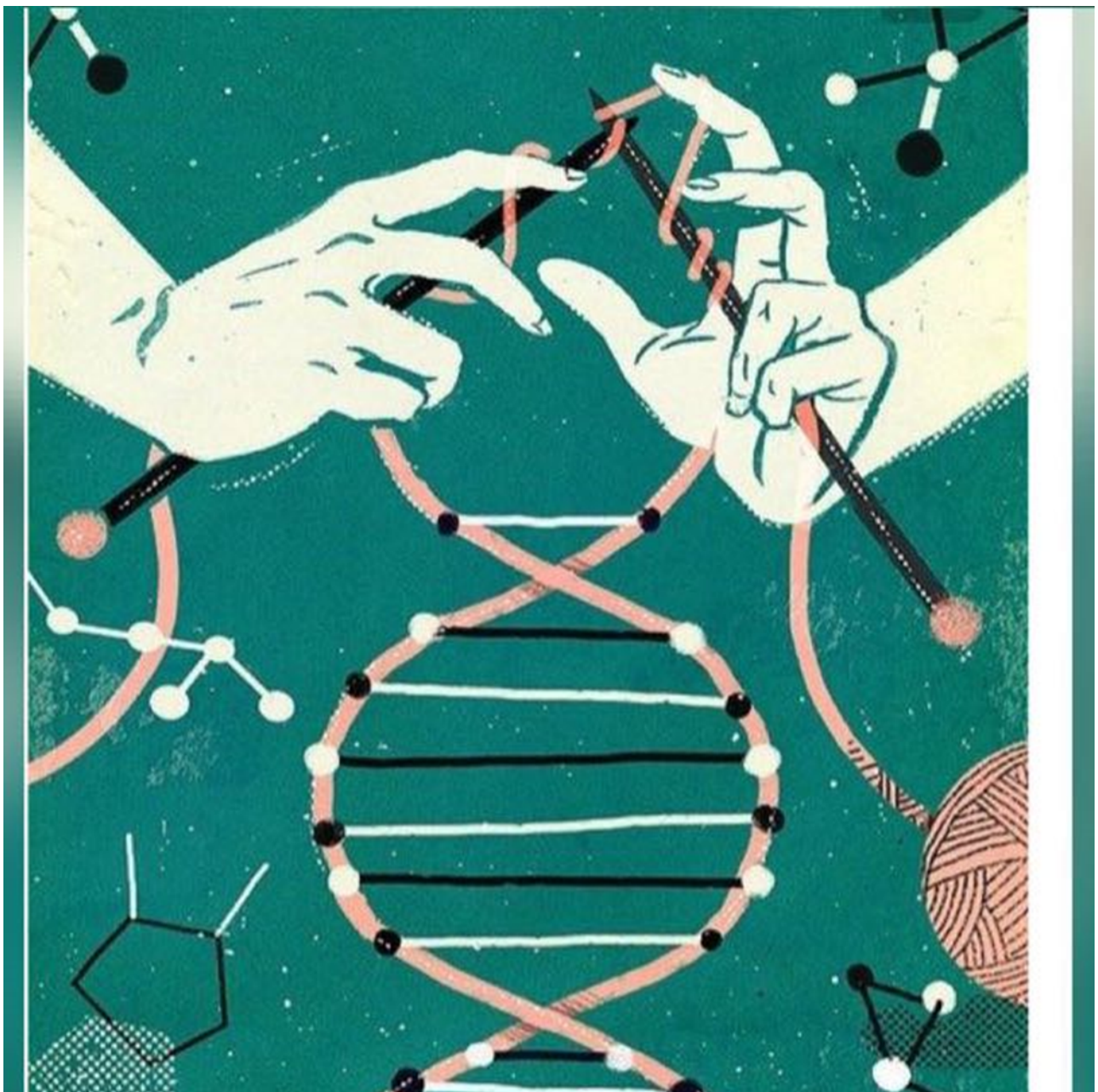


SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

RASSEGNA N. 32 DICEMBRE 2022



Care colleghe e cari colleghi SIPNEI

siamo un gruppo di soci che vengono da percorsi differenti, accomunati tuttavia dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e di migliorarci; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti SIPNEI della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia. Un contributo a che gli adulti di domani siano via via più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali arricchito da articoli correlati.

Contributi a cura di:

Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino

Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano

Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma

Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)

Dott. Roberta Dell'Acqua - psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)

Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza

Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)

Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino

Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)

Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena

Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza

Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli

Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona

Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza

Dott. Federica Taricco - ostetrica, Savigliano (CN)

Dott. Gloria Trapletti - medico pediatra, Cagliari

Rassegna a cura di: Dott. Federica Lavista

Negli ultimi anni, gruppi sempre più corposi e multidisciplinari di Autori impegnati dell'indagine sulle Developmental Origins of Health and Disease (POHaD) hanno iniziato a considerare aspetti relativi alla salute e allo stile di vita del padre, in epoca pre-concezionale. Il sistema riproduttivo maschile è anch'esso oggetto di danno ossidativo e infiammatorio, potenzialmente indotto - come accade per il sistema riproduttivo femminile - da disordini metabolici e sostanze tossiche, tra il resto, con gravose conseguenze sulla spermatogenesi. Nell'esaminare l'aumento di rischio di malattia nel nascituro, è sempre più chiara la necessità di tenere a mente eventuali processi di alterazione dell'epigenoma dello sperma.

