



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea  
Scienze Biologiche

**Influenza dei metalli tossicologicamente rilevanti sulla regolazione epigenetica umana**  
**Influence of Toxicologically Relevant Metals on Human Epigenetic Regulation**

Tesi di Laurea di:

Silvio Fronzi

Docente Referente di:  
Chiar.ma Prof.ssa

Francesca Beolchini

**Sessione Straordinaria**

**Anno Accademico 2021/2022**

# Introduzione

- La crescente evidenza che vari fattori ambientali influenzano le alterazioni epigenetiche suggerisce che l'influenza dell'ambiente su un organismo a livello molecolare può estendersi ben oltre le interazioni con la sequenza del DNA.
- Questo studio evidenzia le prove attuali che le alterazioni epigenetiche sono associate all'esposizione ambientale, in particolare ai metalli tossici.
- I metalli pesanti (tossici) influenzano l'espressione genica mediante meccanismi epigenetici e legandosi direttamente a vari elementi di risposta del metallo nei promotori del gene bersaglio, spesso possono avere effetti dannosi sulle cellule e provocare gravi malattie tra cui il cancro.

# Inquinamento ambientale

- Esistono varie forme di inquinamento ambientale: atmosferico, termico, idrico, del suolo.
- Il contenuto dei metalli pesanti nel suolo è il risultato di fenomeni naturali (trasformazione della roccia sottostante e dei sedimenti), ma la contaminazione è dovuta anche all'intervento dell'uomo tramite l'agricoltura (uso di fertilizzanti e pesticidi), attività industriali, attività urbane e le discariche.
- Tramite le falde acquifere e le piogge acide i metalli pesanti rientrano anche nell'inquinamento idrico.

