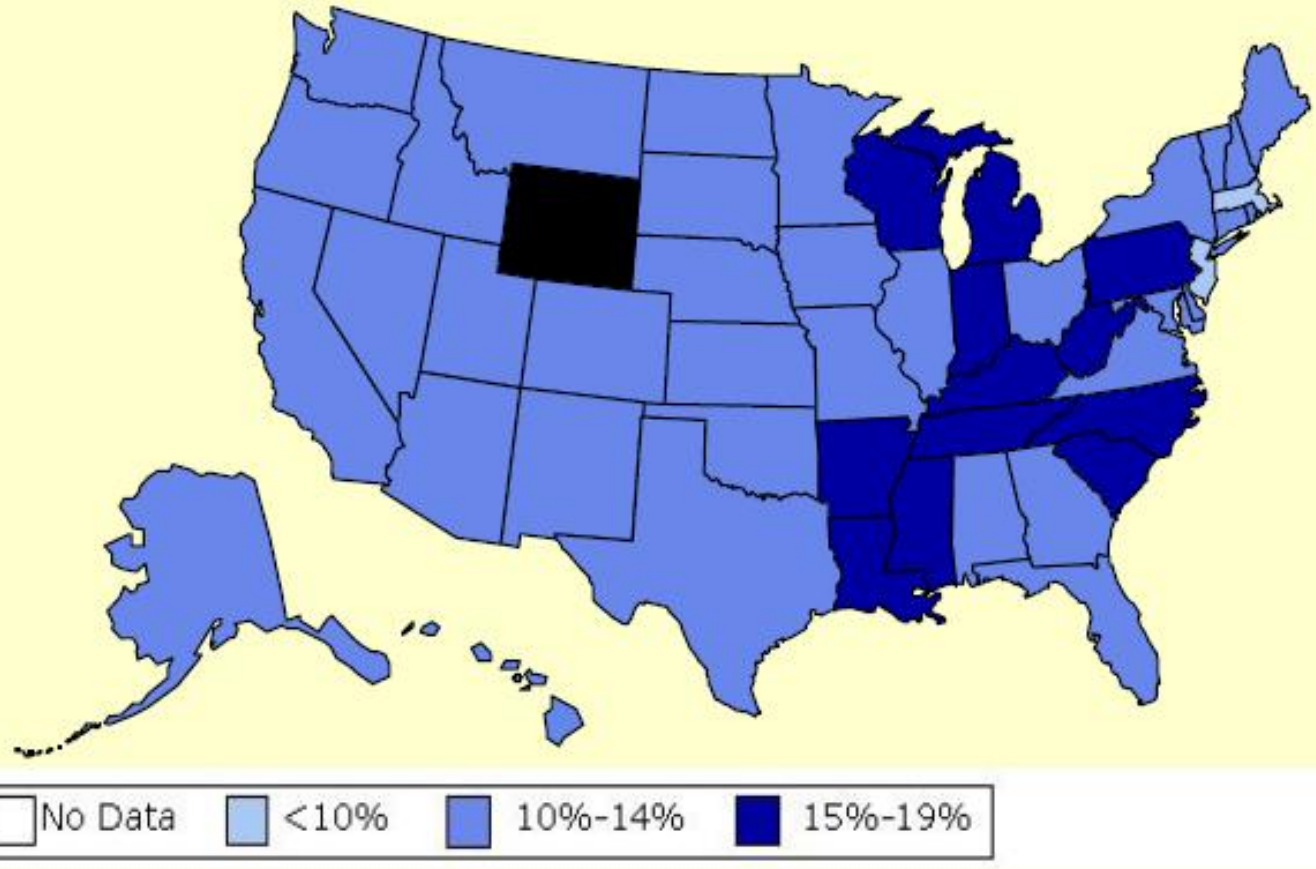
(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults 1993

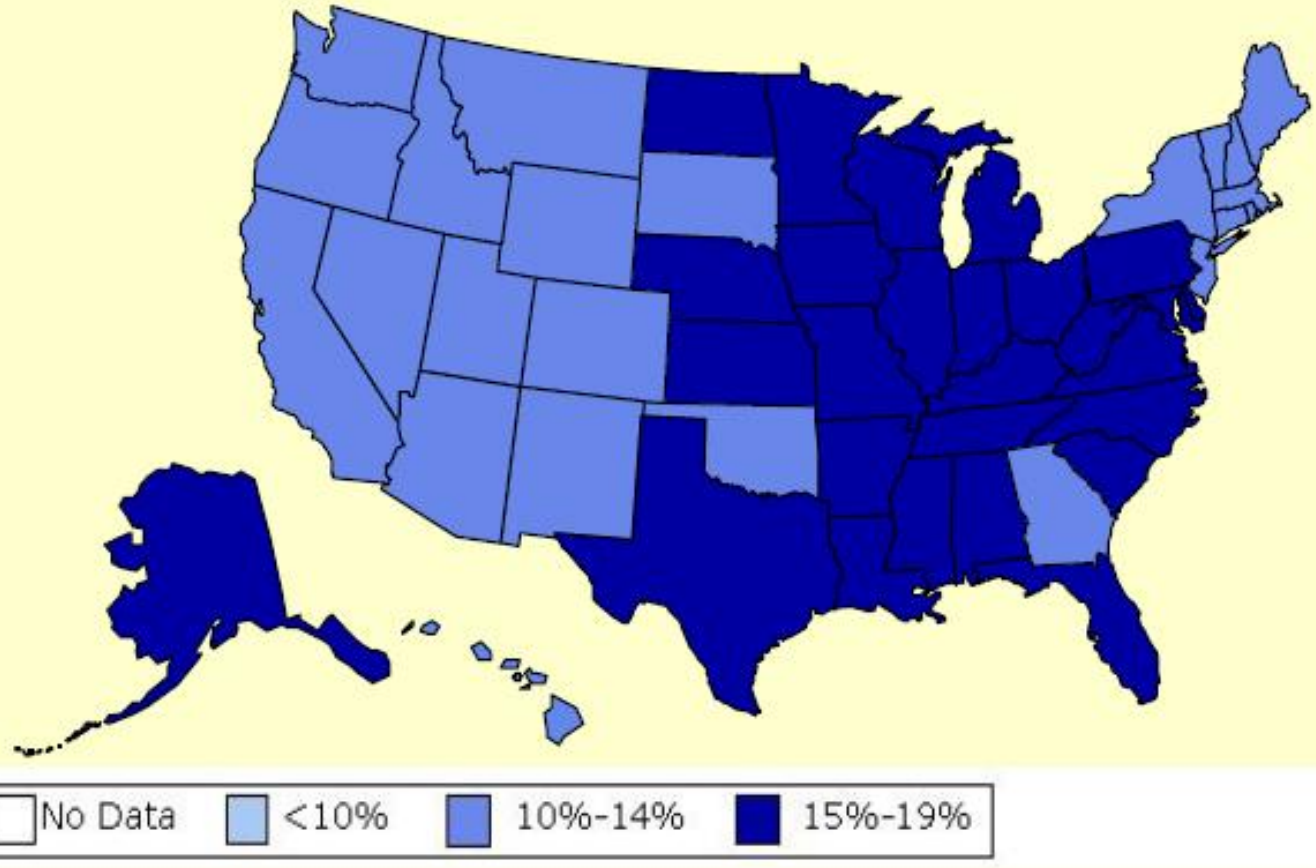
(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults 1995

