

---

Catia Carrarini

## I PASSI DELL'EPIGENETICA L'AFFERMAZIONE DEL *MILIEU*

La tematica che ci siamo prefissi di approfondire muove dalle riflessioni suscitate dalle recenti scoperte avvenute nel campo della biologia molecolare. In particolare nella prima parte dell'intervento ci occuperemo del lamarckismo accantonato già a partire dalla seconda metà del XIX sec. e ripreso oggi in considerazione grazie a delle scoperte che hanno dimostrato che un tratto acquisito può essere ereditato senza coinvolgere direttamente il DNA. Nella seconda parte invece entreremo più nello specifico occupandoci dell'intricato rapporto tra genotipo e fenotipo ed introdurremo quello che sarà il terreno di indagine dell'EVO-ECO-DEVO<sup>1</sup>.

### 1. *La rivincita di Lamarck*

Se da una parte il '600 con la sua ricerca di cause reali e lineari, con il suo isolare oggetti, separarli, rappresenta un passo fondamentale per la modernità, dall'altro abbandona lo studio dell'organismo in relazione al suo ambiente, al suo spazio vivente.

Si dovrà attendere la seconda metà del '700 per far sì che alcuni pensatori sensisti, medici, naturalisti, enciclopedisti inizino a riflettere sulla circolarità trasformativa tra viventi e i loro ambienti, anticipando quelli che sono oggi i nuclei tematici dell'ecologia, sebbene nel XX secolo essa si svilupperà come disciplina a sé stante.

Gli ambienti per questi pensatori non sono più esterni al corpo vivente e l'ambiente non risulta più solamente il loro fuori, bensì rappresenta il loro elemento costitutivo.

Tra gli esponenti più noti troviamo Diderot, Cabanis, D'Alembert, fino ad arrivare a Lamarck che per primo introduce il termine *milieu* e traccia quella che è l'area di pensiero nella quale si potrà parlare insieme di mondo esterno ed interno all'organismo.

Il botanico e zoologo Jean Baptiste de Lamarck, nella sua opera *Filosofia Zoologica* del 1809 fu tra i primi a proporre una compiuta teoria dell'evoluzione delle specie.

Queste trasformazioni sono dovute secondo Lamarck a due processi:

La spontanea tendenza all'aumento della complessità dell'organizzazione.

Le sfide dell'ambiente.

L'organismo, per conservarsi di fronte alle perturbazioni che lo minacciano, deve modifi-

---

1 Questa riflessione è stata suscitata dall'intervento di Elena Gagliasso dal titolo *Il cosmo della complessità organica: ambiente esterno/ ambiente interno*, durante la scuola filosofica estiva "Chaos/ Kosmos", 9-10 settembre 2011.

care la propria organizzazione; tende perciò ad usare un organo o a non usarne un altro e così facendo ne determina o lo sviluppo o l'atrofia. Quindi i caratteri acquisiti da un individuo nel corso della propria vita vengono trasmessi ai discendenti e si stabilizzano come caratteri della specie.

L'ambiente diventa perciò il soggetto principale per le dinamiche dell'organismo: i mutamenti delle circostanze portano a mutamenti nei bisogni di animali e piante, e i bisogni mutati mutano i comportamenti<sup>2</sup>; questi ultimi poi secondo Lamarck passano alla progenie e le specie cambiano nel tempo per progressivo trasformismo.

Prima però che questo tipo di ragionamento ambiente/organismo entri nella metodologia delle scienze dovranno compiersi due passaggi fondamentali:

La rivoluzione dell'evoluzionismo di Darwin.

Il rapporto biologico fondamentale di un vivente per Darwin è con gli altri viventi e proprio questi danno consistenza all'ambiente relazionale di ciascuno. Considerazione questa importante che rappresenta un elemento di novità rispetto ad esempio alle teorie lamarckiane.

La nascita di una vera e propria scienza dello studio dell'ambiente: l'ecologia.

L'ambiente pertanto non è qualcosa di separato, esterno al nostro corpo e molto spesso è il risultato del nostro intervento di trasformazione, manipolazione, produzione, distruzione.