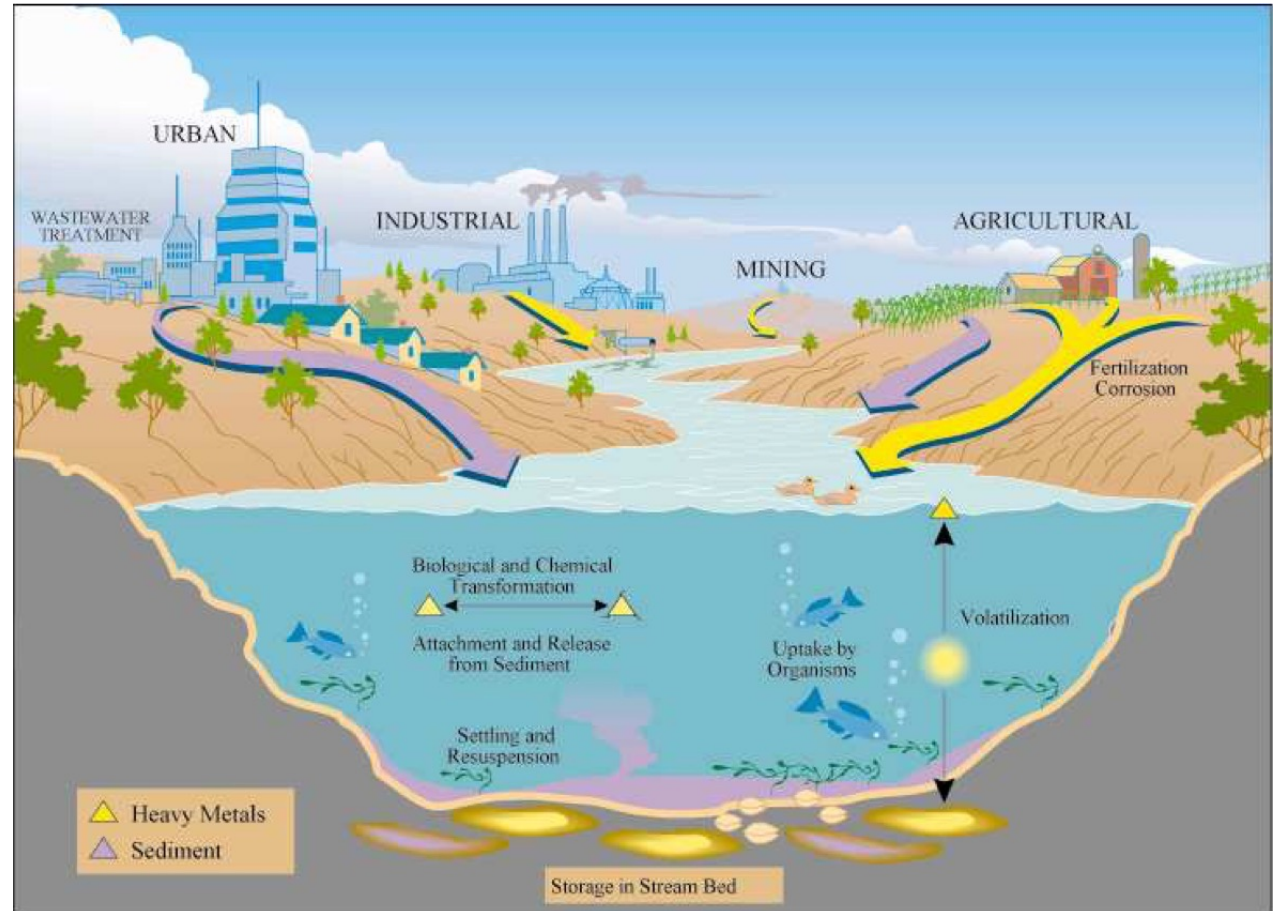


Fig.1 fonti di inquinamento dei metalli pesanti

# Epigenetica

- L'epigenetica descrive lo studio dei cambiamenti nell'espressione genica che non comporta modifiche alla sequenza di DNA ma alla cromatina.
- Normalmente le variazioni dello stato epigenetico di una cellula ci permettono di adattarci ai cambiamenti del mondo esterno, in alcuni casi però questo cambiamento può avere effetti dannosi sulle cellule e provocare gravi malattie.
- Le modifiche epigenetiche includono tre alterazioni comunemente studiate:
  - 1) metilazione del DNA
  - 2) Modifiche degli istoni
  - 3) Espressione di ncRNA

