

AMBIENTE ED EPIGENETICA: IL CAMBIAMENTO DI PARADIGMA

Massimo Formica
ISDE



Essendo iscritti su questo pianeta sarebbe ragionevole conoscere le condizioni di possibilità di ciò che ci accoglie, ovvero, di ciò che chiamiamo ambiente.

L'ambiente preesiste a noi e detta le regole della nostra sussistenza; di qui la precedenza ed importanza d'esso.

Prescindere dalla cornice informante e vitalizzante d'esso e dalla conoscenza dei rapporti che l'animano corrisponde alla certezza del nostro disagio.

La frammentazione dei campi d'analisi 'superamento del paradigma delle semplificazioni'.

Morin E., 1993, Introduzione al pensiero moderno. 2° ed, Sperling & Kupfer, Milano

La consilienza come 'superamento rivoluzionario' Kuhniano

Morin E., 2012, La Via. Per l'avvenire dell'umanità. Trad. S Lazzari, R. Cortina Ed

Kuhn T., 1918, La struttura delle rivoluzioni scientifiche. Einaudi, Torino

La conoscenza del mondo come smontaggio e riduzione atomistica

Dilthey W., 2007, Introduzione alla scienza dello spirito. Bompiani, Milano

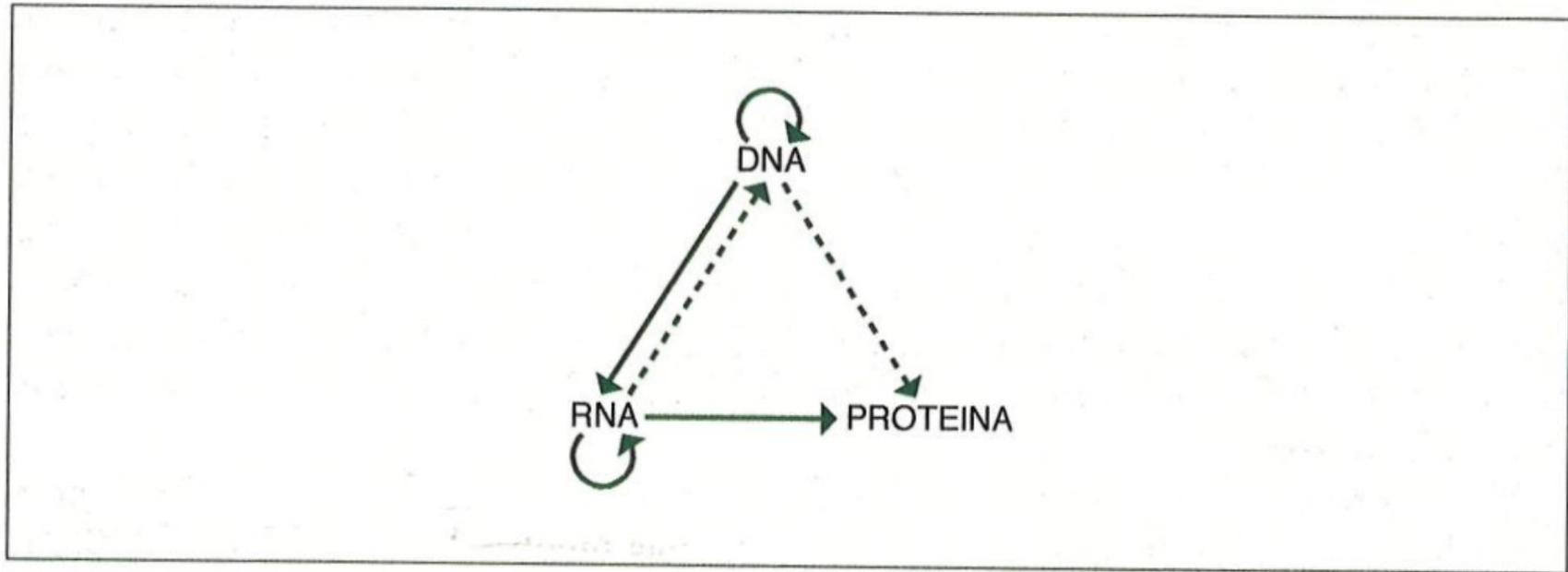
Coniugamento della tecnica "ultima metafisica" di Heidegger con la pletora di 'forme instabili di razionalità' di Lyotard.

Heidegger M., 1969, Essere e Tempo. UTET, Torino

Lyotard J. F., 1981, La modificazione postmoderna. Feltrinelli, Milano.

IL MONDO 1

- la riduzione a determinanti semplici (Cartesio, Newton, Boehaave, De La Mattrie)
- saldature università-industria nel campo chimico-farmaceutico-militare dei primi del '900
- nascita della computer science (Neumann, 1958) il cervello come processazione d'informazioni e della modellizzazione matematica (A. Turing, Engel 1977, Dawkins 1976, Putnam 1975, Beck 1976, Fodor 1983, Gazzaniga 1998-2008, Plomin 2001)
- dogma centrale della biologia molecolare (Watson-Crick 1959-1970)



Il dogma centrale della biologia molecolare secondo Crick. Secondo il dogma centrale della biologia molecolare, il trasferimento dell'informazione è quello indicato dalle frecce continue. I trasferimenti indicati dalle frecce tratteggiate sono rari o del tutto assenti, mentre l'assenza di frecce, per esempio tra proteine e DNA, significa che la relazione è assolutamente improbabile (Crick F., "Central dogma of molecular biology", *Nature* 1970; 227: 561).

IL MONDO 2

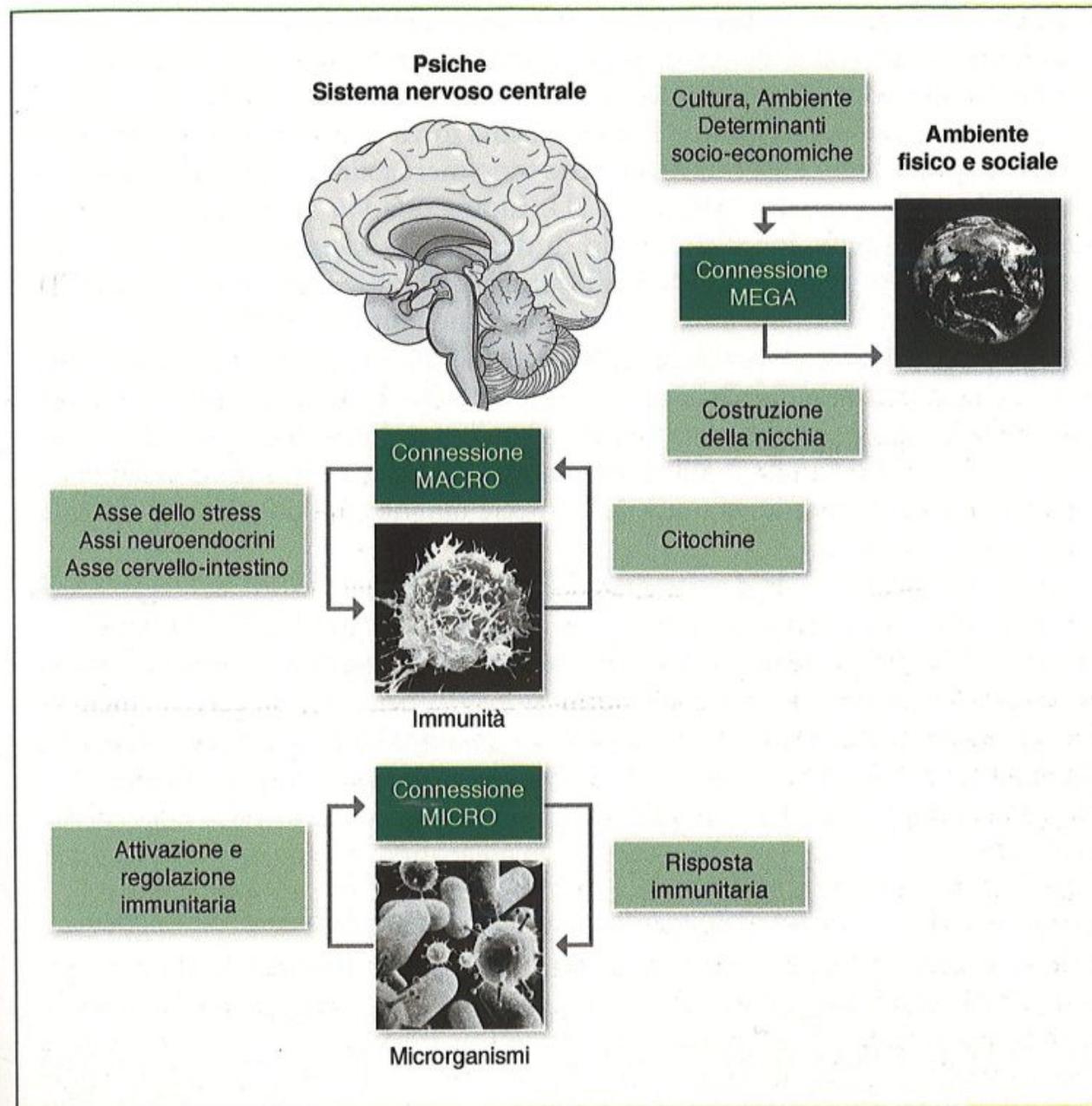
Maxwell: ‘vi sono certe classi di fenomeni nei quali un piccolo errore di dati introduce solo un piccolo errore nel risultato: il corso degli eventi in questo caso è stabile. Esistono altre classi di fenomeni che sono più complicati e nei quali può determinarsi instabilità. Il numero di questi casi aumenta molto rapidamente al crescere del numero delle variabili.’

- a) introduzione dei concetti di caos, instabilità, imprevedibilità, del principio di indeterminazione (Duhem, Poincaré, Heisenberg, Prigogine, Raucan, Maturana, Margulis)

insomma

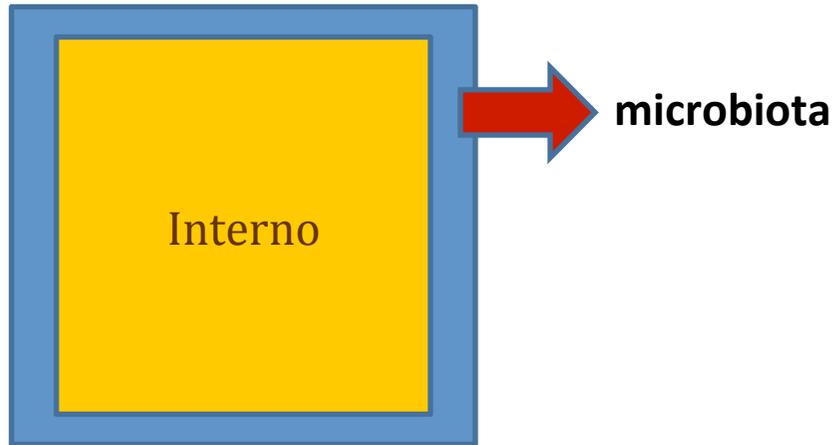
- b) biologia come cambiamento, incertezza, probabilismo, razionalità limitata, autopoiesi, ibridogenesi ma anche potenzialità modificative per rispecchiamenti intersoggettivi emotivi e di azioni (mirror neurons) con neurogenesi ippocampale in fieri.

Da Epigenetica e
Psiconeuroendocrinoi
mmunologia, F.
Bottaccioli, EDRA
2014



I tre circuiti di connessione a rete: il micro (le relazioni simbiotiche e conflittuali con i microrganismi che sono in noi), il macro (le relazioni tra i grandi sistemi di regolazione dell'organismo), il mega (le relazioni tra organismo e ambiente fisico e sociale).

Esterno



Interno

microbiota

Per **microbiota** intendiamo microorganismi delle mucose. Essi sono caratterizzati da un valore $\times 10$ rispetto alle nostre cellule, ed un valore $\times 100$ rispetto al numero dei nostri geni, per un peso complessivo di 1,5 kg.

