



**Università Politecnica delle Marche**  
**Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente**

**L'IMPRINTING GENOMICO: UNA VISIONE D'INSIEME**

---

**GENOMIC IMPRINTING: AN OVERVIEW**

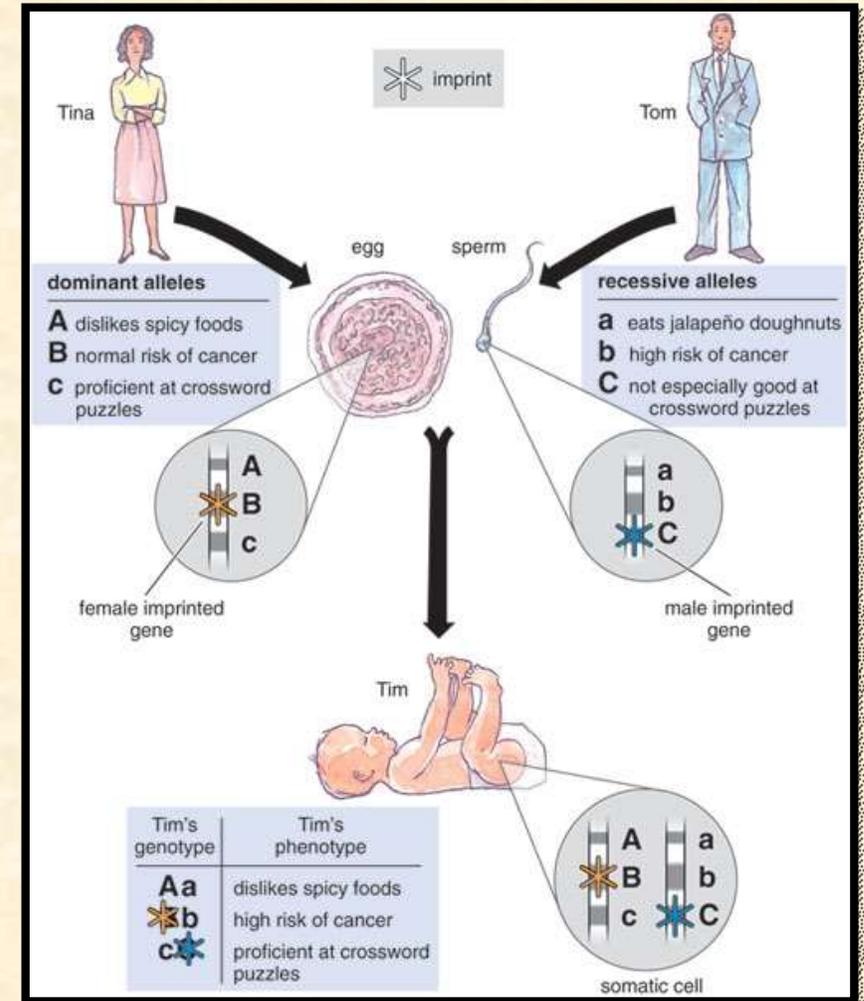
**DOCENTE REFERENTE:**  
**Prof.re Marco Barucca**

**RELAZIONE FINALE DI LAUREA DI:**  
**Claudia Marra**

**ANNO ACCADEMICO:**  
**2019/2020**

## L'IMPRINTING GENOMICO:

- Il termine imprinting deriva dall'inglese "to imprint", imprimere, lasciare un'impronta. Esso è un fenomeno epigenetico per cui l'espressione di specifici geni dipende dalla loro trasmissione paterna o materna.
- Per circa 80 geni dei mammiferi, il contributo maschile e femminile non è equivalente, infatti di ognuno di questi, viene espressa solo una copia (materna o paterna), mentre l'altra copia genica è silente. Il silenziamento genico avviene tramite metilazione del DNA.

