

Genetica ed epigenetica dell'obesità

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

L'obesità costituisce la principale epidemia pediatrica del secolo. È dovuta al concorso di più fattori: un fattore genetico, certo, noto e dimostrato da tempo; un fattore epigenetico, noto solo da poco tempo ma altrettanto certo, condizionato dallo stato nutrizionale in epoca prenatale e nei primi mesi di vita; e almeno due fattori ambientali, la disponibilità di alimenti obesogeni a basso prezzo e la sedentarietà. Sinora non si sono registrati miglioramenti né sul versante della terapia né su quello della prevenzione: solo un consistente miglioramento delle conoscenze sulla patogenesi e sulla genetica molecolare. Bisogna accontentarsi di quello che passa il convento. Oppure sperimentare, insieme e in tempi ragionevoli, strategie di prevenzione precoci ed efficaci. A livello personale, l'informazione dei genitori resta uno stretto dovere del medico di famiglia.

EREDITABILITÀ

L'obesità, malgrado si sia espansa, in questi anni, come un'epidemia, allo stesso modo e con gli stessi numeri dell'atopia, è innanzitutto una questione di genetica.

La certezza di questa affermazione deriva dai classici studi sui gemelli; una ricerca molto recente, su più di 500 coppie, ha perfettamente confermato i dati "antichi": la ereditabilità del BMI (*Body Mass Index*), dunque anche dell'obesità, si colloca al 77%, mentre le determinanti ambientali si riducono a un misero 10%. Identica risulta anche l'ereditabilità della circonferenza addominale, dunque dell'eccesso di grasso addominale (e verosimilmente anche della sindrome metabolica che a questo accumulo si associa con molta forza).

Le due variabili non interessano però allo stesso modo gli stessi bambini (nel 60% dei casi la componente genetica del BMI è condivisa, ma nel 40% restante si configura un effetto genico indipendente: obesità o sovrappeso semplice da una parte, sindrome me-

GENETICS AND EPIGENETICS OF OBESITY

(*Medico e Bambino* 2009;28:431-439)

Key words

Obesity, Genetics, Epigenetics, Gene polymorphism

Summary

Obesity is, first of all, a matter of genetics and it better develops in conditions of more food availability and sedentary lives as it occurs in rich countries. The control of the energetic balance (intake > accumulation > dispersion) is connected to a complex system of signal molecules that correlate the hypothalamus, the adipocyte, muscular tissue and the adrenal gland. Up to now 7 types of monogenic obesity have been identified in mice or rats but there are few homologous correspondences in men; however it is possible to say that "common" obesity is polygenic, namely due to a number of genes having a quantitative effects (genes QTL - Quantitative Trait Loci). Moreover, the relationship between "common" obesity and single nucleotide polymorphisms (SNP) has been described. Among these genetic variations a special role is attributed to the polymorphisms of a gene recently identified, the FTO (Fat Mass and Obesity Associated). Furthermore, it is well known that remarkable food restrictions during pregnancy (especially in preterm infants) as well as an excessive caloric intake with a rapid ponderal growth after birth cause a rearrangement of the epigenoma that during early adulthood will lead to an obese phenotype mainly associated with metabolic syndrome.

tabolica "dissociata" dall'altra). L'effetto dell'ambiente è, per entrambe le variabili, percentualmente modesto (10%), ed è per circa la metà dovuto a esperienze condivise, cioè realizzatesi all'interno della famiglia, di accudimento, di abitudini, di cultura^{1,2}.

Questo dato appare in apparente contraddizione coi fatti: l'obesità è in crescita epidemica, la genetica è difficile che cambi in vent'anni. Ma, come vedremo, la genetica dell'obesità è di tipo poligenico, termine ormai obsoleto ma espressivo per un'ereditarietà

fatta di “piccoli pezzi che si sommano tra di loro”, quelli che oggi si chiamano geni QTL (*Quantitative Trait Loci*) e, come tutti i caratteri poligenici, è anche multifattoriale, cioè ha bisogno di fattori ambientali per esprimersi. Né più né meno di quanto accade per l'altra pandemia, quella della patologia atopica.

Diciamo dunque che una predisposizione genetica è necessaria sia per diventare obesi sia per sviluppare la sindrome metabolica (resistenza all'insulina, endotelopatia, fegato grasso non alcolico), che all'obesità sovente si associa; che le differenze ambientali (abitudini familiari e di popolazione, disponibilità di cibo) giocano un ruolo minore (un ruolo “permissivo”); e che almeno la metà dei fattori non genetici di rischio o di protezione si raccolgono nella famiglia (sulla quale, probabilmente, conviene centrare l'intervento di prevenzione).

Ambiente: genetica ed epigenetica

Esprime un punto di equilibrio, sostanzialmente stabile, “resetato”, e collocato, nel corso della crescita su un binario (*track*) individualizzato, per ciascun essere in via di sviluppo.

Gli elementi fondamentali di questo equilibrio sono dati:

- a) dalla quota calorica fornita dall'alimento assunto (appetito);
- b) dalla quota energetica dispersa con l'attività motoria;
- c) dalla dispersione energetica a riposo (metabolismo di base);
- d) dall'efficienza metabolica, di cui l'elemento cruciale è la sensibilità all'insulina.

I punti a) e b) hanno evidentemente a che fare con l'ambiente nel quale si colloca l'individuo, e con la relazione che si stabilisce, giorno per giorno, dal rapporto con l'ambiente (alimentazione, attività); i punti c) e d) hanno invece a che fare con la “costituzione”: diciamo con la qualità della macchina che sfrutta e consuma l'energia a disposizione, dunque con la genetica.

Tuttavia, il punto in cui, per ciascun individuo, si colloca il peso “naturale” relativamente stabile per ciascuno e differente da soggetto a soggetto, cambia però nel corso della vita, ed è quin-

di regolato da quei fenomeni di attivazione e silenziamento di geni, che vanno sotto il nome di **epigenetica**; questi fenomeni hanno la loro espressione più critica, ma non esclusiva, durante la vita prenatale e nei primi mesi di vita: per questa età, e per ciò che riguarda specificamente l'accumulo di grasso e l'orientamento metabolico generale, l'esposizione a situazioni nutrizionali anomale, di eccesso, oppure di povertà di risorse, produce una riprogrammazione non del genoma, ma dell'espressione genomica, che dà luogo a un fenotipo diverso da quello a cui la genetica in senso stretto avrebbe dato luogo (*vedi Box a pag. 437*).