Per l'esatezza siamo costituiti da 50.000miliardi di cellule eucariote e di 100.000miliardi di cellule procariote.

E a proposito di esterno, per esempio suolo,
un grammo di terreno integro contiene da
100.000.000 a 1.000.000.000 di microbi.

L'intestino umano contiene 100 trilioni
(100×10^{18}) di microbi.

Microbiota coevoluzione nell'umano, animale e vegetale negli ultimi 400.000.000 di anni. Da considerare estrinseco all'ospite o ad esso essenziale? In quest'ultimo senso l'ologenoma di Brucker come complesso genoma dell'ospite e dei simbionti.

Brucker R.M., Borderstein S. R., The Capacious Hologenome, Zoology (Jena) 2013; 116(5): 260-1

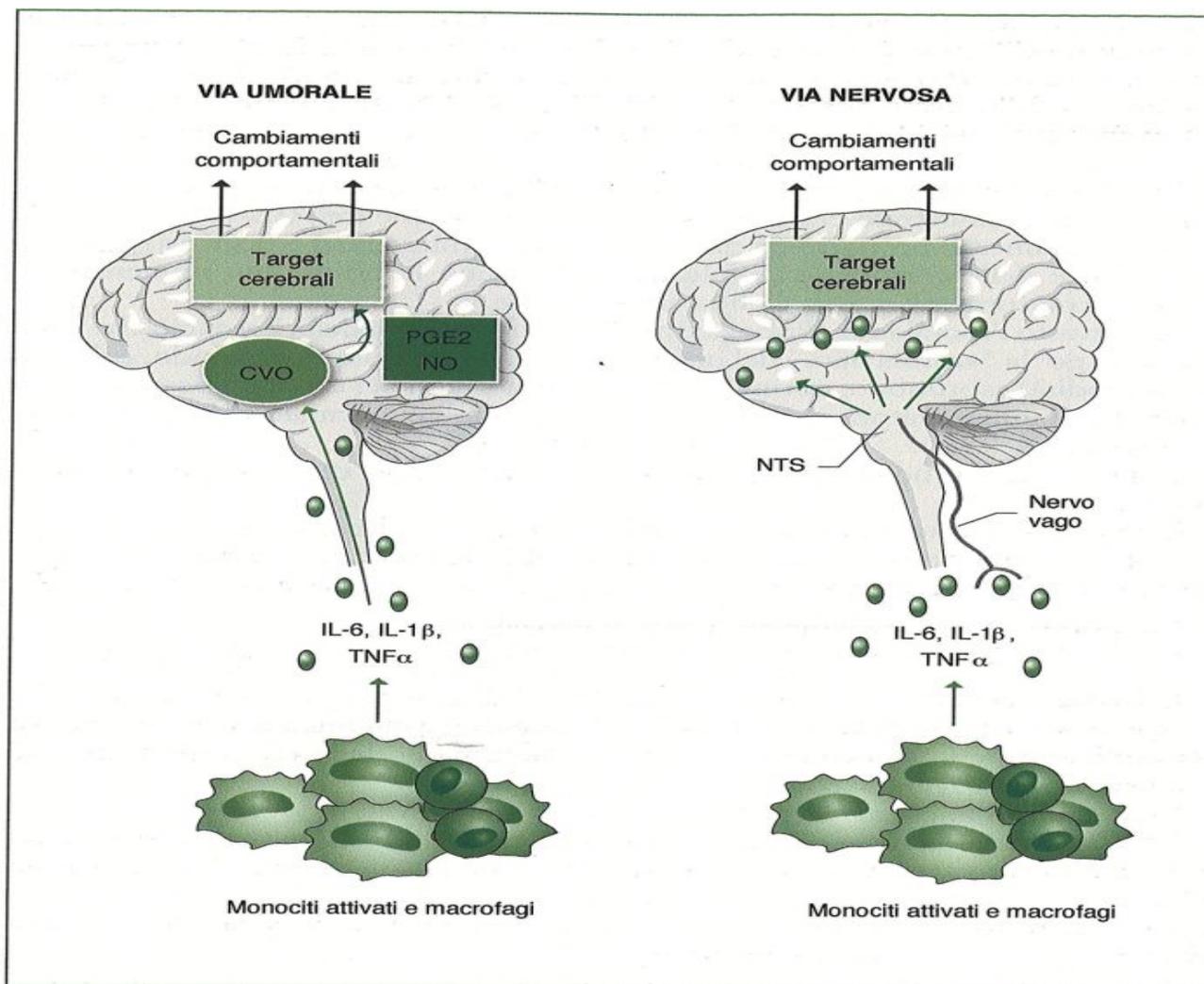
Microbioma: insieme dei geni nei microorganismi

Microbiota → HPA → iperincrezione
catecolaminergica e cortisolica →
variazione permeabilità della barriera
intestinale → incremento passaggio
ceppi patogeni → incremento
citochine..... → encefalo via ematico
vagale → locus coeruleus e HPA.....
continuazione del circolo vizioso...

Hsiao H, McBride S W et al.; Microbiota modulate behavioural and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell 2013; 155(7): 1451-63

Un esempio della interazione intestino – cervello in presenza di stress

Da Epigenetica e
Psiconeuroendocri
noimmunologia, F.
Bottaccioli, EDRA
2014



Le due vie di comunicazione dal basso verso l'alto, dal sistema immunitario al cervello.
A sinistra, la via umorale, che, tramite la circolazione sanguigna, porta le citochine direttamente negli organi cerebrali circumventricolari (attorno ai ventricoli, in sigla CVO) che non hanno barriera emato-encefalica. Invece, laddove la barriera è presente, le citochine possono passare tramite specifici sistemi di trasporto (non indicati) o anche tramite la stimolazione della produzione di altre sostanze, come ossido nitrico (NO) e prostaglandine (PG).
A destra, la via nervosa, che, in particolare tramite il nervo vago, che presenta recettori per le citochine, porta i segnali immunitari prima dentro il Nucleo del Tratto Solitario (NTS) e da qui alle altre strutture cerebrali, in particolare al sistema limbico (ipotalamo, ippocampo e amigdala).

I principali ceppi microbici delle mucose producono i più diffusi neurotrasmettitori.

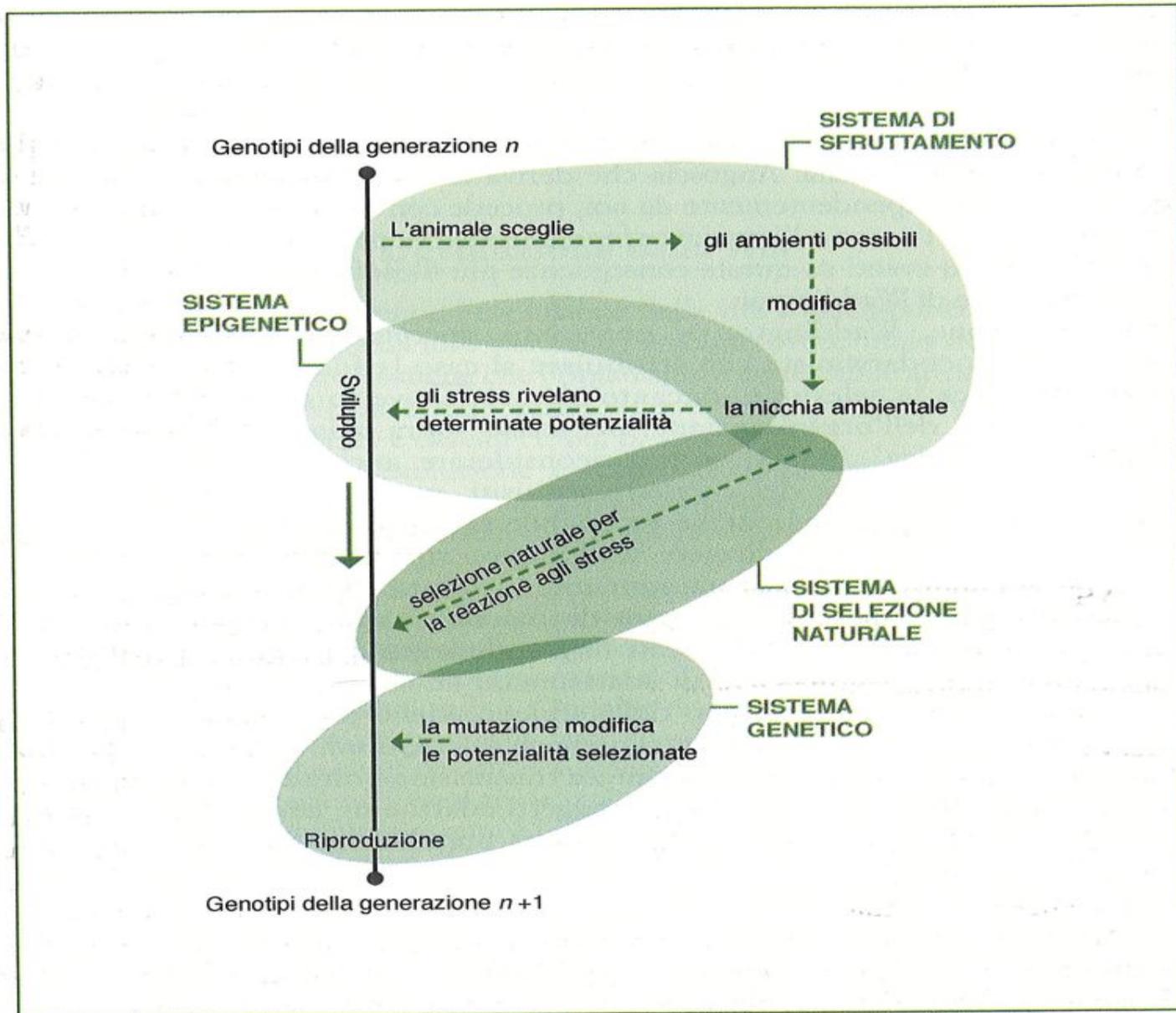
| Ceppi microbici | Neurotrasmettitori prodotti |
|--|---|
| <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i> | GABA (acido γ -amminobutirrico) |
| <i>Escherichia, Bacillus, Saccharomyces</i> | Noradrenalina |
| <i>Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus</i> | Serotonina |
| <i>Bacillus, Serratia</i> | Dopamina |
| <i>Lactobacillus</i> | Acetilcolina |

Modificata da: Cyran J.F., Dinan T.G. (2012), "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior", *Nature Reviews Neuroscience*; 13; 701-712.

Ma anche interazioni dirette suolo-uomo, come nel caso del *Mycobacterium vaccae* e del suo assorbimento topico ed inalatorio con effetti antidepressivi serotoninergici.

Lowry C., et al., 2007, Identification of an Immune-Response Mesolimbocortical Serotonergic System: Potential Role in Regulation of Emotional Behaviour. Neuroscience.