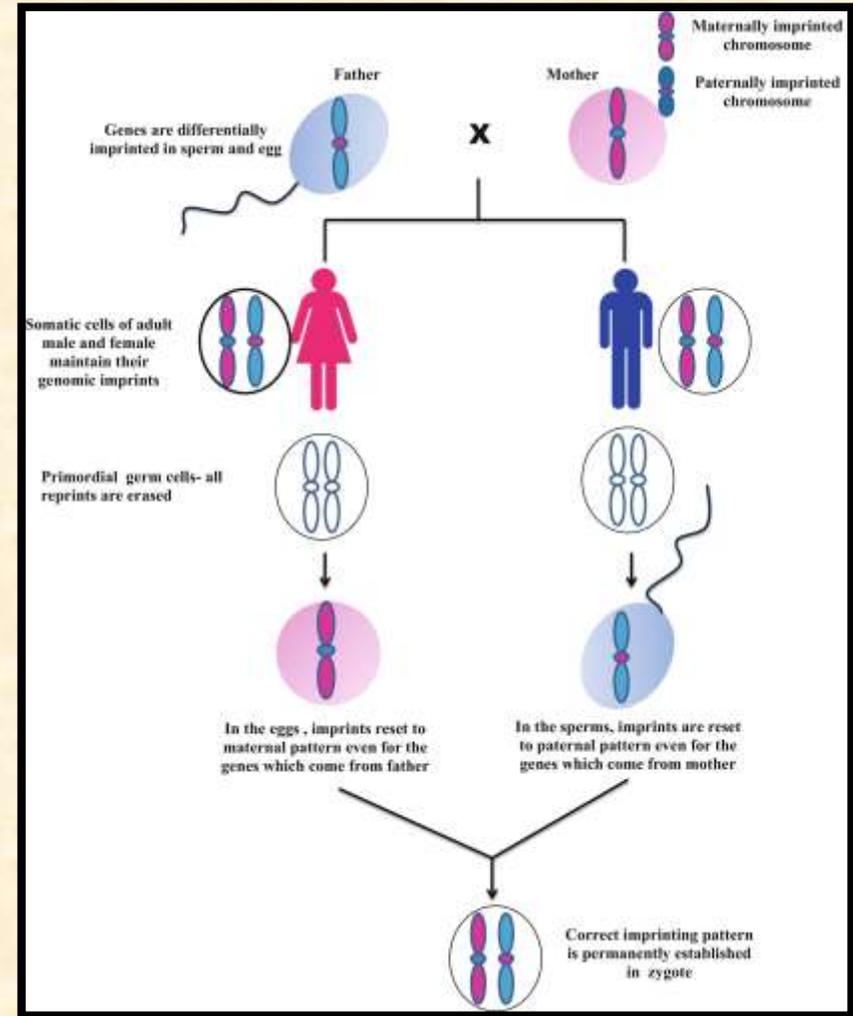


<https://www.semanticscholar.org/paper/Imprinted-and-More-Equal-Why-silence-perfectly-good-Jirtle-Weidman/1ee47d4483ab578aac88ea6e522c6b6918f50626>

# DETERMINAZIONE E TRASMISSIONE DELL'IMPRINTING:

I geni che subiscono imprinting vengono trasmessi dai genitori alla prole:

- Nella linea somatica viene mantenuto l'imprinting genitoriale.
- Nella linea germinale l'imprinting genitoriale viene cancellato per poi essere sostituito da un nuovo fenomeno di imprinting basato sul sesso dell'individuo.



