

## **Inquinamento e salute, tra scienza ed etica: siamo al punto di non ritorno?**

Dopo aver pubblicato il libro *Inquinamento e malattie: autismo, permeabilità intestinale, celiachia, sensibilità chimica multipla*<sup>1</sup>, ho assecondato la richiesta di qualche amico che mi ha esortato a scrivere un testo divulgativo e meno tecnico per trasmettere informazioni anche a chi non ha conoscenze tecniche specifiche. Il testo ha uno scopo divulgativo ed è destinato ad un pubblico vasto ma attento, che tende ad acquisire nuove conoscenze per soddisfare le proprie curiosità.

Per introdurre l'argomento riprendo la prefazione del mio libro pubblicato nel gennaio 2019, che ha lo scopo di spiegare ad un vasto pubblico la correlazione esistente tra agenti inquinanti e danno alla salute<sup>2</sup>. Ci si potrà rendere conto della gravità del momento storico che ci troviamo a vivere.

Il nostro mondo civilizzato e in pieno benessere economico dovrebbe garantirci una condizione di vita ideale per poter vivere in buono stato di salute, tuttavia alcune domande sorgono spontanee:

- ✓ Perché ci ammaliano di più?
- ✓ Perché viviamo più a lungo ma si registra un progressivo aumento delle malattie cronico-degenerative, in particolare della patologia tumorale?

Nei paesi industrializzati, ma in quest'ultimo periodo anche nei paesi in via di sviluppo, l'impatto delle nuove tecnologie e delle scelte industriali stanno modificando gli stili di vita, con conseguente alterazione del rapporto tra l'uomo e l'ambiente. Tale alterazione si traduce in un aumento delle malattie, in particolare quelle cronico-degenerative sostenute dallo stress ossidativo. Sebbene l'organismo possieda un complesso sistema di omeostasi redox (ossido-riduttivo), a volte questo potrebbe non essere sufficiente perché compromesso dagli inquinanti. A risentirne in maniera particolare è il mitocondrio.

Negli ultimi decenni, l'ambiente in cui viviamo è cambiato ma la genetica non è mutata: per osservare modificazioni a carico dei geni ci vogliono moltissimi anni, per la precisione decine di migliaia. I nostri geni, che erano ben integrati con l'ambiente fino a qualche decennio fa, attualmente potrebbero non "reggere l'impatto" con gli inquinanti esistenti. A pagare il prezzo più alto saranno gli individui più sensibili: bambini e anziani.

Sappiamo che solo lo 0,1% delle sequenze del nostro DNA rappresenta la variabilità individuale; questo è evidenziabile grazie alle diverse forme di variabilità nucleotidica, in particolare ai polimorfismi a singolo nucleotide. Tali variazioni costituiscono il fingerprint genetico individuale, che può aiutare a predire come un soggetto risponderà ai fattori ambientali: inquinanti, microrganismi patogeni e non, e anche ai farmaci. Poiché il gene si esprime in rapporto ai fattori ambientali interni ed esterni, sono sufficienti piccole modificazioni per causare cambiamenti epigenetici capaci di indurre l'insorgenza di patologie nel lungo termine.

L'ambiente influenza l'espressione genica, pertanto le modifiche che rapidamente si susseguono a livello ambientale stanno dettando le regole anche alla scienza. Se fino a qualche decennio fa si parlava solo di *mutagenesi chimica*, oggi è indispensabile, ai fini del progresso scientifico e della ricerca, parlare di *mutagenesi ambientale*. L'informazione genetica si esprime attraverso la sintesi proteica e i processi di riparazione fanno sì che possa mantenere la sua attività senza variazioni; con la replicazione, tale informazione può essere trasmessa alle generazioni successive. Purtroppo, tutto questo oggi non è più garantito: l'inquinamento ha cambiato le regole del gioco!

Alla base del danno delle strutture cellulari c'è soprattutto lo stress ossidativo indotto dagli inquinanti. Le strutture che ne risentono maggiormente sono le seguenti: membrana citoplasmatica,

---

<sup>1</sup> <https://www.minervamedica.it/it/volumi/specialita-mediche/igiene/scheda.php?cod=L10091>

<sup>2</sup> <https://www.minervamedica.it/it/volumi/testi-di-cultura-generale/testi-di-cultura-generale/scheda.php?cod=L10127>

RNA e DNA. Va evidenziato che sulla membrana citoplasmatica sono presenti innumerevoli recettori necessari al “dialogo” con altre cellule.

Assumono importanza, ai fini della comprensione dei meccanismi epigenetici come ad esempio la metilazione, il bioaccumulo degli inquinanti, il ciclo della metionina e la genetica. L’epigenetica sta acquisendo sempre più importanza, al punto che oggi non è più considerata una parte della genetica ma una branca a sé.

