



***Le sostanze chimiche nell'ambiente e gli effetti
sulla salute.***

***La teoria DOHaD
(Developmental Origins of Health and Disease)***

**CONFERENZA DI MARINA MARINI, PROFESSORE DI
BIOLOGIA E GENETICA, UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**



Associazione Medica Ebraica

Schema del seminario

- La transizione epidemiologica
- La regolazione epigenetica
- La teoria DOHaD
- Particolarità dello sviluppo embrio-fetale
- Gli inquinanti e gli «interferenti endocrini» («endocrine disruptors» o EDC)
- I nuovi inquinanti e la loro persistenza nell'ambiente

L'EPIDEMIOLOGIA IN GENERE
CLASSIFICA LE CAUSE DI MORTE
IN BASE ALLE SEGUENTI
CATEGORIE:

- Incidenti
 - incidenti stradali
 - incidenti sul lavoro
 - cause belliche
- Patologie trasmissibili
 - Infezioni da batteri, virus, funghi, ecc.
 - Deficit alimentari (quali- e quanti-tativi)
 - Mutazioni genetiche
- Patologie non trasmissibili
 - Malattie cardiovascolari
 - Tumori
 - Malattie metaboliche

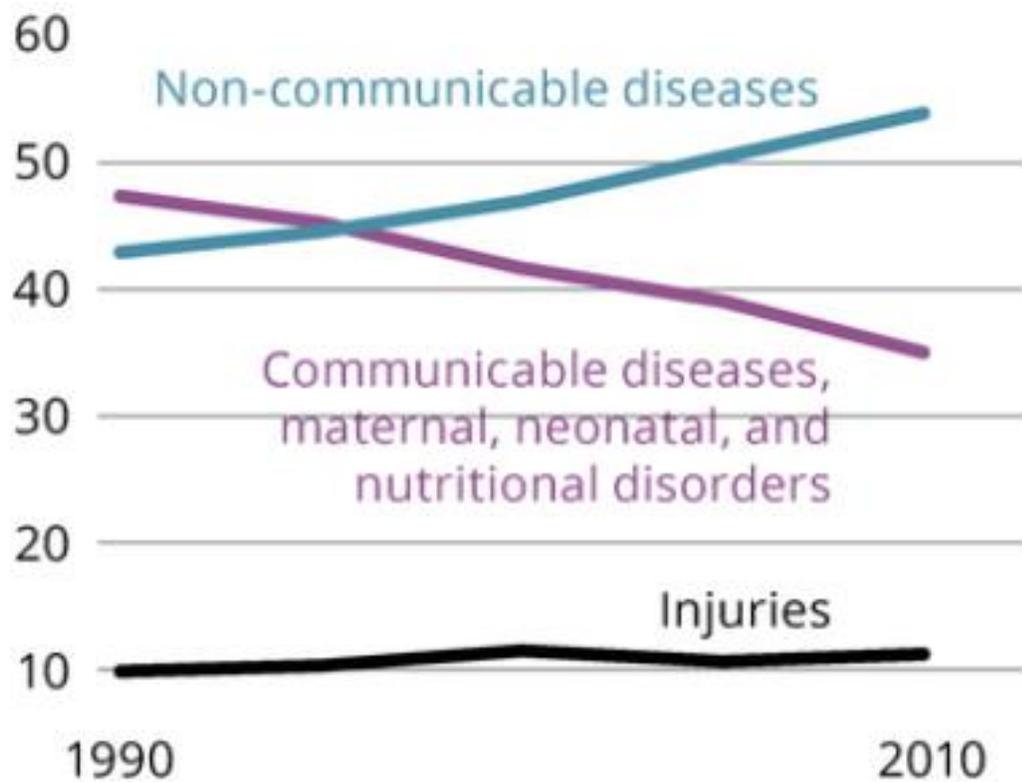
NOTE E COME PREVENIRE
QUESTE CAUSE DI MORTE

- Educazione stradale, misure preventive, leggi a tutela dei lavoratori, educazione alla pace
- *Tipiche del «terzo mondo».*
Zanzariere, servizi igienici, acqua potabile, lotta alla fame, educazione alimentare, vaccinazioni, terapie
- *Tipiche del «mondo sviluppato».*
Stile di vita più sano, meno cibo-spazzatura, meno inquinamento

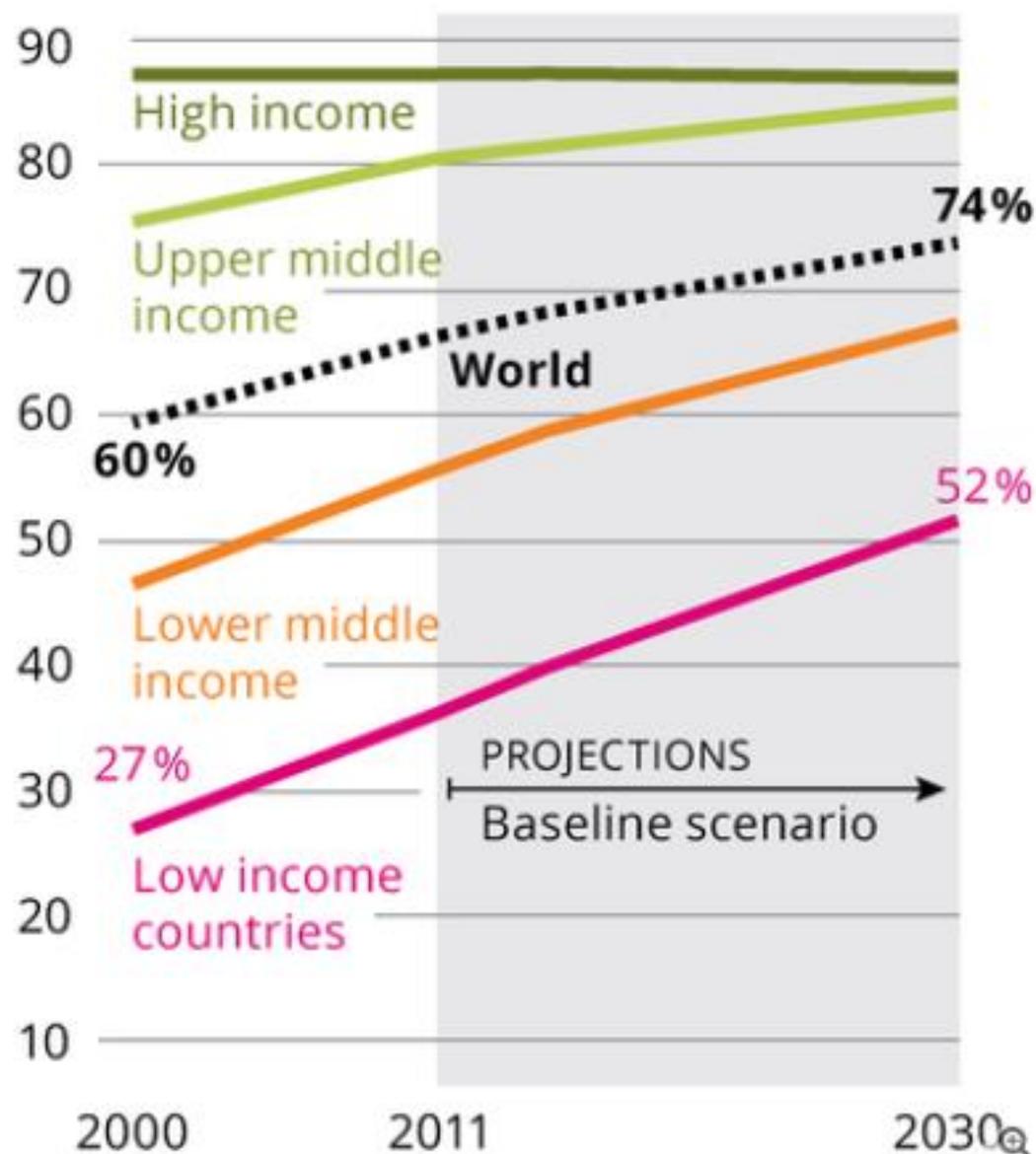
Loss of healthy life years (in percentage of total DALY)*

*Disability-Adjusted Life Years

LA TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA



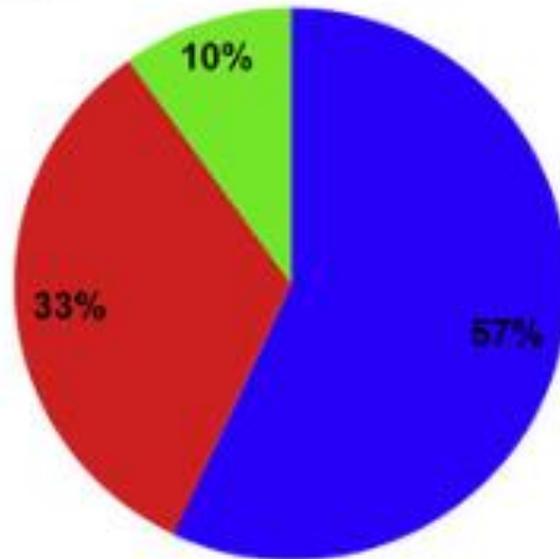
Deaths related to non-communicable diseases (in percentage of total deaths)



Un altro modo di rappresentare la transizione epidemiologica

GLOBAL CAUSES OF DEATH 1990

- Non-communicable Diseases
- Communicable, Maternal, Neonatal, Nutritional
- Injuries



GLOBAL CAUSES OF DEATH 2016

- Non-communicable Diseases
- Communicable, Maternal, Neonatal, Nutritional
- Injuries

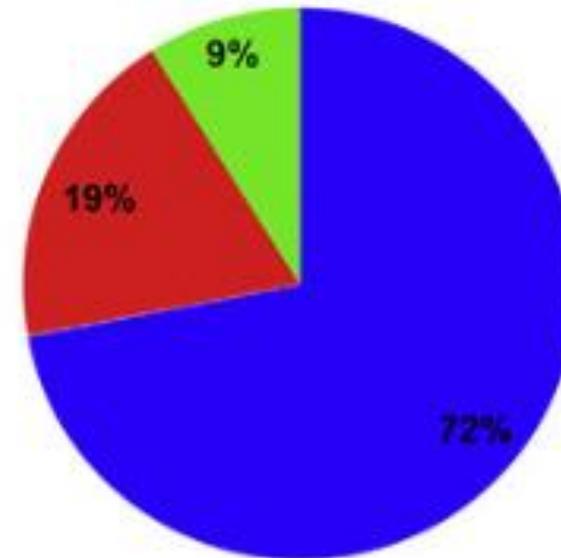
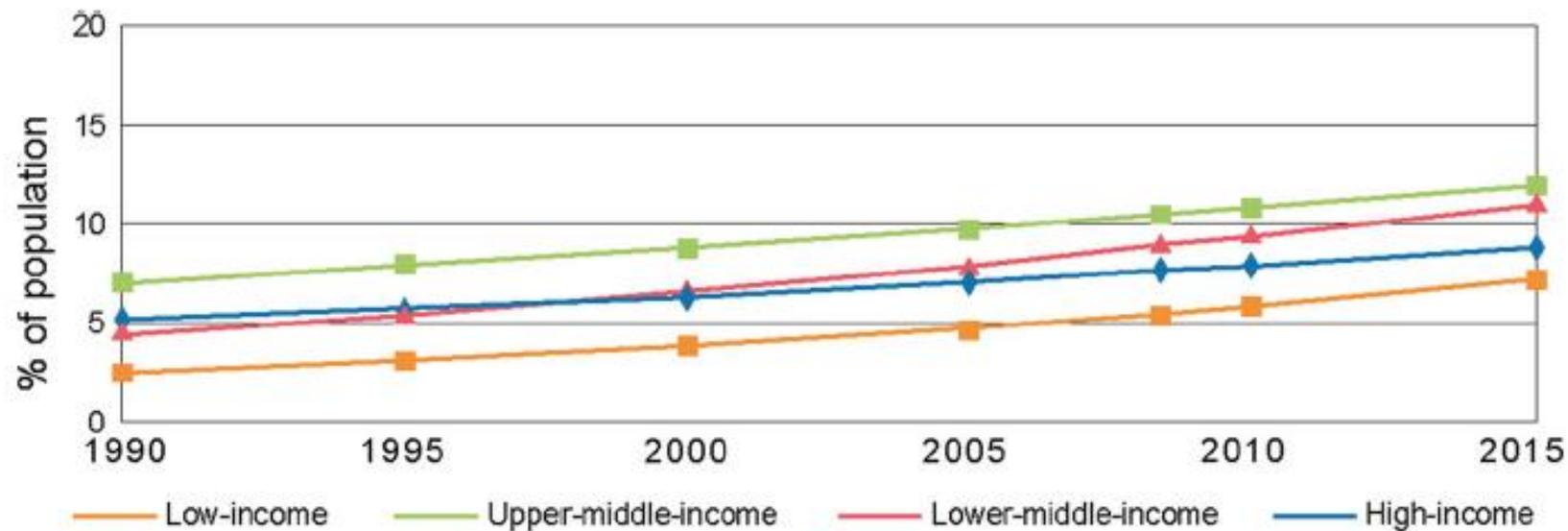
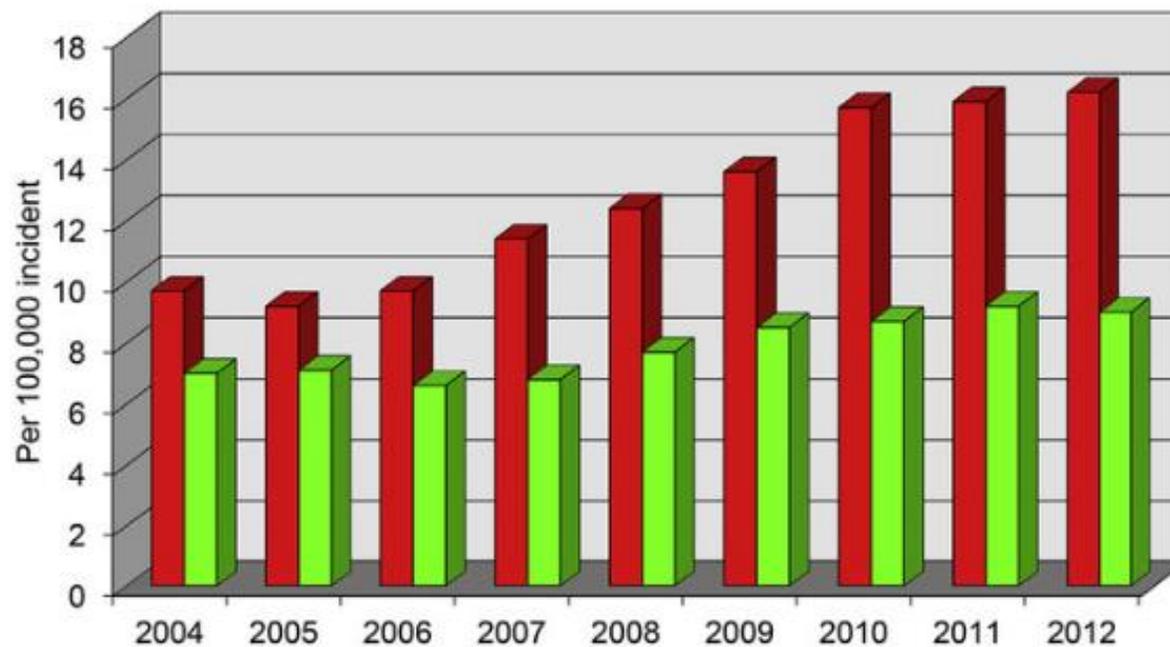


