

SGUARDO SULLA MUTAGENESI DELLE PATOLOGIE

Rosa Anna Perricone e Antonio Pizzuti

Una delle cause primarie delle modificazioni genetiche che hanno contrassegnato nel tempo l'insorgenza e la espressione di varie patologie è la mutagenesi ambientale che, insieme a vari cambiamenti sociali, sia pur avvenuti anche durante brevi intervalli di tempo, ha determinato modificazioni genetiche di lungo periodo. Quindi i processi causali che caratterizzano la reale insorgenza di qualsivoglia patologia rispecchiano innanzitutto le modificazioni avvenute nella loro origine naturale, nonché quelle relative ad ogni tipo di manifestazione che esse hanno via via presentato. Oggi siamo in grado di potere affermare con certezza che durante gli ultimi 100 anni, oltre a tutte le malattie infettive e all'AIDS, molte patologie cronico-degenerative (e definite di tipo multifattoriale proprio per l'interazione dei fattori ambientali nei condizionamenti prevalentemente poligenici), così come l'ictus cerebrale, l'ulcera peptica e tutte le neoplasie con varie e definite localizzazioni hanno subito vistose modificazioni nella loro storia naturale. E l'incidenza dell'ambiente nell'espressione genica è avvenuta anche attraverso dei meccanismi che sono stati definiti epigenetici, perché, come rileveremo più avanti, consistono in alterazioni covalenti avvenute nelle basi nucleotidiche e in quelle delle proteine; così per esempio l'avvenuto aumento nell'incidenza di patologie ad alterato imprinting sembra sia stato causato dalle metodiche adoperate per la fecondazione medicamente assistita.

L'analisi dei cambiamenti causati della cosiddetta mutagenesi ambientale comporta lo scindere l'ottica di un'analisi longitudinale in due diverse direzioni: l'una inerente ad una intera popolazione, ivi comprese anche piccole popolazioni o sottoinsiemi di popolazioni, e l'altra riferentesi al singolo individuo. Se ne conviene empiricamente che quanto più vasta sia una popolazione in osservazione, meno stabile sia la sua compensazione genetica relativamente alla comparsa o meno nel tempo di una patologia. Inoltre le modificazioni riscontrate nella frequenza di varie forme di patologia sia infettiva che degenerativa sono state considerate quasi interamente ambientali, poiché è stato riscontrato che l'ambiente possedeva già inizialmente un suo materiale genetico atto a sviluppare la patologia che prima o poi vi si sarebbe manifestata. Questa constatazione trova però dei suoi limiti se non si evidenziano anche i tempi di evoluzione della patologia, o se, osservando una popolazione durante il tempo, non si ponga nella dovuta evidenza che questa potrebbe sempre trasferirsi ed insediarsi in un altro ambiente ecologicamente diverso dal precedente. In tali casi è stata e viene sempre favorita una interazione diversa tra potenziale genetico e condizioni ambientali, una interazione che potrebbe generare la diffusione di quelle patologie cronico-degenerative che

potevano essere solamente tipiche, per esempio, o di zone già industrializzate, o invece di quelle zone rimaste con una economia prevalentemente rurale. Ciò avviene perché in un'osservazione di lungo periodo e in popolazioni differenti le modificazioni avvenute nel patrimonio genetico determinante la suscettibilità ad una patologia provenivano quasi sempre originariamente da circostanze ambientali, ed è così che le caratteristiche biologiche più incisive per l'insorgere di una patologia si sono sempre cambiate in tempi di evoluzione molto lunghi e durati anche centinaia e migliaia di anni. Ovviamente questa constatazione non è mai stata riferibile alle malattie infettive che invece, come è noto, differiscono da questo principio generale di concatenazione in quanto, la modificazione genetica dei patogeni può avvenire in tempi brevissimi.