La considerazione finale è la seguente: è urgente trovare le soluzioni. Uso il plurale perché non sarà sufficiente una sola soluzione per abbattere (o perlomeno cercare di diminuire) il tasso di inquinamento ed arginare l’aumento esponenziale delle malattie al quale stiamo assistendo. Una soluzione sicuramente arriverà dalla Fisica quando si capirà l’importanza delle reazioni nucleari deboli. È fondamentale un approccio interdisciplinare che veda coinvolte più figure professionali.

Ritengo che le iniziative editoriali siano adeguate al momento storico, perché stiamo vivendo appieno la problematica dell’inquinamento ambientale. Nel corso dei vari capitoli si prendono in considerazione gli inquinanti più importanti che ritroviamo nell’aria, nel suolo e nell’acqua; particolare attenzione sarà rivolta all’inquinamento della catena alimentare. Inoltre, sarà fatta una disamina delle normative per poter determinare l’adeguatezza della legislazione e della conseguente tutela del consumatore, che in ultima analisi è il cittadino detentore del diritto, a cura dell’avvocato Giuseppe Proietti (coautore).

La trattazione di questi argomenti ci offre spunti anche per riflessioni che esulano dal solo ambito tecnico-scientifico e che consentono di approfondire aspetti etici e morali. Per poter affrontare la trattazione delle problematiche ambientali, una valida base di partenza non poteva essere che l’enciclica di Sua Santità Papa Francesco *Laudato si’*. Tra le righe si materializza un messaggio equilibrato e aggraziato, che è un invito a ipotizzare una qualche forma intelligente di decrescita. Sua Santità, meglio di qualsiasi cultore delle scienze mediche, riesce ad esprimere concetti scientifici che sfuggono ai più. La persona che, a mio avviso, meglio di tutti riesce a interpretare il pensiero di Papa Francesco è il Teologo Bruno Forte, che nell’aprile 2016 nel suo intervento al III *Congresso Nazionale di Patologia Ambientale Città di Sulmona*<sup>3</sup> ha sottolineato i passaggi più significativi dell’Enciclica, la cui interpretazione è fondamentale per una maggior presa di coscienza sulle problematiche ambientali. Un convegno nazionale che è stato possibile realizzare grazie al contributo di S.E. Mons. Angelo Spina, già vescovo di Sulmona-Valva e ora Arcivescovo di Ancona-Osimo. Questo a dimostrazione di come la Chiesa sia sensibile nei confronti delle problematiche ambientali.

Il titolo dell’Enciclica di Papa Francesco *Laudato si’* è ispirato a San Francesco e al suo *Cantico delle Creature*, quasi a voler indicare nel Santo di Assisi l’esempio altissimo e concreto della possibilità di un rapporto armonico e fecondo fra l’uomo e il creato. Il sottotitolo, dedicato alla “cura della casa comune”, esplicita concettualmente l’oggetto di questo importante intervento magisteriale. Lo sguardo del Papa “venuto dalla fine del mondo” vuole dunque situarsi in piena sintonia con quello del Santo di cui porta il nome, per riconoscere nella terra su cui posiamo i piedi “una sorella, con la quale condividiamo l’esistenza, e una madre bella che ci accoglie tra le sue braccia”. “Sorella terra” osserva Papa Francesco, “protesta per il male che le provochiamo, a causa dell’uso irresponsabile e dell’abuso dei beni che Dio ha posto in Lei. Siamo cresciuti pensando che eravamo suoi proprietari e dominatori, autorizzati a saccheggiarla”.

L’allarme è lanciato, quindi non possiamo tirarci indietro di fronte ad esso: niente di questo mondo ci può risultare indifferente se esso è la nostra “casa comune”! Ed è per questo che l’Enciclica è rivolta a tutti e non solo ai membri della Chiesa, accomunati come dovremmo essere da una stessa preoccupazione e da una medesima responsabilità di fronte al mondo in cui viviamo. Non possiamo rimanere indifferenti a questo forte richiamo al senso della responsabilità. Papa Francesco si rifà al magistero dei suoi immediati predecessori, che hanno costantemente sottolineato questa responsabilità, e in particolare al Patriarca Ecumenico Bartolomeo che “ha richiamato l’attenzione

---

<sup>3</sup> Il congresso ha avuto il seguente tema: “Progresso scientifico, senso morale ed impegno etico per una nuova concezione del rapporto fra uomo e ambiente alla luce dell’enciclica LAUDATO SÌ”.

sulle radici etiche e spirituali dei problemi ambientali, che ci invitano a cercare soluzioni non solo nella tecnica, ma anche in un cambiamento dell'essere umano”.

