





S T U D I O / 48



A cura di Francesco Bottaccioli

# GENI E COMPORAMENTI

*Scienza e arte della vita*

Red Edizioni, Milano © 2009

Coordinamento editoriale: Diletta D'Amelio  
Realizzazione editoriale: Redint Studio, Milano  
Disegni: Sandor Breznay, Milano  
Stampa: L.E.G.O. Spa, Lavis (TN)

[www.rededizioni.it](http://www.rededizioni.it)

edizioni  
**red!**

analisi più fini al livello chimico e fisico. L'antropologia culturale è in grave crisi, molto probabilmente perché non ha mai avuto una teoria dell'eredità ed evoluzione culturale. Parlando con Claude Levi-Strauss, circa quindici anni fa, gli ho chiesto come mai non vi è stato interesse in antropologia per la trasmissione culturale, e mi ha risposto 'perché è troppo difficile'. Ma non mi sembra che sia vero. L'antropologia culturale ha anche bisogno di una base fisiologica e biochimica, che può venir solo da un approfondimento della neurofisiologia e neurochimica.

*Questo testo si basa sul più recente libro dell'autore, Il caso e la necessità, pubblicato da Di Renzo Editore, 2007, che ringraziamo.*

### Bibliografia

- CAVALLI SFORZA L.L., FELDMAN M.W., *Cultural transmission and evolution*, Princeton University Press, Princeton NJ, 1981.  
 CAVALLI SFORZA L.L., MENOZZI P., PIAZZA A., *The History and Geography of Human Genes*, Princeton University Press, Princeton NJ, 1994, trad. it. *Storia e geografia dei geni umani*, Adelphi, Milano, 1997.  
 CAVALLI SFORZA L.L., *Geni popoli e lingue*, Adelphi, Milano, 1996.  
 CAVALLI SFORZA L.L., *L'evoluzione della cultura*, Codice edizioni, Torino, 2004.  
 CAVALLI SFORZA L.L., *Il caso e la necessità. Ragioni e limiti della diversità genetica*, Di Renzo Editore, Roma, 2007.

## Lo stress prima di nascere

### *Gli effetti nella vita adulta e i meccanismi epigenetici in grado di invertirli*

di Antonella Palmisano

Gli organismi viventi, soprattutto quelli più complessi, reagiscono alle sfide ambientali (stress) secondo modelli di reattività molto differenziati, esiti della combinazione tra costituzione genetica ed esperienze nei contesti di vita, che determinano la direzione verso un buon adattamento (stato di salute) o un cattivo adattamento (malattia), in dipendenza dalle modalità con cui il cervello li interpreta (McEwen 1998).

### **Programmazione e plasticità dello sviluppo**

È ormai acquisito che questa diversità individuale viene plasmata fin dalla gestazione, nel corso della quale si svolgono le traiettorie di sviluppo di tutti i sistemi di regolazione fisiologica del feto.

Lo sviluppo è caratterizzato da specifici periodi critici (*finestre temporali*) (Welberg 2001; Seckel 2004), in cui si svolgono eventi che restano inalterati per tutta la vita. Nell'uomo, i più noti sono la differenziazione sessuale del cervello e gli effetti degli ormoni dello stress, esempi della cosiddetta *programmazione prenatale*.

Durante i periodi critici, i sistemi in sviluppo sono molto plastici e sensibili all'ambiente. Di conseguenza stimoli o perturbazioni ambientali, in una particolare finestra temporale, possono condizionare permanentemente strutture e funzioni, con effetti che si manifestano anche nella vita postnatale. Al di fuori delle finestre temporali, eventuali influenze ambientali potranno avere effetti di minore intensità o anche nessun effetto sulla determinazione delle caratteristiche individuali.

