

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

# PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SALUTE

## ALIMENTAZIONE E CANCRO LE DUE FACCE

Cibi che promuovono, cibi che proteggono

EPIGENETICA, LA NUOVA FRONTIERA

FREUD E GLI OMEGA 3

LA DIETA DELL'ANIMO

# SOMMARIO

PNEINEWS - n° 2 Anno 2010

www.sipnei.it

## EDITORIALE

### 3 IL SALUTO DEL NUOVO PRESIDENTE

David Lazzari

## DOSSIER

**4 EPIGENETICA, IL NUOVO PARADIGMA DELLA GENETICA** **Marcello Buiatti**  
Dai lavori di Waddington, a metà del Novecento, fino alle ricerche degli ultimi anni, è emersa una nuova visione del funzionamento del genoma, che non è più visto come un rigido programmatore della vita.

### 7 LA RIVOLUZIONE EPIGENETICA: OPPORTUNITÀ, VICOLI CIECHI E MISTIFICAZIONI

Francesco Bottaccioli

La ricerca in campo epigenetico è in crescita esponenziale, di cui il Progetto Epigenoma appare il coronamento. Si profila la crisi irreversibile del vecchio paradigma genetico deterministico, ma i rischi di fallimento e d' incomprensione non mancano.

## INTERVISTA con Michael Maes

### 9 FREUD E GLI OMEGA 3

Paola Emilia Cicerone

Lo psichiatra belga, che per primo individuò il ruolo centrale dell'infiammazione nella depressione, ci illustra i progressi della sua ricerca nel più vasto campo della psicocomatica.

## IL NETWORK UMANO

### 11 LA PREVENZIONE ALIMENTARE DEI TUMORI

Franco Berrino

Una sintesi delle evidenze scientifiche disponibili e indicazioni concrete per la prevenzione dei tumori che tutti gli operatori sanitari dovrebbero conoscere e diffondere.

## TEORETICA Riflessioni a tutto campo

### 14 LA DIETA DELL'ANIMO. FILOSOFIA E MEDICINA IN KANT

Massimiliano Biscuso

Il grande filosofo tedesco era molto aggiornato sulla medicina della sua epoca. Ha scritto saggi e articoli su questioni mediche e a lui si rivolgevano medici e scienziati. Egli stesso ha dovuto affrontare una grave menomazione mentale nell'ultima parte della vita.

## RECENSIONI

### 17 BAMBINI INQUINATI - PEDIATRIA CINESE - COMPLESSITÀ - FILOSOFIA PER LA MEDICINA - SALUTE MENTALE

A cura della Redazione

## NEWS

### 19 BREVI DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Andrea Delbarba

## SIPNEI

### 20 UNA MENTE DI GRUPPO RADICATA NEL TERRITORIO

Raffaella Cardone e Monica Mambelli

Come nasce e cresce una sezione di una associazione scientifica peculiare come la nostra.

## CALENDARIO

### 23 GLI EVENTI DEI PROSSIMI MESI



**PNEINEWS.** Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia.

#### Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac@iol.it

#### Hanno collaborato a questo numero

Franco Berrino, Massimiliano Biscuso, Marcello Buiatti, Raffaella Cardone, Paola Emilia Cicerone, Andrea Delbarba, David Lazzari, Monica Mambelli

#### Illustrazione di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

#### Impaginazione e grafica

Argento & China - Bologna

#### Stampa

Rocco Casaluci - Bologna

#### Registrazione

Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

#### Redazione

Via Lancisi, 31 - 00185 Roma

#### ABBONAMENTO E INFORMAZIONI

Il costo dell'abbonamento 2010 per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento è compreso nella quota annuale.

Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI

Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E

IBAN IT 90 B 03069 05077 100000000203

specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

Abbonamento elettronico per rivista in pdf 18 euro.

Per le modalità di abbonamento visita [www.sipnei.it](http://www.sipnei.it)

## Il saluto del nuovo presidente

David Lazzari - Presidente della SIPNEI

Carissimi Soci, il Consiglio Direttivo mi ha affidato l'incarico di Presidente della nostra Società. Considero questo un grande onore e cercherò di svolgere il mio mandato nel migliore dei modi.