Peraltro l'attenzione alla ricerca sociologica, in riferimento specifico alle abitudini alimentari, nei diversi contesti sociali e storici, arricchisce la nostra comprensione sul padre. In generale, un approccio quanto più possibile interdisciplinare a questo nuovo paradigma aiuta a fornire elementi di interpretazione e comprensione essenziali rispetto all'influenza paterna sulla salute della prole.

Lo spermatozoo, per sua stessa funzione biologica, trasmette informazioni genetiche ed epigenetiche all'embrione e alla progenie successiva. È noto che esiste una trasmissione epigenetica sia a livello intergenerazionale che a livello transgenerazionale, per cui le signature che interessano un individuo possono essere trasmesse ad altri, attraverso l'*epigenoma gonadico*, l'insieme delle modificazioni epigenetiche sui gameti, che passano dai genitori al concepito e, attraverso questi, alle generazioni seguenti.

Gli studi sull'eredità paterna, rivelano il ruolo fondamentale dello stato epigenetico dello sperma. La composizione del liquido seminale risponde in modo dinamico ai fattori ambientali e il contenuto di peptidi, aminoacidi, acidi nucleici, può svolgere un ruolo più che significativo nella trasmissione degli effetti indotti dall'ambiente. È stato dimostrato, come vedremo in uno degli articoli proposti, che i composti alimentari bioattivi antiossidanti (BFC) migliorano la gametogenesi maschile, contribuendo alla salute metabolica della prole.

La rapida riorganizzazione della struttura della cromatina spermatica, del resto, rende la spermatogenesi particolarmente vulnerabile alle alterazioni epigenetiche. È posta, anche in questo frangente, massima attenzione ai piccoli RNA regolatori, come portatori di informazioni epigenetiche ereditarie.

Il periodo del concepimento, dunque, va inteso come occasione preziosa per avviare potenziali interventi al fine di conservare l'integrità epigenetica e programmare un adeguato sviluppo fetale, a prevenzione della malattia cronica in età adulta.

I dati esaminati negli articoli proposti rendono evidente la necessità di estendere le strategie di intervento pre-concepimento dalla donna alla coppia, nell'ottica di un paradigma POHaD sempre più completo e complesso.

Buona lettura

ARTICOLO 1

Nutrients. 2022 May 21;14(10):2150.

Effect of Paternal Diet on Spermatogenesis and Offspring Health: Focus on Epigenetics and Interventions with Food Bioactive Compounds

Gabriela de Freitas Laiber Pascoal, Marina Vilar Geraldi, Mário Roberto Maróstica Jr, Thomas Prates Ong

ABSTRACT

Infertility is a growing public health problem. Consumption of antioxidant bioactive food compounds (BFCs) that include micronutrients and non-nutrients has been highlighted as a potential strategy to protect against oxidative and inflammatory damage in the male reproductive system induced by obesity, alcohol, and toxicants and, thus, improve spermatogenesis and the fertility parameters. Paternal consumption of such dietary compounds could not only benefit the fathers but their offspring as well. Studies in the new field of paternal origins of health and disease show that paternal malnutrition can alter sperm epigenome, and this can alter fetal development and program an increased risk of metabolic diseases and breast cancer in adulthood. BFCs, such as ascorbic acid, α -tocopherol, polyunsaturated fatty acids, trace elements, carnitines, N-acetylcysteine, and coenzyme Q10, have been shown to improve male gametogenesis, modulate epigenetics of germ cells, and the epigenetic signature of the offspring, restoring offspring metabolic health induced by stressors during early life. This indicates that, from a father's perspective, preconception is a valuable window of opportunity to start potential nutritional interventions with these BFCs to maximize sperm epigenetic integrity and promote adequate fetal growth and development, thus preventing chronic disease in adulthood.

ABSTRACT TRADOTTO

L'infertilità è un crescente problema di salute pubblica. Il consumo di composti alimentari bioattivi antiossidanti (BFC) che includono micronutrienti e non nutrienti è stato evidenziato come potenziale strategia per proteggere il sistema riproduttivo maschile dal danno ossidativo e infiammatorio indotto da obesità, alcol e sostanze tossiche e, quindi, migliorare la spermatogenesi e i parametri di fertilità. Il consumo di detti composti dietetici potrebbe avvantaggiare non solo i padri ma anche la loro prole. Studi recenti, relativi alle origini paterne della salute e della malattia, mettono sempre più chiaramente in luce il fatto che la malnutrizione paterna può alterare l'epigenoma dello sperma, e questo può a sua volta modificare lo sviluppo fetale e programmare un aumento del rischio di malattie metaboliche e oncologiche in età adulta. È stato dimostrato che i BFC, come l'acido ascorbico, l' α -tocoferolo, gli acidi grassi polinsaturi, gli oligoelementi, le carnitine, l'N-acetilcisteina e il coenzima Q10, migliorano la gametogenesi maschile, modulano l'epigenetica delle cellule germinali e la firma epigenetica della prole, ripristinando la salute metabolica della prole indotta da fattori di stress durante la prima infanzia. Ciò indica che, dal punto di vista di un padre, il periodo del concepimento è una preziosa finestra di opportunità per avviare potenziali interventi nutrizionali con i BFC, al fine di massimizzare l'integrità epigenetica dello sperma e promuovere un'adeguata crescita e sviluppo fetale, prevenendo così la malattia cronica nell'età adulta.

