

Nell'epigenetica le soluzioni

Dalla sindrome del fegato grasso alla miopatia dell'Oregon

Pier Enrico ROSSI
Medico Veterinario

La cosa che accomuna la sindrome del fegato grasso, la miopatia dell'Oregon ed altre patologie emergenti è da ricercare nelle nuove scoperte scientifiche che hanno permesso di dare vita ad una nuova disciplina: l'epigenetica.

L'epigenetica è la scienza che studia i cambiamenti nell'attività dei geni che non comportano alterazioni del codice genetico. È merito dell'epigenetica aver scoperto che fattori ambientali come l'alimentazione, l'inquinamento, lo stress, le condizioni prenatali, possono influenzare i geni dell'organismo, e questo cambiamento può passare alla generazione futura.

Non si parla di cambiamenti del DNA, ma dell'attivazione o meno di determinate sequenze di geni, i quali possono rimanere "dormienti" oppure attivarsi.

Recentemente, sono state fatte accoppiare coppie di topolini affetti dal gene chiamato "agouti", il quale causa lo sviluppo di peluria gialla e obesità. Normalmente la progenie di questi topolini eredita lo stesso gene e, di conseguenza, gli stessi tratti.

Partendo da questo presupposto, è stato deciso di somministrare alle madri gravide una dieta *ad hoc*, ricca di

alimenti apportatori di gruppi metilici, collegati alle mutazioni epigenetiche. Quando i gruppi metilici si legano al DNA di un gene, infatti, si producono cambiamenti nelle caratteristiche del legame delle proteine regolatrici dei cromosomi.

Le madri alimentate in questo modo hanno ugualmente trasmesso il gene agouti ai loro topolini ma, grazie alla dieta ricca di gruppi metile, sono riuscite anche a passare una protezione chimica in grado di difendere la prole dai devastanti effetti dell'agouti.

Le madri sono tuttavia rimaste tali e quali, ma i topolini da loro partoriti non hanno presentato le loro stesse caratteristiche, sviluppando quindi il sano color marrone del pelo e il normale peso corporeo di un topo senza il gene agouti.



Foto 1. A sinistra, una femmina di topo affetta dal gene "agouti"

Nella Foto 1 sono riprese due femmine: la madre della topolina a sinistra è stata alimentata normalmente; quella della topolina a destra con dieta ricca di gruppi metilici.

Nel corpo di tutti gli esseri viventi ci sono molti tipi di cellule: quelle della cute, del sistema nervoso, delle ossa, ecc.

Queste hanno forme e dimensioni diverse. Inoltre, ogni tipo di cellula costruisce un insieme diverso e caratteristico di proteine, necessario per il suo funzionamento.

Ogni cellula, però, ha lo stesso corredo genetico scritto nel suo DNA. Come fa ogni cellula a sapere quali geni deve usare e quali invece deve ignorare?

ALIMENTAZIONE

2014



La “soluzione” per le coccidiosi.

Da tempo gli avicoltori aspettano qualcosa di nuovo nella lotta contro le coccidiosi: una nuova soluzione ad un vecchio problema.

Le aspettative sono chiare, un prodotto:

- **con ampio spettro d'azione,**
- **con efficacia rapida,**
- **con grande sicurezza,**
- **senza interferenze con lo sviluppo dell'immunità.**

Bayer oggi ha la soluzione vincente al problema delle coccidiosi.

Per saperne di più, chiedi informazioni al tuo Veterinario.



Bayer HealthCare
Animal Health



È merito dell'epigenetica aver scoperto che le informazioni contenute nel DNA non si limitano alla semplice sequenza di basi azotate che codificano il patrimonio genetico.

Le cellule sovrappongono al loro patrimonio genetico ulteriori informazioni, chiamate epigenetiche, che modificano l'espressione di alcuni geni. Questo processo avviene attraverso la metilazione delle basi del DNA e, in questo modo, viene modificato il modo in cui le informazioni vengono lette durante la trascrizione.

