

## ALL'ORIGINE DELLA SALUTE: LE INTERAZIONI TRA GENOMA E AMBIENTE ALL'INIZIO DELLA VITA

Umberto Simeoni\*

\* Professore di pediatria, Direttore, Divisione di pediatria e DOHaD Lab, Ospedale Universitario e Università di Lausanne, Svizzera

### INTRODUZIONE

Questo millennio è iniziato con il primo sequenziamento del genoma umano, aprendo le porte ad una medicina di precisione, personalizzata, e alla speranza di ridurre la frequenza non soltanto delle malattie genetiche, tipicamente mendeliane, ma anche delle malattie croniche, repute acquisite, che uccidono decine di milioni di persone ogni anno nel mondo. Purtroppo il diabete, l'obesità e le malattie cardiovascolari, cosiddette «malattie di civilizzazione», continuano a diffondersi, nei paesi a risorse alte come in quelli poveri, in particolare in Asia del Sud-Est e in Africa. Negli ultimi 30 anni, la frequenza del diabete è stata moltiplicata da un fattore dieci negli Stati Uniti e quella dell'obesità è triplicata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede un aumento delle malattie non trasmissibili del +17% nei prossimi 10 anni. In un paese come la Francia, il costo annuale per curare queste malattie ammonta a decine di miliardi di euro.

La spiegazione di questa situazione risiede probabilmente nell'insufficienza del modello patogenetico sul quale appoggiamo la nostra comprensione generale delle malattie: da un lato, i fattori ambientali ed in particolare comportamentali, come lo stile di vita del paziente in età adulta; dall'altro, un terreno di predisposizione, inteso come di origine genetica, sul quale si orienta la medicina personalizzata genomica, svliuppata grazie ai progressi della nuova generazione di sequenziamento genico e la riduzione dei suoi costi, che ne permettono potenzialmente la generalizzazione.

In realtà, una spiegazione chiave si trova probabilmente quando ci si rivolge al bambino, ed a ciò che avviene all'inizio della vita. In effetti, due scoperte relativamente recenti hanno messo in discussione il modello di una predisposizione puramente genomica. L'epidemiologia ci ha insegnato che le variazioni precoci dell'ambiente, includendo la nutrizione, lo stress, le esposizioni tossiche attive e passive, in cui si svolgono il concepimento, lo sviluppo e la crescita precoce del bambino, intervengono con una programmazione del rischio di sviluppare, da adulto, molte delle malattie croniche, orientando dall'inizio l'individuo verso una traiettoria di vita in buona salute, o con un livello di rischio preconditionato per le malattie non genetiche. In secondo luogo, l'epigenetica è apparsa come la memoria biologica duratura che lega silenziosamente i due periodi, lo sviluppo e l'età della maturità, e traduce in marchi molecolari specifici associati al DNA, senza cambiarne la sequenza degli effetti dell'ambiente precoce sul genoma. Un legame molecolare tra l'innato e l'acquisito.

L'epigenoma costituisce quindi un terzo pilastro, che si aggiunge al genoma e ai fattori comportamentali o ambientali subiti, in età adulta. L'impronta epigenetica legata allo sviluppo appare in molti casi reversibile, in particolare con modificazioni comportamentali, approcci nutrizionali, farmacologici, o biologici, a patto che l'intervento sia precoce, quindi sia di prevenzione. Malgrado il tempo trascorso dopo il primo sequenziamento del genoma, le variazioni geniche hanno permesso di spiegare solo una parte molto limitata della variabilità del rischio (o la predisposizione) per malattie croniche, come l'ipertensione o l'obesità.

Non è per ora possibile agire sui fattori genetici e l'impatto di un'azione sui fattori comportamentali, in età adulta, è limitato. D'altra parte, è possibile un riorientamento dei programmi di prevenzione della salute pubblica all'inizio della vita, istruendo i giovani genitori o i futuri genitori nel periodo pre-concezionale e dopo la nascita, operando sui piccoli bambini.

