

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

Istoni e loro modifiche post-traduzionali	23
3.1 Istoni e replicazione del DNA	24
3.2 Varianti degli istoni	25
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
3.3 Modifiche degli istoni	27
Acetilazione	28
Metilazione	30
Altre modifiche	35
3.4 Modalità di azione delle modifiche istoniche	36
Cross-talk tra le modifiche istoniche	38
Codice istonico	38

Capitolo 4

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

Capitolo 5

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

Capitolo 6

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

6.2 Le famiglie di rimodellatori della cromatina	64
SWI/SNF: i prototipi dei geni coinvolti nel rimodellamento della cromatina	64
ISWI	65
CHD	66
INO80	66
6.3 Altre funzioni dei rimodellatori della cromatina	66
Trascrizione	66
Focus 6.2 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

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

Capitolo 8

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

Capitolo 9

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

Capitolo 10

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

Capitolo 11

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

Capitolo 12

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

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

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

Capitolo 14

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

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

Capitolo 15

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

Capitolo 16

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

Capitolo 17

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

Capitolo 18

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

Parte D

Epigenetica e malattie

Capitolo 19

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

Capitolo 20

Basi epigenetiche del cancro	179
20.1 Concetti di base sui meccanismi genetici ed epigenetici della cancerogenesi	180
20.2 Le cellule staminali tumorali	184
20.3 Il profilo di metilazione del DNA nei tumori	185
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
20.4 Il fenotipo metilatore (CIMP) e le alterazioni epigenetiche nel carcinoma del colon e nei gliomi	190
Generalità sul fenotipo metilatore	190
CIMP nel carcinoma del colon	191
Alterazioni epigenetiche e CIMP nei gliomi	193

Capitolo 21

Epigenetica e cancro: applicazioni diagnostiche e cliniche	198
21.1 L'epigenetica come supporto a diagnosi e prognosi delle neoplasie	198
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
21.2 Epigenetica e terapia	202
Focus 21.1 Le terapie oncologiche	202
Meccanismi di resistenza alle terapie oncologiche	203
Farmacoresistenza e cellule staminali tumorali	204
21.3 Targeting delle modifiche epigenetiche nei tumori: esempi clinici e prospettive	206
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
21.4 Conclusioni	208
APPROFONDIMENTO DIGITALE Epigenetica e farmacoresistenza	

Capitolo 22

Immunità, autoimmunità, malattie infettive ed epigenetica	209
22.1 La memoria immunitaria innata dei vertebrati	210
Meccanismi epigenetici che mediano la memoria dell'immunità innata	211
22.2 Epigenetica delle malattie autoimmuni e infiammatorie	213
Focus 22.1 Patologie infiammatorie monogeniche	213
22.3 Malattie infettive ed epigenetica	215
22.4 Invecchiamento immunitario ed epigenetica	216
22.5 Epigenetica e immunoterapia	217
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
Focus 22.2 Immuno-checkpoint principali	219
APPROFONDIMENTO DIGITALE Genetica ed epigenetica degli immuno-checkpoint e implicazioni terapeutiche	

Capitolo 23

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

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

Capitolo 24

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

Capitolo 25

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

Risorse digitali

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

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su 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.