BIOLOGIA MOLECOLARE ED EQUILIBRIO METABOLICO

Una decina di anni fa, e per la verità, per un assai breve momento, si era pensato che genetica e biologia molecolare dell'obesità fossero una cosa sola: il ratto obeso ob/ob utilizzato in laboratorio presenta un difetto di leptina, un neurotrasmettitore prodotto dagli adipociti che, a livello ipotalamico (nucleo arcuato, ARC), inibisce la produzione di un altro neuropeptide, il neuropeptide Y, o YNP, attivo sia a livello muscolare, dove riduce la dispersione di energia (aumento della resistenza all'insulina), sia a livello encefalico (aumento dell'appetito). Si era inizialmente ritenuto possibile che anche l'uomo rispondesse a questo semplice modello.

In realtà, sebbene il ruolo della leptina resti centrale sia nel topo che nell'uomo, è rapidamente emerso che, per entrambe le specie, i meccanismi biologici che regolano l'accumulo del grasso sono molto più articolati e complessi, e che è difficile fare tra questi una gerarchia di importanza.

Il controllo dell'equilibrio energetico dell'organismo (assunzione, accumulo, dissipamento) è legato a un esteso complesso di molecole-messaggero che correlano l'ipofisi e tutto il sistema endocrino con l'epatocita, l'adipocita, il muscolo (*Figura 1*).

I sistemi, e le molecole implicate, sono numerosi:

- a) **L'ipotalamo**, che è la principale centrali-

na di controllo: riceve almeno 3 molecole-segnale, la leptina, prodotta dall'adipocita, la neuromedina-1 e la ghrelina, prodotte dall'intestino³⁴. Dall'ipotalamo partono numerose molecole, in parte oressigeniche, tra cui la principale è il neuropeptide Y, in parte anoressigeniche, molte delle quali regolano anche la sensibilità all'insulina; altre controllano il simpatico e il parasimpatico; altre l'asse ipotalamo-ipofisario con la liberazione finale di cortisolo, molecola multivalente, attiva sulla sensibilità all'insulina, sull'appetito, sul comportamento, sull'endotelio; infine la tiroide con la liberazione di tiroxina. Ma in realtà l'obesità comune va considerata espressione di ereditarietà poligenica, legata alla sommatoria dell'azione di numerosi polimorfismi. Il polimorfismo SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) più importante, associato all'obesità, di recente identificazione, è il FTO (*vedi oltre*).

- b) Il **tessuto adiposo**, grasso bianco (WAT, monovacuoletto, dove si accumula, trasformata in materia grassa, l'energia in eccesso, e da dove partono molecole-segnale regolatorie sia dell'appetito che della dispersione energetica, che della sensibilità alla insulina), e grasso bruno (BAT, polivacuolare, ricco di mitocondri, che viene bruciato, ri-liberando energia). L'adipocita (*Figura 2*), considerato un tempo come la cenerentola del sistema, è in realtà non solo un deposito di grasso e una sede di lipolisi, ma anche snodo ormonale sensibile e potente che: 1) riceve segnali dall'ipotalamo (NPY), dal sistema nervoso autonomo (epinefrina, che attiva la protein-chinasi A e la lipolisi), dal pancreas endocrino (insulina); 2) libera il principale regolatore del sistema, la leptina; 3) libera due molecole attive sul circolo con effetto angiospastico e ipertensivo, e sul metabolismo, con aumento della resistenza all'insulina (endotelina-1, lipina); 4) produce due ormoni reciprocamente antagonisti che regolano la sensibilità all'insulina del muscolo (resistina e adiponectina) e che rispettivamente attivano o modulano la flogosi a livello vascolare (ipertensione) e respiratorio (asma); 5) esercita un effetto pro-infiammatorio diretto con la liberazione di eicosanoidi TNF-alfa, IL⁵⁸.

- c) Il **muscolo** (mitocondri) che è il principale responsabile sia della liberazione di energia a riposo sia di quella prodotta dall'attività motoria.

- d) Il **sistema nervoso autonomo**, di cui la componente simpatica sostiene il catabolismo (catecolamine), e il parasimpatico sostiene l'anabolismo (acetilcolina).

- e) Il **pancreas endocrino** (insulina, glucagone).