Il valore universale ed ecumenico dell'Enciclica è chiaro sin dalle sue prime battute e si radica nell'ispirazione connessa alla figura del Santo di Assisi: “...se ci accostiamo alla natura e all'ambiente senza apertura allo stupore e alla meraviglia, se non parliamo più il linguaggio della fraternità e della bellezza nella nostra relazione con il mondo, i nostri atteggiamenti saranno quelli del dominatore, del consumatore o del mero sfruttatore delle risorse naturali, incapace di porre un limite ai suoi interessi immediati”. La posta in gioco è il futuro di tutti, anche se il Papa insiste su coloro che più di altri pagano il prezzo della crisi ecologica: i poveri. È anche in loro nome, oltre che a loro favore, che intende parlare.

### ***I vari aspetti della crisi ecologica***

È estremamente importante considerare che, dal punto di vista scientifico, l'Enciclica muove dall'esame dei vari aspetti dell'attuale crisi ecologica, spaziando dai problemi dell'inquinamento, connessi al divario fra i velocissimi tempi della tecnologia e quelli lenti della biologia, ai conseguenti cambiamenti climatici dagli effetti spesso devastanti, fino al pericoloso diffondersi della “cultura dello scarto”. Trasformazioni che prima avvenivano in milioni di anni possono ora avvenire (per lo squilibrio indotto) in poche decine di anni e le conseguenti variazioni per gli equilibri umani e sociali corrisponderanno a un'accelerazione di milioni di anni di storia...

I tempi biologici e i tempi storici seguono ritmi diversi. I limiti delle risorse, i limiti di resistenza del nostro pianeta e della sua atmosfera indicano chiaramente che quanto più acceleriamo il flusso di energia e di materia attraverso il sistema Terra, tanto più accorciamo il tempo reale a disposizione della nostra specie. S'inseriscono in questo quadro le urgenze maggiori che sono andate profilandosi sul pianeta, in primis la questione dell'acqua, bene primario di cui molte persone non hanno nessuna o scarsa disponibilità. Il bene acqua è trasformato in merce soggetta alle leggi del mercato, fino a negare ad alcuni lo stesso diritto alla vita radicato nella inalienabile dignità della persona umana. Si provocano così ferite spesso irreparabili alla biodiversità, con la conseguente perdita di risorse estremamente importanti: il deterioramento della qualità della vita umana e la degradazione sociale connessi ai danni ambientali.

### ***L'antropocentrismo biblico e il suo possibile fraintendimento***

A partire dalla panoramica tracciata, nel secondo capitolo dell'Enciclica Papa Francesco riprende alcune argomentazioni che scaturiscono dalla tradizione giudeo-cristiana. Lo fa con grande rispetto delle posizioni di tutti: “Se teniamo conto della complessità della crisi ecologica e delle sue molteplici cause, dovremmo riconoscere che le soluzioni non possono venire da un unico modo di interpretare e trasformare la realtà. È necessario ricorrere anche alle diverse ricchezze culturali dei popoli, all'arte e alla poesia, alla vita interiore e alla spiritualità. Inoltre, la Chiesa Cattolica è aperta al dialogo con il pensiero filosofico e ciò le permette di produrre varie sintesi tra fede e ragione”. Papa Francesco ricorda che i testi biblici, letti “nel loro contesto, con una giusta ermeneutica, (...) ci invitano a coltivare e custodire il giardino del mondo (cfr. Gen. 2,15). Mentre “coltivare” significa arare o lavorare un terreno, “custodire” vuol dire proteggere, curare, preservare, conservare, vigilare. Ciò implica una relazione di reciprocità responsabile tra essere umano e natura”.

### ***Dialogo e corresponsabilità in vista di un'ecologia integrale***

Il quarto capitolo dell'Enciclica è dedicato alla proposta di una “ecologia integrale” che, nelle sue diverse dimensioni, sappia integrare il posto specifico che l'essere umano occupa in questo mondo e le sue relazioni con la realtà che lo circonda. Partendo dal principio che “tutto è connesso”, se ne deduce che la natura non può essere considerata “come qualcosa di separato da noi o come una mera

cornice della nostra vita. Siamo inclusi in essa, siamo parte di essa e ne siamo compenetrati. Le ragioni per le quali un luogo viene inquinato richiedono un'analisi del funzionamento della società, della sua economia, del suo comportamento, dei suoi modi di comprendere la realtà". È necessario, perciò, cercare soluzioni integrali "che considerino le interazioni dei sistemi naturali tra loro e con i sistemi sociali. Non ci sono due crisi separate, una ambientale e un'altra sociale, bensì una sola e complessa crisi socio-ambientale. Le direttrici per la soluzione richiedono un approccio integrale per combattere la povertà, per restituire la dignità agli esclusi e nello stesso tempo per prendersi cura della natura". Ne consegue l'inseparabilità dell'ecologia ambientale, economica e sociale dall'ecologia culturale, che investe le mentalità e richiede il rispetto, oltre che della natura, del patrimonio storico, artistico e culturale di una comunità o di un popolo, spesso ugualmente minacciato, e dell'ecologia della vita quotidiana, che coinvolge ogni abitante del pianeta nelle sue abitudini e nei suoi comportamenti.