Il concetto di "Developmental Origins of Health and Disease" (DOHaD) [1], o "programmazione fetale", "programmazione in età evolutiva", è spesso indicato come "I primi 1000 giorni". Questo periodo, che va dal concepimento al secondo compleanno del bambino, simboleggia una grande finestra di vulnerabilità. Costituisce pure l'obiettivo delle organizzazioni internazionali per combattere la malnutrizione e l'insicurezza materna e infantile.

Benchè sia appena spuntata l'era della medicina genomica, l'epigenomica tende a portarci in era post-genomica.

## L'AMBIENTE E L'EPIGENETICA, FATTORE FATTORI DI MODULAZIONE DELLO SVILUPPO DEL INDIVIDUO

Il ruolo dell'ambiente precoce, in particolare nutrizionale, nell'origine delle malattie non trasmissibili negli adulti è stato dimostrato dall'epidemiologia. David Barker e il suo gruppo hanno osservato, in una coorte inglese, un tasso di mortalità per malattia coronarica in età adulta inversamente correlato al peso alla nascita [2]. Le persone nate dopo la carestia che ha colpito i Paesi Bassi alla fine della seconda guerra mondiale sono più frequentemente diabetiche in età adulta [3]. Numerosi esperimenti sugli animali hanno riprodotto queste osservazioni e hanno permesso di descriverne i meccanismi a livello cellulare e molecolare, in particolare epigenetico.

In effetti, le modificazioni epigenetiche partecipano a questa "programmazione", imprimendo marchi duraturi sui geni la cui espressione modificano senza alterare la sequenza costitutiva. Sono trasmesse attraverso le divisioni cellulari durante la vita di un individuo, ma possono pure essere trasmesse da una generazione all'altra.

Durante il periodo di vulnerabilità dell'inizio della vita, uno stimolo transitorio può così esercitare un effetto non soltanto a breve termine, ma pure permanente, lasciando un'impronta silenziosa che modula a vita le funzioni e le regolazioni fisiologiche;

mentre all'infuori di questa fase di vulnerabilità, lo stesso stimolo transitorio avrà solo un effetto a breve termine.

A livello molecolare, le modificazioni epigenetiche sono di tre tipi: 1) metilazione del DNA (la quale tipicamente si traduce nella sottoespressione di un gene), o demetilazione (con conseguente sovraespressione di un gene); 2) modificazioni degli istoni (proteine associate al DNA che regolano la conformazione della cromatina e l'accessibilità ai fattori di trascrizione); 3) biosintesi di RNA non codificanti, in particolare micro-RNA che interferiscono con la traduzione degli RNA messaggeri (miRNA). I fattori coinvolti in questi cambiamenti includono certe vitamine (folato e cobalamina) coinvolti nelle vie metaboliche della metilazione.

Le modificazioni epigenetiche sono in opera durante lo sviluppo normale e consentono all'individuo di ottimizzare l'adattamento delle proprie funzioni e regolazioni biologiche ai fattori ambientali che incontra all'inizio della vita, contribuendo alla propria sopravvivenza. Questi segni epigenetici possono essere tramandati a una o anche a più generazioni, il che può contribuire a un vantaggio selettivo, ai sensi della teoria dell'evoluzione.

Comunque, questa plasticità evolutiva, benchè adattata ad un ambiente stabile, può rivelarsi inadatta a lungo termine, quando l'ambiente, nutrizionale, tossico o psico-sociale cambia. Questo disadattamento espone così l'individuo, e anche la sua prole, ad un rischio maggiore di malattie croniche non trasmissibili. Questo fenomeno si verifica soprattutto nei paesi con risorse economiche basse che subiscono una rapida transizione verso un diverso ambiente economico e sociale, comportando l'esposizione ad alimenti che sono più densi di energia, di qualità nutritiva inferiore o che possono contenere contaminanti chimici, come gli interferenti endocrini [4].

Tali constatazioni evidenziano i limiti di un concetto di medicina personalizzata [5], che sarebbe basato unicamente sulle possibilità di sequenziamento ad alto rendimento a un costo accettabile del singolo genoma, e tenderebbe a favorire i fattori poligenici rispetto ai fattori epigenetici come fattori di "predisposizione" (Fig. 1).