- f) L'**endotelio vascolare**, la cui sofferenza

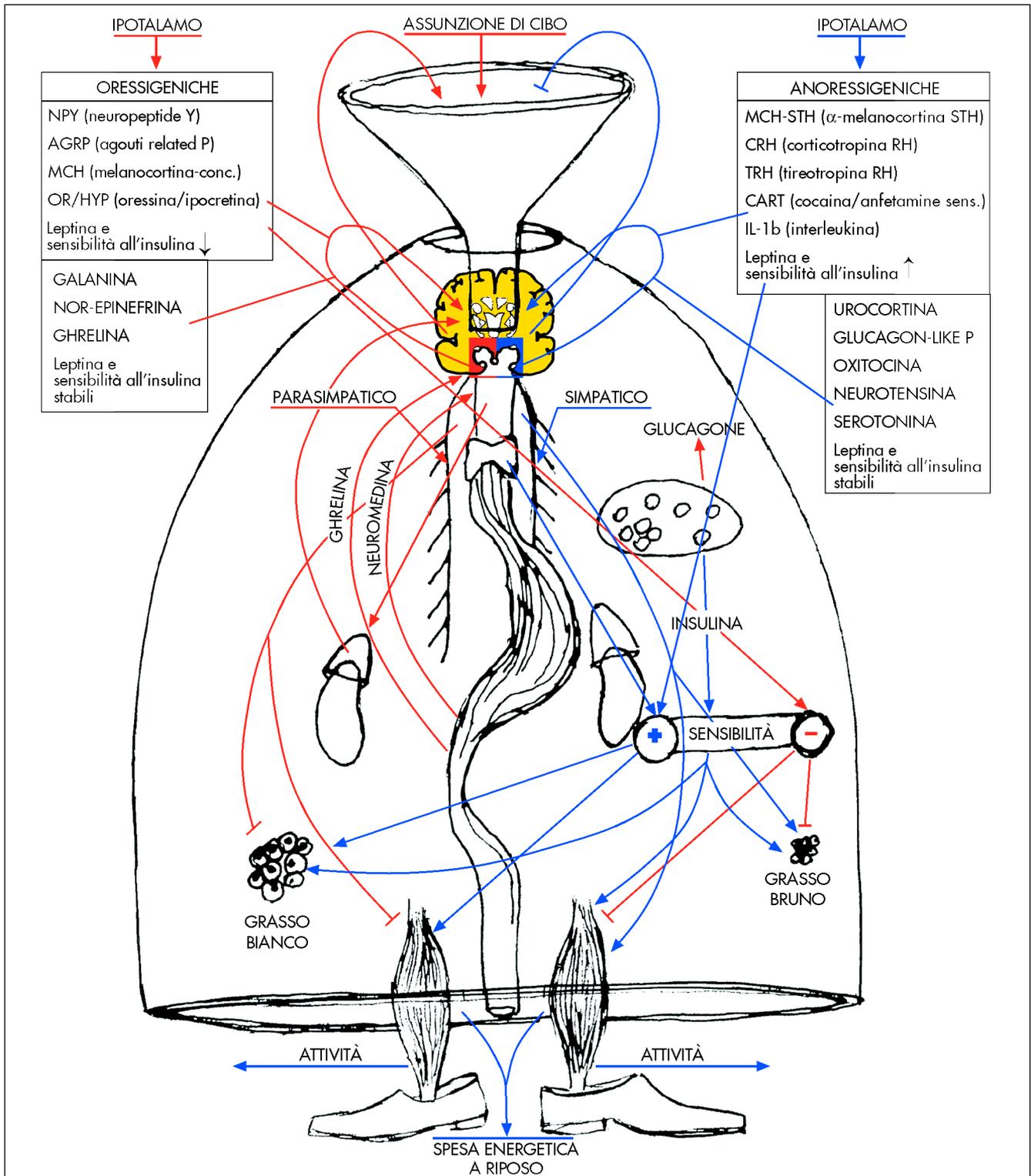


Figura 1. Tentativo di sintesi dell'insieme dei meccanismi che regolano l'equilibrio energetico, tra la dispersione (in blu) e l'accumulo (in rosso). Il cervello (in giallo) e in particolare l'ipotalamo (rosso/blu) regolano la danza producendo molecole oressigeniche (che comportano perlopiù un aumento di leptina e di sensibilità insulinica) e anoressigeniche (prevalentemente con effetto contrario). Il sistema simpatico (liberatore di energia) e il sistema parasimpatico (accumulatore di energia) agiscono a differenti livelli, così come l'insulina, il glucagone, le surrenali, lo stesso sistema digestivo (che produce neuropeptidi oressizzanti) e gli adipociti (che ricevono e liberano molecole con effetti diversi sull'accumulo e la dispersione di energia).

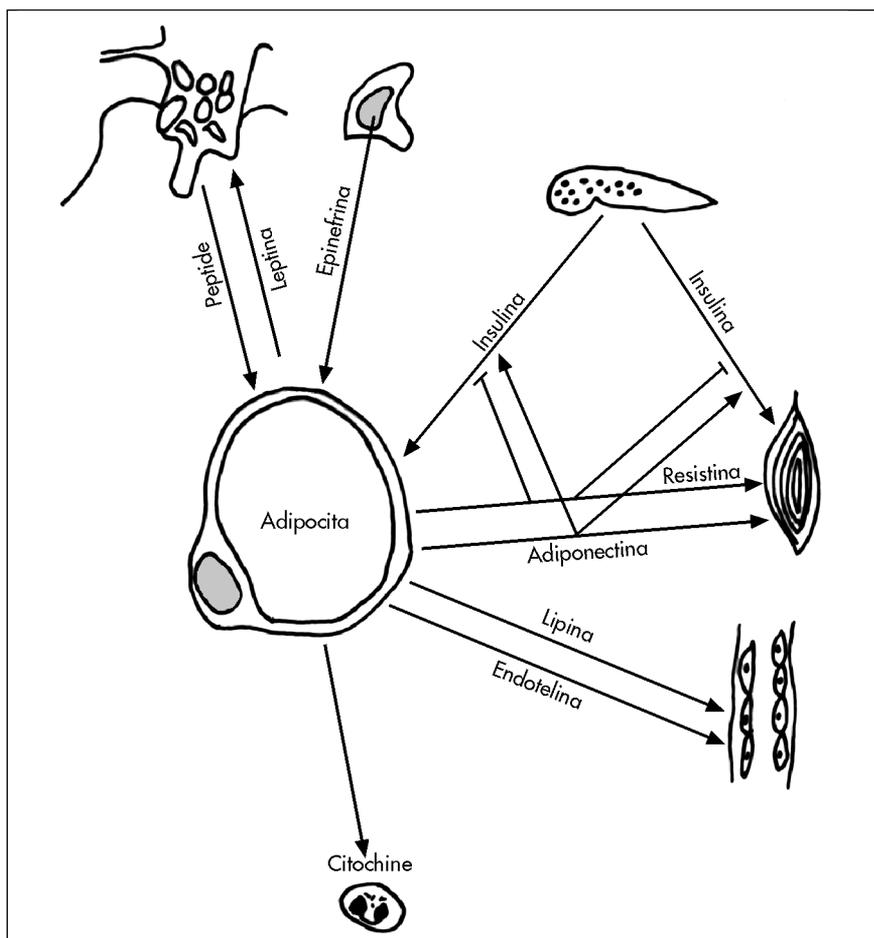


Figura 2. L'adipocita e il suo ruolo centrale nell'equilibrio energetico. L'adipocita è soggetto all'azione dell'ipotalamo (che a sua volta risponde alla leptina, liberata dall'adipocita in condizione di relativo digiuno) e libera il peptide Y, inibitore della leptina, e in grado di diminuire la sensibilità dell'adipocita e del tessuto muscolare all'insulina. L'adipocita riceve ancora l'epinefrina da parte del surrene e l'insulina da parte del pancreas, e a sua volta agisce sul muscolo (resistina e adiponectina) con effetti in parte contrastanti sulla sensibilità all'insulina e sull'endotelio (lipina ed endotelina) con effetti sulla pressione arteriosa e sul metabolismo.

è al centro della sindrome metabolica e che libera altre molecole-segnale, in particolare l'endotelina-1, la NO-sintasi, la K-b-chinasi.

OBESITÀ MONOGENICHE

Sono state individuate sinora 7 forme di obesità monogenica nel topo e nel ratto (tutte dovute a difetti nei geni che codificano per le molecole coinvolte nella regolazione ipotalamica dell'equilibrio energetico) e sono stati costruiti 14 modelli sperimentali di obesità patologica nel topo transgenico o *knock-out*. L'adrenalectomia impedisce in tutti i casi l'espressione di queste obesità artificiali, il che sot-

tolinea il ruolo comunque centrale del cortisolo, almeno per tutte le sindromi di obesità monogenica sperimentate.

Nell'uomo geni omologhi a quelli del topo o del ratto sono locati in 20q11, 1p31, 4q21, 7q31, 11p15, e sono state descritte rare famiglie con obesità patologica legata a omozigosi per errori genetici (Tabelle I e II).