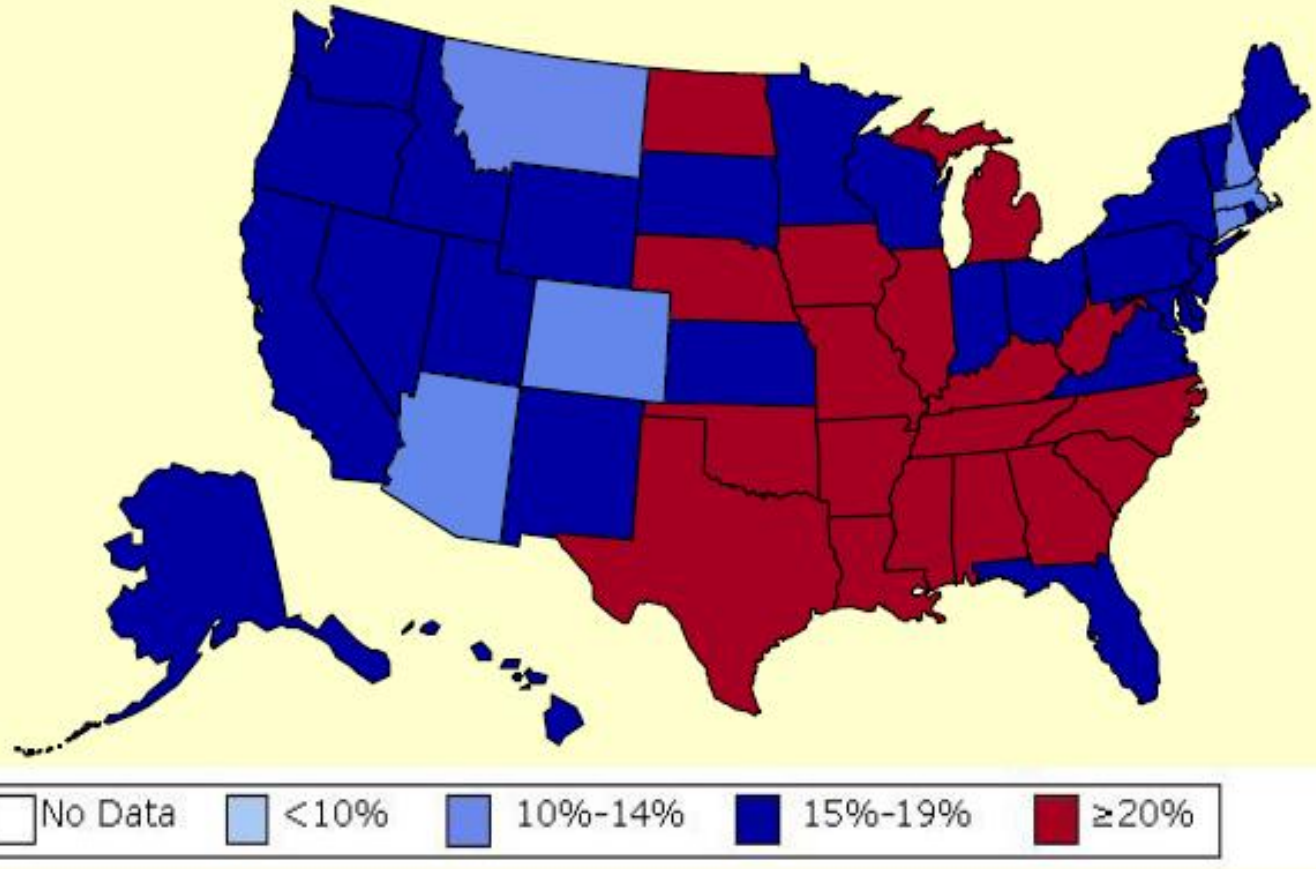
(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults 1999

