



**Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del
10/08/2021**

La sottoscritta Maria Felicita FUCIARELLI, professore associato, afferente al Dipartimento di Biologia, telefono 0672594346, email: fuciarelli@uniroma2.it

CHIEDE

L'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: Biologia Evoluzionistica ed Ecologia, l'area per la quale si presenta la richiesta è l'area Green, il cofinanziamento graverà su Fondi di Ricerca Dipartimentali, "Progetto Lauree Scientifiche 2020", titolare dei fondi Maria Felicita Fuciarelli, e avrà come titolo:

Effetti dei cambiamenti climatici sulla salute umana mediante modulazione epigenetica

Il rischio di insorgenza di malattie dovute ai cambiamenti climatici sta diventando un problema sempre più rilevante e al centro della ricerca scientifica pura e applicata, per le sue implicazioni nel campo della salute umana, tanto che le politiche di sanità umana e sostenibilità ambientale rientrano tra gli obiettivi integrati dell'Agenda 2030 (goal 2, 3, 7, 11). La sostenibilità non può e non deve essere vista esclusivamente dal punto di vista ambientale, ma anche dal punto di vista socio-sanitario, e l'analisi degli effetti dei cambiamenti climatici deve essere rivolta anche alle interazioni del clima con gli altri fattori che condizionano la salute umana (sviluppo economico, urbanizzazione e accessibilità alle cure), che differiscono molto spesso nei diversi biomi/antromi.

Oltre alle malattie infettive veicolate da patogeni, per le quali è ben noto il collegamento con la temperatura e l'umidità (malaria, *West Nile Virus* e *Dengue* e molte altre), negli ultimi anni è aumentato il tasso di mortalità per altri tipi di malattie, non trasmissibili o infettive, legate anch'esse a fattori ambientali, i cosiddetti xenobiotici, cioè sostanze estranee all'organismo, i cui meccanismi ed effetti risultano il più delle volte estremamente tossici. La presenza nell'ambiente interno ed esterno dell'organismo umano, e non solo, di queste sostanze pericolose per la salute va sempre più aumentando, tanto da spingere i ricercatori verso l'attuazione di adeguate strategie e ricerche a fini preventivi per identificare i principali fattori di rischio ambientale per la salute umana. Le attività di ricerca sono attive ad ampio raggio e con diversi livelli di integrazione e collaborazione, considerando che "l'ambiente umano" comprende (e raccoglie) non solo l'ambiente fisico-climatico e sociale, ma anche quello ecologico, culturale ed economico. I cambiamenti ambientali rappresentano una condizione di stress individuale e, mentre prima erano più a rischio di ammalarsi, i soggetti predisposti, attualmente il clima sta diventando un'insidia per tutti.

I cambiamenti climatici, non necessariamente estremi come i colpi di calore o le ondate di freddo, rappresentano degli eventi traumatici e stressanti per gli individui che li subiscono, e la risposta a questo



tipo di stress può portare alla produzione di sostanze metaboliche e non solo (Interferenti endocrini) che intervengono sul corretto funzionamento di organi e tessuti, ponendo le basi per molte malattie non trasmissibili né infettive che, però, rappresentano la maggior causa di morte nei paesi ad alto ISU (diabete, obesità, ipertensione, ansia, depressione, asma, allergie e via dicendo). Anche la salute “nutrizionale” degli esseri viventi è messa in pericolo dai cambiamenti climatici, in quanto molte colture non tollerano il caldo estremo e la siccità e le temperature elevate, insieme con l’aumento della CO₂ nell’aria, favoriscono la diffusione di piante infestanti e di malattie delle piante stesse. In questo modo, viene messa in pericolo anche l’alimentazione umana soprattutto nei paesi a basso ISU.

Nell’ambito delle patologie influenzate dai fattori ambientali rientrano le malattie complesse o multifattoriali così definite in quanto molteplici sono i fattori che concorrono o possono concorrere a generare la malattia, che può presentare una varietà di manifestazioni in individui diversi. Sono malattie difficili da studiare non solo per la loro eziopatogenesi ma anche per il meccanismo di ereditarietà che, nella maggioranza dei casi è multifattoriale, cioè controllato da un insieme di geni (ognuno dei quali contribuisce in modo additivo all’espressione del fenotipo, contribuendo in modo additivo all’espressione del fenotipo) che agiscono in concorso con diversi tipi di fattori ambientali (clima, alimentazione, attività fisica, stress ecc).