In particolare questa contaminazione da parte dell'uomo dell'ambiente a lui circostante, svolge un ruolo importante nel determinare cambiamenti epigenetici negli organismi<sup>3</sup>.

L'epigenetica è quella branca della biologia molecolare che studia i cambiamenti ereditari dovuti spesso a stimoli ambientali. Quest'ultimi modificano l'espressione genetica agendo su meccanismi che non comportano però un'alterazione della sequenza delle basi del DNA.

Il merito di avere coniato, nel 1942, il termine epigenetica, viene attribuito a Conrad Waddington (1905-1975). Già alla metà del diciannovesimo secolo però si trovano tracce dell'epigenetica in letteratura, sebbene le sue origini concettuali risalgano ad Aristotele (384-322 a.C.), il quale credeva nell'epigenesi, ossia nello sviluppo di forme organiche individuali a partire dal non formato.

Gli studi di epigenetica oggi hanno contribuito ad evidenziare come le modificazioni genetiche si riflettano in modo significativo sullo sviluppo di alcune patologie e di diverse forme di cancro. L'esposizione a contaminanti ambientali nella fase pre e postnatale può infatti alterare la programmazione epigenetica, determinando modificazioni fenotipiche interindividuali e modificando la suscettibilità individuale a specifiche patologie. A loro volta differenze interindividuali dello stato epigenetico potrebbero influenzare la suscettibilità agli xenobiotici (molecola di qualsiasi tipo naturale o sintetica estranea all'organismo).

A titolo esemplificativo si ritiene opportuno richiamare l'attenzione su di uno studio comparativo condotto su un gruppo di gemelli omozigoti di diversa età vissuti in differenti ambienti per i quali è stata condotta una caratterizzazione del profilo epigenetico.

La ricerca ha dimostrato che nei primi anni di vita i gemelli sono epigeneticamente non distinguibili. Al contrario, i gemelli di età adulta mostravano notevoli differenze nel contenuto e nella distribuzione globale della metilazione del DNA genomico e dell'acetilazione

2 G. Barsanti, *Una lunga pazienza cieca. Storia dell'evoluzionismo*, Einaudi, Torino 2005.

3 E. Gagliasso, *Eco-evoluzione: dallo spazio geografico all'ambiente vivente*, in «Life and Time», a cura di S. Casellato/P. Burighel/A. Minelli, CLEUP, 2009, pp. 285-294.

degli istoni.

Altri studi condotti su topi hanno dimostrato come diversi xenobiotici attraverso meccanismi epigenetici possono determinare l'alterazione delle attività degli ormoni sessuali durante il differenziamento sessuale celebrale, producendo cambiamenti persistenti nell'orientamento e nel comportamento, riproduttivo e sociale. Essi infatti mostravano una ridotta attrazione verso potenziali compagni senza la possibilità di evidenziare una giustificazione funzionale.

Come sappiamo l'evoluzione si basa sul successo riproduttivo che si realizza attraverso una scelta di un compagno/a che permetta un'ottimale complementarietà genetica o una trasmissione di geni migliori per la sopravvivenza.

Pertanto l'epigenia è un equilibrio dinamico e quindi suscettibile di continui cambiamenti nella risposta a xenobiotici ambientali e a cambiamenti fisiologici non solo durante periodi critici dello sviluppo ma anche nel corso della vita. Infatti xenobiotici, fattori fisiologici e comportamentali possono agire a diversi livelli nell'attivare o bloccare i diversi *pathways* di *signaling*, che possono provocare le alterazioni nella struttura della cromatina, oppure possono agire direttamente sulla "macchina enzimatica epigenetica". Tutto questo può avere effetti a lungo termine sulla salute dell'uomo e condurre a malattie come il cancro o a disturbi comportamentali. Inoltre un'esposizione a tossici ambientali può avere conseguenze fenotipiche persistenti nel corso della vita.

Importante è anche un'altra scoperta recente condotta sui nematodi *Caenorhabditis elegans* (piccoli vermi del suolo) e pubblicata nel numero di dicembre di *Cell*, da tre biofisici e biochimici molecolari del *Medical Center* della *Columbia University*, che dimostra come un tratto acquisito possa essere ereditato senza coinvolgere il DNA. I nematodi *Caenorhabditis elegans* che avevano sviluppato resistenza a un virus sono riusciti a passare alla loro progenie l'immunità acquisita sotto forma di piccoli agenti virus repressivi, detti viRNA, che funzionano indipendentemente dal genoma dell'organismo.