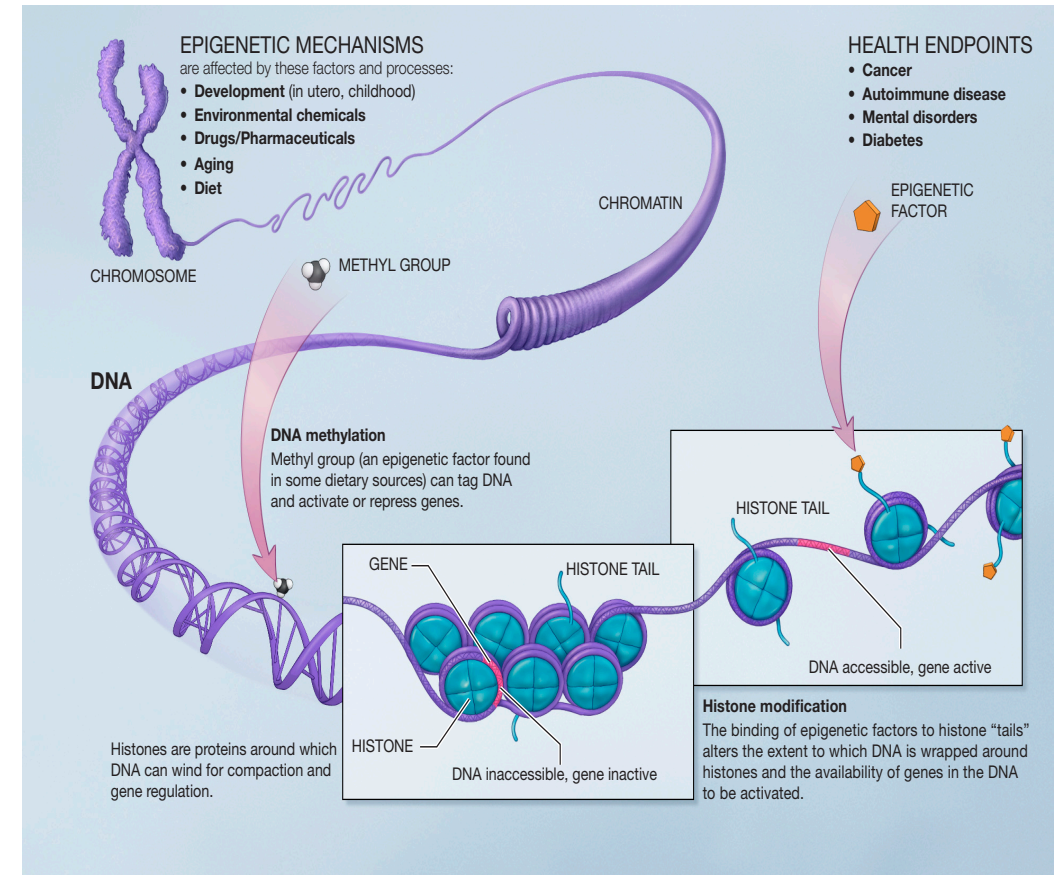
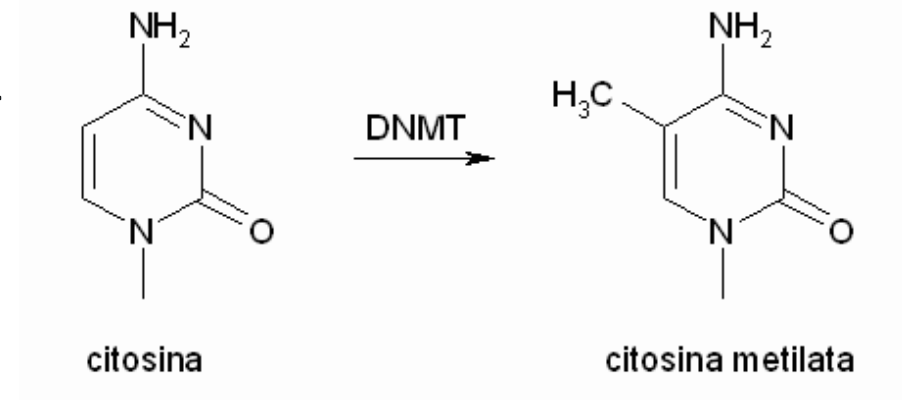


Fig. 2 Meccanismi epigenetici

# Metilazione del DNA

- La metilazione del DNA è l'alterazione epigenetica più studiata e svolge un ruolo chiave nello sviluppo come l'imprinting genomico e l'inattivazione del cromosoma X.
- La metilazione più abbondante nel DNA è l'aggiunta di un gruppo metile (-CH<sub>3</sub>) ai nucleotidi citosina, in particolare nelle regioni del DNA dette promotori, dove inizia la trascrizione del gene a cui dovrà legarsi l'RNA polimerasi per iniziare la trascrizione.
- Questa modifica epigenetica è associata alla repressione trascrizionale di un gene; quando è presente, impedisce il legame della RNA polimerasi al DNA, la produzione dell'RNA corrispondente e di conseguenza l'espressione del gene.
- La metilazione del DNA può portare a generare malattie gravi come il cancro, morbo di Alzheimer, diabete, aterosclerosi, atassia di Friedrich, immunodeficienza, artrite reumatoide, sclerosi multipla e lupus eritematoso sistemico.