Nei primi minuti di vita, quando l'organismo è costituito da una sola cellula, l'informazione epigenetica è azzerata: nell'uovo fecondato tutti i gruppi metilici sono stati rimossi. In seguito, le cellule si dividono per formare l'embrione, devono differenziarsi e diventare cellule della pelle, del sistema nervoso, del tessuto osseo, ecc. A questo punto entrano in funzione alcuni enzimi, chiamati DNA metilasi, che aggiungono gruppi metile ai geni: in questo modo, ne spengono alcuni e ne attivano altri.

L'enzima DNA metilasi realizza il suo importante lavoro creando il giusto codice epigenetico dei gruppi metilici lungo il genoma.

Dopo che ogni cellula si è differenziata, il codice epigenetico deve essere mantenuto per il resto della vita dell'organismo. Quando una cellula si divide, l'informazione deve essere trasmessa alle nuove cellule e ciò avviene grazie ad un espediente: i gruppi metilici vengono quasi sempre aggiunti alle basi di citosina che appartengono alla seguente sequenza palindroma (che si legge nello stesso modo, in direzioni opposte, nei due filamenti):

---CpG---

---GpC---

In questa coppia di basi, la citosina è presente in tutte e due le catene così, in un tratto di DNA metilato, tutte e due le catene hanno un gruppo metilico. Quando il DNA viene duplicato, le due doppie eliche figlie sono composte da una catena vecchia, perfettamente metilata, e da una nuova non metilata.

L'enzima DNA metilasi, ha il compito di cercare la sequenza CpG che è metilata su una sola delle due catene, e metila anche l'altra catena.

Epigenetica e alimentazione

Gli aminoacidi essenziali sono quegli aminoacidi che un organismo vertebrato non è in grado di sintetizzare da solo in quantità sufficiente, ma che deve assumere con l'alimentazione.

La metionina è considerata essenziale.

Ultimamente le maggiori conoscenze sulle diverse reazioni biochimiche che avvengono nell'organismo hanno permesso di prendere maggiormente in considerazione l'importanza di mantenere livelli ottimali di certi composti biologici, come chiave essenziale per la prevenzione e la cura di diverse patologie.

SAM è una molecola dalle proprietà molto interessanti. SAM, che sta per *S-adenosil-metionina*, altro non è che una molecola biochimica che si trova in ogni cellula vivente. Essa viene prodotta dal fegato, è vitale per produrre e mantenere i composti neurotrasmettitori, quali la serotonina, la dopamina, la norepinefrina e la fosfatidilserina. SAM è anche considerato un composto fondamentale per la salvaguardia delle cartilagini e, inoltre, prende parte al processo di metilazione, cioè al processo di aggiungere un gruppo metile a proteine, enzimi, DNA, aminoacidi, ecc.

La metilazione è un processo cruciale per numerose funzioni biologiche, in quanto è coinvolta nell'epigenetica del DNA, nel metabolizzare i grassi, nel proteggere il sistema nervoso, nel disintossicare il fegato, ed è persino utile per inibire le infezioni virali.

Non essendo in grado l'organismo dei verte-

brati di sintetizzare gruppi metilici il requisito, affinché il processo di metilazione avvenga, poggia sulla presenza di certi nutrienti che foriscano le basi per i gruppi metile.

SAM è la molecola che fornisce la maggior parte dei gruppi metile all'organismo, ed è normalmente prodotto partendo dalla metionina alimentare interagendo con altri nutrienti quali l'acido folico, la vitamina B12, la colina. Ovviamente, come i livelli di SAM diminuiscono, di pari passo anche la metilazione si riduce e, di conseguenza, diminuisce l'abilità dell'organismo di auto-disintossicarsi, essendo la molecola SAM il principale donatore di metile ad una varietà di accettori che comprendono gli acidi nucleici, i fosfolipidi, le proteine e le ammine biologiche. SAM è anche il precursore del glutatione nel fegato ed è, infine, il maggior composto lipotropico che possiamo trovare nel fegato essendo in grado di prevenire l'accumulo di lipidi e favorirne il loro allontanamento, facilitando il trasporto degli acidi grassi dal fegato alla periferia e evitando la steatosi epatica (Fegato grasso).