COMMENTO

Oltre al background genetico, i fattori nutrizionali e di stile di vita svolgono un ruolo chiave nella salute riproduttiva. Alcune prove suggeriscono che la perdita di peso negli uomini e nelle donne in prossimità del concepimento potrebbe aumentare gli esiti indesiderati della prole alla nascita a causa di deficit nutrizionali e/o disturbi metabolici nel genitore che influenzano anche la qualità dei gameti. Un cambiamento nel modello dietetico inteso come cambiamento dello stile di vita nutrizionale potrebbe essere più che consigliabile.

Ad oggi i meccanismi attraverso i quali l'obesità ed il sovrappeso dei genitori prima del concepimento sono un fattore di rischio per l'obesità e il sovrappeso dei figli durante l'infanzia, sono poco definiti. Probabilmente questo rischio aumentato si basa proprio sull'interazione tra alterazioni genetiche ed esposizioni ambientali. L'evidenza osservazionale suggerisce che i cambiamenti metabolici dovuti al sovrappeso/obesità dei genitori influenzano allo stesso modo i marcatori epigenetici negli ovociti e negli spermatozoi e possono influenzare la programmazione epigenetica e i processi di riprogrammazione durante l'embriogenesi. È noto come l'obesità materna abbia un'influenza negativa sulla fertilità e sugli esiti della gravidanza, inducendo cambiamenti nella composizione del liquido follicolare e contribuendo alla diminuzione della qualità degli ovociti fino ad alterare l'epigenoma dell'organismo in via di sviluppo. Mentre c'è una riprogrammazione coordinata tra genoma paterno e materno dopo la fecondazione, i cambiamenti epigenetici dello sperma sfuggono al processo di riprogrammazione dopo la fecondazione e sono coinvolti nella trasmissione di fenotipi transgenerazionali. Quindi l'ereditarietà transgenerazionale paterna è stata direttamente correlata ai cambiamenti epigenetici dello sperma, la maggior parte dei quali associati a variazioni nel contenuto di ncRNA e segni di cromatina. La significativa riorganizzazione della struttura della cromatina spermatica consente così allo spermatozoo di diventare altamente specializzato. Pertanto, la spermatogenesi è particolarmente vulnerabile alle alterazioni epigenetiche. È stata prestata molta attenzione agli RNA, in particolare ai piccoli RNA regolatori, come portatori di informazioni epigenetiche ereditarie.

I dati esaminati in questi articoli suggeriscono che le strategie di intervento pre-concepimento dovrebbero passare dalle donne alle coppie e gli studi futuri dovrebbero affrontare le possibili interazioni tra il contributo materno e paterno agli esiti longitudinali dell'infanzia. Sarebbero quindi da implementare gli studi randomizzati controllati incentrati sugli effetti della qualità della dieta preconcepimento sulla salute della prole a lungo termine.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Biol Res. 2021 Dec 20;54(1):41.

Non-coding RNAs and chromatin: key epigenetic factors from spermatogenesis to transgenerational inheritance

Carolina Cheuquemán, Rodrigo Maldonado

Abstract

Cellular fate and gene expression patterns are modulated by different epigenetic factors including non-coding RNAs (ncRNAs) and chromatin organization. Both factors are dynamic throughout male germ cell differentiation on the seminiferous tubule, despite the transcriptional inactivation in the last stages of spermatogenesis. Sperm maturation during the caput-to-cauda transit on the epididymis involves changes in chromatin organization and the soma-to-germ line transference of ncRNAs that are essential to obtain a functional sperm for fertilization and embryo development. Here, the male environment (diseases, drugs, mental stress) is crucial to modulate these epigenetic factors throughout sperm maturation, affecting the corresponding offspring. Paternal transgenerational inheritance has been directly related to sperm epigenetic changes, most of them associated with variations in the ncRNA content and chromatin marks. Our aim is to give an overview about how epigenetics, focused on ncRNAs and chromatin, is pivotal to understand spermatogenesis and sperm maturation, and how the male environment impacts the sperm epigenome modulating the offspring gene expression pattern.

2.

Eur J Clin Nutr. 2021 Dec;75(12):1735-1744.

Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention

Bettina Hieronimus, Regina Ensenauer

Abstract

Overweight, obesity, and their comorbidities remain global health challenges. When established early in life, overweight is often sustained into adulthood and contributes to the early onset of non-communicable diseases. Parental pre-conception overweight and obesity is a risk factor for overweight and obesity in childhood and beyond. This increased risk likely is based on an interplay of genetic alterations and environmental exposures already at the beginning of life, although mechanisms are still poorly defined. In this narrative review, potential routes of transmission of pre-conceptional overweight/obesity from mothers and fathers to their offspring as well as prevention strategies are discussed. Observational evidence suggests that metabolic changes due to parental overweight/obesity affect epigenetic markers in oocytes and sperms alike and may influence epigenetic programming and reprogramming processes during embryogenesis. While weight reduction in overweight/obese men and women, who plan to become pregnant, seems advisable to improve undesirable outcomes in offspring, caution might be warranted. Limited evidence suggests that weight loss in men and women in close proximity to conception might increase undesirable offspring outcomes at birth due to nutritional deficits and/or metabolic disturbances in the parent also affecting gamete quality. A change in the dietary pattern might be more advisable. The data reviewed here suggest that pre-conception intervention strategies should shift from women to couples, and future studies should address possible interactions between maternal and paternal contribution to longitudinal childhood outcomes. Randomized controlled trials focusing on effects of pre-conceptional diet quality on long-term offspring health are warranted.

