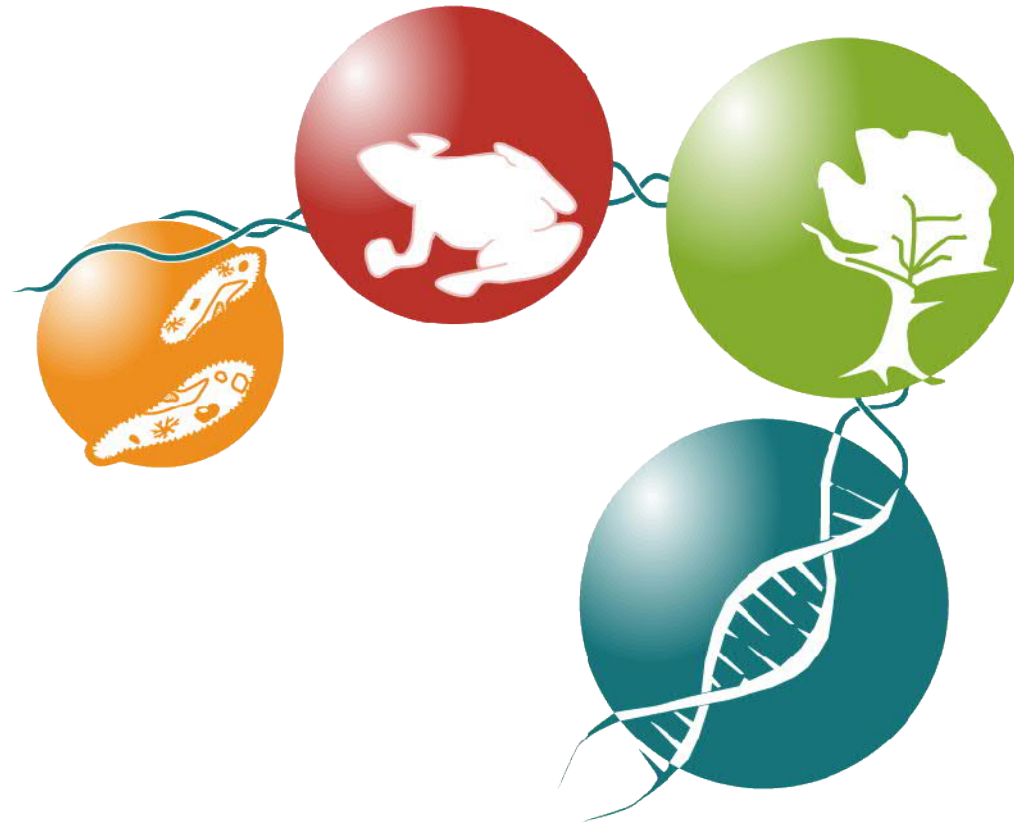


Biologia e Genetica 6



Rita Dougan 2023

L'età

Età cronologica: (data di nascita) riflette semplicemente il numero di mesi o anni che una persona ha vissuto. E' una misura inaffidabile del processo di invecchiamento.

Età biologica: a volte chiamata **età fenotipica**, fornisce una misura dello stato fisiologico e funzionale di una persona.

L'**età biologica** o **epigenetica** può essere maggiore o minore dell'**età cronologica** a causa di fattori interni ed esterni.

Fattori interni: processi fisiologici e genetica.

Fattori esterni: stile di vita, ambiente (dieta, cattive abitudini, ecologia).

Epigenetica

L'**epigenetica** si riferisce ai cambiamenti che influenzano il **fenotipo** senza alterare il genotipo.

Permette interpretazioni diverse del codice genetico, letture diverse a seconda delle condizioni.

E' lo studio delle modificazioni chimiche che influiscono su:
accensione e spegnimento dei geni
anziché sulla sequenza delle basi azotate.

Modificazione della sequenza = mutazione

Differenze tra genetica e epigenetica

Esempio: un libro.

Genetica = Il testo (i geni o le informazioni memorizzate nel DNA) sarà identico in tutte le copie distribuite al pubblico.

Epigenetica = Ogni lettore potrà interpretare la trama in modo leggermente diverso, provare emozioni diverse e attendersi sviluppi diversi man mano che affronta i vari capitoli.

DNA = orchestra



Immaginamo gli orchestrali -> geni

La bacchetta del maestro-> molecola che **accende** o **spegne** i geni

Modificazioni epigenetiche

Le **modificazioni epigenetiche** sono dovute all'**interazione** dell'**individuo** con l'**ambiente** che lo circonda, compresi per esempio i suoi stili di vita e la sua alimentazione.

Genoma e Epigenoma

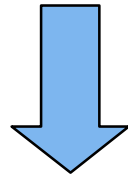
Genoma: l'insieme dei geni che compone il nostro DNA, si mantiene piuttosto costante per tutta la vita e in tutte le cellule.

Epigenoma: l'insieme dei processi chimici che consente alle istruzioni contenute nel DNA di essere lette nelle cellule giuste e al momento opportuno. Cambia nel corso della nostra esistenza ed è diverso anche tra cellula e cellula.