Credo che la SIPNEI rappresenti un bene prezioso per diversi motivi: è una realtà di incontro e di collaborazione tra diverse discipline e professioni, approfondisce ed affronta tematiche innovative e fondamentali per una più appropriata visione della salute e della malattia, incarna una idea di scienza laica e libera da condizionamenti impropri, estranei ad una saggia e serena ricerca delle evidenze (parziali e provvisorie come è nel cammino della conoscenza). È proprio la cornice PNEI che ci mostra l'importanza di una integrazione dei saperi e degli interventi, che oggi non può più realisticamente avvenire in capo ad un'unica figura "titanica" ma richiede una diversa capacità di collaborazione tra diverse professioni. Tale collaborazione oggi risulta del tutto inadeguata e molto difficoltosa: ciò che serve è, da un lato, una condivisione dei saperi e, dall'altro, un riconoscimento delle diverse competenze professionali.

Con questa chiarezza la SIPNEI può diventare un importante terreno di divulgazione e di scambio di quelle conoscenze che ci possono consentire di avere un orizzonte comune, ma anche di integrazione delle specifiche competenze o di arricchimento delle stesse nell'ottica PNEI.

Il nuovo paradigma che la PNEI ci sta consegnando mette in luce le profonde interazioni che esistono a tutti i livelli nella persona e tra questa ed il contesto e interpella tutte le scienze e le professioni della salute in uno sforzo comune per far avanzare l'ottica "biopsicosociale" sia nella ricerca che nella pratica.

I problemi di salute che sempre di più affliggono il mondo occidentale – a cominciare dalle principali cause di morte, alle malattie croniche e legate allo stress ed all'ambiente - non sono affrontabili nell'ottica tradizionale che si rivela parziale e poco efficace e richiedono significativi cambiamenti culturali ed organizzativi.

La SIPNEI è una società giovane che sta crescendo in maniera significativa, ha tutte le potenzialità per svolgere un ruolo peculiare nel raggiungimento di questi obiettivi.

Sta a tutti noi far sì che questo diventi possibile.

Il primo requisito è mantenere il clima di amicizia, di serenità, di chiarezza e rispetto, che c'è sempre stato, affinché tutti possano sentire la nostra Società come una casa comune, accogliente per tutti e per ciascuno.

Nel ringraziare i Colleghi del Direttivo – a cominciare dal nostro Presidente onorario Francesco Bottaccioli - per la fiducia che mi hanno accordato e tutti i Soci per il sostegno e la collaborazione che vorranno darmi, desidero esprimere un augurio per la nostra Società: che possa continuare a svilupparsi senza snaturarsi, rimanere un luogo di ascolto e confronto aperto e diventare sempre più un punto di riferimento per la crescita culturale di chi si occupa dell'Essere Umano e della sua Salute.

Un sincero e cordiale saluto.



**David Lazzari è psicologo clinico e psicoterapeuta. Dirige il Servizio di Psicologia dell'Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni ed è professore a contratto di Psicologia Medica presso la Facoltà di Medicina dell'Università degli studi di Perugia.**



**È autore di numerose pubblicazioni su riviste italiane ed internazionali e di alcuni volumi, tra i quali "Mente & Salute" (F. Angeli 2007) e "La Bilancia dello Stress" (Liguori 2009).**

**Fondatore della Associazione Italiana di Psicologia Sanitaria ed Ospedaliera (PSISA), membro dell'Ufficio di Presidenza della Federazione Italiana delle Società Scientifiche di Psicologia (FISSP) e della American Psychological Association. Coordinatore della Sezione umbra della SIPNEI, fa parte del direttivo nazionale dal 2005.**

## NEL PROSSIMO NUMERO

**Ormoni e cervello, novità** di Francesco Bottaccioli - **Fisica e biologia** di Marcello Cini  
**Vaccini?** di Marina Risi e Roberto Polillo.