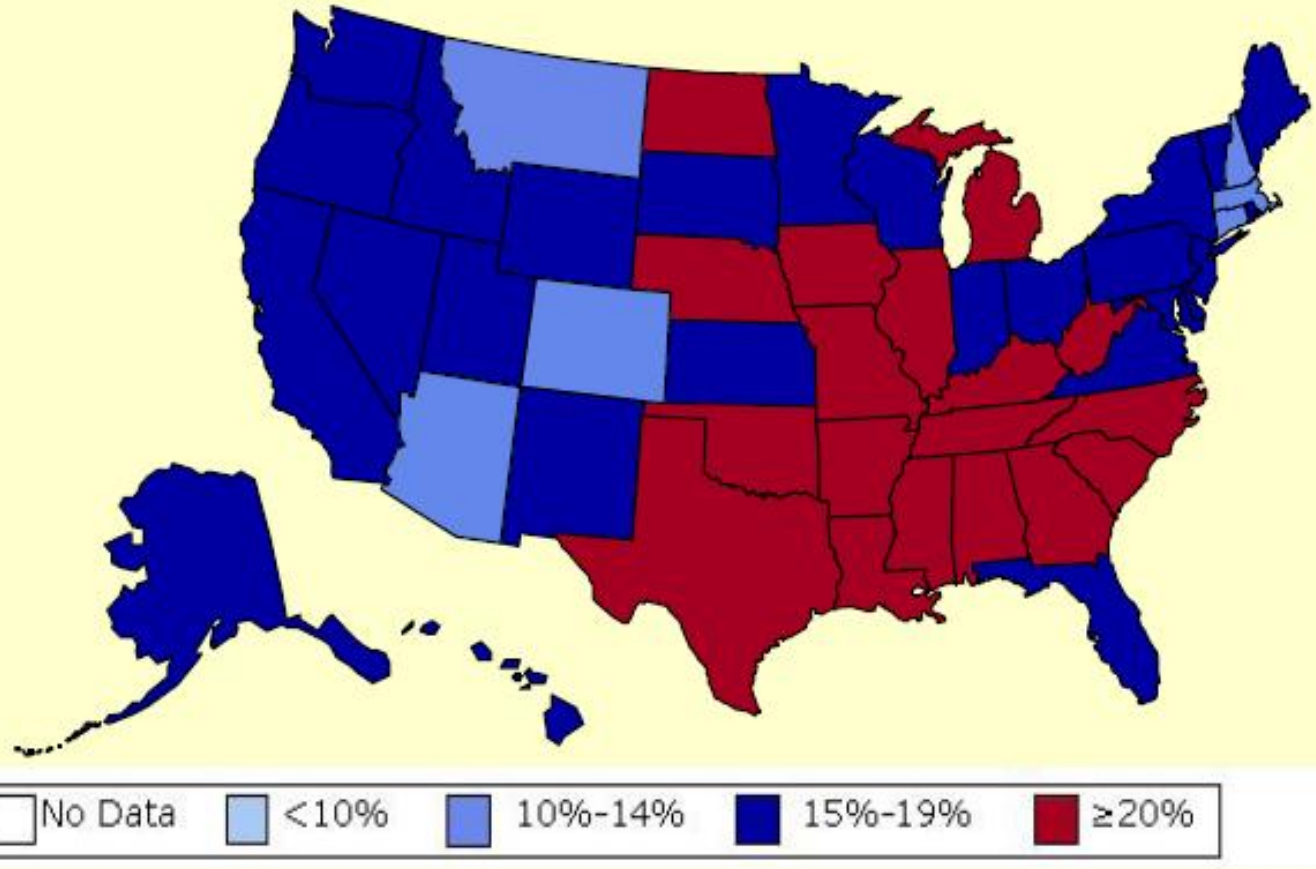
(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10

Obesity Trends* Among U.S. Adults 1999

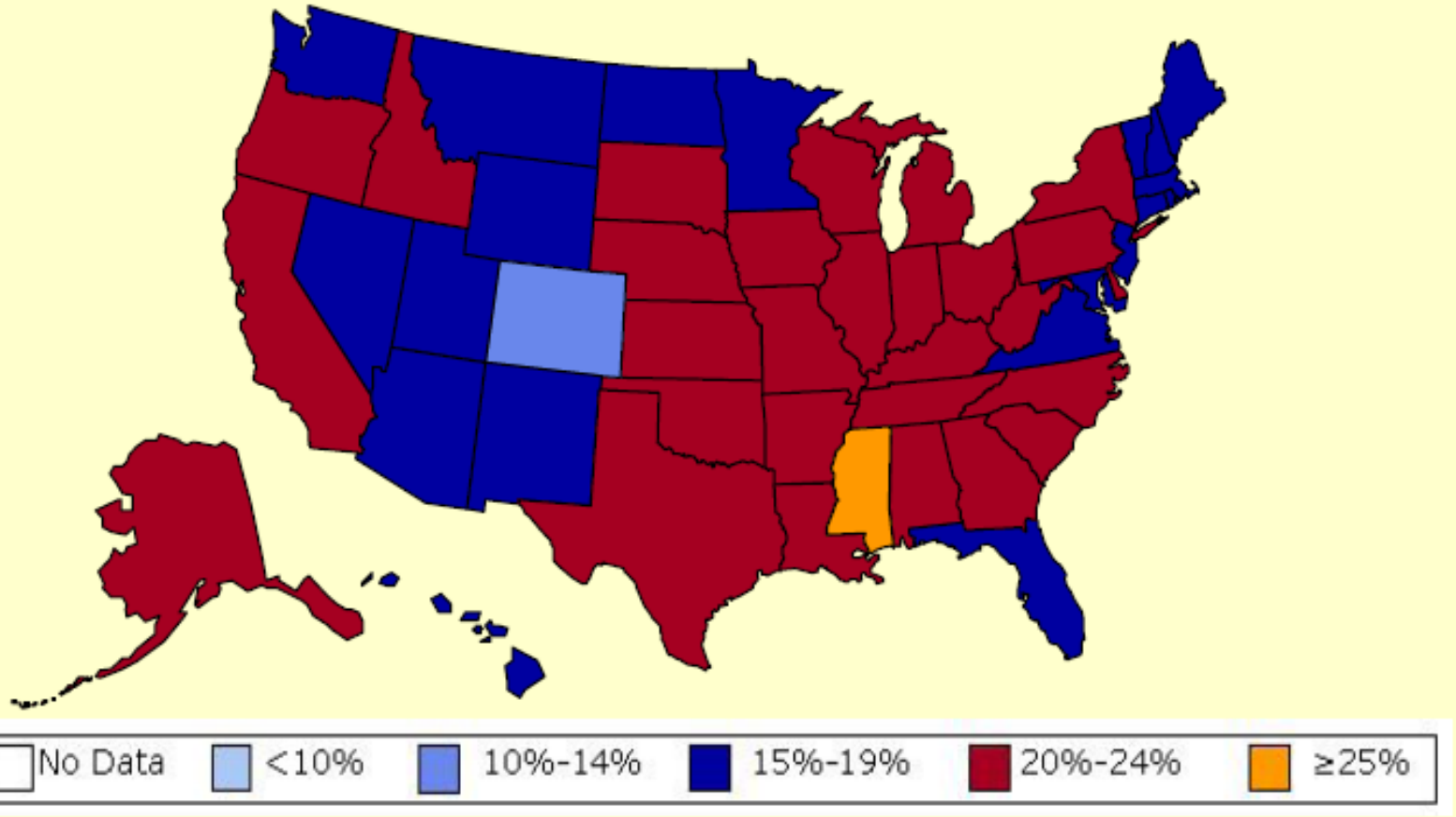
(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10