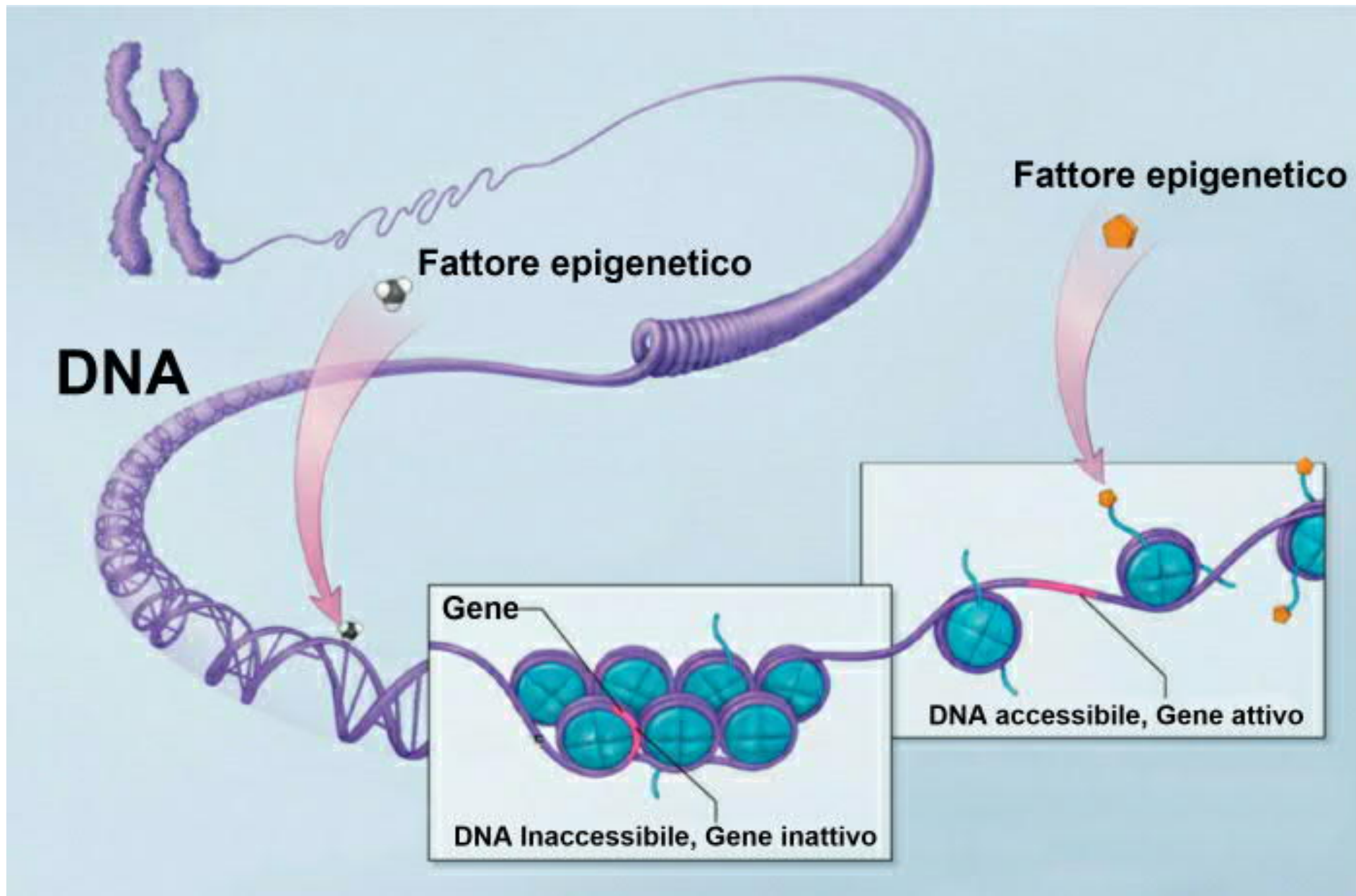
Epigenoma

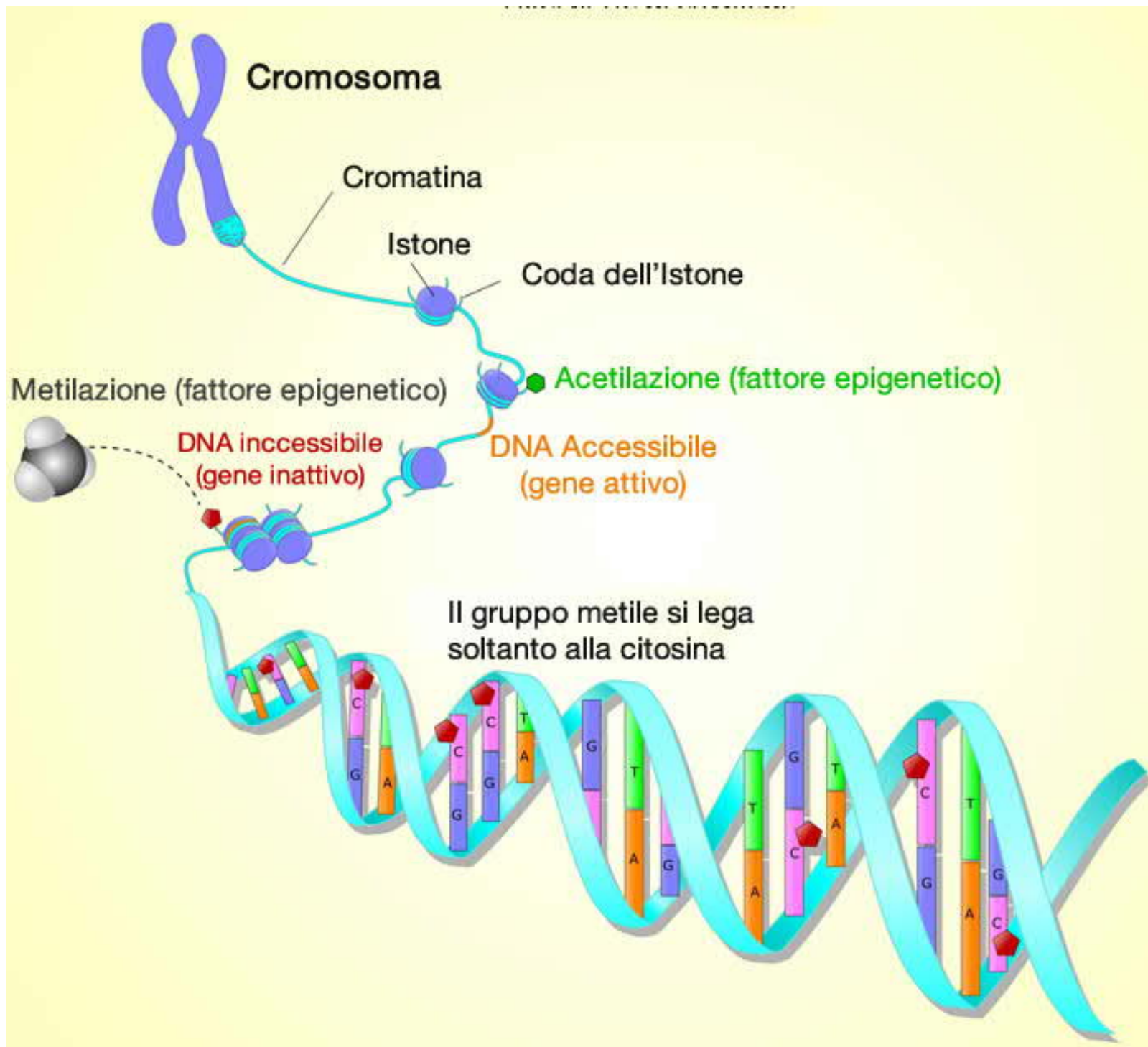
I nostri 25mila geni sono uguali in ogni cellula, ma è l'epigenoma che gestisce il loro funzionamento:

determinati meccanismi epigenetici
inattivano alcuni geni e ne attivano altri



due cellule che possiedono lo stesso identico DNA possono differenziarsi e dare origine a tipi cellulari molto diversi tra loro: neuroni, cellule epidermiche, epatociti eccetera.