Molti dati epidemiologici, clinici e sperimentali indicano che gli accadimenti dei primi stadi della vita svolgono un potente ruolo nel condizionare la suscettibilità a malattie croniche e ad alterazioni delle risposte allo stress, nella vita adulta. Alla base di queste osservazioni emerge il concetto di *plasticità dello sviluppo*, riferito alla capacità di un organismo di svilupparsi in differenti modi, a seconda dei diversi ambienti di cui fa esperienza. In altri termini, contravvenendo al dogma centrale della genetica, la struttura dell'organismo dimostra di non essere vincolata solo dall'equazione 1 gene → 1 proteina, dal momento che può anche accadere che un dato gene (o più geni) possa dare origine a più fenotipi, grazie a complessi meccanismi di modulazione stabile dell'espressione genica (epigenetici), indotti da stimoli ambientali. Quindi, l'interazione tra genoma ed epigenoma influenza il fenotipo maturo e determina la sensibilità a fattori ambientali successivi e all'eventuale rischio di malattie. Ma come mai la plasticità è ristretta a un particolare periodo dello sviluppo? Da un punto di vista evolutivo, si ipotizza che, a cambiare le caratteristiche di un organismo, potrebbero essere le difficoltà di invertire i processi di sviluppo o i costi, in termini di sopravvivenza o di successo riproduttivo. Vanno in questa direzione gli aggiustamenti che le madri di molti animali, dagli uccelli ai mammiferi, attivano per facilitare l'adattamento della prole a certe condizioni ambientali. Per esempio, le femmine di uccelli riescono ad alterare la composizione delle uova e anche il sesso dell'embrione, in risposta alla disponibilità di cibo, al livello di competizione fra fratelli e alla qualità dei partner. Attraverso questi interventi materni su un particolare fattore ambientale, lo sviluppo fenotipico della prole può risultarne stabilmente influenzato, lungo un certo numero di generazioni. Altri esempi riguardano i mammiferi, come dimostrano i risultati di esperimenti sui criceti, nei quali, femmine allevate in un ambiente nutri-

zionalmente ricco, ma figlie di madri sottoposte a restrizione alimentare, producono cuccioli più piccoli e un numero inferiore di maschi, rispetto ai controlli (Bateson 2004).

### Le risposte adattive del feto e l'ipotesi dell'origine precoce delle malattie dell'adulto

Tra gli effetti dell'ambiente prenatale, lo stress materno di tipo nutrizionale è riconosciuto come fattore centrale di programmazione: c'è infatti una continua relazione tra peso alla nascita e futuri rischi di malattie, come dimostrano le osservazioni che correlano il basso peso alla nascita, o una relativa magrezza, e l'aumento della probabilità di contrarre malattie cardiache, icus, diabete di tipo 2, obesità e sindrome metabolica, nella vita adulta (Barker 1986; Osmond 1993). La prematurità, indipendentemente dal peso in relazione all'età gestazionale, è stata invece associata alla resistenza all'insulina e all'intolleranza al glucosio, in bambini prepuberi, che può evolvere in ipertensione, nei giovani adulti (Hovi 2007). Durante lo sviluppo dei mammiferi, la madre traduce le informazioni sull'ambiente all'embrione e al feto, in termini di stato nutrizionale, tramite la placenta o l'allattamento, dopo la nascita. La crescita fetale è generalmente connessa al peso corporeo della madre, piuttosto che al potenziale genetico, attraverso quella che è stata definita restrizione materna (*maternal constraint*) (Gluckman 2004), effetto mediato, in parte, anche dalle dimensioni della placenta e da geni programmati, legati all'espressione di fattori di crescita che svolgono un ruolo nella distribuzione dei nutrienti (Charalambous 2007). Da tutte queste evidenze è scaturita l'ipotesi dell'origine fetale (o precoce o nello sviluppo) delle malattie nell'adulto (Barker 2004), se-

condo la quale un aumentato rischio a lungo termine di malattia viene inizialmente indotto da risposte adattive del feto o del neonato a segnali provenienti dalla madre sulla sua salute o sul suo stato fisiologico. In questo senso, l'associazione tra l'entità della riduzione della crescita fetale, il basso peso alla nascita e i successivi rischi di malattia possono essere interpretati come il riflesso delle conseguenze a lungo termine delle risposte adattive del feto, che portano a cambiamenti nella programmazione dello sviluppo di tessuti ed organi, non necessariamente evidenti alla nascita, ma più tardi, nel corso della vita. Le risposte adattive del feto umano all'iponutrizione materna comprendono, come mostra la Figura 1 (Barker 1998):

- Cambiamenti metabolici: a) con un aumento immediato del catabolismo, per produrre energia; o b) un rallentamento della crescita e una sopravvivenza garantita dalla riduzione del consumo del substrato, qualora l'iponutrizione perduri. Per esempio, un feto che riceve livelli inadeguati di glucosio, lo preserverà diminuendo la sua ossidazione e aumentando quella di altri substrati (amminoacidi e lattato). L'esito ipotizzato di questo adattamento prenatale è lo sviluppo di una resistenza all'insulina (con rischio di contrarre diabete di tipo 2), nella vita postnatale.
- Cambiamenti endocrini: legati agli effetti della nutrizione sulla produzione di ormoni fetali e sulle interazioni ormonali e me-