Obesity Trends* Among U.S. Adults 2001

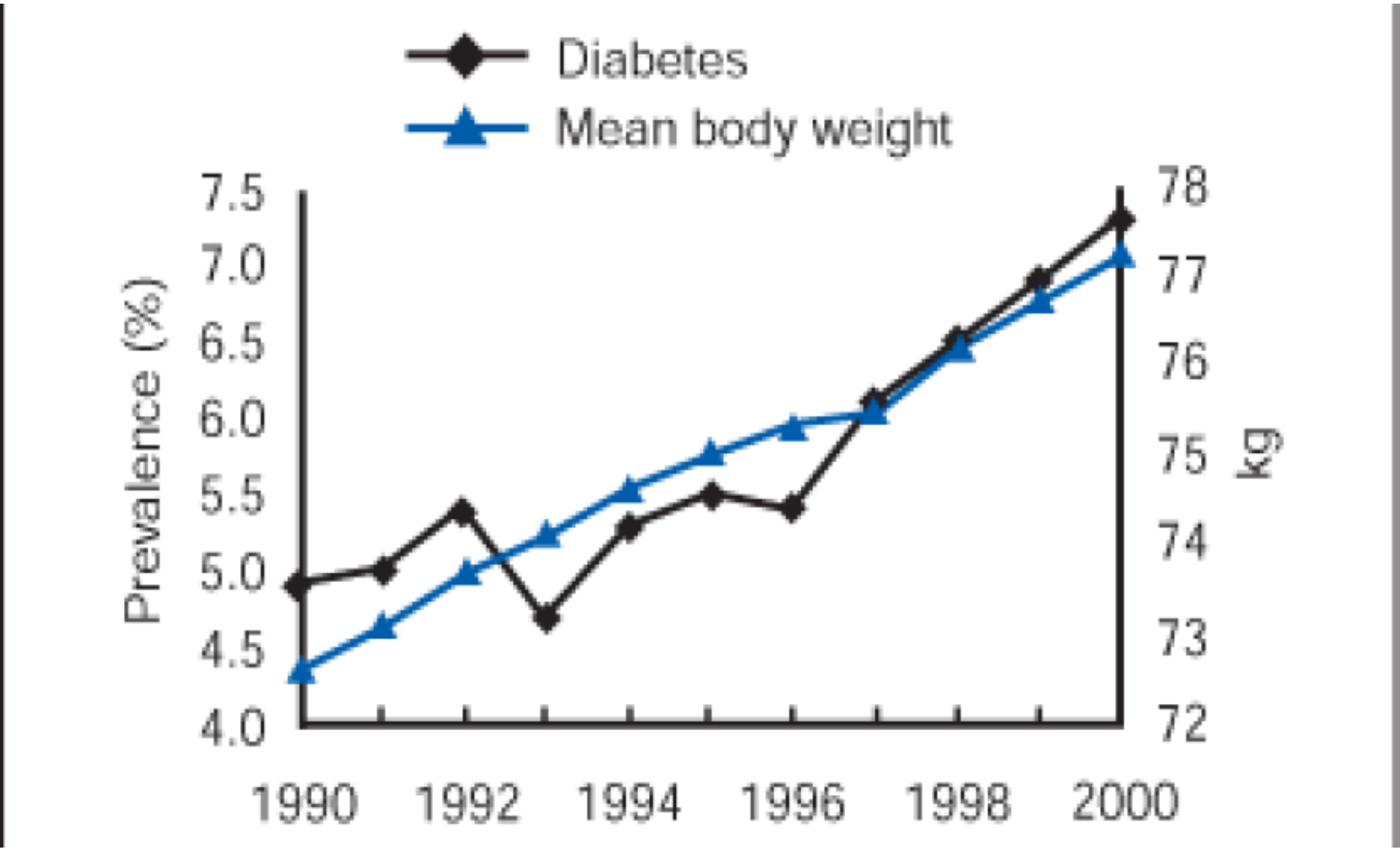
(*BMI ≥30, or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



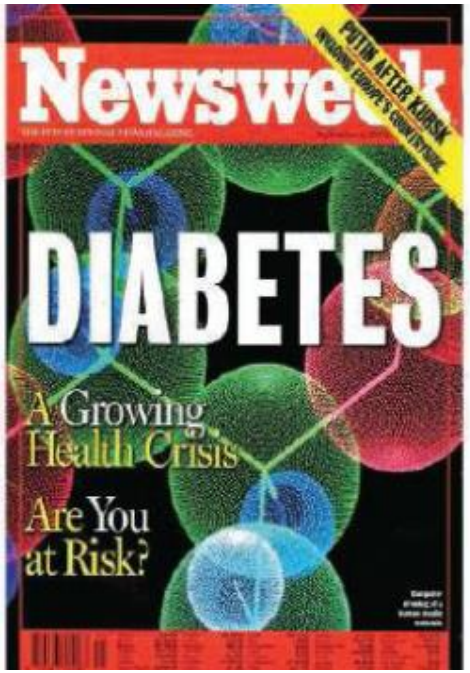
Source: Mokdad A H, et al. *J*

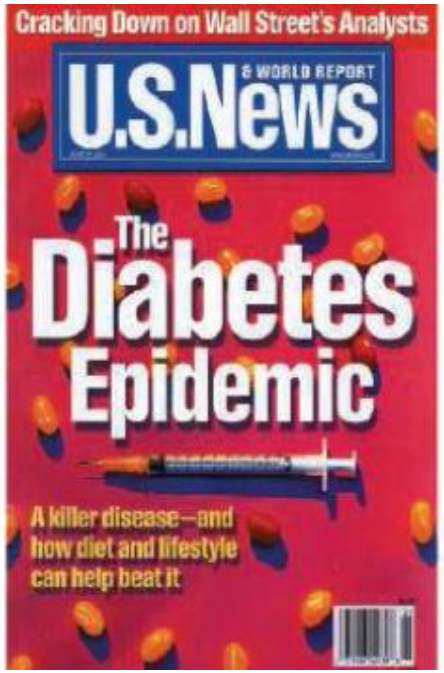
Today the situation has **further deteriorated:**
65% of Americans are overweight, **35%** morbidly obese

La rivoluzione epidemiologica del xx secolo
Diabesita'



La rivoluzione epidemiologica del xx secolo
Diabesita'





Il 17% dei bambini US < 18° a. ha un disturbo dello sviluppo, per lo più a carico del SN

