Epigenetica dell’obesità

Enrica Capelli
Lab.di Immunologia e Analisi Genetiche
Dip di Scienze della Terra e dell’Ambiente (D.STA)e Centre for Health Technologies (CHT)-Università di Pavia

Sabato 2 Dicembre 2016
61° Congresso Nazionale SIGG
Centro Congressi Molo Angioino.-Napoli

Informazione genetica
Genoma-DNA-cromosomi
Codice genetico-trascrittoma

Relativamente stabie dalla formazione dello zigote
Si basa sul codice genetico
Segnali di accensione e spegnimento mediante proteine di segnalazione/ fattori trascrizionali

Programma epigenetico
Metiloma- codice Istonico-ncRNAs

Guidato dall'ambiente. È un programma specifico di attivazione/ inattivazione dei geni. Mantiene una memoria del programma durante la duplicazione cellulare., Integra e adatta la memoria cellulare all'ambiente.
Si attua attraverso un codice derivato da modificazioni stabili e tramandabili (metilazione del DNA e delle proteine,acetilazione,lunghezza dei telomeri,
non coding RNAs

L'informazione genetica è costituita da una matrice di dati conservati nel DNA
Il programma epigenetico è il programma operativo (disegnato dall'ambiente che utilizza la) flessibilità e adattamento del genoma

Le evidenze

GEMELLI IDENTICI CHE, COL TEMPO, DIVENTANO DIVERSI

a partire dalle stesse quelle informazioni genetiche, l'individuo si sviluppa e si differenzia in base a fattori che solo in parte si cominciano a comprendere (oltre, sopra.. epi-genetici)

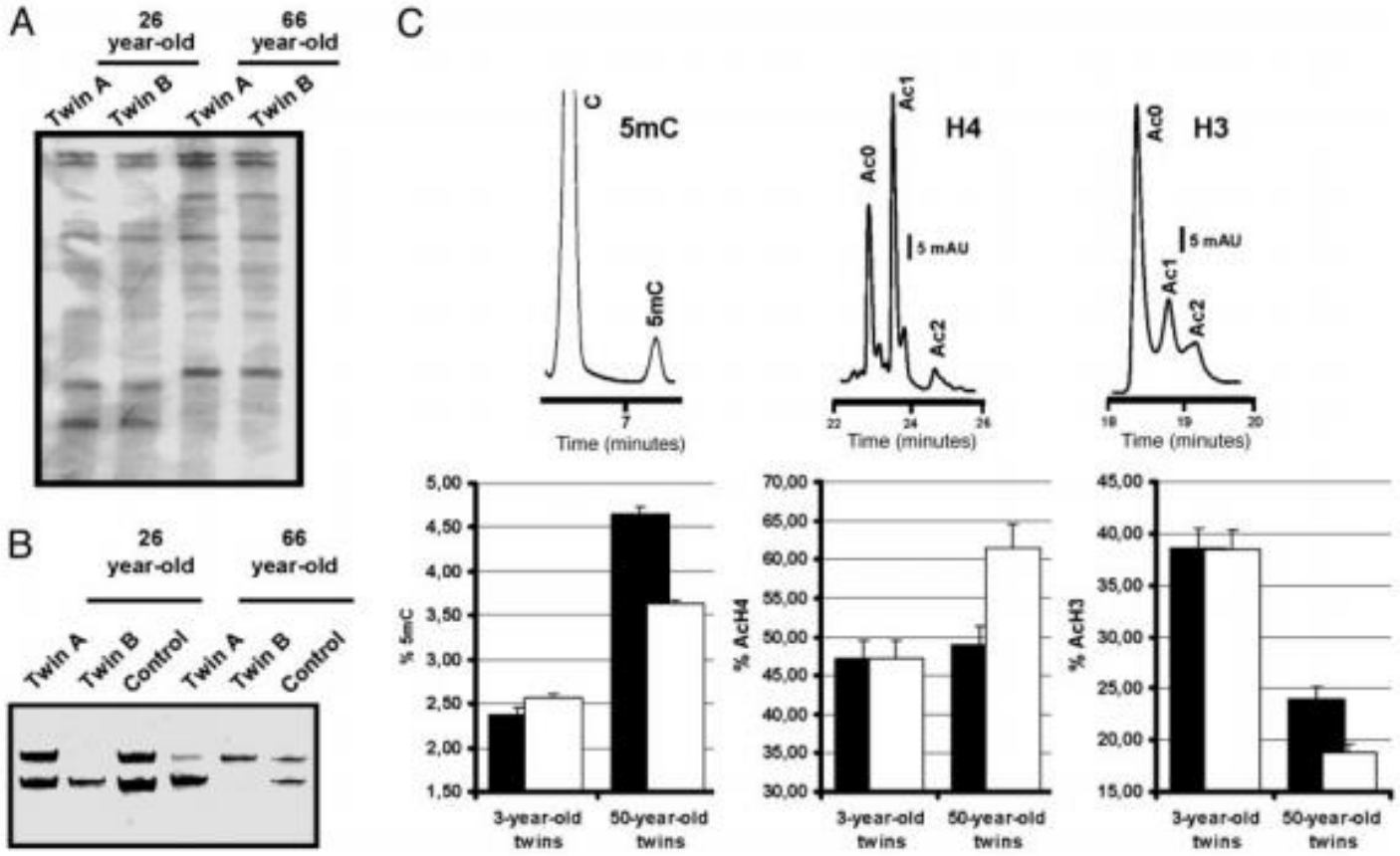


Fig. 1. Epigenetic differences arise in MZ twins. (*A*) Two representative examples of the determination of monozygosity using microsatellite markers. (*B*) Quantification of X chromosome inactivation by PCR amplification of the androgen receptor locus after digestion with the DNA methylation-sensitive and -insensitive restriction enzymes HpaII and MSp I, respectively. Two examples of a different pattern of X inactivation between MZ twin pairs are shown. (*C Upper*) Quantification of global 5mC DNA content (*Left*), histone H4 acetylation (*Center*), and histone H3 acetylation (*Right*) by HPLC and high-performance capillary electrophoresis. (*C Lower*) Comparison of epigenetic values between the siblings of each 3- and 50-year-old twin pair. Results are expressed as mean ± SD.

Epigenetic differences arise during the life time of monizygotic twins PNAS 2005 , Fraga et al.

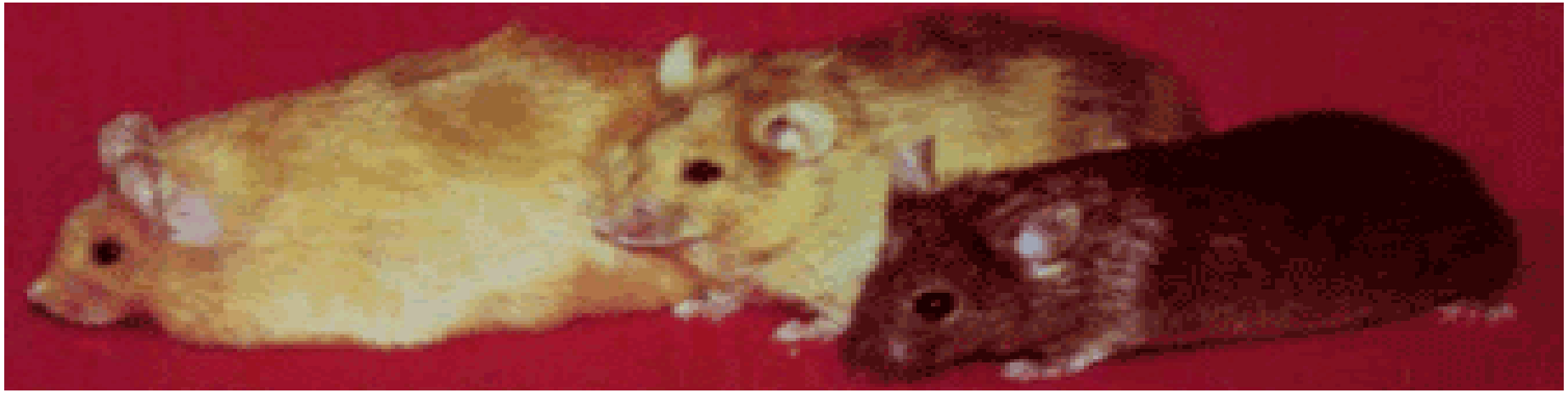


FIgure 1: Genetically identical, epigenetically different
These three mice are genetically identical. Epigenetic differences, however, result in vastly different phenotypes.
© 1994 **Nature Publishing Group** Duhl, D. *et al.* Neomorphic*agouti* mutations in obese yellow mice. *Nature Genetics* **8,** 60. All rights reserved.

OBESITÀ

L’obesità in costante aumento Soprattutto nei bambini!

Conseguenza dello stravolgimento equilibrio esistente tra i fattori ambientali (alto intake calorico e ridotta attività motoria) e il substrato genetico dell’individuo .
Familiarità
Condizioni socioeconomiche
con un modello di ereditarietà di tipo poligenico.
L’obesità è dovuta all’interazione tra diversi fattori: predisposizione genetica, ambiente, fattori epigenetici

Studi sui gemelli

L'indice di massa corporea (BMI) è geneticamente determinato, con un tasso di ereditabilità stimato tra il 40 ed il 70% (Barsh et al., 2000) che può raggiungere un picco del 77% nei gemelli (Haworth et al., 2008).

Studiare gli obesi e cercare delle differenze tra obesi e non obsesi.
Studiare prima di tutto le famiglie dove l'obesità sembra essere ereditata in modo mendeliano.
Studiare quelle sindromi che sono sempre associate ad obesità

↓

Individuati geni dell'obesità: Lept, POMC, MC4R….

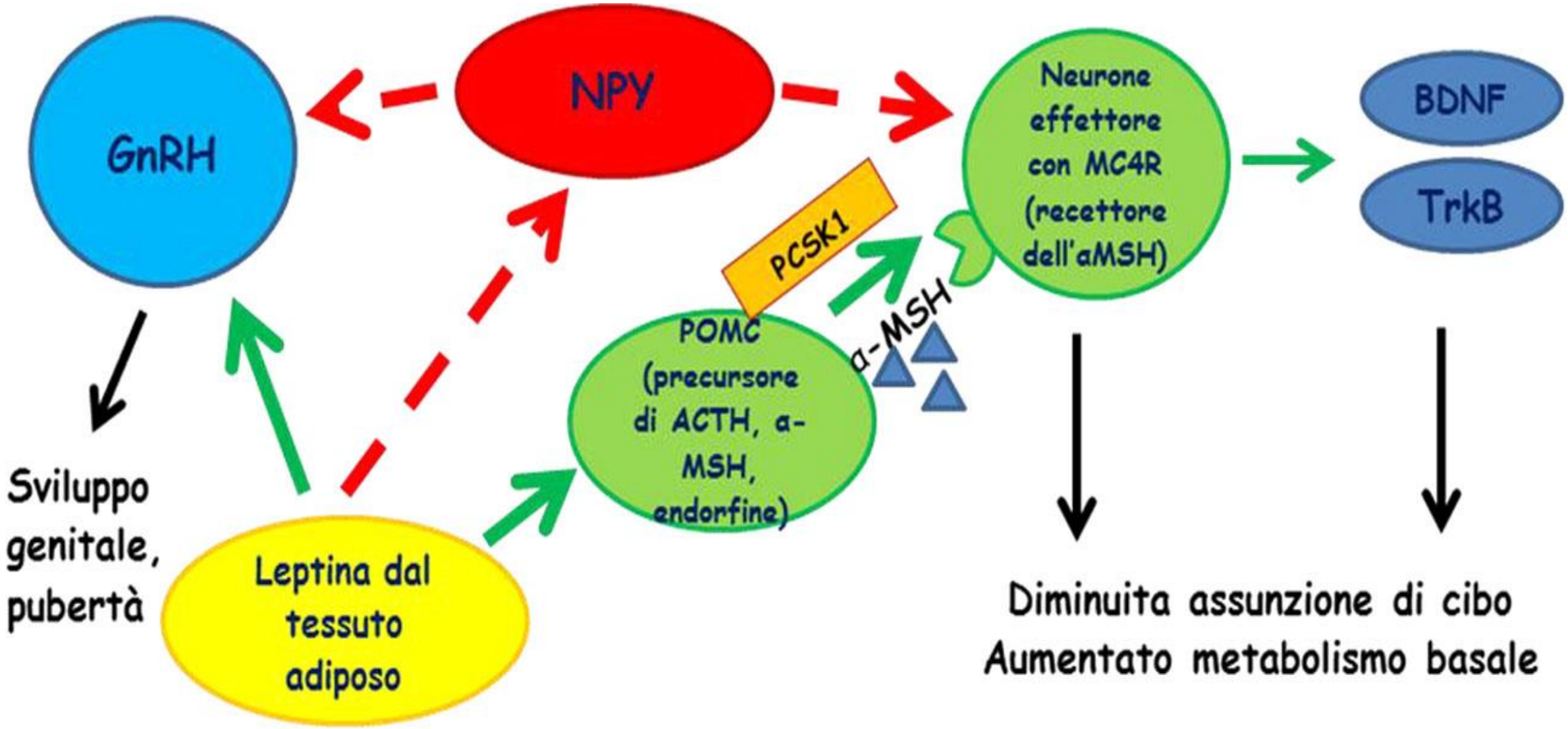
Obesità genetiche

modello di trasmissione di tipo mendeliano, la causa riconosciuta è una mutazione a carico di un singolo gene, che si può esprimere allo stato eterozigote o omozigote

