



# E.B.R.A.

European Biomedical Research Association



Presidente: Prof. Filippo Drago

Registrazione del tribunale di Catania n.005 del 26/1/2016

## Bollettino d'informazione scientifica

### NEWS | NATURE

#### High-fat diets raise risk of obesity in offspring

Study in mice suggests that behaviour of parents influences health of children through 'epigenetic' inheritance

The health effects of a bad diet can carry over to offspring through eggs and sperm cells without DNA mutations, researchers have found. The mouse study, published in *Nature Genetics*, provides some of the strongest evidence yet for the non-genetic inheritance of traits acquired during an organism's lifetime. And although previous work has suggested that sperm cells can carry 'epigenetic' factors, this is the first time that such an effect has been observed with egg cells.

Researchers have suspected for some time that parents' lifestyle and behaviour choices can affect their children's health through epigenetics. These are chemical modifications to DNA or the proteins in chromosomes that affect how genes are expressed, but that do not alter the gene sequences themselves. Whether those changes can be inherited is still controversial.

In particular, there have been suggestions that parental eating habits might shape the offspring's risk of obesity and diabetes. However, it has been difficult to disentangle the possibility that the parents' behaviour during pregnancy or during the offspring's early childhood was to blame, rather than epigenetic changes that had occurred before conception.

To get around this issue, endocrinologist Peter Huypens at the German Research Center for Environmental Health in Neuherberg, Germany, and his colleagues gave genetically

identical mice one of three diets — high fat, low fat or standard laboratory chow — for six weeks. As expected, those fed the high-fat diet became obese and had impaired tolerance to glucose, an early sign of type 2 diabetes.

The team then took eggs and sperm cells from each of the three groups and performed in vitro fertilization (IVF), implanting the resulting embryos into healthy surrogate mothers. The idea was that if a physical trait or behaviour was observed in the offspring, it could only have been transmitted through the egg or sperm cells. (Previous studies that did not include IVF had offered evidence for epigenetic transmission from the fathers, but could not exclude mothers' effects through development or nursing.) "Their design means that previous possible confounders like maternal bonding, feeding and the microbiome are ruled out," says Tim Spector, a genetic epidemiologist at King's College London, who was not involved in the study.

When the adult offspring were subsequently fed a high-fat diet, those with obese parents seemed more prone to gaining weight and developing glucose intolerance, particularly if both parents were obese. The offspring of two lean parents gained the least weight.

"It nicely shows that metabolic alterations in the offspring are more important if both eggs and sperm have been collected from high-fat-diet fed animals, suggesting the effect of maternal and paternal diet are additive," says Romain Barrès, a molecular biologist at the University of Copenhagen, who was also not involved in the study.

#### Sex differences

Curiously, the authors reported differences between male and female offspring: daughters seemed more prone to gaining weight if their parents had been obese, whereas sons were only more prone to developing glucose intolerance. The mother's diet also seemed to have a greater influence

on the offspring's metabolism than the father's did. This is interesting, because a similar pattern has been seen in some human epidemiological studies, says Huypens.

However, Isabelle Mansuy, a neuroepigeneticist at the University of Zurich in Switzerland, finds the sex differences troubling. The IVF procedure involves stimulating the females with hormones, she points out, which "alters metabolism in eggs, raising the concern that this may differently affect eggs from obese females and result — at least in part — in the effects".

She also notes that the offspring of obese parents gained weight when they were fed a high-fat diet, but the authors did not test if the offspring gained weight under normal conditions. The idea of epigenetic inheritance is that the effects of parents' exposure to a risk factor should appear even when the offspring are not exposed to it, she says.

Assuming that the results can be replicated, the next question is how traits are being passed from parent to offspring. Two major mechanisms that affect gene expression have been proposed for epigenetic inheritance. One is that it occurs through chemical modifications of DNA called methylations, and another is that short RNA chains called microRNAs are inherited in the sperm or egg cell along with the DNA. So far, the German team has found differences in methylation patterns and in the RNA transcripts in egg and sperm cells from both obese and healthy animals, but it's not yet clear whether these are bringing about the changes in the offspring.

Another question is whether any period of obesity in a parent would affect the offspring's metabolism, or whether just overeating during certain phases of life has an effect. In the current study, the effects were only seen if the mice were overfed after they reached adulthood.