Disturbi dell'apprendimento

ADHD

Disordini dello spettro autistico

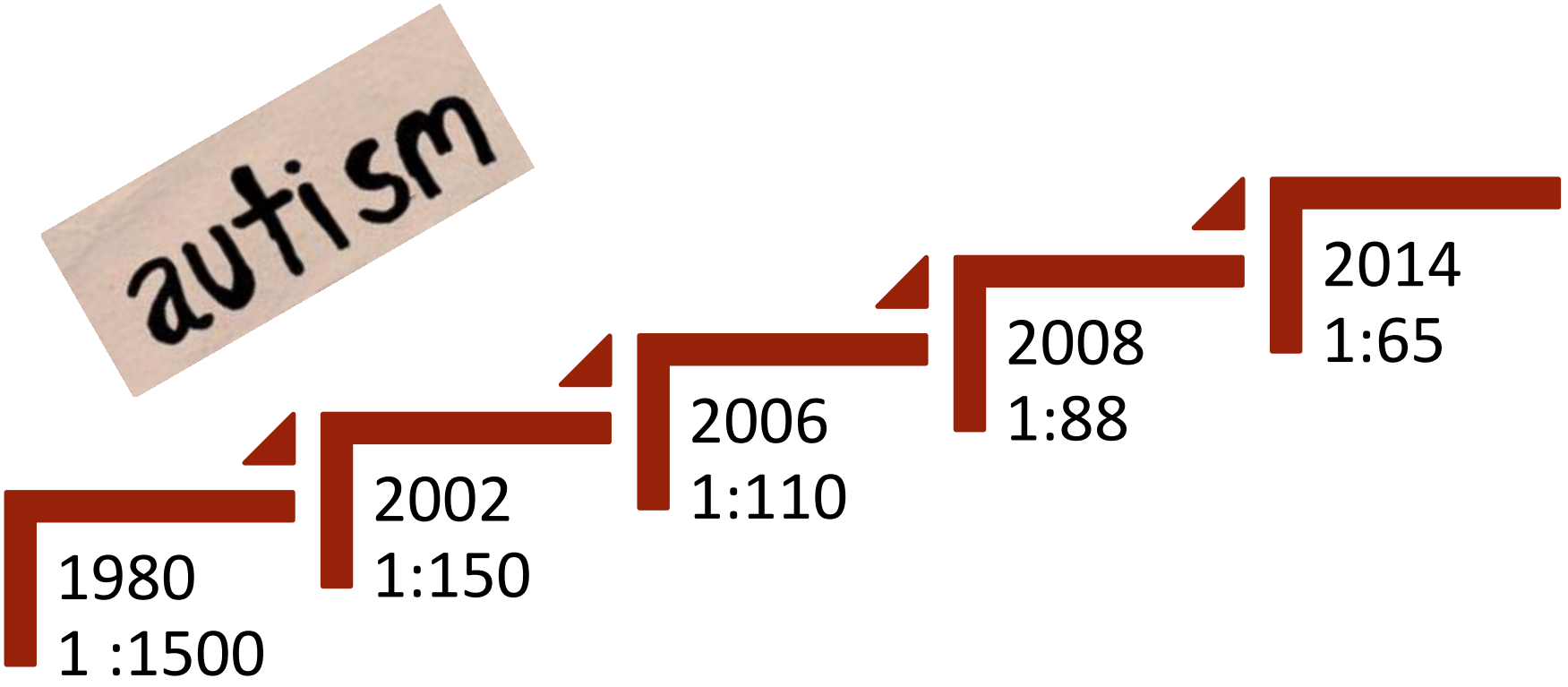
Ritardo mentale

Problemi comportamentali

Analoghe sono le cifre europee

Il cervello è un organo prezioso e vulnerabile e, poiché il suo funzionamento ottimale dipende dalla sua integrità, anche danni limitati possono avere conseguenze serie (Grandjean 2006)

La rivoluzione epidemiologica del xx secolo disturbi del neurosviluppo



L'autisme: véritable épidémie ?
(ou simplification diagnostique) ?

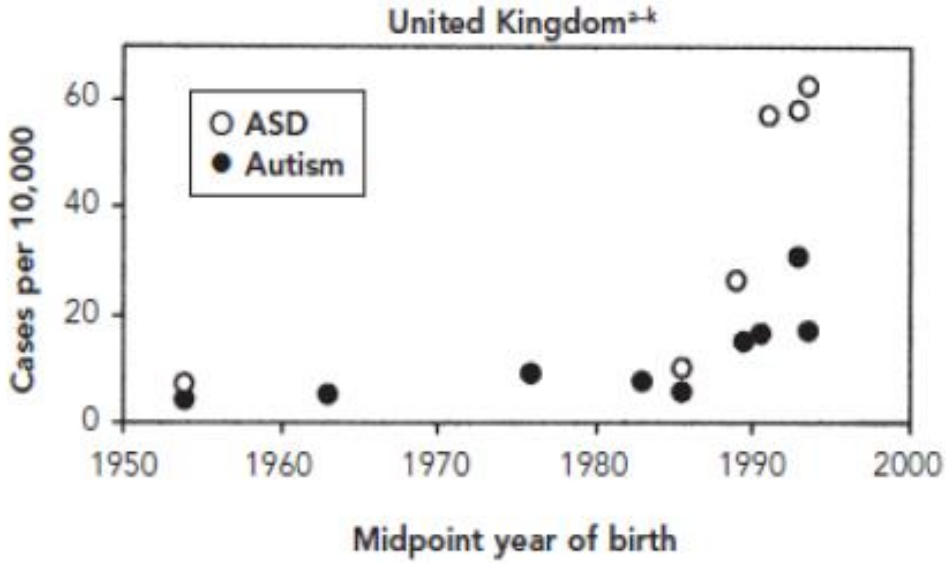
La rivoluzione epidemiologica del xx secolo disturbi del neurosviluppo