[https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-47829-6_23-1)

47829-6\_23-1

## 1. CANCELLAZIONE:

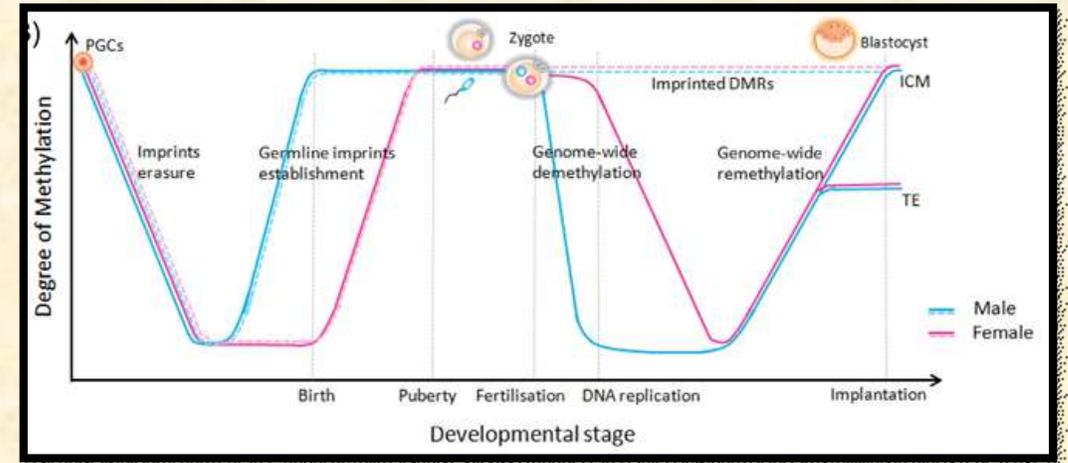
Avviene nelle PGC. Sono coinvolti eventi di demetilazione passiva e attiva: minori livelli di Dnmt1 e intervento di TET1.

## 2. NUOVO EVENTO DI IMPRINTING:

La metilazione ex novo è affidata a 2 tipi di DNA metiltransferasi: Dnmt3a e Dnmt3b.

## 3. MANTENIMENTO:

Fattori che legano specifiche sequenze del DNA richiamano le DNA metiltransferasi proteggendo le impronte acquisite dalla generale demetilazione preimpianto a cui va incontro il resto del genoma.

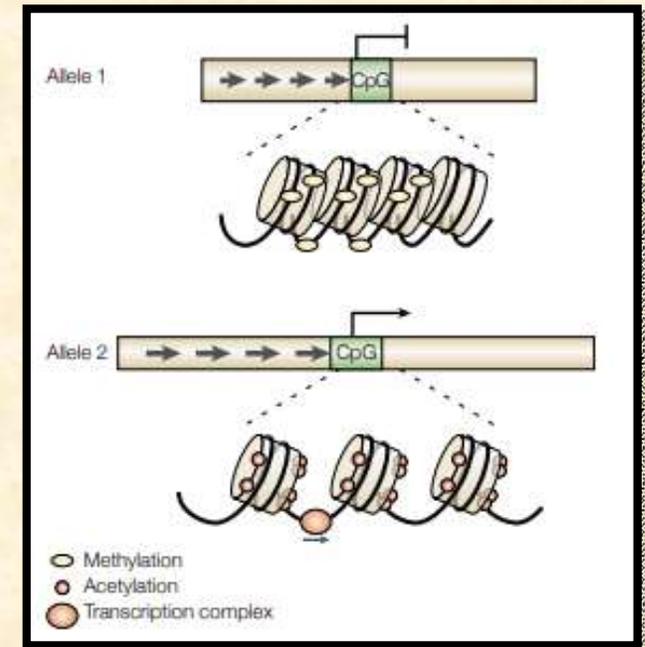


Miho Ishida, Gudrun E. Moore: The role of imprinted genes in humans

## CARATTERISTICHE DEI GENI INTERESSATI DA IMPRINTING:

I geni che subiscono imprinting possiedono delle caratteristiche che permettono di riconoscerli, anche se non sono esclusive:

- Circa l'80% dei geni sono fisicamente collegati in cluster con altri geni impressi. Il cluster è regolato da regioni di DNA chiamate ICR.
- Sono ricchi di isole CpG.
- Presentano ripetizioni dirette in prossimità delle isole CpG.
- La maggior parte dei geni impressi studiati mostra differenze nella metilazione del DNA tra gli alleli parentali.