# Modifiche degli Istoni

- Il principale componente della cromatina è il DNA, che si trova associato a particolari proteine presenti nel nucleo cellulare dette istoni, i quali consentono di avvolgere il DNA e ripiegarlo su sé stesso.
- Le code N-terminali degli istoni possono subire varie modifiche post-traduzionali (tramite l'aggiunta di gruppi chimici agli aminoacidi che li compongono) tra cui acetilazione, metilazione, fosforilazione e ubiquitilazione.
- Le modificazioni istoniche differenziali sono state implicate in diverse malattie come i tumori e la malattia di Parkinson.

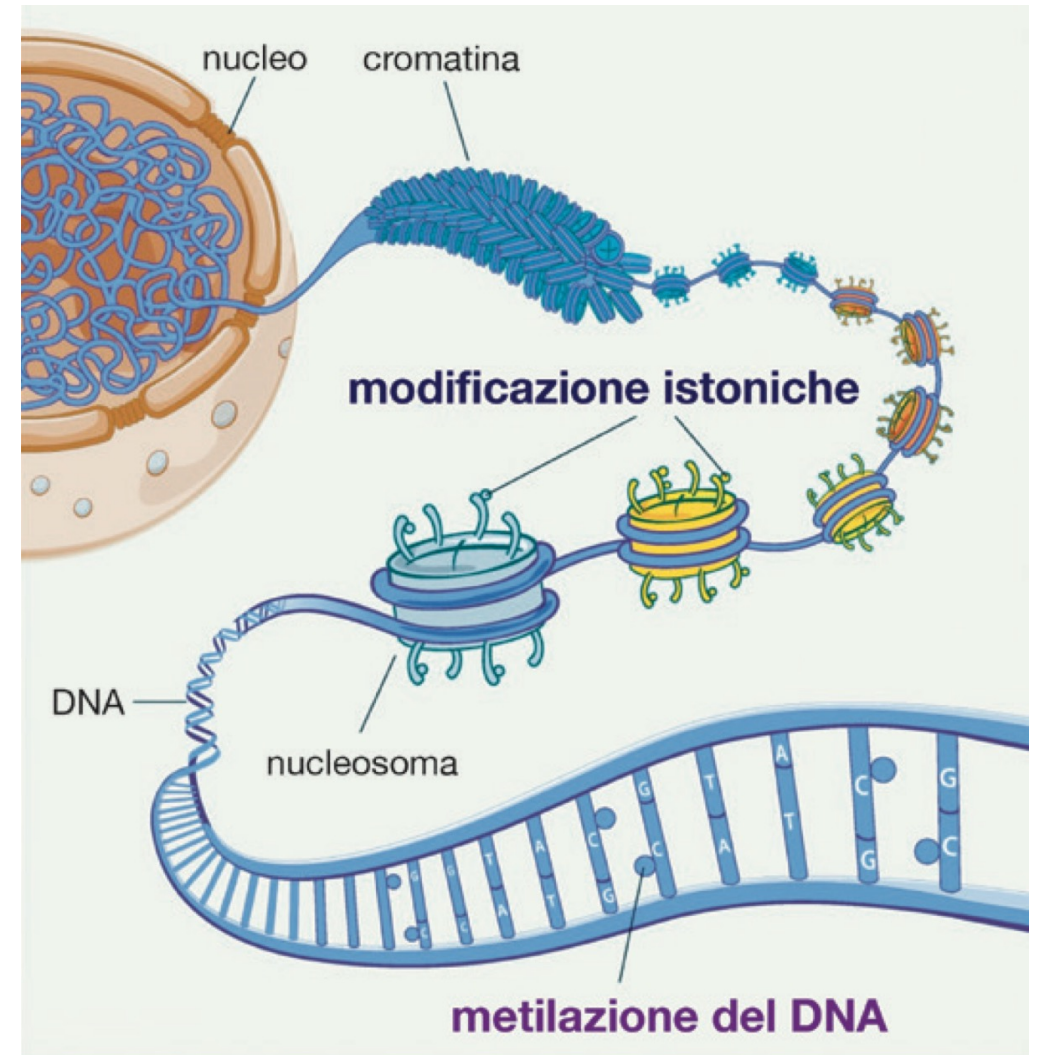


Fig.3 Struttura della cromatina

# Espressione di ncRNA

- L'RNA non codificante (ncRNA) è un trascritto genico che non va incontro a traduzione. Ciò significa che il gene che codifica per tale RNA non codifica per una proteina ma semplicemente per una molecola di RNA.