Orologio biologico

L'**orologio biologico** o **epigenetico** del nostro corpo indica il processo di **invecchiamento effettivo** delle nostre cellule.

Orologio epigenetico di Horvath

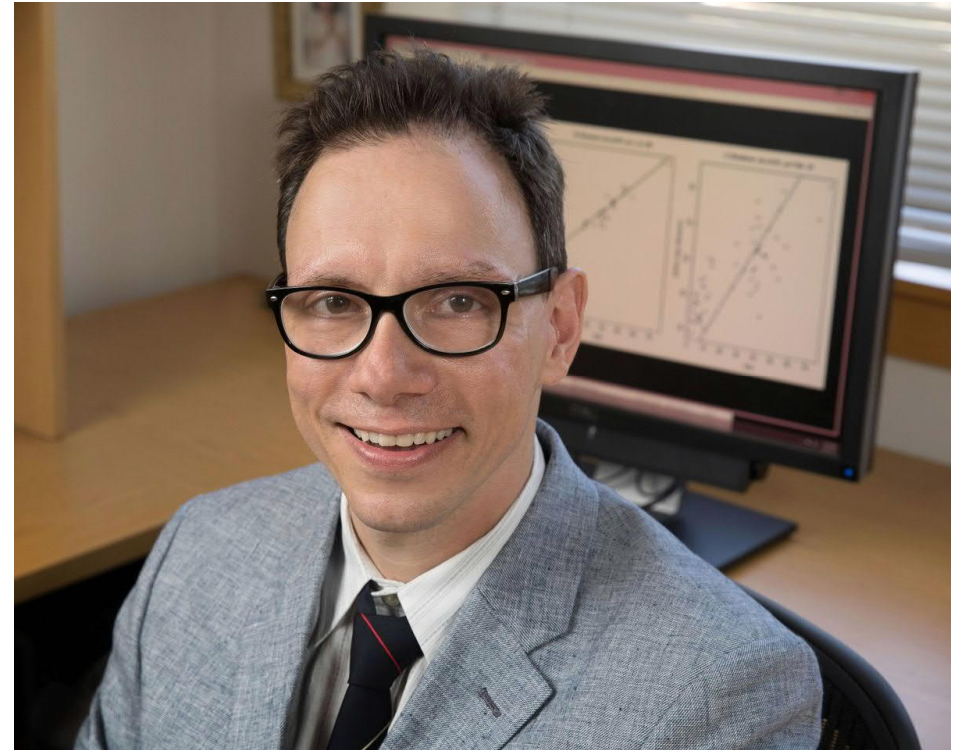
L'**orologio epigenetico** originale di **Horvath**, creato dal Dr. Stephen Horvath, predice l'età in base alla **metilazione** in 353 punti nel DNA di 51 tipi di tessuto e cellule.

Questo orologio calcola l'**età epigenetica** collegando lo **stato di metilazione del DNA** dei tessuti, che varia costantemente con l'età, con un algoritmo matematico.

L'orologio può determinare l'età epigenetica di una persona con una precisione del 96% e un errore di 4 anni.

Steve Horvath

Steve Horvath (Francoforte, 25 ottobre 1967), fa ricerca su genetica, invecchiamento e biostatistica. E' professore all'Università della California di Los Angeles.



Tessuti con età diverse

L'orologio di Horvath dimostra che molti tessuti sani hanno la stessa età del corpo, alcuni invece sono più giovani o più vecchi.

L'"età" dei tessuti malati varia enormemente, perché alcuni sono decine di anni più anziani di quelli sani di una stessa persona.

La scoperta di questo meccanismo potrebbe aiutare a mettere a punto **farmaci** per **rallentare l'invecchiamento**.

Età epigenetica e l'età cronologica

La differenza tra l'**età epigenetica (eAge)** e l'**età cronologica (chAge)** è associato a diverse condizioni:

- ad esempio, i pazienti con obesità, sindrome di Down, malattia di Huntington tendono a mostrare una maggiore accelerazione dell'età;
- il fumo è stato collegato a un'elevata accelerazione: nelle cellule delle vie aeree e nel tessuto polmonare (rispettivamente di +4,9 e +4,3 anni).