A-non associate a sindromi (coinvolti geni che sono alla base della regolazione dell'appetito e della sazietà)

- mutazioni di geni coinvolti nella via ipotalamica "leptina melanocortina"
- nei segnali ipotalamici posti a valle di questa via

B-Associate a sindromi (Bardet-Biedl, Alström, Prader-Willi)



Via ipotalamica "leptina-melanocortina" e suoi collegamenti con la secrezione di GnRH. *Frecce tratteggiate rosse*, inibizione; *frecce tratteggiate verdi*, stimolo

BMC Medical Genetics 2009 BioMed Central

Research article

Open Access

Prevalence of pathogenetic MC4R mutations in Italian children with early Onset obesity, tall stature and familial history of obesity

Nicola Santoro[1], Grazia Cirillo[1], Zhimin Xiang[2], Rita Tanas[3], Nella Greggio[4], Giuseppe Morino[5], Lorenzo Iughetti[6], Alessandra Vottero[7], Alessandro Salvatoni[8], Mario Di Pietro[9], Antonio Balsamo[10], Antonino Crinò[11], Anna Grandone[1], Carrie Haskell-Luevano[2], Laura Perrone[1] and Emanuele Miraglia del Giudice*[1]

1.6%!

Tutte le obesità monogeniche sono rare
possibile futura terapia specifica:
esempio somministrazione di leptina ed
agonisti del recettore MC4R

L’Obesità è ascrivibile soprattutto a cause epigenetiche

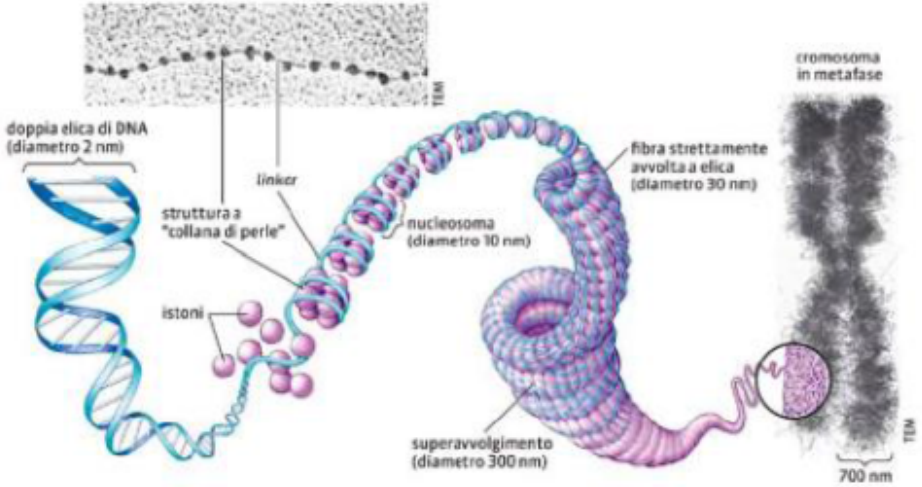
Aumento epidemico dell’obesità negli ultimi 20 anni!

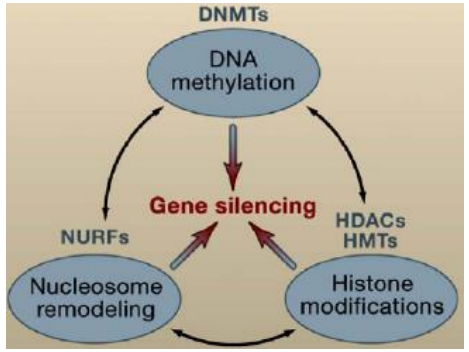
la riprogrammazione dell’espressione genica, manifestatasi attraverso quelle che si definiscono modificazioni epigenetiche conseguenti a rilevanti modifiche ambientali avvenute in massima parte nelle prime epoche della vita, potrebbe parzialmente giustificare questo fenomeno.

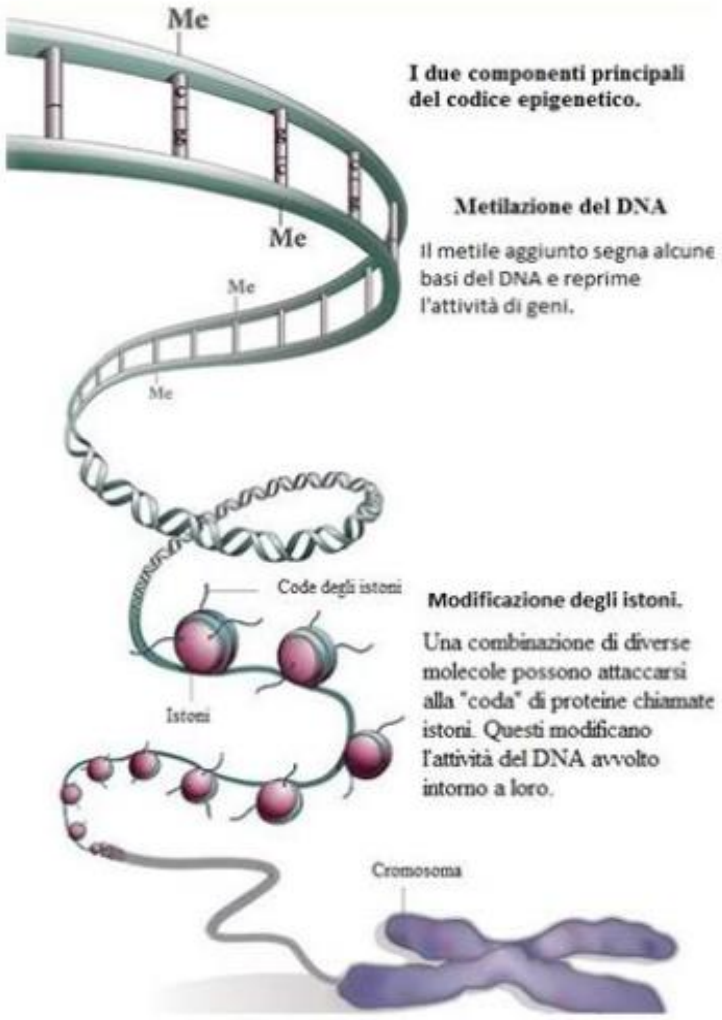
Meccanismi epigenetici responsabili della regolazione dell'espressione genica mediano la relazione gene-ambiente nel determinare un fenotipo

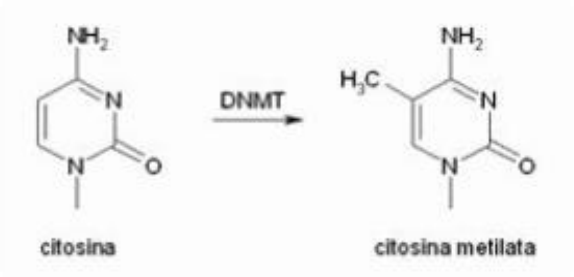
- ***Epigenetica:*** si focalizza sui cambiamenti ereditabili dell'espressione genica **NON dipendenti da modificazioni genetiche ma indotte dall'ambiente *(Petronis 2010)*** e sono modulati attraverso:
  - ***Modificazioni istoniche (metilazione ed acetilazione)***
  - ***Metilazione del DNA***
  - ***RNA non codificanti (ncRNA)***

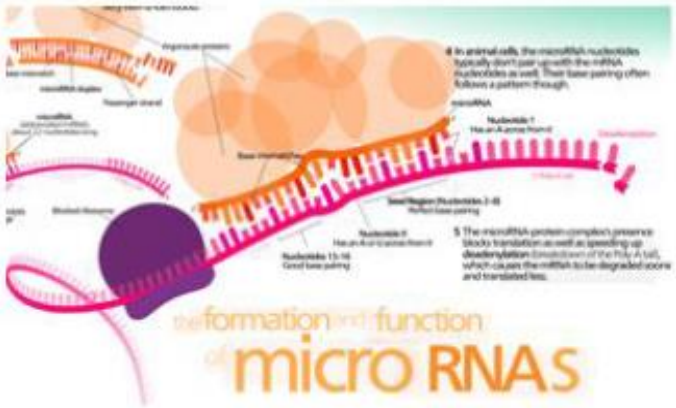
EPIGENOTIPO





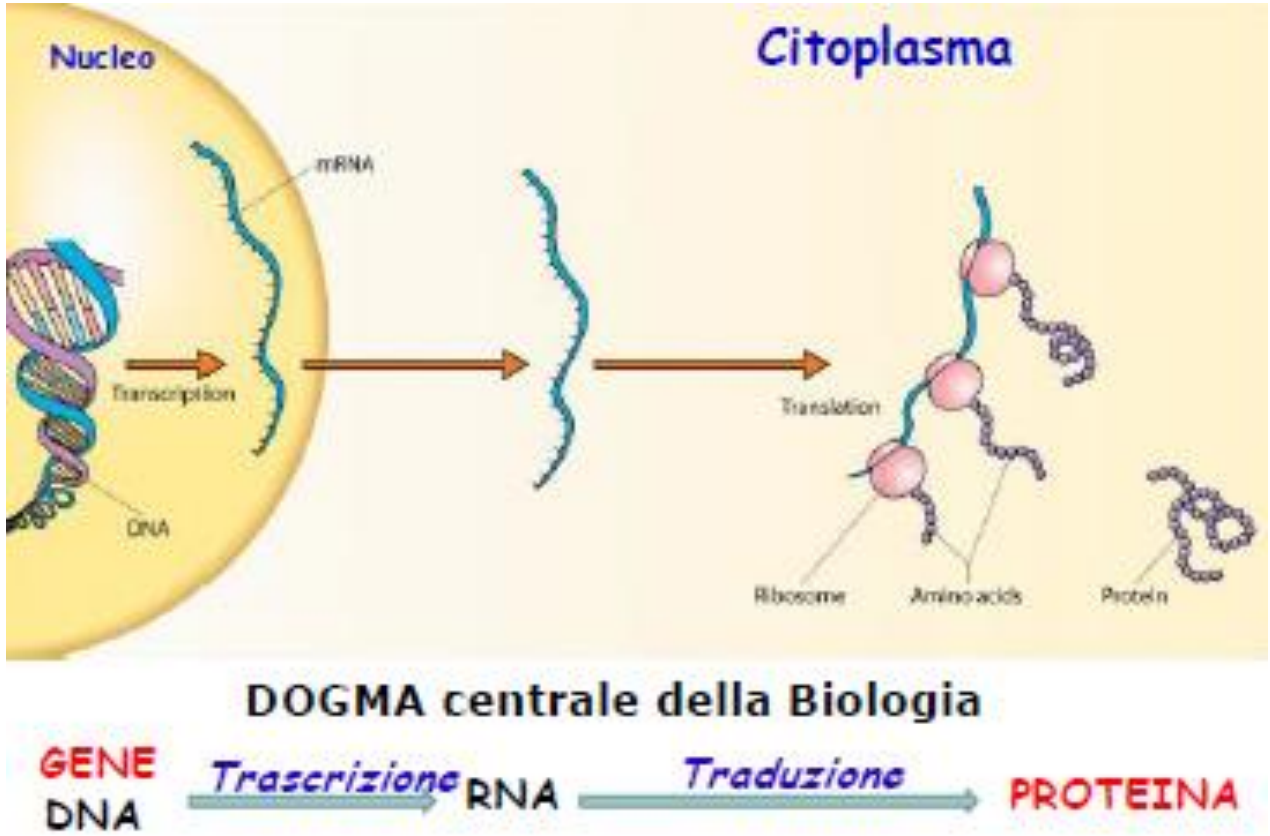






Non coding RNAs

IL «Dogma» centrale della Biologia: un gene una proteina non è più valido!