*Nature* doi:10.1038/nature.2016.19556

### I ricercatori contro la nuova legge: «Non si può rinunciare ai test sugli animali»

Estratto da "Il Corriere del 6 marzo 2016"

Gli scienziati di Research4Life contestano le norme che a ne anno potrebbero vietare la sperimentazione su animali da esperimento nel campo delle tossicodipendenze: «I metodi alternativi non sono sufficienti. Senza la sperimentazione animale la ricerca sulle sostanze di abuso non potrebbe continuare. E lo stop rischierebbe di vanificare il lavoro di tanti ricercatori italiani che, in questo campo, sono all'avanguardia nel mondo». Non ha dubbi Giuliano Grignaschi, segretario generale di Research4Life, consorzio che raccoglie enti e istituzioni operativi nel campo della ricerca, che con una nota lancia l'allarme sulle possibili conseguenze dell'attuazione del decreto legislativo 26/2014 che dal 2017 dovrebbe introdurre il divieto di utilizzo di animali negli studi sulle tossicodipendenze. Condizionale d'obbligo, essendo l'entrata in vigore delle nuove norme legata al parere che dovrà essere espresso dall'Istituto zooprodotto lattico dell'Emilia Romagna e della Lombardia (nominato centro di riferimento nazionale sui metodi alternativi) a cui toccherà stabilire se esistono oppure no metodi di studio che permettano di non utilizzare animali. La Lega Antivivisezione ha avviato proprio in questo weekend una campagna nelle piazze italiane per sostenere le ragioni del sì e per chiedere che le norme entrino in vigore senza ulteriori dilazioni. Di qui la presa di posizione di Research4Life.

La ricerca italiana in questo campo potrebbe essere bloccata - sottolinea Grignaschi - se per effetto del decreto non si potranno più usare modelli animali, che in questo campo gli esperti considerano irrinunciabili, per studiare gli effetti delle sostanze di abuso e cercare il modo di vincere la dipendenza. Il rischio concreto è che almeno la metà dei neurofarmacologi italiani sarà costretta ad abbandonare questo settore o trasferirsi all'estero. Solo in Italia infatti è stata introdotta questa ulteriore restrizione alla già severa direttiva europea sull'uso di animali in laboratorio». Il timore, come evidenzia Gaetano Di Chiara, neurofarmacologo all'Università di Cagliari, è che possa venire meno la partecipazione di scienziati italiani ai bandi internazionali in tutti i campi che richiedono l'uso degli animali da laboratorio e che ci si ritrovi con una minore assegnazione di fondi per la ricerca: «È ovvio che saranno elargiti con più esitazioni a chi, indipendentemente dal merito scientifico, si sa già a priori che troverà ostacoli pratici e burocratici allo svolgimento del proprio lavoro».

Research4Life sostiene che non sia possibile rinunciare alla sperimentazione animale neppure nel campo delle tossicodipendenze. «Qualunque metodo alternativo, che sia in vitro o in silico, cioè usi colture di cellule o tessuti oppure sfrutti modelli informatici, serve solo per veri e propri casi in cui qualcosa che in generale è già noto - spiega Di Chiara - è evidente che se invece andiamo a cercare qualcosa che ancora non conosciamo nell'organismo o nella cellula, non lo possiamo riprodurre artificialmente a priori. Il cervello, poi, è ancora un territorio largamente inesplorato. Per questo è inevitabile la fase di lavoro sugli animali». L'eliminazione di quest'ultima nello studio delle tossicodipendenze, nella ratio delle nuove norme e nella logica della campagna della Lav, parte invece dal presupposto che l'abuso di sostanze dipenda soprattutto da fattori di natura psicologica, culturale e sociale estranei al cervello di un animale e che pertanto debba essere superato nella ricerca il paradigma puramente biologico. Inoltre, sostiene la Lav, il gran numero di persone che abusano di droghe, fumo e alcol e che vengono prese in cura dal sistema sanitario è così elevato da portare all'attenzione della ricerca una ampia casistica già riguardante l'essere umano.

Di Chiara ricorda che ogni settimana arrivano sul mercato nuove droghe, ognuna con le proprie caratteristiche: «Per capire qual è il potenziale di abuso di queste sostanze, la sperimentazione sugli animali è indispensabile - dice il neurofarmacologo -. Possiamo farci una prima idea delle loro caratteristiche nelle colture di cellule e tessuti, cercando di capire a quali recettori si legano, a quale dose lo fanno, con quale affinità ed effetto, ma esistono composti potentissimi in vitro che nell'animale non producono nessun comportamento particolare, per esempio perché non passano la cosiddetta barriera ematoencefalica, che ostacola il passaggio delle sostanze al cervello». Il dibattito, insomma, resta aperto.

### EBRA-ITALIA AWARD

EBRA-italia annuncia un premio per l'anno 2016, istituito nell'ambito di un protocollo d'intesa con la ditta *LOLICATO group*. Il riconoscimento è rappresentato da un premio riservato a studiosi dell'Accademia che hanno ottenuto un Ph.D. discutendo una tesi su ricerche in vivo. In particolare, al bando potrà partecipare chi ha ottenuto un Ph.D. nell'anno 2015 lavorando in un laboratorio italiano e non abbia superato i 38 anni di età. Il vincitore otterrà un assegno di 500 euro.

Gennaio - Marzo 2016

A cura di:

**GIAN MARCO LEGGIO, PHD**

**SALVATORE SALOMONE, MD**

**FILIPPO CARACI, MD**

**CLAUDIO BUCOLO, PHD**

**DARIO MOLINO (WEBMASTER)**