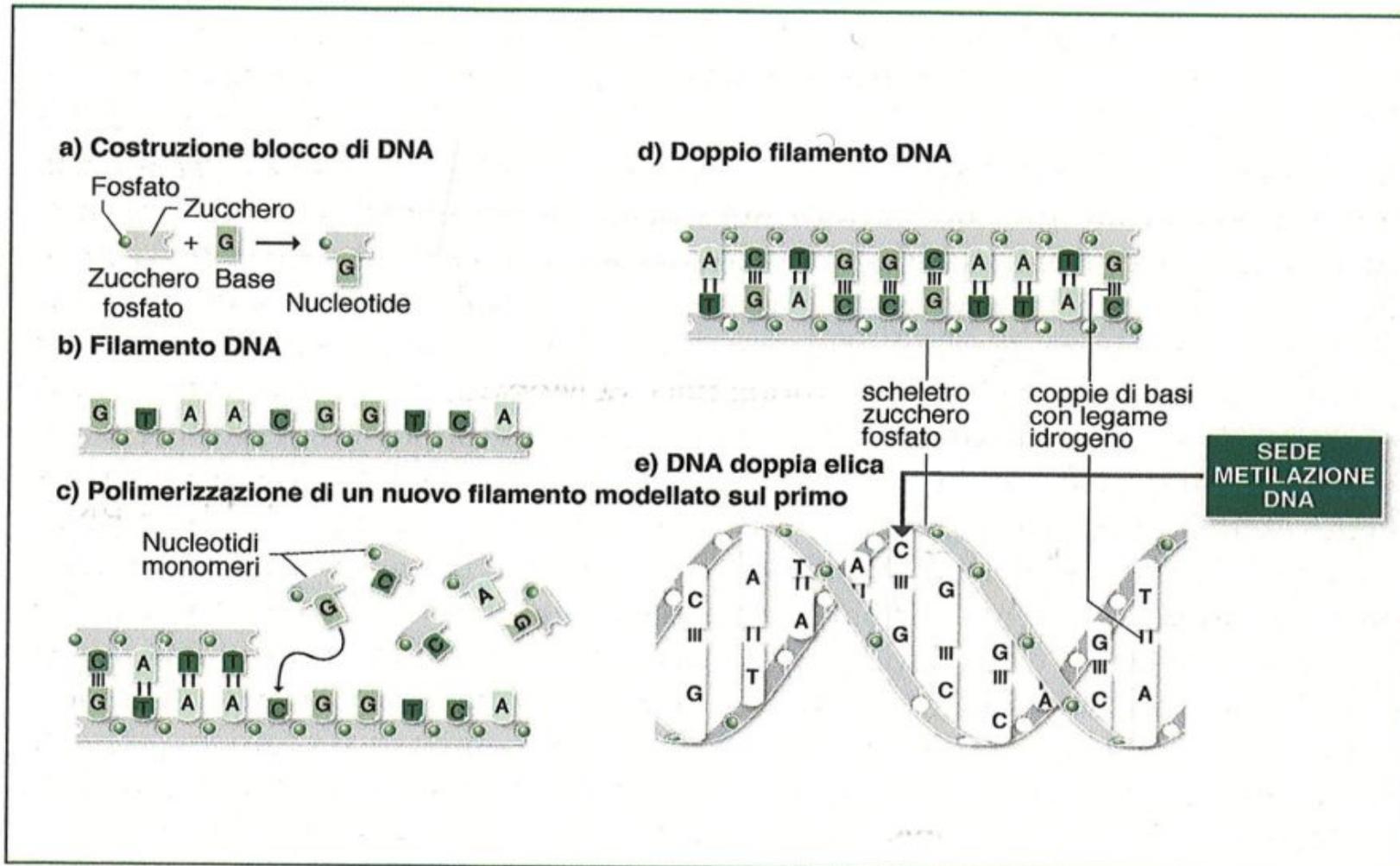
Da Epigenetica e
Psiconeuroendocrino
immunologia,
F. Bottaccioli, EDRA
2014



I quattro sottosistemi principali che concorrono alla formazione del sistema evolutivo secondo Waddington.

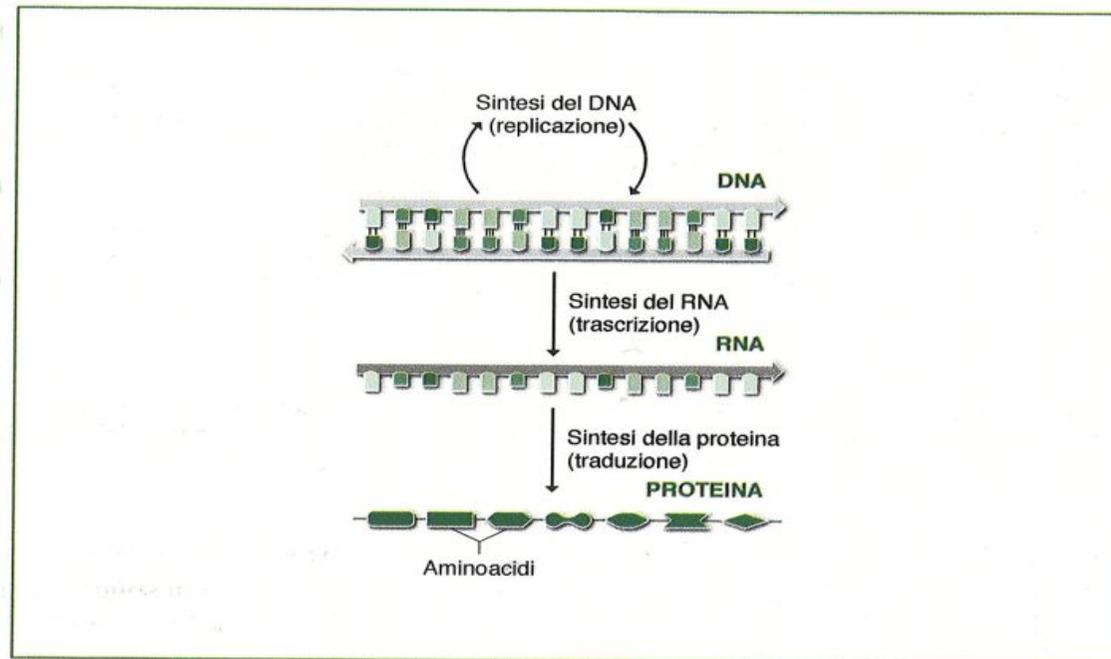
Ipotesi di Waddington

- variabilità da casualità
- causalità cibernetica in schemi
- effettualità lamarkiana / sistema sociogenetico

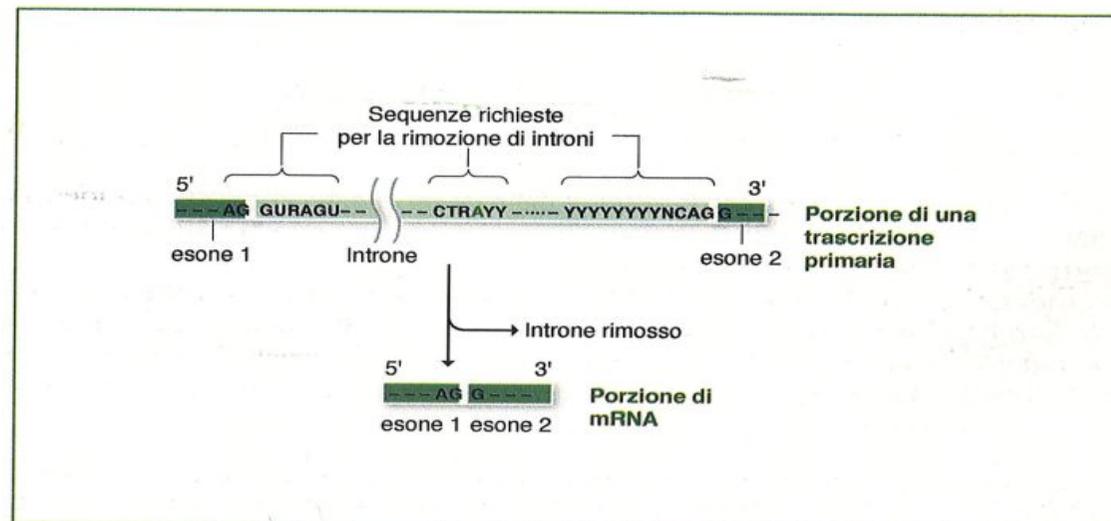


I componenti di base del DNA: (a) zucchero, fosfato, base vanno a formare i nucleotidi, che sono Adenina, Timina, Guanina, Citosina (b). I due filamenti (c) si uniscono secondo lo schema A-T, G-C. Le basi stanno all'interno e il complesso zucchero-fosfato va a formare lo scheletro del doppio filamento (d), che è organizzato in doppia elica destrorsa e antiparallela (e). La citosina è la sede della metilazione con formazione di 5-metilcitosina.

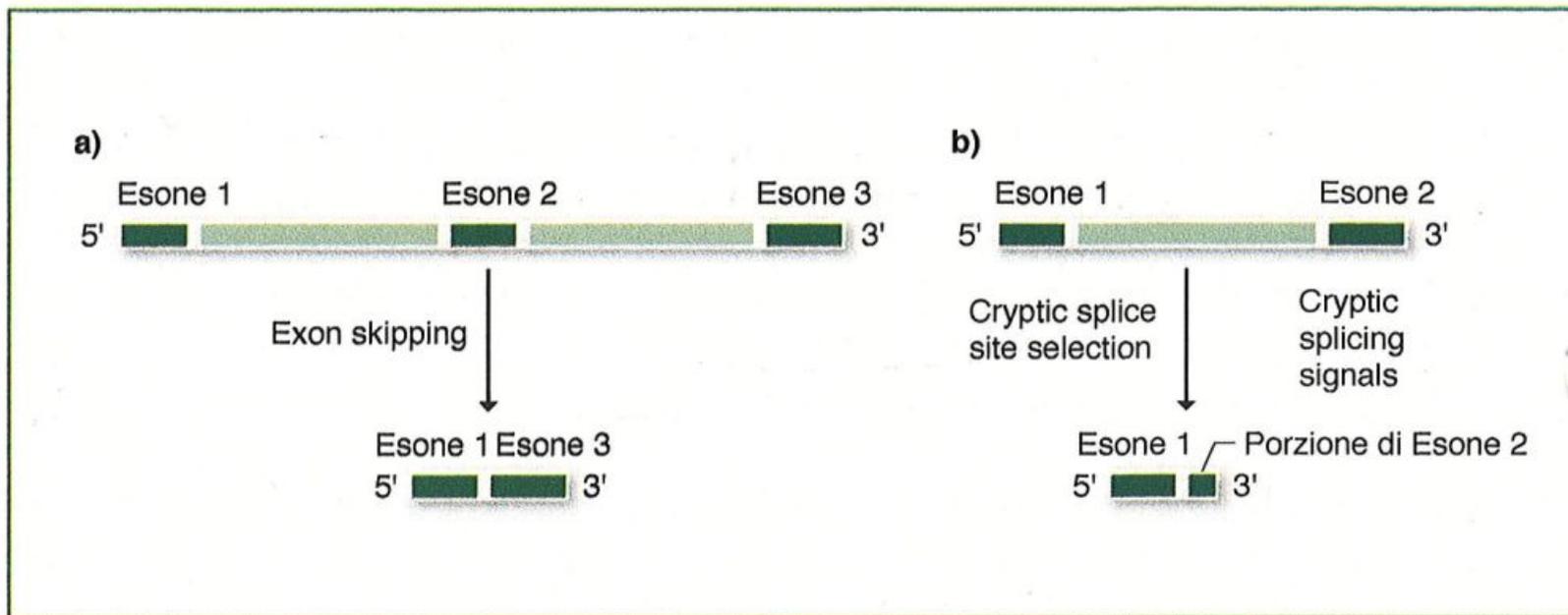
Da Epigenetica e
Psiconeuroendocrino
immunologia,
F. Bottaccioli, EDRA
2014



Schema semplificato dell'attività del DNA.



Il meccanismo di splicing. L'RNA messaggero è costituito dall'unione di esoni (sequenze codificanti) e dalla rimozione di sequenze non codificanti (introni).



Esempi di splicing alternativi. In a) l'RNA messaggero è composto dall'unione dell'esone 1 con l'esone 3 senza inclusione dell'esone 2. In b) dall'unione dell'esone 1 e di una porzione dell'esone 2.

- Black carbon classe 1 IARC (2013)
- EMF classe B2 IARC (2012)
- Comunicato Commissione UE 18/12/2013
sull'inquinamento atmosferico: morti
premature 450.000/anno. Costi europei
impatto sanitario ca 630 miliardi euro/anno

Fattori che influenzano lo stato di salute, mortalità e spesa sanitaria

| Fattori | Contributo potenziale alla riduzione di mortalità | Ripartizione della spesa sanitaria |
|-------------------------|--|---|
| Biologici | 27% | 6,9% |
| Ambientali | 19% | 1,6% |
| Stile di vita | 43% | 1,5% |
| Servizi sanitari | 11% | 90% |

- OMS 2011

A BREACKDOWN OF OVERALL PERCENTAGES OF CANCERS

| | | | |
|-------------------------------------|------------|-----------------------------|-----------|
| Poor diet and obesity | 30% | Viruses | 5% |
| Smoking | 30% | Alcohol | 3% |
| Genetics | 10% | Reproductive factors | 3% |
| Carcinogens in the workplace | 5% | Pollution | 3% |
| Family History | 5% | Socioeconomic status | 1% |
| Lack of exercise | 5% | Berkeley 2012 | |

Di fatto l'epigenoma, interazione ambiente-microbioma-genoma, assolve questo ruolo di confini evidentemente tali solo in termini esplicativo-didattici mai reali. Ritorna il dato di una rete interattiva senza soluzione di continuità in una cogestione affermatasi arcaicamente in termini evolutivi.

