

13. Dicembre

## Il trasferimento delle firme epigenetiche agli spermatozoi: SMGT (parte seconda)

*Ciò che non puoi comunicare rovina la tua vita.*  
Robert Anthony

La possibilità che il nostro ambiente possa influenzare i fenotipi nei nostri discendenti ha enormi implicazioni per la biologia di base e per la salute pubblica e la politica. In effetti, ci sono prove crescenti, dai vermi ai mammiferi, compresi gli esseri umani, che l'ambiente può influenzare i fenotipi nelle generazioni future.

Tuttavia, il meccanismo di tale eredità transgenerazionale, a volte indicato come ereditarietà di tratti acquisiti, o eredità lamarckiana, rimane “sfuggente”. L'ereditarietà dei tratti acquisiti era stata precedentemente screditata, poiché non esisteva alcun meccanismo noto per l'ambiente per alterare il materiale genetico (DNA) trasmesso dai genitori alla prole.

Con la “rivoluzione epigenetica “ l'ereditarietà che non si basa esclusivamente sulla sequenza del DNA, c'è un interesse risorgente per *l'eredità transgenerazionale*. Poiché i segni epigenetici possono essere modulati dalle condizioni ambientali, l'eredità intergenerazionale è potenzialmente mediata da alterazioni *dell'epigenoma dei gameti*.

Le condizioni ambientali modulano specifici segni epigenetici nelle cellule germinali e come questi segni influenzano lo sviluppo della prole.

Il team di [Upasna Sharma](#) del [Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, University of Massachusetts Medical School, Worcester](#)



esplora il meccanismo attraverso il quale la *dieta paterna* influenza il metabolismo della prole. La restrizione proteica nei topi influisce sui livelli di **piccoli RNA (sRNA)** nello sperma maturo

(livelli ridotti di let-7 e quantità aumentate di frammenti 5' di RNA di di **tRNA-glicina-GCC**). Nello sperma testicolare, i frammenti di **tRNA** sono scarsi ma aumentano in abbondanza man mano che lo sperma matura nell'epididimo. Come abbiamo visto in precedenza gli **epididimosomi** (vescicole che si fondono con lo sperma durante il transito epididimale) trasportano carichi utili di **RNA** corrispondenti a quelli dello sperma maturo e possono fornire RNA allo sperma immaturo in vitro.



Funzionalmente, i frammenti di **tRNA-glicina-GCC** reprimono i geni associati al retroelemento endogeno MERVL, sia nelle cellule staminali embrionali che negli embrioni. Complessivamente i dati suggeriscono un ruolo della dieta paterna nella regolazione dell'epigenoma dello sperma nei mammiferi.

**In particolare:**

- la dieta paterna può influenzare il fenotipo della prole tramite informazioni nello sperma
- la dieta altera il livello di **sRNA**, compresi i frammenti di **tRNA**, in tutto il tratto riproduttivo maschile e nello sperma maturo;
- i frammenti di **tRNA** possono regolare l'espressione delle trascrizioni guidate da retroelementi endogeni.

I dati disponibili illuminano anche le dinamiche temporali della biogenesi dell'**sRNA** durante la maturazione degli spermatozoi posttesticolari e suggeriscono che gli epididimosomi trasferiscono gli RNA dalle cellule somatiche dell'epididimo ai gameti in maturazione.

In altre parole **sRNA** nello sperma rispondono alle condizioni ambientali, come la dieta, lo stress, l'alcol e il trattamento chimico e rappresentano potenziali **segni epigenetici sensibili all'ambiente nella linea germinale**.

**Sharma U, et al. . 2016. [Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals](#). *Science* 351, 391–396.**

Il carico utile di **RNA** dello sperma dei mammiferi subisce un drammatico rimodellamento durante lo sviluppo, poiché diverse ondate di microRNA e frammenti di **tRNA** vengono spedite allo sperma durante la maturazione post-testicolare nell'epididimo

Il team di **Colin Conine** del *Epigenetics Institute* dell'Università di Pennsylvania



ha sondato la funzione del carico utile dell'RNA dello sperma nello sviluppo preimpianto.