### Developmental programming: a novel definition of predisposition & at risk life trajectories

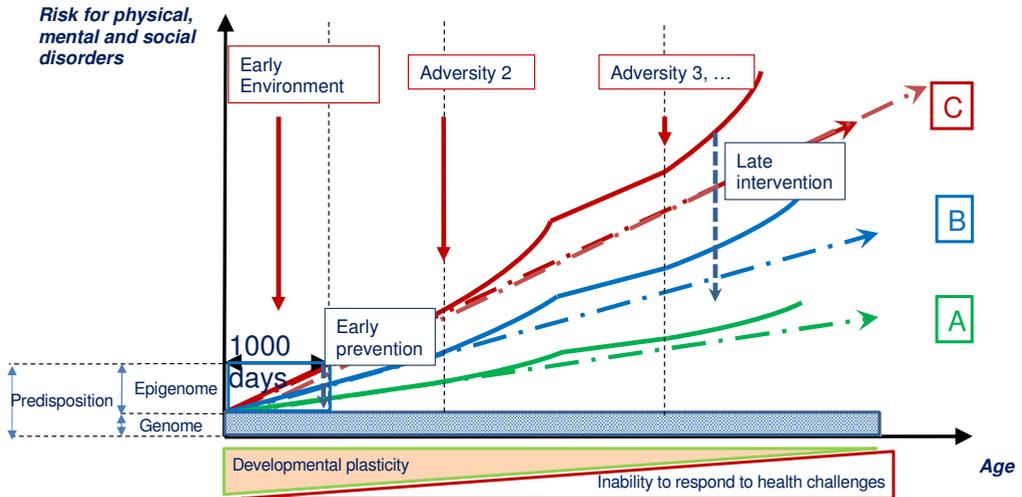


Fig. 1. Il concetto di programmazione precoce della salute e del rischio di malattie croniche in età adulta. Predisposizione, traiettorie di vita, effetto maggiore della prevenzione precoce e ridotto degli interventi tardivi.

### LA NUTRIZIONE PRECOCE, UN FATTORE MAGGIORE DI “PROGRAMMAZIONE” DURANTE LO SVILUPPO

Il gruppo delle malattie non trasmissibili potrebbe diventare la principale causa di morte anche in Africa nel 2030, sorpassando l’impatto delle malattie infettive. Lo stato nutrizionale della madre, sia essa denutrita o in sovrappeso durante la gravidanza, e presumibilmente del padre, contribuisce a questa progressione. Il rischio di doppia esposizione sequenziale, associando un deficit nutrizionale iniziale, e un’eccesso nutrizionale secondario, è particolarmente significativo. In una coorte finlandese, i soggetti la cui crescita è stata rallentata fino al secondo anno di vita e poi accelerata avevano il più alto rischio di ipertensione in età adulta. La frequenza dell’ipertensione è così stata influenzata sia dal peso alla nascita che dal peso in età adulta [6].

Conseguenze simili a quelle osservate nella popolazione generale, ma amplificate, sono state individuate in caso di basso peso alla nascita legato ad una patologia perinatale, come la prematurità o la restrizione della crescita intrauterina, situazioni che comportano un rischio notevole di ipertensione [7] e diabete di tipo 2 in età adulta [8]. Questo rischio aumenta in caso di crescita iniziale lenta seguita da una crescita di recupero. In queste situazioni, è probabile che una strategia nutrizionale intensiva riduca la morbilità a breve termine, migliori la crescita e lo sviluppo neurocognitivo del bambino e riduca la mortalità, ma potrebbe aumentare il rischio di malattie

croniche nell'invecchiamento. Tuttavia, un approccio nutrizionale precoce che eviti il ritardo della crescita extrauterina iatrogena osservata in certi pazienti di basso peso alla nascita potrebbe consentire di evitare un'eccessiva crescita di recupero e il suo impatto sfavorevole. La prematurità (tra il 7% e il 15% delle nascite nel mondo) e la restrizione della crescita intrauterina (dal 5% al 10% delle nascite, a seconda della definizione utilizzata), ma pure l'esposizione a diabete gestazionale o obesità materna, portano conseguenze croniche a lungo termine, quando i pazienti raggiungono l'età adulta. Per di più, gli effetti a lungo termine delle complicanze della gravidanza e della patologia perinatale possono associare, oltre agli effetti della plasticità dello sviluppo, meccanismi distinti, di tipo lesionale [9]. La patologia perinatale costituisce purtroppo un modello di alterata programmazione precoce.