3.

Epigenomes. 2022 Apr 7;6(2):12.

The Transmission of Intergenerational Epigenetic Information by Sperm microRNAs

Grace S Lee , Colin C Conine

Abstract

Epigenetic information is transmitted from one generation to the next, modulating the phenotype of offspring non-genetically in organisms ranging from plants to mammals. For intergenerational non-genetic inheritance to occur, epigenetic information must accumulate in germ cells. The three main carriers of epigenetic information-histone post-translational modifications, DNA modifications, and RNAs-all exhibit dynamic patterns of regulation during germ cell development. For example, histone modifications and DNA methylation are extensively reprogrammed and often eliminated during germ cell maturation and after fertilization during embryogenesis. Consequently, much attention has been given to RNAs, specifically small regulatory RNAs, as carriers of inherited epigenetic information. In this review, we discuss examples in which microRNAs have been implicated as key players in transmitting paternal epigenetic information intergenerationally.

ARTICOLO 2

Nutrients. 2022 Sep 20;14(19):3884.

Situating the Father: Strengthening Interdisciplinary Collaborations between Sociology, History and the Emerging POHaD Paradigm

Christopher Mayes, Elsher Lawson-Boyd, Maurizio Meloni

ABSTRACT

Background: Albeit the main focus remains largely on mothers, in recent years Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) scientists, including epigeneticists, have started to examine how a father's environment affects disease risk in children and argued that more attention needs to be given to father's health-related behaviors for their influence on offspring at preconception (i.e., sperm health) as well as paternal lifestyle influences over the first 1000 days. This research ushers in a new paternal origins of health and disease (POHaD) paradigm and is considered a welcome equalization to the overemphasis on maternal influences. Epigeneticists are excited by the possibilities of the POHaD paradigm but are also cautious about how to interpret data and avoid biased impression of socio-biological reality. Methods: We review sociological and historical literatures on the intersection of gender, food and diet across different social and historical contexts to enrich our understanding of the father; Results: Sociological and historical research on family food practices and diet show that there are no "fathers" in the abstract or vacuum, but they are differently classed, racialized and exist in socially stratified situations where choices may be constrained or unavailable.

This confirms that epigeneticists researching POHaD need to be cautious in interpreting paternal and maternal dietary influences on offspring health; Conclusions: We suggest that interdisciplinary approach to this new paradigm, which draws on sociology, history and public health, can help provide the social and historical context for interpreting and critically understanding paternal lifestyles and influences on offspring health.

ABSTRACT TRADOTTO

Contesto: sebbene l'attenzione principale rimanga in gran parte sulle madri, negli ultimi anni gli scienziati che si occupano di Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), inclusi gli epigenetisti, hanno iniziato a esaminare come l'ambiente di un padre influisce sul rischio di malattia nei bambini e hanno sostenuto che maggiore attenzione deve essere attribuita ai comportamenti relativi alla salute del padre per la loro influenza sulla prole prima del concepimento (ossia, la salute dello sperma) e per le influenze dello stile di vita paterno nei primi 1000 giorni. Questa ricerca inaugura un nuovo paradigma sulle origini paterne della salute e della malattia (POHaD) ed è considerata una gradita compensazione all'eccessiva enfasi sulle influenze materne. Gli epigenetisti sono entusiasti delle possibilità del paradigma POHaD, ma sono anche cauti su come interpretare i dati ed evitare un'impressione distorta della realtà socio-biologica. Metodi: esaminiamo la letteratura sociologica e storica sull'intersezione di genere, sul cibo e sulla dieta in diversi contesti sociali e storici per arricchire la nostra comprensione sul padre. Risultati: la ricerca sociologica e storica sulle pratiche alimentari e sulla dieta familiare mostra che non ci sono "padri" in astratto o nel vuoto, ma sono diversamente classificati, divisi per razze ed esistono situazioni socialmente stratificate in cui le scelte possono essere limitate o non disponibili. Ciò conferma che gli epigenetisti che studiano la POHaD devono essere cauti nell'interpretare le influenze dietetiche paterne e materne sulla salute della prole. Conclusioni: Sugeriamo che l'approccio interdisciplinare a questo nuovo paradigma, che attinge alla sociologia, alla storia e alla salute pubblica, possa aiutare a fornire il contesto sociale e storico per interpretare e comprendere in modo critico le abitudini di vita paterne e le influenze sulla salute della prole.