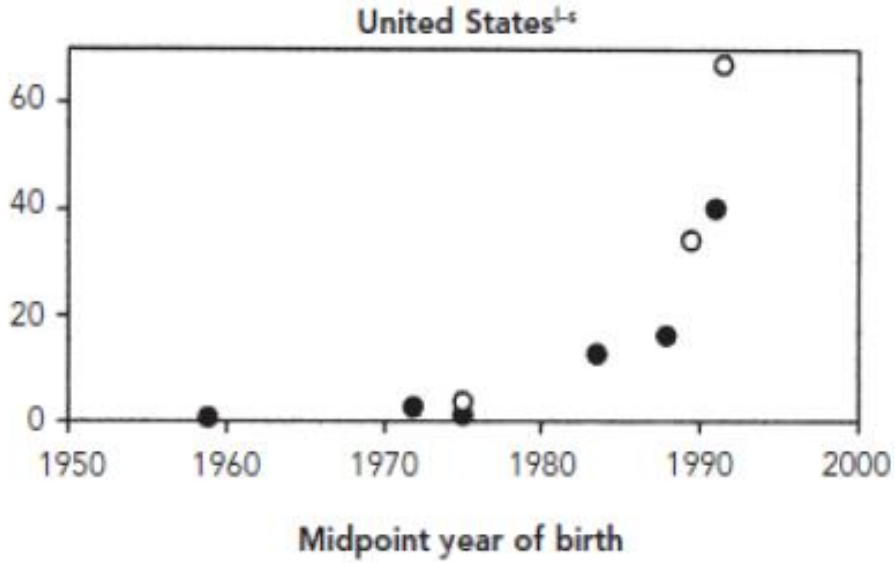
Incidenza
Da **15 580** casi del 1992
a **163 773** del 2003

Prevalenza
Da **6-7 a 12 casi** /mille

La rivoluzione epidemiologica del xx secolo disturbi del neurosviluppo

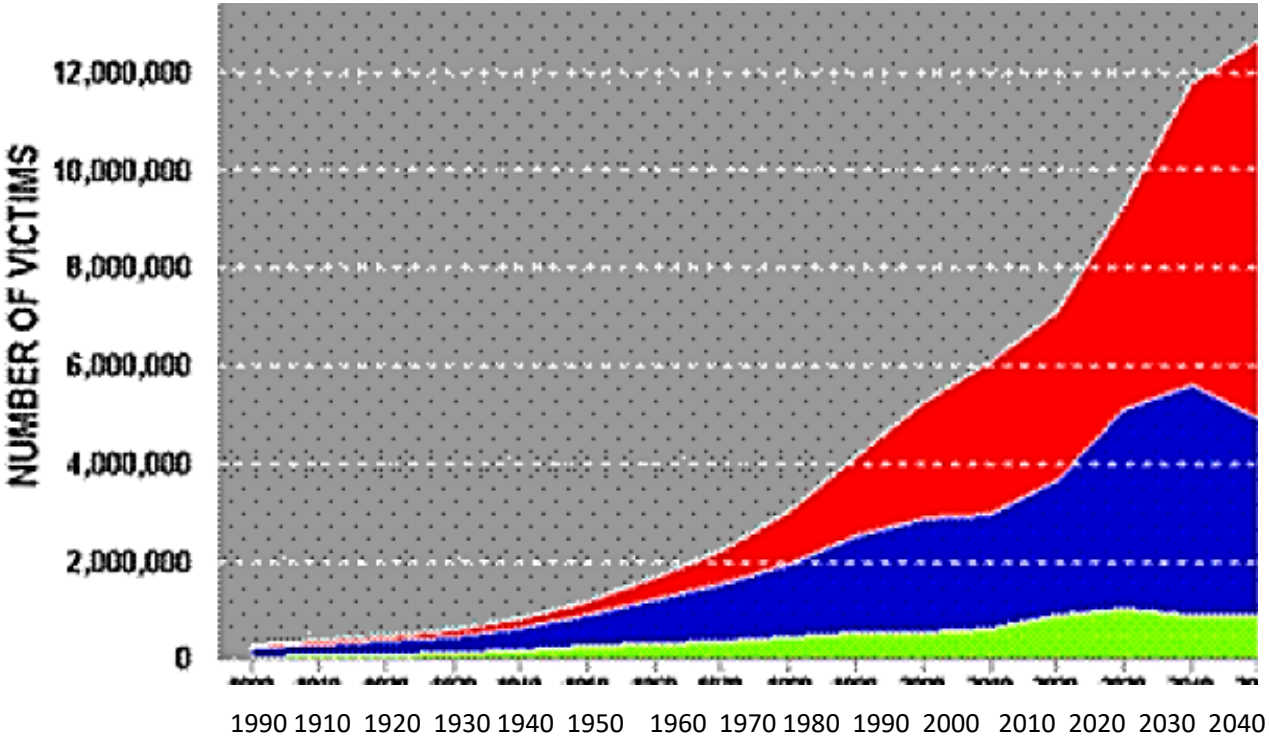
Figure 1. Reported prevalence of autism and autistic spectrum disorders (ASDs), by midpoint year of birth, United Kingdom and United States, 1954–1994