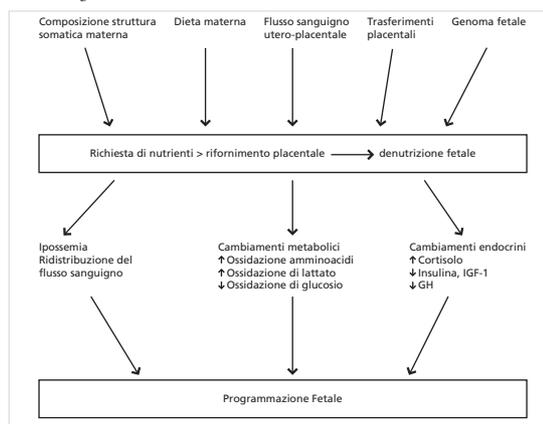


Figura 1. Schema degli adattamenti fetali alla denutrizione. Fonte: Barker D.J.P., *In utero programming of chronic disease*, 'Clinical Science', 1998, 95, p. 116 (modificata).

taboliche tra feto, placenta e madre, dalla cui coordinazione dipende la crescita fetale. Gli adattamenti fetali comprendono un aumento della concentrazione del cortisolo e una diminuzione di quelle dell'ormone della crescita (GH) e dei fattori di crescita insulino-simili (IGFs). Si ritiene che GH e IGFs abbiano un ruolo centrale nella regolazione della crescita fetale, tant'è che rispondono prontamente all'iponutrizione materna, producendo un abbassamento dell'insulina fetale, probabilmente a causa della riduzione dell'IGF materno. L'effetto di questi adattamenti è la riduzione del trasferimento di aminoacidi e glucosio dalla madre al feto, fino ad arrivare alla riduzione della crescita fetale.

- Ridistribuzione del flusso sanguigno verso tessuti e organi, indispensabili per la sopravvivenza immediata, soprattutto il cervello. Questo tipo di adattamento fetale all'iponutrizione prenatale è comune a molti mammiferi, ma nell'uomo, vista la grandezza del suo cervello, comporta costi altissimi per lo sviluppo di altri organi, soprattutto per il fegato e altri organi addominali (rene, pancreas) e funzioni fisiologiche (muscolatura scheletrica, reattività vascolare, reattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene).

### La comunicazione madre-feto

Sono state fornite varie spiegazioni sul senso biologico delle risposte adattive del feto e delle sue conseguenze. L'ipotesi più accreditata è quella del *thrifty phenotype* (*fenotipo economico*), proposta da Barker (Hales e Barker 1992); essa suggerisce che, quando l'ambiente fetale è nutrizionalmente povero, il feto attiva risposte adattive tese a ottimizzare lo sviluppo di certi organi a discapito di altri, in dipendenza dalla natura, dalla dimensione e dal momento in cui si attivano i segnali ambientali, per garantire la sopravvivenza postnatale, in condizioni

di nutrizione prevista intermittente o molto scarsa. In un'ottica più strettamente evolutiva, Gluckman (Gluckman 2008) suggerisce una distinzione fra risposte adattive del feto in sviluppo, connotabili come difese da una sfida che ha un vantaggio immediato per la sopravvivenza (iponutrizione) e risposte a segnali ambientali (per esempio un blando stress nutrizionale materno) che non richiedono una reazione immediata e che comportano modificazioni fenotipiche funzionali a una predizione dell'ambiente postnatale.

Nel primo caso, una volta nato, il bambino, avendo una struttura inadeguata, cercherà accomodamenti che andranno a ricadere su altre funzioni, come quella riproduttiva. Nel secondo caso, i cambiamenti fenotipici attivati potrebbero invece permettere al bambino di adattarsi meglio alle condizioni del contesto postnatale predetto.