Mentre le condizioni iniziali patologiche hanno gli effetti più evidenti, le variazioni degli stimoli ambientali precoci, anche se contenute entro i limiti della norma, o i fattori sottostanti, possono influenzare in modo significativo la programmazione dello sviluppo. La programmazione precoce è quindi un fenomeno che interviene in ogni individuo.

Al centro della nutrizione precoce, l'allattamento materno è un fattore maggiore di ottimizzazione della programmazione in età evolutiva. Il suo contenuto proteico inferiore a quello dei lattici artificiali, aiuta a prevenire l'eccessiva stimolazione della produzione di insulina e di IGF-1, con un effetto metabolico protettivo. Il ruolo di un elevato apporto proteico precoce, nel rischio vascolare e metabolico ulteriore, dimostrato in studi su animali, è sospettato pure nell'uomo [10]. Il latte materno crea un carico osmolare renale inferiore, capace di ridurre il rischio di malattia renale cronica o di ipertensione, in età adulta. Un elevato apporto precoce di sodio può avere un'influenza duratura sulla regolazione tubulare dell'equilibrio del sodio e promuovere l'ipertensione nell'età adulta [11]. È probabile che l'assunzione di acidi grassi polinsaturi, ed in particolare il rapporto tra acidi grassi omega-3 e omega-6, influenzi il sistema immunitario e quindi il controllo dei fenomeni infiammatori a lungo termine [12].

### **QUALE È L'ENTITÀ DELL'EFFETTO DELL'AMBIENTE PRECOCE RISPETTO AI SUCCESSIVI FATTORI DI RISCHIO PER LA MALATTIA CRONICA NEGLI ADULTI?**

Il termine "programmazione" originariamente proposto per questo concetto ha probabilmente una connotazione deterministica eccessiva. Costituisce un fattore di rischio statistico aggiuntivo, a fianco dei due principali fattori noti: fattori genetici (di tipo multigenico) e fattori comportamentali specifici dell'età adulta (abitudini alimentari, stile di vita, livello di attività fisica, tossico-dipendenze, esposizione a tossine ambientali).

È così probabile che i fattori genetici siano modesti contributori alla patogenesi delle malattie croniche più comuni. Il loro ruolo nella variabilità dell'indice di massa

corporea è generalmente considerato limitato, se non nelle sindromi di origine monogenica. Diversi studi suggeriscono che il fattore “programmazione” ha un effetto importante, equivalente a quello dei principali fattori di rischio già conosciuti nell’adulto. Ad esempio, un peso alla nascita inferiore a 3 kg risulta associato a un rischio di ipertensione arteriosa in età adulta equivalente a quello indotto da uno stato di obesità a questa stessa età [6].

La possibilità di trasmissione transgenerazionale dei marchi genetici permette di applicare in periodo preconcezionale, negli adulti in età di procreare, le misure di prevenzione precoce basate sull’ottimizzazione del modo di vita, dell’alimentazione, attività fisica, gestione del sonno, esposizioni a sostanze tossiche attive o passive, e alle varie forme di stress psico-sociale. Intervenendo nel ciclo della riproduzione, la trasmissione transgenerazionale di caratteri acquisiti può portare ad un effetto leva maggiore nella diffusione epidemica delle malattie croniche osservata nel mondo (Fig. 2).

