

Sorprendenti effetti della malnutrizione in gravidanza.

Marina Marini

Olanda, 1944. Nel freddissimo inverno 1944-45, nel Nord-Ovest dell'Olanda, ancora sotto occupazione nazista, non si trovava più cibo, neppure al mercato nero. La carestia estrema durò da ottobre 1944 a maggio 1945, colpendo un'area popolata da 4,5 milioni di persone e presumibilmente causando 18000 morti. Per le donne in gravidanza, l'estrema carestia presentava un problema addizionale: il detto che una donna in gravidanza debba "mangiare per due" ha un'ovvia base fisiologica, senza contare l'importanza della qualità della dieta, e in particolare dell'apporto di micronutrienti. I bambini esposti a queste condizioni estreme nell'ultimo trimestre di gravidanza nacquero sottopeso di circa 200 – 300 gr, ma recuperarono velocemente non appena le condizioni si normalizzarono; viceversa, se la carestia aveva colpito nel primo o nel secondo trimestre, non si notarono problemi alla nascita. La terribile carestia dell'ultimo anno di guerra divenne rapidamente solo un brutto ricordo.

Olanda, anni '90 del XX secolo. Un'inattesa "epidemia" di diabete di tipo II, di obesità, di ipertensione, di malattie cardiovascolari in persone relativamente giovani viene notata in quelle stesse regioni che erano state vittime della carestia: si comincia a fare strada l'ipotesi che l'estrema malnutrizione durante la vita prenatale possa condizionare la salute in età matura.

Stimolati da questa inattesa evenienza, furono effettuati studi più approfonditi, che collegarono la malnutrizione sofferta in utero anche a un aumento dell'incidenza di problemi mentali (come la schizofrenia o la depressione) e di deficit cognitivi; inoltre, fu osservato un rapporto tra la malnutrizione sofferta nel periodo in cui un dato organo (ad esempio, rene, polmone) si sviluppa e la tendenza a presentare nella vita adulta patologie in tale organo. In generale, poi, nonostante l'aspetto e il comportamento normale dei neonati che avevano subito la carestia nei primi mesi di gravidanza, gli effetti a lungo termine della malnutrizione in utero si dimostrarono più gravi nelle persone le cui madri erano state malnutrite nel primo o secondo trimestre di gravidanza.

Ma ancora più sorprendente all'epoca fu la scoperta che le donne che avevano sofferto di malnutrizione nel grembo materno tendevano a dare alla luce bambini globalmente più grassi e meno sani, con *un effetto trans-generazionale che mai era stato descritto in precedenza*.

La portata degli studi stimolati da queste osservazioni fu enorme. Si cominciava all'epoca a conoscere l'esistenza del fenomeno dell'*epigenetica*, e questo fu probabilmente il primo caso che attribuiva ad eventi ambientali un'alterazione della programmazione epigenetica di un organismo. Ma cosa è l'epigenetica? Si tratta di una branca della scienza che si occupa di come i geni che codificano le proteine sono effettivamente utilizzati. In breve, i geni, costituiti da sequenze di DNA, sono di norma immutabili, salvo eventi rari, detti mutazioni. Le cellule utilizzano l'informazione codificata nei geni per costruire le proteine, che sono il materiale di base per costruire le cellule e i tessuti e per farli funzionare. Tuttavia, i macchinari cellulari che si occupano di "leggere" i geni possono avere un accesso più o meno facile ai geni stessi e i meccanismi molecolari per "tradurre" l'informazione in proteine possono funzionare con una maggiore o minore resa. La regolazione di questi processi avviene per mezzo dell'epigenetica, i cui meccanismi sono modulabili e i cui effetti sono reversibili. In breve, le mutazioni alterano i geni in maniera definitiva, l'epigenetica risente invece dell'ambiente, inteso in senso lato. La carenza alimentare subita nel corso della vita prenatale non aveva causato mutazioni (ossia non aveva alterato la genetica), ma, agendo su meccanismi epigenetici, aveva alterato in maniera sottile il funzionamento dei geni, favorendo l'acquisizione di un "fenotipo risparmiato", che faceva ad esempio pendere la bilancia energetica verso l'accumulo di lipidi. Poiché anche le cellule della linea germinale sono ugualmente alterate, ecco che le ripercussioni di tali alterazioni possono riflettersi nella prole, ossia nei nipoti di quelle mamme che avevano sofferto la fame nel 1944-45.