COMMENTO

L'attenzione dell'epigenetica si è concentrata prevalentemente sulle madri e sull'ambiente materno, mentre l'eredità epigenetica paterna ha ricevuto scarsa attenzione. Negli ultimi anni, invece, un'ampia gamma di ricerche hanno indagato come l'"ambiente" del padre nei primi 1000 giorni di vita influisca sullo stato di salute e il rischio di malattia nei bambini, inaugurando il nuovo paradigma delle origini paterne della salute e della malattia (POHaD). Studi di epidemiologia, tossicologia ambientale, modelli animali e biologia molecolare hanno approfondito le conoscenze sulla trasmissione intergenerazionale di informazioni derivate dal padre. Come evidenziato dagli articoli correlati, fattori di rischio paterni come l'elevata massa grassa corporea, il sovrappeso, il microbiota intestinale alterato, l'aumento dei livelli di estrogeni hanno effetti sulla prole. Questi effetti includono ridotta fertilità, riduzione del peso alla nascita, aumento dell'adiposità e del rischio di obesità, alterazione della connettività della funzione cerebrale neonatale, disfunzione metabolica, alterazione del microbiota intestinale, aumento dell'incidenza di disturbi d'ansia, depressivi e cognitivi. Oltre all'alimentazione, è stato riscontrato che il fumo prima del concepimento, così come l'età paterna avanzata, sono correlati ad un basso peso alla nascita. Alcuni studi sull'uomo e sugli animali hanno esaminato la relazione tra l'assunzione di alcol, da parte del padre, prima del concepimento e la variazione del peso alla nascita della prole. Studi sui roditori, ad esempio, suggeriscono che la progenie di maschi con dieta ricca di grassi subisce uno sviluppo embrionale anormale, come la riduzione del tasso di scissione degli zigoti e un ritardo significativo nello sviluppo preimpianto e impianto. Un fenomeno simile nell'uomo è stato osservato in situazioni di età paterna avanzata.

Gli studi sull'eredità epigenetica paterna attraverso lo sperma rivelano il ruolo significativo dello stato epigenetico dello sperma nell'alterare il fenotipo della prole in modo adattivo o disadattivo. Il liquido seminale contiene una serie di proteine, peptidi, sncRNA e frammenti di DNA libero da cellule (cfDNA) che interagiscono strettamente con spermatozoi, ovociti e, in generale, con gli organi riproduttivi femminili. Inoltre, la composizione del liquido seminale risponde in modo altamente plastico a diversi fattori ambientali. Pertanto, il contenuto di proteine, peptidi e acidi nucleici può svolgere un ruolo più significativo nell'ereditarietà epigenetica e nella trasmissione di effetti paterni indotti dall'ambiente alle generazioni successive rispetto a quanto finora sospettato. Secondo il modello POHaD, occorre quindi prestare attenzione alle abitudini di vita paterne, sin da prima del concepimento, per favorire la salute dello sperma e il benessere della prole. Il paradigma delle origini paterne della salute e della malattia è stato interpretato come risposta all'eccessiva enfasi data all'influenza materna e al rischio di favorire un ulteriore controllo del corpo materno. In questo articolo il paradigma POHaD viene contestualizzato attraverso le lenti della storia e della sociologia della salute e ne vengono suggerite una serie di implicazioni sociali che aiutano ad interpretare e comprendere meglio il significato di questo nuovo modello.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Nutrients. 2022 Sep 27;14(19):4008.

Paternal Diet before Conception and Its Social Determinants in the Elfe Cohort

Blandine de Lauzon-Guillain , Sacha Krinitzki, Sandrine Lioret, Marie-Aline Charles

Abstract

This study aimed to characterize paternal diet during the peri-conception period and its associated characteristics. These cross-sectional analyses were based on 998 fathers from the French nationwide ELFE birth cohort recruited in 2011. Fathers' diet before mothers' pregnancies was assessed by a 46-item food frequency questionnaire. Six exploratory dietary patterns were identified by principal component analysis: "Diverse diet", "Balanced", "Alcohol", "Snacking", "Bread and cheese", and "Processed products". Older age was related to higher scores for the "Balanced", "Alcohol", and "Snacking" patterns, and high education level with high scores on the "Balanced" pattern and low scores on the "Processed products" pattern. Unemployment and having a first child were related to high scores on the "Alcohol" pattern. Smoking was positively related to "Alcohol" and "Processed products" patterns. A restrictive diet was associated with high scores on the "Balanced" and "Processed products" patterns and low scores on "Alcohol", "Snacking", and "Bread and cheese" patterns. Maternal dietary patterns, identified in a previous analysis, were moderately and positively related to the similar patterns among fathers. These findings are important for screening fathers at risk of a suboptimal diet and for accounting for this factor in future studies to examine the specific influence of paternal diet on a child's health and development.

2.

Front Genet. 2022 Nov 18;13:1068408.