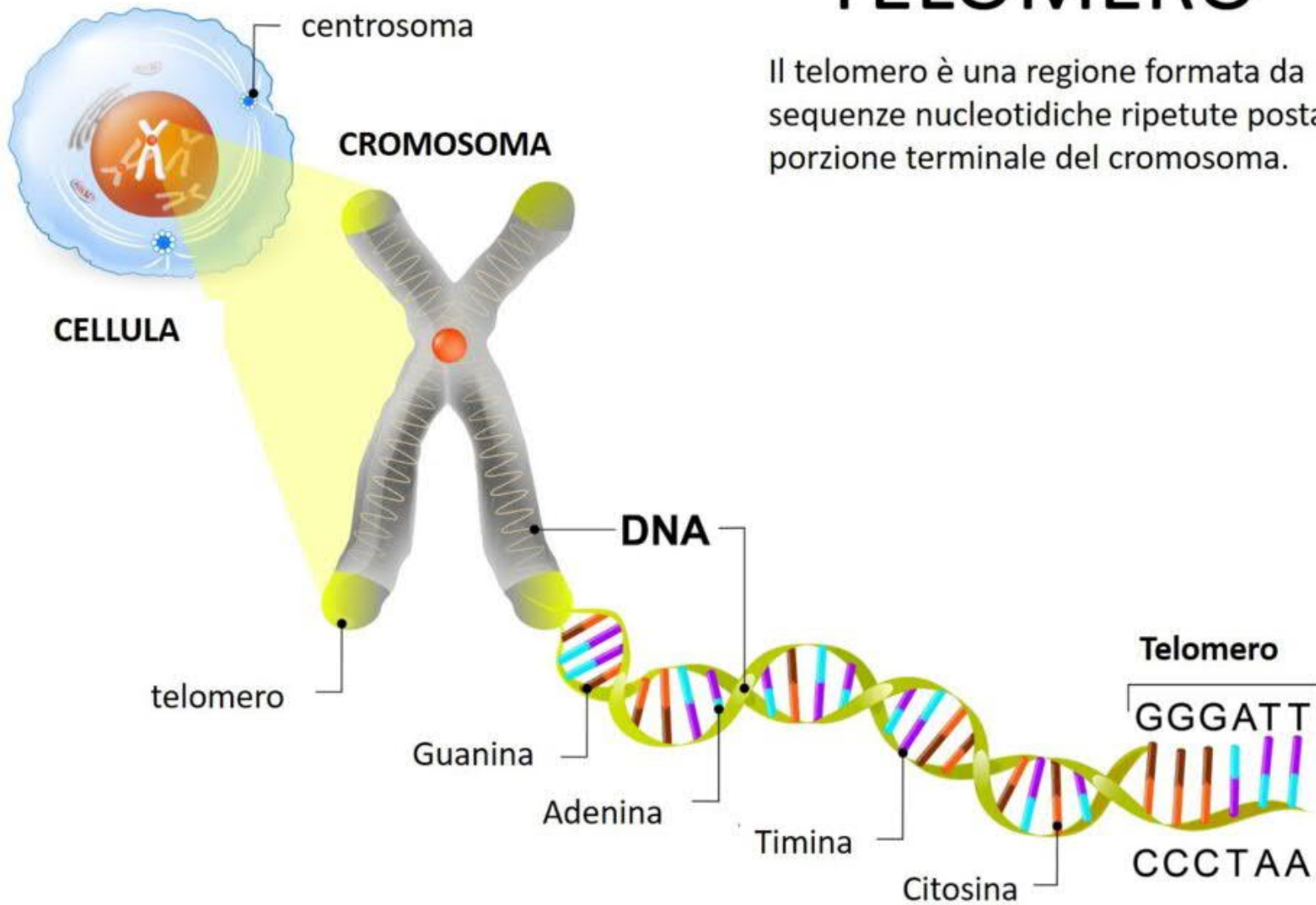
Età epigenetica e l'età cronologica

L'eAge è anche collegata alla forma fisica e cognitiva.

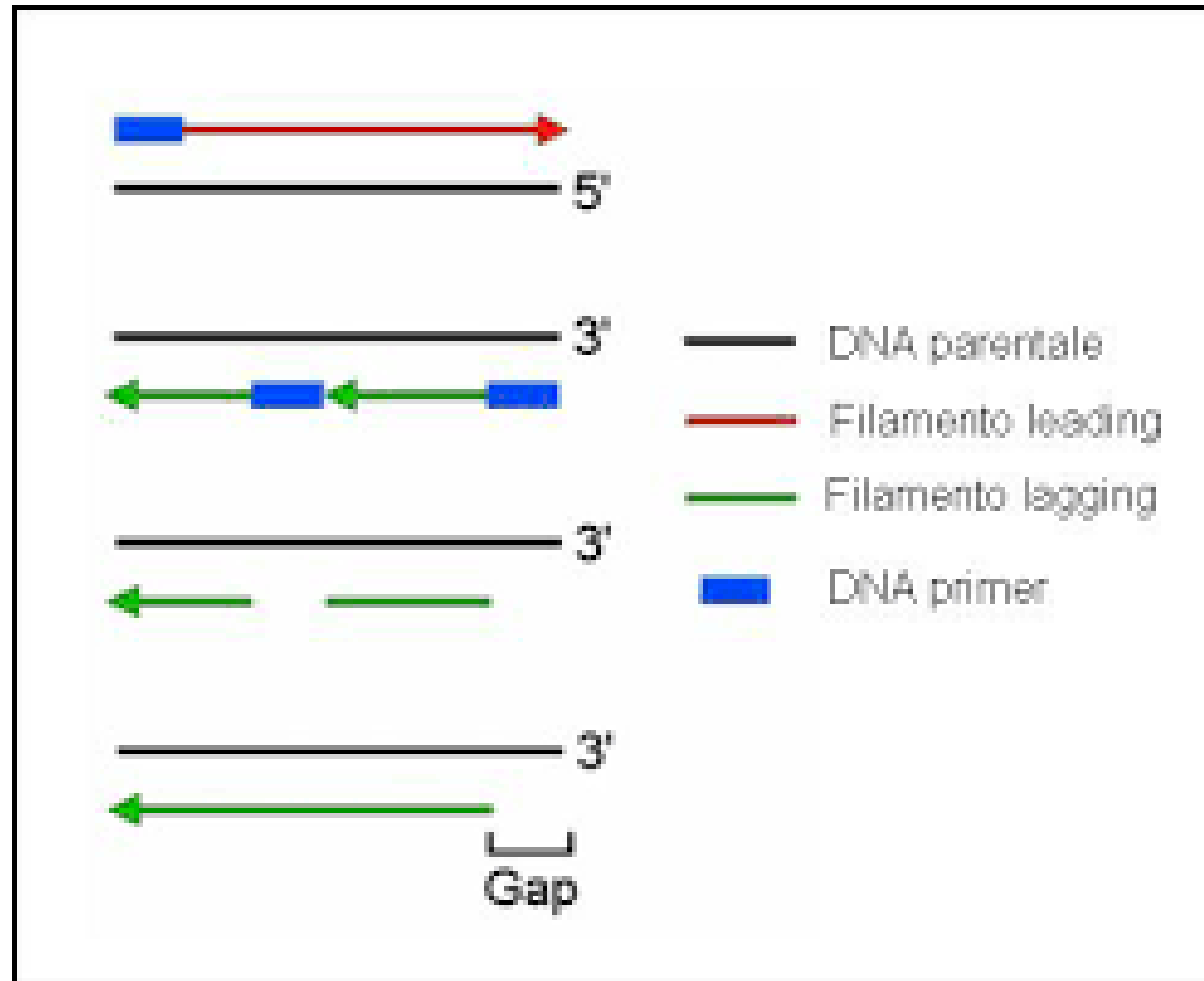
Le persone che hanno buoni valori per la vitamina D hanno una minore accelerazione eAge e telomeri leucocitari più lunghi.

TELOMERO

Il telomero è una regione formata da sequenze nucleotidiche ripetute posta nella porzione terminale del cromosoma.