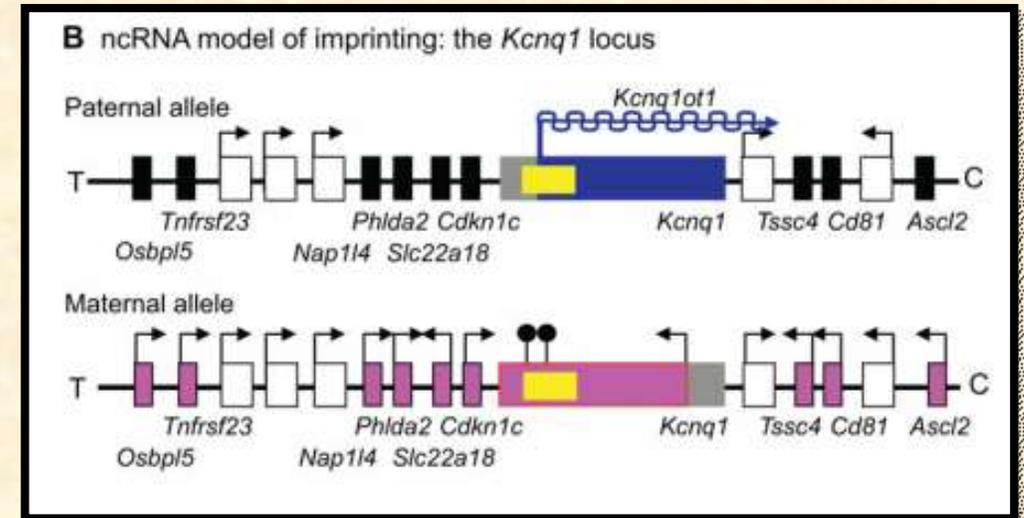


Wolf Reik and Jörn Walter: Genomic imprinting: parental influence on the genome

## RUOLO E FUNZIONI DEI GENI IMPRESSI:

Grazie a degli studi si sono potute fare alcune osservazioni sui geni che subiscono imprinting:

1. Molti geni impressi originano RNA non codificanti, come *KCNQ1*, che influenzano l'espressione degli altri geni del cluster.
2. Un gran numero di oncogeni e di geni soppressori di tumori subiscono imprinting.
3. Un gran numero di geni impressi si trovano nel cervello e influenzano lo sviluppo neurale.
4. Molti geni impressi influenzano la crescita fetale e placentare come il gene *PHLDA2*.

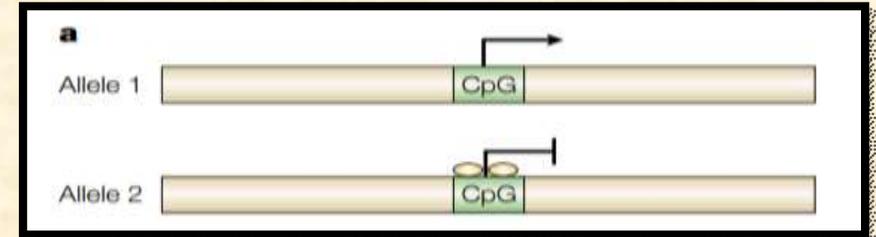


Robert N. Plasschaert and Marisa S. Bartolomei: Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells

# MECCANISMI CHE ASSICURANO L'ESPRESSIONE MONOALLELICA:

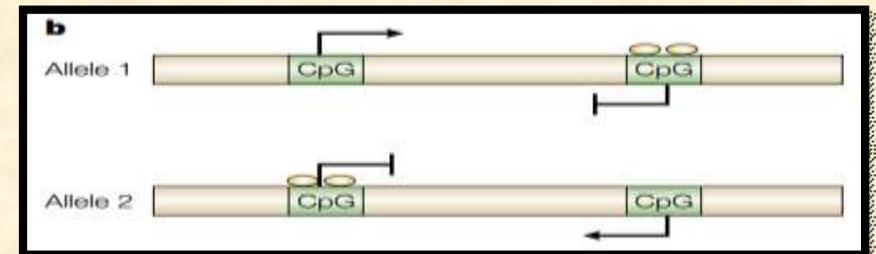
## a. Metilazione del promotore

Promotori ricchi di CpG vengono metilati su uno degli alleli.