Sono stati generati zigoti tramite **iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)** utilizzando lo sperma ottenuto dall'epididimo prossimale (*caput*) rispetto a quello distale (*cauda*) e quindi caratterizzato lo sviluppo degli embrioni risultanti. Gli embrioni generati utilizzando lo sperma *caput* sovraesprimono in modo significativo più fattori regolatori durante lo sviluppo preimpianto, successivamente si impiantano in modo inefficiente e falliscono subito dopo l'impianto. Notevolmente, la microiniezione di **sRNA** purificati specifici della *cauda* in embrioni derivati da *caput* non solo ha salvato completamente i difetti molecolari preimpianto, ma ha anche soppresso il fenotipo di letalità embrionale post-impianto.

Questi risultati rivelano un ruolo essenziale per il rimodellamento del **sRNA** durante la maturazione post-testicolare dello sperma di mammifero e identificano uno specifico programma di espressione genica preimpianto che risponde ai **mRNA** rilasciati dallo sperma.

**Conine CC et.al. 2018. Small RNAs gained during epididymal transit of sperm are essential for embryonic development Dev. Cell 46, 470–480.**

Negli ultimi decenni, le prove a sostegno della trasmissione dei tratti acquisiti attraverso le generazioni hanno rimodellato il campo della genetica e la comprensione della suscettibilità alle malattie. Negli esseri umani, studi "pionieristici" hanno dimostrato che l'esposizione alla carestia, agli interferenti endocrini o ai traumi può influenzare i discendenti e ha portato a un cambiamento di paradigma nel pensare all'ereditarietà.

Gli studi sugli esseri umani sono stati tuttavia limitati dal basso numero di generazioni successive, dalle diverse condizioni che possono essere esaminate e dalla mancanza di intuizioni meccanicistiche che possono fornire. I *modelli animali* sono stati fondamentali per aggirare queste limitazioni e hanno consentito studi sui meccanismi di ereditarietà dei tratti indotti dall'ambiente attraverso le generazioni in contesti controllati e riproducibili.

Tuttavia, la maggior parte dei modelli oggi disponibili sono solo intergenerazionali e non dimostrano la trasmissione oltre la prole diretta di individui esposti.

**Gretchen van Steenwyk** *Laboratory of Neuroepigenetics, Brain Research Institute, Faculty of Medicine, University of*



Ha studiato la *trasmissione transgenerazionale* di fenotipi comportamentali e metabolici fino alla 4a generazione in un modello murino di trauma postnatale paterno (MSUS). Sulla base di grandi numeri di animali (fino a 124 per gruppo) provenienti da diversi allevamenti indipendenti condotti a 10 anni di distanza da diversi sperimentatori, dimostriamo che i comportamenti di tipo depressivo vengono trasmessi alla prole fino alla terza generazione, e l'assunzione di rischi e la disregolazione del glucosio fino alla quarta generazione tramite maschi. I sintomi sono coerenti e riproducibili e persistono con gravità simile attraverso le generazioni.

Questi risultati forniscono una forte evidenza che le condizioni avverse nella prima infanzia postnatale possono avere effetti transgenerazionali,

**van Steenwyk G et al. 2018. Transgenerational inheritance of behavioral and metabolic effects of paternal exposure to traumatic stress in early postnatal life: evidence in the 4th generation. *Environ. Epigenet.* 4, dvy023**

**Ilaria Sciamanna, AnnaLucia Serafino, Corrado Spadafora e James Shapiro** nel lavoro **“The active role of spermatozoa in transgenerational inheritance” (PNAS 2019)** hanno brillantemente codificato

## SMGT

Trasferimento genico mediato dallo sperma



## Decalogo:

E' mediato da **specifiche proteine di superficie** che agiscono come substrati leganti il **DNA** e **RNA** che innescano il processo di interiorizzazione

Il legame e l'interiorizzazione di acidi nucleici estranei innescano funzioni metaboliche come le **endonucleasi e la trascrittasi inversa (RT)** che, in condizioni normali, rimangono altrimenti silenziate negli spermatozoi.

Gli **spermatozoi epididimali** ricevono **informazioni epigenetiche** basate su **RNA** somatico e funzionano come vettori che forniscono tali informazioni a ovociti ed embrioni fecondati

**L'RNA spermatico** agisce come un **“modificatore transgenerazionale”** che trasmette risposte paterne a fattori di stress ambientale

Gli spermatozoi non sono semplici contenitori passivi, permeabili a sequenze di acidi nucleici estranei e vescicole extracellulari, ma sono **cellule funzionali** con un macchinario biochimico attivo che genera, elabora e amplifica ulteriori informazioni tramite **trascrizione e trascrizione inversa**



Agiscono come **“collezionisti attivi di informazioni”** somatiche, trasportandoli attraverso la barriera di Weismann e consegnandoli in modo episomico alla generazione successiva.