Esaminando un campione rappresentativo per una patologia cronica su una vasta popolazione potrebbe affermarsi che l'attore principale dei cambiamenti nel manifestarsi della patologia sia proprio l'ambiente, e il genoma degli abitanti che vi dimorano ne rappresenterebbe per così dire il suo teatro. Ma ogni qual volta viene posta l'attenzione all'analisi individuale di causalità nella insorgenza di questa determinata patologia, allora entrerebbe in ballo un terzo fattore causante che viene definito quale suscettibilità genetica verso una determinata patologia e che ci porta a dovere ammettere che, per esempio, il tumore polmonare potrebbe non insorgere mai in un individuo fumatore se il soggetto in osservazione non fosse biologicamente suscettibile a questa neoplasia, (ma potrebbe invece correre il rischio di un'altra diversa patologia cronico-degenerativa). Ancora, sempre ad un livello individuale, l'eredità genetica, osservata sotto il profilo non di una eredità diretta discendente di tipo mendeliano, ma di una cosiddetta familiarità genetica verso una malattia, nonché le relative eventuali compensazioni genetiche nel tempo, rivestono nell'individuo una incidenza determinante e talvolta più importante di quella dei vari fattori causanti ambientali. Deriva comunque da ciò la constatazione che l'insorgenza di una qualsiasi patologia risulti quindi sempre legata ad una interazione tra genoma e ambiente. Ma dal momento che, pur con l'implementarsi delle tecniche manipolatorie genetiche al fine del controllo e della correzione genetica di varie patologie è stato invece spesso preferito l'intervento di manipolazione sull'ambiente, perché questo è risultato più facile e talvolta più sicuro da applicarsi rispetto alle manipolazioni genetiche, la responsabilità ambientale si è ritenuta, anche a torto, al primo posto quale principale responsabile delle manifestazioni di parecchie malattie croniche multifattoriali. Le diversificazioni riscontrate nella prevalenza delle patologie in varie popolazioni insediatesi in zone geografiche differenti sono per lo più addebitate alla frequenza di varianti alleliche che aumentano o diminuiscono il rischio genetico; benché le compensazioni riproduttive ed evolutive possano avere in alcuni casi, diluito le frequenze alleliche di fattori di rischio in quelle popolazioni rimaste non stabili perché trasferite nel tempo in territori differenti da quelli originari, ciò non di meno il

fenomeno non può essere considerato universale. Quindi, se è pur vero che, comparando il genoma dei singoli individui con quello dei gruppi di popolazioni la sua composizione ne sia risultata sempre notevolmente simile, diversificandosi solo per uno 0,1% (confermando in tal senso la stabile precisione del meccanismo di riproduzione che nella struttura proteica sostiene la vita umana), tuttavia una differenza invece più ampia è stata riscontrata per i fenomeni epigenetici (ché non possono spiegarsi con gli assiomi della genetica classica). Le variazioni epigenetiche si basano infatti su alterazioni covalenti ed ereditabili delle basi nucleotidiche e delle proteine, acidi non nucleici che intervengono nella complessa composizione chimica del DNA. Le varie componenti ambientali possono quindi determinare dei cambiamenti sulle funzioni di ogni gene anche attraverso questi meccanismi epigenetici. Le alterazioni del patrimonio genetico prodotte dall'ambiente possono ancora essere di breve o di lungo periodo, protrarsi nel percorso sino alla fine dell'esistenza umana, nonché trasmettersi anche di generazione in generazione, ma potrebbero anche avere al contempo un carattere reversibile. Conosciamo per esempio le variazioni epigenetiche dovute alle variazioni dietarie e come per esempio la nutrizione prenatale sia importante per determinare il rischio postnatale di patologie del metabolismo. Si è più volte evidenziato che, tuttavia, questo processo diviene reversibile allorché il genoma, nel tempo, si riveli in grado di modificare le caratteristiche presentate generalmente da una patologia, e quindi è l'espressione genetica che nel manifestarsi di una patologia ne riproduce un esito mutevole nel tempo provocando altresì anche delle variazioni nei suoi fattori di rischio e permettendo quindi, in definitiva, che il concetto stesso di fattore di rischio sia applicabile direttamente ai geni. A sua volta quindi una sopravvenuta patologia, per effetti epigenetici, potrebbe quindi anche alterare sia la struttura che le funzioni stesse del genoma (mutazione). Da ciò ne consegue che un'anamnesi familiare ricostruita da un individuo non potrebbe mai ricomporre le basi genetiche di una patologia, ma potrebbe solamente suggerire delle ipotesi che riflettono una combinazione di fattori causali di varia natura.