Da ogni gene umano si originano in media 10 forme proteiche diverse attraverso lo splicing alternativo dell'hnRNA e le modificazioni post-traduzionali delle proteine

Nella determinazione del fenotipo il contributo del genotipo e dell'epigenotipo si equivalgono

<2% del genoma umano è codificante

TABLE 6-1 Major Classes of Nuclear Eukaryotic DNA and Their Representation in the Human Genome

CLASS	LENGTH	COPY NUMBER IN HUMAN GENOME	FRACTION OF HUMAN GENOME (%)
Protein-coding genes	0.5–2200 kb	≈25,000	≈55* (1.8)†
Tandemly repeated genes			
U2 snRNA	6.1 kb‡	≈20	<0.001
rRNAs	43 kb‡	≈300	0.4
Repetitious DNA			
Simple-sequence DNA	1–500 bp	Variable	≈6
Interspersed repeats (mobile DNA elements)			
DNA transposons	2–3 kb	300,000	3
LTR retrotransposons	6–11 kb	440,000	8
Non-LTR retrotransposons			
LINEs	6–8 kb	860,000	21
SINEs	100–400 bp	1,600,000	13
Processed pseudogenes	Variable	1–≈100	≈0.4
Unclassified spacer DNA§	Variable	n.a.	≈25

* Complete transcription units including introns.
† Transcription units not including introns. Protein-coding regions (exons) total 1.1% of the genome.
‡ Length of tandemly repeated sequence.
§ Sequences between transcription units that are not repeated in the genome; n.a. = not applicable.
SOURCE: International Human Genome Sequencing Consortium, 2001, *Nature* **409**:860 and 2004, *Nature* **431**:931.

Table 6-1

Junk DNA!

sull'assunto che le citosine non-CpG non siano metilate, sono stati sviluppati vari software per disegnare i primers necessari a riconoscere le porzioni di DNA metilato e quindi per misurarne i livelli nelle cellule

PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Disclosing Bias in Bisulfite Assay: MethPrimers Underestimate High DNA Methylation

Andrea Fuso[1,2]*, Giampiero Ferraguti[3], Sigfrido Scarpa[4], Isidre Ferrer[5], Marco Lucarelli[3,6]

1 Dept. of Psychology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, **2** European Center for Brain Research (CERC)/IRCCS Santa Lucia Foundation, Rome, Italy, **3** Dept. of Cellular Biotechnologies and Hematology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, **4** Dept. of Surgery "P. Valdoni", Sapienza University of Rome, Rome, Italy, **5** Institute of Neuropathology, IDIBELL-Bellvitge University Hospital and University of Barcelona, CIBERNED, L'Hospitalet de Llobregat, Spain, **6** Pasteur Institute, Cenci Bolognetti Foundation, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

* andrea.fuso@uniroma1.it

CrossMark
click for updates

February 18, 2015

News!

The more the methylome is methylated, the greater is the extent of the bias, with a prevalent effect of non-CpG methylation. These findings suggest a revision of several DNA methylation patterns so far documented and also point out the necessity of applying unbiased analyses to the increasing number of epigenomic studies.

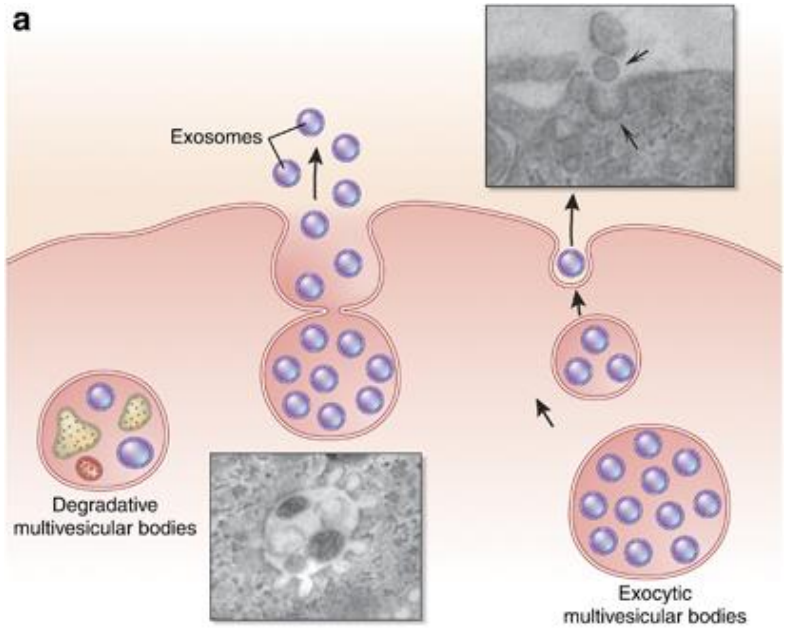
(MIPs). "methylation-insensitive primers"

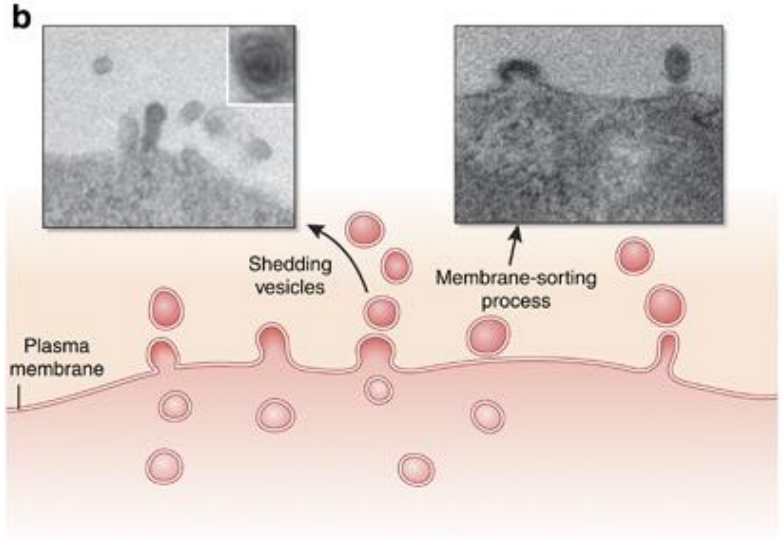
Non coding RNAs

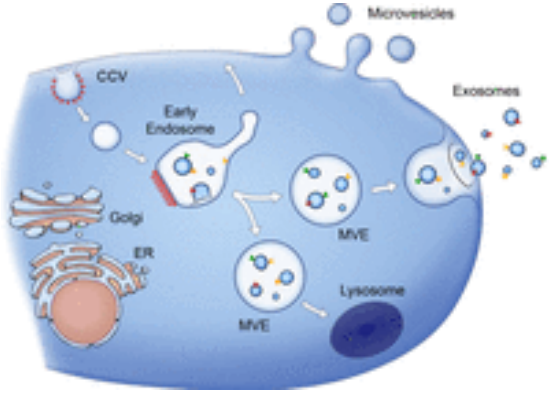
- sncRNA: piccoli RNA scoperti nel 1993, Thomas Cech, premio Nobel grazie a uno studio sul verme *Caenorhabditis elegans* che ha messo in luce la presenza di piccoli RNA, chiamati lin-4, in grado di bloccare la funzione di geni essenziali per lo sviluppo dell'animale. 20-30 nucleotidi
- lincRNA: i long non-coding RNA costituiscono una classe molto eterogenea di molecole. Sono stati localizzati sia nel nucleo che nel citoplasma; alcuni agiscono come elementi strutturali, altri come molecole segnale ca.200 nucleotidi regolatori dell'espressione genica
- circRNA a differenza degli snRNA lineari, sono caratterizzati da strutture a loop chiuse senza polarità e senza poliadenilazione.

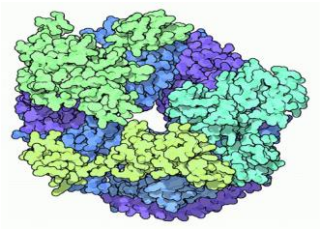
REGOLANO L'ESPRESSIONE GENICA A LIVELLO POST-TRASCRIZIONALE
SONO PRESENTI IN TUTTI I FLUIDI BIOLOGICI

I miRNA circolano nei fluidi biologici associati a proteine e lipidi o trasportati da esosomi





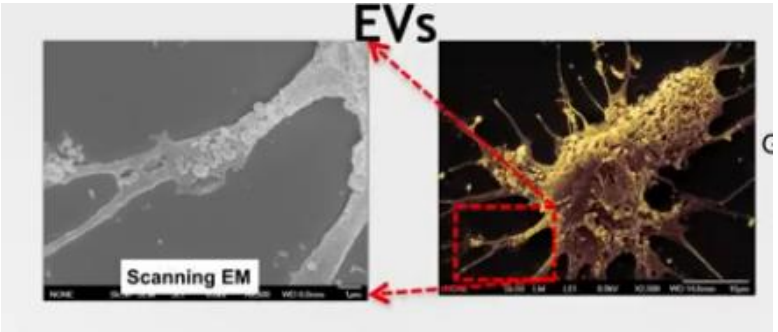




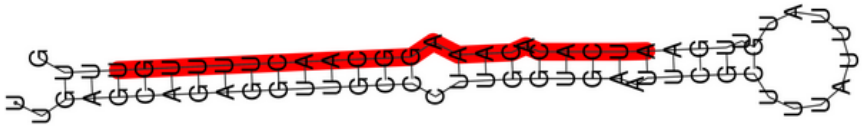
Mantengono caratteristiche della cellula da cui derivano

Diffondono segnali a distanza

- Nanovescicole (40-100 nm)
- La loro scoperta risale agli anni ’80 (Pan)
- Inizialmente considerate cellule “spazzine”
- Anni ‘90 questa ipotesi è stata completamente rivalutata (trasportatori dei recettori HLA)



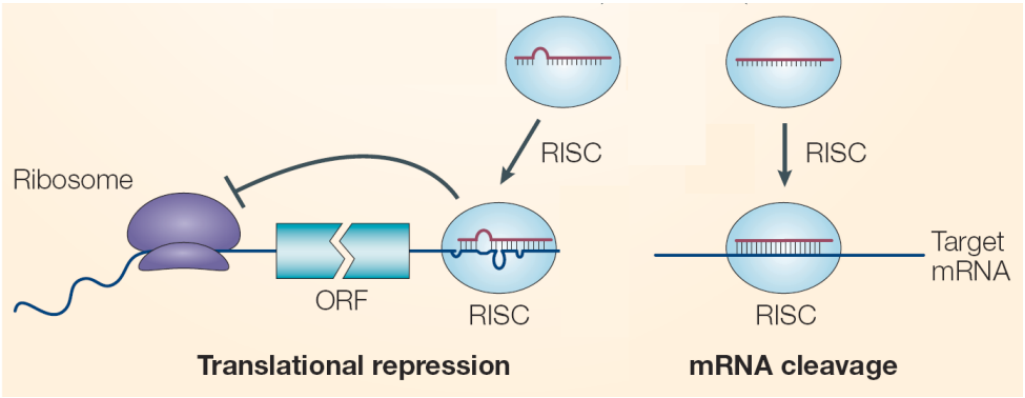
Homo sapiens miR-377 stem-loop



hsa-miR-377-3p

45| AUCACACAAAGGCAACUUUUGU |66

Azione dei miRNA




```
>SOD1|NM_0004|3'UTR
  1 TAAACATTCCCTTGGATGTAGTCTGAGGCCCCTTAACTCATCTGTTATCCTGCTAGCTGTAGAAATGTATCCTGATAAAC
 81 ATTAAACACTGTAATCTTAAAAGTGTAATTGTGTGACTTTTTCAGAGTTGCTTTAAAGTACCTGTAGTGAGAAACTGATT
161 TATGATCACTTGGAAGATTTGTATAGTTTTATAAAACTCAGTTAAAATGTCTGTTTCAATGACCTGTATTTTGCCAGACT
241 TAAATCACAGATGGGTATTAAACTTGTCAGAATTTCTTTGTCATTCAAGCCTGTGAATAAAAACCCTGTATGGCACTTAT
321 TATGAGGCTATTAAAAGAATCCAAATTCAAACTAAAAAAAAAAAAAAAAAA
```