Un evento eccezionale che ha colpito una popolazione occidentale è stato relativamente facile da osservare (anche se la sua interpretazione a livello biochimico-molecolare non è del tutto stata sviscerata). Ma che dire delle popolazioni del terzo mondo, cronicamente affette da carestie e da malnutrizione? Gli studi effettuati sulla popolazione olandese hanno stimolato simili studi anche su popolazioni extra-europee, e anche in esse si sono visti gli effetti nefasti della malnutrizione materna sui bambini e sugli adulti. Specifici programmi delle Organizzazioni Non Governative sono rivolti a mitigare questi problemi.

Ma la malnutrizione non è solo carenza di cibo: vi è anche una malnutrizione da carenza di microelementi. Vedremo in un secondo articolo come impatta questo aspetto sulla salute del nascituro, così come indagheremo sui danni provocati da sostanze estranee (inquinanti) nell'ambiente uterino. In breve, esploreremo le basi della teoria dell'origine prenatale della salute e della malattia (Developmental Origins of Health and Disease). Il secondo articolo si addentrerà un po' più sull'aspetto molecolare, ma rivelerà delle storie ancora più sorprendenti di questa che ho presentato.

Articolo per approfondire:

Roseboom TJ et al., Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine.

Maturitas, 2011. [doi:10.1016/j.maturitas.2011.06.017](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.06.017)

(Chi desidera leggere l'articolo nella sua interezza può richiederlo)