Duplicazione del DNA e telomeri



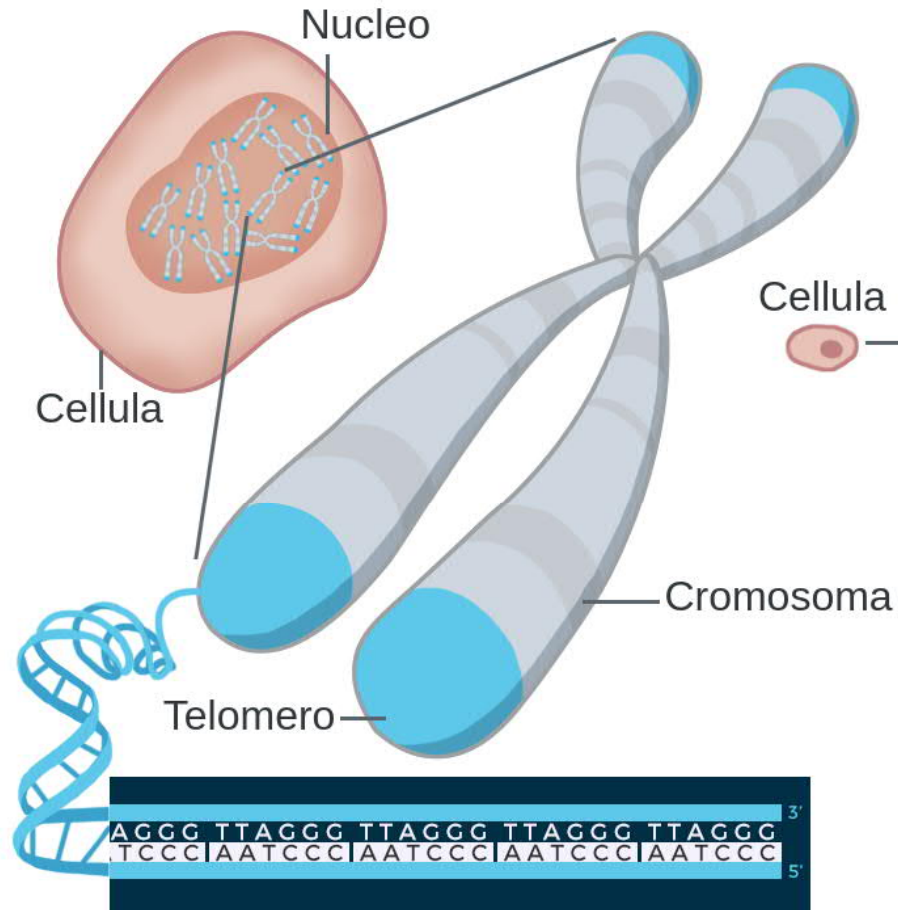
Telomeri

I cromosomi eucariotici sono molecole lineari, a doppio filamento, che terminano generalmente con un segmento, costituito da piccole sequenze nucleotidiche ripetute in tandem denominate **telomeri** (5'-TTAGGG-3' nell'uomo).

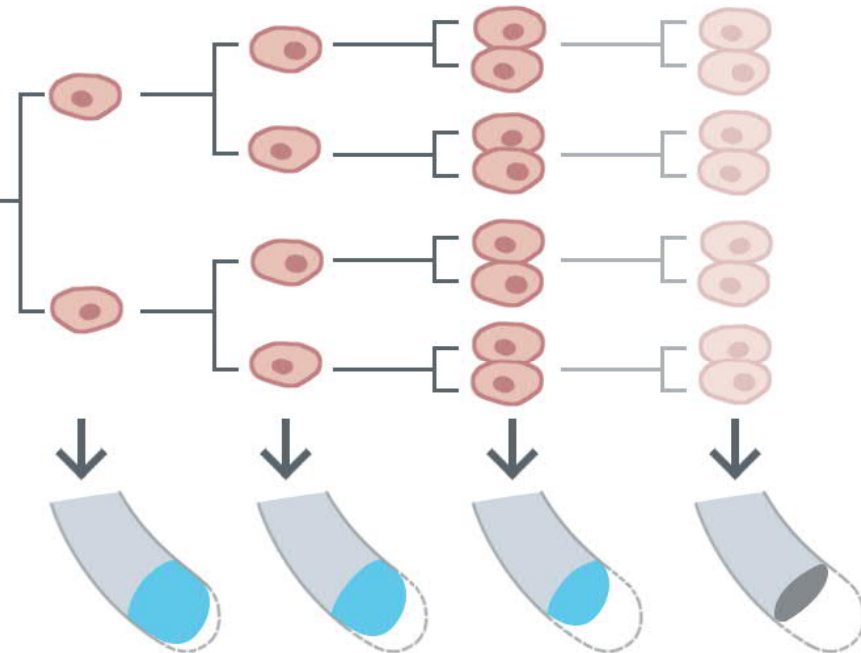
Ogni telomero ha due scopi:

- in primo luogo, protegge le regioni codificanti dei cromosomi e ne impedisce il danneggiamento;
- in secondo luogo, agisce come un orologio per l'invecchiamento che controlla il numero di repliche (note anche come divisioni) che una cellula può effettuare.

Telomeri



Man mano che la cellula (sana)
si divide col passare del tempo...



...il telomero si accorcia, fino ad arrivare al
punto di segnalare alla cellula di non
dividersi più (senescenza)

Telomeri

I telomeri variano in lunghezza da poche decine di coppie di basi, a decine di migliaia di coppie di basi e rappresentano delle regioni di **DNA non codificanti**.

Nei cromosomi umani, a ogni ciclo di duplicazione del DNA e di divisione cellulare, il DNA telomerico può perdere da 50 a 200 coppie di basi; perciò, dopo 20-30 divisioni, i cromosomi non sono più capaci di partecipare alla divisione cellulare e la cellula muore.

Telomeri e telomerasi

Alcune cellule che continuano a dividersi, come le cellule del midollo osseo rosso e le cellule produttrici dei gameti, conservano il loro DNA telomerico:

in queste cellule esiste un enzima, la **telomerasi**, che catalizza l'aggiunta della sequenza telomerica eventualmente persa .

La telomerasi contiene una sequenza di RNA che funziona da stampo per la sequenza telomerica ripetuta.