Fig. 1 Infant and young child overweight trends from 1990 to 2015, by World Bank income group (Adapted from WHO, 2010)

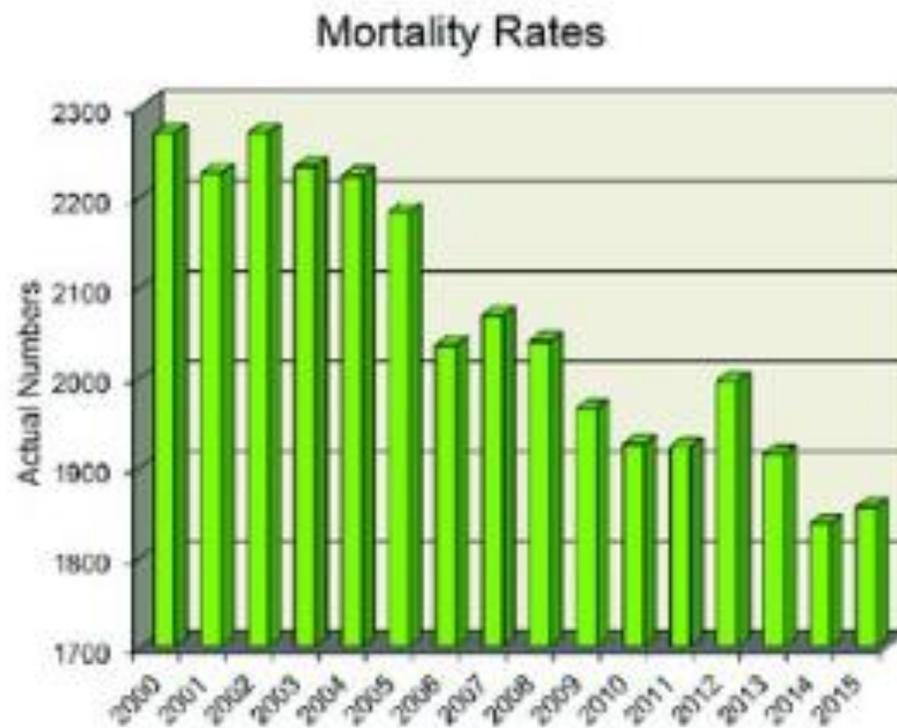
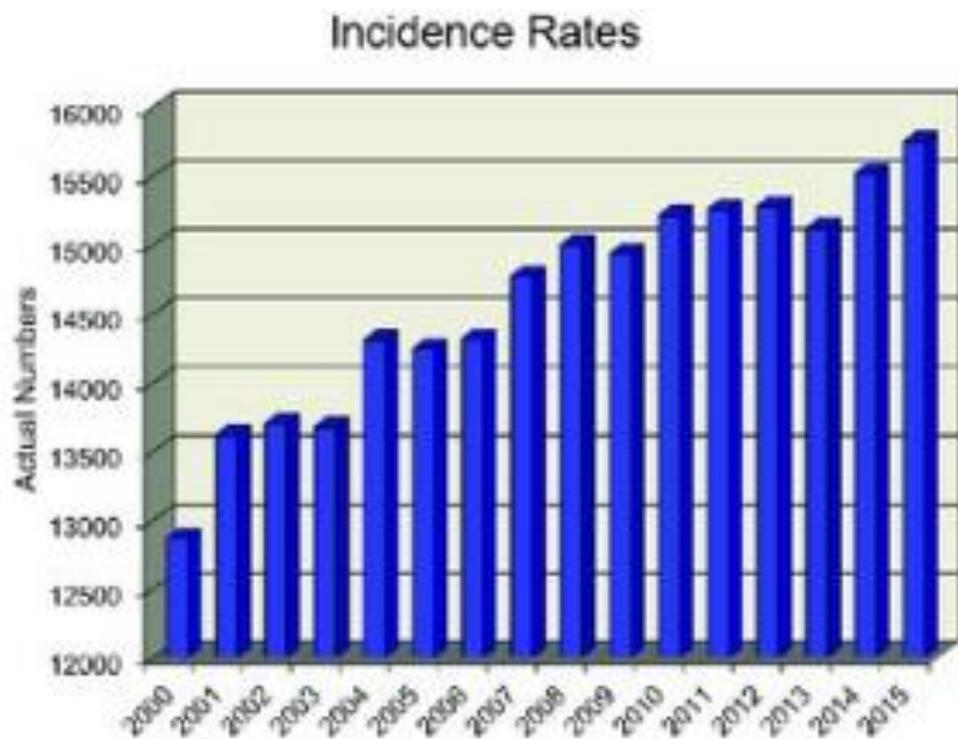
TENDENZA ALL'AUMENTO DI SOVRAPPESO NEI BAMBINI



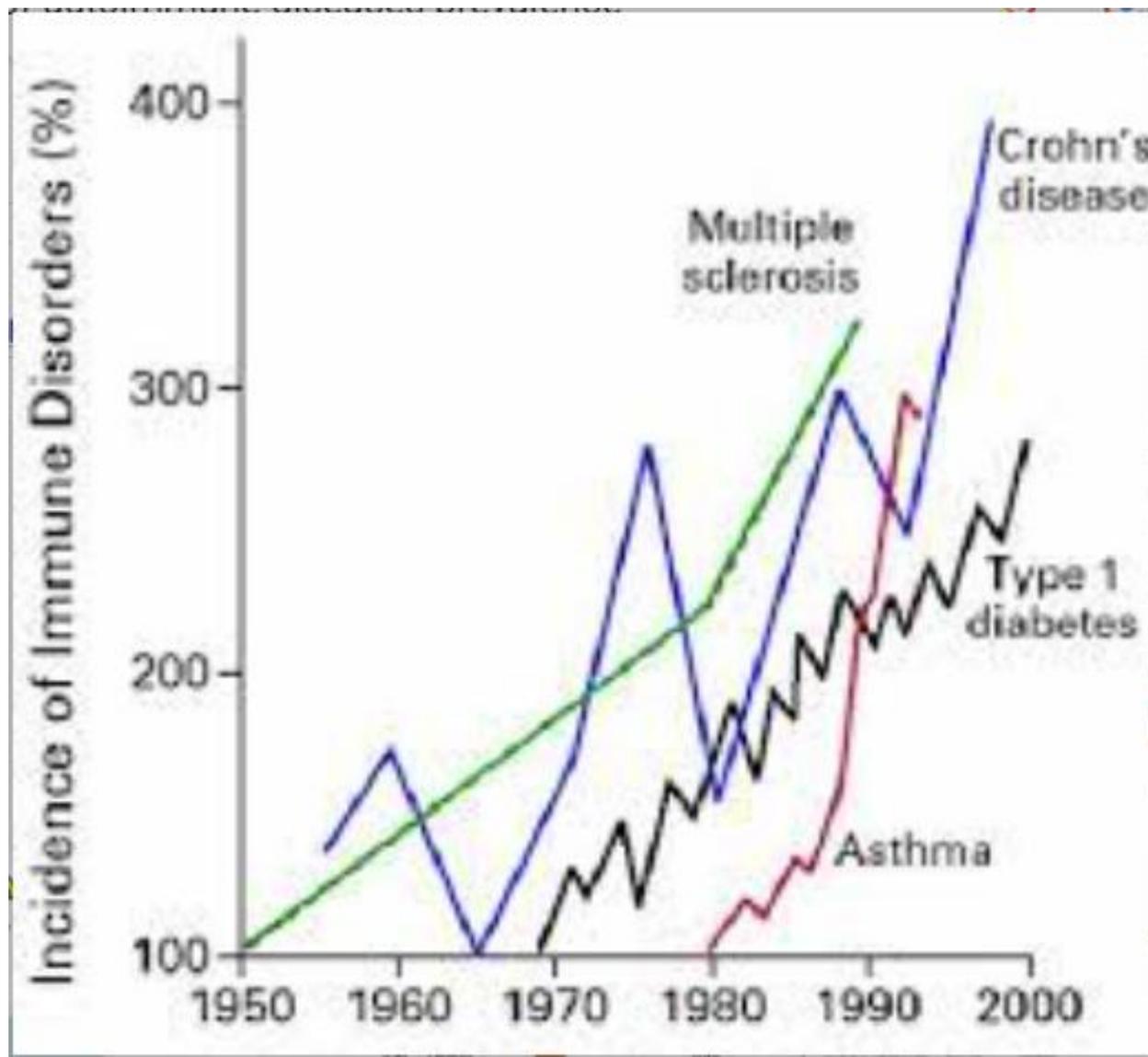
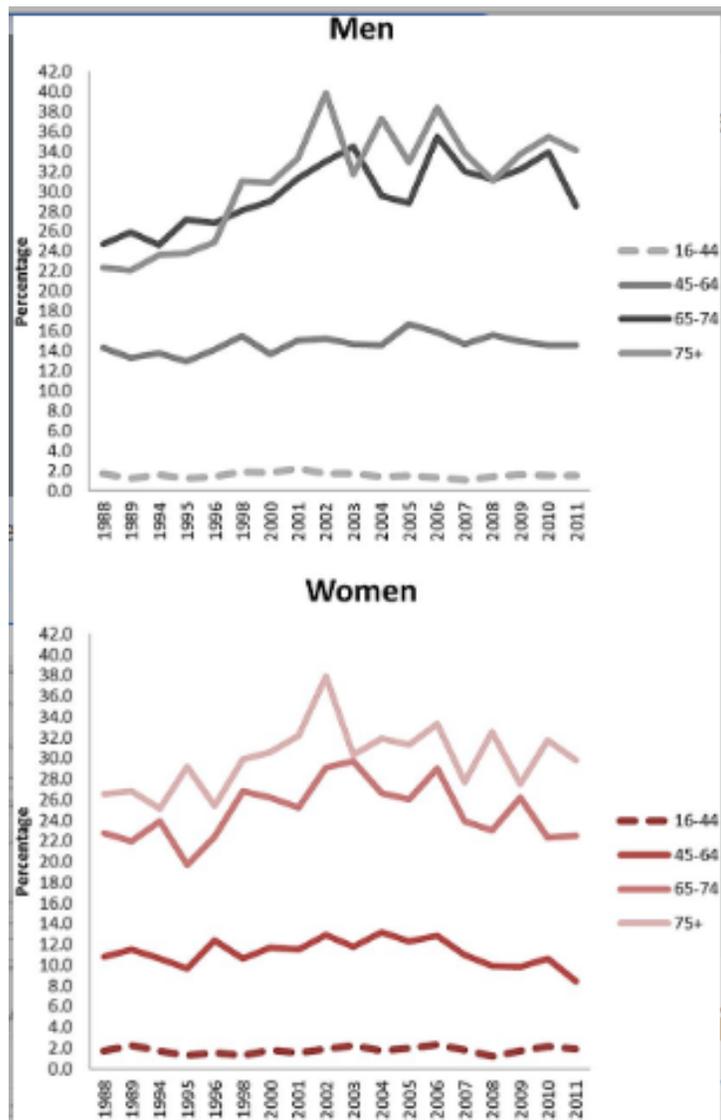
TENDENZA ALL'AUMENTO DI DIABETE TIPO 2 NEI BAMBINI IN USA