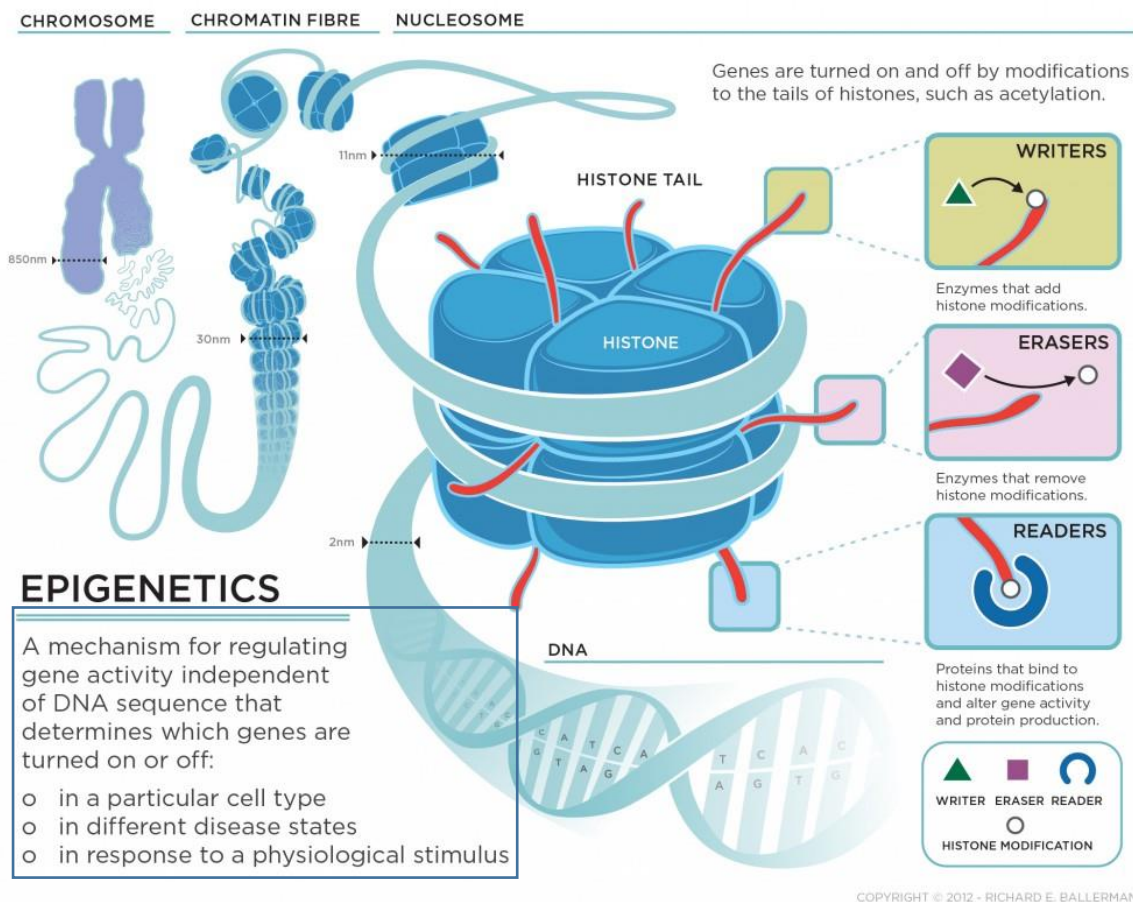


Copertina di Time, 18 gennaio 2010. Cover Credit: © Kevin Van Aelst for Time.

Questa famosa copertina di Time in un certo senso inaugurava l'ingresso dell'epigenetica nella cultura generale. La didascalia recita: PERCHÉ IL DNA NON È IL TUO DESTINO. La nuova scienza dell'epigenetica rivela come le scelte che fai possono cambiare [l'utilizzo de]i tuoi geni – e quelli dei tuoi figli.

La storia che abbiamo appena letto è un esempio di come l'ambiente prenatale determina la salute del nascituro.

Per comprendere il significato della cerniera illustrata sulla copertina di TIME, ho scelto la figura sottostante, tratta da <http://www.megliocrudo.it/epigenetica-oltre-determinismo-genetico/>, che illustra la struttura della *cromatina*, ossia del complesso formato dal DNA e da particolari proteine dette *istoni*. In breve, la doppia elica del DNA si avvolge ordinatamente intorno a un "pacchetto" di 8 istoni, che a sua volta si organizza in una fibra che va a formare i cromosomi. Le "code" degli istoni possono essere modificate chimicamente da enzimi che possono rendere l'associazione DNA-istoni difficile da dissolvere, in modo che quel tratto di DNA sia molto difficile da utilizzare per la formazione di RNA e, di conseguenza, per la formazione di proteine. L'epigenetica studia queste modificazioni delle "code" degli istoni, che fanno sì che il DNA possa essere "aperto" o "chiuso" come da una cerniera. DNA "aperto" significa DNA accessibile alla trascrizione in RNA, che è il primo passaggio per la formazione di una proteina codificata da quel tratto di DNA. Sia chiaro che questa spiegazione, che può apparire molto oscura, è in realtà molto semplificata. Ma non si può riassumere la biologia molecolare in poche righe...



Nel riquadro si definisce l'epigenetica come "un meccanismo che regola l'attività dei geni indipendentemente dalla sequenza del DNA e che determina quali geni siano attivati o disattivati"

- In un particolare tipo di cellula
- In diverse situazioni patologiche
- In risposta a uno stimolo fisiologico"

Naturalmente, ho dato per scontato che fosse chiara al lettore la definizione di *gene* e, chissà quante altre, che invece sono oscure per chi non ha un'educazione scientifica. Mi permetto allora di suggerire di fare uno sforzo... ed ecco una "pillola" minima tratta dall'Oxford Language:

GENE: In biologia, unità funzionale del genoma, localizzata in una zona specifica di un cromosoma (*locus*), responsabile della trasmissione dei caratteri ereditari; è costituito da una sequenza di DNA che codifica una specifica proteina.