# Epigenetica, il nuovo paradigma della genetica

Marcello Buiatti - Ordinario di Genetica, Università di Firenze

**Dai lavori di Waddington, a metà del Novecento, fino alle ricerche degli ultimi anni, è emersa una nuova visione del funzionamento del genoma, che non è più visto come un rigido programmatore della vita.**

Il termine epigenetica (dal greco, “ sopra la genetica”) è stato coniato da Conrad Hal Waddington, un grande embriologo e genetista, negli anni cinquanta del secolo scorso: sta a indicare una disciplina che studia i meccanismi di controllo del funzionamento dei geni. Il DNA, infatti è una macromolecola del tutto inattiva se non è attivata da proteine apposite che ne inducono la trascrizione in RNA e i processi successivi a questa che portano alla traduzione in proteine dell'RNA stesso. Tutti i meccanismi di regolazione del funzionamento del DNA sono indotti dalla presenza di segnali molecolari, a loro volta attivati da altri segnali provenienti dall'interno delle cellule e dall'esterno. Questo implica che la epigenetica sia la disciplina che studia la interazione fra il DNA e le altre molecole che si trovano all'interno della cellula e in particolare quelle che recepiscono segnali dal contesto in cui si trovano cellule e organismi.



C. Waddington 1905-1975

Non a caso quindi Waddington chiese a gran voce la elaborazione di un “paradigma fenotipico” e cioè una teoria della vita che tenesse conto degli effetti “diretti ed indiretti dell'ambiente” sulla evoluzione previsti già da Charles Darwin e poi non più discussi dal neo-darwinismo e dalla biologia molecolare del Novecento. Waddington quindi andava controcorrente dato che non affidava al DNA il ruolo di “programma” dei cicli vitali degli organismi rigido e trasmissibile inalterato di generazione in generazione. Il paradigma genetico che Waddington voleva cambiare era quello descritto in modo mirabile da Monod nel suo famoso libro “Il caso e la necessità” in cui il DNA veniva, quasi misticamente, chiamato l’“invariante fondamentale”.

Waddington invece attribuiva al DNA implicitamente il ruolo di portatore di strumenti e cioè di informazioni e non di un programma. La sua visione è poi quella che sta trionfando nel terzo millennio.

**IL CONCETTO DI BASE È CHE GLI ORGANISMI E LE LORO VITE NON SONO AFFATTO PRE-DETERMINATI IN MODO NON MODIFICABILE DAL LORO GENOMA MA DERIVANO DA UNA INTERAZIONE CONTINUA E MUTEVOLE CON IL CONTESTO IN**

**CUI VIVONO NATURALMENTE ALL'INTERNO DELLO SPETTRO DI VARIABILITÀ CONSENTITO DAGLI STRUMENTI DI DNA (I GENI) CHE L'ORGANISMO POSSIEDE.**

Questa nuova concezione ha ovvi risvolti in molti campi della azione umana in quanto ci fa capire quanto sia importante lo studio degli effetti del contesto in cui viviamo sulla durata e la qualità della nostra vita e introduce il concetto stesso di interazione ai diversi livelli di organizzazione gerarchica dei sistemi viventi, dalla cellula all'organismo alla popolazione all'ecosistema, alla biosfera stessa.

In tutti questi livelli siamo infatti organizzati in reti di elementi comunicanti che cambiano continuamente con scambi di segnali. Il che comporta ovviamente il ritorno alla visione Darwiniana della “correlazione fra le parti” che implica che una singola modificazione può influenzare tutta una parte di una rete con effetti che si espandono tanto di più nella rete stessa quanto più alto è il numero di nodi legati a quello modificato. Questo a sua volta significa che bisogna stare sempre attenti agli effetti secondari, in parte non prevedibili, della modificazione di uno dei nodi, per evitare gli errori in cui si potrebbe incorrere se non si tenesse conto appunto della epigenetica e cioè della rete intensa di rapporti che quel nodo ha con gli altri.

