

# Indice generale

Prefazione

XI

## Parte A

# Meccanismi dell'epigenetica

## Capitolo 1

### Epigenetica: introduzione e cenni storici 3

- 1.1 Cenni sull'organizzazione della cromatina 3
- 1.2 I componenti dei meccanismi epigenetici 5
- 1.3 L'epigenetica nel contesto storico della biologia 6

## Capitolo 2

### Metilazione del DNA 9

- 2.1 5-Metilcitosina e isole CpG 9
  - Le isole CpG 11
  - Le CGI orfane 12
- 2.2 CpG shore, CpG shelf e open sea 13
- 2.3 Metilazione e demetilazione della citosina e meccanismi di espressione genica 14
  - I writer: le DNA metiltrasferasi (DNMT) 15
    - Focus 2.1** Le DNMT: nomenclatura, funzioni, domini funzionali e fenotipi 16
    - La metilazione *de novo* 17
    - La metilazione di mantenimento 18
    - Gli eraser: la demetilazione della citosina 18
    - Focus 2.2** Fenotipi da inattivazione di *Tet* nel topo 19
    - I reader: modifiche della citosina e attività trascrizionale 20
    - La famiglia MBD 20
    - La famiglia Kaiso 21
    - La famiglia SRA 21

### Capitolo 3

<b>Istoni e loro modifiche post-traduzionali</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Istoni e replicazione del DNA</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Varianti degli istoni</b>	<b>25</b>
Una variante di H3 che caratterizza i centromeri: cenH3	25
L'istone H3.3 definisce i domini attivi della cromatina	26
L'istone H2A.X e i meccanismi di riparazione del DNA	26
L'istone H2A.Z e le sue molteplici funzioni	27
Altre varianti istoniche	27
<b>3.3 Modifiche degli istoni</b>	<b>27</b>
Acetilazione	28
Metilazione	30
Altre modifiche	35
<b>3.4 Modalità di azione delle modifiche istoniche</b>	<b>36</b>
Cross-talk tra le modifiche istoniche	38
Codice istonico	38

### Capitolo 4

<b>Polycomb e il controllo epigenetico dell'attività trascrizionale</b>	<b>40</b>
<b>4.1 PRC1</b>	<b>40</b>
Le funzioni dei complessi ncPRC1	42
<b>4.2 PR-DUB</b>	<b>42</b>
<b>4.3 PRC2</b>	<b>43</b>
<b>Focus 4.1</b> I partner di PRC2	44
<b>4.4 I meccanismi di reclutamento di PRC1 e PRC2 a specifici siti</b>	<b>45</b>

### Capitolo 5

<b>RNA non codificanti (ncRNA)</b>	<b>48</b>
<b>5.1 L'enzima Dicer nella biogenesi di siRNA e miRNA</b>	<b>49</b>
<b>5.2 siRNA</b>	<b>50</b>
<b>5.3 miRNA</b>	<b>50</b>
Biogenesi dei miRNA e loro attività di interferenza	51
miRNA e imprinting genomico	54
miRNA e regolazione di modificatori epigenetici	54
<b>5.4 piRNA</b>	<b>54</b>
<b>5.5 lncRNA</b>	<b>56</b>
Classificazione e funzioni dei lncRNA	56
lncRNA che agiscono in <i>cis</i>	56
lncRNA che agiscono in <i>trans</i>	58

### Capitolo 6

<b>Rimodellamento della cromatina</b>	<b>61</b>
<b>6.1 Accessibilità al DNA e rimodellamento della cromatina</b>	<b>62</b>
<b>Focus 6.1</b> Le famiglie di ATPasi coinvolte nel rimodellamento della cromatina e le loro funzioni	62

<b>6.2 Le famiglie di rimodellatori della cromatina</b>	<b>64</b>
SWI/SNF: i prototipi dei geni coinvolti nel rimodellamento della cromatina	64
ISWI	65
CHD	66
INO80	66
<b>6.3 Altre funzioni dei rimodellatori della cromatina</b>	<b>66</b>
Trascrizione	66
<b>Focus 6.2</b> Le sottofamiglie di CHD: membri e loro funzioni principali	66
Deposizione di varianti istoniche	67
Riparazione del DNA	67
Coinvolgimento del rimodellamento della conformazione della cromatina nella patologia cellulare	67

