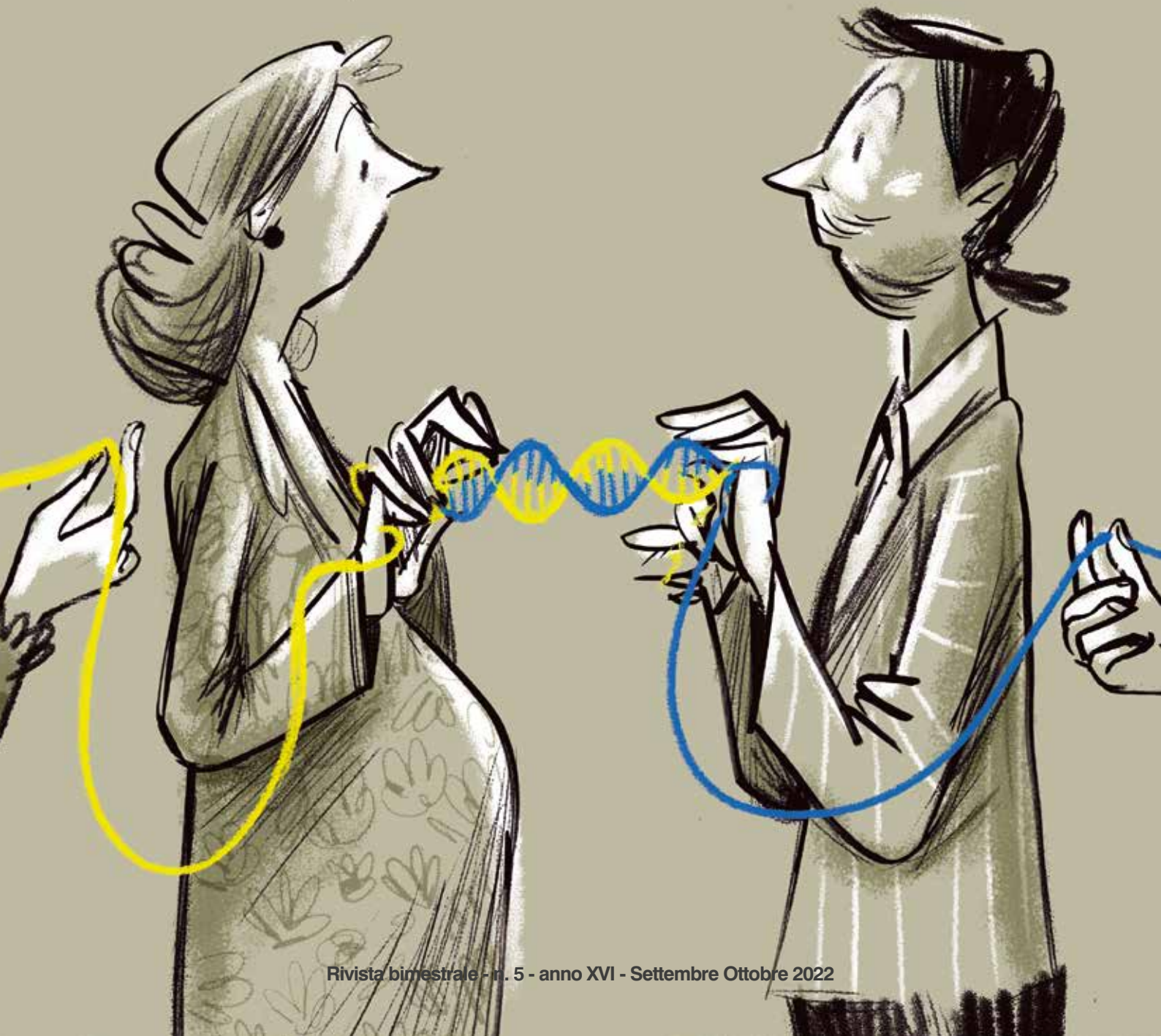


rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

EPIGENETICA TRANSGENERAZIONALE



Rivista bimestrale - n. 5 - anno XVI - Settembre Ottobre 2022

SOMMARIO

PNEINEWS - n. 5 Anno 2022

www.sipnei.it

BIOLOGIA

3 EPIGENETICA TRANSGENERAZIONALE ORMAI È PIU' CHE UNA IPOTESI

Francesco Bottaccioli

PSICOLOGIA

6 L'EREDITARIETÀ PSICOLOGICA: LA TRASMISSIONE DEI PROBLEMI DAI GENITORI AI FIGLI

David Lazzari

Spesso i genitori si preoccupano della ereditarietà genetica di alcuni problemi, sottovalutando la forza di un altro tipo di ereditarietà: quella psicologica. Appare opportuno sottolineare un dato: quello della elevata probabilità di trasmettere ai figli i problemi che abbiamo vissuto nell'infanzia.