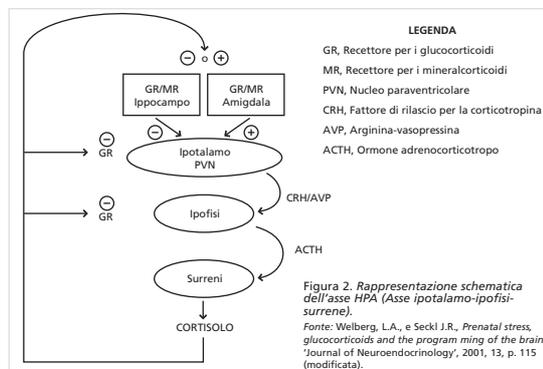
Gluckman propone di denominare queste ultime risposte «adattive-predittive» (Gluckman 2005) e sottolinea che il loro vantaggio adattivo è determinato dalla probabilità che le scelte fatte nelle prime fasi dello sviluppo siano adeguate all'ambiente in cui il futuro bambino completerà la sua maturazione. Se la predizione sarà stata precisa, il neonato si adatterà con successo, garantendo una selezione positiva ai meccanismi che mediano le risposte predittive. Per esempio, un ambiente intrauterino nutrizionalmente povero induce un ridotto sviluppo muscolo-scheletrico e un maggiore immagazzinamento di grasso viscerale, modificazioni che garantiscono la sopravvivenza, in un contesto postnatale povero. Se, invece, le scelte fatte a livello prenatale si riveleranno inadeguate rispetto a un ambiente, per esempio, nutrizionalmente ricco, verrà facilitata l'ipernutrizione, che esporrà il bambino a una maggiore suscettibilità all'obesità, alla resistenza all'insulina e allo sviluppo di malattie metaboliche. Tuttavia non tutte le risposte nell'ambiente prenatale sono predittive di quello postnatale: in condizioni di severa privazione in-

trauterina, possono essere infatti perse unità strutturali (nefroni, neuroni, cardiomiociti o cellule pancreatiche). In questi casi, è difficile capire se si tratta di risposte adattive o adattive-predittive (McMillen 2005).

### Stress prenatale, cervello e programmazione neuroendocrina

Il cervello e i circuiti neuroendocrini sono molto sensibili alla programmazione prenatale. Lo sviluppo cerebrale è fortemente condizionato da stress materni di natura psico-sociale, oltre che fisici, sia a livello pre- che postnatale. In questo senso, la ricerca sull'argomento si è maggiormente concentrata sull'asse neuroendocrino HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) dei mammiferi, che risponde alle sfide ambientali secernendo catecolamine<sup>1</sup> (braccio nervoso) o cortisolo (braccio chimico), in dipendenza dalle caratteristiche e dalla durata dell'evento

stressante. L'asse si autoregola attraverso feedback negativi delle concentrazioni di cortisolo a livello di due sottotipi di recettori, i GR (per i glucocorticoidi, a più bassa affinità) e i MR (per i mineralcorticoidi, a più alta affinità), presenti nell'ipotalamo e nell'ipofisi, con conseguente inibizione della sintesi o del rilascio del CRH (fattore di rilascio per la corticotropina), dell'AVP (arginina/vasopressina) e dell'ACTH ipofisario (ormone adrenocorticotropo). Ulteriori controlli sull'asse provengono dall'ipocampo, in senso inibitorio e dall'amigdala, in senso stimolante (Figura 2). In caso di stress cronico, il cortisolo influenza negativamente vari sistemi (cervello, soprattutto l'ipocampo; sistema immunitario e ossa) e funzioni fisiologiche (metabolismo degli zuccheri e dei grassi). I risultati degli studi sperimentali su roditori e delle osservazioni epidemiologiche su umani, compiuti negli ultimi dieci anni, forniscono importanti acquisizioni sui meccanismi alla base degli effetti, sulla ma-



dre e sulla progenie, di fattori stressanti che agiscono nel periodo prenatale e postnatale.

### Studi sullo stress prenatale in modelli animali

L'induzione di stress in femmine di ratto incinte, sia nel corso di tutta la gestazione che in specifiche fasi (Takahashi 1998; Williams 1999) produce effetti:

- Sulle madri, nel cui sangue aumentano i livelli ematici degli ormoni dello stress, ACTH e corticosterone (l'omologo del cortisolo, nel ratto), anche se, nell'ultimo trimestre di gravidanza, la risposta può essere ridotta.
- Sulla progenie, rendendo l'asse HPA persistentemente iperattivo e aumentando conseguentemente i livelli di ACTH e corticosterone che, a loro volta, inducono alterazioni permanenti su varie strutture cerebrali, ricche di recettori. Le più colpite sono le aree ipotalamiche, che controllano il comportamento sessuale (con demascolinizzazione del comportamento sessuale nei ratti maschi); l'ippocampo, sede dei processi di apprendimento e memoria; l'amigdala, coinvolta nelle reazioni collegate alla paura che, in quanto stimolatrice dell'asse dello stress, leggerà una maggiore quantità di corticosterone ai suoi recettori e produrrà livelli più alti di CRH (l'ormone coinvolto nell'espressione della paura), contribuendo a mantenere iperattivo l'asse HPA. In più, lo stress prenatale altera anche alcuni sistemi di neurotrasmissione, agendo soprattutto sulla serotonina, i cui livelli cerebrali diminuiscono sotto stress. Questi effetti si traducono in comportamenti che, nei ratti, sono tipici delle reazioni alla paura, come la diminuzione della locomozione, la riduzione della propensione al gioco e un atteggiamento iperdefensivo nei confronti delle novità (Ward 1995). D'altra parte, i ratti che hanno su-

bito uno stress nel periodo pre-natale manifestano una maggiore difficoltà di apprendimento e memorizzazione di specifici compiti, rispetto ai controlli, a causa dei danni provocati all'ippocampo.

### Studi sullo stress prenatale negli umani

I risultati ottenuti sui modelli animali sono applicabili anche agli esseri umani?

Tenendo conto che ratti e umani hanno differenti velocità di sviluppo cerebrale, bisogna essere cauti nell'estrapolazione, anche se le similitudini esistono. È noto da tempo che la somministrazione di cortisone a una donna incinta, soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza, è correlata a un peso basso alla nascita del neonato, associata allo sviluppo di ipertensione, iperglicemia e iperattività dell'asse dello stress in età adulta.

L'enzima 11-beta-HSD2 (idrossi-steroido-deidrogenasi), che converte il cortisolo (forma attiva) in cortisone (forma inattiva), svolge un ruolo importante nella modulazione degli effetti dello stress prenatale sulla programmazione cerebrale. Essendo presente, per il 75%, nella parte di origine fetale della placenta (trofoblasto) e per il restante 25% nella parte di origine materna, si pensa che svolga il ruolo di barriera protettiva per il feto da un eccesso di cortisolo materno (fisiologicamente più alto in gravidanza). L'attività dell'enzima è correlata positivamente al peso alla nascita, sia nei ratti, sia negli umani (Stewart 1995) suggerendo che un deficit dell'enzima, o un eccesso di cortisolo da convertire, permetta ai livelli materni di accedere ai compartimenti fetali, esponendo così il feto ai dimostrati effetti inibenti di alti livelli dell'ormone, sulla crescita e sullo sviluppo (Waddel 1988; Meyer 1985).

I risultati di studi epidemiologici su donne, a vari stadi di gestazione, a cui sono stati somministrati test per valutare il loro livello di stress, hanno evidenziato il ruolo centrale, nella rego-

lazione della biologia riproduttiva, dei processi neuroendocrini, immunitari e vascolari che si svolgono nella placenta. Ne è protagonista il CRH che, prodotto in abbondanza dalla placenta durante tutto il corso della gravidanza, partecipa all'impianto del feto, alla funzionalità dell'asse HPA, alla differenziazione, crescita e maturazione del feto, fino alla fisiologia del parto, regolato a sua volta dalle caratteristiche dell'ambiente intrauterino.

In altri termini, lo sviluppo fetale, neonatale e infantile e lo stato di salute futuro dipendono dal tipo, dalla durata e dalla fase della gestazione in cui si manifesta lo stress prenatale materno (Figura 3). Con conseguenze che vanno da aborti spontanei, in fasi precoci della gravidan-

za, ad alterazioni nella maturazione neurobiologica del feto, fino a complicanze a livello neonatale. Con estensioni in difetti nello sviluppo del sistema nervoso nel bambino e ricadute a livello cognitivo, affettivo e comportamentale e possibili psicopatologie infantili e nella vita adulta (Wadhwa 1998; Wadhwa 2005).

