

Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity – Studio di “epigenome-wide association” (EWAS) dell’indice di massa corporea e effetti avversi dell’adiposità

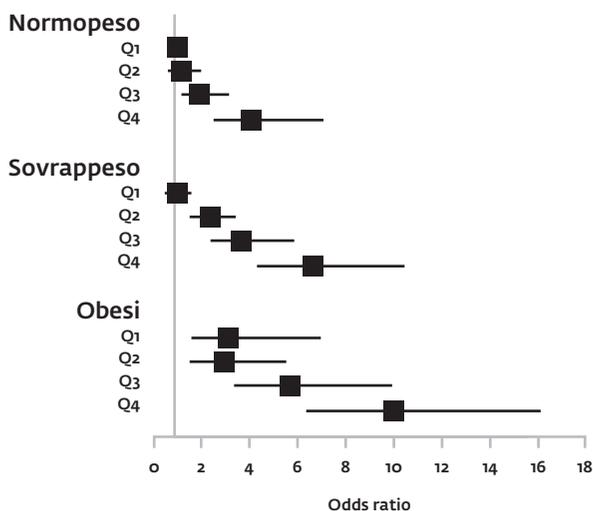
Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, Tsai PC, Ried JS, Zhang W, Yang Y, Tan S, Fiorito G, Franke L, Guarrera S, Karsela S, Kriebel J, Richmond RC, Adamo M, Afzal U, Ala Korpela M, Albetti B, Ammerpohl O, Apperley JF, Beekman M, Bertazzi PA, Black SL, Blancher C, Bonder MJ, Brosch M, Carstensen-Kirberg M, de Craen AJ, de Lusignan S, Dehghan A, Elkalaawy M, Fischer K, Franco OH, Gaunt TR, Hampe J, Hashemi M, Isaacs A, Jenkinson A, Jha S, Kato N, Krogh V, Laffan M, Meisinger C, Meitinger T, Mok ZY, Motta V, Ng HK, Nikolakopoulou Z, Nteliopoulos G, Panico S, Pervjakova N, Prokisch H, Rathmann W, Roden M, Rota F, Rozario MA, Sandling JK, Schafmayer C, Schramm K, Siebert R, Slagboom PE, Soininen P, Stolk L, Strauch K, Tai ES, Tarantini L, Thorand B, Tigchelaar EF, Tumino R, Uitterlinden AG, van Duijn C, van Meurs JB, Vineis P, Wickremasinghe AR, Wijmenga C, Yang TP, Yuan W, Zhernakova A, Batterham RL, Smith GD, Deloukas P, Heijmans BT, Herder C, Hofman A, Lindgren CM, Milani L, van der Harst P, Peters A, Illig T, Relton CL, Waldenberger M, Jarvelin MR, Bollati V, Soong R, Spector TD, Scott J, McCarthy MI, Elliott P, Bell JT, Matullo G, Gieger C, Kooner JS, Grallert H, Chambers JC.

Nature. 2017 Jan 5; 541(7635): 81-86.

L’epigenetica è una branca della genetica che studia tutte le modifiche ereditabili che variano l’espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA: studia i fenomeni che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. Un segnale epigenetico è un qualsiasi cambiamento ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma altera la sua attività. Queste mutazioni, dette epimutazioni, durano per il resto della vita della cellula e possono trasmettersi a generazioni successive delle cellule attraverso le divisioni cellulari, senza tuttavia che le corrispondenti sequenze di DNA siano mutate; sono quindi fattori non-genomici che provocano una diversa espressione dei geni dell’organismo. Circa 1,5 miliardi di persone in tutto il mondo sono in sovrappeso o obesi e sono a rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari e tutte le alterazioni metaboliche ed infiammatorie ad esse correlate. In questo studio gli Autori indagano nuove vie di segnale che possono essere coinvolte nei meccanismi che legano l’obesità all’insorgenza delle sue complicanze mediante uno studio di *epigenome-wide association*. I risultati di questo studio potrebbero consentire lo sviluppo di nuove strategie per la predizione e la prevenzione dell’obesità e delle complicanze ad essa correlate.

Nonostante si sappia ancora molto poco sui meccanismi che collegano l’obesità alle sue complicanze, studi recenti suggeriscono che possa esserne coinvolta la metilazione del DNA, attraverso la regolazione dell’espressione genica e del

Figura 2 ♦ Rischio relativo di incidenza di diabete mellito tipo 2 in base ai quartili di metilazione (Q1-Q4) nelle diverse classi di BMI (normale: BMI compreso tra 18,5 e 24,9 kg/m²; sovrappeso: BMI compreso tra 25,0 e 29,9 kg/m²; obeso: BMI ≥ 30 kg/m²). Q1 è il quartile con il più basso livello di metilazione, Q4 il quartile con quello più alto



fenotipo molecolare. Gli Autori realizzano uno studio di associazione epigenetica e dimostrano che l'indice di massa corporea (BMI) si associa ad alterazioni multiple della metilazione del DNA, identificando nello specifico 187 loci genetici ($P < 1 \times 10^{-7}$; $n = 10.261$ campioni). Questi 187 loci presentano livelli intermedi di metilazione a livello di isole CpG. Le analisi dell'associazione genetica dimostrano che le alterazioni nella metilazione del DNA sono prevalentemente la conseguenza dell'adiposità piuttosto che la causa.

Gli Autori eseguono anche una analisi genomica funzionale per studiare i potenziali meccanismi attraverso i quali l'obesità regola i 187 siti sentinella ricchi di CpG e osservano che le alterazioni sono presenti in diverse linee cellulari (sangue, tessuto adiposo, tessuto epatico). In particolare vengono identificati 38 loci ($P < 9,0 \times 10^{-6}$) di geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine, nel trasporto dei substrati e nelle vie infiammatorie. L'entità dei livelli di metilazione nelle diverse classi di BMI predice l'insorgenza futura di diabete di tipo 2. Come si può osservare nella Figura 1 il rischio relativo di incidenza di diabete aumenta con i livelli di metilazione nelle diverse classi di BMI (Fig. 1). Lo studio quindi mostra che i geni modificati dalle alterazioni epigenetiche in presenza di obesità hanno un ruolo importante nel metabolismo lipidico, aminoacidico e/o nell'infiammazione. Questo studio, sebbene limitato a pochi tessuti (sangue, tessuto adiposo ed epatico), fornisce nuove informazioni sul legame tra adiposità e malattie metaboliche e cardiovascolari così come anche sui rapporti tra adiposità e altre malattie quali l'asma e diversi tipi di tumori. Ulteriori studi saranno necessari per includere altri tessuti biologicamente rilevanti. La metilazione del DNA in loci specifici identifica persone ad alto rischio di insorgenza di diabete indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali. Queste nuove conoscenze potrebbero essere utili per avviare una medicina "personalizzata" che permetta così di stratificare il rischio e aiuti ad affrontare l'incalzante epidemia dell'obesità e le sue complicanze sia metaboliche che cardiovascolari.