

3. Dicembre

## Parto cesareo e metilazione del DNA : un potenziale rischio di patologie future?

*Il bambino comincia in noi molto prima del suo inizio.  
Ci sono gravidanze che durano anni di speranza, eternità di disperazione.*

Marina Cvetaeva



L'OMS ci dice che il parto cesareo è responsabile di più di una nascita su cinque in tutto il mondo, con una crescita prevista a circa una nascita su tre entro il 2030

Sebbene il parto cesareo indicato dal punto di vista medico riduca la morbilità e la mortalità materna e infantile, prove emergenti suggeriscono che i bambini nati tramite parto cesareo hanno esposizioni ormonali, fisiche, microbiche e mediche diverse da quelle dei bambini nati tramite parto vaginale. Queste esposizioni possono alterare in modo sottile la **fisiologia neonatale**, portando potenzialmente al rischio di determinate condizioni di salute più avanti nella vita

*Sandall J et al. **Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children**. *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1349-1357.*

### come fenotipi di **rischio metabolico**

*Chavarro JE et al. **Association of Birth by Cesarean Delivery With Obesity and Type 2 Diabetes Among Adult Women**. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e202605.*

### **Tumori malattie immunitarie**

*Cao Y et al. **Evaluation of Birth by Cesarean Delivery and Development of Early-Onset Colorectal Cancer**. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 3;6(4):e2310316.*

### e disturbi dello **sviluppo neurologico**

*Zhang T et al. **Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis**. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e1910236.*

Uno dei potenziali meccanismi attraverso i quali il parto cesareo può aumentare il rischio di esiti negativi per la salute a lungo termine è attraverso alterazioni epigenetiche infantili, come la **metilazione del DNA (DNAm)**

*Chen Q et al. **The impact of cesarean delivery on infant DNA methylation**. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Mar 30;21(1):265.*

A sostegno di ciò, alcuni studi hanno osservato associazioni tra parto cesareo e modelli di DNAm della prole alla nascita. I **siti di DNAm** identificati sono per lo più in geni implicati nello sviluppo del sistema immunitario

*Chen Q et al. **The impact of cesarean delivery on infant DNA methylation**. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Mar 30;21(1):265.*

Tuttavia, la maggior parte degli studi è stata limitata da piccole dimensioni del campione (<100 partecipanti), aggiustando per poche covariate o non tenendo conto delle differenze nelle proporzioni del tipo di cellula, con conseguente mancanza di replicazione dei risultati tra gli studi  
*Virani S et al. Delivery type not associated with global methylation at birth. Clin Epigenetics. 2012 Jun 9;4(1):8.*

Inoltre, non è noto se le variazioni epigenetiche correlate al parto cesareo siano temporanee o durature.

C'è stata una richiesta di ricerca epigenetica più completa tra i bambini nati tramite parto cesareo, anche in età postnatale più avanzata

*Almgren M et al. Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in the newborn infant: implications for future health? Am J Obstet Gynecol. 2014 Nov;211(5):502.e1-8.*



Pregnancy And Childhood Epigenetics

Il consorzio **Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE)** è composto da ricercatori del NIEHS e di tutto il mondo interessati a studiare gli impatti ambientali della prima infanzia sulle malattie umane utilizzando l'epigenetica. L'epigenetica si riferisce alle modifiche al DNA che non alterano la sequenza del DNA.

Si ritiene che la gravidanza e la prima infanzia siano periodi in cui gli impatti ambientali sull'epigenoma possono avere implicazioni durature sulla salute. Modelli sperimentali hanno dimostrato che alcune esposizioni in utero possono avere un impatto sulla metilazione della prole, portando a fenotipi alterati.

### **La metilazione del DNA è la modifica epigenetica più comunemente studiata negli esseri umani.**

L'avvento di una piattaforma per misurare la metilazione con una ragionevole copertura epigenomica, Illumina **HumanMethylation 450K (Illumina450K)**, ha facilitato studi di popolazione sugli effetti delle esposizioni in utero sui bambini, nonché sull'impatto dei modelli di metilazione sulle malattie successive.