## Parte B

# Metodi dell'epigenetica

## Capitolo 7

<b>Metodi per lo studio della metilazione del DNA</b>	<b>71</b>
<b>7.1 Metodi storici per lo studio della metilazione del DNA</b>	<b>71</b>
Metodi aspecifici	71
Metodi specifici	72
<b>7.2 Modifiche del DNA con bisolfito di sodio</b>	<b>73</b>
Metodi di studio gene-specifici che usano la conversione con bisolfito di sodio	74
Pirosequenziamento	77
<b>7.3 Metodi per l'analisi comparativa del profilo di metilazione</b>	<b>77</b>
Microarray	78
Metodi basati sul sequenziamento	81
Sequenziamento di nuova generazione (NGS)	81
<b>7.4 Metodi per l'analisi della 5-idrossimetilcitosina</b>	<b>82</b>

## Capitolo 8

<b>Istoni e cromatina</b>	<b>83</b>
<b>8.1 Le modifiche istoniche</b>	<b>84</b>
Immunoprecipitazione della cromatina (ChIP)	85
Spettrometria di massa	86
Siti ipersensibili alle nucleasi	87

## Capitolo 9

<b>Tecniche per studiare gli RNA non codificanti</b>	<b>90</b>
<b>9.1 Identificazione di ncRNA</b>	<b>90</b>
<b>9.2 Estrazione e analisi di ncRNA</b>	<b>91</b>
Identificazione dei target e loro validazione	92
<b>Focus 9.1</b> Tecniche per l'analisi qualitativa e quantitativa degli ncRNA	93

**Capitolo 10**

<b>Modelli animali</b>	<b>94</b>
<b>10.1 Etica nella sperimentazione animale</b>	<b>94</b>
<b>10.2 Rilevanza della sperimentazione animale negli studi di epigenetica</b>	<b>95</b>
Modello del topo agouti	95
Modello del topo <i>AXIN1<sup>fl</sup></i>	96
<b>10.3 Variazioni epigenetiche durante la vita e loro implicazioni sperimentali</b>	<b>96</b>

**Capitolo 11**

<b>Modificatori epigenetici: dalla ricerca alla clinica</b>	<b>98</b>
<b>11.1 Modificatori della metilazione del DNA</b>	<b>98</b>
<b>11.2 Inibitori delle deacetilasi istoniche</b>	<b>100</b>
<b>11.3 La nuova generazione di modificatori epigenetici</b>	<b>102</b>
Inibitori delle metiltrasferasi (KMT e PRMT)	102
Inibitori delle demetilasi di lisine istoniche (KDM)	104
Futuri sviluppi dei modificatori epigenetici	106

**Capitolo 12**

<b>Analisi bioinformatica</b>	<b>108</b>
<b>12.1 Gli strumenti della bioinformatica</b>	<b>109</b>
<b>12.2 Le banche dati di interesse epigenetico</b>	<b>112</b>
Elenco delle banche dati e altri strumenti di analisi	114

**Parte C****Fisiologia delle modifiche epigenetiche****Capitolo 13**

<b>Evoluzione dei meccanismi epigenetici</b>	<b>117</b>
<b>13.1 L'evoluzione della struttura della cromatina dai procarioti agli esseri umani</b>	<b>117</b>
<b>13.2 L'evoluzione dei meccanismi epigenetici dai procarioti agli esseri umani</b>	<b>119</b>
Meccanismi epigenetici nei procarioti e nei batteri	119
Meccanismi epigenetici conservati negli eucarioti semplici e complessi	119

**Capitolo 14**

<b>Modifiche epigenetiche durante lo sviluppo embrionale</b>	<b>121</b>
<b>14.1 La riprogrammazione dello zigote</b>	<b>122</b>
Rilevanza biologica della metilazione nello zigote	123
Architettura nucleare e conformazione della cromatina durante la riprogrammazione dello zigote	124

<b>14.2 L'imprinting e i suoi meccanismi</b>	<b>125</b>
Meccanismi dell'imprinting	126
Imprinting e malattie umane	126
<b>14.3 L'inattivazione del cromosoma X</b>	<b>129</b>
Dinamica dell'inattivazione del cromosoma X umano	130
<b>14.4 I geni <i>HOX</i>, <i>Polycomb</i> e <i>Trithorax</i></b>	<b>133</b>
<b>14.5 Dalla totipotenza al differenziamento terminale</b>	<b>135</b>
<b>APPROFONDIMENTO DIGITALE</b> Epigenetica, fecondazione assistita e imprinting	