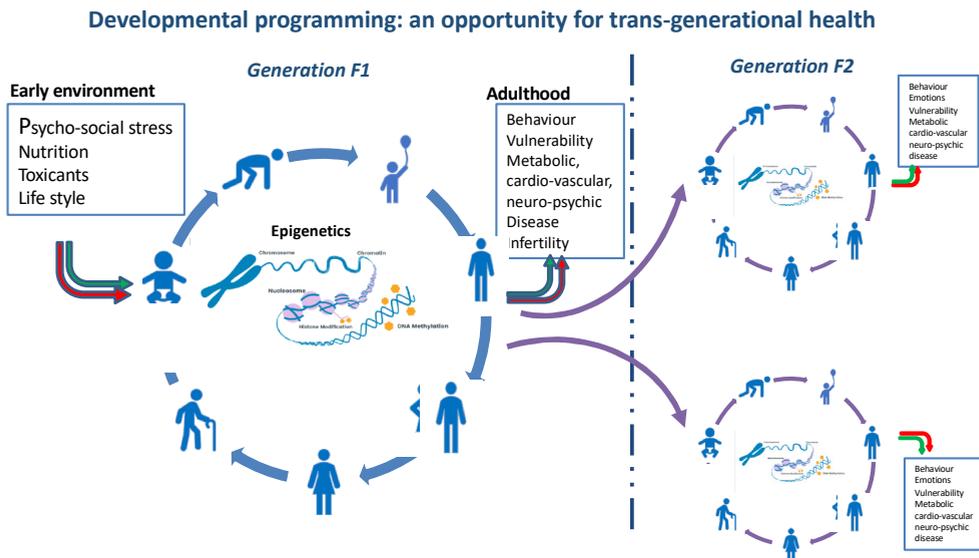


Fig. 2. La programmazione precoce: effetto amplificante del ciclo della riproduzione e della trasmissione transgenerazionale, epigenetica dei caratteri acquisiti.

La programmazione precoce appare universale e interviene nello sviluppo dell’individuo normale, come dimostrato dall’effetto delle variazioni, all’interno della forchetta normale, del peso alla nascita sulla salute a lungo termine. Un peso alla nascita di circa 2,5 kg raddoppia approssimativamente il tasso di morte coronarica in età adulta, rispetto a un peso alla nascita di circa 3,4 kg [2]. In condizioni patologiche perinatali, come una grave limitazione della crescita intrauterina o un’estrema prematurità, l’effetto di programmazione viene accentuato. Il concetto “DOHaD” rimane soltanto uno dei numerosi fattori di rischio coinvolti nella genesi ambientale

delle malattie croniche dell'adulto. Comunque, l'entità del suo effetto risulta almeno uguale a quella di altri fattori di rischio rivelati in età adulta.

## IMPATTO SULLA SALUTE PUBBLICA

Il livello di evidenza scientifica disponibile proviene principalmente da studi osservazionali, ed è considerato da molti autori sufficiente per iniziare strategie innovative di salute pubblica. Una strategia centrata sullo stile di vita nei giovani adulti, in età di procreare, nelle donne in gravidanza, nelle madri ed i bambini nella prima infanzia, migliorerebbe significativamente l'efficacia dei programmi tradizionali di prevenzione, rivolti all'intera popolazione. Alcuni approcci interventistici (principalmente l'educazione nutrizionale e comportamentale, nel periodo periconcezionale, durante la gravidanza o nella prima infanzia) sono in corso di valutazione in studi randomizzati controllati, sulla base di biomarcatori precoci nella prole, da endpoint.

Nel concetto "DOHaD", il capitale sanitario viene costruito durante le fasi iniziali di sviluppo, per la vita, e per la generazione futura. Più questo capitale funzionale iniziale è elevato, più l'effetto deleterio dei fattori ambientali ulteriori verrà limitato. La maggior parte degli approcci socioeconomici che valutano questo modello di prevenzione dimostrano che quanto più è precoce la prevenzione, tanto più risulta efficace in termini di ritorno sull'investimento in capitale di salute [13].

Al momento, le misure che possono essere adottate non sono nuove: promozione dell'allattamento al seno, educazione alimentare e stile di vita, riduzione dell'esposizione a sostanze tossiche e contaminanti nell'ambiente. Devono però essere applicate con un maggior impegno all'inizio della vita.