L' **eredità transgenerazionale** mediata dallo sperma può essere considerata come un processo attivo che svolge più di un ruolo chiave nello sviluppo iniziale.

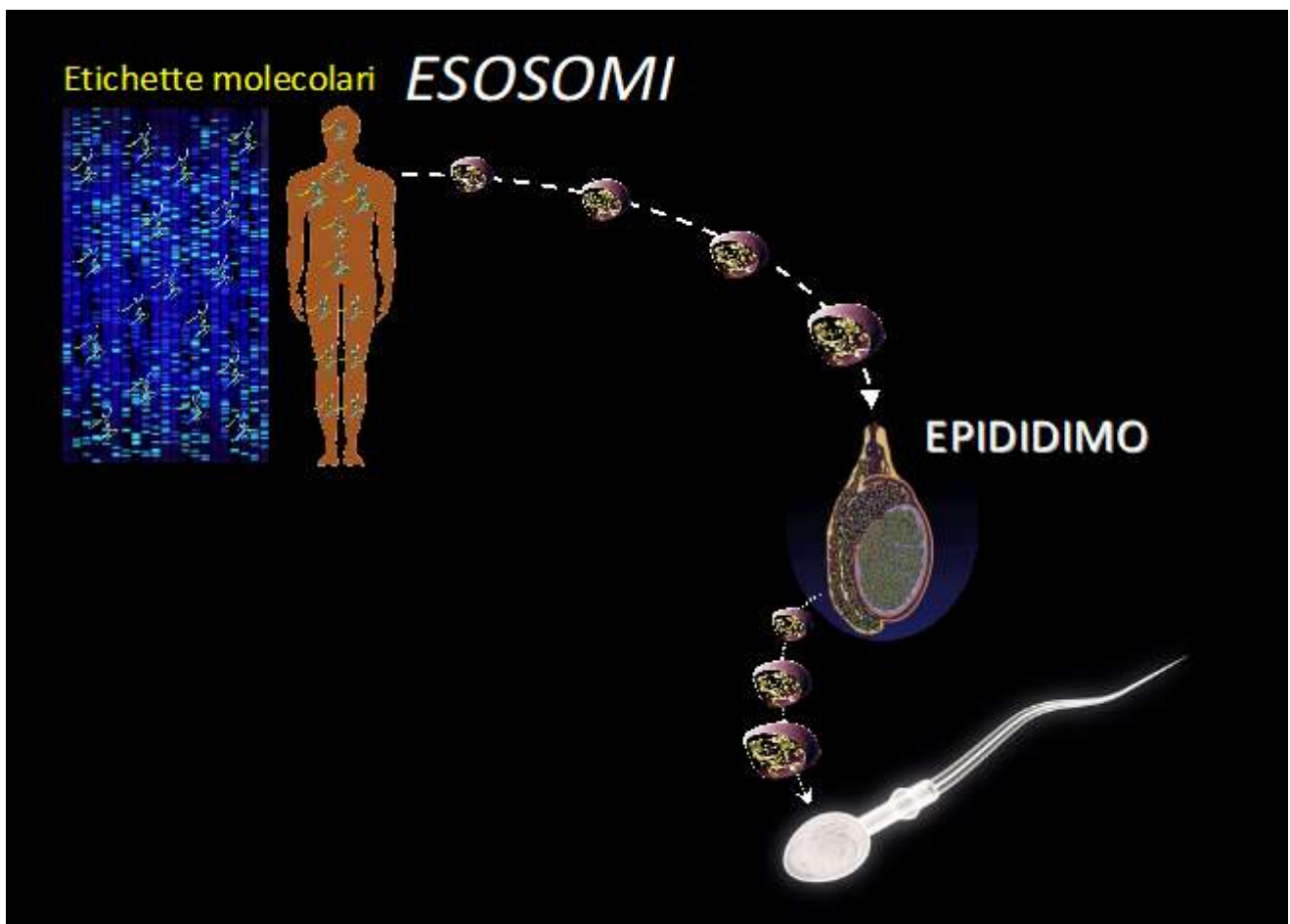
Gli spermatozoi trasmettono **segnali epigenetici programmati** necessari per lo sviluppo embrionale