TENDENZA DELL'INCIDENZA DI CANCRO E DEL TASSO DI MORTALITÀ DA CANCRO NEI BAMBINI IN USA

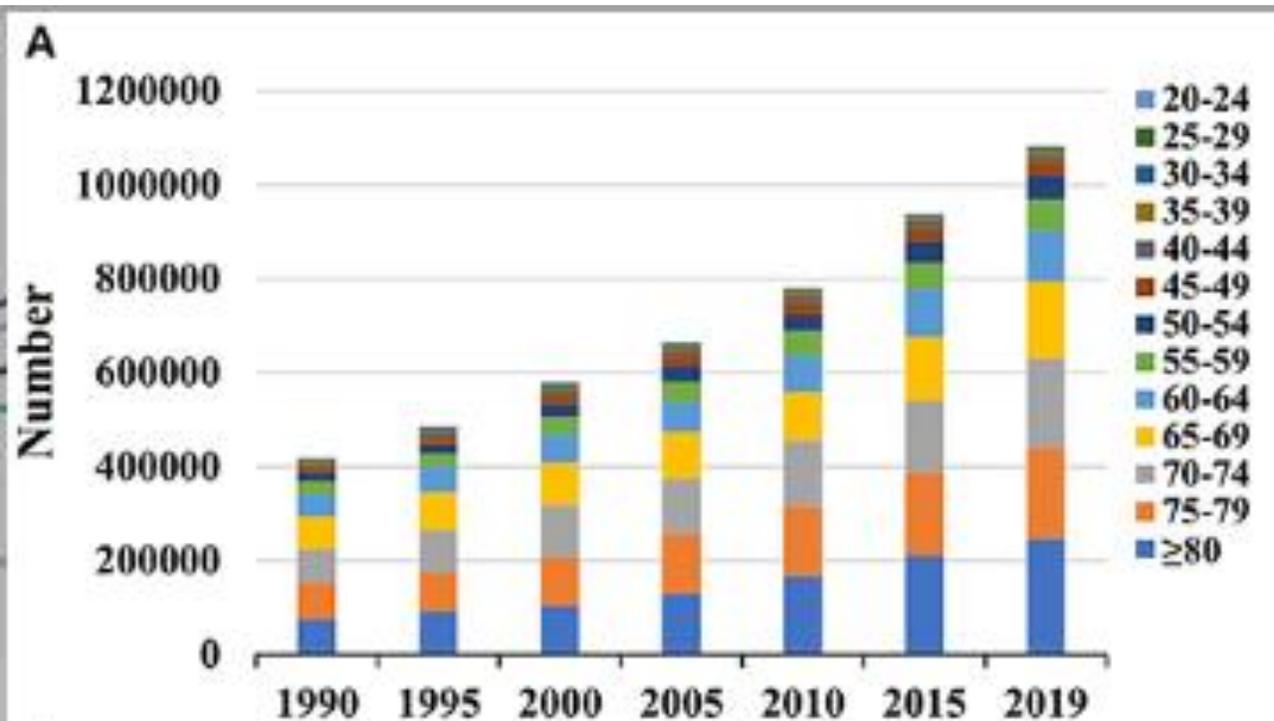


TENDENZA DELL'INCIDENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI E DI MALATTIE AUTOIMMUNI IN UK



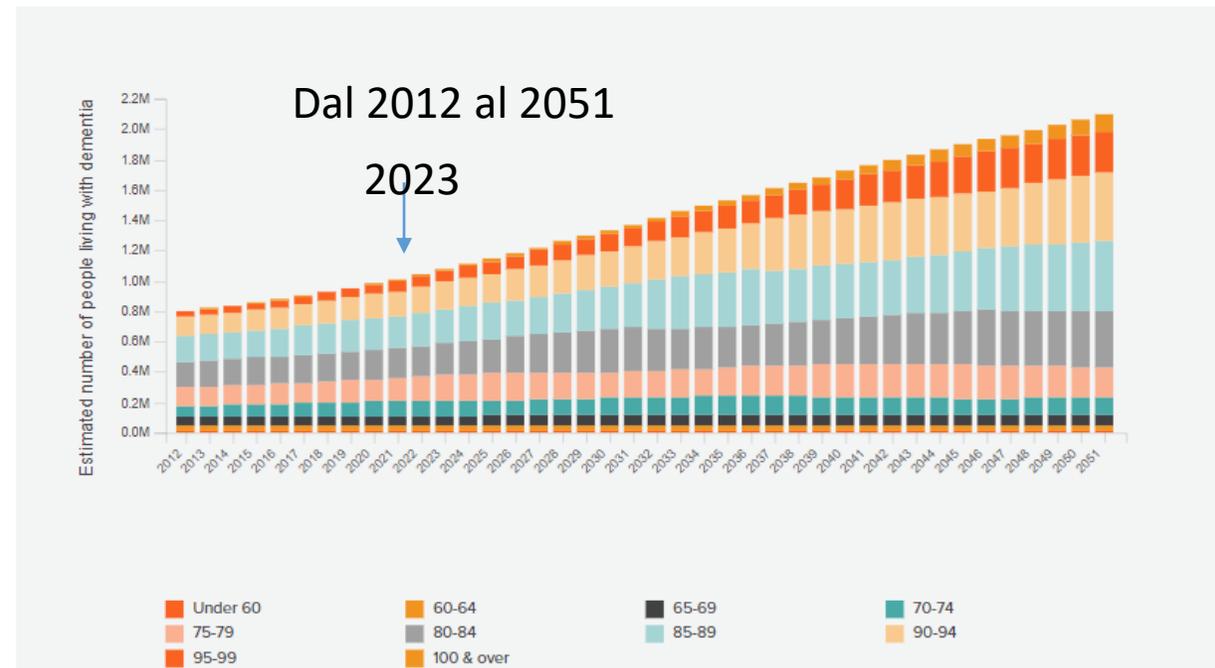
MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Worldwide prevalence in Parkinson's Disease



Alzheimer's dDisease

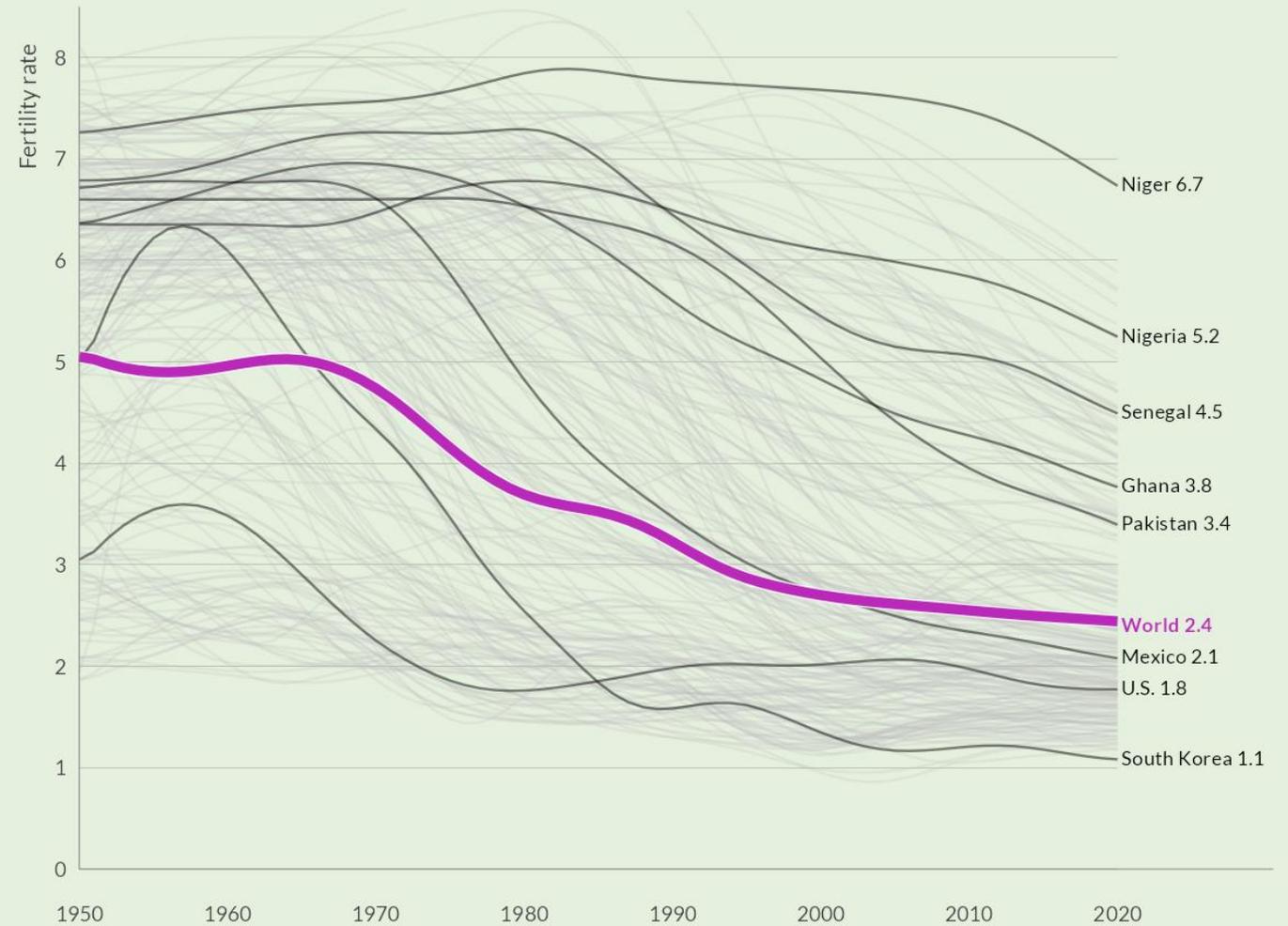
UK PREVALENCE PROJECTION BY 5 YEAR AGE GROUP TO 2050



Calo della fecondità a livello globale

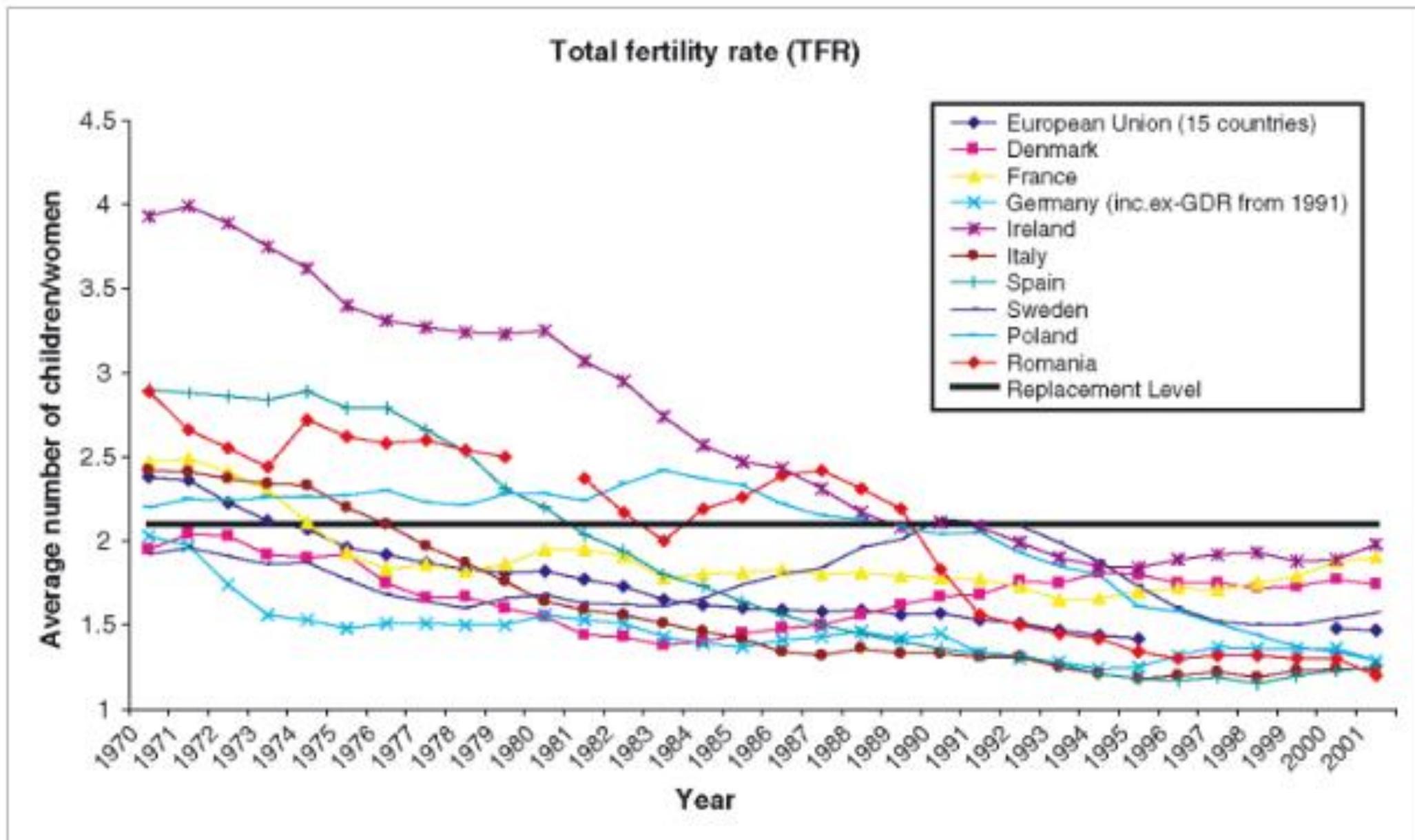
The Global Decline of the Fertility Rate

70 years ago the average woman had five children, since then the number has halved



Visualization by Pablo Alvarez | Data from Our World In Data
Fertility rate measures the average number of children per woman

Tasso di fertilità in Europa



La frequenza delle nascite premature in USA (in rosso) è andata aumentando dal 1990 al 2004