Per quanto i meccanismi alla base degli effetti dello stress prenatale sull'asse HPA e sul comportamento non siano stati ancora chiariti del tutto, è possibile riassumere alcuni punti, comuni agli animali e all'uomo:

- l'associazione bidirezionale tra le conseguenze della malnutrizione materna e quelle dell'esposizione a glucorticoidi (o a stress psicosociali), molto probabilmente dovuta

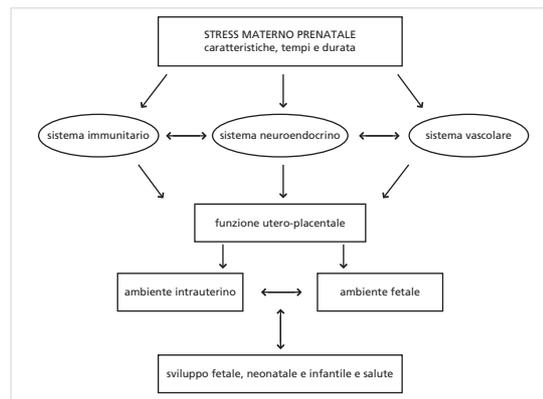


Figura 3. Modello biocomportamentale dello stress prenatale, sviluppo del feto umano ed esiti sulla salute.

Fonte: Wadhwa P.D., Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health Psychoneuroendocrinology, 2005, 30, p. 727 (modificata).

agli effetti della qualità e quantità della dieta materna sulla programmazione neuroendocrina, sia diretti che secondari a cambiamenti nei livelli dei glucocorticoidi, peraltro capaci, a loro volta, di regolare il consumo di cibo e il peso corporeo (Welberg 2001);

- l'alta probabilità che il bersaglio principale dell'azione dei glucocorticoidi prenatali sia il feto. Lo dimostrano infatti dati sia su roditori, relativi agli effetti dell'inibizione dell'attività dell'11-beta-HSD2 sulla riduzione del peso alla nascita e sull'iperreattività dell'asse HPA (Welberg 2001), sia sull'uomo, che indicano che mutazioni deleterie del gene per l'enzima provocano pesi molto bassi alla nascita (Kitanaka 1996);
- l'acquisizione che i recettori per il cortisolo (GR) e per i mineralcorticoidi (MR), bersagli dell'esposizione a stress prenatale, sono i migliori candidati per la programmazione del sistema nervoso centrale e in periferia, a causa dell'influenza diretta dei glucocorticoidi sulla modulazione della trascrizione dei geni che li codificano.

### Meccanismi epigenetici a livello prenatale e postnatale

Molti studi evidenziano che alla base della differenziazione e della plasticità dello sviluppo ci sono meccanismi di tipo epigenetico. Con questo termine ci si riferisce a modificazioni dell'espressione di uno o più geni, senza cambiamenti nelle sequenze del DNA<sup>2</sup>. Le modificazioni epigenetiche del DNA che avvengono durante lo sviluppo sono mantenute stabilmente nelle divisioni mitotiche. Un crescente numero di dati, sia in modelli animali sia nell'uomo dimostrano che le sfide all'ambiente prenatale o postnatale (nutrizione o comportamento) agiscono sulle regioni promoter di specifici geni, attivando i meccanismi epigeneti-

ci. In più, per esempio, i cambiamenti precoci nell'espressione, tramite la metilazione di specifici promoter, possono essere trasmessi, senza ulteriori sfide nutrizionali, alla generazione F1 ed F2, nel ratto (Burdge 2007). A livello postnatale, sempre nei roditori, gli esperimenti di Weaver e Meaney hanno dimostrato che diversi comportamenti di accudimento delle madri sollecitavano diverse risposte dell'asse HPA della prole, attraverso modificazioni epigenetiche sul promoter del gene per i GR ippocampali. Più specificamente, le madri più accudenti, aumentando il tono della serotonina nell'ippocampo, scatenavano una serie di processi biochimici culminanti in una aumentata espressione del gene per i GR, segno di un buon feedback negativo dell'asse HPA e quindi di una sua adeguata regolazione, riflessa nel comportamento dei cuccioli, a breve e a lungo termine. Nel confronto con le madri meno accudenti emergevano differenze nella metilazione del tratto del DNA interessato e nell'acetilazione degli istoni. Tali differenze si manifestavano nella prima settimana di vita; persistevano nella vita adulta; erano annullate dall'adozione dei cuccioli di madri poco accudenti da parte di madri più accudenti. Come riprova, l'infusione di un inibitore della deacetilasi degli istoni eliminava le differenze tra i due gruppi, a tutti i livelli di modificazione epigenetica descritti, suggerendo una relazione causale tra i comportamenti delle madri, le modificazioni epigenetiche e le risposte della prole, peraltro potenzialmente reversibili. Infine, dal momento che la prole allevata da madri molto accudenti produceva a sua volta madri con la stessa attitudine, è ipotizzabile una trasmissione epigenetica (Weaver e Meaney 2004; Weaver 2005). Per quanto riguarda l'uomo, oltre ad alcuni dati interessanti sull'esistenza di meccanismi epigenetici ereditabili, ottenuti su gemelli monoziogoti (Oates 2006), non si possono trascurare le evidenze accumulate sui complessi rapporti fra emozioni, comportamenti e pro-