Il dialogo da promuovere è anzitutto quello sull'ambiente nell'ambito politico internazionale, finalizzato allo sviluppo di nuove politiche nazionali e locali, per andare al dialogo come metodo inseparabile dalla trasparenza nei processi decisionali, a quello fra politica ed economia in vista della promozione dell'umano, fino al dialogo fra religioni e scienze nel servizio alla causa ecologica. Il presupposto di queste diverse forme di dialogo è il "concepire il pianeta come patria e l'umanità come popolo che abita una casa comune (...). L'interdipendenza ci obbliga a pensare a un solo mondo, ad un progetto comune", specialmente per favorire la *transizione energetica* e l'opzione condivisa per le energie rinnovabili.

In proposito, Papa Francesco non esita a denunciare come in questo campo "i negoziati internazionali non possono avanzare in maniera significativa a causa delle posizioni dei Paesi che privilegiano i propri interessi nazionali rispetto al bene comune globale", e manifesta ancora una volta la sua preoccupazione per i popoli e le categorie più deboli del pianeta. "La grandezza politica, osserva il Papa, si mostra quando, in momenti difficili, si opera sulla base di grandi principi e pensando al bene comune a lungo termine". La responsabilità verso l'ambiente e le generazioni presenti e future deve coniugarsi alla lungimiranza, alla capacità di fare talvolta anche passi indietro o di rallentare ritmi eccessivi, alla scelta della sobrietà come valore inseparabile dalla solidarietà. È nella proposta e nell'esercizio di queste prassi che le religioni possono avere un ruolo fondamentale nel superamento della crisi ecologica mondiale.

### ***L'educazione ad un'etica e ad una spiritualità ecologiche***

Il sesto e ultimo capitolo dell'Enciclica è intitolato "educazione e spiritualità ecologica", muove dal bisogno di cambiamento che l'umanità non può non avvertire alla luce delle sfide e della posta in gioco rappresentate dalla salvaguardia del creato. Occorre anzitutto puntare su un altro stile di vita, educando all'alleanza tra l'umanità e l'ambiente, stimolando a quella che possiamo chiamare la "conversione ecologica". La sfida ambientale si congiunge a quella educativa, fondata sulle possibilità dell'essere umano di crescere nella consapevolezza delle proprie responsabilità e di agire in maniera ecologicamente sostenibile e solidale, anzitutto nell'ambito della famiglia. La spiritualità cristiana propone una crescita nella sobrietà e una capacità di godere con poco: è un ritorno alla semplicità che ci permette di fermarci a gustare le piccole cose. Tale spiritualità è fortemente nutrita dalla partecipazione agli eventi sacramentali ed in particolare all'eucaristia, che "è fonte di luce e di motivazione per le nostre preoccupazioni per l'ambiente e ci orienta ad essere custodi di tutto il creato".

L'Enciclica si conclude con testi di contemplazione semplice e profonda: Papa Francesco propone due preghiere, l'una offerta a tutti i credenti, la seconda specificamente ai cristiani. Emerge ancora una volta la *sensibilità dialogica* di questo Papa, che ha scritto le pagine di *Laudato si'* con costante attenzione all'altro, tanto all'esperto di questioni ambientali quanto a ogni persona desiderosa del bene comune, tanto al credente non cristiano quanto al discepolo di Cristo Gesù. Un aspetto particolarmente rilevante dell'Enciclica, poi, è il suo aver dato voce alla collegialità: numerosi sono i documenti di interi episcopati citati anche per lunghi sviluppi nel testo, voce di popoli e di situazioni

che nei diversi continenti fanno avvertire l'urgenza di una conversione ecologica che coinvolga l'intero "villaggio globale". Rilevante è la citazione di autentici profeti dell'epoca moderna, spesso inascoltati o emarginati, come il grande gesuita, filosofo, antropologo e teologo Pierre Teilhard de Chardin, o il pensatore italo-tedesco Romano Guardini, o il filosofo protestante Paul Ricoeur. Un'Enciclica per i cattolici, certo, ma in grado di parlare veramente a tutti, perché la nostra casa comune riguarda ogni essere umano e nessuno può chiamarsi fuori dalla responsabilità verso di essa. Peraltro, la rilevanza e l'accuratezza dell'analisi da cui il testo muove, la forza della denuncia anche politica che esso propone, il rigore delle motivazioni date alle proposte avanzate, sia razionali che propriamente teologico-spirituali, le implicanze esistenziali che vengono suggerite fanno di questa Enciclica un dono e una provocazione all'umanità intera, dono e provocazione a cui sembra nessuno potrà moralmente sottrarsi. Come il Santo di cui porta il nome, Papa Francesco in queste pagine ha saputo dar voce alla famiglia umana e a ciascuno dei suoi membri, invitando tutti ad unirsi, non solo con le parole ma anche e soprattutto con la vita, al *Cantico delle Creature* del poverello d'Assisi, autentico fratello universale.