A questi vanno aggiunte le famiglie con difetto del recettore 4 per il MCH, un po' più numerose e caratterizzate da varianti fenotipiche particolari (iperfagia, *binge-eating*, capelli rossi, difetto di maturazione sessuale, addensamento osseo)⁸⁻¹⁴.

L'OBESITÀ "COMUNE", UNA CONDIZIONE POLIGENICA MULTIFATTORIALE. L'ASSOCIAZIONE CON SPECIFICI SNP

Tutto questo aiuta abbastanza poco alla comprensione dell'obesità "comune" dell'uomo, che appare invece sostanzialmente simile al modello multifattoriale, che si ottiene nell'animale di allevamento mediante un semplice procedimento di selezione genetica, accoppiando tra di loro di generazione in generazione gli individui in funzione dell'obesità, del livello di trigliceridi e del colesterolo, della resistenza all'insulina, o della risposta alla dieta ipercalorica, in modo da accumulare negli sfortunati discendenti i molti geni corresponsabili di obesità.

In sostanza si deve presumere che l'obesità "comune", nell'uomo, sia dovuta, come questa obesità "da allevamento selettivo", all'effetto di una sommatoria svantaggiosa di geni "quantitativi", i cosiddetti geni QTL, ciascuno dei quali non azzerava ma modifica solo di poco l'effetto di una o dell'altra molecola/segnale o del suo recettore, determinando alla fine un lieve squilibrio tra dispersione e accumulo di energia, che nel corso del tempo (3,3 grammi al giorno sono un kg in un anno, 10 kg in 10 anni, 20 kg in 20 anni) si rende prima evidente, poi disturbante, poi disestetico e disabilitante.

Associazioni con singoli polimorfismi genetici si riscontrano con sub-fenotipi di obesità, accompagnata da una maggiore o minore componente flogistica (aumento della CRP), da endoteliopatia (riduzione della NO-sintasi, ispessimento dell'intima, ateromatosi, ipertensione), da resistenza all'insulina, da steatosi epatica, il tutto con espressività legata al genere (maggiore nel genere femminile).

Così, per esempio, due SNP dell'adiponectina (45GTe 276GT9) sono associati alla steatosi epatica non alcolica NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)¹⁵; un polimorfismo del gene PAI-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, nella forma omozigote 4G/4G, si associa ad alti valori sia di TNF-alfa, sia di BMI, a resistenza all'insulina e a dislipidemia¹⁶. I portatori (omozigote

OBESITÀ MONOGENICHE, NELL'ANIMALE E NELL'UOMO

Mutazione individuata	Gene interessato	Proteina alterata	Locus umano corrispondente	Mutazione descritta nell'uomo
Topo				
Agouti	Ay	ARP	20q11	-
Diabetes	db	LepR	1p31	+
Fat	fat	Carbossipeptidasi	4q21	-
Obese	ob	Leptina	7q31	+
Tubby	tub	Fosfodiesterasi	11p15	-
Ratto	MCHR4			+
Fatty	fa	LepR	1p31	+
Corpulent	fa*	LepR	1p31	+

Tabella I

PRINCIPALI POLIMORFISMI DI SINGOLI NUCLEOTIDI (SNP) ASSOCIATI A OBESITÀ NELL'UOMO

Gene	SNP	Associazione
Adiponectina	45GT 27GT9	NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
PAI-1	4G/4G	Obesità + Resistenza all'insulina
LepR	GLN223ARG	OSAS + Obesità
FTO (Fat Mass and Obesity Associated)	rs17817449 rs1421085	Obesità Resistenza all'insulina Leptina ↑ Ipertensione ♀
FTO	rs993969	Obesità

Tabella II

ti ARG/ARG o eterozigoti ARG/GLN) per un polimorfismo del gene recettore della leptina, LepR (GLN223ARG), sono significativamente più spesso obesi, e più spesso soggetti ad apnea ostruttiva, OSAS, rispetto ai soggetti GLN/GLN¹⁷.

Tra tutte queste varianti genetiche, un peso molto particolare sembra dover essere attribuito a un gene di recente identificazione, FTO (*Fat mass and Obesity Associated*), che codifica per un nuovo membro della superfamiglia delle non-eme idrossigenasi^{18,21}.

Le prime osservazioni sono state fatte in Sardegna, con la tecnica della WGA, *Whole Genoma Association*, e hanno trovato rapidamente larga conferma.

Un'associazione molto forte è stata trovata tra due diverse SNP di questo gene

(rs17817449, e rs1421085) e il BMI ($p = 0,0014$); la circonferenza addominale ($p = 0,005$); l'insulinemia a digiuno ($p = 0,0021$); la resistenza all'insulina ($p = 0,01$). Un elevato livello di leptina caratterizza tutti questi soggetti.

Un'altra variante SNP di questo gene (rs993969 o NTRK2) si ritrova associata con frequenza molto elevata (46%) a obesità femminile. Gli omozigoti per questo allele hanno un peso medio di 3-4 kg in eccesso rispetto a quello ideale, e hanno una probabilità 1,67 volte superiore ai non-portatori di sviluppare obesità. Il 21% dei soggetti che si sottopongono a intervento laparoscopico di bypass gastrico è risultato omozigote per questo SNP.

Ma anche altre associazioni, che prendono in considerazione molecole non direttamente o non esclusivamente coinvolte nel controllo dell'equilibrio energetico/ponde-

rale, meritano attenzione: quella con la risposta ai corticosteroidi (che condiziona, come abbiamo visto, ogni forma di obesità sperimentale); quella col sistema dopaminergico (la ricerca di una gratificazione, che sta alla base di ogni appetito umano, anche dei più nobili); infine, l'associazione col sistema simpatico (recettori catecolaminici, che condizionano il consumo energetico a riposo).

Possiamo, in effetti, registrare:

a) l'associazione del sovrappeso (più che dell'obesità) con una variante (Ser 363), ad alta penetranza, anche a livello eterozigote, per un recettore dei glicocorticoidi (GRL Sq31-q32). Tale associazione, a differenza di quanto si è visto per le varianti che interessano le molecole ad attività esclusivamente o principalmente obesogene, ha una prevalenza relativamente alta nella popolazione generale²²;

b) la relazione inversa tra disponibilità dei recettori encefalici D2 per la dopamina e il BMI (regressione lineare): nei soggetti obesi c'è un difetto recettoriale, e la relazione tra disponibilità di recettori e il BMI risulta strettamente lineare²³;

c) la relazione tra obesità e recettori catecolaminici: una mutazione (Trp64Arg) del recettore beta3 adrenergico si associa significativamente non tanto a obesità quanto a una peggiore risposta terapeutica, nell'obeso, nei confronti della restrizione dietetica²⁴.