grammazione cerebrale, pienamente coerenti con l'approccio della psiconeuroendocrinologia. D'altra parte, molte donne, a fronte di un desiderio profondo di avere un figlio, sperimentano sia in gravidanza, sia dopo il parto, una conflittualità altrettanto profonda, a cui difficilmente riescono a dare significato, ma che può arrivare a esprimersi nella cosiddetta depressione *post-partum*, non senza conseguenze sul rapporto con il neonato. Il mio auspicio di ricercatrice e di donna è che si stabilisca un dialogo sempre più stretto tra le

appassionanti scoperte sui meccanismi epigenetici sottesi alla plasticità dello sviluppo e le acquisizioni della psicologia (Main 1995) e della recente riflessione psicoanalitica (Ellison 2005; Ammaniti 2008) sull'influenza delle figure di accudimento sullo sviluppo fisico e psichico del bambino e del futuro adulto. Sono infatti convinta che un'intelligente e rispettosa integrazione fra diversi approcci metodologici, oltre ad avere un alto valore euristico per il progresso scientifico, riuscirebbe a ottimizzare tempi e modi dei possibili interventi terapeutici.

### Bibliografia

- AMMANITI M., *Pensare per due*, Laterza, Roma-Bari, 2008.
- BARKER D.J.P., OSMOND C., Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales, *Lancet*, 1986; I: 1077-1081.
- BARKER D.J.P., In utero programming of chronic disease, *Clinical Science*, 1998; 95: 115-128.
- BARKER D.J.P., Developmental origins of adult health and disease, *J. Epidemiol. Community Health*, 2004; 58: 114-115.
- BATESON P., BARKER D.J.P. ET AL., Developmental plasticity and human health, *Nature*, 2004; 430: 419-421.
- BURDGE G.C. ET AL., Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generation, *Br. J. Nutr.*, 2007; 97: 435-439.
- CHARALAMBOUS M. ET AL., Genomic imprinting, growth control and the allocation of nutritional resources: consequences for postnatal life, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007; 14: 3-12.
- ELLISON K., *The Mommy Brain. How Motherhood Makes Us Smarter*, Basic Books, New York, 2005.
- GLUCKMAN P.D., HANSON M.A., Maternal constraint of fetal growth and its consequences, *Semin Fetal Neonatal Med*, 2004; 9: 419-425.
- GLUCKMAN P.D., HANSON M.A., SPENCER H.G., Predictive adaptive responses and human evolution, *Trends Ecol. Evol.*, 2005; 20: 527-533.
- GLUCKMAN P.D. ET AL., Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 61-73.
- HALES C.N., BARKER D.J.P., Type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis, *Diabetologia*, 1992; 35: 595-601.
- HÖVI P., ANDERSSON S., ERIKSSON J.G. ET AL., Glucose regulation in young adults with very low birthweight, *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 2053-2063.
- KAPOOR A. ET AL., Fetal programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids, *J. Physiol.*, 2006; 572: 31-44.
- KITANAKA S. ET AL., Apparent mineralocorticoid excess due to 11beta-hydroxysteroid deficiency: a possible cause of intrauterine growth retardation, *Clin. Endocrinol.*, 1996; 44: 353-359.
- LILLYCROP K.A. ET AL., Dietary protein restriction of pregnant rat induces and folic a-

cid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring, *J. Nutr.*, 2005; 135: 1382-1386.

MAIN M., *Attachment: overview with implications for clinical work*, in Goldberg S., Muir R., Kerr J., *Attachment Theory: Social, Developmental and Clinical Perspective*, Analytic Press, Hillsdale, 1995.

MC EWEN B., Protective and damaging effects of stress mediators, *New England Journal of Medicine*, 1998; 338:171-179.

MCMILLEN I.C., ROBINSON J.S., Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming, *Physiol. Rev.*, 2005; 85: 571-633.

MEYER J., Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues, *Physiol. Rev.*, 1985; 65: 946-1020.