Strumenti di modificazione epigenetici

- metilazione (CH₃) spesso in sequenze ove la citosina (C) precede la Guanina (G) cioè in 28×10^6 punti cromosomici (la metilazione è anche protettiva, spegnimento dei transposomi, oltre che pericolosa)
- Acetilazione istonica (accensione–spegnimento genico)
- Prioni
- Modificazione stereoisomerica del DNA e cromosomi
- ncRNA
- altro

L'epigenetica nelle diverse fasi della vita

I meccanismi epigenetici intervengono:

- nell'imprinting del genoma. Questo tipo di segnatura può essere parzialmente reversibile. Il caso più rilevante e noto è quello di riattivazione di uno dei due cromosomi X che viene silenziato, con meccanismi epigenetici, nelle prime fasi della vita delle femmine;
- nello sviluppo dell'embrione, segnando il destino delle diverse cellule che andranno a formare i diversi tessuti ed organi. Questo tipo di segnatura è permanente (anche se può essere rovesciata in condizioni sperimentali particolari) ed è trasmessa alle cellule figlie (ereditarietà mitotica)
- nella vita dell'organismo sviluppato, segnando in modo stabile processi di adattamento o di disadattamento agli stimoli ambientali. Questa segnatura è stabile ma è reversibile. Al tempo stesso può essere trasmessa, con dimensioni e caratteristiche ancora non sufficientemente chiarite, attraverso le generazioni (eredità meiotica o transgenerazionale).

Modificata da Tollefsbol T., (ed) *Handbook of Epigenetics*, cap. 6

| | |
|---------------------------------|--|
| Acetilazione-Deacetilazione | Deposito-rimozione di acetile |
| Metilazione-Demetilazione | Deposito-rimozione di metile |
| Fosforilazione-Defosforilazione | Deposito-rimozione di fosfato |
| Ubiquitinazione | Deposito di ubiquitina, proteina di 76 a. acidi |
| Isomerizzazione della prolina | Cambiamento di forma delle proteine istoniche tramite enzimi prolina isomerasi |

I microRNA (miRNA), 20-22 nucleotidi, sono di origine endogena codificati da un migliaio di geni conservati nella evoluzione non ad azione proteinosintetica ma destinati alla stabilità-traduzione di centinaia di mRNA di geni per il controllo-sviluppo-apoptosi cellulare. Ma anche alla gestione dello stress in termini di immunomodulazione-flogosi, in altre parole alla corretta omeostasi.

Funzioni dei miRNA.

1. Legame con mRNA per una downregulation posttrascrizionale.
2. Legame con il DNA con suo silenziamento (specie nell'imprinting, nell'inattivazione cromosoma X basico nell'embriogenesi).
3. Modifica di funzioni, proliferazione, specializzazioni cellulari.

Mazeh H, Mizrahi I, Ilyayer N, et al. The Diagnostic and Prognostic Role of microRNA n Colorectal Cancer – a Comprehensive Review. J Cancer 2013; 4(3): 281-95

lncRNA

In realtà esistono anche ncRNA di struttura lunga con più di 200 nucleotidi chiamati long non-coding RNA.

L'azione è non solo interferente ma anche attivante il DNA con modulazione dell'espressione genica modificando la recettività della cromatina ai fattori di trascrizione o legarsi ad essi per traslocazioni in altri siti.

Il ruolo è anche di silenziamento del cromosoma X nelle femmine e nell'imprinting genomico.

MALT (Mucose Associated Lymphoid Tissue)

Riguarda mucose anche urinarie e ginecologiche. Rappresenta il 20% delle cellule immunitarie del corpo umano.

GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)

Si parla del tratto gastroenterico. Rappresenta almeno il 50% delle complessive cellule immunitarie.

Intestino e Batteri

2/3 delle cellule immunitarie sono nell'intestino

| | | | |
|--|------------------------------|---|---|
| | 20% batteri benefici | cibi fermentati essenziali per reintegrazione enzimatica | lactobacillus aspergillus b. Subtilis |
| Sostanze umiche H ₂ S, NH ₄ | 30% batteri dannosi | | |
| | 50% batteri intermedi | | |

Gli enzimi sono strutture proteiche ad azione catalizzante deputate alla digestione, respirazione, metabolismo, eliminazione e detossificazione..... Sono circa 5.000 e sono prodotti dai batteri intestinali.

DNA e RNA

Il 2% del genoma codifica per proteine.

Il 62% del Dna viene trascritto in Rna e circa la metà delle 280000 molecole di Rna sono non codificanti.

Di fatto non esiste il Dna spazzatura e il trascrittoma assume un ruolo regolatorio di enorme importanza.

Streptococcus agalactiae ovvero il genoma infinito

3 tipi di geni (a. comuni a tutti i ceppi, b. quelli presenti in alcuni, c. quelli presenti solo in uno: 80% dei 1800 geni sono condivisi e per lo più responsabili dell'***housekeeping***)

Pangenoma aperto: ogni secondo 1000 nuovi batteri vengono infettati da 1 o più virus che passando poi ad un altro batterio trasferiscono materiale genetico del precedente. Dunque flusso genico continuo per microrganismi che condividono lo stesso ambiente.

I geni variabili sarebbero importanti per fenomeni di virulenza e/o resistenza ad antibiotici e avrebbero caratteristiche di mobilità sul cromosoma.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005

Il nostro genoma fluido è in un pangenoma aperto.

Per esempio polveri aerodisperse non danneggiano solo le cellule somatiche ma determinano epimutazioni che vengono ereditate dalla generazione successiva.

Somers C. M. et al., Science 2004; 304: 1008 – 10.

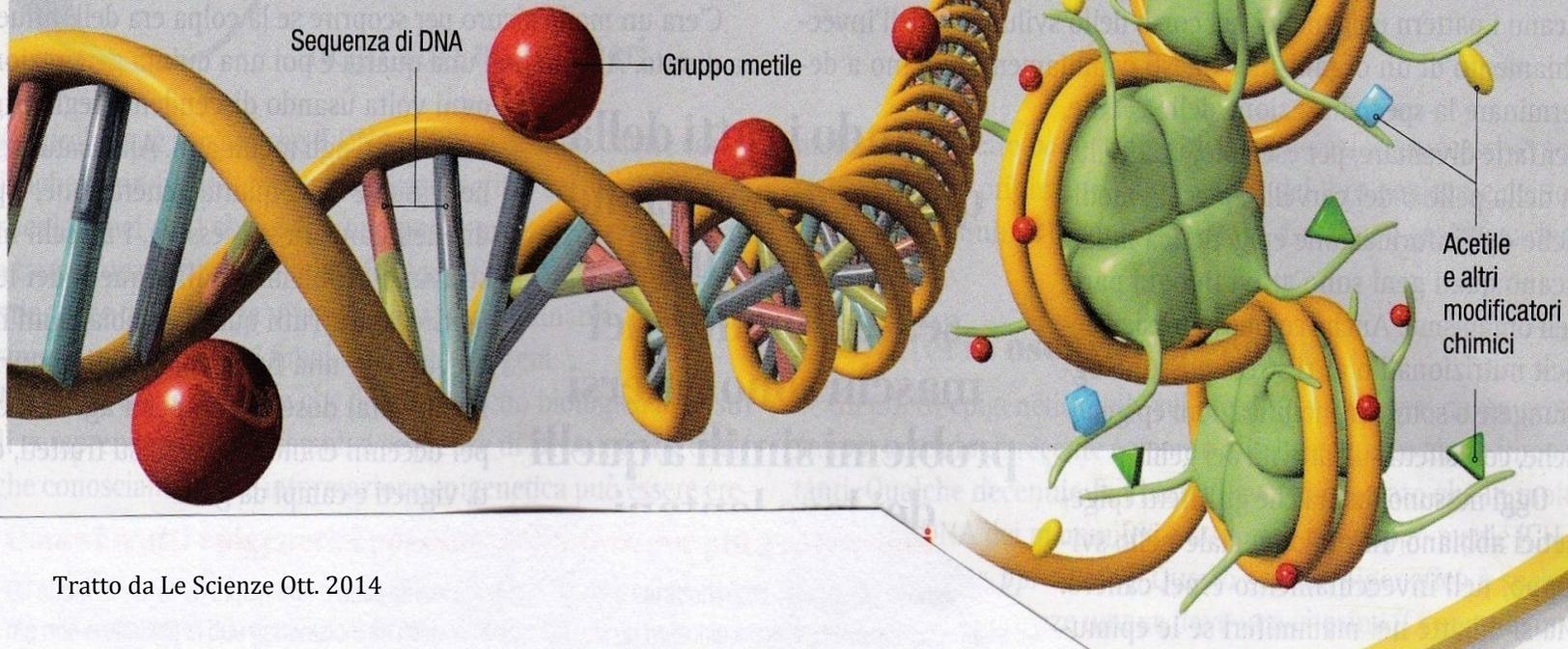
L'eredità fuori dai geni

I biologi hanno scoperto che le esperienze di vita degli animali e delle piante – come l'esposizione a certi inquinanti o episodi di stress – possono avere effetti sulla salute dei loro discendenti senza mutarne il DNA. Queste esposizioni possono avere effetti multigenerazionali sui figli e sui nipoti per mezzo

della loro azione diretta sugli spermatozoi, gli ovuli e altre cellule riproduttive. Ma l'eredità epigenetica transgenerazionale, per mezzo delle alterazioni ereditabili delle molecole attaccate al DNA all'interno di queste cellule, può avere effetti anche sulla discendenza più lontana.

L'epigenetica in breve

I geni sono costituiti da sequenze di DNA all'interno dei cromosomi di ogni cellula. Ma un altro livello di informazioni è codificato dalle modificazioni epigenetiche, che include molecole come il gruppo metile (CH_3) che si attacca al DNA e ai gruppi istonici attorno cui si avvolge il DNA. Quando queste molecole si legano al DNA nei geni o vicino a essi, spesso alterano la quantità di RNA o di proteine prodotte da questi geni.



Tratto da Le Scienze Ott. 2014

L'eredità epigenetica transgenerazionale o multigenerazionale per stress di ogni tipo, inquinanti vari, alimentazione dà alterazioni funzionali ereditabili delle molecole DNA-legate senza mutazione del DNA stesso.

Ciò è alla base di condizionamenti da esposizioni ancestrali: la durata della presenza disturbante sopravvive alle ripuliture delle riprogrammazioni delle cellule germinali primordiali. Questo può diventare “ereditario” dopo la 4° generazione con possibilità di epimutazioni, di modificazioni epigenetiche anomale che alterano l'attività del DNA senza cambiarne la sequenza (Holliday, 1987).

Ciò è stato evidenziato con utilizzo di DDT, bisfenolo A (BPA), metossicloro, vinclozolina, diossina, idrocarburi, ftalati, repellenti per insetti.....

Si tratta per lo più di alterazioni delle DNA-metilazioni

Le epimutazioni possono
non essere ripulite in modo
accurato

La prima ondata di rimozioni avviene subito dopo il concepimento con riattivazioni dell'integrità delle cellule staminali embrionali. Qualcosa protegge alcuni geni speciali da questa ondata epigenetica volta alle cancellazioni: si tratta di geni portatori di "imprinting" paterno/materno che mantengono segni paterni o materni con silenziamento materno o paterno (tramite DNA-metilazioni e formazione es. di ncRNA)

La seconda ondata di riprogrammazione e cancellazioni epigenetiche si realizza quando le cellule germinali primordiali compaiono a livello gonadico dell'embrione con eliminazione delle metilazioni anche dei geni soggetti a imprinting, nei precursori di spermatozoi ed ovuli che successivamente subiscono metilazioni di profilo paterno o materno escludendo la possibilità di doppia attivazione o doppia inattivazione. A questo livello la ripulitura delle marcature epigenetiche può essere alterata da “eventi”.