Diverse patologie cronico-degenerative, oggi socialmente molto diffuse, e denominate come è noto, geneticamente multifattoriali, essendo la risultante delle modificazioni ora descritte ed intercorrenti nei gruppi familiari, (ma molto spesso non ubbidendo a trasmissioni discendenti in linea diretta), come per esempio, il diabete, il tumore della mammella, il tumore del colon-retto, l'osteoporosi, le sindromi psicotiche, la demenza, e spesso definite familiari in senso lato, sono malattie che hanno tuttavia presentato una incidenza che, osservata per intervalli di tempo successivi, varia così rapidamente (attraversandole da zone in zona), che non potrebbe mai sostenersi che la loro causa sia esclusivamente di natura genetica. E' quindi anche ovvio che talvolta in esse siano intervenute delle varianti genetiche che vi abbiano codificato e codifichino varianti proteiche che inevitabilmente ne alterino la biochimica, la fisiologia, e/o proprio

l'immunologia, causando così quella suscettibilità diversa e variabile da persona a persona che ne condiziona i processi patologici inducenti alla insorgenza e alla riaffermazione di queste patologie). E' oramai assodato che, senza riconoscere questa suscettibilità ai vari processi patologici che conducono alla patologia, essa non potrebbe mai insorgere, confermandosi ancora sempre valido il principio (già da più tempo confermato per tutte le malattie infettive e virali) in base al quale un microrganismo o un virus non potrebbe mai penetrare nell'ospite dell'uomo se non vi fosse già una suscettibilità genetica che ne consenta l'ingresso, una suscettibilità che potrebbe essere innata ovvero acquisita tutte le volte che delle mutazioni producono un cambiamento genetico.

Tuttavia, a differenza di tutte le forme infettive, ove la suscettibilità genetica può essere modificata, sia apportando eventuali modifiche epurando l'ambiente dall'agente infettivo, sia modificando con i farmaci e i vaccini la suscettibilità genetica individuale, ciò non può essere ancora sostenibile per le patologie cronico-degenerative multifattoriali, perché le relazioni e i processi che in esse collegano i fattori ambientali e individuali con le mutazioni geniche diverse sono risultati molto più complessi e sottili, e alcuni di essi ancora oggi non sono completamente noti, allo stesso modo come, per esempio, non sono ancora completamente note le regioni che regolano il controllo delle microRNA nel programma della espressione genetica individuale.

Vi sono tuttavia alcune ipotesi che sono state formulate per sostenere una evoluzione nella interazione tra ambiente e genoma umano, come per esempio quella che afferma che il genoma durante il tempo si modifichi producendo reazioni ad alcune sostanze che, in natura, possono avere effetti somiglianti, come, per esempio, nell'aria inquinata, il fumo del tabacco risulti somigliante al fumo del fuoco e al nerofumo di molte particelle inquinanti dell'atmosfera.

Com'è noto, sia le cellule endoteliali, sia successivamente quelle del sistema immunitario, mediano le risposte biologiche individuali da cui derivano le reazioni individuali e i meccanismi di riparazione, governati questi ultimi da molti geni. Tuttavia i geni non interagiscono tutti ugualmente con i fattori ambientali che sono molti e di tipo diverso, e quindi, in presenza di uno o più fattori di rischio, la constatata interdipendenza scambievolmente tra geni, tenendo sotto osservazione due o più geni, potrebbe non avere la stessa intensità. Nelle patologie multifattoriali di solito i fattori genetici di suscettibilità sono molteplici, e ognuno contribuisce in piccola parte alla varianza del carattere suscettibilità: per il Diabete mellito di tipo 2, per esempio, si conoscono almeno una dozzina di fattori genetici di suscettibilità, che tutti assieme tuttavia non raggiungono più del 15% della intera ereditabilità del tratto. Nel contempo l'interazione intergenetica (quella cioè intercorrente tra un gene e l'altro), nonché l'avvenuta constatazione che alcune varianti geniche possano variare di molto il rischio di alcune patologie croniche da un individuo all'altro, rendono difficile e talvolta quasi impossibile individuare sempre la responsabilità delle cellule endoteliali ed indagare sui