Foto 2. Fegati

La presenza di steatosi epatica, accompagnata dall'accumulo di grasso, è in relazione, nella gallina ovaioia in deposizione oltre le 50 settimane, con la fragilità del guscio. Tale problema poteva essere tuttavia risolto, quando la legislazione lo permetteva, con la muta.

SAM partecipa a tre tipi di reazioni biochimiche:

- 1) La transmetilazione: processo attraverso il quale i gruppi metile $-CH_3$ sono trasferiti da una molecola all'altra.
- 2) Transulfurazione: processo biologico tramite il quale vengono creati composti solforati fisiologici, quali cisteina, clutazione, CoA, ecc.
- 3) Aminopropilazione: processo di produzione di poliamine, composti organici essenziali per lo sviluppo cellulare, in quanto stimolano la sintesi proteica, la sintesi del DNA e RNA e la divisione cellulare.
Sono composti stabilizzatori della struttura fosfolipidica delle membrane cellulari, fattori di crescita cellulare, regolatori dell'omeostasi glucidica, del Ca^{++} intracellulare, agenti anti catabolici.

Tutti questi processi metabolici non possono essere gestiti amministrando semplicemente la metionina (intanto perché necessita di altri nutrienti: enzimi, vitamine, ecc.) ma anche per il motivo che il livello di metionina viene regolato dal sistema: METIONINA-CISTEINA-OMOCISTEINA. L'omocisteina deriva dalla metabolizzazione della metionina (metionina demetilata). Le vie metaboliche dell'omocisteina che ne mantengono i livelli intracellulari entro un determinato range sono due:

- a) Via della metilazione
- b) Via della transulfurazione

Nel primo caso l'omocisteina viene convertita a metionina attraverso l'utilizzo di due enzimi: la metilene-tetraidrosfoloreduttasi e la betaina-sintetasi. Questo processo metabolico entra in funzione quando si hanno basse concentrazioni di omocisteina e metionina.

Nel secondo caso l'enzima utilizzato è la cistationina-beta-sintetasi e il risultato finale della degradazione è l'aminoacido cisteina. Questa via entra in funzione nel momento in cui le concentrazioni di omocisteina e metionina aumentano (per esempio nel periodo post prandiale).

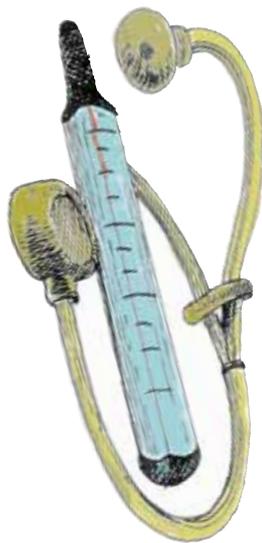
Il termine iperomocisteinemia indica una presenza eccessiva di omocisteina a livello ematico. Tra i fattori che portano a un aumento dell'omocisteina a livello ematico c'è l'aumento delle masse muscolari. L'iperomocisteinemia è responsabile di un danno a livello dell'endotelio vascolare.

Numerose ricerche condotte nel pollo e nel tacchino hanno messo in luce una diretta dipendenza fra la selezione di linee genetiche sempre più produttive per velocità di accrescimento, efficienza alimentare, sviluppo delle masse muscolari e la comparsa di alcune patologie e disfunzioni muscolari.

In questi tipi genetici è stato, infatti, accertato un aumento di incidenza di miopatie (miopatia dell'Oregon), un aumento del diametro delle fibre ed una diminuzione del grado di capillarizzazione dei tessuti. Inoltre, a livello metabolico, è stata osservata un'accentuazione del metabolismo glicolitico muscolare che ha favorito la comparsa, soprattutto in corrispondenza dei mesi estivi, di carni caratterizzati da bassi valori di pH, colorazione pallida e scarsa capacità di ritenzione idrica (WHC).

Queste carni sono state definite con il termine "PSE-LIKE" a causa delle similitudini riscontrate con le carni suine "anomale" di tipo PSE (pallide, soffici, essudative).