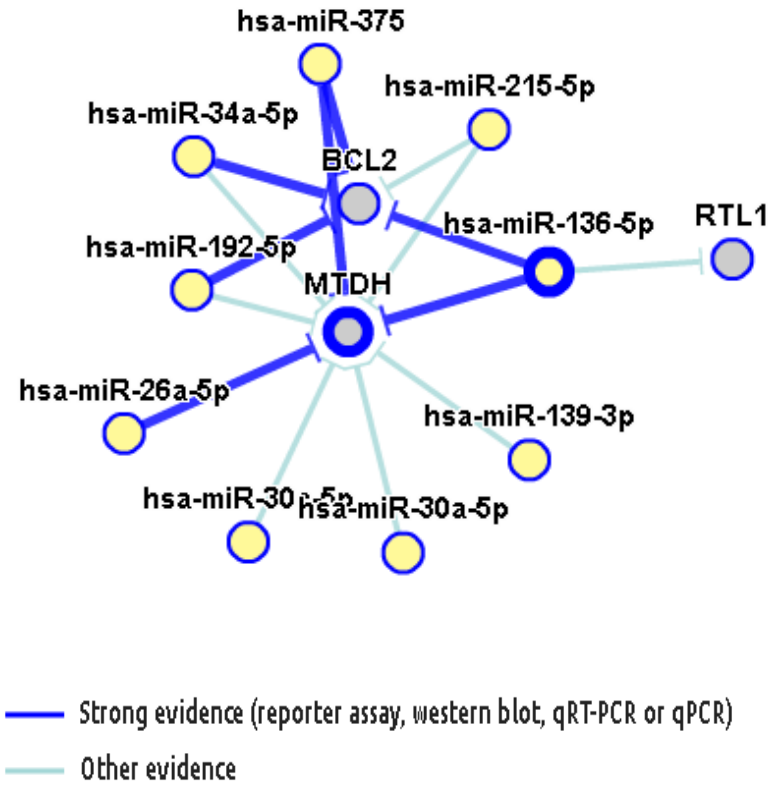
ID	Duplex structure	Position	Score	MFE
1	miRNA 3' ugUUUUCAACGGAAACACACUa 5' ||||| ||: |||||||| Target 5' ttAAAAG-TGTAATTGTGTGAc 3'	97 - 117	167.00	-14.40
2	miRNA 3' uguUUUCAACGGAA--------ACA-CACUa 5' |:||||||:|| ||| |||| Target 5' ttcAGAGTTGCTTTAAAGTACCTGTAGTGAg 3'	121 - 151	133.00	-13.40
3	miRNA 3' uguuuucaacggaaacACACUa 5' ||||| Target 5' ctttgtcattcaagccTGTGAa 3'	276 - 297	100.00	-6.10

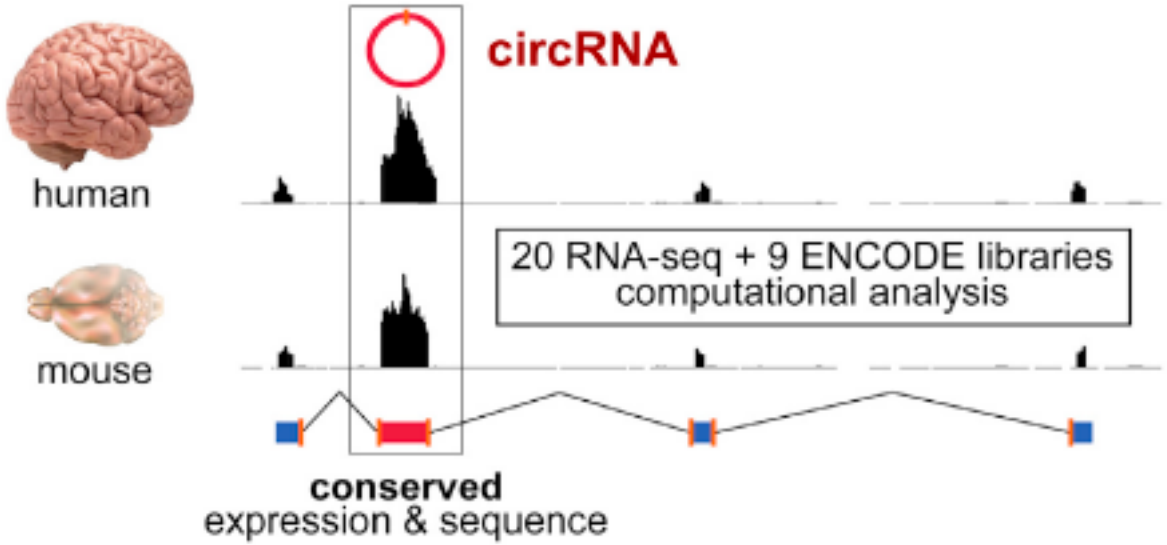
Mature miRNA	hsa-miR-136-5p
Mature Sequence	15| ACUCCAUUUGUUUUGAUGAUGGA |37

Interazione con mRNA target

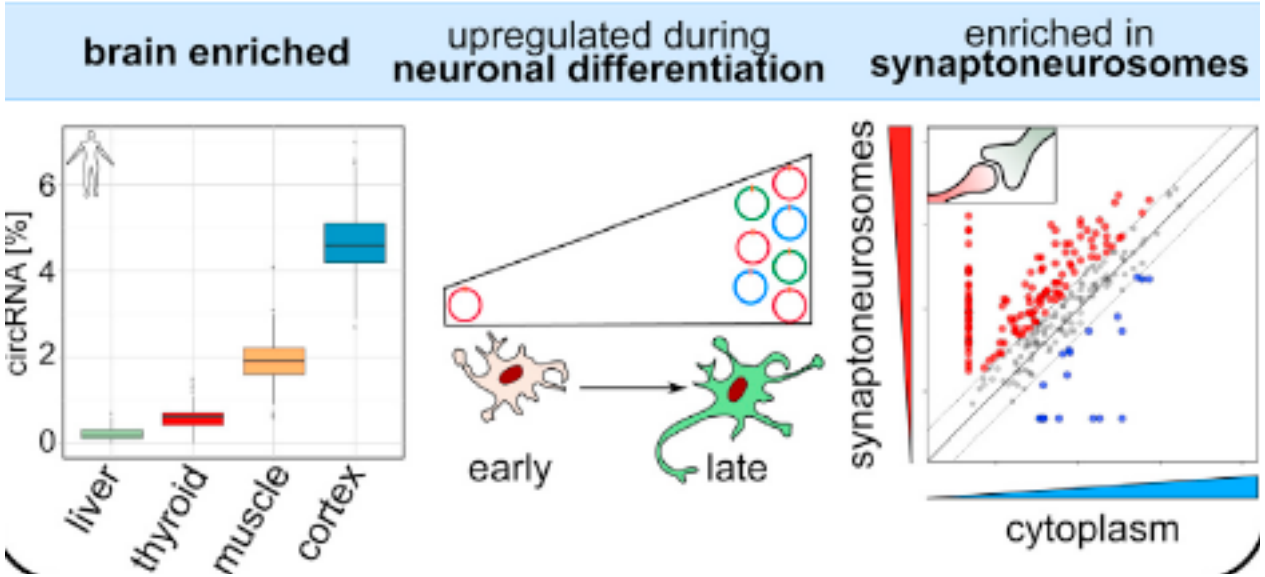
ID	Duplex structure	Position	Score	MFE
1	miRNA 3' agGUAGUAGUUUUGUUUACCUca 5' Target 5' gaCACCACCATAA-AAATGGAat 3'	133 - 154	148.00	-10.60
2	miRNA 3' agguagUAGUU---UUGUUUACCUca 5' Target 5' gtttaaATAAATTCAGCAAATGGAta 3'	1624 - 1649	141.00	-9.20
3	miRNA 3' aggUAGUA---GUUU--------UGU-UUACCUCa 5' Target 5' gaaATCATTCACAAACTTTTGGTATATGATGGAGa 3'	873 - 907	138.00	-10.90

network





circRNAs are highly enriched in the mammalian brain, with specific and dynamic expression during neuronal differentiation, often independent of linear transcripts. Brain-expressed circRNAs are often conserved in expression and display elevated sequence conservation.



- circRNAs are highly abundant in the mammalian brain and enriched in synaptoneurosomes
- circRNAs are upregulated during neuronal differentiation
- Many circRNAs show dynamic expression, independent of linear transcript dynamics
- Neuronal circRNAs are significantly conserved in expression and sequence

Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed

Rybak-Wolf et al., 2015, Molecular Cell 58, 870–885
June 4, 2015 ©2015 Elsevier Inc.
http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.027

Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder

Qi Chen,[1,5*]† Menghong Yan,2† Zhonghong Cao,1[,5]† Xin Li,[1]† Yunfang Zhang,[1,5]† Junchao Shi,[1,5]† Gui-hai Feng,[1] Hongying Peng,[1,4] Xudong Zhang,[1,5] Ying Zhang,[1] Jingjing Qian,[1,5] Enkui Duan,[1*] Qiwei Zhai,[2*] Qi Zhou[1*]

sncRNAs trasferiti da ratti maschi sottoposti a dieta con alto contenuto di grassi, tramite iniezioni di sperma, in embrioni derivati da ratti con dieta bilanciata hanno causato sindrome metabolica nella prole allevata con dieta bilanciata

22 January 2016 *SCIENCE*

Published in final edited form as:
Nat Neurosci. 2014 May ; 17(5): 667–669. doi:10.1038/nn.3695.

Europe PMC Funders Aut

Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice

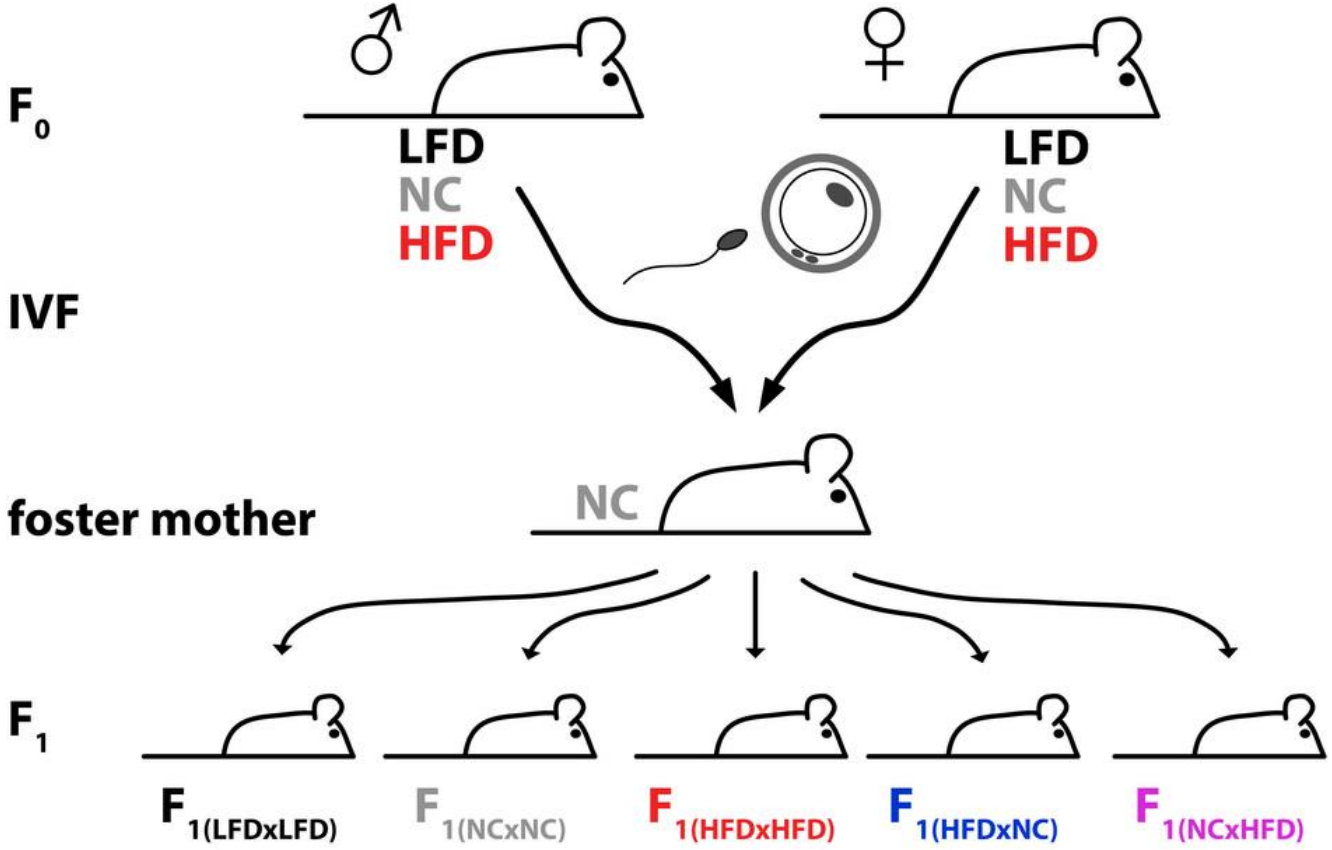
Katharina Gapp[1], **Ali Jawaid**[1], **Peter Sarkies**[2], **Johannes Bohacek**[1], **Pawel Pelczar**[3], **Julien Prados**[4,$], **Laurent Farinelli**[4], **Eric Miska**[2], and **Isabelle M. Mansuy**[1,*]