Molte epimutazioni si autocorreggono nelle generazioni successive ma è possibile che un'epimutazione possa essere protetta a livello germinale dalla riprogrammazione epigenetica perpetuando una modificazione espressiva.

“.....bisognerà ampliare la classica visione dell’evoluzione come il lento prodotto di mutazioni casuali che vengono selezionate per il vantaggio riproduttivo o di sopravvivenza. È persino pensabile che l’eredità epigenetica possa spiegare perché nuove specie emergano più di quanto ci si potrebbe aspettare, data la rarità di mutazioni genetiche vantaggiose. I cambiamenti epigenetici sembrano essere mille volte più frequenti. Il loro effetto più importante, e forse la ragione della loro esistenza, potrebbe proprio essere la moltiplicazione delle possibili varianti individuali in una popolazione. La selezione naturale potrebbe poi scegliere quelle più adatte e andare avanti, con il genoma, l’epigenoma e tutto il resto.”

Skinner M. K., 2014, Un nuovo tipo di eredità www.lescienze.it

Bibliografia essenziale

- Epigenetic Transgenerational Actions of Environmental Factors in Disease Etiology**, Skinner M. K. , Manikkam M. e Guerrero-Bosagna C. in “Trends in Endocrinology and Metabolism”, Vol 21, n. 4, pp. 214-222, aprile 2010
- Understanding Transgenerational Epigenetic Inheritance via the Gametes in Mammals**. Daxinger L. e Whitelaw E., in “Nature Reviews Genetics”, Vol. 13, n.3, pp. 153-162, marzo 2012
- Genomic Imprinting in Mammals**, Barlow D. P., Bartolomei M. S., in “Coldsprings Harbour Perspectives in Biology” , Vol. 6, n. 2, Art. N. a018382; febbraio 2014
- Il genoma invisibile**. Gibbs W. W. In Le Scienze n. 424, dicembre 2003
- Il codice epigenetico della mente**. Nestler E. J. In Le Scienze n. 522, febbraio 2012.
- The Epigenetic Revolution**. Carey N. Icon Books Ltd., Omnibus Business Centres, London 2011

Genoma ed epigenoma

Il primo sta all'altro come lo spartito sta alle indicazioni di esecuzione per orchestrali.

Il 98% del DNA non è genico in senso classico

Riguardo all'epigenoma esso concerne modificazioni chimico-strutturali che influenzano l'espressione genica.

Non si tratta di cambiamenti nella sequenza lineare del DNA ma di aggiunte di informazione rispetto al genoma.

Genoma ed epigenoma

- Il DNA non codificante (spazzatura) determina la regolazione nell'accensione o spegnimento dei circa 25000 geni
- L'epigenoma cambia da tessuto a tessuto ed esprime geni diversi.
- Su uno stesso genoma si possono sovrapporre epigenomi diversi.
- Si trasformano durante lo sviluppo (diversità tra cellule embrionali ed adulte).
- **L'epigenoma è modificabile facilmente anche dall'ambiente.**
- L'epigenoma provoca modificazioni chimiche sia sulle basi azotate delle sequenze DNA sia sugli istoni (proteine su cui si avvolge la cromatina).
- La metilazione della citosina sul DNA influenza l'espressione genica funzionando per lo più da silenziatore.
- Sugli istoni si possono aggiungere vari gruppi chimici (acetile, fosfato, metile).
- Le acetiltransferasi e le deacetilasi ed altri enzimi agiscono per esempio sugli istoni. Una loro azione difettosa viene notata in alcune forme tumorali (si tratta di trovare molecole interagenti con questi enzimi come la suberoylanilide Hydroxamic acid: SAHA, inibitore della istone deacetilasi coinvolta in alcuni linfomi)

Riguardo al nucleo la sua architettura ovvero la disposizione dei suoi 7.2 picogrammi di DNA con 46 molecole non è casuale. Ogni tipo cellulare è caratterizzato da una disposizione particolare tridimensionale la cui non conformità è patogena. Ciò vale anche per nucleolo ed eterocromatina ed altre microporzioni.

Necessitiamo di mappe topologiche di conformazione genomica.

Il concetto di rete genomico-epigenetica

1. Interazioni di complementarità/compatibilità/insight
2. Condivisioni per modelli di successo e di transposizione genica anche transspecie e transordine.

Chamovitz D. A., Deng X. W., “The Novel Components of the Arabidopsis Light Signaling Pathway May Define a Group of General Developmental Regulators Shared by Both Animal and Plant Kingdoms” in *Cell*, 82, 3, 1995, pp. 353-354

Il concetto di rete genomico-epigenetica

3. Omologia – analogia

fotorecettori { a) fototropine, fitocromi, criptocromi } **criptocromo**
 { b) rodopsina, fotopsine (3), criptocromo } **ancestrale**

4. Sensopercezione, AR, a finalità biologiche differenziate funzionalità differenziate ma semanticamente correlabili, la questione del senso, come per l'ipotesi di assimilazione sensoperceettiva umana alle vibrazioni modificanti i vasi dello xilema delle piante.

Mancuso S., Phonobiologic wines,

www.brightgreencities.com/vl/en/bright-green-book/italia/vinho-fonobiologico.

Cashmore A. R., "Cryptochromes: Enabling Plants and Animals to Determinate Time, in Cell, 115, 5, 2003, pp. 537-543

Il concetto di rete genomico-epigenetica

Dodder plant (*Cuscuta pentagona*)

- Il parassitismo-opportunismo come progetto vitale, i meccanismi di difesa
- La relazione attrattiva del betamircene, il rifiuto del (z)-3 esenilacetato

Phaseolus lunatus

Aggressione → ac. Salicilico (solubile) → metilsalicilato (volatile) → captazione stomatica → allerta (anche diffusa)

Arabidopsis thaliana

Evidenze di switch morfofunzionale per contatti esterni (TCH genes codificanti la calmodulina (calcium modulated protein) con interessamento anche per semplice contatto del 2% dei geni, mutazioni, o di allargamento sensorio di tipo adattivo per lesioni indotte tramite un inibitore proteasico

Braam J., Davis R. W., Rain-Induced, Wind-Induced and Touch-Induced Expression of Calmodulin and Calmodulin-Related Genes in *Arabidopsis* in *Cell*, 60, 3, 1990, pp. 357-364

Wildon D. C. et al. Electrical Signaling and Systemic Proteinase-Inhibitor Induction in Wounded Plants in *Nature*, 360, 6399, 1992, pp. 62-65

L'illusione quantitativa

Arabidopsis thaliana (A. T.)

(caratterizzata da bassi livelli di ncDNA)

| | geni | n° nucleotidi |
|-------|-------------|----------------------|
| A. T. | 25.000 | 120×10^6 |
| grano | 25.000 | 16×10^9 |
| uomo | 22.000 | 2.9×10^6 |

Commistione tra noi e le piante ad espressione quantitativamente differenziata e semanticamente correlata

- Es: 1) segnalosomi COP9 umani mediatori immunologici/mediazione luminosa delle piante
- 2) BRCA genes (neoplasie seno)/divisione cellulare delle piante
- 3) CFTR genes (fibrosi cistica)/ trasporto Cl^- transmembrana nelle piante
- 4) myosin genes (nanomotori intracellulari di proteine ed organuli/ alterazione ciglia radicali deputate al nutrimento- assorbimento di minerali ed acqua
- 5) glutamate receptors apprendimento, memoria, comunicazione interpersonale/segnalazione cellulare

Chamovitz D. A., Deng X - W. The Novel Components of the Arabidopsis Light Signaling Pathway May Define a Group of General Developmental Regulators Shared by Both Animal and Plant Kingdoms, in *Cell*, 82, 3, 1995, pp. 353-354

Abe K. Et al. Inefficient Double-Strand DNA Break Repair Is Associated with Increased Fascination in Arabidopsis BRCA2 Mutants, in *Journal of Experimental Botany*, 70, 9, 2009, pp. 2751-2761

Peremyslov V. V. et al., Two Class XI Myosins Function in Organelle Trafficking and Root Hair Development in Arabidopsis, in *Plant Physiology*, 146, 3, 2008, pp. 1109-1116

L'autotrofismo sessile basato su fototropismo, gravitropismo (positivo e negativo per statoliti-amiloplasti) come precondizioni della auxinagenesi e della circummutazione;

l'eterotrofismo come basato su sensopercezione adattato all'ambiente in simbiosi con esso nella condivisione di analoghi meccanismi di sviluppo.

Il dato esperienziale-epigenetico indotto esogenamente e quello di ascolto endogeno sono mediati da memorie individuali e collettive.

Epigenetica (acetilazione-metilazione istonica, modificazione DNA come per metilazione, miRNA, apposizioni prioniche) e vernalizzazioni per ecotipi di adattamento suggeriscono modificazioni anche permanenti e transgenerazionali in termini morfofunzionali.

Per esempio il Flowering Locus C gene (FLC gene) che si spegne “e frigore” per impacchettamento cromatinico per metilazione istonica; successivamente si riprogramma il codice istonico in logiche transgenerazionali, una sorta di coacervo di memoria procedurale ma anche semantica e autobiografica-episodica vegetale.

Kiss J. K., “Up, Down and All Around: How Plants Sense and Respond to Environmental Stimuli” in Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103, 4, 2006, pp. 829-830.

Una plasticità nei regni vegetale ed animale che restituisce all'ambiente la priorità assoluta nella induzione-gestione-cogestione per gradienti elettrochimici/epigenetici dei processi biologici.

Thellier M. et al., "Long-Distance Transport, Storage and Recall of Morphogenetic Information in Plants: The Existence of a Sort of Primitive Plant "Memory" in Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série III, 323, 1, 2000, pp. 81-91

Brenner E. D. et al., "Arabidopsis Mutants Resistant to S(+)-Beta-Methyl-Alpha, Beta-Diaminopropionic Acid, a Cycad-Derived Glutamate Receptor Agonist", in Plant Physiology, 124, 4, 2000, pp. 1615-1624.

Lam H.-M et al. "Glutamate Receptor Genes in Plants". In Nature, 396, 6707, 1998, pp. 125-126.

Michard E. et al., "Glutamate Receptor-Like Genes Form Ca²⁺ Channels in Pollen Tubes and Are Regulated by Pistil D-Serine", in Science, 332, 434, 2011.

Memoria

Codifica, conservazione, recupero. Sensoperceptiva-concettuale, short term (S) – long term (L).

| | |
|--|--|
| Procedurale-implicita S/L av mmm mi | Autonomia preconcettuale (coscienza anoetica) |
| Semantica S/L a v? mmm mi | Pertinenza concettuale (coscienza noetica) |
| Episodico-autobiografica S/L a v? mmm mi | Coscienza-autocoscienza ultraconcettuale (coscienza auto-noetica) |

a regno animale

v regno vegetale

mmm memoria muscolo-motoria

mi memoria immunologica

Tulving E., "How Many Memory Systems Are There?", in American Psychologist, 40, 4, 1995.

Dunque, il contrasto tra un adeguamento subcosciente anoetico al cambiamento e la riluttanza noetica specie umana al necessario adeguamento. In altre parole l'esperienza specie mnesica e transgenere e specie come possibilità di rintracciare l'origine ancestrale.