INTERVISTA

11 È POSSIBILE UNA MEDICINA LIBERA DAL MERCATO?

A COLLOQUIO CON SILVIO GARATTINI

Paola Emilia Cicerone

Non ha bisogno di presentazioni Silvio Garattini, fondatore e presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri e autore del saggio *Brevettare la salute. Una medicina senza mercato* (Il Mulino 2022), in cui Garattini il farmacologo, intervistato dalla giornalista scientifica Caterina Visco, esprime posizioni forti, potremmo dire rivoluzionarie, affrontando il problema del costo e del valore dei farmaci.

CURA INTEGRATA

15 E SE MEDICO E PSICOLOGO LAVORASSERO INSIEME?

Claudia Zamin, Attà Negri, Anna Paladino

Gli autori, ispirati al pionieristico lavoro che Luigi Solano ha condotto nel Lazio, hanno sviluppato una esperienza di grande interesse in Lombardia nel campo delle cure primarie. In un libro raccontano come medico e psicologo insieme accolgono e visitano gli assistiti in ambulatorio e insieme riflettono criticamente sulle iniziative di cura.

SCIENZA INTERDISCIPLINARE

17 PNEI E FISICA. EFFETTI QUANTISTICI NEI PROCESSI MICROCELLULARI

Luca Ciciriello

Questo articolo non vuole essere una rigorosa esposizione scientifica dei risultati che si stanno ottenendo in microbiologia cellulare quantistica, ma un primo approccio interdisciplinare e divulgativo su quella circolarità che lega le cosiddette "scienze della vita", con le scienze "dure" come la Meccanica Quantistica.

SCIENZA

20 LA CULTURA SCIENTIFICA DEL NOVECENTO

Francesco Bottaccioli



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac.fra@gmail.com

Hanno collaborato a questo numero

Francesco Bottaccioli, Paola Emilia Cicerone, Luca Ciciriello, David Lazzari, Federica Lavista, Attà Negri, Anna Paladino, Claudia Zamin

Illustrazione di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

Impaginazione e grafica

Argento e China - www.argentoechina.it

Registrazione

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

Redazione

Via Trionfale 65, 00195 - Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI

Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro. 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

Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

Epigenetica transgenerazionale. Ormai è più che una ipotesi

Francesco Bottaccioli – Formazione post-laurea delle Università dell'Aquila e di Napoli Federico II

Molto recentemente sono usciti alcuni lavori che aggiungono evidenze sperimentali sulla trasmissione alle generazioni successive di segnali epigenetici e sui meccanismi che trasmettono alle cellule seminali le signature epigenetiche prodotte nell'organismo dei genitori.

La trasmissione epigenetica è sia di tipo intergenerazionale (da genitori a figli) che transgenerazionale (ai nipoti e ai pronipoti). Che cosa viene trasmesso? L'insieme dei segnali epigenetici: signature del DNA e delle code istoniche e molecole di RNA non codificanti¹. Ma la novità più rilevante riguarda i meccanismi con cui l'ambiente fisico, sociale, intrapsichico individuale lascia segni epigenetici sulle cellule seminali, maschili e femminili, che poi passano il genoma e l'epigenoma al nuovo individuo.

Gli studi sugli animali: le impronte epigenetiche dei padri nei discendenti

È ormai assodato il ruolo di vasta perturbazione dei sistemi biologici realizzato dalla grande quantità di prodotti chimici che l'industria ha immesso in tutti gli ambiti della vita, produttiva, sociale e domestica. Si è capito in modo incontrovertibile che queste sostanze non hanno semplicemente un'azione tossica, e cioè di danno diretto a cellule e tessuti, ma che invece possono agire in modo più sottile e persistente nel tempo disarticolando sistemi vitali come il neuroendocrino e l'immunitario. Le sostanze con queste funzioni patogene vengono complessivamente definite Endocrine Disruptors (ED).

L'azione degli ED è di tipo epigenetico². I pesticidi e gli altri ED fungono da segnali epigenetici, con effetti transgenerazionali, come è evidente dagli studi sugli animali e anche dai primi studi sugli umani.