[1]Brain Research Institute, Neuroscience Center Zürich, University of Zürich and Swiss Federal Institute of Technology, Winterthurerstrasse 190, Zürich, CH-8057, Switzerland [2]Gurdon Institute,

NATURE GENETICS VOLUME 48 | NUMBER 5 | MAY 2016

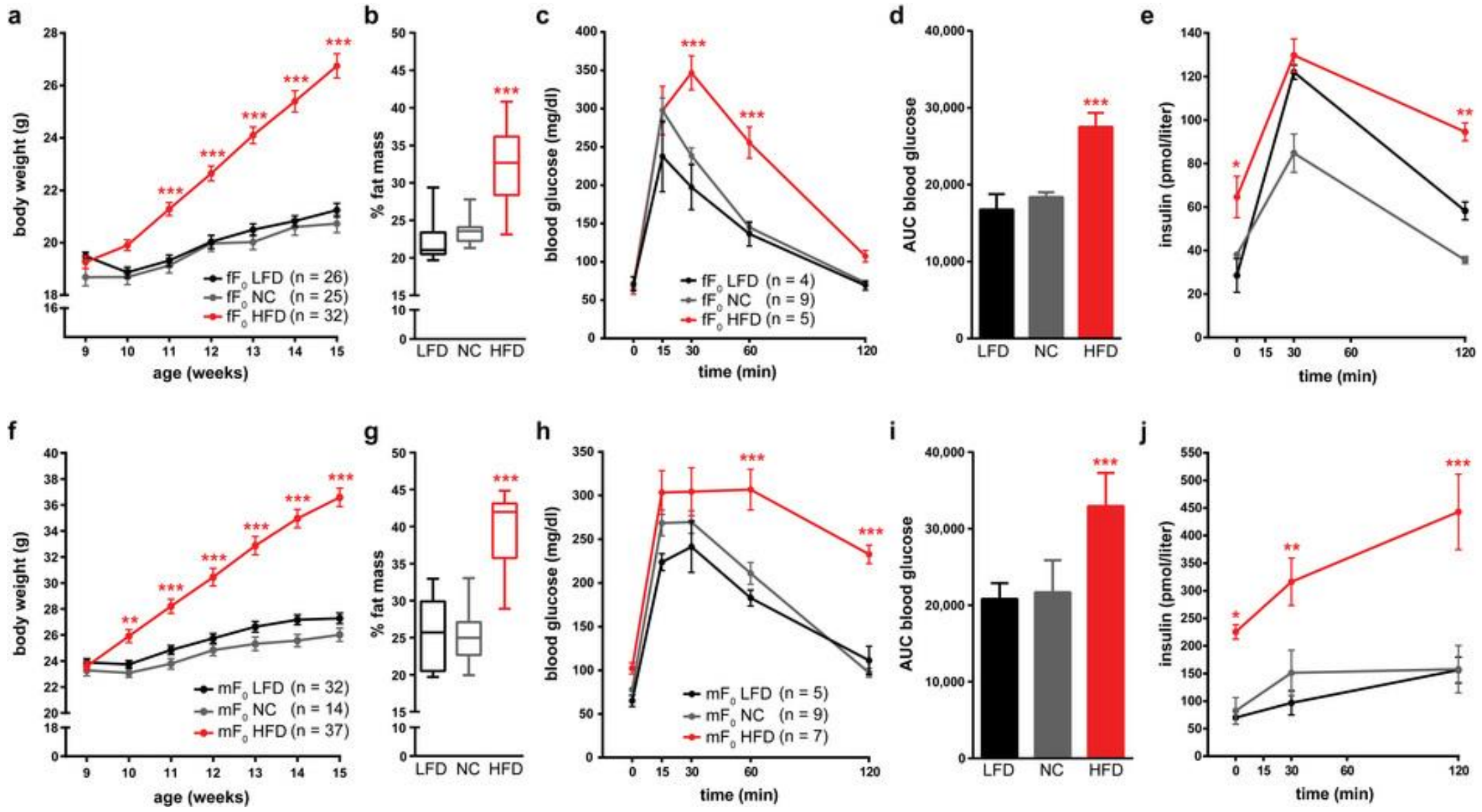
Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance

Peter Huypens[1–3], Steffen Sass[4], Moya Wu[1,2], Daniela Dyckhoff[1–3], Matthias Tschöp[3,5,6], Fabian Theis[4,7], Susan Marschall[1,2], Martin Hrabě de Angelis[1–3,8,9] & Johannes Beckers[1–3,8,9]



HFD: dieta a d alto contenuto di grassi
LFD: controllo (dieta basso contenuto)
NC: dieta normale
F1 (fecondazione in vitro)

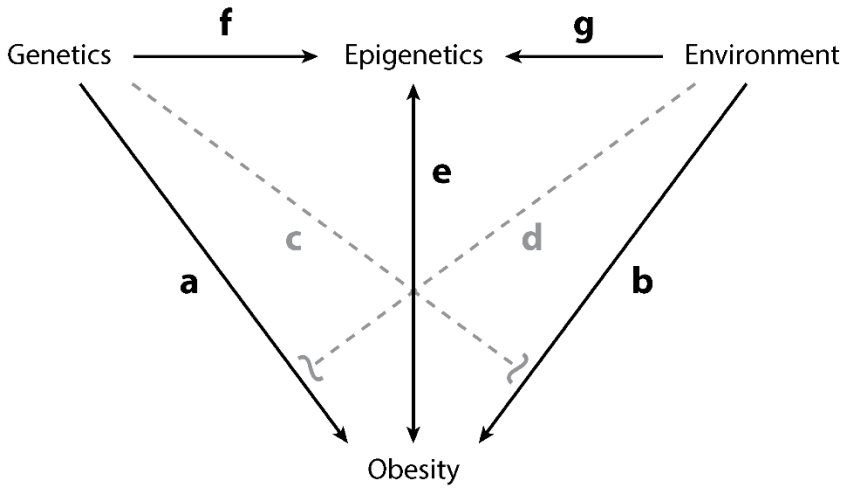
Two-cell embryos were transferred into healthy CD-1 foster mothers that were maintained on an NC diet. All offspring (F_1) were weaned and kept on an NC diet until 9 weeks of age. At 9 weeks of age, all F_1 offspring were placed on an HFD diet until 15 weeks of age. This experiment was replicated at least three times for each F_1 cohort, using sperm and oocytes from independent donors. Parental diets (father × mother) are abbreviated in parentheses, and color codes are consistent throughout the figures


a
body weight (g)
age (weeks)
fF0 LFD (n = 26)
fF0 NC (n = 25)
fF0 HFD (n = 32)
b
% fat mass
LFD NC HFD
c
blood glucose (mg/dl)
time (min)
fF0 LFD (n = 4)
fF0 NC (n = 9)
fF0 HFD (n = 5)
d
AUC blood glucose
LFD NC HFD
e
insulin (pmol/liter)
time (min)
f
body weight (g)
age (weeks)
mF0 LFD (n = 32)
mF0 NC (n = 14)
mF0 HFD (n = 37)
g
% fat mass
LFD NC HFD
h
blood glucose (mg/dl)
time (min)
mF0 LFD (n = 5)
mF0 NC (n = 9)
mF0 HFD (n = 7)
i
AUC blood glucose
LFD NC HFD
j
insulin (pmol/liter)
time (min)

Epigenetic Mechanisms Affecting Regulation of Energy Balance: Many Questions, Few Answers

Robert A. Waterland

Departments of Pediatrics and Molecular & Human Genetics, Baylor College of Medicine, USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas 77030;
email: waterland@bcm.edu



Waterland RA. 2014.
Annu. Rev. Nutr. 34:337–55

Annual Reviews

Figure 1 Conceptual framework linking genetics, environment, epigenetics, and obesity. In addition to the direct pathways and interactions by which interindividual genetic variation and environment affect risk of obesity (pathways *a*, *b*, *c*, and *d*), interindividual epigenetic variation can also affect obesity risk (pathway *e*). The strong effect of genetic variation on epigenetic mechanisms (pathway *f*) and the potential for reverse causality (pathway *e*) complicate studies attempting to demonstrate that epigenetic variation causes human obesity. Developmental programming of obesity via epigenetic mechanisms is indicated by pathway *g*-*e*. Ada

Epigenetic Mechanisms Affecting Regulation of Energy Balance: Many Questions, Few Answers

2014

Robert A. Waterland

Departments of Pediatrics and Molecular & Human Genetics, Baylor College of Medicine, USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas 77030;
email: waterland@bcm.edu

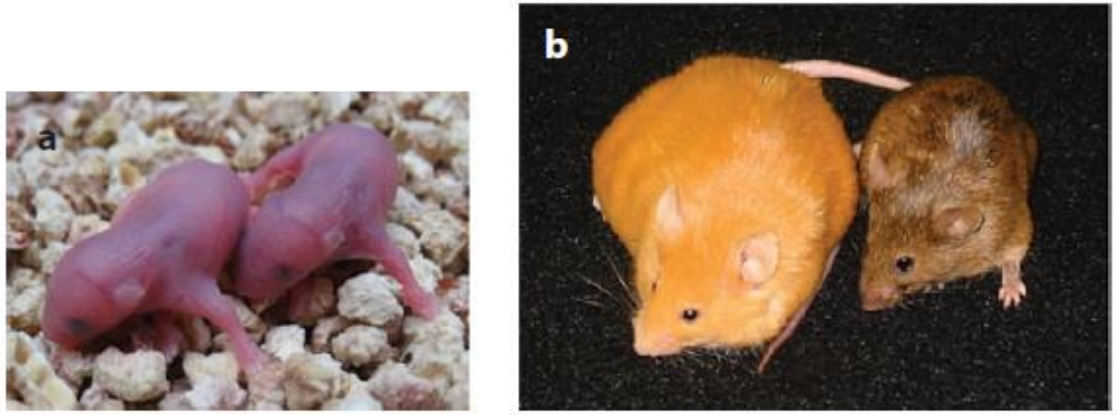


Figure 2

The agouti viable yellow (A^{vy}) mouse as a paradigm for minimally invasive prospective detection of obesity-promoting epigenetic dysregulation. Genetically identical A^{vy}/a sisters appear indistinguishable at birth (*a*), but by adulthood (*b*) manifest the effects of differential epigenetic regulation at the A^{vy} metastable epiallele. (Figure 2*b* is adapted from Reference 97 with permission.)

Già in utero si può verificare una riprogrammazione del bilancio energetico derivante dall'esposizione a peculiari fattori ambientali, con conseguenti modificazioni epigenetiche che possono colpire il potenziale adipogenetico della prole (Waterland, 2014). Tobi et al., hanno, infatti, dimostrato che **l'esposizione prenatale di feti umani a carestia, è in grado di determinare alterazione della metilazione del DNA**, con conseguenti **modificazioni epigenetiche** che persistono per l'intera esistenza e che predispongono ad obesità e ad aumentato rischio metabolico e cardiovascolare nel corso della vita (Tobi et al., 2014).

Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes[1,2]

2013

J. Alfredo Martínez,[3,4]* Fermín I. Milagro,[3,4] Kate J. Claycombe,[5] and Kevin L. Schalinske[6]

[3]Department of Nutrition, Food Science and Physiology, University of Navarra, Pamplona, Spain; [4]CIBERobn, Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain; [5]USDA-Agricultural Research Service, Grand Forks Human Nutrition Research Center, Grand Forks, ND; and [6]Department of Food Science and Human Nutrition, Iowa State University, Ames, IA

È stato evidenziato che la sottonutrizione in utero innesca una regolazione epigenetica per assicurare la sopravvivenza del figlio in un ambiente povero: i figli diventano obesi ed hanno attivato IGF-2 particolarmente se hanno una dieta ricca (Bol et al., Obesity 2008)

L'acetilazione dell'istone 4 (H4) causa un incremento di IGF-*2*

Metilazione dell DNA, Modificazioni degli istoni, rimodellamento della cromatina
Nel periodo prenatale, perinatale, primi anni di vita
Qual è la dieta corretta?