Bibliografia

- ! Cvrckova, F., Lipavska, H., Zarsky, V., "Plant Intelligence: Why, Why Not, or Where?", in *Plant Signaling & Behavior*, 4, 5, 2009, pp. 394-399.
-) Sacktor, T.C., "How Does PKMz Maintain Long-Term Memory?", in *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 1, 2011, pp. 9-15.
- . Burdon-Sanderson, J.S., "On the Electromotive Properties of the Leaf of *Dionaea* in the Excited and Unexcited States", in *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 173, 1882, pp. 1-55.
- . Dieter Hodick, D., Sievers, A., "The Action Potential of *Dionaea muscipula* Ellis", in *Planta*, 174, 1, 1988, pp. 8-18.
- . Volkov, A.G., Adesina, T., Jovanov, E., "Closing of Venus Flytrap by Electrical Stimulation of Motor Cells", in *Plant Signaling & Behavior*, 2, 3, 2007, pp. 139-145.
- . *Ibidem*.
- . Dostál, R., *On Integration in Plants*, tr. inglese di Jana Moravkova Kiely, Harvard University Press, Cambridge, MA, 1967.
- . Descritto in Trewavas, A., "Aspects of Plant Intelligence", in *Annals of Botany*, 92, 1, 2003, pp. 1-20.
-
-) Bastow, R. et al., "Vernalization Requires Epigenetic Silencing of *FLC* by Histone Methylation", in *Nature*, 427, 6970, 2004, pp. 164-167; He, Y., Doyle, M.R., Amasino, R.M., "PAF1-Complex-Mediated Histone Methylation of *Flowering Locus C* Chromatin Is Required for the Vernalization-Responsive, Winter-Annual Habit in *Arabidopsis*", in *Genes & Development*, 18, 22, 2004, pp. 2774-2784.

Bibliografia cont.

Crevillen, P., Dean, C., "Regulation of the Floral Repressor Gene *FLC*: The Complexity of Transcription in a Chromatin Context", in *Current Opinion in Plant Biology*, 14, 1, 2011, pp. 38-44.

Molinier, J. et al., "Transgenerational Memory of Stress in Plants", in *Nature*, 442, 7106, 2006, pp. 1046-1049.

Boyko, A. et al., "Transgenerational Adaptation of *Arabidopsis* to Stress Requires DNA Methylation and the Function of Dicer-Like Proteins", in *PLoS One*, 5, 3, 2010, e9514.

Pecinka, A. et al., "Transgenerational Stress Memory Is Not a General Response in *Arabidopsis*", in *PLoS One*, 4, 4, 2009, e5202.

Jablonka, E., Raz, G., "Transgenerational Epigenetic Inheritance: Prevalence, Mechanisms, and Implications for the Study of Heredity and Evolution", in *Quarterly Review of Biology*, 84, 2, 2009, pp. 131-176; valutazioni, dissensi, e commenti in Molinier et al., "Transgenerational Memory of Stress in Plants", Faculty of 1000, 19 settembre 2006, F1000.com/1033756;

Seong, K.-H. et al., "Inheritance of Stress-Induced, ATF-2-Dependent Epigenetic Change", in *Cell*, 145, 7, 2011, pp. 1049-1061.

Ghose, T., "How Stress Is Inherited", in *Scientist*, 2011, <http://the-scientist.com/2011/07/01/how-stress-is-inherited>.



induttore

effettore

modulatore

>

recettore

(c a u s a l i t à . e f f e t t o)

sincronia

-

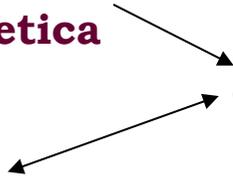
entanglement

(i m m a n e n z a)

**compatibilità
filoontogenetica**



**supporto
energetico**



omeostasi - omeodinamica

adattamento



E V E N T O D E S T A B I L I Z Z A N T E

**operatività
insicura
disorganizzazione
invalidazione**

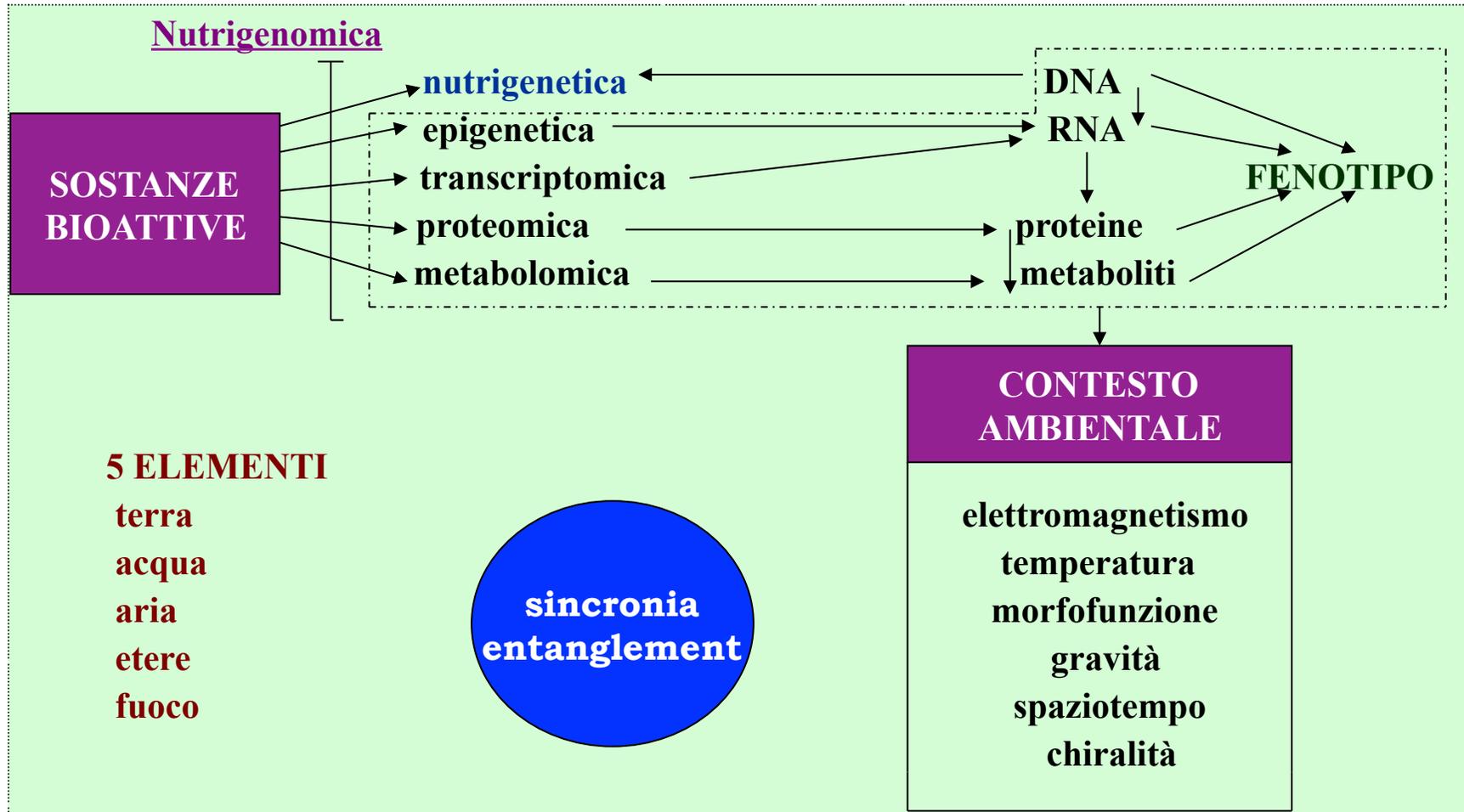
rigidità

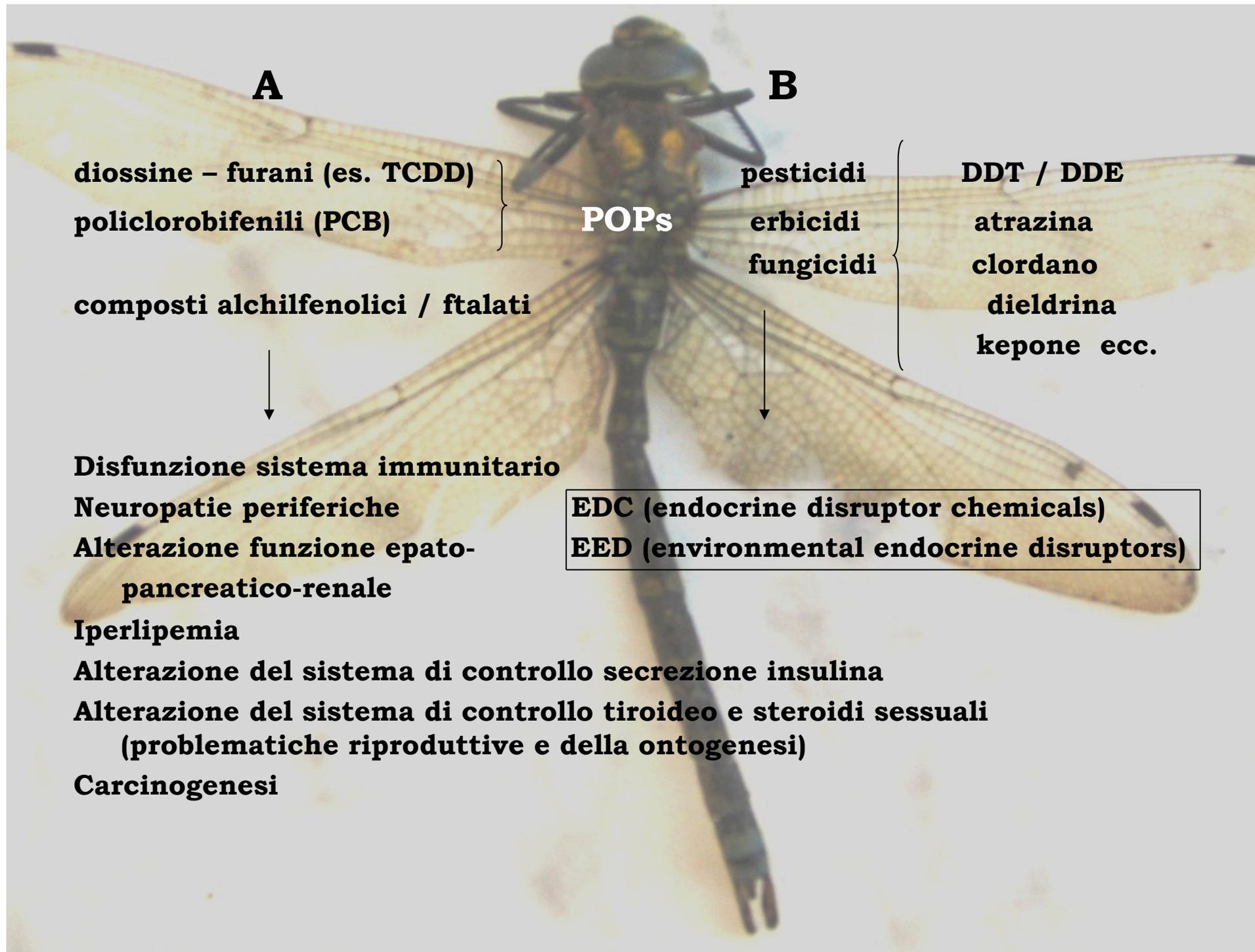


**operatività
sicura
disorganizzazione
significativa**

flessibilità

**nuova attribuzione
di significato**





A

diossine - furani (es. TCDD)
policlorobifenili (PCB)
composti alchilfenolici / ftalati



Disfunzione sistema immunitario
Neuropatie periferiche
Alterazione funzione epato-pancreatico-renale
Iperlipemia
Alterazione del sistema di controllo secrezione insulina
Alterazione del sistema di controllo tiroideo e steroidi sessuali (problematiche riproduttive e della ontogenesi)
Carcinogenesi

B

pesticidi
erbicidi
fungicidi



POPs

DDT / DDE
atrazina
clordano
dieldrina
kepone ecc.

