

La Madonna del Parto di Piero della Francesca (Monterchi – Arezzo) EPIGENETICA IN GRAVIDANZA LO STILE DI VITA CHE INFLUENZA IL FUTURO

Angela Lauletta - Medico Chirurgo, Specialista in Ostetricia e Ginecologia. Direttore scientifico Nutrinews, prof.a contratto, Università Unicusano Roma

Sul pianeta Terra abitano “appena” 7,96 miliardi di persone, delle quali si può dire tutto, ma non che esistano due persone uguali. Perfino quando si condivide lo stesso DNA, essere unici e irripetibili è una caratteristica che si celebra sempre. Ma cosa ci rende come siamo? Due decenni fa il medico britannico David Barker scoprì che esisteva una correlazione tra basso peso alla nascita e malattie

cardiache in età adulta (Barker 1999) intuendo come le modalità con cui la gravidanza è stata portata avanti, e i suoi esiti, influenzasse la salute futura del bambino. Gli studi che ne seguirono, cercarono di capire i meccanismi sottostanti a questa correlazione, e scoprirono che il DNA nei primi nove mesi di vita è soggetto a una serie di modifiche chimiche, chiamate modifiche

epigenetiche, che programmano la salute del nascituro per il resto della sua vita. Ma quali sono le variabili che modellano la programmazione epigenetica fetale? Le abitudini nutrizionali materne, prima di tutto: la malnutrizione materna, intesa sia come sovranutrizione, ad esempio un eccesso di grassi durante la gestazione, (Nicholas, Morrison et al. 2016), che come denutrizione





(Fleming, Watkins et al. 2015) , ad esempio la carenza di gruppi metilici nella dieta quotidiana, influenza i tratti metabolici del feto modificando epigeneticamente il suo DNA con cambiamenti nei livelli di espressione genica e nella stabilità del genoma, con maggiori probabilità di sviluppare patologie, anche in età adulta (Strakovsky, Zhang et al. 2011, Quilter, Cooper et al. 2014). Come la cattiva alimentazione, anche l'abitudine al fumo espone il feto a cambiamenti epigenetici che aumenteranno il rischio cardiovascolare e

metabolico del nascituro fino all'adolescenza e oltre: uno studio pubblicato su *The American Journal of Human Genetics* ha dimostrato come il fumo materno durante la gravidanza influisca sulla salute del feto metilando il suo DNA in siti specifici (Joubert, Felix et al. 2016) compreso il cervello, con diminuzione del numero di neuroni e alterazioni nella differenziazione cellulare (Chatterton, Hartley et al. 2017). Anche il consumo di alcol rappresenta un rischio non solo per la salute della donna gravida, che è quattro volte meno capace

dell'uomo di metabolizzarlo, ma soprattutto per quella del nascituro: l'alcol è un teratogeno il cui prodotto di ossidazione, l'acetaldeide, è altamente reattiva nei confronti del DNA e quindi in grado di apportarvi modificazioni epigenetiche (Wang, McIntee et al. 2000) come hanno rivelato alterazioni della metilazione del DNA (Liu, Balaraman et al. 2009, Khalid, Kim et al. 2014) e modificazioni istoniche (Veazey, Carnahan et al. 2013) di cellule staminali ed embrionali di topo esposti precocemente all'alcol. Le condizioni intrauterine influenzano non solo la nostra salute fisica, ma anche la salute mentale, l'intelligenza e persino il nostro temperamento, come dimostra l'aumento del rischio di schizofrenia nella prole di madri soggette a forti stress (Weinstein, Levav et al. 2018) che sembrerebbe interessare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene del nascituro (Murphy, Braithwaite et al. 2015) stimolato da un rilascio eccessivo di cortisolo da parte della madre stressata (Sandman and Davis 2012). Ci sono anche variabili che non dipendono strettamente dal comportamento materno ma dalla sua semplice collocazione ambientale: inquinanti (Murphy, Karmaus et al. 2021), radiazioni ionizzanti (Bernal, Dolinoy et al. 2013), interferenti endocrini (Filardi, Panimolle et al. 2020) si sono dimostrati essere importanti stimoli di riprogrammazione epigenetica fetale. Questi ed altri

dati, rendono ormai palese che oggi nessuna donna incinta può sfuggire al messaggio che ciò che fa e dove si trova influisca sul suo feto. Così come nessun uomo che diventerà padre (Sinclair and Watkins 2013). Molti studi osservazionali, infatti, hanno analizzato il rapporto tra lo stile di vita del padre, i fattori di esposizione ambientale, qualità dello sperma e salute della prole (Sinclair and Watkins 2013, Bromfield, Schjenken et al. 2014) deducendo che anche il padre è fondamentale nello sviluppo della programmazione epigenetica della prole (Zeybel, Hardy et al. 2012). Gli effetti dello stile di vita dei genitori possono addirittura riversarsi nelle

generazioni successive a quelle dei propri figli (Sales, Ferguson-Smith et al. 2017): la denutrizione vissuta dalla madre durante la gestazione può causare non solo aumento dell'adiposità e intolleranza al glucosio e nella prole (F1) (Isganaitis, Jimenez-Chillaron et al. 2009) ma anche nella generazione successiva ancora (F2) (Jimenez-Chillaron, Isganaitis et al. 2009, Hanafi, Saleh et al. 2016). E dopo la nascita? L'ambiente postnatale e i primi anni di vita svolgono un ruolo cruciale nel generare vulnerabilità a malattie nel corso della vita futura dell'individuo (Tsukada, Fang et al. 2006). Nei topi, ad esempio, la presenza o assenza di cure materne