## Capitolo 15

<b>Cellule staminali, epigenetica e medicina rigenerativa</b>	<b>137</b>
<b>Focus 15.1</b> Pluripotenza e autorinnovamento	137
<b>15.1 Cenni storici sulle cellule staminali e sulle loro applicazioni</b>	<b>138</b>
<b>15.2 Ruolo dei meccanismi epigenetici nel differenziamento delle cellule staminali</b>	<b>139</b>
<b>Focus 15.2</b> Regolatori dei processi differenziativi	141
<b>15.3 Riprogrammazione e transdifferenziamento</b>	<b>141</b>

## Capitolo 16

<b>Epigenetica del sistema nervoso</b>	<b>145</b>
<b>16.1 Modulazione epigenetica nello sviluppo del sistema nervoso</b>	<b>145</b>
La metilazione del DNA durante lo sviluppo del sistema nervoso	145
Le modifiche istoniche durante lo sviluppo del sistema nervoso	146
<b>16.2 Memoria, comportamento ed epigenetica</b>	<b>147</b>
Acquisizione dell'esperienza	148
Epigenetica e comportamento	149
<b>16.3 Fattori epigenetici che determinano il differenziamento sessuale nel cervello</b>	<b>150</b>
<b>APPROFONDIMENTO DIGITALE</b> Formazione e consolidamento della memoria	

## Capitolo 17

<b>Epigenetica, ambiente e stili di vita</b>	<b>151</b>
<b>17.1 La programmazione evolutiva: il modello della sindrome metabolica</b>	<b>151</b>
<b>17.2 Effetti dell'ambiente sull'epigenoma, sulla riprogrammazione epigenetica e sull'eredità transgenerazionale</b>	<b>152</b>
Effetti degli stili di vita sull'epigenoma	153
<b>17.3 Effetti sull'epigenoma dell'inquinamento industriale</b>	<b>156</b>
Inquinamento dell'aria: idrocarburi e particolato	156
Le polveri sottili e i loro effetti sulla metilazione del DNA	157
<b>17.4 Effetti delle sostanze endocrino-mimiche sull'epigenoma</b>	<b>158</b>
<b>17.5 Epigenetica e chemioprevenzione</b>	<b>159</b>

## Capitolo 18

<b>Invecchiamento ed epigenetica</b>	<b>162</b>
<b>18.1 Il modello della perdita di struttura dell'eterocromatina e della riattivazione di sequenze trasponibili</b>	<b>164</b>
Riduzione globale delle proteine istoniche nell'invecchiamento	164
Instabilità genomica e invecchiamento	165
<b>18.2 Varianti degli istoni, modifiche istoniche e rimodellamento nucleosomiale durante l'invecchiamento</b>	<b>166</b>
<b>Focus 18.1</b> Varianti istoniche e loro funzioni	166
<b>18.3 I cambiamenti della metilazione del DNA durante l'invecchiamento</b>	<b>168</b>
<b>18.4 ncRNA e invecchiamento</b>	<b>169</b>
<b>18.5 Le azioni antinvecchiamento che agiscono attraverso meccanismi epigenetici</b>	<b>169</b>
<b>APPROFONDIMENTO DIGITALE</b> Epigenetica e gemelli	

## Parte D

## Epigenetica e malattie

## Capitolo 19

<b>Alterazioni epigenetiche nelle malattie: meccanismi, rilevanza clinica e diagnostica</b>	<b>175</b>
<b>19.1 Cause delle alterazioni epigenetiche associate a malattie</b>	<b>176</b>
<b>19.2 Biomarcatori epigenetici</b>	<b>177</b>
Test epigenetici commerciali approvati da FDA	177
Test epigenetici condotti in laboratori clinici specializzati	178

## Capitolo 20

<b>Basi epigenetiche del cancro</b>	<b>179</b>
<b>20.1 Concetti di base sui meccanismi genetici ed epigenetici della cancerogenesi</b>	<b>180</b>
<b>20.2 Le cellule staminali tumorali</b>	<b>184</b>
<b>20.3 Il profilo di metilazione del DNA nei tumori</b>	<b>185</b>
5-Metilcitosina e mutazioni	187
La 5-idrossimetilcitosina nelle cellule tumorali	188
Modifiche epigenetiche nella cancerogenesi iniziale	188
Modifiche epigenetiche nella progressione tumorale e nella metastasi	188
Il livello di importanza dei geni metilati nei tumori	189
<b>20.4 Il fenotipo metilatore (CIMP) e le alterazioni epigenetiche nel carcinoma del colon e nei gliomi</b>	<b>190</b>
Generalità sul fenotipo metilatore	190
CIMP nel carcinoma del colon	191
Alterazioni epigenetiche e CIMP nei gliomi	193