EDC (endocrine disruptor chemicals)
EED (environmental endocrine disruptors)



**xenoestrogeni come caratteristica dei
composti organoclorurati**

-alta lipofilia

**-attività estrogenica diretta e
indiretta o comunque antiandrogena**

IPOTESI DI MECCANISMO DI AZIONE XENOESTROGENI

EDC → cellula-membrana → nucleo →
recettori specifici (per liposolubilità)

→ estrogeno (E) + recettore (R) si legano ad una
regione del DNA (ERE = elemento di risposta
estrogenica localizzata nella prima porzione detta
promoter di un gene)

→ risposta estrogenica



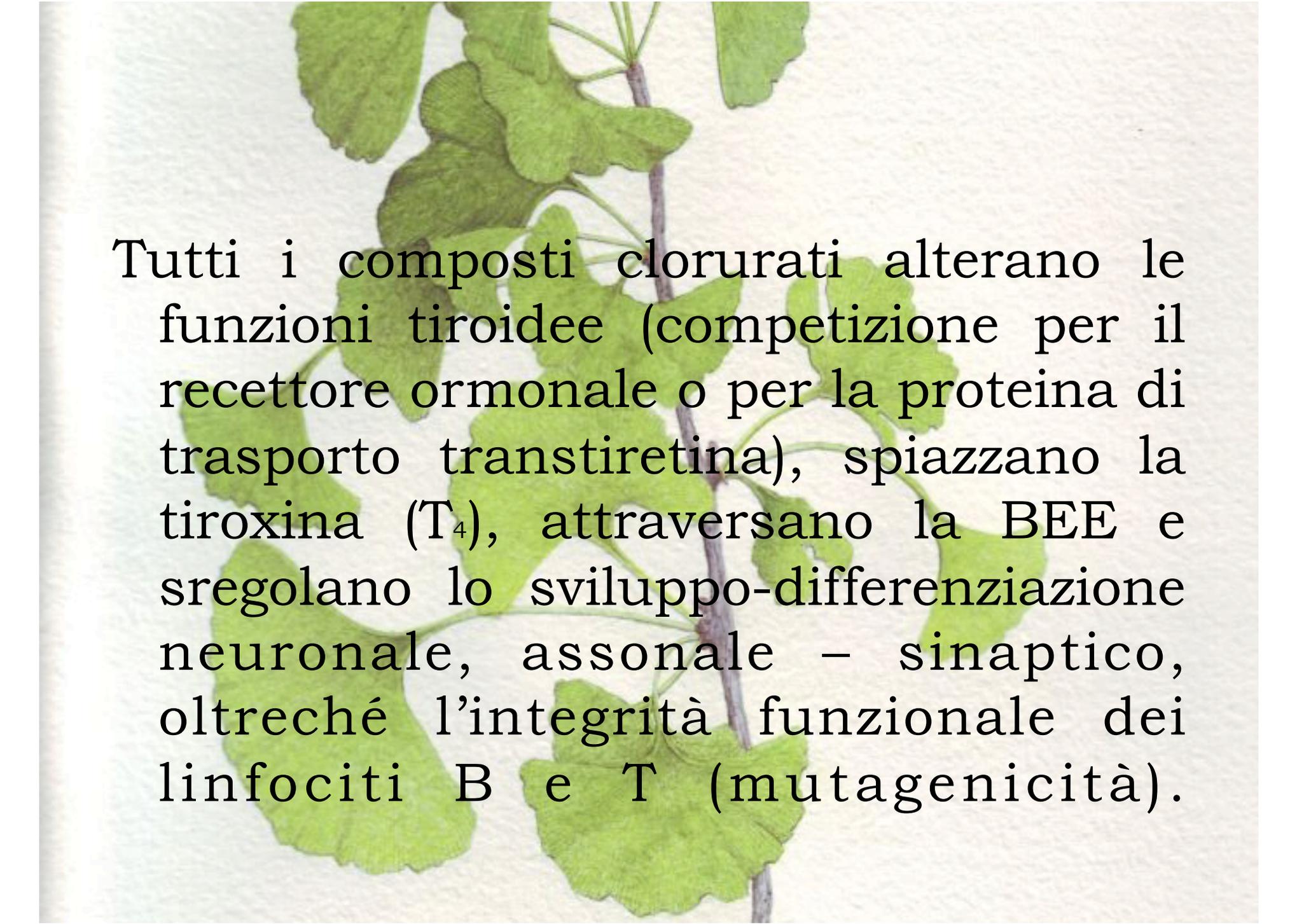
**La distribuzione spaziale dei vari
ERE**

**determina amplificazione
esponenziale**

di segnali anche modesti

La ricerca ha evidenziato che l'associazione di 2 o 3 comuni pesticidi ai bassi livelli che possono essere tollerati nell'ambiente sia fino a **1600** volte più potente che ognuna delle sostanze singolarmente analizzata.

INSERM - PARIGI



Tutti i composti clorurati alterano le funzioni tiroidee (competizione per il recettore ormonale o per la proteina di trasporto transtiretina), spiazzano la tiroxina (T_4), attraversano la BEE e sregolano lo sviluppo-differenziazione neuronale, assonale – sinaptico, oltreché l'integrità funzionale dei linfociti B e T (mutagenicità).

La sensibilità chimica multipla (MCS)

1) maschi/femmine 1/3

**2) responsabilità di emorragie, collassi,
ictus, carcinogenesi.**



Esempi di sostanze collegate alla SCM

- Insetticidi, pesticidi, disinfettanti, detersivi
- Profumi, deodoranti personali o per la casa
- Vernici, solventi, colle e prodotti catramosi, preservanti del legno (per esempio i prodotti antitarlo), formaldeide nel mobilio, materiali per l'edilizia, prodotti plastici
- Carta stampata, inchiostri
- Scarichi delle auto e di aerei a reazione
- Fumi di stufe, camini, barbecue
- Farmaci, anestetici
- Tessuti, soprattutto quelli nuovi
- Aromi e conservanti
- Fumo di sigaretta



Meccanismo d'azione

↑ livelli di NO e perossinitrito →

↑ attivazione recettori NMDA →

ulteriore ↑ NO → ↑ citochine →

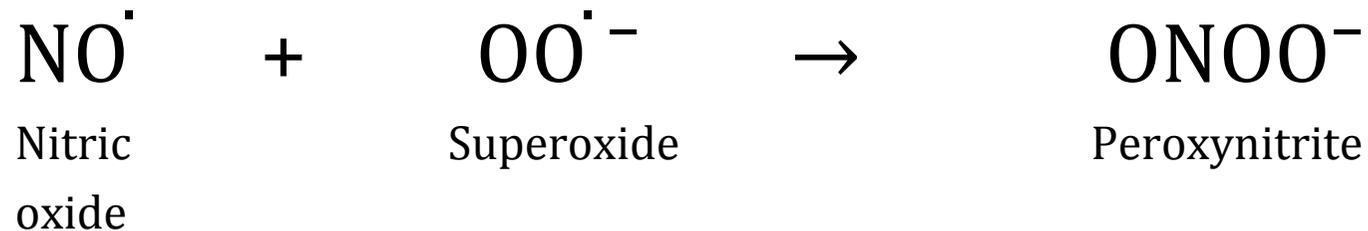
induzione di sintesi dell'NO (iNDS) →

↑ rilascio glutamato e aspartato rottura BEE



neural sensitization

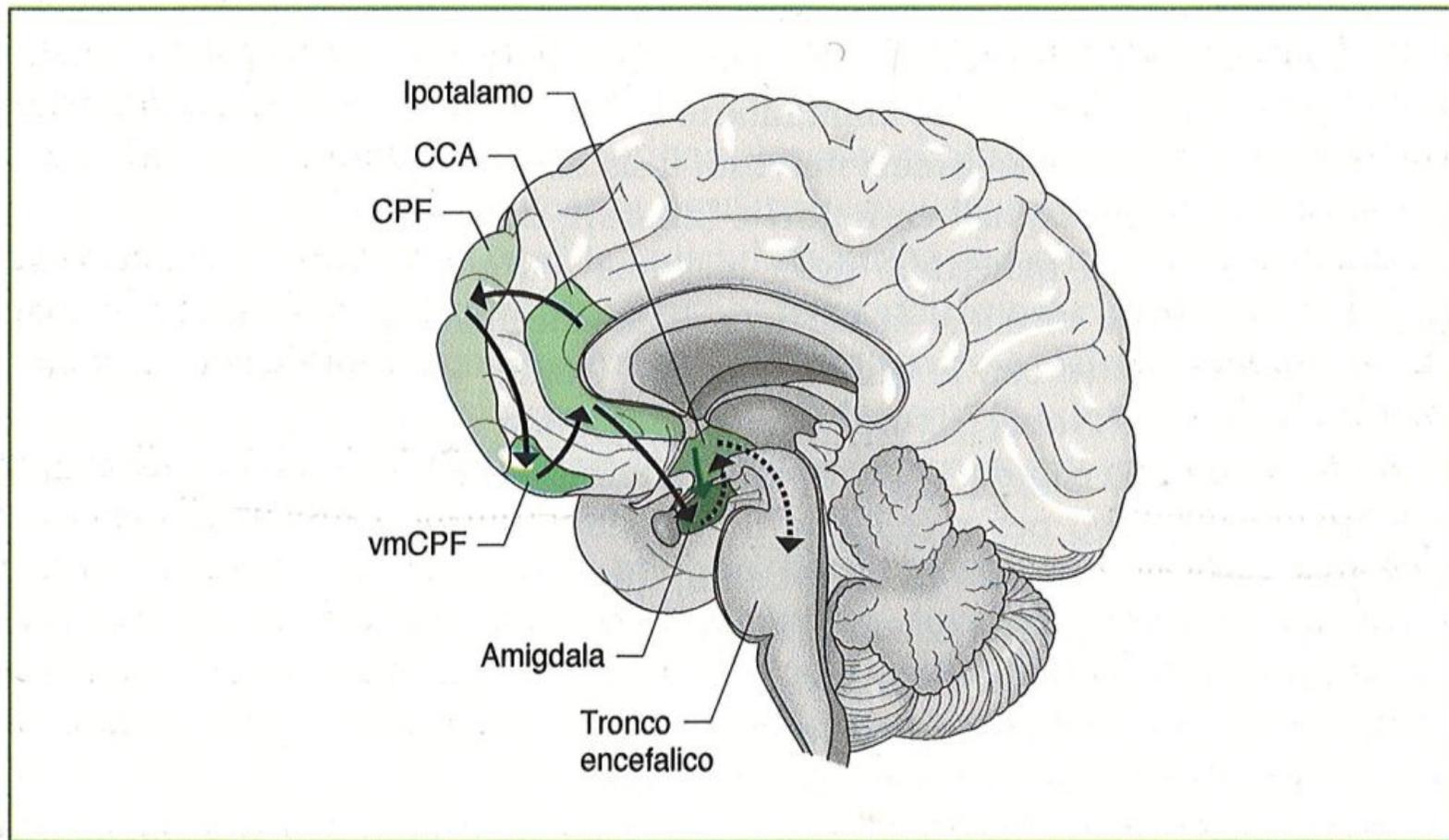
Peroxynitrite synthesis. The very rapid reaction of a molecule of nitric oxide with superoxide yields one molecular of peroxynitrite.