La scarsa capacità di ritenzione idrica è ritenuta una delle più importanti caratteristiche qualitative delle carni, in quanto direttamente correlata con le rese di lavorazione, gli attributi sensoriali e la stabilità microbiologica dei prodotti. È stata confermata da diversi autori l'esistenza di una stretta relazione tra pH muscolare, il parametro colorimetrico e la capacità di ritenzione idrica (WHC) delle carni avicole. Per



questa ragione, la misurazione strumentale del colore è stata proposta quale metodo rapido ed economico per l'individuazione di differenti classi qualitative (scure, normali, pallide) delle carni in funzione della loro capacità di ritenzione idrica, sia in termini globali, che in funzione della stagionalità (estate, autunno, inverno). Elevati valori di omocisteina ematica (essendo tossica) portano alla presenza di omocisteinuria (eliminazione di omocisteina con le urine). Se l'epigenetica ci fornisce una spiegazione scientifica dell'insorgenza di una determinata patologia, ci offre anche lo

spunto per una soluzione. Nel caso del metabolismo della metionina, essendo coinvolti tanti altri fattori (tutte le vitamine del gruppo B, enzimi, ecc..) occorre inserire in razionamento alimenti in grado, oltre che di apportare adeguate dosi di gruppi metile, anche di permettere la metilazione dell'omocisteina a metionina, insieme a fattori enzimatici in grado di liberare e modulare i diversi fattori nutrizionali favorendone un equilibrato assorbimento: (*Andropogon paniculata*, *Solanum Niger*, *Boerhaavia Diffusa*, *Alium Sativum*, *Ocium Satium*, *Artemisia Absinthium*, *Rosa Canina*, *Plantago Major*, *Tanacetum Vulgare*).

L'impiego di questi fattori alimentari, come nel caso del gene agouti, porta ad un netto ridimensionamento delle patologie in oggetto del presente lavoro. ■

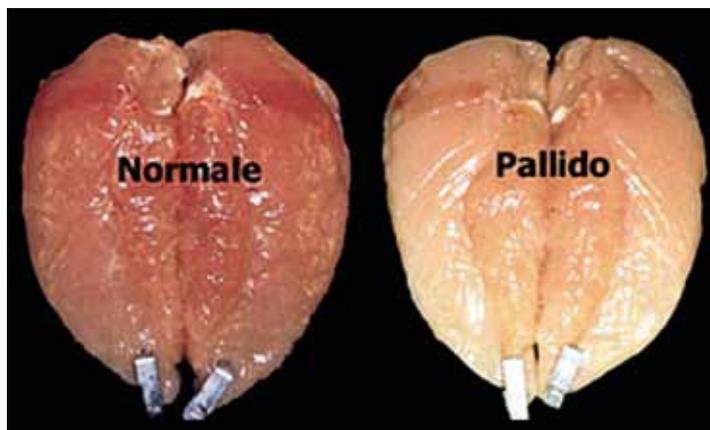


Foto 3. Colorazione petti di pollo

VICTORIA



Le macchine Victoria hanno subito fondamentali cambiamenti nei sistemi di controllo a bordo macchina, nella struttura interna e negli accessori complementari, il tutto per garantire le migliori performance di schiuse ad un basso consumo energetico e di manodopera. Tutte le macchine Victoria sono completamente automatiche e dotate di controlli elettronici ad alta precisione per i parametri d'incubazione. Inoltre sono garantite per 2 anni e fabbricate secondo tutte le norme vigenti in materia di sicurezza macchine ed operatore. Infine possono essere personalizzabili su progetto del cliente e dotate dei seguenti optional:

- *Struttura macchina in fibra di vetro*
- *Cassetti per tutte le specie di uova*
- *Struttura interna completamente estraibile (carrelli)*
- *Sistema di controllo PLC*
- *Quadro comando Touch screen*
- *Software per lo storico allarmi*
- *Sonda controllo Co²*
- *Sistema allarme macchina esterno*
- *Sistema auto-calibrazione temperatura*



Incubators since 1924

VIA BANCORA E RIMOLDI, 3 - 22070 GUANZATE (CO) - ITALY
 Tel. **39-031.352.91.22 - 031.352.91.29 - Fax **39-031.352.95.91
 victoria@victoria-srl.com - www.incubatricivictoria.com