Le nascite a rischio elevato, nel contesto di patologie perinatali come ritardo della crescita intrauterina, prematurità, esposizione intrauterina a sovrappeso materno, obesità o diabete, parto dopo fecondazione *in vitro*, o parto con taglio cesareo al di fuori di qualsiasi contesto patologico, necessitano di un approccio specifico, che prenda in conto l'alterazione possibile della programmazione. Un follow-up mirato a riconoscere nel bambino, al più presto possibile, i segni di rischio di malattie croniche ulteriori è necessario [14]. La difficoltà risiede principalmente nell'individuazione di biomarcatori affidabili che permettano un monitoraggio specifico, secondo un piano strutturato, dei bambini nati in tale contesto. Si possono prendere in considerazione la misurazione della pressione arteriosa, la ricerca di microalbuminuria, che può indicare una scarsa tolleranza ad una riduzione della dotazione nefronica, ma anche la valutazione della funzione arteriosa (rigidità, spessore dell'intima-media, vasodilatazione) e quella della composizione corporea. L'epigenetica può offrire nuovi marcatori con un migliore valore predittivo per il rischio individuale, in particolare nell'area dei microRNA, non codificanti, misurabili nel sangue. La sirtuina 1, fattore protettore nel pathway dell'accelerata senescenza cellulare da stress osservabili in vari

modelli di alterato programming precoce, potrebbe pure essere alla base di una delle nuove risorse terapeutiche [15].

In conclusione, il concetto “DOHaD”, a lungo controverso, o al contrario qualificato come una vera rivoluzione biologica, porta a ripensare le strategie di prevenzione per preservare la salute in età adulta. Porta a indirizzare queste strategie verso bambini, donne in gravidanza ed i futuri genitori. Gli effetti transgenerazionali di una politica sanitaria centrata sull’inizio della vita possono rovesciare il trend particolarmente preoccupante di mortalità e morbilità da malattie croniche osservate nell’adulto, e dovute ad un’alterata programmazione dei fattori comportamentali e adattativi all’ambiente. La promozione, centrata sulla finestra di opportunità del periodo di sviluppo dell’individuo e di stili di vita sani, contribuisce per di più a ridurre l’impatto ambientale e climatico dei comportamenti umani, favorita dalla natura universale dei meccanismi di programmazione epigenetica. Lo studio dei meccanismi cellulari e molecolari della programmazione precoce della salute ci insegna per di più, che i processi di sviluppo e di senescenza sono presenti dall’inizio della vita; il loro bilancio condiziona la qualità della programmazione biologica precoce per la vita.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58(2):114-5.
- [2] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
- [3] T. Roseboom, J. van der Meulen, A. Ravelli, C. Osmond, D. Barker e O. Bleker, Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin research: the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2001;4(5):293-8.
- [4] Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2015:1-11.
- [5] Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2015;313(21):2119-20.
- [6] Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *The New England journal of medicine*. 2005;353(17):1802-9.
- [7] L. Tazuin, P. Rossi, C. Grosse, A. Boussuges, Y. Frances, M. Tsimaratos e e. al., Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2014;5(6):448-52.
- [8] Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2014;19(2):112-7.
- [9] Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiological reviews*. 2014;94(4):1027-76.
- [10] M. Weber, V. Grote, R. Closa-Monasterolo, J. Escribano, J. Langhendries, E. Dain e e. al., Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(5):1041-51.

- [11] Alwaseel SH, Ashton N. Segmental sodium reabsorption by the renal tubule in prenatally programmed hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):285-93.
- [12] Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *BioMed research international.* 2014;2014:418975.
- [13] M. Hanson e P. Gluckman, Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy, Vol. 1 di *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2011;115 Suppl 1:S3-5.
- [14] Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal origins of adult diseases. *Neonatology* 2018;13:393-399.
- [15] Juvet C, Siddeek B, Yzydorczyk C, Vergely C, Nardou K, Armengaud JB et al. Renal programming by transient postnatal overfeeding. The role of senescence pathways. *Front Physiol.* 2020; 11:511-16.