## Regolazione quantitativa e ambiguità genetica

L'esistenza di meccanismi di regolazione è cosa nota da molto tempo e in particolare dalla prima scoperta della regolazione dei batteri avvenuta nei primi anni '60 del Novecento da parte di Jacob, Monod, e Lwoff. In realtà tutti i geni sono regolati dal punto di vista quantitativo in quanto il loro livello di espressione deve sempre essere coerente con la armonia metabolica di ogni cellula che deve cambiare in risposta ai cambiamenti esterni ma sempre in modo “concertato” Questo negli eucarioti è fondamentale per la differenziazione di cellule e tessuti ognuno dei quali deve produrre solo certe proteine e in quantità comprese in uno spettro abbastanza rigido. In questo, come negli altri casi che tratteremo, la regolazione da parte dei segnali che vengono dall'esterno deriva dal loro riconoscimento da parte di proteine trans-membrana che, alla ricezione del messaggio, modificano la propria forma diventando generalmente capaci di trasmettere radicali fosforici ad una proteina all'interno del citoplasma, che poi li trasferirà ad una serie di altre proteine formando

così una catena di trasduzione di segnale. Questa termina con un ultimo fattore di trascrizione (una proteina che si complessa solo con il promotore dei geni che devono essere trascritti in quella cellula in quel momento) che attiverà i geni posti a valle della sequenza del promotore stesso, che non è altro che la sequenza di DNA iniziatrice della sintesi di RNA sulla base dello stampo di DNA.

I sistemi invece che producono ambiguità a questo livello sono essenzialmente due.

Innanzitutto la sequenza di DNA può essere letta cominciando in più di un punto e finendo ugualmente in corrispondenza di basi diverse.

Il secondo livello di ambiguità sfrutta il fatto che i geni degli eucarioti sono “interrotti” nel senso che sono costituiti sia da sequenze codificanti, gli “esoni” che potranno essere tradotte in catene aminoacidiche, una o più delle quali forma una proteina, che sequenze non codificanti che vengono trascritte ma non tradotte. Una volta sintetizzato un RNA questo viene spezzettato e introni ed esoni si separano. Poi gli esoni vengono attaccati l’uno all’altro ma in sequenze diverse in modo da dare più di un RNA “maturo” per la traduzione e quindi più proteine finali. C’è poi ancora possibilità di una ulteriore ambiguità anche dopo la sintesi delle catene polipeptidiche perché in particolare nel caso molto comune di proteine formate da più di una catena, gli assemblaggi possono dare risultati diversi con funzioni diverse (Fig. 1). Infine, ogni proteina non ha un solo “minimo” conformazionale ma quello che viene chiamato un “paesaggio” conformazionale con diversi minimi ognuno corrispondente ad una funzione.

Un esempio del livello che può raggiungere l’ambiguità è il gene DSCAM di *Drosophila*, che può produrre 38.000 diverse catene polipeptidi, naturalmente non tutte insieme, ma ognuna in risposta di una situazione specifica. Nel caso umano, praticamente tutti i nostri geni sono ambigui: infatti, mentre abbiamo, secondo le ultime stime, meno di ventimila geni, le proteine che si possono produrre sono dai quattro ai cinque milioni.

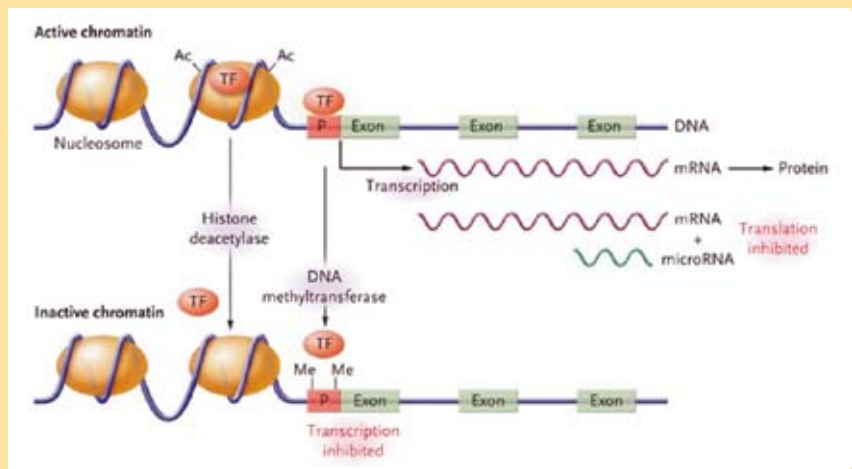
**TUTTO QUESTO DONA A NOI EUCARIOTI UNA CAPACITÀ DI ADATTAMENTO MOLTO ELEVATA PER CUI SI PUÒ BEN DIRE CHE UN EMBRIONE ALLO STADIO DI ZIGOTE HA DAVANTI A SÈ IL PAESAGGIO EPIGENETICO INDICATO DA WADDINGTON E SEGUIRÀ UNO DEI TANTISSIMI PERCORSI DI VITA POSSIBILI, NATURALMENTE ENTRO LO SPETTRO DELLA SPECIE CUI APPARTIENE. QUESTO PER DIRE IN TERMINI PIÙ SEMPLICI CHE SE UN ESSERE UMANO NON HA UN GENE CHE GLI PERMETTA DI AVERE UN COLLO LUNGO COME UNA GIRAFFA, IL COLLO LUNGO NON FARÀ PARTE DI UN SUO POSSIBILE PERCORSO DI VITA.**