IL RAPPORTO GENE-AMBIENTE E I FATTORI SPECIFICI DI RISCHIO

Come per tutte le patologie caratterizzate da un'ereditarietà multifattoriale, l'interazione gene-ambiente ha un ruolo determinante per lo sviluppo di un determinato fenotipo. Per quel che riguarda specificamente l'obesità, è rimasto storico e altamente espressivo il destino dei pellerossa appartenenti alla tribù Pyma. Dopo la "civilizzazione" del West, i discendenti di quella tribù di guerrieri e cacciatori di bisonti si sono trovati affetti quasi tutti da obesità a esordio precoce e per il 30% anche da diabete di tipo 2.

Il cambio della abitudini di vita, la scomparsa del bisogno, la sedentarietà e la disponibilità di cibo senza la fatica fisica per catturarlo, hanno portato rapidamente nell'intera popolazione un vistoso cambiamento fenotipico.

È quello che sta accadendo ora in

tutto il mondo ricco, e un poco anche nel mondo povero e comunque nelle popolazioni immigrate. Accade come se un'umanità cresciuta e adattata a una situazione ambientale difficile, di carestia cronica o ricorrente, attrezzata dunque ad affrontare la fame e a sopravvivere con scarsa assunzione di energia si sia trovata, oggi, di fronte a una vita, almeno per quell'aspetto, "facile", senza la necessità di fare lavori a elevato dispendio energetico e senza grande difficoltà ad assumere energia alimentare.

Tutto questo ci parla di una memoria del genoma, che ha favorito i geni parsimoniosi nei confronti dei geni scialacquatori.

Come sempre, ci sono sottopopolazioni più esposte, gli immigrati, appunto, i meno colti, i più poveri, quelli cioè che si nutrono più facilmente da *Mc-Donald's*, con elevato livello di calorie e basso prezzo, quelli che per motivi di lavoro affidano il lattante alla compagnia impersonale della televisione; quelli che non consumano i pasti assieme ma, per motivi di orario di lavoro, hanno "spezzato" i ritmi della compagnia familiare; e anche sotto-sottopopolazioni (bambini figli di madre diabetica o che ha acquistato troppo peso in gravidanza, bambini macrosomi e nati sottopeso, lattanti a dieta eccessiva e che crescono troppo in fretta).

La riprogrammazione metabolica in età fetoneonatale come esempio di modificazione epigenetica

Queste ultime osservazioni, che riguardano il rapporto tra la crescita in epoca pre-perinatale e lo sviluppo di obesità e/o l'ipertensione in età adulta, così come alcuni studi sull'animale nato da madre iper- o ipo-nutrita, ci portano a pensare che nel controllo dell'equilibrio energetico/ponderale possa interferire anche una memoria a più breve termine, una memoria non della specie ma del singolo individuo: non del genoma ma dell'epigenoma.

Si tratta principalmente di tre tipi di osservazione in apparenza, almeno parziale, disaccordo tra loro²⁵⁻³³.

Una prima serie di osservazioni (studi di coorte e meta-analisi) riguarda il destino da adulti (obesità e iper-

tensione) dei figli di donne divenute sovrappeso o obese in gravidanza.

Una seconda serie di osservazioni riguarda, al contrario, il destino di persone concepite durante periodi di grave carestia occorsa nella seconda guerra mondiale: anche questi, quasi paradossalmente, nati piccoli e magri, diventavano da ragazzi e da adulti obesi e ipertesi.

Un'altra serie di osservazioni infine, quasi parallele alle prime, riguarda soggetti ex pretermine, o soggetti con malnutrizione fetale, dunque con basso peso alla nascita, ma anche soggetti con macrosomia, o infine ex bambini che avevano dimostrato una crescita particolarmente rapida nel primo anno di vita.

Tutti questi soggetti risultano tendenzialmente predisposti a sviluppare obesità e ipertensione. Stanno qui le basi epidemiologiche della cosiddetta ipotesi di Barker, o del *thrifty gene* (in realtà *thrifty gene* acquisito, o *thrifty epigenoma*), secondo la quale l'esposizione in epoca pre- o peri-natale a difficoltà nutrizionali provoca in tali soggetti una ri-programmazione del loro equilibrio metabolico dovuta a cause ambientali che modificano l'espressione fenotipica del loro genotipo.

A questa serie di osservazioni sull'uomo, basate su studi di coorte e su meta-analisi, dobbiamo aggiungere le osservazioni più "mirate" e perciò stesso meno suscettibili di interpretazioni ambigue, effettuate sull'animale di laboratorio, che ci forniscono l'evidenza: a) della riproducibilità del fenomeno; b) delle modificazioni autenticamente epigenetiche (specialmente la metilazione del DNA e l'acetilazione degli istoni a livello di tessuto adiposo e di altre cellule); c) dell'efficacia degli effetti correttivi precoci sul successivo accumulo di grasso, e della qualità e durata della vita dell'animale.

LA MEMORIA, E LE ABITUDINI CONTRATTE NELLA VITA: UNO SPAZIO DI INTERVENTO POCO ESPLORATO

Anche la memoria, sebbene normalmente non sia considerata tale, è di fatto l'espressione di un evento epige-

netico: epigenetico in senso lato, ma forse nemmeno tanto. La memoria, in particolare la memoria a lungo termine, è in effetti un evento molecolare. Si tratta dell'attivazione, e della produzione, di molecole/segnale che consentono ai neuroni di collegarsi tra loro, per costruire un percorso mnemonico.

È esattamente così che si iscrivono nella nostra mente le memorie esplicite, come potrebbero essere le raccomandazioni o le prescrizioni esplicite del medico, che passano attraverso l'ipocampo; ma non troppo diversamente accade anche e soprattutto per le memorie implicite, che passano attraverso l'amigdala, le abitudini raccolte in famiglia durante l'infanzia.

Un esempio manifesto di un intervento epigenetico sulla memoria è rappresentato, nell'animale, dall'apprendimento del canto specie-specifico dell'usignolo (o di ogni altro canoro), il cui modello è innato, ma che ha anche bisogno, per diventare patrimonio dell'individuo, di un apprendimento ottenuto attraverso l'ascolto di quello stesso canto prodotto da individui adulti.

Stiamo parlando, per esempio, delle preferenze alimentari, che si stabiliscono molto precocemente: si dice forse già nell'utero, attraverso il sapore del liquido amniotico, sottilmente modificato dalla dieta materna; ma certamente almeno dopo la nascita o anche soltanto attraverso l'abitudine di mangiare assieme piuttosto che da soli, di mangiare guardando la televisione o meno, di dare un tipo o un altro di connotazione affettiva al cibo.