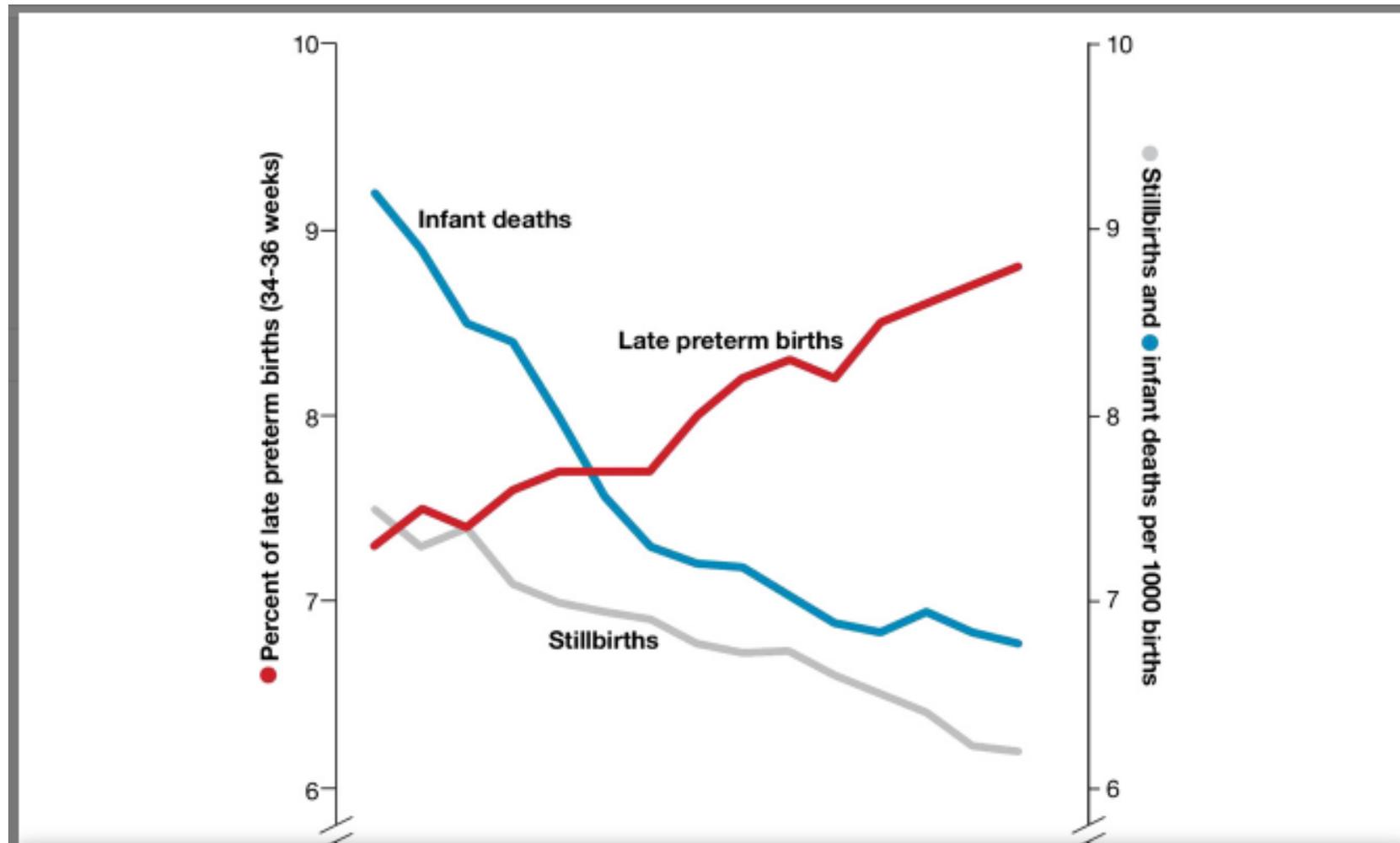


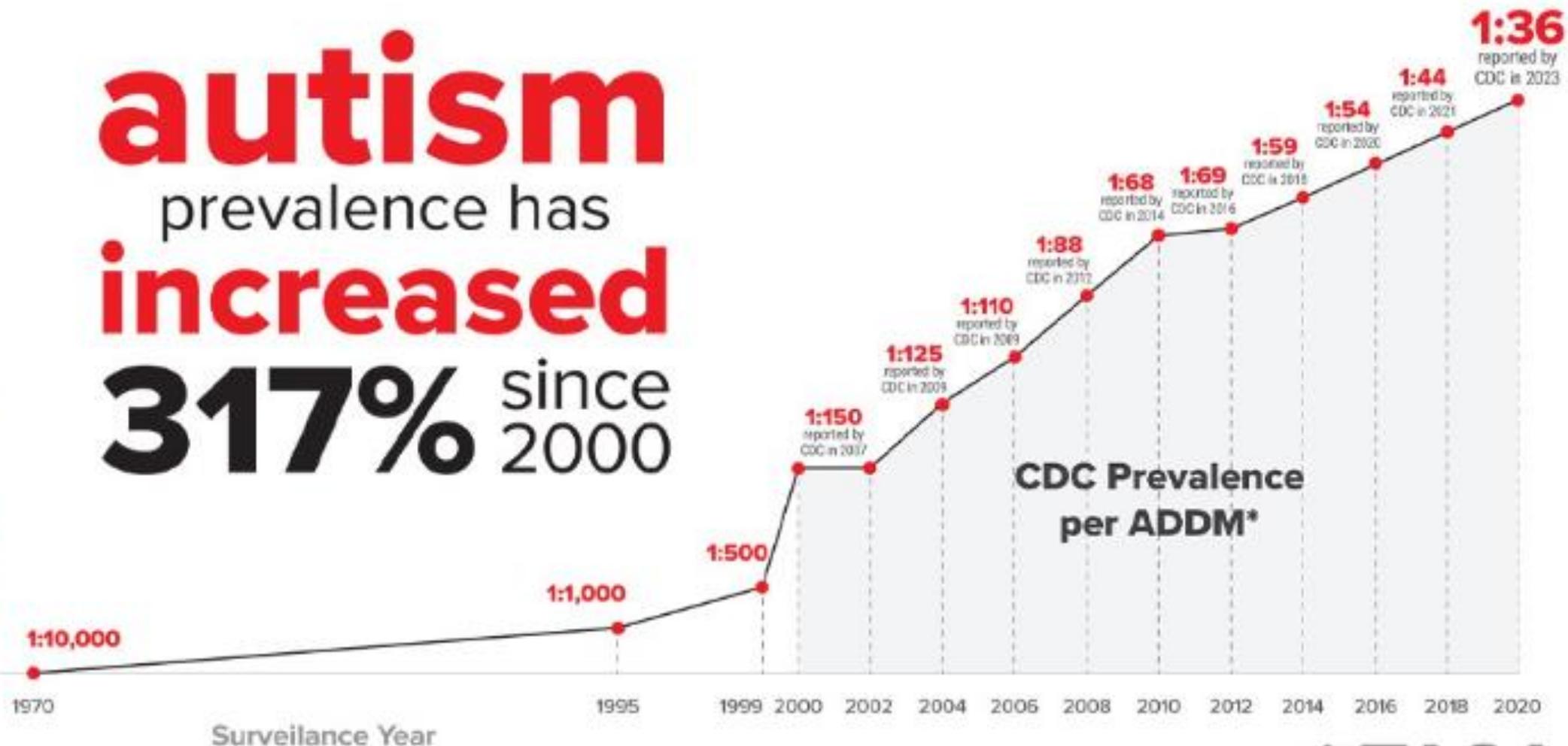
Fig. 2. Trends in late preterm birth, stillbirth, and infant mortality: United States (1990–2004). The left axis shows trends in stillbirth and infant mortality rates; the right axis shows trends in late preterm births... [Expand](#)

Published in Clinics of Perinatology 2011
Epidemiology: the changing face of preterm birth.

M. Klebanoff S. Kalm



autism
prevalence has
increased
317% since
2000



*ADDM (Autism and Development Disabilities Monitoring Network)

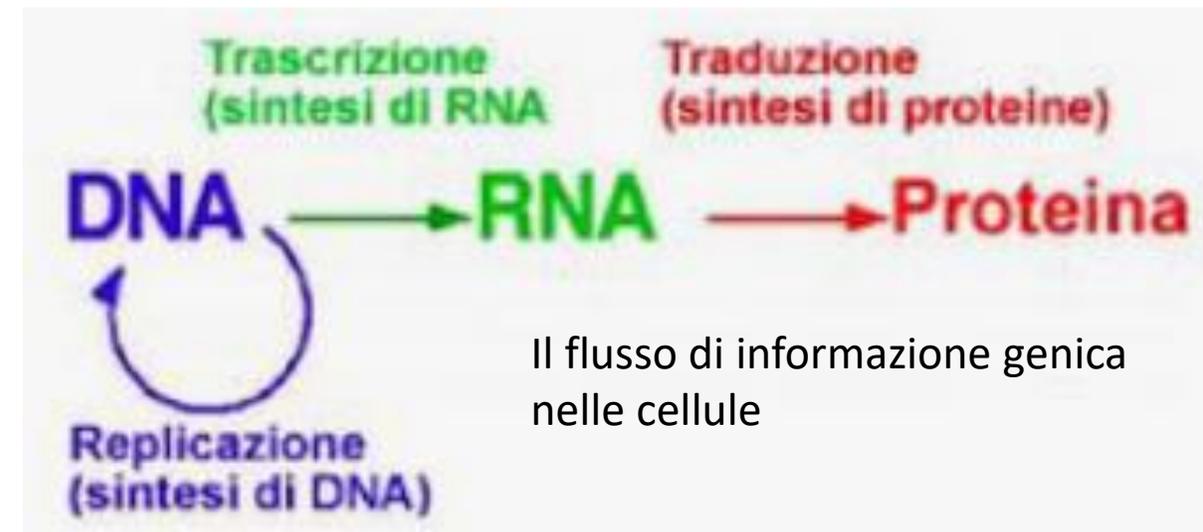
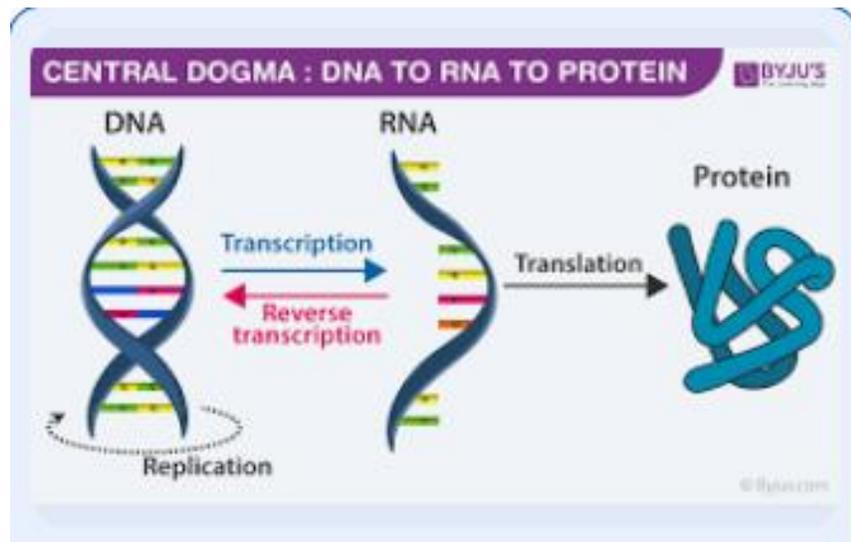


È CHIARO CHE CI TROVIAMO DI FRONTE A UNA
TRANSIZIONE EPIDEMIOLOGICA COMPETAMENTE
INATTESA, LE CUI CAUSE NON SONO
RICONDUCIBILI, SE NON IN PICCOLA PARTE, AI
CAMBIAMENTI NEGLI **STILI DI VITA.**

AD ESEMPIO, SE LA CAUSA DELL'AUTISMO FOSSE AL 100% GENETICA, UN AUMENTO DEL 317% IN 23 ANNI SIGNIFICHEREBBE UN AUMENTO SPAVENTOSO DEL TASSO DI MUTAZIONE, ASSOLUTAMENTE NON COMPATIBILE CON LA SOPRAVVIVENZA DI TUTTI GLI ESSERI VIVENTI. SOLO QUESTA OSSERVAZIONE È SUFFICIENTE PER CAPIRE CHE LA CAUSA DELL'AUTISMO NON È AL 100% GENETICA.

UN RAPIDO RIPASSO DEI CONCETTI RIGUARDANTI IL FLUSSO DELL'INFORMAZIONE GENICA NELLA CELLULA

- le proteine presiedono, direttamente o indirettamente, a **TUTTI** i processi strutturali, organizzativi, funzionali degli organismi viventi.
- Le informazioni per la loro sintesi sono immagazzinate permanentemente nei **geni**, tratti del DNA che, nelle cellule eucariotiche, risiede nel nucleo.
- I singoli geni sono «trascritti» in RNA ogni volta che la cellula vuole sintetizzare una data proteina.
- I processi di trascrizione sono strettamente regolati (*regolazione genica*)



Il flusso di informazione genica nelle cellule

NON SOLO GENETICA

NEGLI ULTIMI VENTI ANNI SI È INIZIATO A CAPIRE CHE L'AMBIENTE LASCIA TRACCE NEL DNA, NON SOLTANTO CAUSANDONE MUTAZIONI (IMMUTABILI) MA ANCHE ALTERANDONE (IN MANIERA, ALMENO IN LINEA TEORICA, REVERSIBILE) LA DISPONIBILITÀ AD ESSERE UTILIZZATO PER LA SINTESI DELLE PROTEINE.