Riporto qualche passaggio estrapolato dai testi summenzionati.

### *Epigenetica*

Con il termine epigenetica ci si riferisce ai cambiamenti che influenzano il fenotipo senza l'alterazione del genotipo. Un segnale epigenetico è una variazione ereditabile della sua attività, senza che ci sia l'alterazione della sequenza nucleotidica del gene. L'epigenetica studia le modifiche fenotipiche ereditabili nell'espressione del gene a livello cellulare: fenotipo cellulare determinato da meccanismi diversi dalla variazione della sequenza genomica, cioè lo *studio dei meccanismi molecolari attraverso i quali l'ambiente altera il grado di attività dei geni*.

Arthur Riggs ne ha dato la seguente definizione: "... l'epigenetica è lo studio dei cambiamenti mitotici e meiotici ereditabili che non possono essere spiegati tramite modifiche della sequenza di DNA".

Tali mutazioni sono dette *epimutazioni*, permangono per il resto della vita della cellula e possono essere trasmesse alle generazioni successive tramite le divisioni cellulari, senza variazione delle sequenze di DNA. Sono fattori "non-genomici" che determinano una diversa espressione dei geni. Sui fenomeni epigenetici si fonda la gran parte dei processi di differenziamento cellulare. Storicamente, il termine epigenetica è stato usato per descrivere eventi che non possono essere spiegati con i principi della genetica.

Conrad Waddington coniò il termine *epigenetics*, ovvero "the branch of biology which studies the causal interactions between genes and their products, which bring the phenotype into being" (Waddington, 1942), che tradotto significa: "il ramo della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e i loro prodotti, che portano al fenotipo".

Affinché i geni possano *esprimersi* è necessario che in zone specifiche si formi un complesso di trascrizione fra le proteine segnale e il DNA; l'espressione dei vari geni può dipendere dall'influenza di vari fattori ambientali. I fattori epigenetici, oltre a regolare l'espressione qualitativa e quantitativa dei geni, regolano anche la frequenza di mutazione, di ricombinazione e di riarrangiamento del genoma. In questi casi è importante il ruolo dei trasposoni, dei retroposoni e degli elitroni, trasposoni che nello "spostamento" possono "portarsi dietro" frammenti di DNA.

Fino a poco tempo fa si pensava che l'eredità epigenetica non fosse possibile, perché durante la spermatogenesi e l'oogenesi le marcature epigenetiche sono rimosse attraverso la riprogrammazione epigenetica e, anche se dovesse persistere qualche marcatura, essa verrebbe prontamente eliminata subito dopo la fecondazione attraverso una nuova riprogrammazione, garantendo così l'assenza di marcature trasmissibili alle generazioni successive. Purtroppo non è così, non tutte le marcature epigenetiche possono essere rimosse, soprattutto quelle indotte dai fattori ambientali, inquinanti compresi. È importante sottolineare che nella donna gli oociti si formano durante la vita fetale; in età

fertile un solo oocita al mese completerà la meiosi, ma se non viene fecondato dallo spermatozoo non compirà il processo di sviluppo e sarà eliminato (ciclo mestruale).

La maggior parte dei processi di differenziamento cellulare vengono influenzati dall'epigenetica. Inoltre, i cambiamenti epigeneticamente indotti sono ereditabili, dimostrando il nesso tra fattori ambientali e geni. Il genoma deve essere considerato un network in cui i geni sono tra loro collegati; lo sviluppo del feto è determinato dall'interazione tra il genoma fetale e l'ambiente, mentre quest'ultimo a sua volta è determinato dalla fisiologia materna e dalla placenta. L'interazione tra il genoma e l'ambiente determina il rischio di patologia postnatale, l'aumento delle patologie correlate all'inquinamento (con maggior incremento nel primo anno di vita), le patologie degenerative, metaboliche (obesità, diabete di tipo 2), le immunomediate (allergie, malattie autoimmuni), del neurosviluppo e le neurodegenerative (autismo, ADHD, malattia di Alzheimer). Nei bambini i fattori di rischio ambientale possono contribuire a più del 33% del carico di malattia e quasi la metà interessa i bambini sotto i cinque anni. Pertanto: esposizione precoce = maggiore danno.