NECESSARIA UNA MAGGIORE CONOSCENZA DELL' EPIGENETICA NUTRIZIONALE

Trovare nuove strategie terapeutiiche che possano modificare il pattern di metilazione del DNA

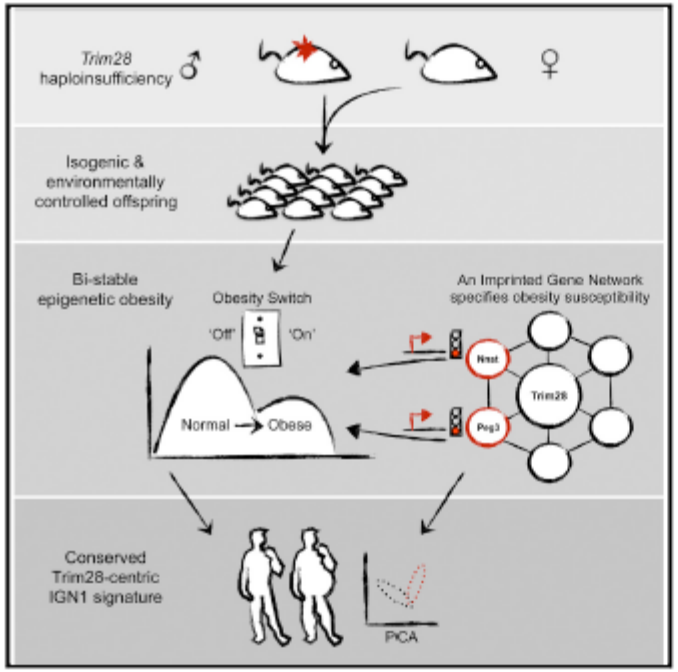
TABLE 2 Examples of metabolic processes related to obesity and type 2 diabetes that are regulated by genes whose expression is controlled by epigenetic mechanisms

Metabolic process	Gene symbol	Common gene name	Epigenetic mechanism	Reference
Adipogenesis	*CEBPA*	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) α	Histone acetylation and methylation	(24)
	PPARA	Peroxisome proliferator-activated receptor α	DNA methylation	(25)
Appetite regulation	*LEP*	Leptin	DNA methylation	(26)
	MC4R	Melanocortin 4 receptor	DNA methylation	(27)
	NPY	Neuropeptide Y	DNA methylation	(28)
	POMC	Proopiomelanocortin	DNA methylation and histone acetylation and methylation	(28)
Body weight homeostasis	*FTO*	Fat mass and obesity associated	DNA methylation	(29)
Glucose homeostasis	*ADIPOQ*	Adiponectin	DNA methylation and histone acetylation	(30)
	GLUT4	Insulin-responsive glucose transporter 4	DNA methylation and histone acetylation	(31)
	INS	Insulin	DNA methylation and histone acetylation	(32)
Hypoxia	*HIF1A*	Hypoxia inducible factor 1	DNA methylation and histone acetylation and methylation	(33)
Inflammation	*IFNG*	Interferon γ	DNA methylation	(34)
	TNF	Tumor necrosis factor α	DNA methylation	(35)
Lipid storage	*FASN*	Fatty acid synthase	DNA methylation	(36)
Stress	*NR3C1*	Glucocorticoid receptor	Histone acetylation	(37)
Thermogenesis	*UCP1*	Uncoupling protein 1	DNA methylation	(38)

Trim28 Haploinsufficiency Triggers Bi-stable Epigenetic Obesity

CELL 2016

Graphical Abstract



Authors

Kevin Dalgaard, Kathrin Landgraf, Steffen Heyne, ..., Anthony P. Coll, Antje Körner, J. Andrew Pospisilik

Correspondence

pospisilik@ie-freiburg.mpg.de

In Brief

TRIM28 insufficiency in both mouse and human leads to polyphenism, wherein lean and obese phenotypes can arise from the identical genotypes through dysregulation of an imprinted gene network.

Topi geneticamente identici con una sola copia del gene (geni *imprinted)*

Spesso diversi nella grandezza e nel peso

Global gene expression

Dalla comparazione

Un network di geni TRIM 28 significativamente meno espressi negli animali obesi

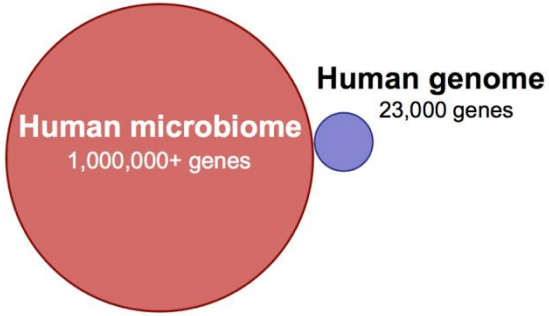
Polifenismo

Nella patogenesi dell’obesità interagiscono in maniera molto articolata e complessa diversi fattori: comportamentali, psicologici, ambientali, metabolici, neuro-immuno-endocrini

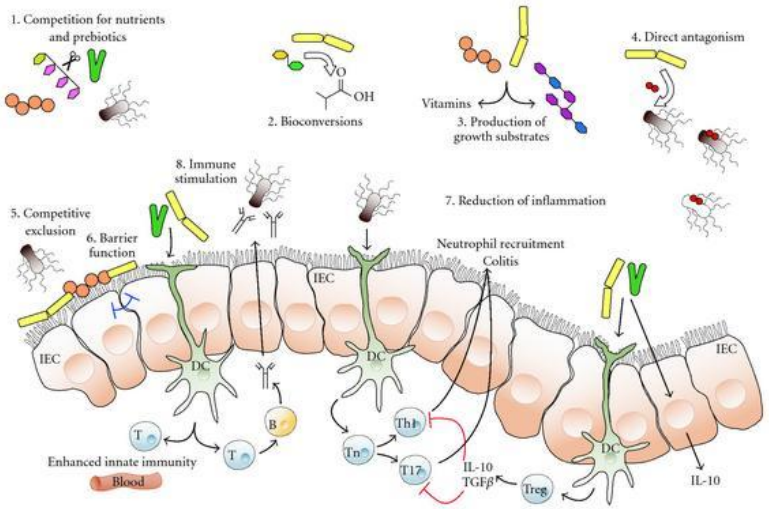
Negli ultimi anni si sta assistendo ad un incremento di studi e pubblicazioni in merito **al ruolo dei microorganismi simbionti** (Batteri, Funghi, Virus) nella insorgenza delle patologie umane

MICROBIOTA MICOBIOTA VIROMA

Disbiosi!



Fonte di segnali epigenetici!



1.Nicholson, J. K. et al. *Host-gut microbiota metabolic interactions*. Science 336, 1262–1267 (2012).
2. Kau, A. L. et al. *Human nutrition, the gut microbiome and the immune system.* Nature 474, 327–336 (2011).
3.De Filippo, C. et al. *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa*. Proc. Natl Acad.Sci. 107, 14691–14696 (2010).
4.Candela M. et al. *Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes*. Trends Microbiol. 20, 385–391 (2012)
5.Claesson, M. J. et al. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.* Nature 488, 178–184 (2012).

Microbiota Umano

Microbiota: complesse comunità di microrganismi che colonizzano l'uomo fin dalla nascita.

CONDIZIONE DI EQUILIBRIO = STATO DI SALUTE

cooperazione tra microrganismi e ospite

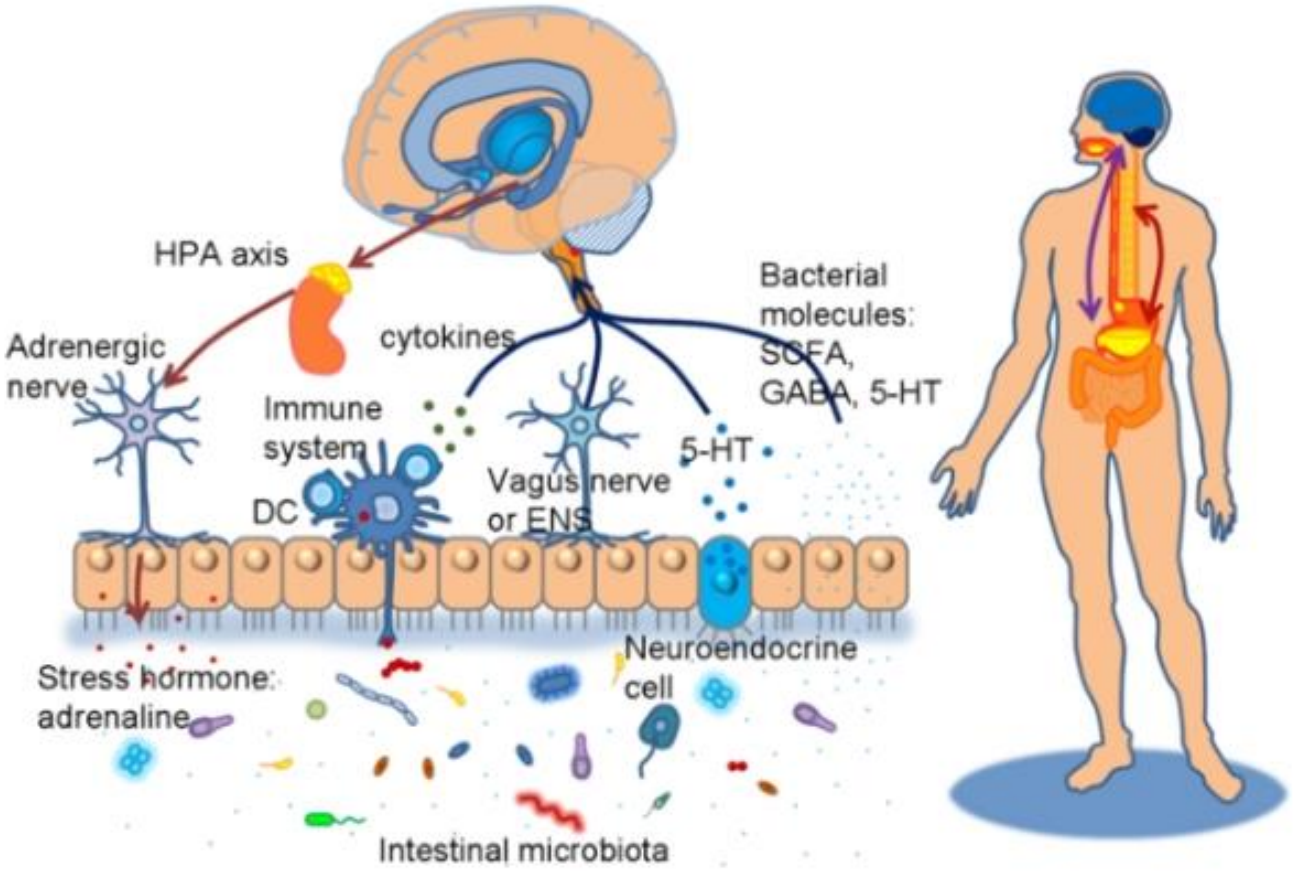
DISBIOSI: alterazione della condizione di equilibrio.

diabete, sindrome metabolica, intolleranze alimentari, obesità, IBD, IBS, Autismo……