Paternal epigenetic influences on placental health and their impacts on offspring development and disease

Sanat S Bhadsavle, Michael C Golding

Abstract

Our efforts to understand the developmental origins of birth defects and disease have primarily focused on maternal exposures and intrauterine stressors. Recently, research into non-genomic mechanisms of inheritance has led to the recognition that epigenetic factors carried in sperm also significantly impact the health of future generations. However, although researchers have described a range of potential epigenetic signals transmitted through sperm, we have yet to obtain a mechanistic understanding of how these paternally-inherited factors influence offspring development and modify life-long health. In this endeavor, the emerging influence of the paternal epigenetic program on placental development, patterning, and function may help explain how a diverse range of male exposures induce comparable intergenerational effects on offspring health. During pregnancy, the placenta serves as the dynamic interface between mother and fetus, regulating nutrient, oxygen, and waste exchange and coordinating fetal growth and maturation. Studies examining intrauterine maternal stressors routinely describe alterations in placental growth, histological organization, and glycogen content, which correlate with well-described influences on infant health and adult onset of disease. Significantly, the emergence of similar phenotypes in models examining preconception male exposures indicates that paternal stressors transmit an epigenetic memory to their offspring that also negatively impacts placental function. Like maternal models, paternally programmed placental dysfunction exerts life-long consequences on offspring health, particularly metabolic function. Here, focusing primarily on rodent models, we review the literature and discuss the influences of preconception male health and exposure history on placental growth and patterning. We emphasize the emergence of common placental phenotypes shared between models examining preconception male and intrauterine stressors but note that the direction of change frequently differs between maternal and paternal exposures. We posit that alterations in placental growth, histological organization, and glycogen content broadly serve as reliable markers of altered paternal developmental programming, predicting the emergence of structural and metabolic defects in the offspring. Finally, we suggest the existence of an unrecognized developmental axis between the male germline and the extraembryonic lineages that may have evolved to enhance fetal adaptation.

3.

Sci Rep. 2022 Jun 17;12(1):10179.

Effects of paternal high-fat diet and maternal rearing environment on the gut microbiota and behavior

Austin C Korgan, Christine L Foxx, Heraa Hashmi, Saydie A Sago, Christopher E Stamper, Jared D Heinze, Elizabeth O'Leary, Jillian L King, Tara S Perrot, Christopher A Lowry, Ian C G Weaver

Abstract

Exposing a male rat to an obesogenic high-fat diet (HFD) influences attractiveness to potential female mates, the subsequent interaction of female mates with infant offspring, and the development of stress-related behavioral and neural responses in offspring. To examine the stomach and fecal microbiome's potential roles, fecal samples from 44 offspring and stomach samples from offspring and their fathers were collected and bacterial community composition was studied by 16 small subunit ribosomal RNA (16S rRNA) gene sequencing. Paternal diet (control, high-fat), maternal housing conditions (standard or semi-naturalistic housing), and maternal care (quality of nursing and other maternal behaviors) affected the within-subjects alpha-diversity of the offspring stomach and fecal microbiomes. We provide evidence from beta-diversity analyses that paternal diet and maternal behavior induced community-wide shifts to the adult offspring gut microbiome. Additionally, we show that paternal HFD significantly altered the adult offspring Firmicutes to Bacteroidetes ratio, an indicator of obesogenic potential in the gut microbiome. Additional machine-learning analyses indicated that microbial species driving these differences converged on *Bifidobacterium pseudolongum*. These results suggest that differences in early-life care induced by paternal diet and maternal care significantly influence the microbiota composition of offspring through the microbiota-gut-brain axis, having implications for adult stress reactivity.

4.

FASEB J. 2022 Jan;36(1):e21981.

Intergenerational effects of a paternal Western diet during adolescence on offspring gut microbiota, stress reactivity, and social behavior

Carina Bodden, Terence Y Pang, Yingshi Feng, Faria Mridha, Geraldine Kong, Shanshan Li, Matthew J Watt, Amy C Reichelt, Anthony J Hannan

Abstract

The global consumption of highly processed, calorie-dense foods has contributed to an epidemic of overweight and obesity, along with negative consequences for metabolic dysfunction and disease susceptibility. As it becomes apparent that overweight and obesity have ripple effects through generations, understanding of the processes involved is required, in both maternal and paternal epigenetic inheritance. We focused on the patrilineal effects of a Western-style high-fat (21%) and high-sugar (34%) diet (WD) compared to control diet (CD) during adolescence and investigated F0 and F1 mice for physiological and behavioral changes. F0 males (fathers) showed increased body weight, impaired glycemic control, and decreased attractiveness to females. Paternal WD caused significant phenotypic changes in F1 offspring, including higher body weights of pups, increased Actinobacteria abundance in the gut microbiota (ascertained using 16S microbiome profiling), a food preference for WD pellets, increased male dominance and attractiveness to females, as well as

decreased behavioral despair. These results collectively demonstrate the long-term intergenerational effects of a Western-style diet during paternal adolescence. The behavioral and physiological alterations in F1 offspring provide evidence of adaptive paternal programming via epigenetic inheritance. These findings have important implications for understanding paternally mediated intergenerational inheritance, and its relevance to offspring health and disease susceptibility.

5.

Front Mol Biosci. 2022 Apr 11;9:857875.