Le modificazioni epigenetiche che dipendono spesso dalle sfide dell'ambiente circostante e che quindi regolano il destino e l'identità delle cellule sono un processo plastico e dinamico. La comprensione degli intricati meccanismi epigenetici, potrebbe costituire un promettente obiettivo per la riprogrammazione delle cellule differenziate e lo sviluppo di terapie antineoplastiche che possono contrastare le modificazioni del differenziamento che sono alla base della genesi dei tumori<sup>4</sup>.

## 2. Organismo e ambiente: binomio inseparabile

Passiamo ad approfondire ulteriormente la tematica in questione spostando un po' l'attenzione all'interno dell'organismo. Consideriamo seppur brevemente l'importanza del genotipo e del fenotipo per il funzionamento del vivente che si pone come argomento di grande attualità alle soglie del 2000. Come già abbiamo cercato di dimostrare l'organismo è il risultato di una stretta collaborazione di geni influenzata però da stimoli ambientali.

---

4 B. Ficociello/E. Sturchio/C. Minoia/L. Casorri/P. Imbriani/S. Signorini, *Epigenetica ed esposizione ambientale a xenobiotici*, in «Giornale Italiano di Medicina del Lavoro e Ergonomia», 2010, 32, 1, pp. 13-22.

Per genotipo intendiamo quell'insieme di geni che compongono il DNA di un organismo. Rappresenta la possibilità del realizzarsi di una particolare caratteristica fenotipica.

Per fenotipo intendiamo l'insieme di tutte le caratteristiche osservabili di un organismo, quindi la sua morfologia, il suo sviluppo, le sue proprietà biochimiche e fisiologiche ed anche il comportamento. Il fenotipo è la manifestazione del genotipo ed è il risultato dell'interazione tra espressione genetica e fattori ambientali.

Il dualismo genotipo/fenotipo risale a prima della nascita della genetica in seguito alla riscoperta delle leggi di Mendel agli inizi del 1900 e nei termini che lo definiscono, alla fine dell'Ottocento, col dualismo somatico-germinale di Weismann. Weismann nega ogni possibilità di ereditarietà dei caratteri acquisiti in quanto arriva ad affermare che l'informazione non può passare dall'organismo ai gameti. Egli è considerato il fondatore del "neodarwinismo", termine coniato da George J. Romanes per indicare il darwinismo privo dell'ipotesi dell'ereditarietà dei caratteri acquisiti. Si dovrà aspettare il 1911 quando Johannsen formulerà il termine di genotipo per il complesso di elementi ereditari che vengono trasmessi generazionalmente, cioè i geni, e quello di fenotipo per indicare i caratteri che si manifestano nell'individuo a seguito del suo sviluppo.

Il genotipo diventa il campo d'indagine della genetica mentre il fenotipo quello dell'embriologia e si arriva così al divorzio fra queste due fondamentali scienze biologiche. Tale divorzio durerà fino alle ultime decadi di questo secolo, quando lo sviluppo della biologia molecolare dimostrò che genetica ed embriologia sono intimamente legate. Nel 1953 Watson e Crick scoprirono il fondamento biologico del gene dimostrando la struttura a doppia elica del DNA e prospettarono la sua capacità di duplicarsi. All'inizio degli anni '60 si arrivò a definire il dogma centrale della biologia secondo cui l'informazione passa dal gene alla proteina e non viceversa. Il gene codifica le proteine, ed il fenotipo è del tutto subordinato al genotipo. Questi concetti saranno ribaditi dal neodarwinismo estremo di Dawkins<sup>5</sup> definito da alcuni "ultradarwinismo" che insieme al ruolo fondamentale della selezione naturale porteranno ad un estremo riduzionismo: i fenotipi non sono solo prodotti dai geni ma a loro servizio. Nonostante numerosi dissensi il neodarwinismo è tuttora largamente condiviso dalla comunità scientifica. Tuttavia, soprattutto negli anni '80 e '90, con gli sviluppi della biologia molecolare, si sono fatti strada nuovi orientamenti, che alle soglie del 2000, delineano il nuovo panorama dell'era postgenomica dopo quello dell'era genomica.