Un primo articolo che utilizzava questa piattaforma ha identificato segnali di metilazione replicabili nei neonati dal fumo materno in gravidanza e ha suggerito la promessa di questo approccio per esaminare altre esposizioni in utero.

*Joubert BR et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. Environ Health Perspect. 2012 Oct;120(10):1425-31..*

L'approccio consortile di combinare studi con meta-analisi per ottenere maggiore potenza per nuove scoperte ha avuto molto successo con gli studi di associazione genomica (GWAS) di dati di genotipizzazione e ha fornito un modello per altri tipi di dati genomici, come **la metilazione**.

*PACE è nato da un incontro del 2013 organizzato da Stephanie London, MD, Dr. PH, ricercatrice senior del NIEHS Epidemiology Branch e ricercatrice PACE. L'incontro ha riunito scienziati di coorti di neonati o bambini con dati di metilazione del genoma Illumina 450K interessati a combinare i dati mediante meta-analisi.*

I ricercatori del Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health Department of Nutrition, Harvard

*Wang S et al*

**Cesarean delivery and blood DNA methylation at birth and childhood:  
meta-analysis in the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium.**

*Sci Adv. 2024 Nov 29;10(48):eadr2084.*

Riportano i risultati di una **meta-analisi di** studi di associazione epigenetica (EWAS) da un consorzio internazionale [Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium (PACE Consortium)] per indagare se il parto cesareo, rispetto al parto vaginale, fosse associato a metilazione differenziale nei siti degli **oligodesossinucleotidi citosina-fosfato-guanina (CpG)**.

**I siti CpG o CG sono delle regioni del DNA dove una citosina si trova vicino ad una guanina nella sequenza lineare di basi. "CpG" è l'abbreviazione di " --C--phosphate--G-- ", dove i nucleosidi deossicitidina e deossiguanosina sono separati unicamente da un gruppo fosfato, che fa normalmente da ponte tra i nucleotidi nel DNA. La notazione "CpG" viene usata per distinguere questa sequenza lineare dall'appaiamento di basi complementari CG (citosina e guanina) su due diversi filamenti. Le citosine nei dinucleotidi CpG possono essere metilate diventando 5-metilcitosine. Nei mammiferi la metilazione delle citosine all'interno di un gene porta al suo silenziamento. Tale meccanismo è parte di una vasta area di studi scientifici sulla regolazione dell'espressione genica chiamata epigenetica. Gli enzimi che aggiungono gruppi metilici alle basi azotate del DNA sono chiamati DNA metiltransferasi. Nei mammiferi tra il 70% e l'80% delle citosine nei siti CpG sono metilate**

**Nello specifico le domande:**

- (i) il parto cesareo fosse associato a DNAm nel sangue del cordone ombelicale alla nascita;
- (ii) il parto cesareo fosse associato a DNAm nel sangue raccolto in età più avanzata (dai 6 ai 10 anni di età); e
- (iii) il parto cesareo fosse associato a differenze nelle proporzioni del tipo di cellule del sangue alla nascita o durante l'infanzia.

Si è constatato che i bambini nati tramite parto cesareo hanno un rischio più elevato di disturbi metabolici, immunologici e neuroevolutivi rispetto a quelli nati tramite parto vaginale, sebbene i meccanismi rimangano poco chiari.