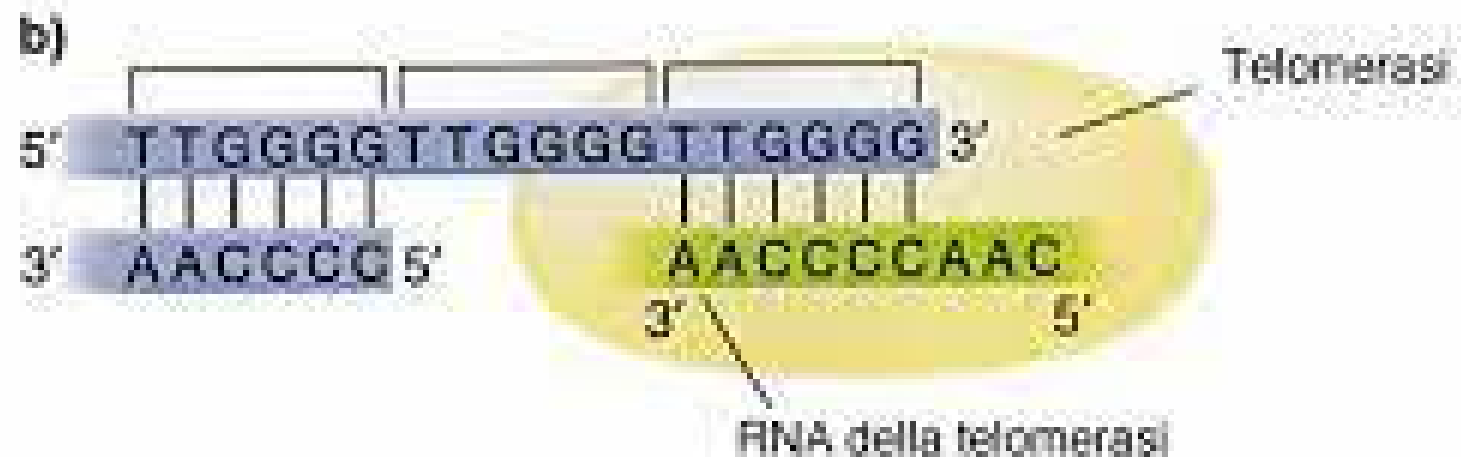
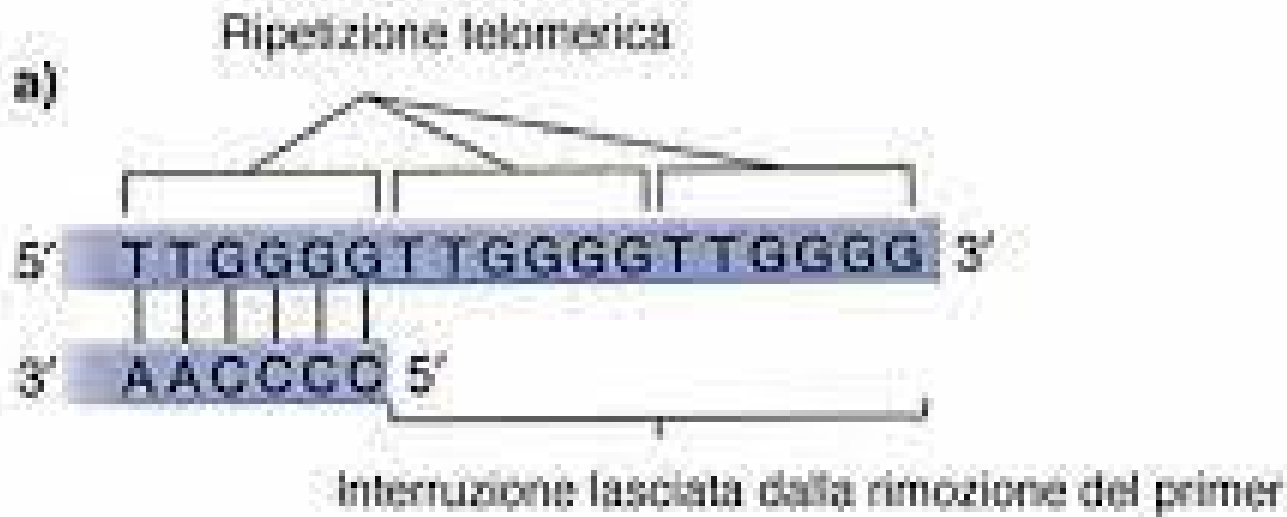
Telomerasi

In determinate condizioni patologiche, nelle quali aumenta l'attività proliferativa, come nelle neoplasie, aumenta enormemente anche l'attività telomerasica.

E' stato osservato, ad esempio, che in più dell'80 % dei tumori umani l'attività della telomerasi, risulta essere molto alta.

Quindi la telomerasi rappresenta un bersaglio promettente per i farmaci antitumorali.

Telomerasi



Telomerasi

L'interesse per la **telomerasi** è legato anche all'**invecchiamento**: infatti esiste una relazione inversa tra età e lunghezza dei telomeri.

Se a cellule umane in coltura si aggiunge un gene che esprime alti livelli di telomerasi, i telomeri di quelle cellule non si accorciano; anziché morire dopo 20-30 generazioni cellulari, le cellule diventano immortali.

Le ricerche sui telomeri e sulla telomerasi hanno portato i loro scopritori (gli statunitensi Elizabeth Blackburn, Carol Greider e Jack Szostak) a vincere il premio Nobel per la medicina nel 2009.

Telomeri e invecchiamento.

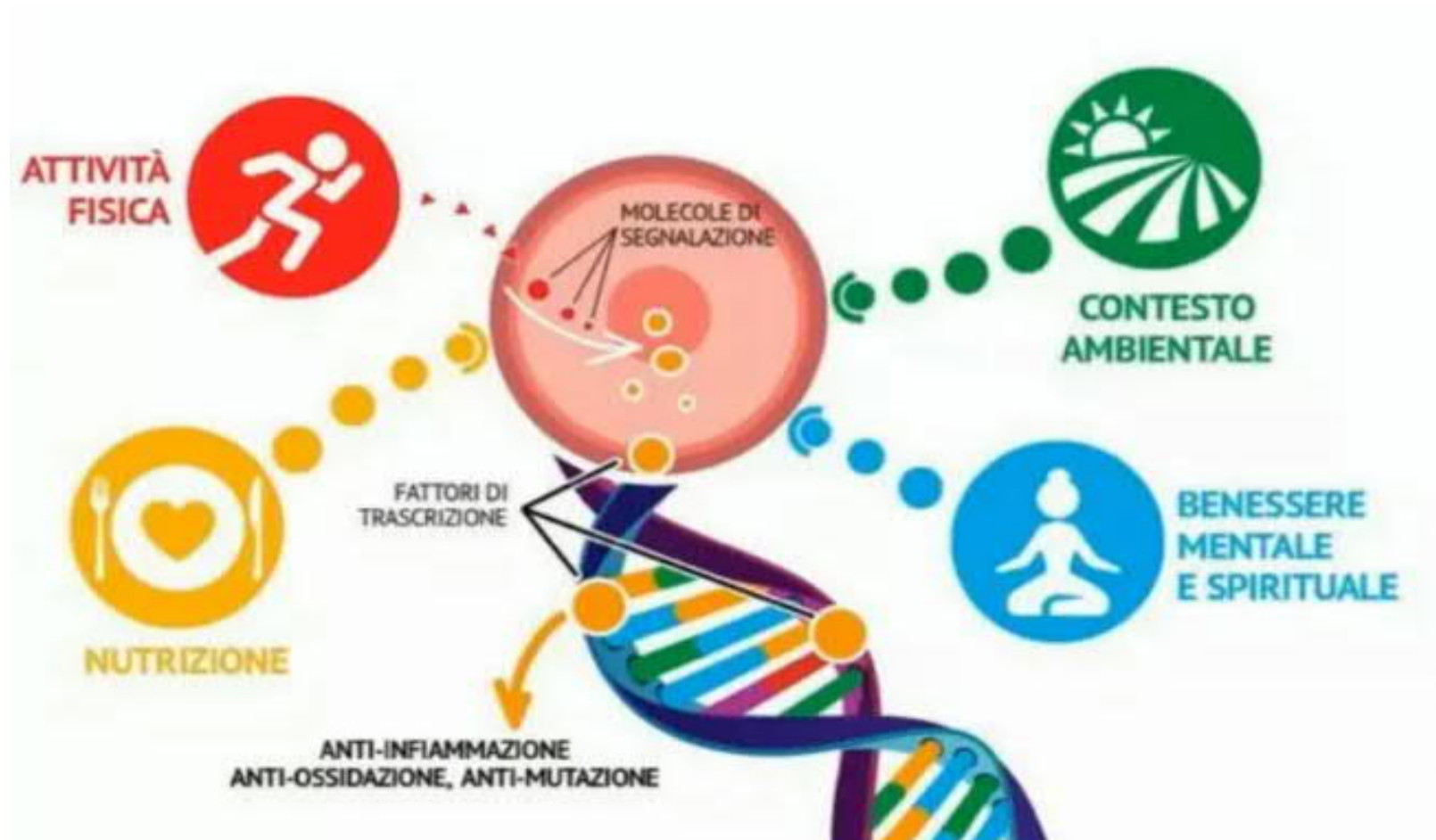
Un'altra prova a favore dell'ipotesi della correlazione esistente tra **invecchiamento** e **riduzione dell'attività telomerasica**, è stata offerta dal clamoroso caso della pecora Dolly.