## Capitolo 21

<b>Epigenetica e cancro: applicazioni diagnostiche e cliniche</b>	<b>198</b>
<b>21.1 L'epigenetica come supporto a diagnosi e prognosi delle neoplasie</b>	<b>198</b>
Valutazione del rischio	198
Applicazioni diagnostiche della metilazione del DNA	199
Metilazione del DNA e valutazione prognostica	199
Metilazione del DNA e valutazione predittiva	200
<b>21.2 Epigenetica e terapia</b>	<b>202</b>
<b>Focus 21.1</b> Le terapie oncologiche	202
Meccanismi di resistenza alle terapie oncologiche	203
Farmacoresistenza e cellule staminali tumorali	204
<b>21.3 Targeting delle modifiche epigenetiche nei tumori: esempi clinici e prospettive</b>	<b>206</b>
Targeting: le DNA metiltrasferasi	206
Targeting: l'acetilazione e la deacetilazione degli istoni	206
Targeting: le metiltrasferasi istoniche	207
Targeting: le demetilasi istoniche	207
Targeting: reader delle modifiche epigenetiche	208
<b>21.4 Conclusioni</b>	<b>208</b>
<b>APPROFONDIMENTO DIGITALE</b> Epigenetica e farmacoresistenza	

## Capitolo 22

<b>Immunità, autoimmunità, malattie infettive ed epigenetica</b>	<b>209</b>
<b>22.1 La memoria immunitaria innata dei vertebrati</b>	<b>210</b>
Meccanismi epigenetici che mediano la memoria dell'immunità innata	211
<b>22.2 Epigenetica delle malattie autoimmuni e infiammatorie</b>	<b>213</b>
<b>Focus 22.1</b> Patologie infiammatorie monogeniche	213
<b>22.3 Malattie infettive ed epigenetica</b>	<b>215</b>
<b>22.4 Invecchiamento immunitario ed epigenetica</b>	<b>216</b>
<b>22.5 Epigenetica e immunoterapia</b>	<b>217</b>
Gli immuno-checkpoint	217
Controllo epigenetico dell'esaurimento della funzionalità del sistema immunitario e dei meccanismi di evasione delle cellule tumorali	219
Osservazioni cliniche preliminari e studi preclinici	219
<b>Focus 22.2</b> Immuno-checkpoint principali	219
<b>APPROFONDIMENTO DIGITALE</b> Genetica ed epigenetica degli immuno-checkpoint e implicazioni terapeutiche	

## Capitolo 23

<b>Epigenetica delle malattie del sistema nervoso</b>	<b>221</b>
<b>23.1 Disturbi del comportamento</b>	<b>221</b>
Disturbi dell'umore e disturbi psicotici	221

Dipendenze	222
Stress, ansia e paura	222
<b>23.2 Disordini dello sviluppo neurologico</b>	<b>223</b>
Autismo	225
Limiti degli studi sugli NDD	226
<b>23.3 Malattie neurodegenerative</b>	<b>226</b>
Malattia di Alzheimer	226
Malattia di Parkinson	228
Malattia di Huntington	228
Sclerosi laterale amiotrofica	229
Sclerosi multipla	230

## Capitolo 24

<b>Epigenetica delle malattie metaboliche e cardiovascolari</b>	<b>231</b>
<b>24.1 Diabete</b>	<b>231</b>
Meccanismi epigenetici nel diabete di tipo 1	231
Meccanismi epigenetici nel diabete di tipo 2	233
<b>24.2 Obesità</b>	<b>234</b>
Obesità e diabete di tipo 2	236
<b>24.3 Malattie cardiovascolari</b>	<b>237</b>
Aterosclerosi e meccanismi epigenetici dell'infiammazione	237
Altre patologie cardiovascolari	238
Prospettive terapeutiche per le malattie cardiovascolari	239

## Capitolo 25

<b>Prospettive future</b>	<b>240</b>
In che direzione si muoverà l'epigenetica nei prossimi anni?	240
<b>Bibliografia</b>	<b>243</b>
<b>Glossario e acronimi principali</b>	<b>251</b>
<b>Indice analitico</b>	<b>257</b>

### Risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro:  
[online.universita.zanichelli.it/romani](http://online.universita.zanichelli.it/romani)

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su [my.zanichelli.it](http://my.zanichelli.it) inserendo il codice di attivazione personale che si trova sul bollino argentato nella prima pagina del libro.

Nel sito del libro sono disponibili gli **approfondimenti digitali** e la **sitografia**. Inoltre, dal sito è possibile accedere ai **test interattivi di autovalutazione** sulla piattaforma ZTE.