- L'ncRNA è composto da lunghi ncRNA e piccoli ncRNA. I piccoli ncRNA regolano l'espressione genica mediante due meccanismi, tra cui la repressione traduzionale e la degradazione dell'mRNA.
- L'espressione aberrante dei miRNA è stata associata a varie malattie umane come il cancro, le malattie cardiovascolari e le malattie genetiche.

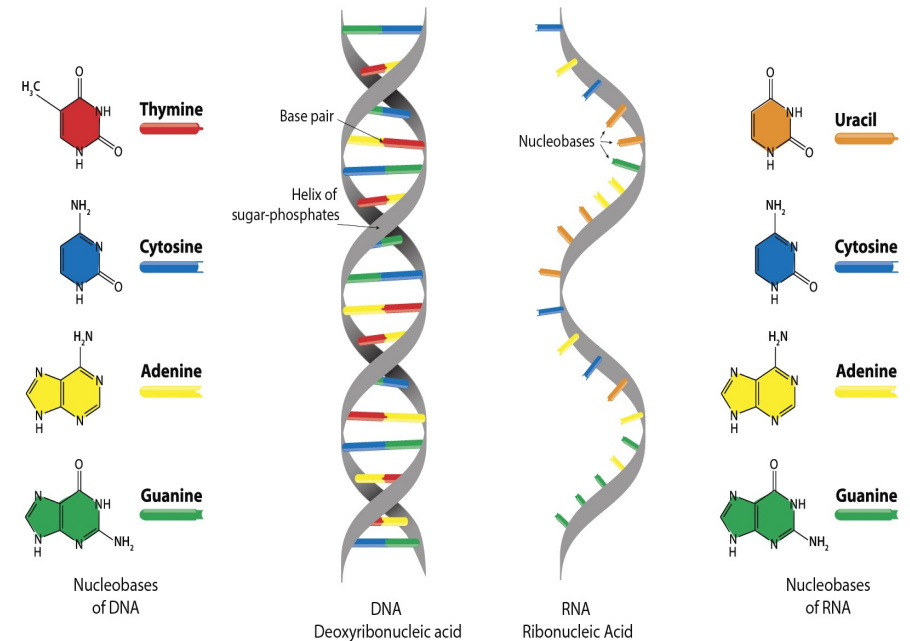


Fig.4 differenze tra DNA e RNA

# Metalli pesanti e alterazioni epigenetiche associate

- Il termine metallo pesante si riferisce a tutti gli elementi chimici metallici che hanno una densità relativamente alta e sono tossici in alte concentrazioni. Esempi di metalli pesanti includono il mercurio (Hg), il cadmio (Cd), l'arsenico (As), il cromo (Cr), rame (Cu), il piombo (Pb) e il Nichel (Ni).
- La maggior parte di questi metalli pesanti (eccetto il Cu) influenzano lo stato di metilazione del DNA.
- Tutti i metalli pesanti descritti comportano modificazioni istoniche e modifiche nell'espressione di ncRNA.