Analizzando, infatti, il DNA della famosa pecora, i ricercatori scozzesi scoprirono che la lunghezza dei telomeri corrispondeva a quella attesa per l'età della cellula donatrice.

Dolly sarebbe dunque nata geneticamente "vecchia" di sei anni.

La pecora donatrice della cellula uovo aveva 6 anni.

Fattori che influiscono sull'epigenoma



Fattori che influiscono sull'epigenoma

I nostri comportamenti e le nostre scelte



incidono



sull'attivazione o sul silenziamento dei nostri geni

Inquinanti ambientali: modifiche epigenetiche a livello delle vie aeree, in particolare nel naso.

Dieta: è il fattore più studiato e conosciuto tra quelli che possono influenzare i meccanismi epigenetici di controllo dei geni.

Inquinamento atmosferico

Inquinamento atmosferico da Pm_{2,5}: una miscela di particelle solide e goccioline liquide di diametro inferiore a 2,5 micrometri che può includere polvere, sporco, fuliggine e fumo nota anche come particolato fine, è già risultato collegato al danno polmonare e a un aumentato rischio di malattie cardiache, ictus e diabete e potrebbe influenzare la regolazione epigenetica.

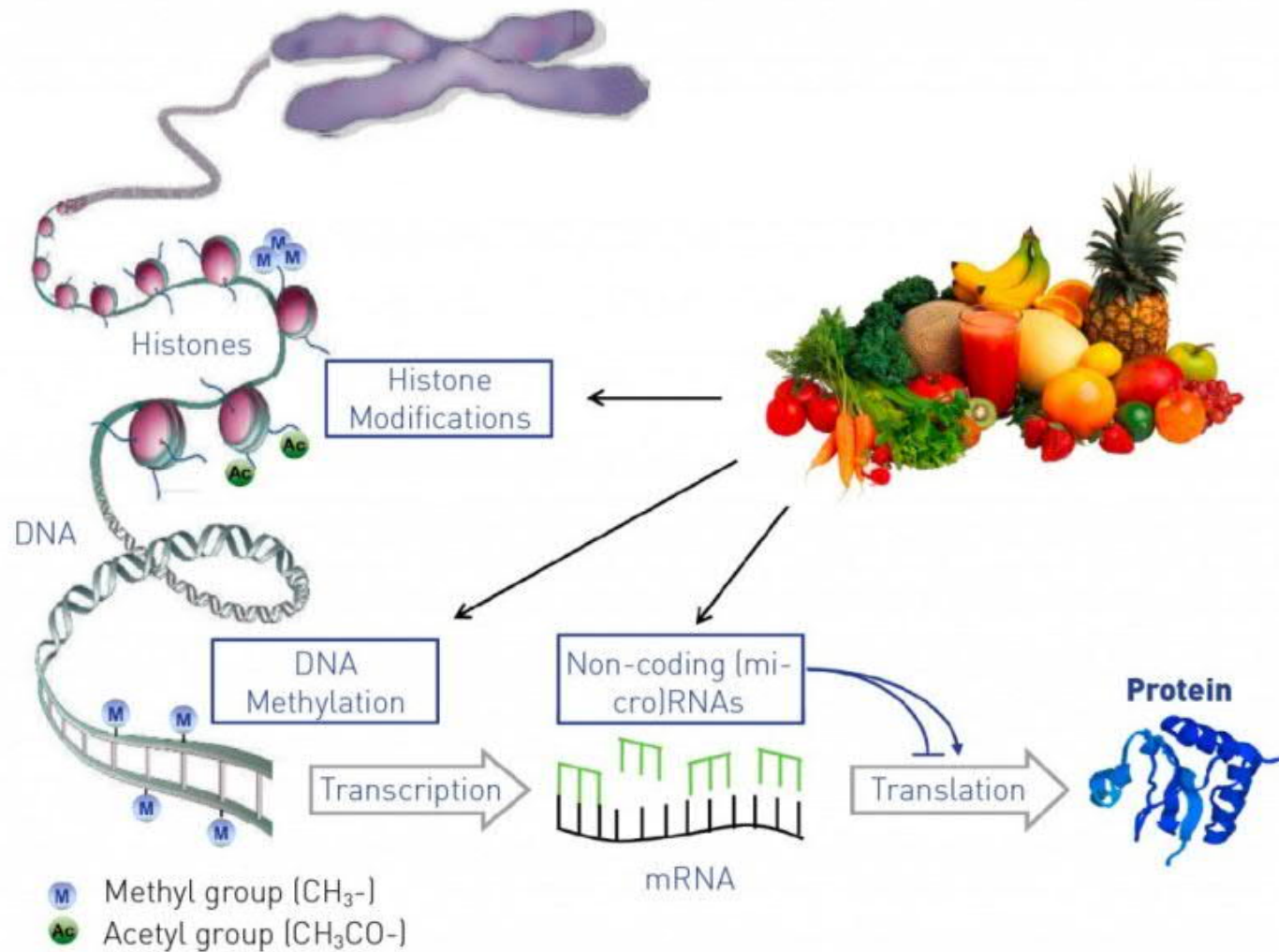
Fumo di sigaretta: cambia lo stato di metilazione, e quindi l'espressione, di specifici geni. In questo secondo caso, bisogna sottolineare che la situazione può tornare normale dal punto di vista epigenetico una volta abbandonata la sigaretta.