L'immissione in ambiente di molecole ad azione mimetica, metalli pesanti etc., può creare problemi allo sviluppo neuro-endocrino dell'embrione, del feto e del bambino. Ciò è cosa nota e confermata da una moltitudine di studi scientifici. L'imprinting genomico è comunque una eredità biologica che differisce da quella genetica, e non possiamo non tenerne conto. Ne è un esempio il cromosoma X che è un cromosoma grande e con molti geni: diverse patologie sono correlate a esso, comprese quelle del neurosviluppo. Le mutazioni correlate al sesso sono un modello caratteristico di ereditarietà soprattutto per le mutazioni recessive, ovvero quelle che causano un problema solo se entrambi gli alleli sono anomali o se la mutazione è legata al cromosoma X. I maschi, poiché ereditano un solo cromosoma X, sono più a rischio perché una mutazione recessiva non è controbilanciata dall'altro cromosoma X, per questo motivo i maschi si ammalano di più.

I geni sono strutture molto stabili e statiche per poter fare qualcosa da soli; risentono delle influenze esterne, in questo caso intendo stimolazioni provenienti dal citoplasma. In altre parole, i geni hanno la tendenza a reagire piuttosto che ad agire.

### ***EPIGENETICA E FETAL PROGRAMMING***

Il feto condivide con la madre l'esposizione ai rischi ambientali, in questo caso è l'ambiente uterino.

*Nell'utero la capacità di metabolizzare gli inquinanti è minore, così come nei primi anni di vita.*

È stato ipotizzato un ruolo patogenetico dei meccanismi del **fetal programming** (disregolazione epigenetica precoce).

Sono importanti le finestre di suscettibilità (fasi in cui l'organismo è più sensibile, perché c'è una maggior crescita), in particolare per il sistema nervoso centrale che si sviluppa per lo più nei primi due anni di vita (*le sinapsi si formano anche dopo questo periodo*).



## ***Influenza dell'ambiente sui geni soggetti a imprinting e silenziamento genico***

Per approfondire e meglio comprendere alcuni misteri della genetica, è utile affrontare il concetto della simmetria dell'eredità. La genetica ci ha insegnato che i due genitori trasmettono un complemento genetico separato, ma equivalente. Questo perché l'eredità è simmetrica. Quello che sembra una violazione delle ferree regole mendeliane, ovvero la differenza tra mulo e bardotto, è in realtà un effetto epigenetico transgenerazionale conosciuto con il nome di *imprinting genomico*. Nella storia della genetica il mulo è, forse, il primo caso che ci legittima al dubbio e che ci autorizza a pensare che c'è qualcosa di asimmetrico, cromosoma Y a parte, nell'eredità trasmessa dai genitori. Tale asimmetria è stata definita "effetto del genitore di origine", che si palesa in maniera evidente nel mulo che è un ibrido.

La metilazione ha un ruolo importantissimo nell'imprinting genomico. I geni sottoposti ad imprinting non vengono completamente demetilati nel secondo processo di riprogrammazione epigenetica, perché intervengono altri processi epigenetici che lo impediscono. Quando si impianta l'embrione i geni che sono stati sottoposti ad imprinting hanno già il loro modello di espressione. A volte può capitare che la metilazione non blocca l'espressione del gene, ma la esalta.

Generalmente, i geni interessati dall'imprinting sono quelli ereditati dalla madre espressi per lo più nella placenta; quelli interessati dall'imprinting paterno sembrano essere coinvolti maggiormente nello sviluppo dell'embrione. Nel caso venissero meno le marcature dell'imprinting materno, la placenta avrà una minore capacità di svilupparsi e si assisterà ad una crescita fetale maggiore. Al contrario, se si perdono le marcature paterne il feto sarà piccolo e la placenta grande.

I geni soggetti ad imprinting hanno un ruolo importante nel coordinare lo sviluppo del feto perché, essendo presente un solo allele, la loro espressione è altamente vulnerabile agli errori molecolari. Questo succede perché non ci può essere compensazione. Le conseguenze della mancata compensazione di questi "guai" epigenetici sono disastrose, perché avvengono in una fase precoce dello sviluppo; inoltre, questo errore può essere trasmesso per l'effetto transgenerazionale dell'imprinting. Per questo motivo attualmente si presta sempre più attenzione agli effetti degli inquinanti ambientali, per la loro influenza sia sui processi epigenetici che sull'imprinting genomico.

## ***Meccanismi molecolari epigenetici***

La metilazione è fondamentale anche nei microrganismi come i batteri che, insieme ai virus, sono stati nostri compagni nel "viaggio evolutivo". Fino alla metà del secolo scorso si pensava che l'eredità negli organismi superiori seguisse i principi darwiniani, cioè che le mutazioni avvenissero casualmente e apportassero vantaggi al fenotipo; gli organismi portatori di dette mutazioni sono quelli selezionati dall'ambiente che diventano membri dominanti. Alcuni pensavano che i batteri, piuttosto che modificarsi per opera di mutazioni casuali, si adattassero in qualche modo all'ambiente trasmettendo questo "adattamento" alla progenie. Correnti di pensiero diverse.