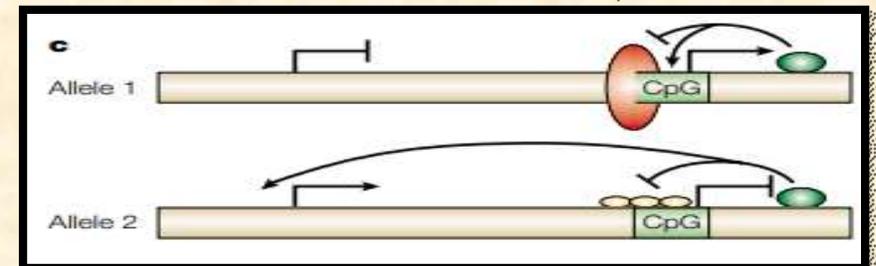
## b. Trascritti antisenso.

Trascritti antisenso potrebbero regolare in diversi modi l'espressione genica.



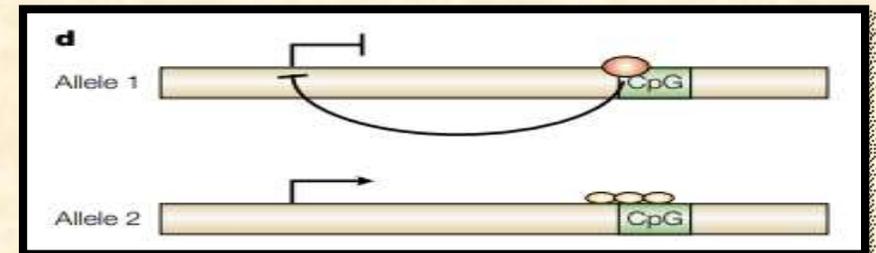
## c. Isolatori

Sequenze di DNA che grazie al legame con specifiche proteine determinano una variazione dell'espressione genica.



## d. Silenziatori

Sequenze che legano repressori della trascrizione. Se metilate, risultano inattive.



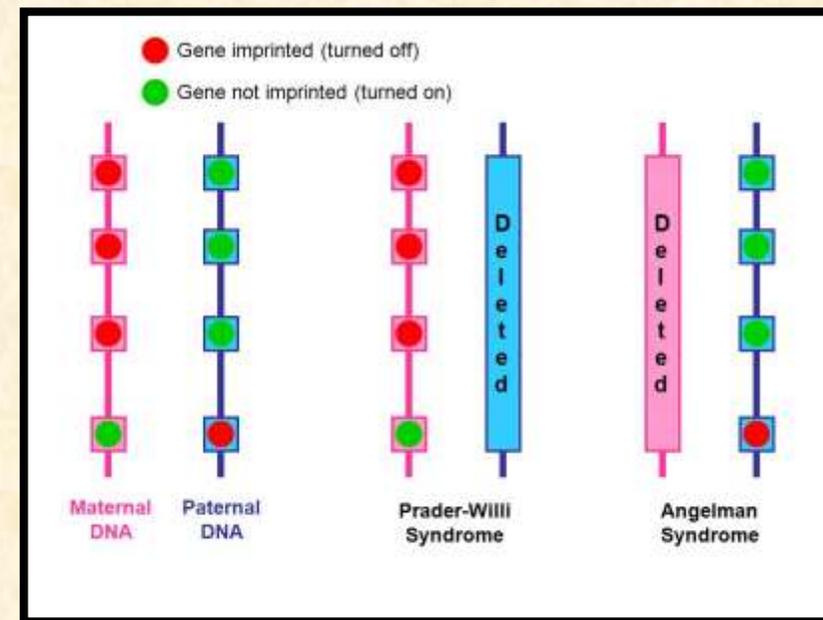
## MALATTIE CORRELATE ALL'IMPRINTING:

Le malattie che coinvolgono l'imprinting derivano da mutazioni dei geni affetti o da epimutazioni. Le epimutazioni alterano la metilazione del DNA e possono portare ad una espressione biallelica con perdita dell'imprinting o, contrariamente, al silenziamento biallelico.

- Sindromi di Prader-Willi (PWS) ed Angelman (AS)
- Sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS)
- Sindrome di Silver-Russell (SRS)

## SINDROMI DI PRADER-WILLI ED ANGELMAN:

- Le sindromi di Prader-Willi e Angelman derivano entrambe dalla delezione della regione 15q11-q13 del cromosoma 15. Se il cromosoma in questione è quello paterno allora si avrà la PWS; se il cromosoma è quello materno allora la AS.
- La regione 15q11-q13 è stata anche collegata ad una serie di malattie neuropsichiatriche. La duplicazione materna di questo intervallo è associata, ad esempio, all'autismo e alla schizofrenia.

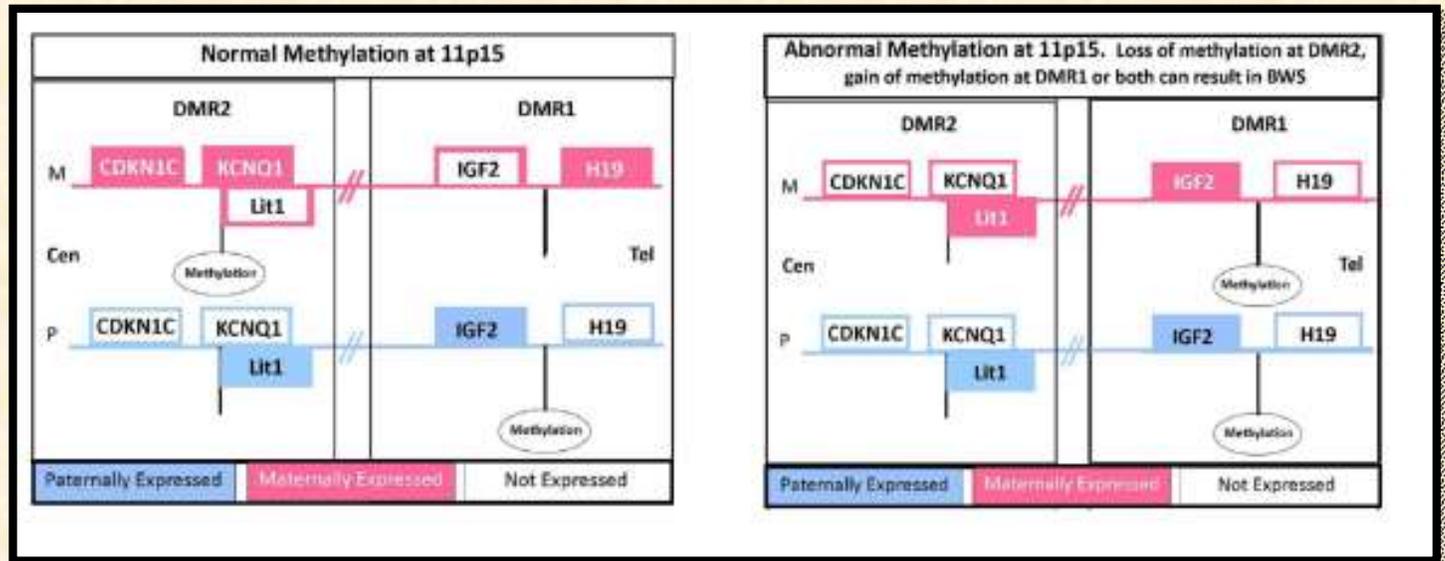


<https://slideplayer.com/slide/9394304/>

## SINDROME DI BECKWITH-WIEDEMANN:

Essa deriva da alterazioni della metilazione in due regioni di controllo dell'imprinting (ICR o anche DMR) nella porzione cromosomica 11p15.5.