Aumento di prevalenza del 600%

La rivoluzione epidemiologica del xx secolo le malattie neuro-degenerative

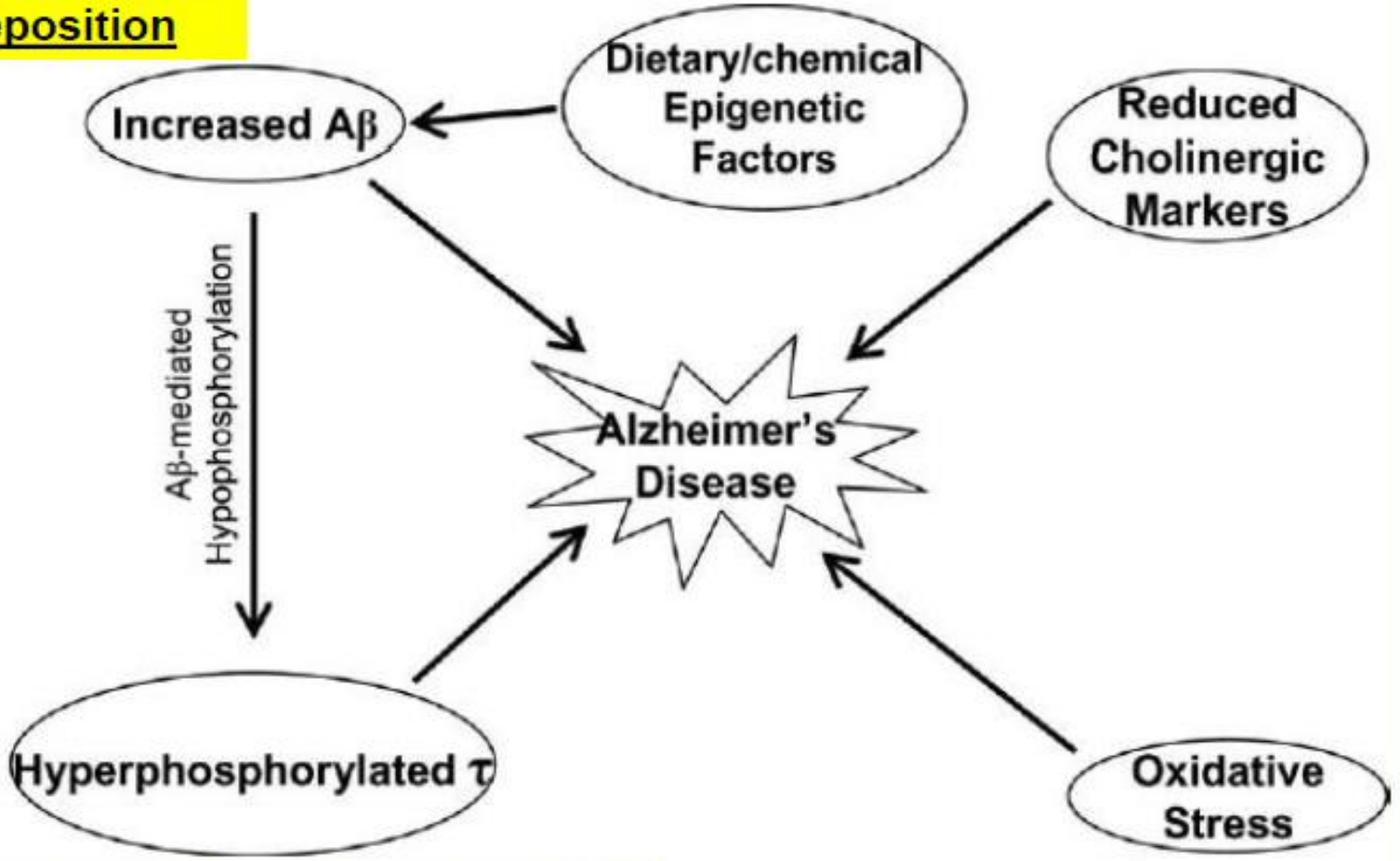


An equally dramatic trend show **neurodegenerative diseases** and in particular **Alzheimer's disease**

Since 2000 there has been a **66% increase in Alzheimer's diagnoses**.
6th leading cause of death in the United States.
5.4 million Americans are living with the disease.
15-20 million more Americans will be diagnosed by 2040

And even in this case we have many evidences of an **early origin of the disease** and of a **progressive anticipation in the age of onset** (LEARn) model

Increased amyloid Aβ-deposition



Accumulation of hyperphosphorylated microtubule associated protein τ **"tangles"**

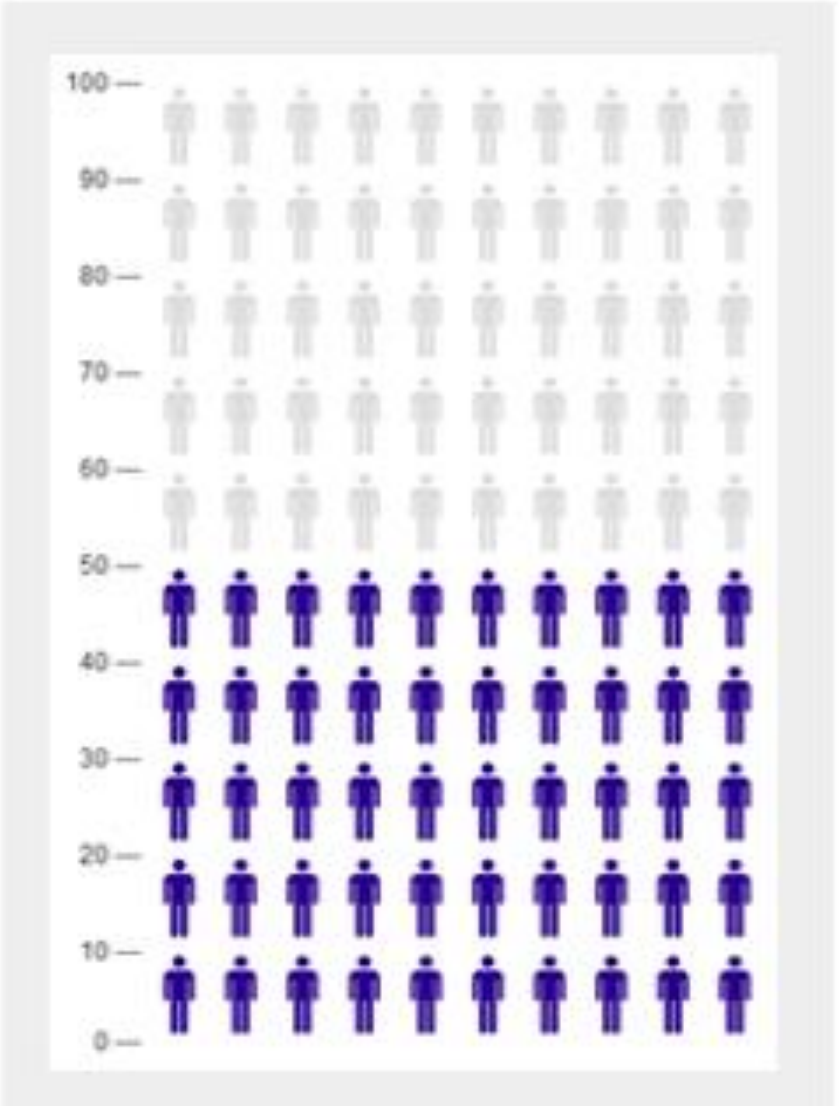
La rivoluzione epidemiologica del xx secolo
Il cancro