Una sosteneva la teoria genica o del pre-adattamento, vale a dire che in una popolazione batterica le mutazioni avvengono spontaneamente, dopo di che l'ambiente agisce selezionando il mutante resistente. L'altra sosteneva la teoria adattativa o del post-adattamento.

La prima ipotesi, la cosiddetta visione Lamarckiana, si è rivelata quella corretta. Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) può essere considerato "l'intuitore" del concetto di epigenetica; anche Darwin (1809- 1882) in punto di morte gli dette ragione.

Si dovette aspettare qualche secolo perché la McClintock parlasse, nell'ambito della biologia molecolare, di "mobilità" dei geni. I ragionamenti scientifici della McClintock furono portati avanti da James A. Shapiro, che nel 1968 pubblicò la tesi *The Structure of the Galactose Operon in Escherichia coli K12*. In questo lavoro, per la prima volta si ipotizzò la presenza di elementi trasponibili nei batteri. Nel 1984 Shapiro pubblicò il primo lavoro che riguardava quello che oggi chiamiamo "mutazione adattativa", dimostrando di aver scoperto che lo stress selettivo aumenta la frequenza delle fusioni (Mu-mediated fusions). Nel 1989 dimostrò che l'attivazione della replicazione Mu e la trasposizione sono spazialmente organizzate nelle colonie batteriche. Il suo testamento

scientifico è 'Evolution: A View from the 21st Century', fonte inesauribile di conoscenza nella quale Shapiro afferma: "...scoprire i meccanismi molecolari con cui gli organismi viventi modificano il loro genoma è il risultato più importante del XX secolo per la biologia molecolare".

Dopo milioni di anni di coevoluzione con i microrganismi, con l'uso indiscriminato degli antibiotici e con l'esposizione agli inquinanti, probabilmente abbiamo alterato un delicato equilibrio che si era instaurato tra uomo e microrganismi. Per avere un'idea della gravità del danno indotto dagli inquinanti, ad esempio, riporto quanto rilevato recentemente da Skinner: "(...) gli effetti epigenetici correlati a fenomeni di epimutazione, indotti dal DDT e dalla vinclozolina, sono trasmessi fino alla quinta generazione, perché è coinvolta la linea germinale".

### ***Major Histocompatibility Complex (MHC)***

La capacità di difesa del nostro sistema immunitario nei confronti dei microrganismi patogeni, è legata a specifici geni localizzati in una particolare regione chiamata Major Histocompatibility Complex (MHC). Nell'uomo il Major Histocompatibility Complex si chiama Human Leucocyte Antigen (HLA) ed è suddiviso in HLA-A, HLA -B e HLA -C che specificano la Classe I, mentre i geni HLA-D specificano la Classe II. Lo HLA è fondamentale per le difese immunitarie. Tali geni sono caratterizzati da centinaia di varianti alleliche, questa regione, codificante le molecole HLA, è la più polimorfica del genoma umano. Questa proprietà è associata alla capacità di resistenza nei confronti delle malattie autoimmuni. Nell'uomo, le molecole di classe I (MHC I) sono espresse sulla membrana della maggior parte delle cellule nucleate ed hanno l'importante funzione di riconoscere il recettore dei linfociti T (TCR). I neuroni, i globuli rossi e alcune cellule della linea germinale non hanno queste molecole. Un qualsiasi "squilibrio" di queste componenti può compromettere la capacità di resistenza nei confronti dei patogeni e portare a sviluppare malattie autoimmuni.

Lo studio di questa regione del genoma è stato importante per comprendere l'evoluzione degli organismi viventi e il differenziamento delle razze. Grazie a tale diversità è stato possibile ipotizzare un modello di co-evoluzione dei vertebrati, uomo compreso, con i microrganismi e con l'ambiente circostante. L'ipotesi è plausibile perché molti microrganismi, compresi i virus, nel corso dell'evoluzione hanno sviluppato meccanismi che hanno consentito l'interazione, dal punto di vista funzionale, con i meccanismi immunitari dell'organismo ospite (si sono adattati e/o difesi). Il polimorfismo di queste molecole è una conseguenza evolutiva in risposta alla elevata pressione selettiva ambientale.