In ogni modo, per quel che riguarda il problema del controllo del peso, potremo dire senza difficoltà che una ri-programmazione secondaria, come può essere l'obbedienza a precise regole dietetiche e/o di stile di vita, ovvero una ri-programmazione inconsapevolmente acquisita, un'abitudine contratta in famiglia o in qualunque altra condizione di vita, può essere vista come un intervento epigenetico.

Nello stesso senso, dunque, ancorché con qualche prudenza, anche per la sostanziale debolezza delle evidenze, si debbono considerare probabilmente efficaci le modificazioni (comportamentali) indotte da interventi

Box - COS'È L'EPIGENETICA

Il termine di **epigenetica** sta a indicare le modificazioni nell'espressione (non nella sequenza) del gene, che conducono dal genotipo al fenotipo.

Si tratta di modificazioni che: a) non riguardano il DNA dell'intera popolazione cellulare, ma solo di alcuni tessuti, di alcuni tipi cellulari o addirittura soltanto di alcuni cloni, evidentemente con una rilevanza tanto maggiore quanto più si verificano su un organismo, come lo zigote o l'embrione, con una popolazione cellulare ancora quantitativamente limitata e multipotente; b) rimangono stabili durante i cicli riproduttivi della cellula (e a volte possono mantenersi anche per più generazioni, se interessano anche, come è possibile, l'apparato riproduttivo).

Questo termine è stato coniato da Waddington, nel 1942, per indicare il passaggio dalla cellula staminale totipotente alla cellula differenziata, evento che comporta, appunto, una serie di attivazioni e silenziamento di geni.

Ma, mentre questi specifici processi di attivazione o di silenziamento, che presiedono a tutti i processi maturativi, sono pre-programmati geneticamente, altri processi di correzione, o di ri-programmazione, in tutto simili sotto il profilo biochimico (metilazione-demetilazione del DNA, acetilazione, ubiquitazione degli istoni), derivano invece da interferenze ambientali.

Le più importanti, o le meglio note, di queste hanno un interesse specifico proprio per l'argomento di cui stiamo parlando: sono indotti dalla qualità della nutrizione embrio-fetale, condizionano il successivo sviluppo dell'obesità e possono essere riprodotti sperimentalmente. Nei fatti, sia i figli di madri obese che i figli di madri affamate dimostrano una elevata probabilità di sviluppare, da adulti, obesità, sindrome metabolica, ipertensione.

Le modificazioni dell'epigenoma possono giocare un ruolo nell'adattamento a breve termine dell'individuo di fronte a modificazioni ambientali significative, dando luogo a varianti fenotipiche, attraverso uno *switch* da un fenotipo che esprime a un altro che silenzia un determinato gene, o viceversa.

I due meccanismi principali che conducono alla costruzione dell'epigenoma sono la metilazione del DNA e il rimodellamento della cromatina, cioè del complesso del DNA e degli istoni a esso associati.

Processi specificamente epigenetici includono: il silenziamento e l'attivazione di geni, l'inattivazione del cromosoma X, la *reprogramming*, la paramutazione (una mutazione inizialmente epigenetica, divenuta poi stabile, come è accaduto per una specie di mais), la transvezione, l'effetto delle cure materne e dello stato nutrizionale della madre, la carcinogenesi, molti degli effetti indotti da teratogeni.

I fenomeni di silenziamento o di attivazione dei geni, oltre a presiedere, di norma, alla differenziazione e alla moltiplicazione cellulare, hanno a che fare, ad esempio, con l'interazione con i teratogeni inquinanti e più in generale con la comparsa o meno nell'embrione di fenotipi malformativi, oppure con l'espressione o non espressione di malattie genetiche a penetranza parziale (autismo), o ancora con la carcinogenesi, e certamente con l'*imprinting* genico paterno e materno.

Questi fenomeni hanno per lo più una finestra temporale relativamente ristretta. Sebbene siano in linea di massima transitori, limitati nel tempo o quanto meno a una generazione, essi possono essere trasmessi anche transgenerazionalmente, quanto meno nello spazio da nonno a nipote.

Inoltre, nel ratto, ma verosimilmente anche nell'uomo, le modificazioni epigenetiche "stabili", "costituzionali", non sono strettamente limitate al periodo prenatale: sappiamo, per esempio, che anche soltanto la qualità e il modo dell'accudimento materno nella prima settimana di vita modificano significativamente (sicuramente in via epigenetica, metilando o demetilando il promoter del gene del recettore per i glucocorticoidi dell'ippocampo) il comportamento adulto della prole, condizionandone l'atteggiamento sessuale e la capacità di risposta allo stress.

Per quel che riguarda specificamente l'obesità, possiamo aggiungere (come ipotesi di lavoro) che, se una povertà precoce delle disponibilità energetiche e proteiche della dieta inducono uno *switch* dell'informazione epigenetica che favorisce l'obesità e la sindrome metabolica, può accadere, in seguito, che una dieta obesogena induca a sua volta modificazioni nell'epigenoma, dando luogo a un'obesità, alla fine, difficilmente reversibile e, per sua natura, essenzialmente epigenomica^{34,45}.

precoci, effettuati per proteggere dall'obesità (che appare essere in se stessa qualcosa di difficilmente modificabile, una volta stabilitasi, come se fosse un processo auto-mantenentesi): così l'alimentazione al seno, il consumare i pasti in famiglia, la riduzione del tempo trascorso alla televisione, la precoce introduzione dell'abitudine all'attività fisica.

In altre parole sembra, da questi esempi, che un intervento precoce sui comportamenti, con effetto pre-cognitivo, a carico di alcuni neuroni encefalici, possa avere un'efficacia a lungo termine. Allo stesso modo, viceversa, si dovrebbero considerare fenomeni epigenetici le abitudini "malate" introdotte più o meno volontariamente dai genitori: come guardare la televisione

già nel primo anno di vita, mangiare senza fame, considerare il cibo come un premio, oppure come un'arma di ricatto.

Le tre memorie degli esseri viventi

In sintesi, e per finire, le memorie con le quali ha a che fare l'epidemia dell'obesità nel mondo sono tre:

□ La *memoria del genoma*, codificata nel DNA, e rappresentata idealmente dal cosiddetto gene avaro, o (in realtà, come abbiamo visto) più probabilmente, una costellazione di geni, che si è strutturata nei millenni, nell'uomo ma certamente non solo nell'uomo, per far fronte alle difficoltà ambientali di rifornimento del cibo; questa costellazione genica *thrifty*, avara, o risparmiatrice, ha permesso all'uomo di arrivare ai

giorni nostri attraverso le carestie, le glaciazioni, le desertificazioni, le guerre, le sconfitte, le migrazioni, le deportazioni.