Rischio cumulativo

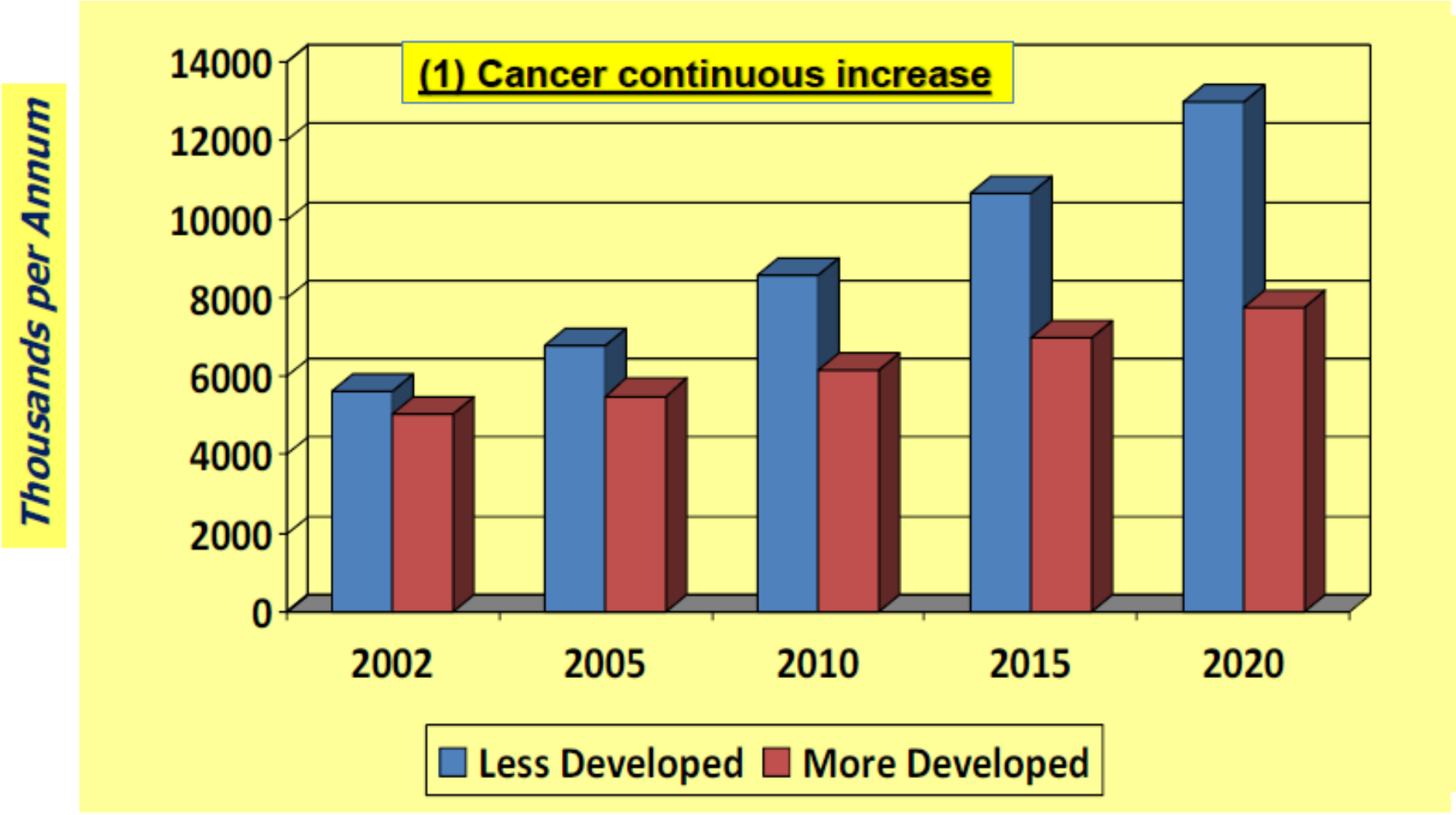
Ogni quante persone una è destinata ad ammalarsi di cancro?

↓

Complessivamente in media
1 uomo su due e 1 donna su 2 saranno colpiti da tumore nel corso della vita
1 uomo su 3 e 1 donna su 6 ne moriranno



La rivoluzione epidemiologica del xx secolo
Cancro e paesi in via di sviluppo



Epidemiologia

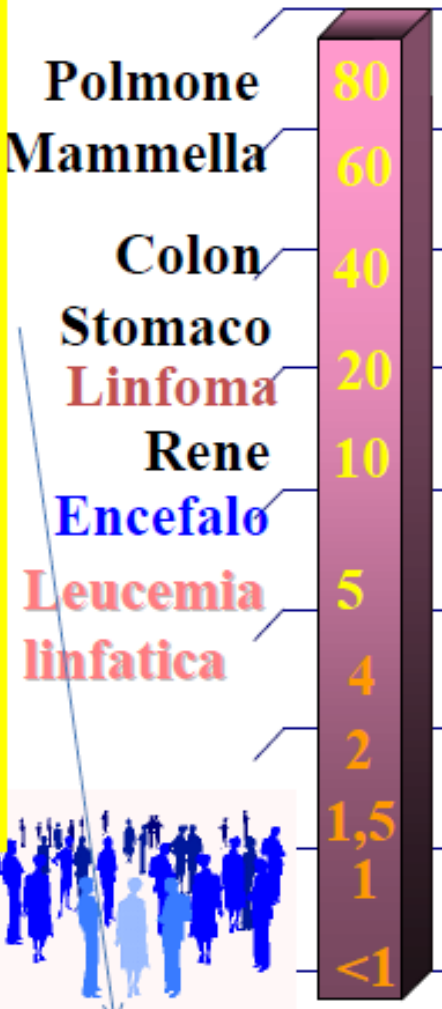
Alberto Tommasini,
Laboratorio Immunologia
Pediatrica, IRCCS
Burlo Garofolo

BURLO

Incidenza di tumori (anno/100.000)

In genere si afferma che i **Tumori infantili** sono una patologia **rara.** Bisogna però intendersi. E' opportuno ricordare come, in termini assoluti, **di cancro si ammali un bambino su 5-600 e che oltre 13 mila bambini si ammalano ogni anno di cancro nei soli USA**; come nonostante i significativi miglioramenti prognostici degli ultimi decenni il cancro rappresenti la prima causa di morte per malattia In età pediatrica ; come anche in questa fascia d'età, da 40 anni a questa parte, si assista in tutto il mondo a un incremento significativo e continuo della patologia tumorale

Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LA, editors. *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15-29 ears of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2006. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics*, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71 – 6.



Leucemia linfatica

Encefalo

Linfoma

Neuroblastoma-Retinoblastoma

Tessuti molli, rene (Wilms), gonadi

FINE
DELLE
TRASMISSIONI

La Rivoluzione epidemiologica del xx secolo