Quanto appena esposto ci dovrebbe far capire molte cose riguardo il pleomorfismo e la reciproca interazione tra microrganismi e HLA. Forse aveva ragione il taciturno Antoine Béchamp che introdusse il concetto di pleomorfismo per affermare che i microrganismi possono cambiare. Questa teoria si contrappone a quella del più "protetto" e ambizioso Pasteur, che invece difendeva il monomorfismo. Ancora oggi è viva la discussione intorno alla querelle messa in piedi dai due scienziati. Per chi volesse approfondire, segnalo l'articolo Antoine Béchamp: *perce de la biologie. Oui ou non?* Da quanto fin qui esposto si comprende l'importanza dell'epigenetica nell'evoluzione, e l'importanza di non alterarla con gli inquinanti.

### ***Fetal programming e inquinamento***

Riprendendo il discorso sull'epigenetica e riepilogando, possiamo affermare che l'espressione genica può essere regolata da svariati fattori epigenetici. L'informazione epigenetica risiede nei cromosomi e l'espressione genica, che regola le funzioni cellulari e l'ambiente, ha un ruolo fondamentale in questa interazione. La maggior parte delle modificazioni epigenetiche viene



cancellata poco dopo il concepimento, ma non sappiamo quanto sia accurata e profonda questa operazione di “ripulitura”. La seconda fase di “ripulitura” e di riprogrammazione epigenetica inizia quando il feto è grande quanto un pisello. È questo il momento in cui le cellule germinali primordiali fanno la loro comparsa: si pensa che questa seconda fase di rimozione della metilazione sia abbastanza completa.

In una fase più avanzata i geni soggetti ad imprinting vengono rimetilati, soprattutto per stabilire i caratteri sessuali. È proprio in questa fase che gli “effetti ambientali” potrebbero determinare nuove epimutazioni nella linea germinale. Se i geni soggetti ad imprinting, come quelli coinvolti nella linea germinale, vanno incontro al fenomeno dell’epimutazione, se ne potrebbero osservare gli effetti nelle generazioni successive. Questi cambiamenti genetici transgenerazionali avvengono senza alterazioni del DNA, pertanto bisogna rivedere il concetto di evoluzione come il prodotto di mutazioni casuali che si hanno per il vantaggio riproduttivo e per la sopravvivenza.

Inquinanti, stress, alimenti e altri fattori ambientali possono indurre cambiamenti persistenti nel pool di modificazioni epigenetiche a carico dei cromosomi, alterando così il comportamento di cellule e tessuti (*fetal programming*). Alcuni di questi cambiamenti acquisiti possono essere ereditati e contribuire allo sviluppo di diverse patologie, che probabilmente sono correlate all’inquinamento.

Alcuni studi sugli animali dimostrano che i composti chimici usati in agricoltura possono indurre alterazioni epigenetiche, causare malattie e problemi della riproduzione; il tutto senza modifiche della sequenza del DNA. Se queste epimutazioni dovessero interessare le cellule della linea germinale, potrebbero essere trasmesse alle generazioni successive: ecco perché l’eredità epigenetica transgenerazionale è una realtà da non sottovalutare.

Sono molti i prodotti chimici trovati nel sangue fetale, a dimostrazione che il feto condivide l’esposizione materna ai rischi ambientali. I metalli tossici, i pesticidi e tantissimi altri prodotti chimici interferiscono anche con lo sviluppo cerebrale. Purtroppo, molti inquinanti non vengono studiati per la loro tossicità specifica, ma sarebbe importante e utile colmare questa carenza. Sappiamo che lo sviluppo del cervello avviene attraverso step complessi e coordinati, in questo processo vengono rispettate sequenze e posizionamenti specifici delle strutture cellulari; un danno in questa fase precoce dello sviluppo è irreversibile. Non ci sono molti studi che valutano i danni cerebrali secondari all’esposizione agli inquinanti ambientali.

Riassumendo, possiamo affermare che gli inquinanti chimici, compresi quelli che interessano la catena alimentare, possono avere effetti duraturi sullo sviluppo, sul metabolismo e sulla salute in generale. Effetti che possono interessare anche le generazioni successive. Si sta prestando attenzione alla capacità dei fattori ambientali nella modulazione, nella creazione e nel mantenimento delle modificazioni epigenetiche che sono in grado di influenzare l’espressione genica e il fenotipo. Assume importanza in questo senso il ciclo della metionina (uno degli argomenti trattati nei libri).

Maurizio Proietti

Presidente comitato scientifico ASSIS Pisa.

### **Testi di riferimento**

Proietti Giuseppe, Proietti Maurizio. **Le fabbriche delle malattie**. Edizioni Minerva Medica. Febbraio 2019 ISBN-13 978-88-7711-962-9.

Proietti Maurizio. **Inquinamento e malattie**. Autismo, permeabilità intestinale, celiachia, sensibilità chimica multipla. Edizioni Minerva Medica. Gennaio 2018. ISBN-13 978-88-7711-925-4.