Alcune malattie complesse, però, possono avere un’ereditarietà unifattoriale o monogenica, cioè un solo gene trasmesso secondo le leggi mendeliane, ma presentare un elevato grado di eterogeneità sintomatica, che può coinvolgere diversi organi e tessuti e compromettere il corretto funzionamento dell’organismo con gravi ripercussioni sulla salute umana.

Nella maggior parte dei casi si ritiene, e sempre più ricerche avallano questa ipotesi, che questa eterogeneità sintomatica sia principalmente dovuta alle varianti non codificanti del gene candidato, che sono in grado di modulare l’espressione genica nei tessuti target a seguito dell’esposizione a molti fattori ambientali (agenti tossici e sostanze chimiche di sintesi, come pesticidi, erbicidi, metalli pesanti, ormoni, interferenti endocrini, sostanze radioattive, componenti della dieta, interferenze elettromagnetiche, virus e batteri), cioè sostanze di varia natura presenti nell’ambiente esterno e/o interno di ciascun individuo e che vanno a costituire il suo Esposoma. In particolare, negli ultimi anni, un particolare rilievo e interesse viene dato allo stato di metilazione delle *CpG islands* presenti nell’intero genoma che, come è noto, rappresenta uno dei principali fattori di origine ambientale che modulano i meccanismi epigenetici. L’epigenetica si occupa dei fattori che provocano cambiamenti chimici nel genoma (alterazioni dei miRNA, metilazione del DNA e modifiche degli istoni); questi fattori sono per lo più sostanze tossiche di origine esogena, cioè agenti tossici ambientali (fattori climatici naturali, stile di vita, alimentazione) ritenuti responsabili delle malattie complesse, multifattoriali non trasmissibili.

L’indagine consiste nella raccolta di materiale biologico da soggetti affetti da una di queste patologie (dopo rilascio di autorizzazione e consenso informato e con l’approvazione del Comitato Etico di Ateneo), seguita da estrazione e amplificazione del DNA e quindi nel sequenziamento (mediante sequenziatore automatico *Sanger*) della regione, che comprende regioni codificanti e non codificanti del gene di interesse. Seguono, quindi, le analisi bioinformatiche per la predizione *in silico* dell’impatto funzionale delle varianti codificanti e di quelle non codificanti. Viene poi ricostruito l’aplotipo per tutte le varianti e le mutazioni identificate usando il pacchetto *PHASE v.2.1* e l’associazione aplotipica con i fenotipi clinici è condotta con *Haploview v. 4.2*. Le varianti identificate sono annotate mediante *HaploReg v.4.1*. Le caratteristiche ambientali (climatiche e sociali) vengono rilevate e riportate in un’apposita



scheda, facendo riferimento agli indicatori regionali e nazionali di interesse, compresi tra i 12 indicatori di Benessere Equo Sostenibile (BES).

I risultati permetteranno di: a) identificare le varianti dei geni candidati nell'insorgenza della malattia e calcolare la loro frequenza, ; b) associare, attraverso l'analisi gerarchica, alle varianti identificate il fenotipo patologico associato; c) valutare l'effetto delle varianti non codificanti nell'espressione dei vari geni nei diversi tessuti; d) fornire nuove conoscenze sugli effetti ambientali nel grado di rischio di sviluppare una determinata malattia e) approfondire l'effetto degli elementi non codificanti sull'eterogeneità clinica, dal momento che, in molte di queste malattie multifattoriali, la stessa mutazione codificante può essere associata a una diversa sintomatologia clinica (cardiaca, neurologica, renale, oculare, gastrointestinale, epatica, cutanea).

Purtroppo, in alcuni casi, l'indagine risulta un po' più complessa a causa dell'insorgenza tardiva, dell'aspecificità della sintomatologia e della mancanza dell'esatta conoscenza dell'epidemiologia, che porta a sotto diagnosticare e sottostimare la patologia. Inoltre, queste malattie, spesso severe e fino a poco tempo fa ritenute rare, risultano ben più diffuse di quanto non si pensi, per cui diventa auspicabile ma anche necessario formulare una diagnosi precoce e corretta di queste patologie, in modo di poter attivare iniziative di collaborazioni globali di educazione e di sensibilizzazione per la valutazione e la prevenzione del rischio delle stesse nell'ambito di progetti di salute ambientale.

Si intende coinvolgere l'Istituto Superiore di Sanità per lo svolgimento del periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale.

Maria Felicita Fuciarelli

Roma, 24 settembre 2021