- DMR<sub>1</sub> controlla l'espressione dei geni H19 e IGF2. In caso di ipermetilazione si sviluppa la sindrome. (2%-7% dei casi)
- DMR<sub>2</sub> controlla l'espressione di Lit1, CDK1C e altri geni. In caso di ipometilazione si sviluppa la sindrome (~50% dei casi)



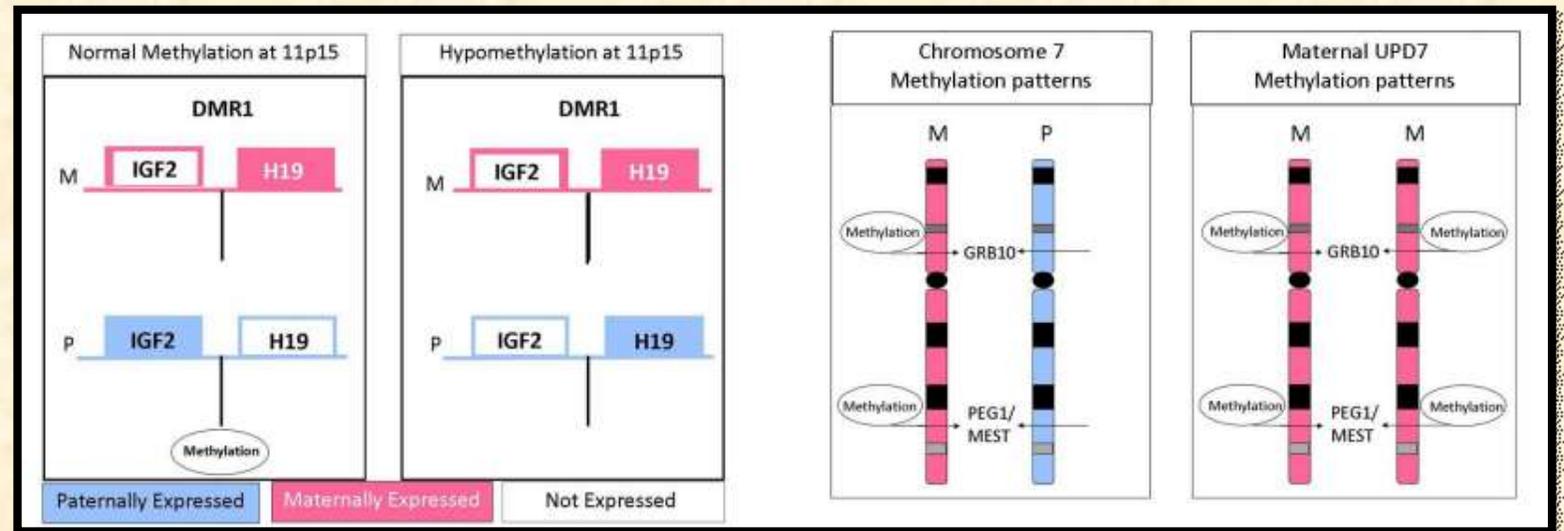
<https://www.egl-eurofins.com/documents/BWRS.pdf>

## SINDROME DI SILVER-RUSSELL:

La sindrome è causata da un'espressione genica alterata sui cromosomi 7 e 11.