Vi è una serie di esperimenti sugli animali, sottoposti a vari tipi di insulti: esposizione a pesticidi, a cocaina, a trauma, a stress sociale. Questi animali maschi mostrano signature epigenetiche, nello sperma, che verranno trasmesse alle generazioni successive.

Gli studi sui pesticidi hanno avuto come battistrada un gruppo del Center for Reproductive Biology della Washington University, diretto da Michael Skinner, che ha realizzato una serie di esperimenti sull'animale utilizzando un *endocrine disruptor*, il fungicida "vinclozolina", che ha una documentata attività antiandrogena. Hanno dimostrato che l'esposizione al fungicida di un animale, nel momento della sua determinazione sessuale gonadica, ha causato un effetto transgenerazionale sulla fertilità maschile e sulla funzione testicolare: più del 90% dei maschi di tutte le successive generazioni analizzate fino alla quarta (F1-F4) avevano, infatti, una ridotta capacità spermatica³.

Successivamente, lo stesso gruppo, insieme ad altri ricercatori statunitensi, ha dimostrato che, tre generazioni dopo l'esposizione al pesticida, i discendenti, esposti a una condizione di stress, sono normalmente più ansiosi e meno

1. Per una ottima review si veda: Beck D, Nilsson EE, Ben Maamar M, Skinner MK. Environmental induced transgenerational inheritance impacts systems epigenetics in disease etiology. *Sci Rep.* 2022 Apr 19;12(1):5452. doi: 10.1038/s41598-022-09336-0. PMID: 35440735; PMCID: PMC9018793.

2. Rebuzzini P, Fabozzi G, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L, Zuccotti M, Garagna S. Multi- and Transgenerational Effects of Environmental Toxicants on Mammalian Reproduction. *Cells.* 2022 Oct 9;11(19):3163. doi: 10.3390/cells11193163. PMID: 36231124; PMCID: PMC9563050.

3. Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K., Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility", *Science* 2005; 308: 1466-1469.

socievoli, e presentano alterazioni nell'amigdala e nell'ippocampo, oltre che nei sistemi metabolici⁴.

Così, lo sperma di topolini maschi esposti a un'autosomministrazione cronica di cocaina mostra una specifica segnatura epigenetica del promotore del gene che codifica per il BDNF (fattore nervoso di derivazione cerebrale), molecola centrale per molti circuiti cerebrali tra cui quello del premio, ipersollecitato nei drogati. Questa segnatura è riscontrabile nel BDNF cerebrale dei figli, che mostrano anche uno scarso funzionamento del circuito del premio e un eccesso di ansia di base⁵. Conclusione che ha ricevuto una conferma recente che ha rintracciato una alterata segnatura epigenetica nei neuroni del nucleo accumbens (area del circuito del premio) della prole di topolini drogati con cocaina⁶.

Infine, se topolini maschi in età puberale o in età adulta che hanno subito una condizione di stress variabile per qualche settimana, dopo 2 settimane di intervallo, vengono fatti accoppiare, i loro figli e nipoti mostrano una soppressione dell'asse dello stress di fronte a stimoli stressanti. Lo studio del cervello dei padri stressati ha dimostrato un'alterazione epigenetica dei geni dei neuroni del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, che producono il CRH da cui si attiva l'asse dello stress. Inoltre, lo studio dello sperma degli stessi animali ha documentato la presenza di nove specifici microRNA con funzioni epigenetiche.

Gli studi sugli umani

Dall'osservazione sappiamo che le conseguenze di un trauma possono essere anche di lungo periodo e possono far sentire i propri effetti sui figli o addirittura i nipoti, i quali possono mostrare i segni psichici della condizione vissuta dai genitori o dai nonni. La spiegazione psicologica classica di questo fenomeno è di tipo comportamentale: i figli sono affetti da disturbi emozionali perché uno dei due o entrambi i genitori hanno sviluppato un disturbo da stress post-traumatico (PTSD in sigla). Il che è una mezza verità, perché ci possono essere conseguenze, sui figli, di un trauma subito ben prima del concepimento, senza che i genitori siano affetti da PTSD. Uno studio su donne ebreche che avevano vissuto il trauma dell'internamento nei campi di concentramento nazisti dimostra che sono riscontrabili chiari segni sul sistema dello stress dei figli, anche in assenza, nella madre, di un disturbo post-traumatico da stress⁷. I figli dell'Olocausto, concepiti dopo il crollo del nazismo, mostravano, rispetto ai controlli, una scarsa produzione di cortisolo sotto stress: una disregolazione che, al pari di un'eccessi-

va produzione dell'ormone, può dare origine a vari disturbi di tipo sia psichiatrico sia internistico.