Conseguenza del dualismo fra genotipo e fenotipo era stato, come si è detto, il divorzio fra genetica ed embriologia. Un momento significativo del rapporto fra genetica ed embriologia si ebbe negli anni '70 e '80, quando venne sottolineato il concetto di *constraints* (vincoli) di sviluppo che operano nell'evoluzione insieme ai fattori propriamente neo-darwiniani e con la diffusione di nuovi concetti (equilibri punteggiati, "pennacchi di San Marco" e *exaptation*) ad opera di Gould<sup>6</sup>.

Nasce allora quella corrente di pensiero che coniuga evoluzione e sviluppo, filogenesi ed ontogenesi e che è stata definita recentemente EVO-DEVO. Anche qui si manifesta un contrasto tra coloro che spiegano la conservazione genetica di strutture e funzioni negli organismi, in particolare negli animali, e coloro che mostrano come i processi regolativi del

5 R. Dawkins, *Il gene egoista*, Mondadori, Milano 1994.

6 Cfr. S.J. Gould, *Ontogeny and Phylogeny*, Belknap Press, Cambridge 1977.

genoma mediati dal citoplasma possono dare origine alle novità evolutive.

In effetti il paradigma del rapporto tra genotipo e fenotipo elaborato dal neo-darwinismo si fonda su due concetti che sono contraddetti da alcuni dati della ricerca biologico molecolare e sulla base della teoria della complessità:

Che i geni operino prescindendo da tutto il contesto biologico di cui fanno parte

Che il flusso dell'informazione scorra solo dal genotipo al fenotipo e non in entrambe le direzioni e che quindi la selezione naturale sia l'unico agente che indirizzi il corso dell'evoluzione.

Esiste invece una serie di *constrains* della selezione che operano a più livelli, genetici ed epigenetici.

L'epigenetica con lo studio delle modificazioni ereditarie nell'espressione genetica rappresenta una fondamentale connessione tra genotipo e fenotipo. Gli stati epigenetici sono ereditati attraverso le divisioni cellulari<sup>7</sup> ma normalmente essi si perdono al momento della riproduzione sessuale. Tuttavia vi è una crescente evidenza che alcuni stati epigenetici acquisiti possono essere ereditati meioticamente.

L'introduzione nei fenomeni ereditari dei processi epigenetici e quindi di aspetti fenotipici, sia per la partecipazione attiva di metaboliti extra DNA di origine nucleare o citoplasmatica, sia per l'importanza delle configurazioni spaziali (disposizione spaziale dell'elica), si accompagna ai fattori dell'ambiente sia esogeno che endogeno che incidono su effetti dell'ereditarietà e quindi dell'evoluzione.

Si è mostrato che paramutazioni ed epimutazioni sono indotte da fattori ambientali, quali shock termici, temperatura, luce, ecc. Infine risultati parentali non mendeliani, indicati anche come effetti materni possono produrre conseguenze ambientali ereditati generazionalmente<sup>8</sup> (IEE) e allo stesso modo possono esistere anche effetti genetici indiretti (IGE) fra differenti individui conspecifici con fonti ambientali di variazione che possono essere trasmesse attraverso le generazioni e contribuire ai cambiamenti evolutivi<sup>9</sup>.

Comunque per comprendere meglio l'integrazione tra fenotipo e genotipo occorre approfondire un campo praticamente sconosciuto la cui esplorazione rappresenta un compito prioritario dell'era postgenomica, cioè l'intervento dell'ambiente nei processi genetici ed epigenetici dell'organismo. E perciò l'EVO-DEVO deve trasformarsi in un EVO-ECO-DEVO, realizzando così il legame fra ecologia, embriologia e genetica, e quindi fra ecologia e biologia molecolare. Questo perché organismo ed ambiente formano un binomio inseparabile. È quindi fondamentale soffermarsi su quei fenomeni ambientali che agiscono su fenotipo e genotipo dell'organismo.