possibili meccanismi di riparazione. E' stato, per esempio constatato che il rischio di tumore della mammella può essere determinato da un centinaio di varianti geniche, e, similmente, è stato constatato per il rischio di tumore al colon-retto, o nel riscontro della ipercolesterolemia familiare. Oggi potrebbe già compilarsi una lista di varianti geniche, che prese in varie combinazioni, causano un aumento del rischio di insorgenza di patologie cronico-degenerative già socialmente diffuse, pur essendo certo che ognuna di esse rappresenti un rischio di insorgenza già analizzandole in un modesto insieme, varianti facilmente definibili su base individuale con i moderni sistemi di next generation sequencing.

Inoltrandosi nell'analisi della causalità sulla insorgenza di patologie croniche in una popolazione, ove i fattori di rischio necessitano di effetti vistosi, ché così potrebbero raddoppiarne il rischio attribuibile alla intera popolazione, oltre alla misura dei tassi di morbosità, deve essere tenuta nella debita considerazione l'associazione con i periodi di tempo presi in considerazione, oltre che il collegamento con quei fattori ambientali che potrebbero sempre smisuratamente aumentare il loro rischio di insorgenza, e tenendo anche presente che la suscettibilità genetica verso una patologia potrebbe modificarsi nel tempo per vari motivi. Si è calcolato che per stimare l'entità di una patologia cronica sino al peso del 50% in una popolazione, bisognerebbe prendere in considerazione almeno 20 varianti geniche che siano presenti in almeno il 25% o più dei componenti di quella popolazione e che possano accrescere il rischio di una patologia dal 20 al 50%.

Alla luce di quanto precedentemente evidenziato è necessario inoltre tenere nella giusta considerazione che la suscettibilità genetica di una popolazione ad una patologia può cambiare in un tempo lungo o breve per vari fattori sia genetici, sia ambientali di tipo nutrizionale, come anche per effetti di terapie farmacologiche, nonché per altri fattori sociali: alcune di queste cause fanno capo anche a modificazioni chimiche e/o fisiche dell'ambiente in cui quella popolazione si è insediata. Ovviamente alcuni di questi fattori agiscono in combinazione tra loro aumentando il rischio della prevalenza di una determinata patologia; bisognerebbe quindi tenere nella debita considerazione le interazioni nelle componenti dell'ambiente naturale di insediamento di una popolazione, nonché alcune modificazioni nelle condizioni essenziali e nei comportamenti dei suoi individui. Queste, modificazioni, accompagnate secondariamente da interventi umani sull'equilibrio ambientale naturale (scoperte e manipolazioni nell'ambiente geo-ecologico), differiscono e si diversificano nelle varie localizzazioni geografiche, alterando così nel tempo quei fattori ambientali, che apportano inevitabilmente cambiamenti nella salute di una popolazione e nelle componenti delle malattie. Attraverso i tassi di morbosità, quali saggi di frequenza di patologie nel tempo e nei territori, ricostruibili dagli strati di popolazioni agli individui, e interpretandone e analizzandone le differenze, si potrebbe riuscire a ricostruire vari profili di patologie croniche diffuse, e quindi le

loro cause per progettare studi e valutare gli interventi da compiere. Si è potuto constatare che malattie la cui incidenza varia rapidamente nel tempo, o risulti molto diversa in gruppi geneticamente simili, siano quelle maggiormente influenzate da fattori ambientali; mentre quelle patologie che presentano nel tempo una incidenza stabile, e/o sono concentrate nel sangue tra parenti di una medesima famiglia, possono con maggiore probabilità avere una principale causa incidente genetica.

Comunque il peso della componente ambientale in tutte le patologie è variabile a secondo del l'originario difetto genetico di ogni categoria di patologie. Per alcune patologie provenienti da difetto monogenico, e quindi dette monogeniche (come per es. la Corea di Huntington, o l'Atassia spino-cerebellare) il peso della componente genetica è di molto preponderante; per altre (come la fenilchetonuria, o il favismo etc.) pur essendovi una causa genetica ancora preponderante, tuttavia la corresponsabilità ambientale vi è evidente; per altre (come p. es. lo scorbuto) la componente ambientale è invece largamente eccedente.