□ La *memoria dell'epigenoma*, più labile, anch'essa però fortemente condizionata dalla genetica, suscettibile però di consistenti correzioni durante la vita prenatale e probabilmente ancora nel corso dei primi mesi di vita e forse, sempre più debolmente, anche dopo, in funzione dell'*imprinting* paterno o materno, dell'ambiente uterino, dello stato nutrizionale della madre, dell'eventuale *mismatch* nutrizionale tra prima e dopo la nascita, oltre che di possibili effetti da inquinamento ambientale.

□ Infine, la *memoria neuronale*, la memoria cioè nel senso corrente, acquisi-

ta, consapevole o inconsapevole, esplicita o implicita, anch'essa tanto più forte quanto più precocemente e inconsapevolmente e affettivamente acquisita, e però anche suscettibile di un intervento educativo esplicito e memorizzabile anche con la volontà.

L'INTERVENTO PREVENTIVO POSSIBILE, BASATO SULLE ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE, SULL'ESPERIENZA DEGLI INSUCCESSI E SUI FATTORI DI RISCHIO

L'intervento terapeutico sul bambino (o sull'adulto) obeso è risultato finora abbastanza difficile e deludente; questo intervento è basato su strumenti esterni alla persona, come la chirurgia (bypass gastrointestinale, per la verità molto efficace ancorché invasivo) o come i farmaci (inibizione dell'appetito, ovvero interferenza sull'assorbimento, nell'insieme insoddisfacenti); oppure, come nella grande maggioranza dei casi, su modificazioni imposte/proposte dello stile di vita (più attività fisica e meno calorie nella dieta, oppure diete sbilanciate, indicazioni faticose da seguire e di efficacia contenuta). I limiti di questi interventi, specialmente di quelli dietetici, solo apparentemente i più ovvi e naturali, stanno nella resistenza "biologica" che l'organismo stesso oppone ai cambiamenti prescritti (un esempio è l'adeguamento dei livelli della lipo-protein-lipasi alla restrizione dietetica).

Se la terapia è così difficile, forse va almeno studiata la possibilità di una prevenzione. La sfida consisterebbe nel correggere (nei soli bambini a rischio, cioè nei figli di persone obese o in largo sovrappeso, ovvero nei bambini che dimostrano nei primi anni una velocità di accrescimento ponderale squilibrata rispetto all'accrescimento staturale) il punto di equilibrio energetico prima che questo si definisca e si stabilizzi. Si tratta, forse, di intervenire sull'epigenoma in corso d'opera, piuttosto che trovarsi poi a combattere una battaglia, rivelatasi assai difficile, contro il genoma.

È possibile? Finora forse non si è mai tentato, certamente non in manie-

ra sistematica. È certo che si tratterebbe di un approccio presuntuoso, non molto diverso dagli infiniti vani tentativi di intercettare, con la dieta dei primi mesi, o con i probiotici, o con gli steroidi, lo svilupparsi di una condizione di atopia, o di bronco-iper-reattività, o ancora più ingenuamente di indurre un *imprinting* affettivo, un *bonding*, mediante il contatto pelle-a-pelle alla nascita. Tuttavia, sembra, a prima vista, che almeno lo spazio per una ricerca sistematica e prudente su coorti di neonati e bambini, effettuata da gruppi di lavoro di pediatri di famiglia, meriterebbe di essere posta in essere. Si tratterebbe di individuare i fattori di rischio dimostrato e di intervenire su questi, in maniera rispettosa e naturale.

I fattori di rischio riconosciuti sono⁴⁶⁻⁵⁹:

a) un elevato BMI di uno o di entrambi i genitori; b) un basso livello socio/economico/culturale della famiglia; c) l'eccesso di peso della madre durante la gravidanza; d) il peso del bambino alla nascita (troppo alto o troppo basso); e) la rapidità di crescita dopo la nascita; f) il tempo passato alla televisione; g) la scarsa attività motoria; h) il consumo di bevande dolci.

Questi elementi consentono da una parte di individuare i bambini a rischio di obesità, dall'altra di disegnare le possibili linee di intervento.

Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon
e-mail: franco@panizon.it

Bibliografia

Biologia molecolare e genetica umana

1. Wardie J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence in childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr* 2008;87:398-404.
2. Musani SK, Erickson E, Allison DB. Obesity-still highly heritable after all these years. *Amer J Clin Nutr* 2008;87:275-6.
3. Donohoue P. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:173-7.
4. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resisting obesity and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-9.

MESSAGGI CHIAVE

□ L'obesità è prima di tutto una questione di genetica, meglio espressa in una situazione di maggiore disponibilità di cibo e di sedentarietà, come si verifica specialmente nei Paesi ricchi.

□ Il controllo dell'equilibrio energetico dell'organismo (assunzione > accumulo > dispersione) è legato a un sistema complesso di molecole-segnale che correlano tra loro l'ipotalamo, l'adipocita, la fibra muscolare, il surrene.

□ Sono state individuate sinora 7 forme di obesità monogenica nel topo o nel ratto, a cui corrispondono rare osservazioni omologhe nell'uomo; si può affermare comunque che l'obesità "comune" è di tipo poligenico, dovuta a una sommatoria di geni a effetto quantitativo (geni QTL, *Quantitative Trait Loci*).

□ È stata inoltre documentata l'associazione dell'obesità "comune" con singoli polimorfismi (SNP) genetici. Tra queste varianti genetiche, un peso molto particolare sembra dover essere attribuito a polimorfismi a carico di un gene di recente identificazione, il gene FTO (*Fat mass and Obesity associated*).

□ Si deve inoltre considerare come ormai acquisita la nozione che significative restrizioni nutrizionali in età prenatale (specialmente nel pretermine), ma anche un apporto calorico eccessivo, con troppo rapida crescita ponderale dopo la nascita, producono un riarrangiamento dell'epigenoma che condurrà in età adulto-giovanile alla espressione di un fenotipo obeso, per lo più associato a sindrome metabolica.

5. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity and diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
6. O'Rally S. Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature. *Novartis Found Symp* 2007;286:13-20.
7. van Hammerlen V, Eikson A, Astroem G, et al. Vascular peptide endothelin-1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. *Diabetes* 2008;57:378-6.
8. O'Rally S, Farooqui IS. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 2000;83:31-9.