QUESTE MODIFICAZIONI IMPLICANO **MECCANISMI EPIGENETICI.**

LA REGOLAZIONE EPIGENETICA

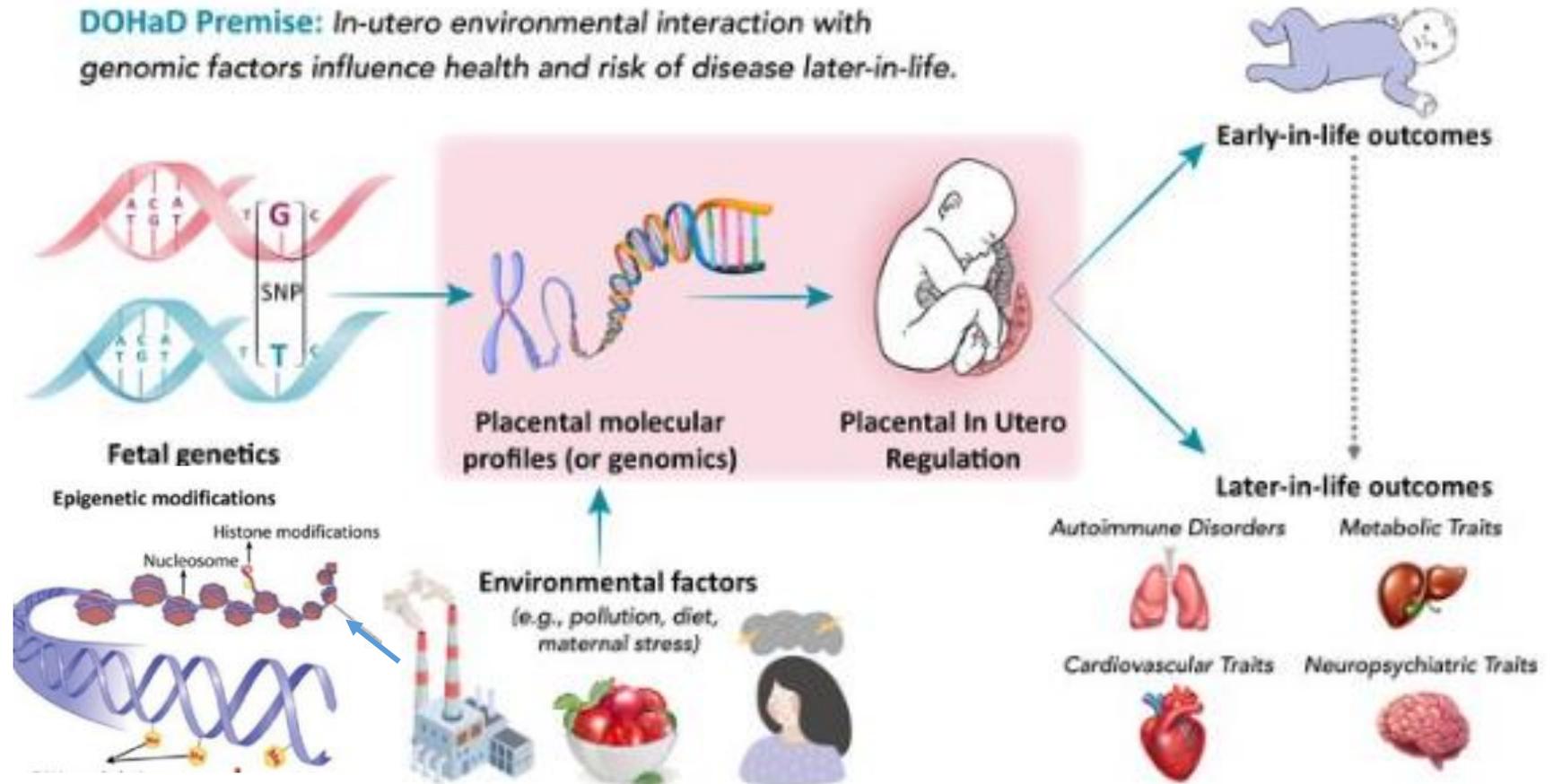
Per meglio comprendere come l'ambiente possa influire sul funzionamento dei geni, bisogna tenere conto che la *regolazione genica* negli organismi complessi avviene su più livelli; uno di essi comporta l'accessibilità del DNA, che può essere resa difficile dal suo «impacchettamento»; altri livelli si esplicano in momenti successivi. Questi controlli, che si cominciarono a capire nell'ultimo quarto del XX secolo, vanno sotto il nome di **regolazione epigenetica**. La ricerca recente sta integrando i meccanismi epigenetici nel panorama più generale della regolazione genica, che presiede al differenziamento e all'adattamento alle condizioni ambientali.

In appendice ho messo delle diapositive per meglio spiegare alcuni concetti relativamente recenti riguardanti l'organizzazione del genoma e il suo utilizzo.

I primi indizi vennero verso la fine del XX secolo, quando emerse che chi era stato esposto *in periodo prenatale* alla carestia gravissima che aveva colpito una regione olandese nell'inverno del 1943, una volta adulto, aveva sviluppato diverse patologie dismetaboliche e malattie cardiovascolari. Si vide in seguito che anche *parte della generazione successiva* era soggetta agli stessi problemi.

Questi studi contribuirono a formulare **l'ipotesi che salute e malattia dipendano dalla qualità dell'ambiente pre- e perinatale (The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis).**

The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis sostiene che salute e malattia dipendano dalla qualità dell'ambiente pre- e perinatale



Condizioni note per la loro capacità di alterare l'epigenetica nel corso dello sviluppo embrio-fetale:

- consumo di alcool e di droghe
- fumo, anche ambientale
- carenze nutrizionali materne
 - Dieta povera di proteine e/o con insufficiente apporto calorico
 - Dieta priva di donatori di gruppi metilici (folati, colina, metionina, ecc)
 - Dieta con eccesso di folati nel secondo e terzo trimestre
 - Dieta con eccesso di grassi
- obesità, diabete gestazionale, ipotiroidismo nella madre
- infezioni della madre
- situazioni di stress
- età avanzata di uno o l'altro genitore



**Ma queste condizioni
NON sono diventate
più frequenti in
questi ultimi anni!**

Cosa ha portato in questi anni alla transizione epidemiologica?

Secondo ricerche recenti, PIÙ DI 700 TIPI DI SOSTANZE ESTRANEE (xenobiotici) sono state rinvenute nella placenta, nel sangue cordonale, nel liquido amniotico, nel latte materno!

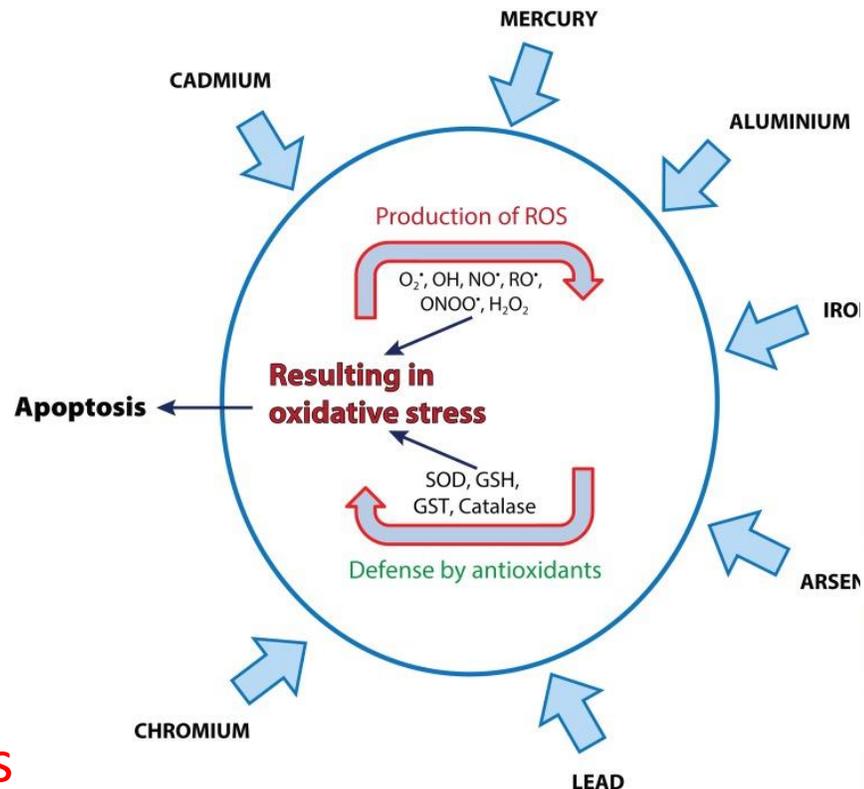
- **METALLI PESANTI** (ARSENICO, CADMIO, CROMO ESAVALENTE, MERCURIO, PIOMBO....)
- **NANOPARTICELLE** (ASBESTO, NANOPLASTICHE)
- **INTERFERENTI ENDOCRINI** (VINCLOZOLINA nei fungicidi, DDT, FTALATI, PCB, BPA, DIOSSINE, PESTICIDI ORGANOCLOORURATI, PFAS, ecc.)
- **SOSTANZE CHIMICHE VARIE** (ACIDO DICLOROFENOSSIACETICO, BPA, CARBAMATI, CHLORMEQUAT, DIOSSINE, GLIFOSATO, FTALATI, FURANI, ORGANOFOSFATI, PARAQUAT, PERCLORATI, PFAS, PFOA e simili, PESTICIDI, PIRETROIDI, TRICLOSAN, ecc.)

LE FONTI DI
INQUINAMENTO, LE VIE
CON CUI GLI
INQUINANTI
GIUNGONO IN
CONTATTO CON IL
CORPO UMANO, GLI
ORGANI INTERESSATI

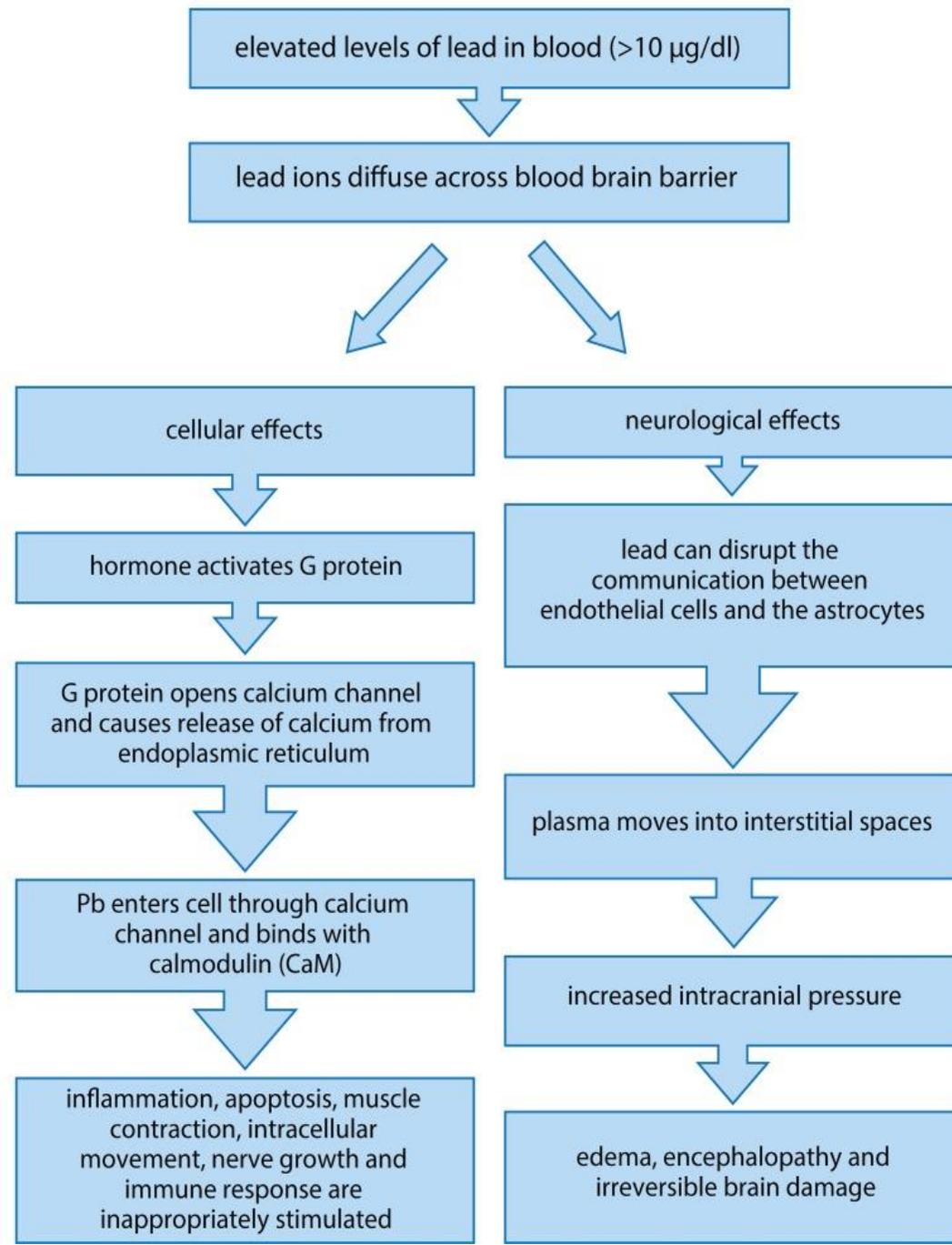


PRINCIPALI MECCANISMI COINVOLTI NELLA TOSSICITÀ DEI METALLI PESANTI:

- generazione di radicali liberi e conseguente stress ossidativo
- sostituzione di altri metalli, con conseguente malfunzionamento di enzimi e proteine
- interferenza con processi metabolici