La plasticità fenotipica è il fenomeno diffuso in tutti gli organismi per il quale essi con modificazioni del loro fenotipo rispondono alle continue sollecitazioni dell'ambiente. Nel quadro del neo-darwinismo si è data scarsa rilevanza a questo fenomeno perché le modi-

7 Cfr. E. Jablonka/M.J. Lamb, *The inheritance of acquired epigenetic variations*, in «J. Theor. Biol.», 1989, 139, pp. 69-83; E. Jablonka/M.J. Lamb, *Epigenetic inheritance and Evolution. The Lamarckian dimension*, Oxford University Press, Oxford 1995.

8 Cfr. M.C. Rossiter, *Incidence and Consequences of inherited environmental effects*, in «Annu. Rev. Ecol. Syst.», 1996, 27, pp. 451-476.

9 Cfr J.B. Wolf/E.D. Brodie III/J.M. Cheverud/A.J. Moore/M.J. Wade, *Evolutionary consequences of indirect genetic effects*, in «Tr. Ecol. Evol.», 1998, 13, pp. 64-69.

ficazioni fenotipiche non sono ereditarie, in quanto risultano della norma reazione di uno stesso genotipo. La norma di reazione secondo Schlichting e Pigliucci<sup>10</sup> non è un'espressione statica del cambiamento ma un fenomeno dinamico che si verifica sotto l'azione dell'ambiente e che va esteso a tutti i processi di sviluppo. Questi sono influenzati dai parametri ambientali ed i loro cambiamenti sono soggetti ad assimilazione genetica entrando così a far parte della storia evolutiva della specie. Inoltre in tempi recenti è stato sottolineato che anche se la singola modificazione fenotipica non viene ereditata la presenza e la plasticità fenotipica attenuano e quindi cambiano i regimi selettivi cui le specie sono sottoposte<sup>11</sup>. Ciò è utile soprattutto quando l'ambiente presenta condizioni molto variabili nel tempo e nello spazio. Possono quindi essere favoriti gli individui che hanno più ampia norma di reazione. Vi è perciò una evolvibilità della plasticità.

Vi è anche l'opinione che le modificazioni di un carattere prodotte negli organismi da uno stimolo ambientale possono essere canalizzate nell'organismo e quindi assimilate geneticamente partecipando in tal modo al processo evolutivo. Ma questa opinione di impronta Lamarckiana contrasta con il pregiudizio neodarwinista che l'adattamento all'ambiente è legato solo alla selezione naturale.

La produzione di un nuovo assetto genetico che determina l'assimilazione genetica del nuovo fenotipo è certo favorita, nel corso delle generazioni, dalla selezione naturale ma il fenomeno è canalizzato, guidato da precisi stimoli ambientali. Numerosi sono i dati raccolti a sostegno di un'assimilazione genetica generalizzata, ipotesi rivoluzionaria nei confronti della biologia evolutiva del neodarwinismo di stretta osservanza<sup>12</sup>.

In conclusione, sono molte le tematiche affrontate e le questioni poste ancora tutte da approfondire e monitorare grazie anche alle numerose scoperte avvenute durante tutto il corso del 2011.

Il compito principale dell'era postgenomica e soprattutto dell'EVO-ECO-DEVO, sarà quello di spostare l'attenzione sull'ambiente circostante l'organismo e più in particolare sull'ambiente cellulare, perché è ormai evidente che l'intervento di manipolazione dell'uomo sia genetica che ambientale porta importanti cambiamenti sugli habitat, sul clima e sui delicati equilibri all'interno dei *milieu interieurs* di diverse specie compresa quella umana.

---

10 Cfr. C.D. Schlichting / M. Pigliucci, *Phenotypic evolution. A reaction norm perspective*, Sinauer, Sunderland (Ma) 1996.

11 Cfr. S.E. Sultan, *Evolutionary implications of phenotypic plasticità in plants*, in «Evolutionary Biology», 1987, 21, pp. 127-178.

12 Cfr. M. Sarà, *L'integrazione di genotipo e fenotipo alle soglie del 2000*, in «Systema Naturae», 2002, Vol. 4, pp. 181-208.