OATES N.A. ET AL., Increased DNA methylation at the AXN1 gene in a monozygotic twin pair discordant for a caudal duplication anomaly, *The American Journal of Human Genetics*, 2006; 79: 155-162.

OSMOND C., BARKER D.J.P. ET AL., Early growth and death from cardiovascular disease in women, *BMJ*, 1993, 307: 1519-1524.

SECKEL J.R. & MEANEY M.J., Glucocorticoid Programming, *Annals of New York Academy Sciences*, 2004, 1032:1-22.

STEWART P.M. ET AL., Type-2, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger-ribonucleic-acid activity in human placenta and fetal membranes – its relationship to birth weight and putative role in fetal adrenal steroidogenesis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 885-890.

TAKAHASHI L.K. ET AL., Prolonged stress-induced elevation in plasma corticosterone during pregnancy in the rat: implications for pre-natal stress studies, *Psychoneuroendocrinology*, 1998; 23: 671-581.

## NOTE

1. Adrenalina, noradrenalina e dopamina.
2. I meccanismi epigenetici vengono chiariti in altri contributi (si vedano Bottaccioli e Buatti).

WADDEL B.L. ET AL., Tissue-specific messenger ribonucleic acid expression of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 and glucocorticoid receptor within rat placenta suggests exquisite local control of glucocorticoid action, *Endocrinology*, 1988; 139: 1517-1523.

WADHWHA P.D., *Prenatal stress and life-span development*, in Friedman H.S. (ed.), *Encyclopedia of mental health*, vol. 3. San Diego, Academic Press, 1998, pp. 265-280.

WADHWHA P.D., Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health, *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30: 724-743.

WARD H.E. ET AL., Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces, *Brain research*, 1995, 675: 279-302.

WARD H.E. ET AL., Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotropin releasing factor system, *Physiology & Behavior*, 2000, 70: 359-366.

WEAVER I.C.G., MEANEY J.M. ET AL., Epigenetic programming by maternal behavior, *Nature Neurosci.*, 2004; 7: 847-854.

WEAVER I.C.G. ET AL., Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life, *J. Neuroscience*, 2005; 47: 11045-11054.

WELBERG L.A., SECKEL J.R., Prenatal stress, glucocorticoids and programming of the brain, *Journal of Neuroendocrinology*, 2001, 13:113-128.

WILLIAMS M.T. ET AL., Changes in the hormonal concentrations of pregnant rats and their fetuses following multiple exposures to a stressor during the third trimester, *Neurotoxicol. Teratol.*, 1999, 21: 403-414.

## Stress e genere

## La medicina di genere tra biologia e società

di Marina Risi

La data di nascita ufficiale della medicina di genere viene collocata nel 1991. È l'anno in cui Bernardine Healy, prima donna a capo del Ministero della Salute statunitense (National Institut of Health), pubblica un editoriale sul 'New England Journal of Medicine' dal titolo *The Yentl Syndrome* (Healy 1991). Nell'articolo l'autrice commenta i risultati di due ampi studi che riportavano come le donne affette da coronaropatia subissero un maggior numero di errori diagnostici, fossero curate meno e ricevessero interventi meno risolutivi rispetto agli uomini; Yentl, la protagonista di un romanzo di I.B. Singer, è una ragazza ebrea che, volendo studiare da rabbino, si vede costretta a travestirsi da uomo; da qui il provocatorio titolo scelto dalla Healy per stimolare i suoi colleghi a riflettere sul pericolo di percepire la donna come un soggetto a basso rischio di patologia cardiovascolare.

La risonanza nel mondo scientifico internazionale di questa pubblicazione fu clamorosa; si cominciò a inserire criteri di genere nelle sperimentazioni su animali e sull'uomo e questo generò una grande quantità di dati sulle differenze tra donne e uomini in salute e malattia. Solo 15 anni dopo, nel 2006, l'epidemiologo finlandese Eero Kajantie, in una review sul rapporto tra ormoni e stress, esordisce con questa frase: «Essere maschi o femmine è uno dei più importanti determinanti della salute umana» (Kajantie 2006). La medicina sta, quindi, riflettendo sui suoi criteri di riferimento. Operazione non semplice, se consideriamo che la fisiopatologia occidentale è riferita per lo più al corpo maschile, frutto di secolari ricerche svolte nell'ottica che lo specifico femminile fosse solo genitale e riproduttivo, la cosiddetta *bikini view*. Certo, il corpo femminile rappresenta un