Ovviamente, se uno dei due genitori o entrambi hanno sviluppato un disturbo da stress post-traumatico, sarà incrementata la possibilità che anche nei figli compaia il disturbo, con tutta probabilità a causa di un'alterazione epigenetica dell'asse neuroendocrino dello stress, che è stata documentata⁸.

Ma qual è il contributo materno e paterno alla epigenetica transgenerazionale? E quali sono i meccanismi noti e ipotizzabili?

Le vie dell'ereditarietà epigenetica transgenerazionale

Le vie che può seguire la trasmissione ereditaria epigenetica transgenerazionale sono due: da un lato, l'alterazione diretta dell'epigenoma delle gonadi e, dall'altro, le condizioni di sviluppo in utero e nelle prime fasi della vita.

Mentre la seconda via, che è strettamente legata alla gravidanza e alle cure parentali, è molto più agevolmente comprensibile e dimostrabile anche da studi su esseri umani, in quanto per noi la dimensione sociale della vita, soprattutto

4. Crews D., Gillette R., Scarpino S.V. et al. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses", *Proceedings National Academy Sciences USA* 2012; 109(23): 9143-9148. doi: 10.1073/pnas.1118514109.

5. White S.L., Vassoler F.M., Schmidt H.D. et al. (2015), Enhanced anxiety in the male offspring of sires that self-administered cocaine, *Addiction Biology*. doi: 10.1111/adb.12258. [Epub ahead of print]

6. Swinford-Jackson SE, Fant B, Wimmer ME, Chan D, Knouse MC, Sarmiento M, Thomas AS, Huffman PJ, Mankame S, Worobey SJ, Pierce RC. Cocaine-Induced Changes in Sperm Cdkn1a Methylation Are Associated with Cocaine Resistance in Male Offspring. *J Neurosci*. 2022 Apr 6;42(14):2905-2916. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3172-20.2022. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35232758; PMCID: PMC8985859.

7. Bader H.N., Bierer L.M., Lehrner A. et al. Maternal age at Holocaust exposure and maternal PTSD independently influence urinary cortisol levels in adult offspring, *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:103. doi: 10.3389/fendo.2014.00103.

8. Yehuda R., Daskalakis N.P., Lehrner A. et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring, *American Journal of Psychiatry* 2014; 171(8): 872-880.

nelle sue prime fasi, è la preconditione per la vita stessa, la prima via, quella della trasmissione di modificazioni epigenetiche per via germinale, presenta difficoltà e pregiudizi, che la ricerca più recente mostra si possano superare.

Le difficoltà derivano dal fatto che sappiamo che il genoma paterno è sottoposto a un intenso processo di cancellazione e riscrittura epigenetica. Infatti, appena formato lo zigote, il genoma paterno è demetilato e poi rimetilato subito prima dell'impianto della blastocisti. In particolare, le proteine che avvolgono il DNA, che si chiamano istoniche e che contengono una parte importante della informazione epigenetica, nella spermatogenesi vengono sostituite da altre proteine (protamine). Quindi verrebbe cancellata l'informazione epigenetica contenuta nelle istoniche. In realtà è stato accertato che una quota (circa il 15%) delle proteine istoniche permane e, con loro, si trasmette la segnatura epigenetica realizzata durante la vita del maschio. Inoltre, è stato appurato un altro meccanismo a mio avviso cruciale per comprendere il passaggio di informazioni tra le generazioni, demolendo un dogma su cui s'è edificata la genetica evuzionistica. È stato stabilito che, a completamento del processo di maturazione, lo spermatozoo riceve delle vescicole extracellulari che contengono diversi tipi di RNA non codificanti⁹, che, lo ricordo, sono il terzo tipo di segnalazione epigenetica accanto alle segnature del DNA e ai cambiamenti nella conformazione della cromatina¹⁰. Queste informazioni epigenetiche che verranno trasmesse all'ovulo