- DMR<sub>1</sub> controlla l'espressione dei geni H19 e Igf2. Un'ipometilazione di questa regione sul cromosoma paterno, causa una minore espressione di Igf2 che comporta la comparsa della sindrome. (20-35% dei casi)

- Un ulteriore 10% dei casi deriva da disomia uniparentale materna del cromosoma 7.



## CONCLUSIONI:

L'imprinting genomico risulta essere un fenomeno molto importante:

- Ruolo chiave nell'espressione genica nei mammiferi.
- Implicazione in alcune malattie genetiche.

Molte domande però, rimangono ancora senza risposta, quindi è probabile che il fenomeno dell'imprinting genomico continuerà ad essere una delle aree di ricerca più interessanti della genomica.

## RIASSUNTO:

L'imprinting genomico è un fenomeno epigenetico per cui l'espressione di un gene dipende dalla sua trasmissione genitoriale. Per circa 80 geni dei mammiferi viene espressa solo una copia genica mentre l'altra rimane silente. Il silenziamento genico avviene grazie alla metilazione del DNA. Il fenomeno dell'imprinting si verifica durante la gametogenesi, e i geni impressi vengono poi trasmessi alla prole dai genitori. Al momento della produzione delle cellule germinali nell'individuo, l'imprinting genitoriale viene cancellato affinché possa verificarsi un nuovo fenomeno di imprinting in base al sesso dell'individuo. I geni interessati da imprinting possiedono caratteristiche particolari rispetto a geni comuni. Inoltre grazie ad alcuni studi sono state fatte osservazioni riguardo la loro funzione e il loro ruolo nella crescita corretta del feto durante la gravidanza e per lo sviluppo neurale.

Diversi meccanismi assicurano un'espressione monoallelica: metilazione del promotore, presenza di trascritti antisenso, isolatori e silenziatori.. Il fenomeno è coinvolto anche in alcune malattie genetiche come le sindromi di Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann e Silver-Russell. Molte domande però sono ancora senza risposta per cui questo fenomeno continuerà ad essere oggetto di ricerca.

## BIBLIOGRAFIA:

- Emirjeta Bajrami, Mirko Spiroski: Genomic Imprinting
- Simao Teixeira da Rocha and Anne C. Ferguson-Smith: Genomic Imprinting
- Wolf Reik and Jörn Walter: Genomic imprinting: parental influence on the genome.
- Jorge A. Piedrahita: The role of imprinted genes in fetal growth abnormalities
- William A. MacDonald Mellissa R.W. Mann: Epigenetic regulation of genomic imprinting from germ line to preimplantation
- Yufeng Li and Hiroyuki Sasaki: Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming
- Miho Ishida, Gudrun E. Moore: The role of imprinted genes in humans
- Robert N. Plasschaert and Marisa S. Bartolomei: Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells
- Peter J. Russell: Genetica. Un approccio molecolare. 4a edizione: settembre 2014. Pearson.
- [http://www.biologia.uniba.it/DIGEMI/didattica\\_DIGEMI/NA/imprinting/imprintinggenerale.html](http://www.biologia.uniba.it/DIGEMI/didattica_DIGEMI/NA/imprinting/imprintinggenerale.html)
- <https://upbiotech.wordpress.com/2019/01/29/imprinting-genomic/>
- [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-47829-6\\_23-1](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-47829-6_23-1)
- <https://slideplayer.com/slide/9394304/>
- <http://omero.farm.unipi.it/matdidFarm/9/Principi-BiolMol-Capitolo8.pdf>
- <https://www.egl-eurofins.com/documents/BWRS.pdf>
- <https://www.semanticscholar.org/paper/The-Role-of-Imprinted-Genes-in-Fetal-Growth-Miozzo-Simoni/7f3734539aa765843f4780b22ede1dc74ad00ac2>
- <https://www.semanticscholar.org/paper/Imprinted-and-More-Equal-Why-silence-perfectly-good-Jirtle-Weidman/1ee47d4483ab578aac88ea6e522c6b6918f50626>