**Table 1.** An overview of the epigenetic effects of metal exposure

	DNA methylation	Histone modifications	ncRNA expression
Arsenic	+/-	H3S10p, H2AXp, H3K9/K27/K16/K18ac, H3K4me2/me3, H3K9me2, H3K27me3, H3R3me2, H3R17me2	Let-7 family, miR-16, miR-17, miR-19, miR-20, miR-22, miR-24, miR-26b, miR-29a, miR-30, miR-34a, miR-96, miR-98, miR-107, miR-126, miR-195, miR-200b, miR-210, miR-221, miR-222, miR-454
Cadmium	+/-	H3p, H3ac, H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3	Let-7 family, miR-15b, miR-23b, miR-101, miR-144, miR-130a, miR-361-5p, miR-455-3p, miR-1233, miR-1275
Chromium	+/-	H2AXp, H3K4me2/me3, H3K9me2/me3	miR-143, miR-222, miR-3940-5p
Copper	ND	H3ac, H4ac	miR-398
Lead	-	H3K9ac, H4K8/K12ac, H3K4me2	miR-146a, miR-222
Mercury	+/-	H3ac, H3K27me3	miR-141, miR-196b, miR-302b, miR-367, miR-382
Nickel	+	H3S10p, H3K9ac, H4ac, H2Aub, H2Bub, H3K9me2	miR-222
Organotin	-	H3ac, H4ac	ND

(+), hypermethylation; (-), hypomethylation. Ac, acetylation; Me, methylation; P, phosphorylation; Ub, ubiquitination. ND, no data.

Fig.5 panoramica degli effetti epigenetici dell'esposizione ai metalli



- È stato dimostrato che I metalli pesanti influenzano l'espressione genica mediante meccanismi epigenetici e legandosi direttamente a vari elementi di risposta del metallo nei promotori del gene bersaglio.
- I metalli pesanti possono attivare o silenziare la trascrizione attraverso modifiche epigenetiche (fig.6)