doi.org/10.2478/intox-2014-0009



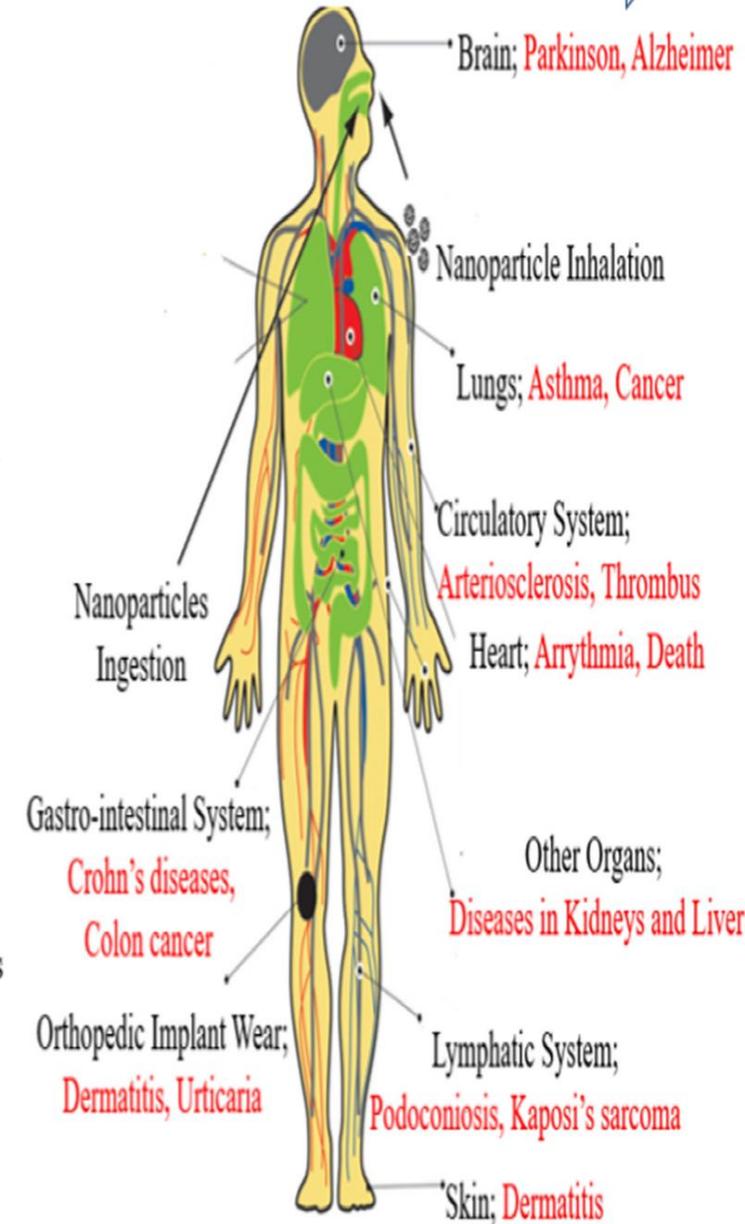
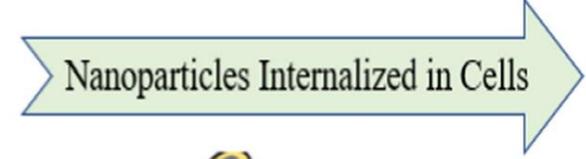
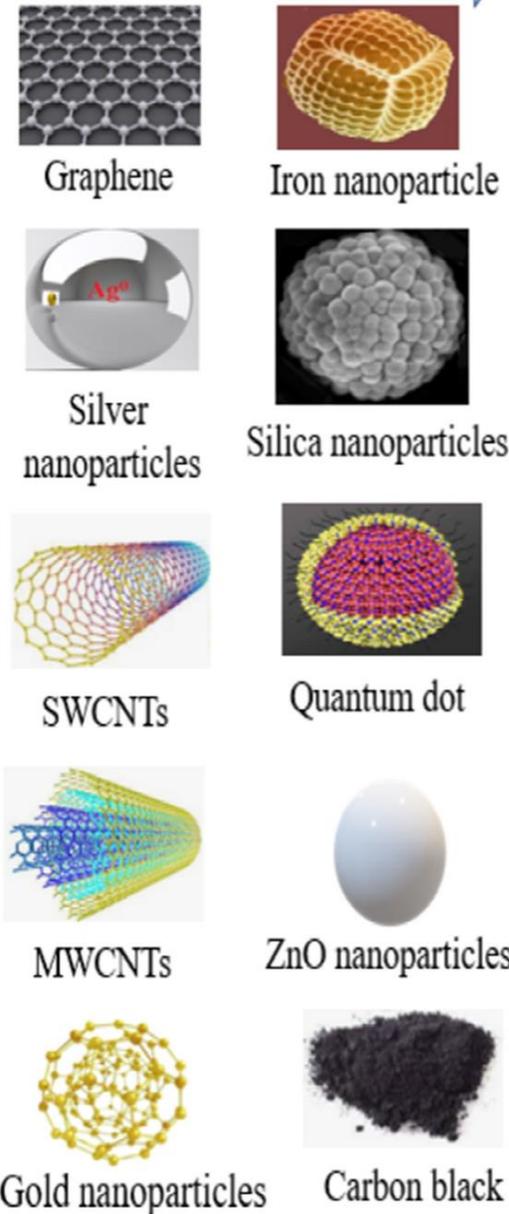
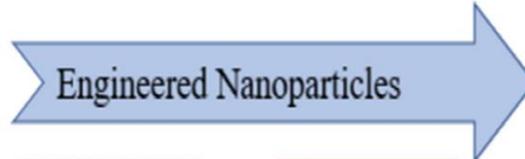
Le nanoparticelle

e i loro effetti sulla salute

- Una dimensione inferiore a 100 nm (0,1 μ m)
- Più sono piccole più facilmente penetrano nell'organismo e, addirittura all'interno delle cellule
- Causa di danno cellulare e di infiammazione
- Promozione della cancerogenesi



- Automobiles (Tire wear)
- Carbon materials in the form of aerosol
- Polymer industry; Carbon nanotubes
- Cosmetic industry; TiO_2 , SiO_2 , Ag
- Paint industry; TiO_2 , ZnO, SiO_2 , Ag, Al_2O_3 , Sn
- Food packaging; Ag
- Fertilizer; ZnO
- Household laundry; Ag
- Fuel cell, catalyst industry; Au, CeO_2 , Pt
- Medical sector; HCT diagnostic (Au)
- Anti microbial agents; (Ag),
- Health Supplements (Se, Ca, Mg)
- Bioimaging; Quantum dots
- Photovoltaic; Quantum dots
- LED; Quantum dots



GLI INTERFERENTI ENDOCRINI (EDC)

Sono sostanze di varia natura che interferiscono con il legame ormone-recettore o con le vie metaboliche attivate o represses dall'ormone. Citiamo tra di esse le numerose vie regolate da insulina, glucocorticoidi, estrogeni, ormoni tiroidei, retinoidi e infine da diversi recettori nucleari che controllano gli enzimi steroidogenici e i recettori dei neurotrasmettitori.

La maggior parte di queste vie è comune e altamente conservata nel mondo animale e vegetale.

Gli interferenti endocrini costituiscono una minaccia per il corretto sviluppo embrio-fetale, per la salute riproduttiva, per la protezione contro il cancro e per l'ambiente.

doi:10.3390/ijms21041430

Meccanismi patogenetici degli EDC

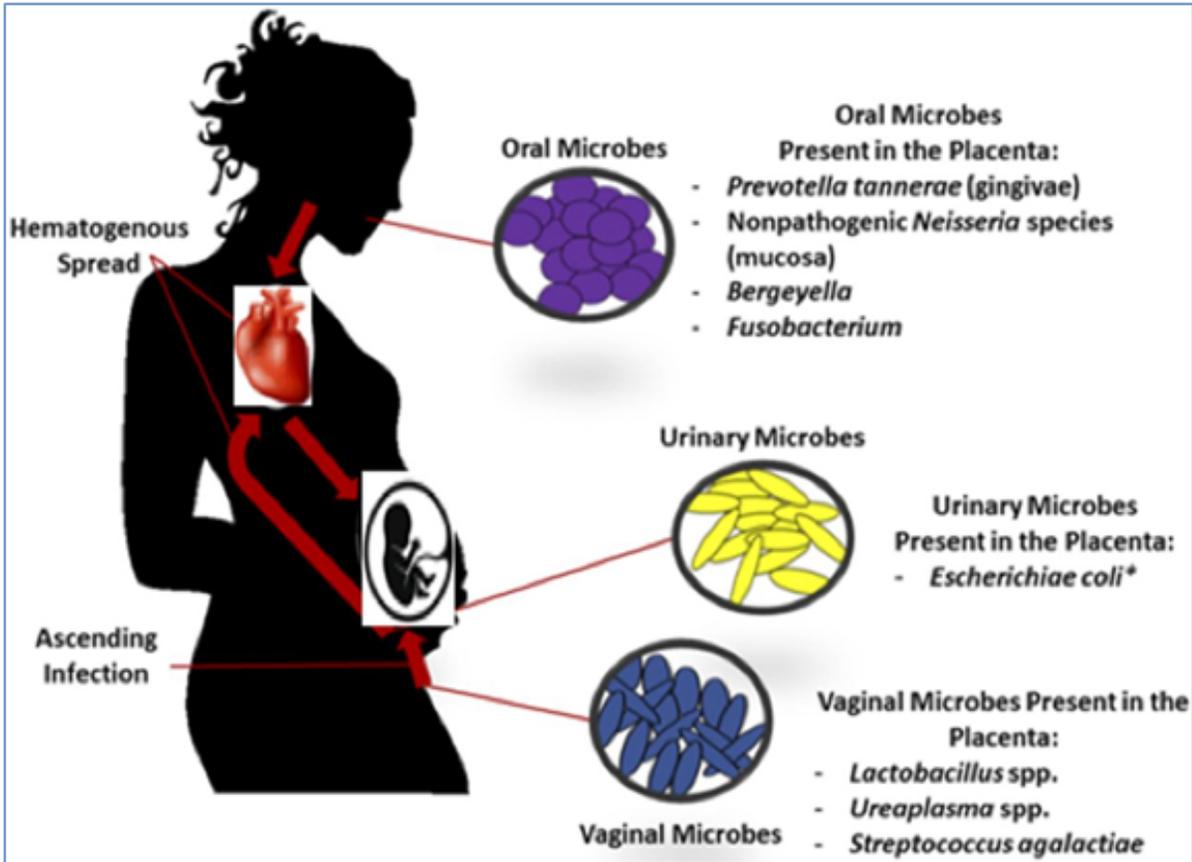
- Alterazioni della compattazione del DNA, che comportano una maggiore o minore capacità di trascrivere determinati geni; si tratta del principale **meccanismo epigenetico** e determina modifiche della programmazione dello sviluppo e, nella vita post-natale, possibile suscettibilità ad alcune patologie.
- Alterazioni nella sintesi di ncRNA, una classe eterogenea di RNA che contribuisce al meccanismo epigenetico di controllo dell'espressione proteica.
- Interferenza con meccanismi che regolano l'**infiammazione**; a sua volta, un eccesso di IL-6, un mediatore dell'infiammazione, interferisce con la biodisponibilità di IGF, un fattore cruciale che regola l'accrescimento, il metabolismo, la rigenerazione tissutale, ecc.
- Alterazione della **funzione ormonale**, tra cui quella degli ormoni tiroidei che hanno un ruolo chiave nello sviluppo.
- Alterazioni del **microbiota** materno e, quindi, fetale.

Gli xenobiotici alterano il microbioma del feto, del neonato e dell'adulto, che a sua volta ha un ruolo nella regolazione epigenetica.

The Neonatal Microbiome and Metagenomics: What Do We Know and What Is the Future?

Gregory Valentine, Amanda Prince and Kjersti M. Aagaard

NeoReviews May 2019, 20 (5) e258-e271; DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.20-5-e258>



La **placenta** ospita un microbioma unico che comprende **batteri della vagina, del tratto urinario, della cavità orale e di altre regioni del corpo.**

Si ritiene che i **batteri del tratto vaginale, come lo *Streptococcus agalactiae*, si diffondano nell'utero attraverso una via ascendente**, mentre si ritiene che i batteri del tratto urinario* e della cavità orale si diffondano in modo **ematogeno nella placenta**. Questi batteri sono stati trovati anche nel liquido amniotico e l'evidenza è che l'utero non è sterile ma funge da prima esposizione del feto ai prodotti batterici.

* ***Escherichia coli*** ha la più alta abbondanza nella placenta ed è un patogeno comune associato a infezioni del tratto urinario in gravidanza.

Il microbioma placentare (del tutto UNICO) e la colonizzazione della placenta attraverso vie ematogene e / o ascendenti

LE SOSTANZE POLIFLUOROALCHILICHE O **PFAS**, sostanze praticamente indistruttibili che si trovano in centinaia di prodotti, dai tessuti impermeabili ai cosmetici.



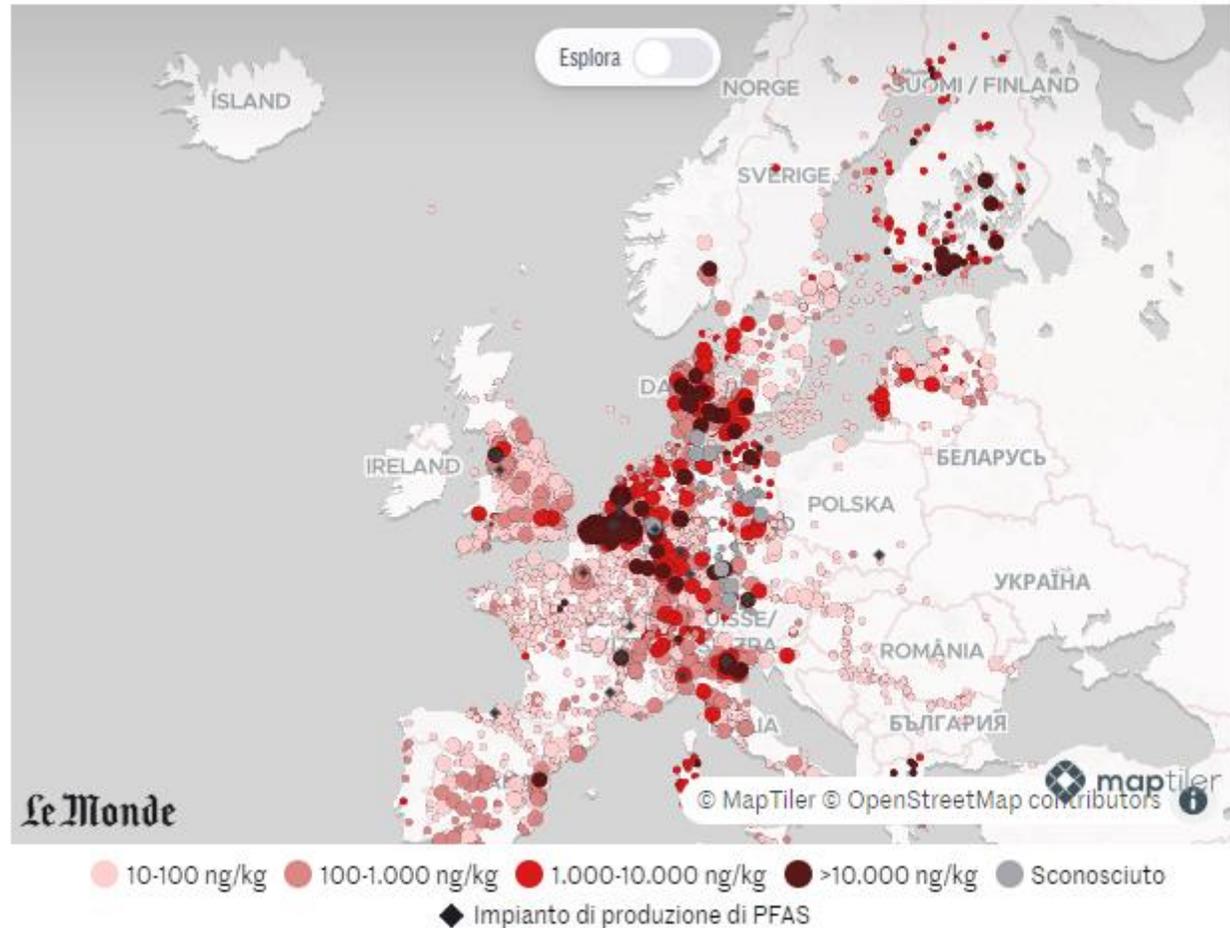
È ACCERTATO CHE L'ESPOSIZIONE AI PFAS, ATTRAVERSO INGESTIONE, INALAZIONE E CONTATTO, CAUSA DIVERSI PROBLEMI DI SALUTE, TRA CUI CANCRO, IPERTENSIONE E INFERTILITÀ. SONO AL TEMPO STESSO CANCEROGENI ED INTERFERENTI ENDOCRINI.