Le relazioni di causalità interattiva che abbiamo sin qui esaminato determinano le strategie per nuove terapie farmacologiche da intraprendere e potrebbero ancora orientare le linee essenziali dei prossimi programmi per la salute pubblica.

I

I Slid

L'ambiente è l'artefice primario di tutte le modificazioni genetiche di lungo periodo influenzate anche da vari cambiamenti sociali.

I processi di causalità nella insorgenza delle patologie croniche rispecchiano sia le modificazioni avvenute nella loro origina naturale, sia le modificazioni avvenute nel loro manifestarsi.

Considerando un arco di tempo di 100 anni molte patologie croniche hanno accusato vistose modificazioni provenienti dalla interazione tra vari fattori ambientali e condizionamenti poligenici; tali sono per esempio: l'ictus cerebrale, l'ulcera peptica e tutte le neoplasie di varia e definita localizzazione. L'incidenza dell'ambiente nell'espressione genica avviene anche attraverso meccanismi definiti epigenetici, perché provenienti da alterazioni covalenti avvenute nelle basi nucleotidiche ed in quelle delle proteine.

II Slid

L'analisi e la causalità della mutagenesi è riferibile :

A) ad intere popolazioni, o a sottoinsiemi di popolazioni: le modificazioni genetiche vengono considerate quasi interamente ambientali per la originaria responsabilità dell'ambiente nel possedere il materiale genetico atto a sviluppare una determinata patologia. Gli spostamenti di

popolazioni in territori differenti da quelli originari modificano questa interazione tra potenziale genetico e condizionamenti ambientali e alterano nel tempo le frequenze nella prevalenza di determinate patologie: le diversificazioni nella prevalenza delle patologie derivano infatti dalle frequenze alterne di varianti alleliche che possono di per sé aumentare o diminuire il rischio genetico; talvolta, tuttavia, le compensazioni riproduttive ed evolutive avvenute in queste popolazioni (trasferitesi in zone differenti da quelle originarie) possano avere diluito le frequenze alleliche di vari fattori di rischio.

B) a singoli individui: Nell'analisi del concatenamento causale di una patologia, oltre alla responsabilità dell'ambiente di insediamento e alle caratteristiche genomiche individuali che intervengono con un peso diversificato (in cui la responsabilità genetica viene anche riferita ad una cosiddetta familiarità genetica verso una patologia, ed in cui le eventuali compensazioni genetiche rivestono nel tempo una incidenza più determinante di quella dei fattori ambientali) entra in azione un terzo fattore causante, che è definito quale suscettibilità genetica verso una patologia. In questa suscettibilità entrano in gioco le variazioni epigenetiche che provengono da alterazioni covalenti ed ereditabili delle basi nucleotidiche e delle proteine che complessano il DNA attraverso le componenti degli acidi non nucleici. Le caratteristiche ambientali possono agire sulle funzioni di ogni gene anche attraverso questi meccanismi epigenetici.

III SLID

L'incidenza di diverse patologie cronico-degenerative è molto variabile a causa dei molteplici fattori di rischio esogeni ambientali ed individuali. Tali patologie definite geneticamente multifattoriali intercorrono spesso in gruppi familiari (ma spesso non ubbidendo a trasmissioni discendenti in linea diretta). Tali sono il diabete, il tumore della mammella e quello del colon-retto, l'osteoporosi, le sindromi psicotiche, la demenza. I processi patologici inducenti alla loro insorgenza e alla loro riaffermazione nel tempo restano quindi condizionati dalle suscettibilità genetiche individuali dove sono intervenute varianti genetiche che, influenzate da cause ambientali, hanno codificato e continuano a codificare varianti proteiche che ne alterano la biochimica, la fisiologia o proprio la immunologia che condiziona i processi patologici tipici del manifestarsi della patologia e senza i quali la medesima non potrebbe mai insorgere. Quindi, se la suscettibilità genetica può essere innata, tuttavia essa viene acquisita tutte le volte che delle mutazioni vi producono un cambiamento genetico.