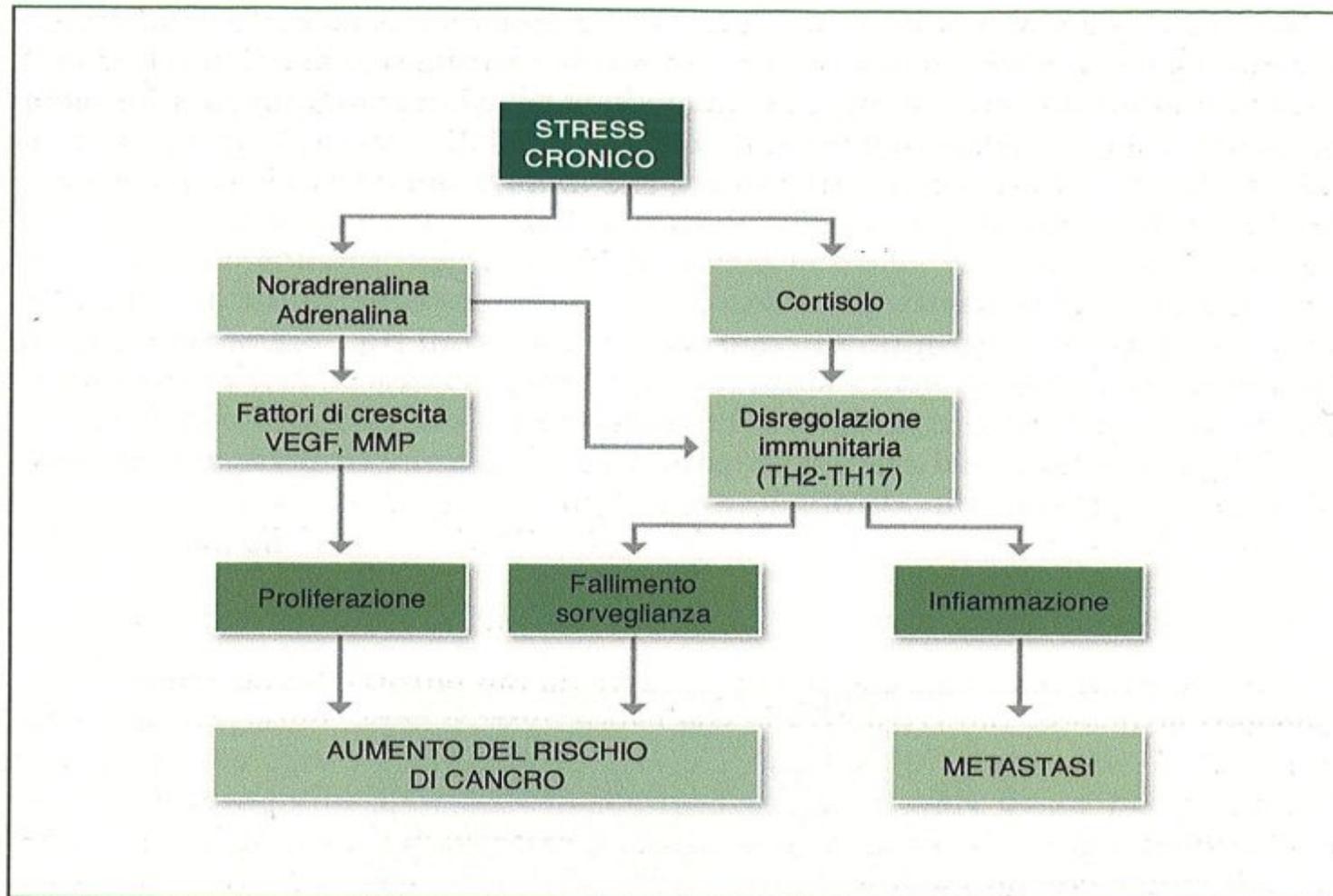
Explaining “Unexplained Illnesses”, Martin L. Pall, Informa Healthcare USA, 2009

Some examples of “cross-talk” of stressors

| Stressor implicated | Illness response | The more usual stressor | References |
|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Organophosphorus exposure | CFS | Infection | 91, 92 |
| Psychological stress | CFS and FM | Infection or physical trauma | 93, 94 |
| Childhood sexual abuse | CFS | Infection | 95 |
| Psychiatric trauma | CFS | Infection | 96 |
| Early life stress | MCS-animal model | Pesticide or organic solvent exposure | 97 |
| Early life stress | MCS | Pesticide or organic solvent exposure | 98 |
| Traumatic head injury | PTSD | Severe psychological stress | 99, 100 |
| Sexual and physical abuse | FM | Infection or physical trauma | 101 |
| Solvent exposure | CFS | Infection | 102, 103 |

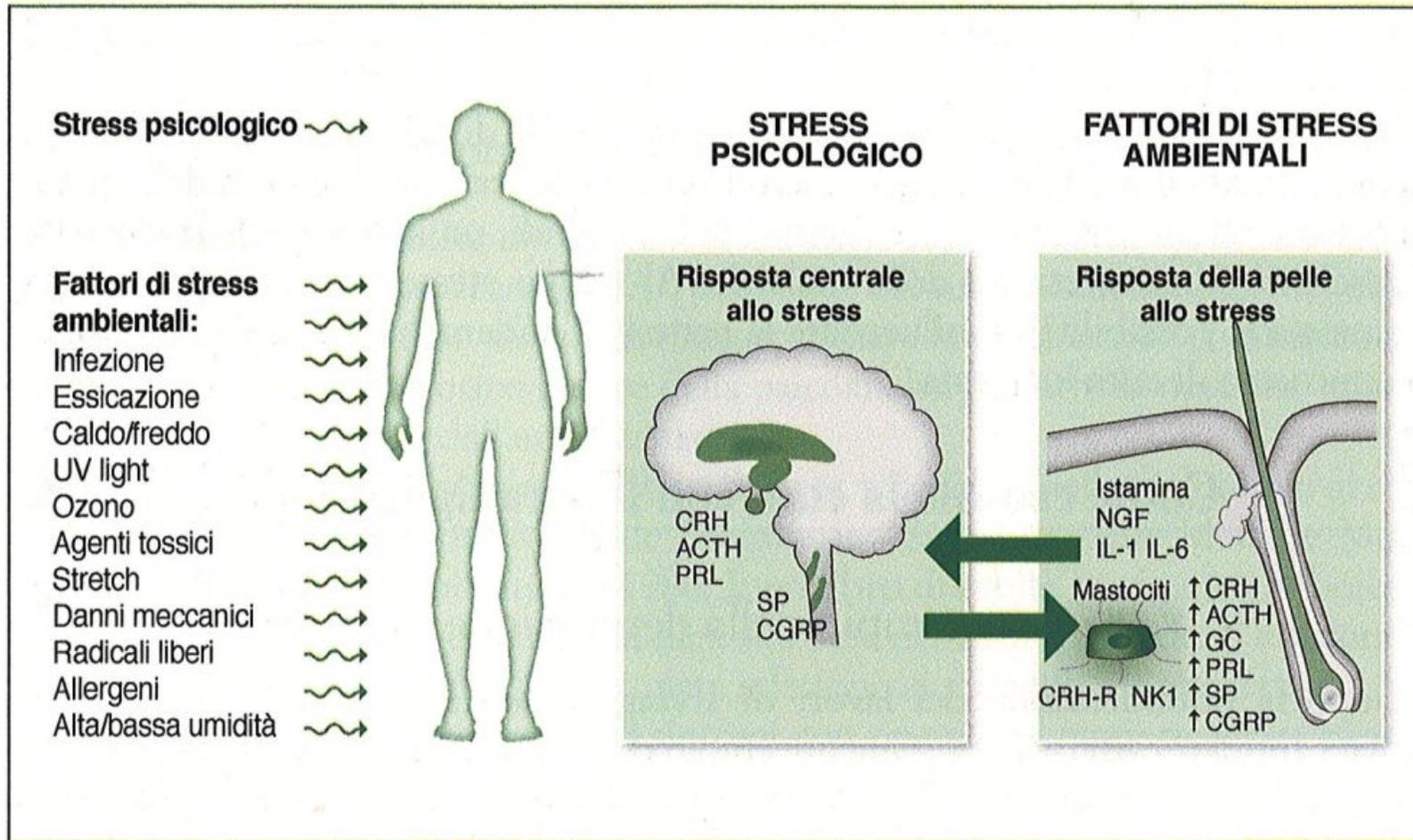


L'ampio circuito, corticale e sottocorticale, che attiva un'emozione. Sono indicati i collegamenti tra le aree prefrontali (CPF) e ventro-mediali in particolare (vmCPF) con un'area corticale profonda, la Corteccia cingolata anteriore (CCA), che a sua volta si collega con una vasta e fondamentale area sottocorticale, il sistema limbico, rappresentato dall'ipotalamo, dall'ippocampo e dall'amigdala, che infine si collega con aree del tronco dell'encefalo che comandano le risposte fisiologiche e comportamentali, attivando il sistema dello stress e i relativi neurormoni e neurotrasmettitori.



I possibili meccanismi con cui lo stress cronico incrementa il rischio di cancro e di metastasi. Un incremento della produzione di neurotrasmettitori e ormoni dello stress può causare, da un lato, un aumento della segnalazione di proliferazione cellulare, mediata dall'incremento dei fattori di crescita indotto, in particolare, dalle catecolamine (noradrenalina e adrenalina) e, dall'altro lato, con l'aumento del cortisolo, può provocare una disregolazione della risposta immunitaria con aumento delle attività di TH2 e TH17, che risultano essere inadatti a distruggere le cellule maligne. Anzi, lo sbilanciamento della risposta immunitaria verso il TH2-TH17 causa un'inflammation inefficace che porta allo sviluppo delle metastasi, che, come è noto, di regola sono (esse, non il tumore primitivo) la causa della morte.

Da Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia, F. Bottaccioli, EDRA 2014



Sistema cutaneo dello stress. Nella cute troviamo tutte le cellule dell'immunità naturale e acquisita. Cellule residenziali: mastociti, langerhans, dendritiche del derma, macrofagi, linfociti T, NK. Cellule circolanti: basofili, eosinofili, neutrofilo, linfociti T e B. Ma anche cellule epiteliali, come i cheratinociti e i melanociti, sono parte attiva nella risposta immunitaria, rilasciando peptidi antimicrobici e interleuchine infiammatorie.

Five Principles of Proposed Mechanism

The NO/ONOO⁻ cycle as an explanatory model can be summarized in five different principles:

1. Short-term stressors that initiate cases of multisystem illnesses act by stimulating nitric oxide synthase (NOS) activity and consequently produce increased levels of nitric oxide and its oxidant product peroxynitrite.
2. Initiation is converted into a chronic illness through the action of vicious cycle mechanisms through which chronic elevation of nitric oxide and peroxynitrite is produced and maintained.
3. Symptoms and signs of these illnesses are generated by elevated levels of nitric oxide and/or other important consequences of the proposed mechanism, that is elevated levels of peroxynitrite or inflammatory cytokines, oxidative stress, and elevated NMDA and vanilloid receptor activity.
4. Because the compounds involved, nitric oxide, superoxide and peroxynitrite have quite limited diffusion distances in biological tissues and because most of the mechanisms involved in maintaining the NO/ONOO⁻ cycle act at the level of individual cells, the fundamental mechanisms are local. The consequence of this is that one tissue may be impacted by this underlying biochemistry while an adjacent tissue may be largely unaffected. The tissue distribution may be propagated indefinitely over time by these local vicious cycle mechanisms. This can lead to many differences in symptoms, depending on the tissue distribution variation, from one case to another. This is such an important principle that I have devoted an entire chapter to it (Chapter 4).
5. Therapy should focus on down-regulating elements of the NO/ONOO⁻ cycle rather than just on providing symptomatic relief.

EXHIBIT 2.1. The Pattern of Regulation of Three Enzymes

| Nitric oxide synthase | Primary mode of regulation |
|-----------------------|--|
| iNOS | Synthesis of mRNA, which regulates, in turn synthesis of the protein (induction) |
| nNOS | Cytoplasmic Ca^{2+} concentration |
| eNOS | Cytoplasmic Ca^{2+} concentration |

Per i prodotti clorurati

↓ Achesterasi ↑ Ach →

↑ recettori muscarinici →

↑ ulteriore di NO e perossinitrito
con alimentazione del circolo vizioso.

Insomma, per concludere

“la modernità ha fallito. Bisogna costruire un nuovo umanesimo, altrimenti il pianeta non si salverà.”

A. Einstein

An aerial photograph of a deep, rocky valley. A winding asphalt road snakes through the center of the valley. In the upper left, a concrete dam holds back a reservoir of blue water. The surrounding slopes are steep and rocky, with patches of green vegetation. The overall scene is rugged and mountainous.

“Dal momento che i limiti degli inquinanti dell’acqua vengono stabiliti unicamente valutando la concentrazione di ogni singolo agente, gli effetti sulla salute delle miscele sono praticamente sconosciuti.”

Paul Squillace resp. Del
Servizio Naz. Geologico
USA