Sui PFAS potete documentarvi anche su:

- <https://www.google.com/search?q=PFAS%2C+un+marchio+eterno+di+Gianluca+Liva&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- **Presadiretta 18 marzo 2024**
<https://www.raipplay.it/video/2024/03/Liberi-dai-PFAS---Presadiretta-18032024-54c4c9e9-5b9c-4311-a091-c1e2d5d45192.html>
- <https://www.radarmagazine.net/pfas-spinetta-marengo-parte-1-le-persone/>
- <https://www.radarmagazine.net/pfas-spinetta-marengo-parte-2-le-istituzioni/>

Inquinamento eterno, la mappa interattiva della contaminazione europea con PFAS - di Gianluca Liva

https://www.lescienze.it/news/2023/02/27/news/mappa_siti_produzione_inquinamento_pf_as_europa-11426674/



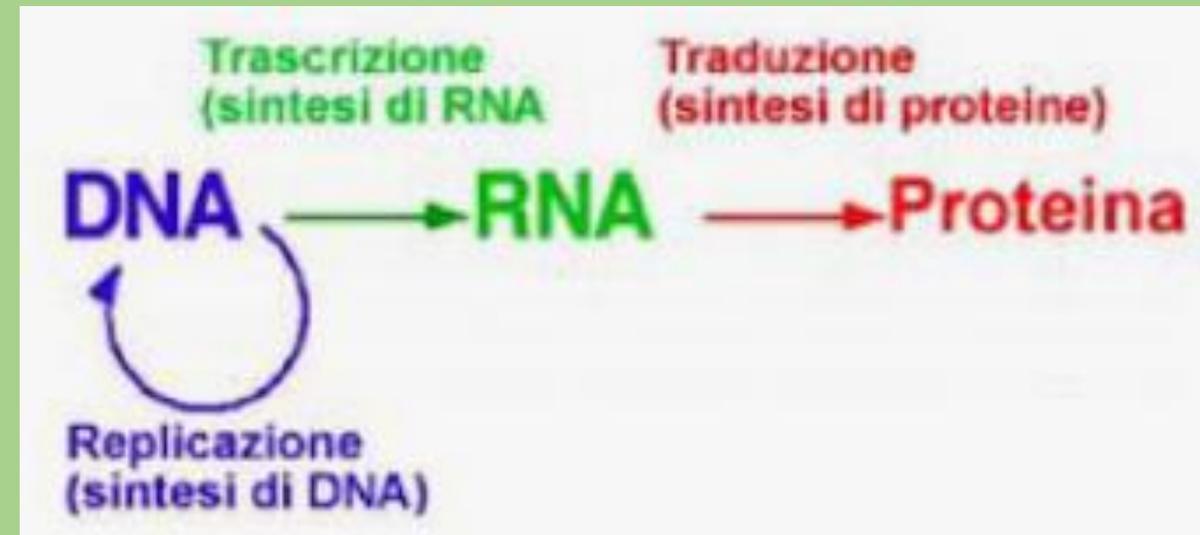
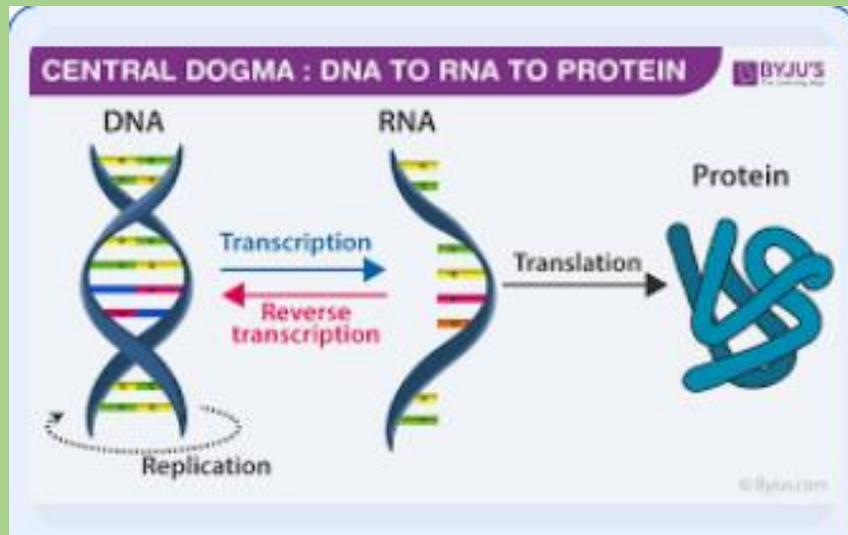
**GRAZIE PER L'ATTENZIONE E.....
È ORA DI VOLTARE PAGINA!**



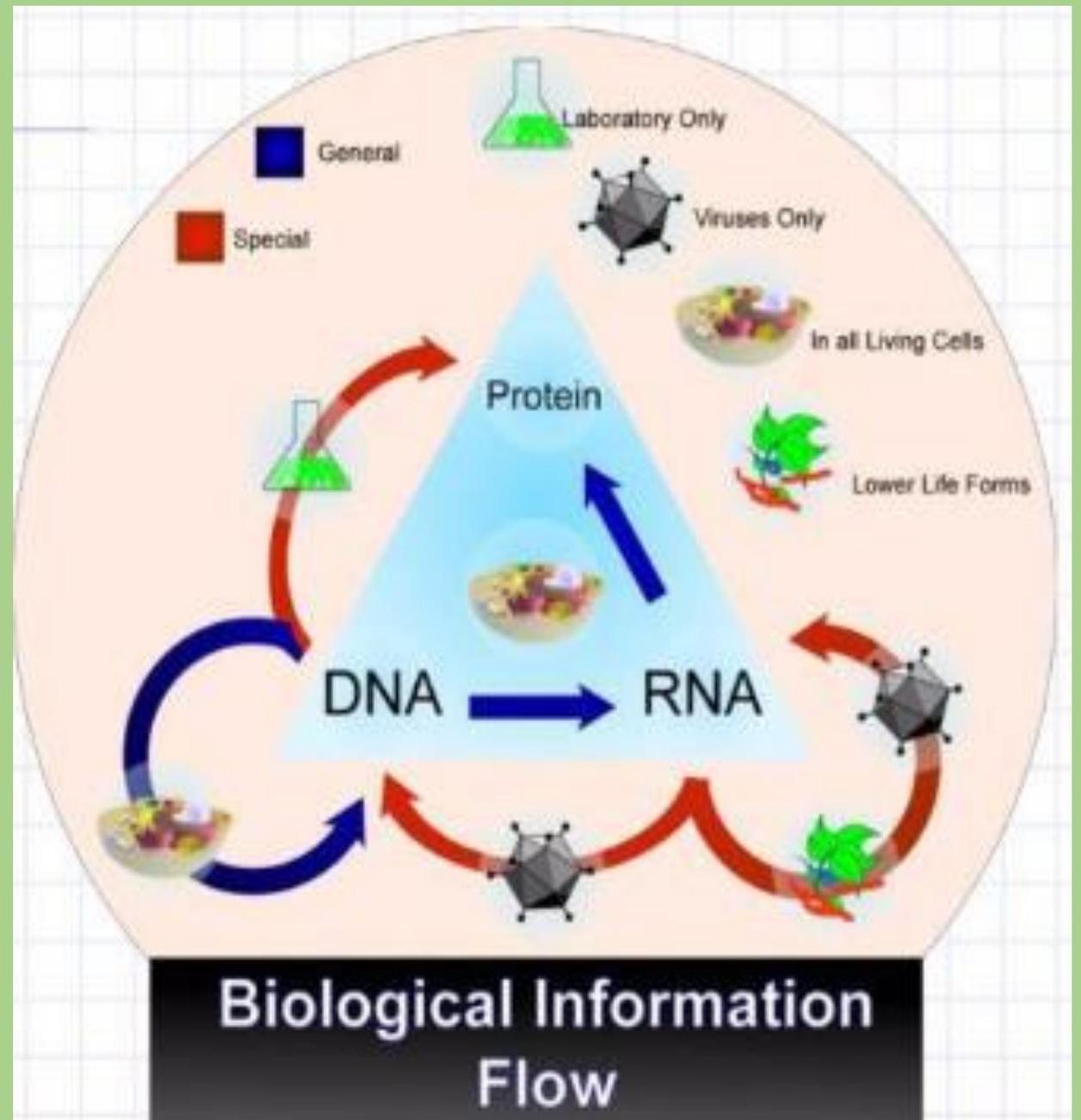
APPENDICE:

- COME SONO CAMBIATI IL CONCETTO DELLA REGOLAZIONE GENICA E LA NOSTRA CONOSCENZA DEL GENOMA
- COME LA REGOLAZIONE EPIGENETICA CONTRIBUISCE A REAGIRE AGLI STRESS AMBIENTALI

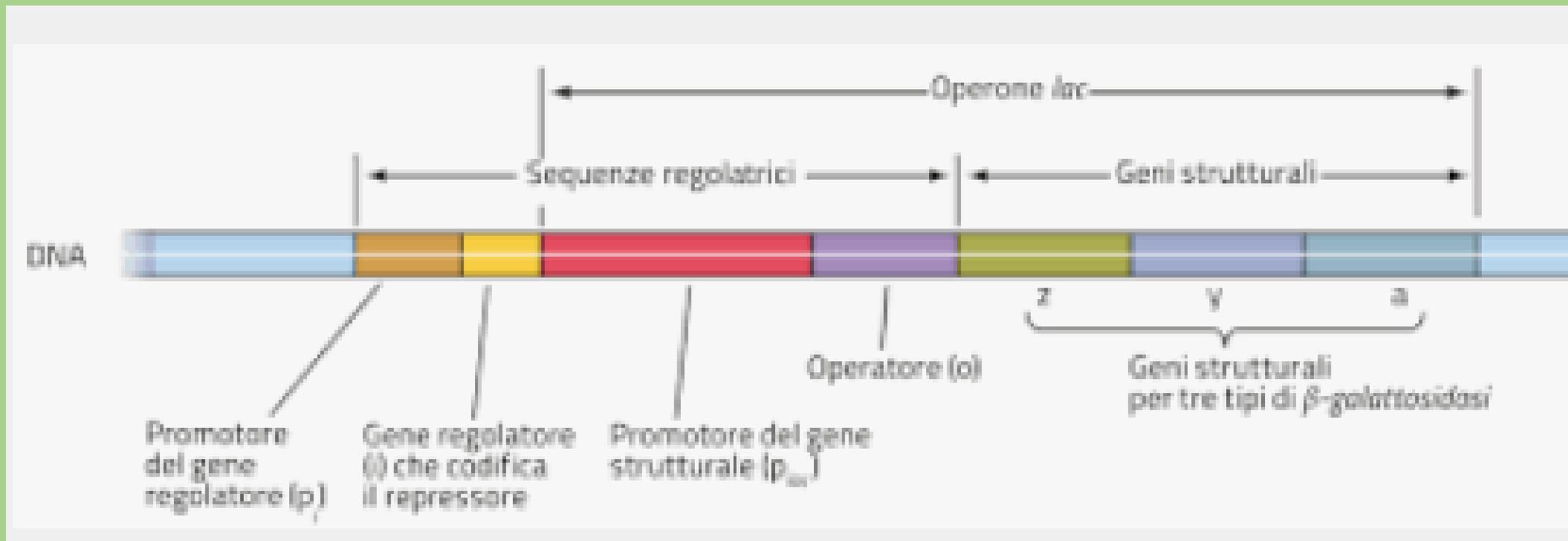
Dopo la scoperta della «doppia elica» (Watson e Crick, 1953), fu formulato il cosiddetto «**dogma centrale della biologia molecolare**», che postulava il flusso unidirezionale dell'informazione dal DNA (genotipo) alle proteine (fenotipo).



A partire dagli anni '80, si è fatta strada l'idea che il flusso dell'informazione potesse essere più complesso.



Le scoperte sulla regolazione genica dei batteri (Jacob e Monod, 1961-3) suggerirono che tutti i genomi fossero *organizzati* come quelli dei batteri: una serie di geni «**strutturali**» (ossia codificanti per proteine) e qualche «**regione di controllo**», *senza soluzione di continuità*.



Tuttavia, negli organismi pluricellulari, in cui vi sono alcune centinaia di tipi cellulari diversi (cellule muscolari, nervose, epiteliali, ecc.), tutti dotati dello stesso DNA, vi devono essere modalità di regolazione genica più complesse di quelle delle cellule batteriche, che permettano che alcuni geni siano espressi solo in certe cellule e non in altre (l'albumina nelle cellule epatiche, l'emoglobina nei precursori degli eritrociti, la miosina nelle cellule muscolari...).

Una prima chiave di lettura venne nel 1975, quando si comprese che il DNA delle cellule eucariotiche (ossia non batteriche) è per lo più in uno stato non accessibile alla trascrizione da DNA a RNA, ossia al suo utilizzo, e che i geni da utilizzare devono essere «spacchettati». Questi meccanismi che regolano la compattazione della cromatina sono controllati da molecole che costituiscono gli strumenti dell'**epigenetica**.