Rimodellano il **paesaggio epigenetico embrionale** favorendo l'adattamento dei neonati quando i loro padri incontrano condizioni stressanti

Gli spermatozoi rappresentano un **“sistema attivo di comunicazione”** tra il soma e la linea germinale

Contribuiscono alla **“formattazione epigenetica”** dello sviluppo della specie

*Sciamanna I, Serafino A, Shapiro JA, Spadafora C. The active role of spermatozoa in transgenerational inheritance. Proc Biol Sci. 2019;286(1909):20191263.*



Un anno fa... Baedeker/Replay del 13. Dicembre

*Pronti per la vaccinazione eterologa*

**Di Guglielmo Scala**

L'utilizzo di vaccini diversi nel corso della immunizzazione contro il SARS-CoV-2, agente del Covid 19, è reso necessario sia per problemi di rifornimento e disponibilità soprattutto nei paesi emergenti, che dalla preoccupazione relativa ad alcuni effetti collaterali segnalati per alcuni brand (per esempio i problemi trombotici correlati al vaccino Astra-Zeneca (AZ)). Alcune segnalazioni in questo senso erano incoraggianti ma legate a studi di portata limitata, per lo più di tipo osservazionale.

[Nell'ultimo numero di Lancet \(dicembre 2021\) sono stati finalmente pubblicati i risultati del Com-COV2 Study Group, un network di 9 istituti inglesi coordinati dalla dottoressa Arabella Stuart \(1\).](#)

I partecipanti allo studio (1072 individui tra i 50 e i 70 anni) sono stati trattati utilizzando sia schemi omologhi (cioè ripetendo lo stesso vaccino nella prima e nella seconda dose) che eterologhi (cioè il richiamo eseguito con un vaccino diverso rispetto alla prima dose). I vaccini utilizzati nello studio sono stati l'AZ, il Pfizer BioNTech (BNT), il Moderna mRNA (mRNA) e il Novavax (NVX) di cui ho già scritto pochi giorni fa. In precedenza lo stesso gruppo aveva già pubblicato i risultati preliminari secondo cui un ciclo omologo di AZ era meno immunogenico di uno schema eterologo AZ-BNT. L'efficacia dei diversi cicli vaccinali, omologo o eterologo con prodotti diversi è stata valutata sia attraverso il dosaggio degli anticorpi IgG neutralizzanti che attraverso la risposta cellulare. Nello studio appena pubblicato i pazienti hanno ricevuto come prima dose o il vaccino AZ o quello BNT. A distanza di 8 – 12 settimane sono stati rivaccinati con uno dei quattro possibili vaccini e cioè di nuovo il vaccino AZ e il BNT oppure con il mRNA o il NVX. La valutazione è stata effettuata dopo altre 4 settimane attraverso il dosaggio ematico di anticorpi neutralizzanti e la valutazione della risposta cellulare (linfocitaria).

**L'efficacia in termine di sintesi di anticorpi neutralizzanti è stata classificata (dalla miglior verso la peggiore):**

**BNT/mRNA**

**AZ/mRNA**

**BNT/BNT**

**BNT/NVX**

**AZ/NVX AZ/AZ.**

**La risposta cellulare ha dato esiti un po' diversi.** Lo schema migliore è stato:

**AZ/NVX AZ/**

**mRNA BNT/mRNA**

**BNT/BNT**

**AZ/AZ BNT/NVX**

In maniera evidente i vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna) sono più efficaci in termini di produzione anticorpale ma il vaccino AZ (e in misura minore il NVX) è quello che maggiormente stimola la risposta cellulare che a sua volta correla con periodi più lunghi di protezione e di memoria immunologica. La variante Delta è stata inserita nel trial e i risultati sono in linea.

[Nulla si sa ancora sull'efficacia nei confronti della variante Omicron.](#)

Questo è il primo trial in cui viene studiata l'efficacia della vaccinazione eterologa con il Moderna e il Novavax (vaccino proteico). I limiti di questo studio, per quanto fondamentale, sono un po' sempre gli stessi. Non fornisce dati reali di protezione dalla malattia ma analizza la produzione di anticorpi o l'attivazione linfocitaria, che sono comunque dei surrogati di grande rilievo. Ora c'è da augurarsi che la vaccinazione eterologa sia riconosciuta per consentire gli spostamenti e i viaggi e che possa dare un impulso per la copertura vaccinale nelle regioni povere.

**(1) Stuart AS et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial, 2021, Lancet.**