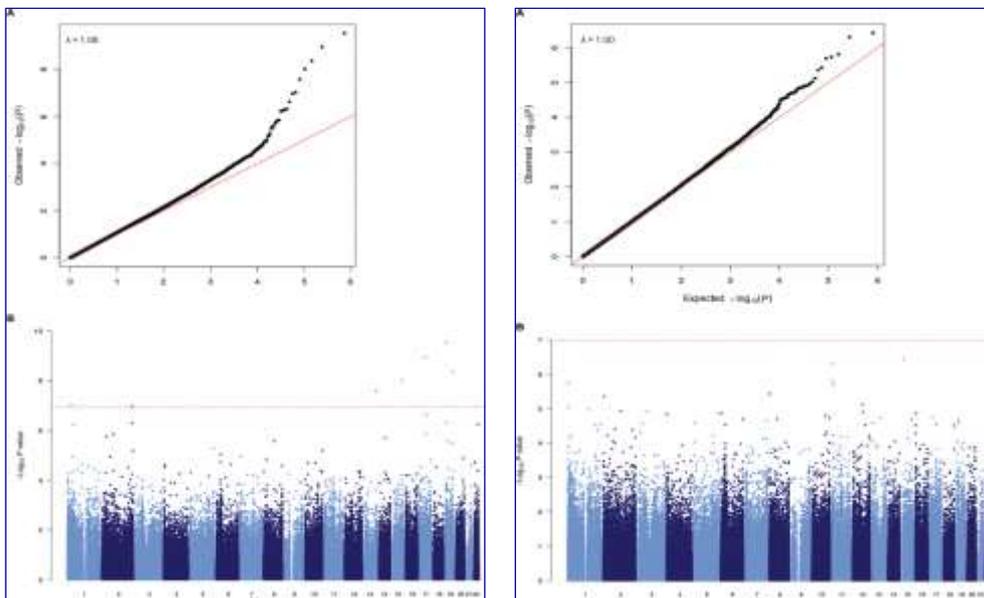
La meta-analisi di studi di associazione epigenetica per esaminare le associazioni tra modalità di parto e metilazione del DNA nel sangue alla nascita e la sua persistenza nella prima infanzia. I partecipanti provenivano da 19 coorti di gravidanza (9833 neonati a termine) e 6 coorti pediatriche (2429 bambini di età compresa tra 6 e 10 anni).

Sono stati identificati sei **CpG** nel sangue del cordone ombelicale associati al parto cesareo (intervallo di dimensione dell'effetto: da 0,4 a 0,7%,  $P < 1,0 \times 10^{-7}$ ):

**MAP2K2** (cg19423175)  
**LIM2** (cg01500140)  
**CNP** (cg13917614)  
**BLM** (cg18247172)  
**RASA3** (cg22348356)  
**RUNX3** (cg20674490)

indipendentemente dalle proporzioni cellulari e da altri fattori confondenti.

Nell'infanzia, **nessuno** di questi **CpG** era associato al parto cesareo e non sono stati identificati altri **CpG**.



$n = 9833$  individui, 19 coorti. Modello 2, aggiustato per fumo materno, stato socioeconomico, parità, BMI pregravidico, sesso della prole, peso alla nascita, età gestazionale, lotto e proporzioni di tipo cellulare. Le singole coorti possono inoltre essere state aggiustate per fattori di ascendenza e selezione, se applicabile. (A) Grafici QQ per meta-analisi a effetti fissi. (B) Grafici Manhattan per meta-analisi a effetti fissi. La significatività a livello di epigenoma è stata considerata come  $P < 1 \times 10^{-7}$  (linea tratteggiata).

$n = 2429$  individui, sei coorti. Modello 2, aggiustato per fumo materno, stato socioeconomico, parità, BMI pregravidico, sesso della prole, peso alla nascita, età al prelievo del sangue, lotto e proporzioni del tipo cellulare. Le singole coorti possono inoltre essere state aggiustate per fattori di ascendenza e selezione, se applicabile. (A) Grafici QQ per meta-analisi a effetti fissi. (B) Grafici Manhattan per meta-analisi a effetti fissi. La significatività a livello di epigenoma è stata considerata come  $P < 1 \times 10^{-7}$  (linea tratteggiata).

La modalità di parto era associata alle proporzioni cellulari alla nascita ma non nell'infanzia. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire l'influenza molecolare del parto cesareo sulla salute della prole.