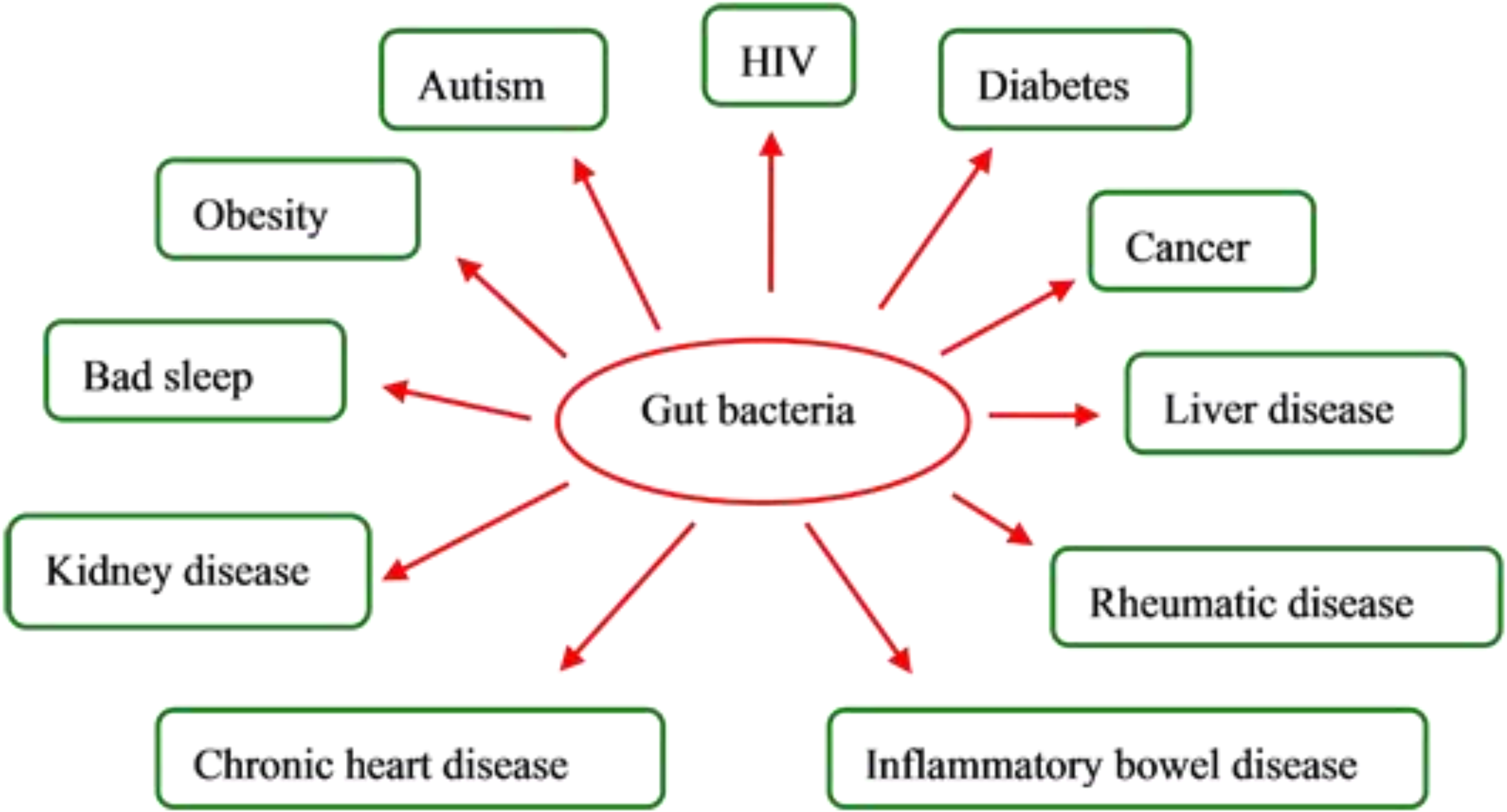
SUPERORGANISMO

Brain-Gut Axis

10^{14} batteri… Solo l'1% dei nostri geni rappresenta la quota trasmessa dai genitori, il restante 99% viene acquisito dal microbioma presente nell'ambiente



I microorganismi sono attivi protagonisti di vivaci interazioni tra il tratto gastroenterico e il sistema neuro-immuno-endocrino


Autism
HIV
Diabetes
Obesity
Cancer
Bad sleep
Gut bacteria
Liver disease
Kidney disease
Rheumatic disease
Chronic heart disease
Inflammatory bowel disease

Ci sono evidenze che indicano il malfunzionamento del gut-liver axis con iperproliferazione dei batteri del piccolo intestino, disbiosi e aumento di prmeabilità (leaky gut) come il fattore principale nello sviluppo e nella progressione della NAFLD e dell'obesità.

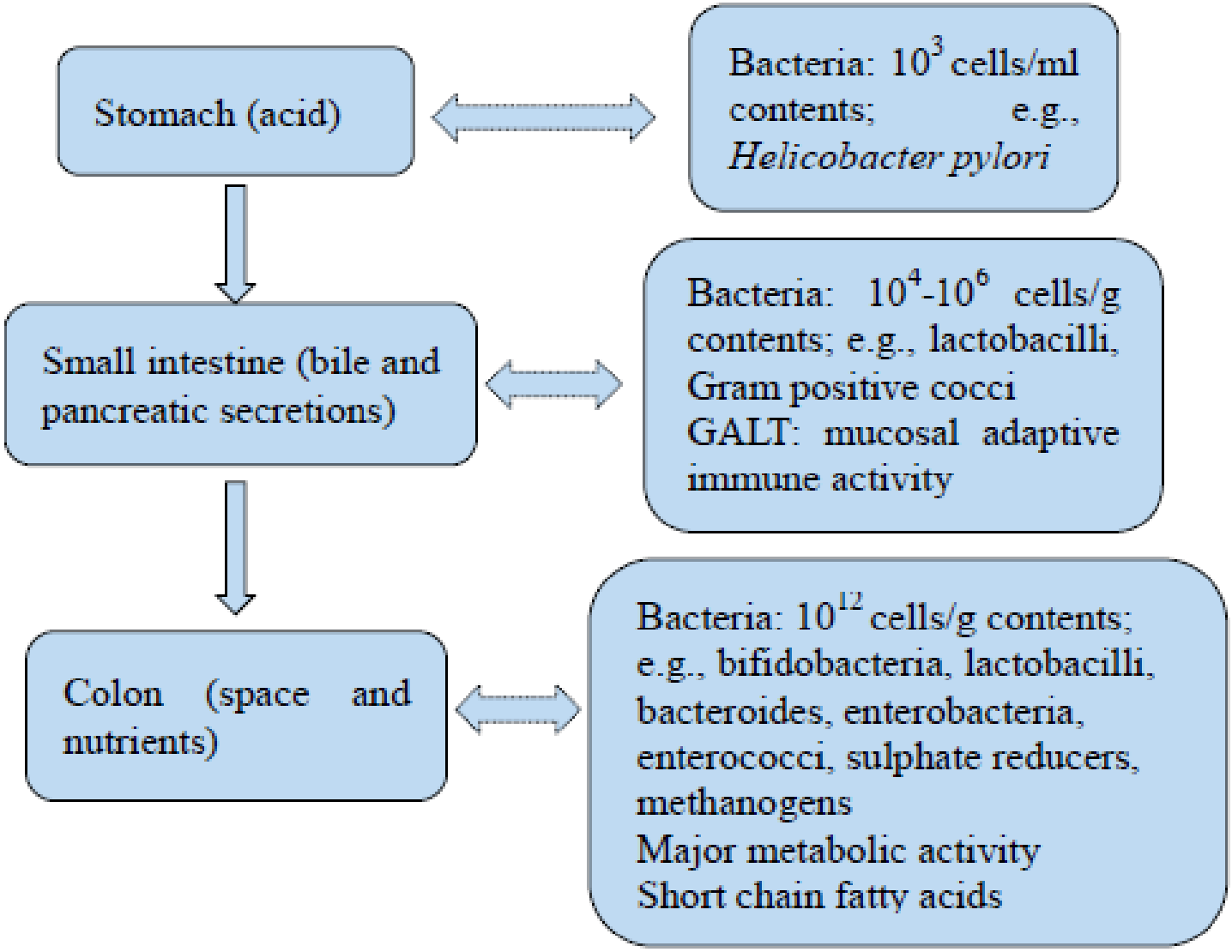
Paolella G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P (2014) Gut-liver axis and probiotics: their role in nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 20:15518–15531.

la mancata esposizione dei bambini a specie del genere Bifidobacterium o la loro eliminazione (ad es. antibioticoterapia ad ampio spettro) possono determinare uno squilibrio nella maturazione del sistema immunitario (deviazione immunologica)

Attraverso il parto naturale il figlio eredita dalla madre oltre al 50% del patrimonio genetico, il DNA mitocondriale e anche un microbiota già “istruito”. C’è poi un’interazione con il microbiota ambientale.

Il microbiota umano si costituisce subito dopo la nascita. E’ stato visto che ci sono delle differenze nella composizione del microbiota di bambini nati per via naturale o con parto cesareo.

L’equilibrio simbiontico si realizza intorno ai 4 anni di età, ma può modificarsi durante la vita.



Tle principali funzioni delmicrobiota :
metabolica (digestione, protettive (contro i patogeni), e trofiche (controllo della proliferazione e del differenziamento dell’epitelio)

Nonostante il grande numero di studi e dii pubblicazioni e nonostante siano emerse associazioni importanti con patologie e con l funzionamento del sistema immunitario è necessario sottolineare che il link tra microbiota e sistema immune è enormemente complesso e ci vorrà ancora moltissimo tempo per avere una visione chiara dei meccanismi messi in moto da queste relazioni

Applicazoni

FMT (Trapianto di Microbiota Fecale)
trattamento più innovativo del XXI sec.

Soggetti fortemente immunocompromessi sono stati riportati a condizioni di vita normale!

Utilizzare i probiotici per correggere le disbiosi

Microorganismi vivi e di origine umana (Ceppoteche disponibili)

Ci sono evidenze di migliorato benessere

NB: Solo il 30% dei batteri identificati dal punto di vista molecolare sono coltivabili!

National Institutes of Health
Office of Strategic Coordination - The Common Fund

HOME | PROGRAMS | RESEARCH FUNDING | NE

Human Microbiome Project

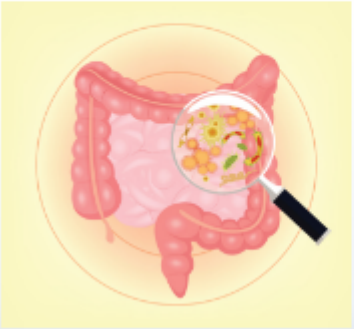
OVERVIEW | WORKING GROUP MEMBERS | FUNDING

Home » Programs » Human Microbiome Project

Program Snapshot

The Common Fund's **Human Microbiome Project (HMP)** is developing research resources to enable the study of the microbial communities that live in and on our bodies and the roles they play in human health and disease.

A Novel Approach to Gene Sequencing Reveals Hidden Depths in Microbial Diversity



Advances in DNA sequencing technologies have been a boon for modern human microbiome studies. However, until very recently, these technologies have also had an important limitation.

Obbiettivi

Biodiversità associata a condizione patologica
influenza della dieta sulla composizione microbica
Prebiotici
Probiotici
Microbioma ambientale

Progetti integrativi di fase 2:
Gravidanza e nati pretermine
Insorgenza di IBS
Insorgenza di diabete di tipo 2

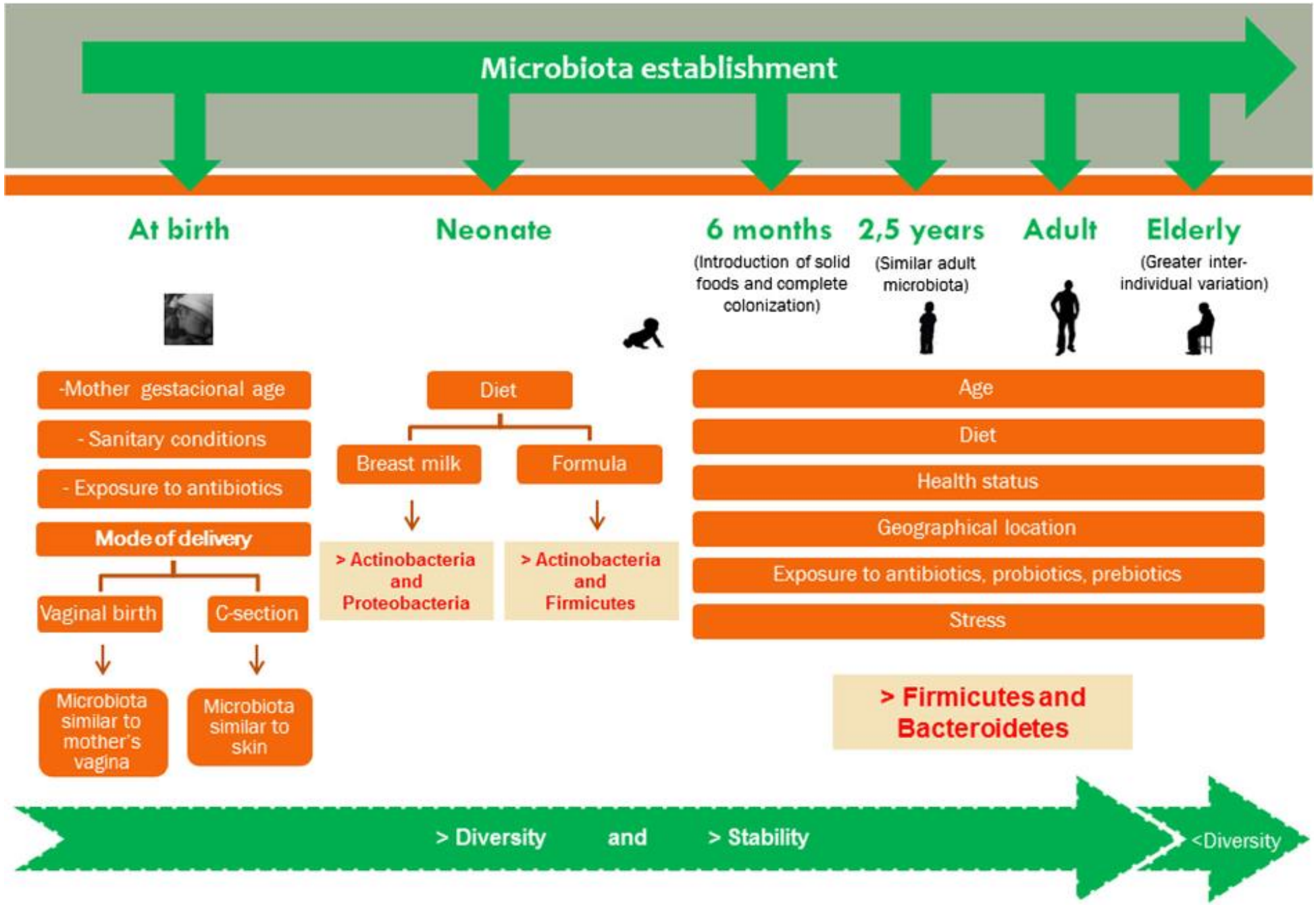
Diversi studi hanno dimostrato una relazione tra microbiota intestinale e obesità: studi effettuati sia nel topo che nell'uomo hanno evidenziato una modificazione nella composizione del microbiota intestinale nei soggetti obesi con un incremento dei Firmicutes e una riduzione dei Bacteroidetes