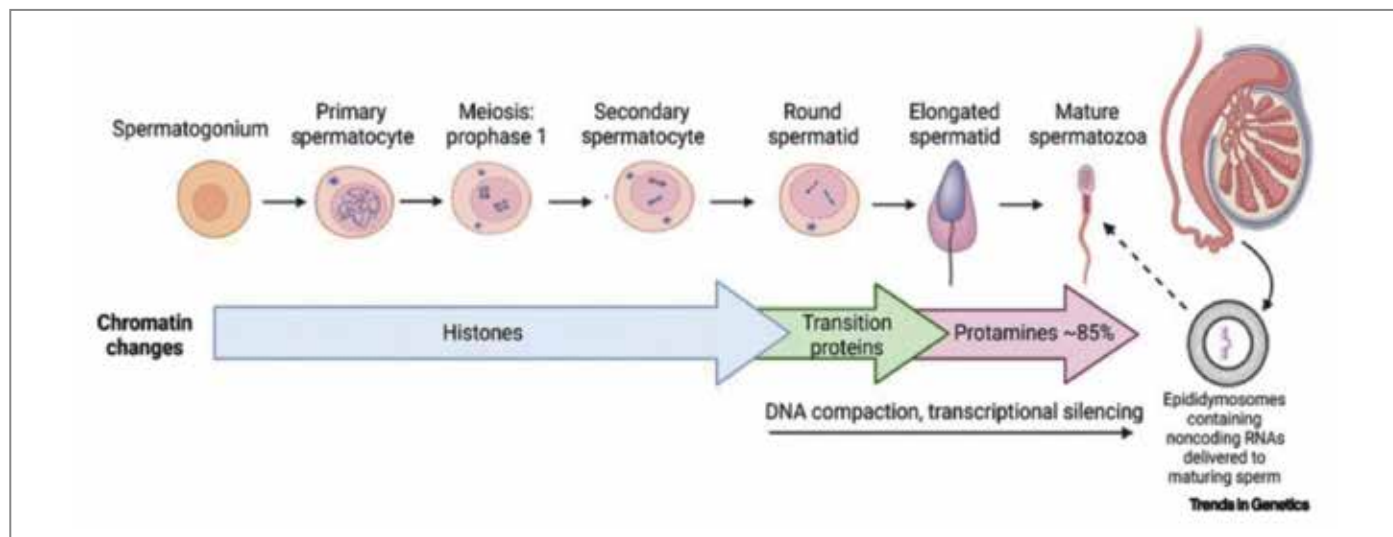
vengono dall'epididimo, un tessuto che ricopre la faccia posteriore del testicolo, dove, transitando dalla testa alla coda, gli spermatozoi compiono la maturazione finale (vedi la Fig.). Di grandissimo interesse è il fatto che l'epididimo è un tessuto mucosale e che quindi entra nel più generale circuito del sistema immunitario delle mucose (MALT). Possiamo quindi supporre che il materiale epigenetico, contenuto nelle vesciolette che dall'epididimo si integrano negli spermatozoi, portino informazioni provenienti da organi mucosali, come l'intestino, l'apparato respiratorio, insomma dall'assetto dell'organismo intero. Si confermerebbe così una idea di Charles Darwin che descriveva le cellule sessuali come "un concentrato di gemmule", provenienti dai vari organi, la cui mescolanza dava origine al nuovo individuo¹¹. Idea che i neo-darwinisti hanno sbeffeggiato, ma che conferma la genialità dello scienziato inglese.

9. Luo J, Tan X, Li H, Ding X. sncRNAs in Epididymosomes: The Contribution to Embryonic Development and Offspring Health. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 16;23(18):10851. doi: 10.3390/ijms231810851. PMID: 36142765; PMCID: PMC9501405.

10. Per i dettagli sui meccanismi epigenetici di base vedi: Bottaccioli F & Bottaccioli AG (2017) *Psiconeuroendocrinologia e scienza della cura integrata. Il Manuale.* Edra, Milano, cap. 4

11. Darwin C. *The variation of animals and plants under domestication.* London: John Murray, 1868.

La spermatogenesi



Fonte: Kleeman EA, Gubert C, Hannan AJ. Transgenerational epigenetic impacts of parental infection on offspring health and disease susceptibility. *Trends Genet.* 2022 Jul;38(7):662-675. La figura mostra i passaggi della formazione degli spermatozoi, la cui maturazione finale avviene nell'epididimo. A destra, viene indicato il passaggio al genoma dello spermatozoo di vescicole extracellulari, di origine epididimale, che portano informazioni epigenetiche