dopo la nascita può influenzare la programmazione a lungo termine dell'espressione di alcuni geni (Szyf, Weaver et al. 2007). Considerando, quindi, che la prole è suscettibile di modifiche epigenetiche anche dopo la nascita e durante tutta la vita, è stata sviluppata una teoria più completa riguardo le origini della salute e della malattia che tiene presente non solo il concepimento e la gestazione, ma anche l'infanzia e la pubertà, chiamata *Developmental Origins of Health and Disease* (Gluckman, Hanson et al. 2010). La scienza delle origini fetali ci suggerisce, quindi, l'idea che un buono stile di vita in gravidanza e dopo la nascita possa ridurre



notevolmente il rischio di malattie della prole, e offre un'arma potentissima nella prevenzione delle malattie, avvantaggiando non solo chi non è ancora nato, ma anche chi è già nato molti anni fa,

grazie alla ricostruzione della sua storia prenatale. Questo offre nuove e potentissime strategie di prevenzione e personalizzazione dei programmi di intervento a protezione della salute della

persona e della Comunità, queste sono le finalità del program fetal, per quanto riguarda i nuovi orientamenti di alimentazione in gravidanza'.

Bibliografia

- Barker, D. J. (1999). "Early growth and cardiovascular disease." *Arch Dis Child* **80**(4): 305-307.
- Bernal, A. J., et al. (2013). "Adaptive radiation-induced epigenetic alterations mitigated by antioxidants." *FASEB J* **27**(2): 665-671.
- Bromfield, J. J., et al. (2014). "Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring." *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**(6): 2200-2205.
- Chatterton, Z., et al. (2017). "In utero exposure to maternal smoking is associated with DNA methylation alterations and reduced neuronal content in the developing fetal brain." *Epigenetics Chromatin* **10**: 4.
- Filardi, T., et al. (2020). "Bisphenol A and Phthalates in Diet: An Emerging Link with Pregnancy Complications." *Nutrients* **12**(2).
- Fleming, T. P., et al. (2015). "Do little embryos make big decisions? How maternal dietary protein restriction can permanently change an embryo's potential, affecting adult health." *Reprod Fertil Dev* **27**(4): 684-692.
- Gluckman, P. D., et al. (2010). "A conceptual framework for the developmental origins of health and disease." *J Dev Orig Health Dis* **1**(1): 6-18.
- Hanafi, M. Y., et al. (2016). "Transgenerational effects of obesity and malnourishment on diabetes risk in F2 generation." *Mol Cell Biochem* **412**(1-2): 269-280.
- Isganaitis, E., et al. (2009). "Accelerated postnatal growth increases lipogenic gene expression and adipocyte size in low-birth weight mice." *Diabetes* **58**(5): 1192-1200.
- Jimenez-Chillaron, J. C., et al. (2009). "Intergenerational transmission of glucose intolerance and obesity by in utero undernutrition in mice." *Diabetes* **58**(2): 460-468.
- Joubert, B. R., et al. (2016). "DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis." *Am J Hum Genet* **98**(4): 680-696.
- Khalid, O., et al. (2014). "Gene expression signatures affected by alcohol-induced DNA methylomic deregulation in human embryonic stem cells." *Stem Cell Res* **12**(3): 791-806.
- Liu, Y., et al. (2009). "Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation." *Epigenetics* **4**(7): 500-511.
- Murphy, S. E., et al. (2015). "Salivary cortisol response to infant distress in pregnant women with depressive symptoms." *Arch Womens Ment Health* **18**(2): 247-253.
- Murphy, V. E., et al. (2021). "Exposure to Stress and Air Pollution from Bushfires during Pregnancy: Could Epigenetic Changes Explain Effects on the Offspring?" *Int J Environ Res Public Health* **18**(14).
- Nicholas, L. M., et al. (2016). "The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms." *Int J Obes (Lond)* **40**(2): 229-238.
- Quilter, C. R., et al. (2014). "Impact on offspring methylation patterns of maternal gestational diabetes mellitus and intrauterine growth restraint suggest common genes and pathways linked to subsequent type 2 diabetes risk." *FASEB J* **28**(11): 4868-4879.
- Sales, V. M., et al. (2017). "Epigenetic Mechanisms of Transmission of Metabolic Disease across Generations." *Cell Metab* **25**(3): 559-571.
- Sandman, C. A. and E. P. Davis (2012). "Neurobehavioral risk is associated with gestational exposure to stress hormones." *Expert Rev Endocrinol Metab* **7**(4): 445-459.
- Sinclair, K. D. and A. J. Watkins (2013). "Parental diet, pregnancy outcomes and offspring health: metabolic determinants in developing oocytes and embryos." *Reprod Fertil Dev* **26**(1): 99-114.
- Strakovsky, R. S., et al. (2011). "Gestational high fat diet programs hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression and histone modification in neonatal offspring rats." *J Physiol* **589**(Pt 11): 2707-2717.
- Szyf, M., et al. (2007). "Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior." *Reprod Toxicol* **24**(1): 9-19.
- Tsukada, Y., et al. (2006). "Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins." *Nature* **439**(7078): 811-816.
- Veazey, K. J., et al. (2013). "Alcohol-induced epigenetic alterations to developmentally crucial genes regulating neural stemness and differentiation." *Alcohol Clin Exp Res* **37**(7): 1111-1122.
- Wang, M., et al. (2000). "Identification of DNA adducts of acetaldehyde." *Chem Res Toxicol* **13**(11): 1149-1157.
- Weinstein, Y., et al. (2018). "Association of maternal exposure to terror attacks during pregnancy and the risk of schizophrenia in the offspring: A population-based study." *Schizophr Res* **199**: 163-167.
- Zeybel, M., et al. (2012). "Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response." *Nat Med* **18**(9): 1369-1377.