I meccanismi epigenetici di cui ho detto quindi non sono ereditari in quanto tali nel senso che sono presenti più o meno in tutti gli eucarioti e definiscono quindi semmai l’attrattore in cui si muoveranno gli individui, parallelo a quello definito dai geni ma non ricostruibile solo sulla base delle sequenze del DNA.

Ci sono poi processi epigenetici che si possono chiamare semi-permanenti e, come si diceva prima, possono essere trasmessi alla progenie che hanno a che fare con la modificazione, indotta da segnali, della conformazione non solo del DNA ma anche dell’insieme di DNA e proteine (gli istoni) che costituiscono l’unità fondamentale dei cromosomi e cioè il cosiddetto nucleosoma.

Per dirla in modo semplice, il DNA è come una catena di “perline” che si avvolge su sé stessa più volte compattando così i cromosomi che negli eucarioti devono essere tutti contenuti nel nucleo. Queste perline sono appunto i nucleosomi costituiti da un ottamero proteico di istoni, il DNA che vi si avvolge attorno e dal DNA “linker” che separa un nucleosoma dall’altro con una struttura in cui entrano un altro istone, proteine acide di tipo diverso, sali minerali ecc. Ora, perché avvenga la trascrizione è necessario che il DNA si liberi dagli istoni e che, una volta libero, sia accessibile alla RNA polimerasi, l’enzima che lo copia in RNA, e a tutto il complesso di proteine che aiuta l’inizio di trascrizione.

La liberazione dagli istoni dipende da una serie di enzimi che aggiungono o tolgono al nucleosoma piccole molecole (metili, acetili, radicali fosforici, ed altro) In particolare la metilazione degli istoni blocca la trascrizione così come la de-acetilazione, mentre l’aggiunta di radicali acetilici aiuta lo sbloccaggio del processo che viene detto di “rimodellamento” dei



### MECCANISMI DI REGOLAZIONE EPIGENETICA.

Nella parte superiore viene mostrata l’attivazione del DNA consentita dall’acetilazione (Ac) degli istoni. Il DNA viene trascritto in RNA messaggero e poi tradotto in proteine. Questa traduzione può essere inibita da microRNA che si legano agli mRNA bloccandoli. Ma la macchina genetica può essere silenziata anche da enzimi che rimuovono i gruppi acetilici (deacetilano) o che aggiungono gruppi metilici in sequenze chiave impedendo l’attivazione del gene da parte dei fattori di trascrizione (TF).

nucleosomi. L'altro fattore importante è naturalmente la conformazione locale del DNA.

Nonostante che sia ancora scritto su molti libri di testo infatti, il DNA non assume la forma scoperta nel 1953 da Francis Crick e James Watson sempre ma quasi soltanto se è cristallizzato e quindi raramente in vivo. Anche il DNA cioè ha un suo paesaggio conformazionale e la conformazione assunta in un dato momento dipende dalla sequenza locale del DNA stesso, dalla presenza/assenza di ioni e radicali di diverso tipo e, naturalmente dai segnali che arrivano dal contesto. Ad esempio, il DNA metilato non viene trascritto e la metilazione si propaga di divisione cellulare in divisione cellulare perché alla replicazione di un DNA metilato una elica sarà metilata e un'altra (quella nuova) non lo sarà ma poi interviene un enzima, la metil-transferasi, che riconosce la non metilazione di una emielica e la metila. Questo processo si può ripetere per moltissime generazioni cellulari anche nella linea germinale e può quindi essere trasmesso alla progenie. Questo e i processi epigenetici in genere vengono più facilmente ereditati nel caso della piante, perché, in queste, la linea germinale non è completamente separata dal soma, ma lo sono anche negli animali come si capisce mano a mano che si amplia lo spettro delle nostre conoscenze.