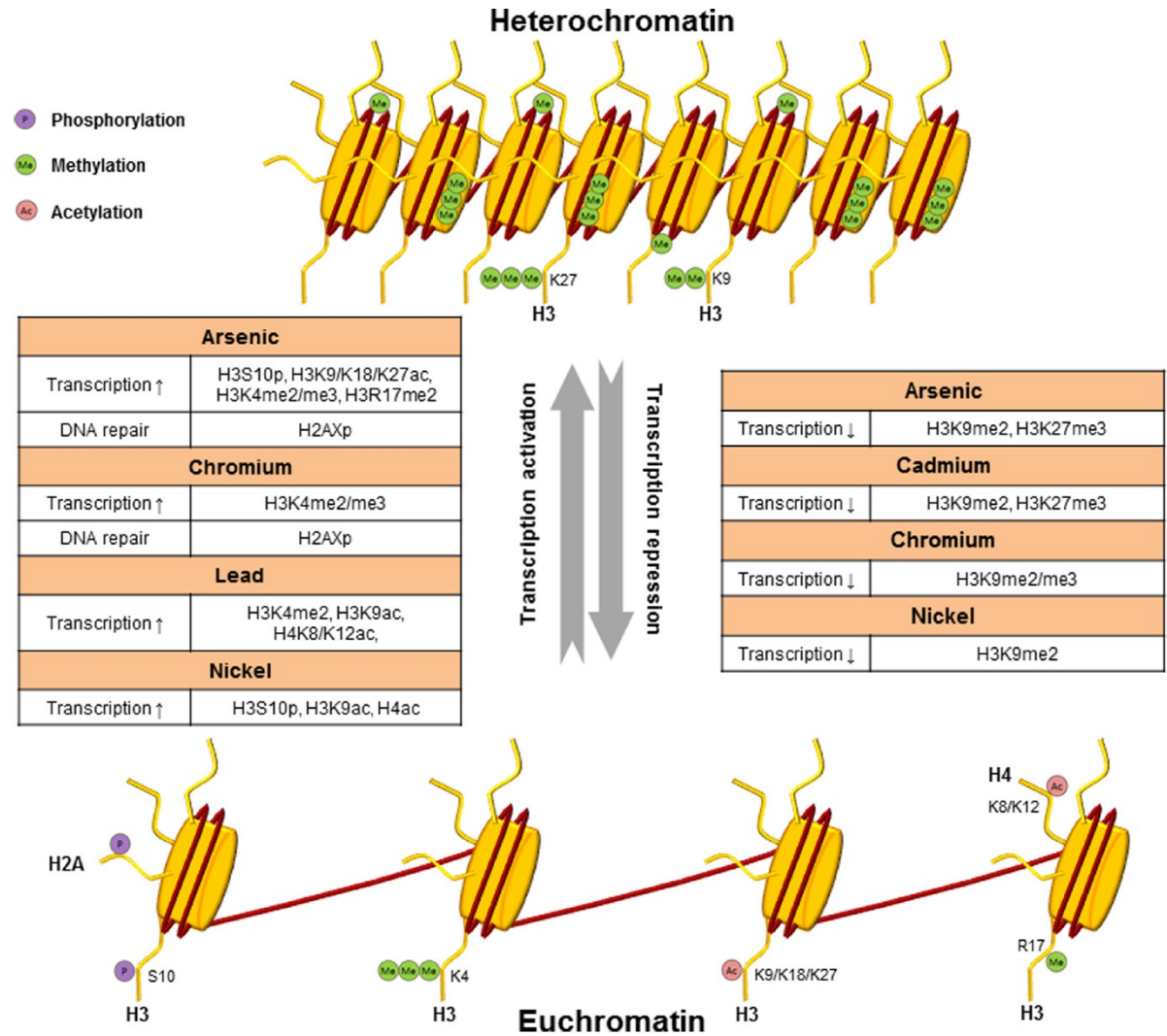


Fig. 6 Metalli pesanti e trascrizione

# Conclusioni

- I cambiamenti epigenetici sotto forma di metilazione del DNA, modifica dell'istone o espressione di ncRNA sono stati collegati a fattori ambientali, inclusa l'esposizione a metalli pesanti.
- A causa del fatto che i cambiamenti epigenetici possono verificarsi in qualsiasi momento della vita di un individuo e che possono essere trasmessi alle generazioni future, i meccanismi esatti con cui i metalli inducono questi cambiamenti sono di grande importanza perchè potrebbero essere utilizzati come biomarcatori.
- Quindi, la comprensione dei cambiamenti epigenetici indotti da metalli pesanti sarà di grande importanza nella prognosi, nella diagnosi, nel trattamento della malattia e nello sviluppo di farmaci.

# Bibliografia

- **Immagini :**

- - fig.1 [http://www.brr.cr.usgs.gov/projects/sw\\_inorganic](http://www.brr.cr.usgs.gov/projects/sw_inorganic)
- - fig.2 <https://commonfund.nih.gov/sites/default/files/epigeneticmechanisms.pdf>
- - fig.3 [https://www.simg.it/Riviste/rivista\\_simg/2018/03\\_2018/9.pdf](https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2018/03_2018/9.pdf)
- - fig.4 <https://www.technologynetworks.com/genomics/lists/what-are-the-key-differences-between-dna-and-rna-296719>
- - fig.5/6 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395649/#!po=1.42857>

- **Articoli scientifici:**

- - Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr. Opin. Pediatr.* (2009);21:243–251. doi: 10.1097/MOP.0b013e32832925cc.
- - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4395649/#!po=1.42857>
- - Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* (2002);16:6–21. doi: 10.1101/gad.947102.
- - Heyn H., Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nat. Rev. Genet.* (2012);13:679–692. doi: 10.1038/nrg3270.
- - De Carvalho D.D., You J.S., Jones P.A. DNA methylation and cellular reprogramming. *Trends Cell Biol.* (2010);20:609–617. doi: 10.1016/j.tcb.2010.08.003.
- - Choudhuri S., Cui Y., Klaassen C.D. Molecular targets of epigenetic regulation and effectors of environmental influences. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2010);245:378–393. doi: 10.1016/j.taap.2010.03.022.