Paternal High-Fat Diet Altered Sperm 5'tsRNA-Gly-GCC Is Associated With Enhanced Gluconeogenesis in the Offspring

Bin Wang, Lin Xia, Dan Zhu, Hongtao Zeng, Bin Wei, Likui Lu, Weisheng Li, Yajun Shi, Jingliu Liu, Yunfang Zhang, Miao Sun

Abstract

Background: Paternal lifestyle, stress and environmental exposures play a crucial role in the health of offspring and are associated with non-genetic inheritance of acquired traits, however the underlying mechanisms are unclear. In this study, we aimed to find out how the sperm tsRNA involved in paternal high-fat diet induced abnormal gluconeogenesis of F1 offspring, and explore the underlying molecular mechanism of its regulation. **Method:** We generated a paternal high fat diet (42% kcal fat) model to investigate the mechanism by which paternal diet affects offspring metabolism. Four-week-old C57BL/6J male mice were randomly assigned into two groups to receive either a control diet (CD; 10% kcal fat) or a high-fat (HFD; 42% kcal fat) diet for 10 weeks, and mice from each group were then mated with 8-week-old females with control diet in a 1:2 ratio to generate F1. F0 sperms were isolated and small RNAs was sequenced by high-throughput sequencing. Metabolic phenotypes were examined with both F0 and F1. **Results:** A significant increase in body weight was observed with HFD-F0 mice at 8 weeks of age as compared to CD mice at the same age. F0 mice showed impaired glucose tolerance (GTT), resistance to insulin tolerance (ITT) and increased pyruvate tolerance (PTT) at 14 weeks. HFD-F1 male mice showed no significant difference in body weight. An increase in PTT was found at 13 weeks of age and no significant changes in GTT and ITT. PEPCK and G6Pase that related to gluconeogenesis increased significantly in the liver of HFD-F1 male mice. Sperm sequencing results showed that 5'tsRNA-Gly-GCC derived from tRNA-Gly-GCC-2 specifically was remarkably upregulated in sperm of HFD F0 mice. Q-PCR further showed that this tsRNA was also increased in the liver of HFD-F1 comparison with CD-F1 mice. In addition, we found that 5'tsRNA-Gly-GCC can regulate Sirt6-FoxO1 pathway and be involved in the gluconeogenesis pathway in liver. **Conclusion:** 5'tsRNA-Gly-GCC that increased in HFD mice mature sperms can promote gluconeogenesis in liver by regulating Sirt6-FoxO1 pathway, which might represent a potential paternal epigenetic factor mediating the intergenerational inheritance of diet-induced metabolic alteration.

6.

Int J Mol Sci. 2022 Nov 22;23(23):14533.

On the Role of Seminal Fluid Protein and Nucleic Acid Content in Paternal Epigenetic Inheritance

Bahar Patlar

Abstract

The evidence supports the occurrence of environmentally-induced paternal epigenetic inheritance that shapes the offspring phenotype in the absence of direct or indirect paternal care and clearly demonstrates that sperm epigenetics is one of the major actors mediating these paternal effects. However, in most animals, while sperm makes up only a small portion of the seminal fluid, males also have a complex mixture of proteins, peptides, different types of small noncoding RNAs, and cell-free DNA fragments in their ejaculate. These seminal fluid contents (Sfcs) are in close contact with the reproductive cells, tissues, organs, and other molecules of both males and females during reproduction. Moreover, their production and use are adjusted in response to environmental conditions, making them potential markers of environmentally- and developmentally-induced paternal effects on the next generation(s). Although there is some intriguing evidence for Sfc-mediated paternal effects, the underlying molecular mechanisms remain poorly defined. In this review, the current evidence regarding the links between seminal fluid and environmental paternal effects and the potential pathways and mechanisms that seminal fluid may follow in mediating paternal epigenetic inheritance are discussed.

ARTICOLO 3

Int J Genomics. 2021 Jan 19;2021:6632719.

Epigenetic Mechanisms of Paternal Stress in Offspring Development and Diseases

Xingyun Xu, Zhigang Miao, Miao Sun, Bo Wan

ABSTRACT

The major biological function of the sperm cell is to transmit the paternal genetic and epigenetic information to the embryo as well as the following offspring. Sperm has a unique epigenome. An increasing body of epidemiological study supports that paternal stress induced by environmental exposures and lifestyle can modulate the sperm epigenome (including histone modification, DNA methylation, and noncoding RNA expression), sperm-egg fusion, embryo development, and offspring health. Based on the existing literature, we have summarized the paternal exposure on sperm epigenome along with the representative phenotypes of offspring and the possible mechanism involved.

ABSTRACT TRADOTTO

La principale funzione biologica dello spermatozoo è quella di trasmettere le informazioni genetiche ed epigenetiche paterne all'embrione e alla progenie successiva. Lo sperma ha un epigenoma unico. Un numero crescente di studi epidemiologici sostiene che lo stress paterno indotto dall'esposizione ambientale e dallo stile di vita può modulare l'epigenoma dello sperma (compresa la modifica dell'istone, la metilazione del DNA e l'espressione dell'RNA non codificante), la fusione spermatozoo-uovo, lo sviluppo dell'embrione e la salute della prole. Sulla base della letteratura esistente, abbiamo riassunto l'esposizione paterna sull'epigenoma dello sperma insieme ai fenotipi rappresentativi della prole e al possibile meccanismo coinvolto.