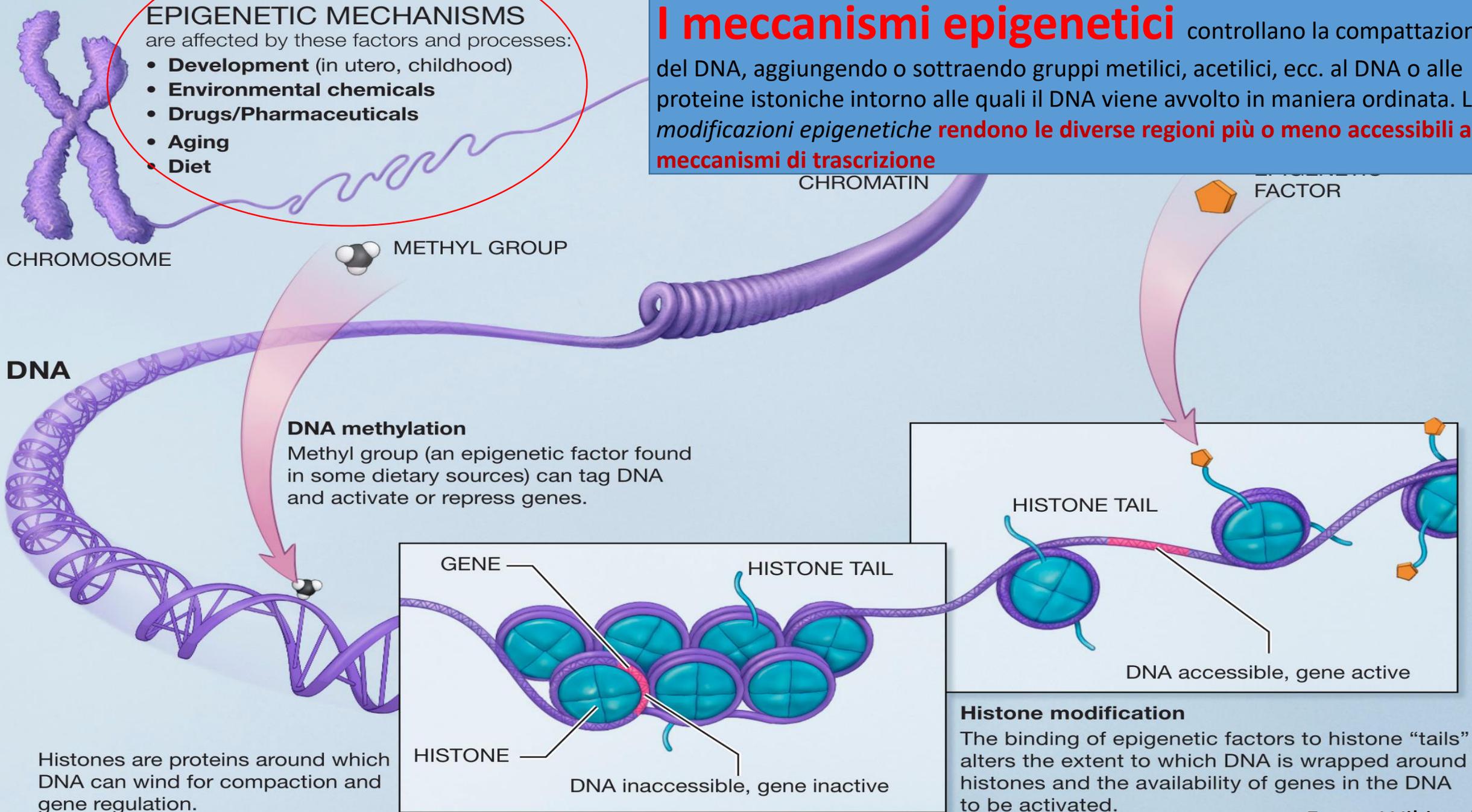
In breve, in una cellula *differenziata* alcuni geni non sono trascrivibili perché «compattati» e la regolazione genica si concentra su quelli effettivamente trascrivibili.

EPIGENETIC MECHANISMS

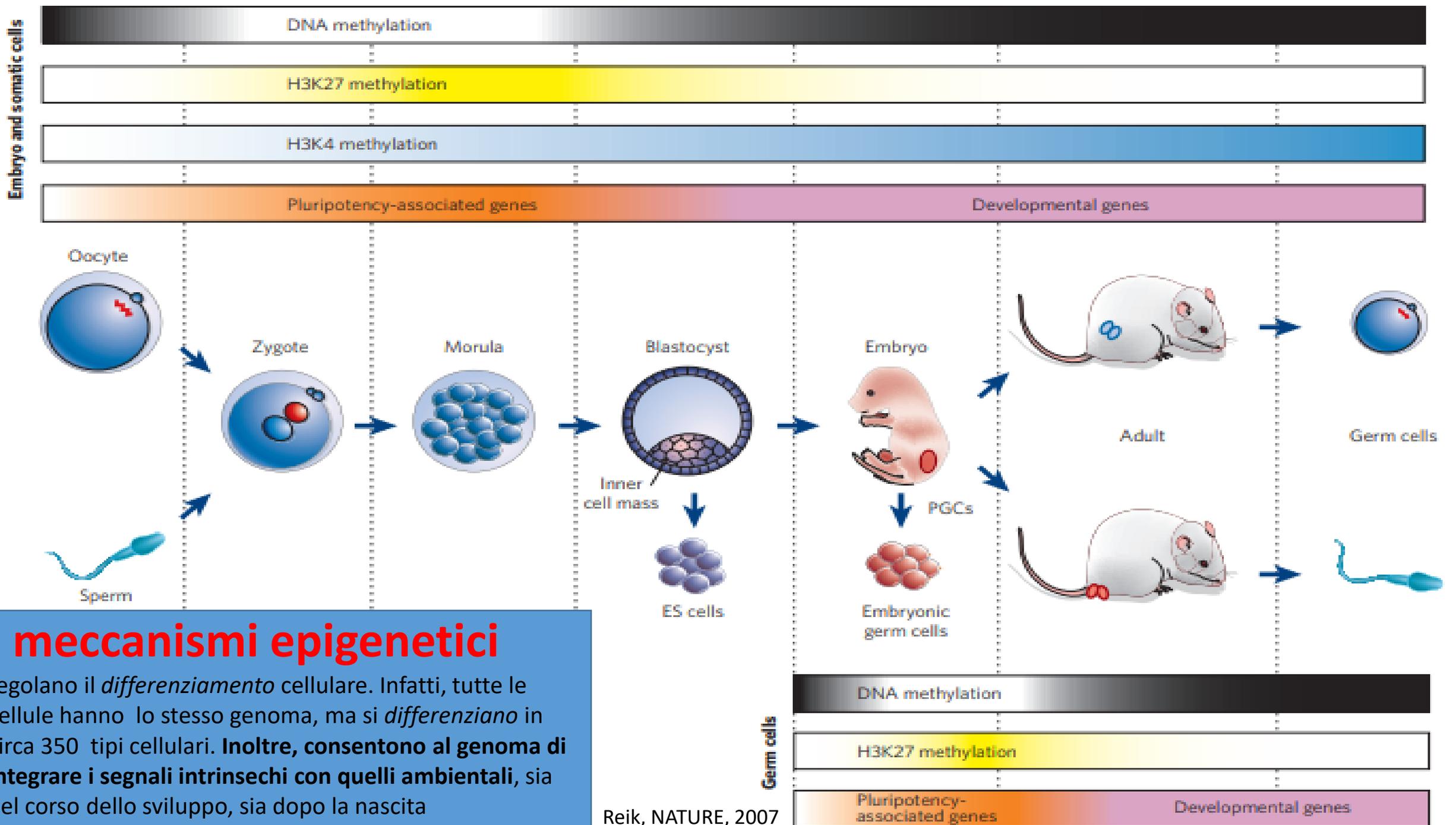
are affected by these factors and processes:

- **Development** (in utero, childhood)
- **Environmental chemicals**
- **Drugs/Pharmaceuticals**
- **Aging**
- **Diet**

I meccanismi epigenetici controllano la compattazione del DNA, aggiungendo o sottraendo gruppi metilici, acetilici, ecc. al DNA o alle proteine istoniche intorno alle quali il DNA viene avvolto in maniera ordinata. Le **modificazioni epigenetiche rendono le diverse regioni più o meno accessibili ai meccanismi di trascrizione**

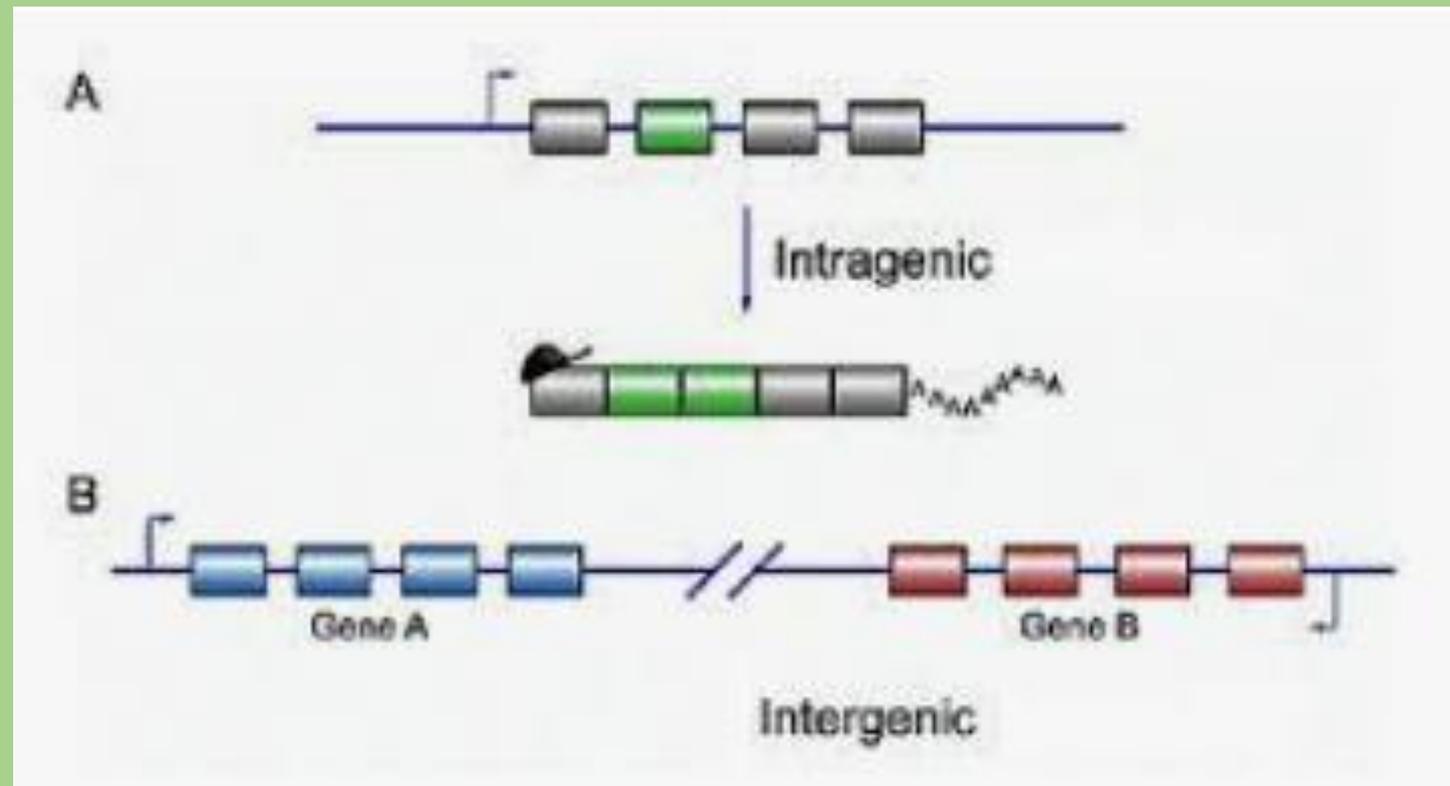


Nel corso dello sviluppo di un organismo pluricellulare, i geni vengono via via «marcati» in maniera diversa da regione a regione e poi da cellula a cellula per orchestrare il complesso processo che porterà alla formazione di un individuo, in cui organi e apparati si sviluppino in maniera coordinata e specifica, nella giusta sede, della giusta dimensione, con le caratteristiche specifiche del tipo cellulare. Queste «marcature» sono di tipo epigenetico. Alcune saranno provvisorie e altre permanenti.



I meccanismi epigenetici regolano il *differenziamento* cellulare. Infatti, tutte le cellule hanno lo stesso genoma, ma si *differenziano* in circa 350 tipi cellulari. **Inoltre, consentono al genoma di integrare i segnali intrinseci con quelli ambientali**, sia nel corso dello sviluppo, sia dopo la nascita

Con la conclusione del *Progetto Genoma Umano* (2001), divenne chiaro che **più del 98% del DNA umano NON è codificante**. Qualcuno si affrettò a chiamare «spazzatura» questo DNA «inutile», ma molti capirono che questa «materia oscura» sarebbe stata la frontiera della nuova biologia molecolare. Partì così nel 2003 il *Progetto Encode*, ancora non concluso. In breve, si è visto che gran parte di questo DNA viene trascritto (seppure saltuariamente) e che partecipa alla **regolazione epigenetica**.



Si pensa che queste regioni non codificanti siano deputate all'elaborazione dei segnali intrinseci (ad esempio, segnali ormonali, molecole provenienti dal **microbioma...**) **ed ambientali**, di natura fisica (onde elettromagnetiche, temperatura) o chimica (tra cui sostanze inquinanti, interferenti endocrini, nanoparticelle).

Le risposte cellulari sono di natura reattivo-adattativa, potenzialmente difensive. Tuttavia, possono interferire con il delicato sviluppo embrio-fetale e, nella vita post-natale, innescare processi patologici di vario tipo.

Riprendendo ora l'illustrazione dell'ipotesi DOHAD...

- Quando si vide che la carestia subita in utero aveva causato l'ipometilazione della IGF2 DMR (associata alla sindrome di Prader Willi)*, si ipotizzò che la salute umana possa essere condizionata da **ALTERAZIONI DELLE MARCATURE EPIGENETICHE CHE VENGONO POSTE NEL CORSO DELLO SVILUPPO.**
- Gli studi più recenti hanno ampliato enormemente la gamma dei fattori che influiscono sullo stabilirsi delle corrette marcature epigenetiche nel corso dello sviluppo e cominciano a far luce sulle cause dell'attuale transizione epidemiologica, puntando il dito su diversi **FATTORI AMBIENTALI.**

* L'ipometilazione è una modificazione epigenetica che comporta una maggiore trascrizione di un gene, in questo caso di un gene associato a un «fenotipo risparmiato», che nell'adulto porta a dismetabolismi.