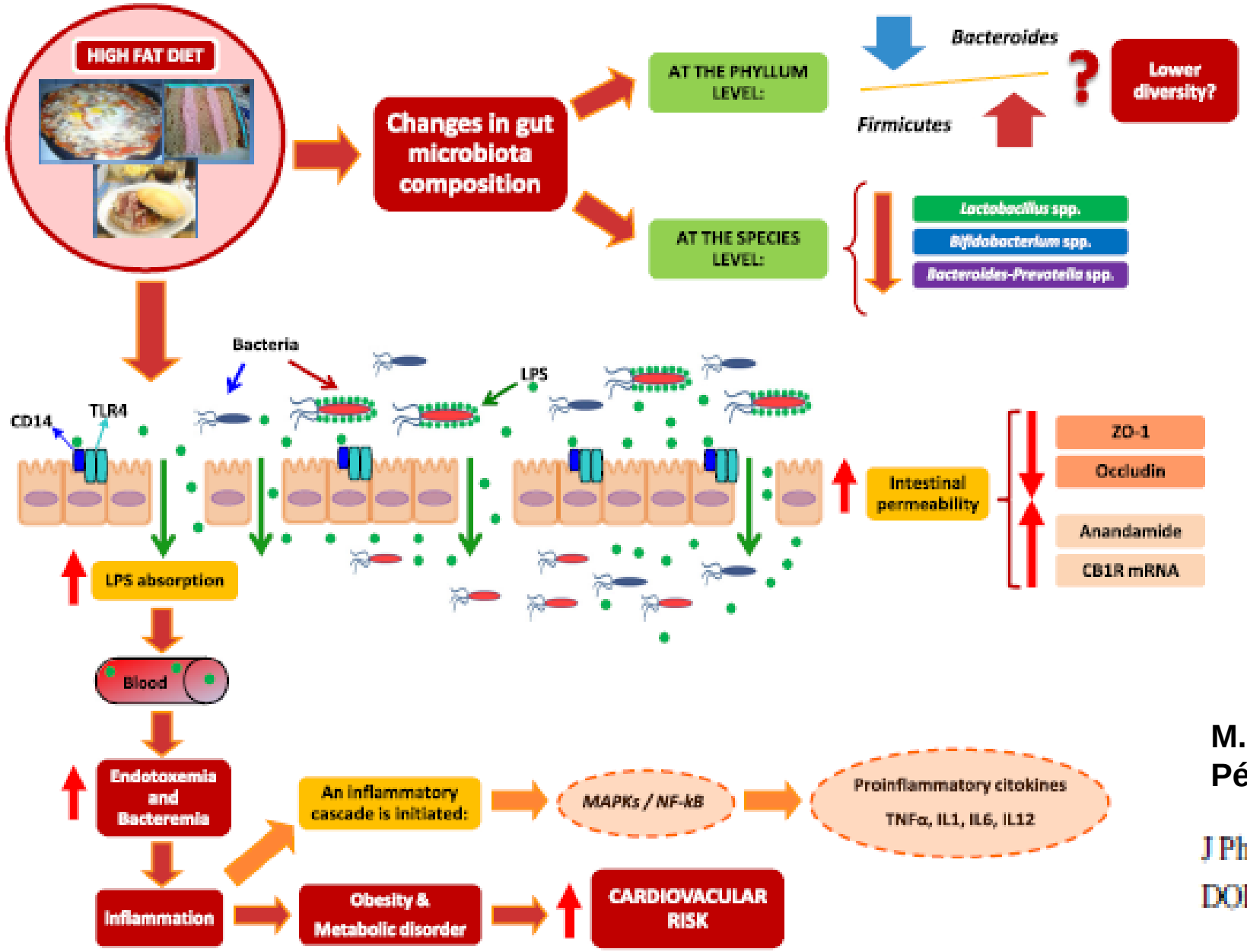
Il microbiota può incidere sull'equilibrio nutrizionale e metabolico dell'organismo modulando la capacità di estrarre energia dagli alimenti della dieta e interagendo con il metabolismo glico-lipidico. I metaboliti rilasciati dalla fermentazione di polisaccaridi complessi della dieta possono aumentare l'assorbimento di glucosio, stimolare la lipogenesi, modificare la composizione in acidi grassi del tessuto adiposo e del fegato, alterare la permeabilità della barriera mucosa intestinale, alterare la risposta immunitaria, contribuire ad uno stato di infiammazione cronica sistemica e allo stato di insulino resistenza correlato all'obesità.

Solo dopo la completa tipizzazione delle specie batteriche che colonizzano il tratto gastro-enterico e la conoscenza delle loro funzioni fisiopatologiche sarà possibile definire più accuratamente un aspetto patogenetico significativo dell'obesità e della sindrome metabolica e approntare rimedi terapeutici mirati.

STUDI SU POPOLAZIONI CHE VIVONO IN AMBIENTI ANCORA ISOLATI

cacciatori-raccoglitori, come gli Hadza, hanno una flora intestinale differente da quella delle popolazioni occidentali: è più varia, differisce fra uomini e donne, e contiene batteri in grado di demolire fibre indigeribili ed è carente di ceppi solitamente considerati anti-obesità, in relazione alle loro condizioni di vita.


Microbiota establishment
At birth
Neonate
6 months
(Introduction of solid foods and complete colonization)
2,5 years
(Similar adult microbiota)
Adult
Elderly
(Greater inter-individual variation)
-Mother gestacional age
- Sanitary conditions
- Exposure to antibiotics
Mode of delivery
Vaginal birth
C-section
Microbiota similar to mother's vagina
Microbiota similar to skin
Diet
Breast milk
Formula
> Actinobacteria and Proteobacteria
> Actinobacteria and Firmicutes
Age
Diet
Health status
Geographical location
Exposure to antibiotics, probiotics, prebiotics
Stress
> Firmicutes and Bacteroidetes
> Diversity and > Stability
<Diversity



M. J. Villanueva-Millán & P. Pérez-Matute & J. A. Oteo

J Physiol Biochem (2015) 71:509–525
DOI 10.1007/s13105-015-0390-3

Studio in vitro

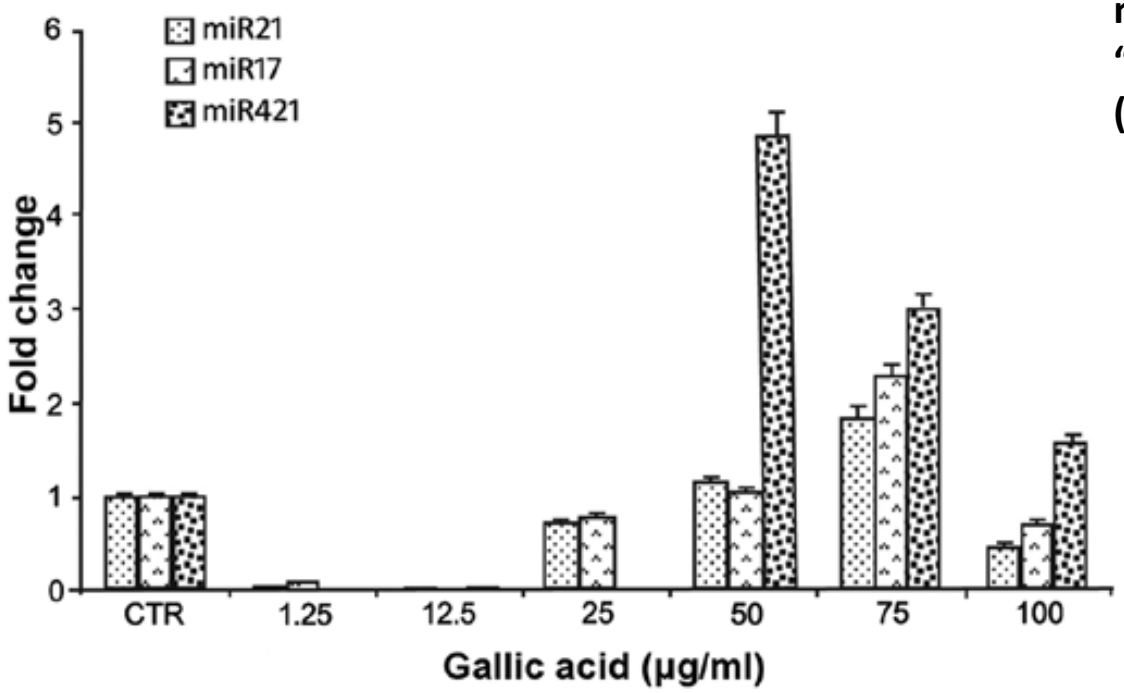
Alimenti funzionali: acido gallico

Mir-17-3p: downregolatore delle funzioni antiossidanti mitocondriali

Mir-421: downregolazione di ATM

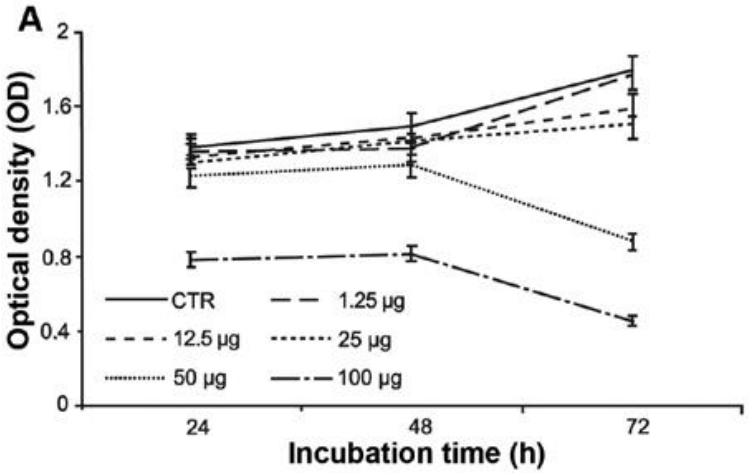
Mir-21: downregolazione di p53

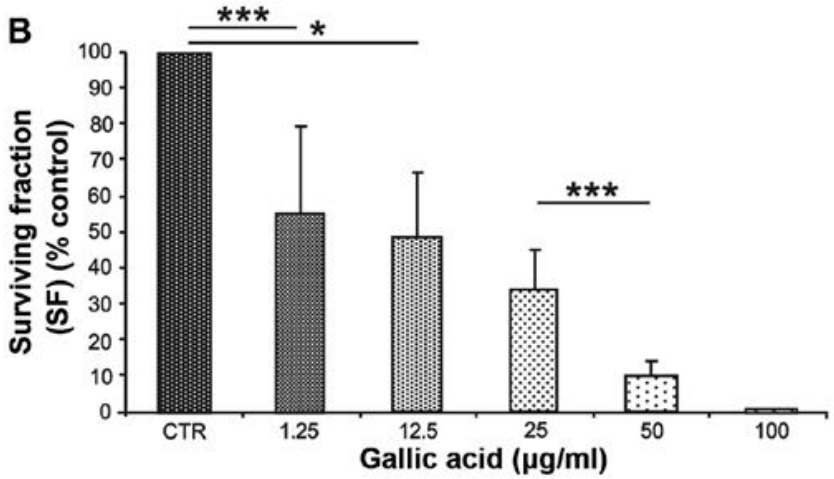
GBL



miR-17-3p: "tumor suppressor" (Carcinoma prostatico)

Modulazione dei miR!





Int J Oncol, 2015

Capire come i cambiamenti ambientali ci hanno condizionato può aiutarci a “guidare” il nostro ambiente per migliorare la salute