Obesità monogeniche

9. Dubern B, Clement K, Pelloux V. Mutation analysis of melanocortin-4 receptor, Agouti-re-

- lated protein, and alpha-melanocyte stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr* 2001;139:204-11.
10. Graham KS, Leibel RI. Yellow mice, red hair, and childhood obesity: the melanocortin pathway of energy homeostasis. *J Pediatr* 2001;139:177-85.
11. Habener JF. Detective melanocortin 4 receptor in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003;348:1160-5.
12. Farooqui S, Keogh JM, Yeo GSH. Clinical spectrum of obesity and mutations in melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-7.
13. Farooqui IS, Wangenstess T, Collins S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptine receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-47.
14. Musso G, Gambino R, De Micheli E, Drazzo M, Pagano G, Casasder M. Adiponectin gene polymorphism modulate acute adiponectin response to dietary fat. Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology* 2008;47:1167-77.
- Polimorfismi genetici*
15. Reue K. The role of lipin-1 in adipogenesis and lipid metabolism. *Novartis Found Symp* 2007;286:68-71.
16. Kinik ST, Ozbeck N, Yuce M, Yaziki AC, Verdi H, Atac PB. PAI-1 gene 4G/5G polymorphism, cytokine level and the relations with metabolic parameters in obese children. *Thromb Haemost* 2008;99:352-6.
17. Popko K, Gorska E, Wasik M, et al. Frequency and distribution of leptin receptor gene polymorphism in obstructive sleep apnea. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:S51-S61.
18. Loos RJ, Bouchar C. FTO. The first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 2008;9:246-50.
19. Chu X, Erdman R, Susek M, et al. Association of morbid obesity with FTO and INSIG2 allelic variants. *Discussion Arch Surg* 2008;143:235-40.
20. Do R, Bailey SD, Desbiens K, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels and resting metabolic rate in the Quebec family study. *Diabetes* 2008;57:1147-50.
21. Jacobsson JA, Danilsson P, Svensson V, et al. Major gender differences in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity-related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368:476-82.
22. Lin RCY, Wang YS, Morris BJ. High penetrance, overweight and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *BMJ* 2000;319:1337.
23. Wang GJ, Volkow ND, Logan J. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354.
24. Xinli W, Xiaomei T, Meihua P, Song L. Association of a mutation in beta3-adrenergic receptor gene with obesity and response to dietary intervention in Chinese children. *Acta Paediatr* 2001;90:1233.
- Rapporto gene-ambiente*
25. Soerensen TH, Sabroe S, Rothman KJ. Relation between weight and leght at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BJM* 1997;315:1137-43.
26. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insight. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:90-3.
27. Vickers MH. Developmental programming and adult obesity. The role of leptine. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:17-22.
28. Whithaker RC, Dietz WH. Role of perinatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-73.
29. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPJ. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351:173-6.
30. Fioretto ML, Davis TA, Schocknecht P. Both maternal over-and-undernutrition during gestation increases the adiposity of young adults pregnancy in rats. *Obes Res* 1995;3:131-8.
31. Kinra S, Baumer JH, Daver Smith G. Early growth and childhood obesity. A historical cohort study. *Arch Dis Child* 2005;90:1122-7.
32. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
33. Hesse V, Voigt M, Salzler A. Alteration in height, weight, and body mass index of newborn, children, and young adults in Eastern Germany, after German reunification. *J Pediatr* 2003;142:259-65.
- Epigenetica*
34. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour* 1942;1:18-20.
35. Jablonka E, Lamb MJ. The changing concept of epigenetics. *Ann NY Acad Sci* 2002;981:82-96.
36. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007;447:396-8.
37. Roloff TC, Nuber UA. Chromatin, epigenetics and stem cells. *Eur J Cell Biol* 2005;84:123-35.
38. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet* 2000;1:11-9.
39. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 1999;319:147-50.
40. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Frazier AL, et al. Family dinner and diet quality among older children and adolescents. *Arch Fam Med* 2000;9:235-40.
41. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1561-7.
42. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. *Diabetes* 2005;54:1899-906.
43. Dabalea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risk for type 2 diabetes and obesity. A study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
44. Issa JP. Epigenetic variation and human diseases. *J Nutr* 2002;132:2388S-92S.
45. Frontiera M, Dickins B, Plagge A, Kelsey G. Imprinted genes, postnatal adaptation and enduring effects on energy homeostasis. *Adv Exp Med Biol* 2008;626:41-61.
- Fattori di rischio*
46. Washington RL. Evidence-based medicine and the obesogen environment. *J Pediatr* 2006;149:5-7.
47. Davidson KK, Marshall SJ, Birch LL. Cross-sectional and longitudinal association between TV-viewing and girl's body mass index. *J Pediatr* 2006;149:32-8.
48. Dencker M, Thomson O, Karlsson MK. Daily physical activity related to body fat in children aged 8-11 years. *J Pediatr* 2006;49:38-41.
49. Tosche AM, Vignerova J, Lhostka L. Overweight and obesity in 6-14-year-old Czech children in 1991. Protective effect of breast feeding. *J Pediatr* 2002;141:764-9.
50. Gillman MW. Breast feeding and obesity. *J Pediatr* 2002;141:749-50.
51. Li L, Parson TJ, Power C. Breast feeding and obesity in childhood: cross sectional study. *BMJ* 2003;327:904-9.
52. Victora CG, Barros F, Lima RC, et al. Anthropometry and body composition of 18-year-old men according to the duration of breast feeding: birth cohort study from Brazil. *BMJ* 2003;327:879-83.
53. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357-63.
54. Davson KK, Francis LA, Birch LL. Links between parents' and girls' television viewing behaviors: a longitudinal study. *J Pediatr* 2005;147:436-70.
55. Viner RM, Cole JJ. Television viewing in early childhood predicts adult body mass index. *J Pediatr* 2005;147:429-35.
56. Kuepper-Nybelen J, Iamerz A, Bruning N. Major differences in prevalence of overweight according to nationality in preschool children living in Germany: determinants and public health implications. *Arch Dis Child* 2005;90:359-65.
57. Sherry B, Mei Z, Seanlon S. Trends in state-specific prevalence of overweight and underweight in 2-through 4-year-old children from low-income families, from 1989 through 2000. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1116-20.
58. Ordovas JM. Why study gene-environment interactions? *Curr Opin Lipidol* 2008;19:158-67.
59. Corl BA, Mathews Olivier SA, Lin X, et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat accretion and lipogenic gene expression in neonatal pigs fed low or high-fat formula. *J Nutr* 2008;138:449-54.