Negli animali le cause della metilazione possono essere molteplici e, almeno nei mammiferi possono derivare anche dalle comunicazioni interindividuale non di materia ma di comportamenti. Non solo: recentemente si è scoperto che sono in atto meccanismi di regolazione in risposta alle modificazioni del contesto che influiscono persino sulle frequenze di mutazioni e quindi direttamente sulle dinamiche evolutive. Infatti, nei batteri in condizioni di stress viene attivato dai segnali esterni un gene, il gene RPOS, che a sua volta attiva altri geni mutatori presenti nel batterio e quindi innalza bruscamente la frequenza di mutazioni che aumenta di conseguenza la probabilità che si verifichi una mutazione passibile di essere utile per la difesa dallo stress.

Qualcosa di simile avviene anche negli eucarioti, sia piante che animali, perché lo stress induce la attivazione degli elementi mobili (i "trasposoni"), sequenze che, se attive, saltano da un punto all'altro del genoma inducendo mutazioni per inserzione nelle sequenze in cui si inseriscono e, in certi casi, portandosi dietro altre sequenze.

Si produce così quello che viene chiamato "genome shuffling" ("rimescolamento genomico"). Il processo è epigenetico perché i trasposoni, che costituiscono ben il 45% del genoma umano, sono normalmente silenti perché costantemente metilati. Lo stress attiva enzimi de-metilanti provocando la mobilità degli elementi mobili.

**LA NUOVA VISIONE DELLA VITA, VISTA COME UN INSIEME DI RETI DI ELEMENTI, COMUNICANTI FRA DI LORO ENTRO I LIVELLI DI ORGANIZZAZIONE, FRA QUESTI E FRA I SISTEMI VIVENTI TUTTI E L'AMBIENTE, HA OVVIAMENTE FORTI RISCONTRI APPLICATIVI.**

Per quanto riguarda la medicina e la salute pubblica, le ricerche recenti dimostrano che l'analisi dell' "epigenoma", cioè l'utilizzo di tecniche che permettono di valutare il livello di espressione di singoli geni e la loro metilazione, può dare sia una idea del loro reale coinvolgimento in una malattia, sia permettere di individuare eventuali effetti negativi di un particolare ambiente. Uno dei campi probabilmente più importanti è senza dubbio l'oncologia, perché molte forme di tumori derivano dal blocco di geni soppressori della proliferazione cellulare non per mutazione ma per metilazione e quindi bassa espressione.

Ci sono poi dati di particolare interesse che derivano da studi di epidemiologia oncologica, come quelli effettuati su popolazioni di individui la cui gestazione era avvenuta durante la terribile carestia dovuta all'attacco delle patate, fonte maggiore di carboidrati in Irlanda, da parte di un fungo patogeno. Ebbene la frequenza di tumori nei figli delle persone coinvolte nella carestia sono risultate nettamente superiori ai controlli: il che adesso potrebbe essere spiegato proprio con la mobilitazione dei trasposoni di cui si accennava precedentemente.

Un altro campo di notevole importanza in cui è rilevante la epigenetica è quello del disagio mentale: sempre di più si pensa che situazioni gravi come la schizofrenia, la depressione e l'autismo abbiano a che fare con modificazioni epigenetiche anomale.

#### **Lecture consigliate:**

- Buiatti M. *La genetica meccanicistica ha fatto il suo tempo*, in Bottaccioli F. *Geni e comportamenti. Scienza e arte della vita*, Red, Milano 2009;
- Buiatti M., *Chance and necessity: a false antinomy*, *Biology Forum* 2008; 1: 29-67
- Alberts e al. *Molecular Biology of Cell*, V ed., 2008, trad. it. *Biologia molecolare della cellula*, Zanichelli 2009, cap. VII, *Il controllo dell'espressione genica*.