COMMENTO

Da tempo è noto che esiste una trasmissione epigenetica intergenerazionale (dal genitore al figlio) e transgenerazionale (dal genitore alle generazioni successive) per cui le segnature epigenetiche che interessano un individuo possono essere trasmesse ai figli e alle generazioni successive. Una delle modalità con cui detta trasmissione avviene è l'*epigenoma gonadico*, l'insieme delle modificazioni epigenetiche che interessano i gameti, trasmesse dai genitori al concepito e alle generazioni seguenti. Diversi sono i momenti della vita in cui le cellule sessuali possono ricevere un imprinting epigenetico: due riguardano la vita intrauterina, da una parte, quando durante l'embriogenesi le cellule originate dallo zigote acquisiscono la totipotenza, dall'altra, quando avviene la maturazione delle cellule somatiche a cellule germinali primitive che poi vanno a formare i precursori dei gameti nelle gonadi. Un altro momento, solo nel maschio "maturo", è rappresentato dalla fase di maturazione degli spermatozoi nel processo di spermatogenesi. A questo proposito, il padre svolge un ruolo molto importante in relazione alla possibilità di trasmissione epigenetica transgenerazionale e tra i vari studi molti sono stati condotti per valutare la trasmissione transgenerazionale paterna del trauma. Presentiamo qui tre articoli recenti che confermano e illustrano le modalità con cui gli eventi stressanti vissuti dal padre possano essere trasmessi ai figli e alle generazioni successive: nel primo, una review, mostra i diversi meccanismi con cui l'informazione epigenetica legata ad eventi stressanti può essere trasmessa dal padre alla prole (modifica delle proteine istoniche, metilazione del DNA e presenza di microRNA nello sperma); il secondo, un'altra review, rivela come, non solo nei topi, ma anche negli uomini, sia stata rilevata nello sperma la presenza di microRNA che rispondono allo stress e che, integrandosi nello spermatozoo, diventano il veicolo della trasmissione epigenetica; nel terzo articolo, infine, viene considerata la trasmissione alla prole di un "fenotipo suscettibile allo stress" da parte di padri sottoposti a stress ed emerge che un fenotipo suscettibile viene trasmesso più dai padri suscettibili che da quelli resilienti sottoposti allo stesso evento stressante.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Front Hum Neurosci. 2021 Jul 12;15:642762.

Germ Cell Drivers: Transmission of Preconception Stress Across Generations

Korrina A Duffy, Tracy L Bale, C Neill Epperson

Abstract

Exposure to stress can accelerate maturation and hasten reproduction. Although potentially adaptive, the trade-off is higher risk for morbidity and mortality. In humans, the intergenerational effects of stress have been demonstrated, but the precise mechanisms are unknown. Strikingly, even if parental stress occurs prior to conception, as adults, their offspring show worse mental and physical health. Emerging evidence primarily from preclinical models suggests that epigenetic programming may encode preconception stress exposures in germ cells, potentially impacting the phenotype of the offspring. In this narrative review, we evaluate the strength of the evidence for this mechanism across animals and humans in both males and females. The strongest evidence comes from studies of male mice, in which paternal preconception stress is associated with a host of phenotypic changes in the offspring and stress-induced changes in the small non-coding RNA content in sperm have been implicated. Two recent studies in men provide evidence that some small non-coding RNAs in sperm are responsive to past and current stress, including some of the same ones identified in mice. Although preliminary evidence suggests that findings from mice may map onto men, the next steps will be (1) considering whether stress type, severity, duration, and developmental timing affect germ cell epigenetic markers, (2) determining whether germ cell epigenetic markers contribute to disease risk in the offspring of stress-exposed parents, and (3) overcoming methodological challenges in order to extend this research to females.

2.

J Neurosci. 2021 Jun 7;41(29):6202-6216.

Sperm transcriptional state associated with paternal transmission of stress phenotypes

Ashley M Cunningham, Deena M Walker, Aarthi Ramakrishnan, Marie A Doyle, Rosemary C Bagot, Hannah M Cates, Catherine J Peña, Orna Issler, Casey Lardner, Caleb Browne, Scott J Russo, Li Shen, Eric J Nestler

Abstract

Paternal stress can induce long-lasting changes in germ cells potentially propagating heritable changes across generations. To date, no studies have investigated differences in transmission patterns between stress-resilient and -susceptible mice. We tested the hypothesis that transcriptional alterations in sperm during chronic social defeat stress (CSDS) transmit increased susceptibility to stress phenotypes to the next generation. We demonstrate differences in offspring from stressed fathers that depend upon paternal category (resilient vs susceptible) and offspring sex. Importantly, artificial insemination reveals that sperm mediates some of the behavioral phenotypes seen in offspring. Using RNA-sequencing we report substantial and distinct changes in the transcriptomic profiles of sperm following CSDS in susceptible vs resilient fathers, with alterations in long noncoding RNAs (lncRNAs) predominating especially in susceptibility. Correlation analysis revealed that these alterations were accompanied by a loss of regulation of protein-coding genes by lncRNAs in sperm of susceptible males. We also identify several co-expression gene modules that are enriched in differentially expressed genes in sperm from either resilient or susceptible fathers. Taken together, these studies advance our understanding of intergenerational epigenetic transmission of behavioral experience.

SIGNIFICANCE STATEMENT This manuscript contributes to the complex factors that influence the paternal transmission of stress phenotypes. By leveraging the segregation of males exposed to chronic social defeat stress into either resilient or susceptible categories we were able to identify the phenotypic differences in the paternal transmission of stress phenotypes across generations between the two lineages. Importantly, this work also alludes to the significance of both long noncoding RNAs and protein coding genes mediating the paternal transmission of stress. The knowledge gained from these data is of particular interest in understanding the risk for the development of psychiatric disorders such as anxiety and depression.