Nutrigenomica

Studia l'influenza che ciò che mangiamo ha sul DNA:

- certe sostanze presenti nel cibo possono influenzare l'espressione di uno o più geni o cambiare la funzione di un gene senza alterare la struttura
- possono "accendere" o "spegnere" un gene
- provocare modifiche epigenetiche

Nutrigenomica



Geni e durata della vita

Geni della longevità

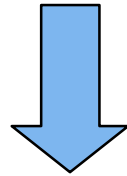
Geni dell'invecchiamento



metabolismo

Geni dell'invecchiamento e geni della longevità

Possono essere accesi o spenti
da sostanze presenti nei cibi



SMART FOOD

Geni della longevità: i SIRT

I **SIRT** (Silent Information Regulator) si attivano quando c'è poco cibo:

- rallentano la produzione di energia
- si preoccupano di riparare i tessuti dell'organismo
- impongono di sfruttare tutta l'energia disponibile per il mantenimento della salute del corpo, prolungando la durata della vita, nell'attesa di condizioni migliori per la riproduzione

Geni dell'invecchiamento: p66 e Tor

p66 e Tor si svegliano quando si mangia in abbondanza

- accelerano il metabolismo
- fanno in modo che le cellule abbiano tanta energia
- provvedono ad immagazzinare grasso ---> obesità
- garantiscono l'immortalità della specie a discapito dell'integrità del corpo

Effetti negativi:

- generano radicali liberi
- se si accumulano diventano tossici per le cellule
- si bloccano i sistemi di riparazione delle cellule ---> si può arrivare alla morte cellulare

Longevity Smartfood

Sono cibi che contengono particolari molecole che influenzando i **geni** che presiedono alla **durata** e alla **qualità** della vita hanno questi effetti:

- saziano
- contrastano l'accumulo di grasso
- allontanano le malattie
- allungano la vita

Longevity Smartfood

arance rosse asparagi cachi capperi cavoli rossi

ciliege cioccolato fondente (70%) cipolle curcuma

fragole frutti di bosco lattuga melanzane mele

peperoncino e paprika piccante patate viola uva

prugne nere radicchio tè verde e tè nero

Antocianine



Arance rosse, cavoli cappucci rossi, ciliegie, frutti di bosco, melanzane, patate viola, prugne nere, radicchio, uva nera



k3893524 www.fotosearch.it



Quercetina

Asparagi, capperi, cipolle, lattuga,
cioccolato fondente al 70%



Resveratrolo

Uva



Curcumina

Curcuma



Epigallocatechingallato

Tè verde e tè nero



bianco



verde



giallo



oolong



nero



pu-erh

Fisetina

Cachi, fragole, mele



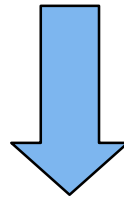
Capsaicina

Paprica piccante e peperoncino



Protective Smartfood

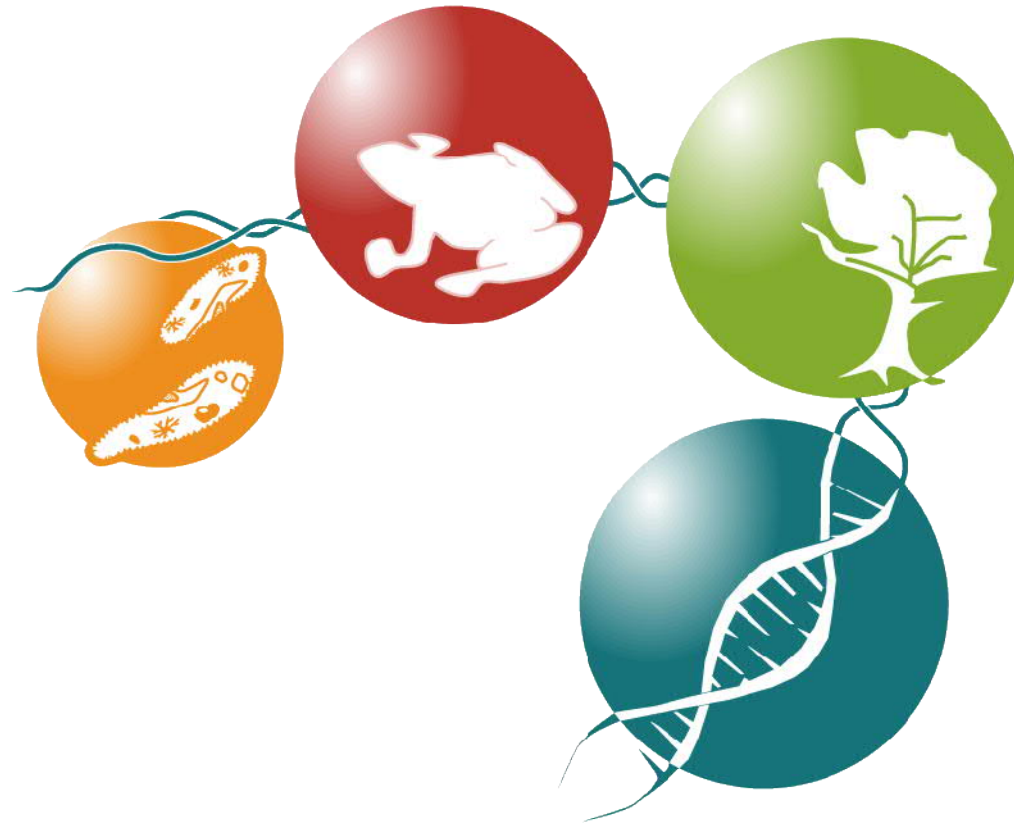
Non interferiscono con le vie genetiche, ma contengono vitamine, minerali (calcio o ferro), polifenoli, grassi buoni



allontanano l'obesità e molte malattie croniche.

Aglio cereali integrali erbe aromatiche legumi
frutta fresca e a guscio olio d'oliva olio di semi
semi oleosi verdura

Biologia e Genetica 6



Rita Dougan 2023