



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA DELLO SVILUPPO
E DELLA SOCIALIZZAZIONE**

Corso di laurea triennale in
**Scienze psicologiche dello sviluppo, della personalità e
delle relazioni interpersonali**

Tesi di laurea triennale
**“L’impatto del neglect emotivo subito durante l’infanzia:
tra neurobiologia ed epigenetica”**

“The effects of childhood emotional neglect:
between neurobiology and epigenetics”

Relatrice
Prof.ssa Sara Scrimin

Laureando: Fabio Stefanizzi
Matricola: 2010741

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. ESPERIENZE PRECOCI AVVERSE E NEGLECT EMOTIVO _____	3
2. NEUROBIOLOGIA DELLO STRESS _____	7
3. ALTERAZIONI NEUROBIOLOGICHE _____	9
4. PERIODI CRITICI DELLO SVILUPPO _____	14
5. EPIGENETICA _____	19
6. CONCLUSIONI _____	22
7. BIBLIOGRAFIA _____	23

1. ESPERIENZE PRECOCI AVVERSE E NEGLECT EMOTIVO

I tasselli fondamentali per un adeguato sviluppo infantile sono numerosi; tra questi, gli atti di cura, protezione e sostegno da parte dei caregiver nei primi anni di vita del bambino rivestono un ruolo critico nel garantire uno sviluppo ottimale di quest'ultimo e nella riduzione del rischio di future psicopatologie (Hakamata et al., 2022).

Esistono dinamiche ed eventi nei primi anni di vita che potrebbero potenzialmente incrinare questi pilastri e ostacolare il percorso di sviluppo del bambino.

Nella letteratura scientifica, il ventaglio di tali esperienze avverse è solitamente abbreviato con sigle differenti, tra cui "ELA" (early life adversity), "ACE" (adverse childhood experiences), "CA" (child abuse). Le abbreviazioni indicate in precedenza, seppur diverse, condividono tutte un denominatore comune: il potenziale impatto negativo di queste esperienze sullo sviluppo del bambino e il rischio che le cicatrici create permangano fino all'età adulta (Hakamata et al., 2022).

Per il bambino, l'adattamento ad alti livelli di stress fin dai primi anni di vita rappresenta una risposta indispensabile al fine di garantire la sua sopravvivenza; tuttavia, questa forma precoce di adattamento, efficace nel breve termine, viene mantenuta e persiste nel corso dello sviluppo e della vita dell'individuo, generando condizioni che, a lungo termine, potrebbero essere sfavorevoli. In altre parole, le alterazioni neurobiologiche di alcune regioni cerebrali avvenute nei periodi critici dello sviluppo in risposta ad eventi traumatici permarranno fino all'età adulta, rendendo l'individuo potenzialmente più vulnerabile ad eventuali psicopatologie (Ibrahim et al., 2021).

Le esperienze avverse nell'infanzia sono numerose, ma è possibile distribuirle lungo due dimensioni: minaccia e deprivazione. Alcuni esempi di forme di maltrattamento che rientrano nella categoria di esperienze legate alla minaccia sono l'abuso fisico e mentale, mentre il neglect fisico

ed emotivo sono considerate dinamiche in cui la deprivazione è la dimensione prevalente (Yang et al., 2021).

Il neglect emotivo, inteso come il fallimento dei caregiver nel soddisfare i bisogni emotivi e psicologici del bambino, tra cui affetto, sostegno e un atteggiamento accogliente e di cura (Meier et al., 2022), è la forma di maltrattamento più diffusa nei servizi a tutela dell'infanzia negli Stati Uniti e, secondo una ricerca mirata a quantificare la distribuzione degli abusi infantili, il valore del neglect emotivo riscontrato rientrava in un intervallo compreso tra il 6-12% (Gilbert et al., 2009). Nonostante l'elevata prevalenza di tale fenomeno, gli studi sulle sue conseguenze sullo sviluppo risultano meno approfonditi rispetto a quelli rivolti ad altre forme di avversità (McLaughlin et al., 2017).

L'obiettivo delle prossime pagine consiste nell'approfondire l'impatto neurobiologico del neglect emotivo esperito nei primi anni di vita sul funzionamento cerebrale; inoltre, la dinamica del neglect emotivo verrà approfondita considerando non solo le alterazioni neurobiologiche delle diverse regioni cerebrali coinvolte, ma anche la possibile relazione tra epigenetica e questa forma di maltrattamento.

Il metodo per rispondere a tali domande si stratifica in primo luogo in una ricerca bibliografica, svolta attraverso le banche dati messe a disposizione dall'Università di Padova, della letteratura scientifica dell'ultimo decennio, relativa a neglect emotivo, esperienze precoci avverse (ACE/ELA), stress, sviluppo cerebrale ed fMRI, periodi critici dello sviluppo ed epigenetica. Successivamente, sono stati selezionati gli articoli scientifici in grado di fornire risposte alle domande di ricerca nominate in precedenza e i contenuti di questi sono stati rielaborati e riportati nell'ottica di fornire una visione maggiormente integrata della questione, arricchita anche da riflessioni personali.

Al fine di facilitare la lettura dell'elaborato, la tabella seguente riassume in breve gli articoli in questione e i rispettivi obiettivi e risultati della ricerca.

TITOLO ARTICOLO	AUTORI E ANNO DI PUBBLICAZIONE	OBIETTIVI	METODO	RISULTATI PRINCIPALI
Early childhood stress is associated with blunted development of ventral tegmental area functional connectivity	Anne T. Park, Ursula A. Tooley, Julia A. Leonard, Austin L. Boroshok, Cassidy L. McDermott, M. Dylan Tisdall, Allyson P. Mackey, 2020	Studio sulle conseguenze dello stress precoce sullo sviluppo dei circuiti mesocorticolimbici	fMRI a riposo effettuata su 88 bambini; self report compilato dai genitori	Lo stress precoce interferisce nella maturazione della connettività della VTA, rischiando di compromettere il sistema di ricompensa
Molecular impact of childhood abuse on the human brain	Pascal Ibrahim, Daniel Almeida, Corina Nagy, Gustavo Turecki, 2021	Studio sulle alterazioni neurobiologiche in seguito a ELA, considerando anche alcuni componenti dell'epigenetica	Sommario della letteratura recente in merito	Le ELA alterano l'HPA, i periodi critici dello sviluppo e la plasticità cerebrale
Neglect as a violation of species-expectant experience: neurodevelopmental consequences	Katie A. McLaughlin, Margaret A. Sheridan, Charles A. Nelson, 2017	Analisi degli effetti della privazione sul neurosviluppo	Revisione della letteratura scientifica contemporanea	La privazione provoca alterazioni durature in diversi domini cognitivi, accelera il pruning sinaptico e limita la mielinizzazione
Early life adversity and neuropsychiatric disease: differential outcomes and translational relevance of rodent models	Renée C. Waters, Elizabeth Gould, 2022	Ricerca di collegamenti tra specifiche ELA e disfunzioni nei circuiti neurali coinvolti	Utilizzo di paradigmi sviluppati sui roditori, focalizzati sulle alterazioni cerebrali in seguito a ELA	È presente una certa variabilità nella comparazione tra roditori e umani; tuttavia, la privazione risulta collegata ad alterazione del circuito di ricompensa e alla regolazione dell'umore

TITOLO ARTICOLO	AUTORI E ANNO DI PUBBLICAZIONE	OBIETTIVI	METODO	RISULTATI PRINCIPALI
Neurobiology of early life adversity: a systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders	Yuko Hakamata, Yuhki Suzuki, Hajime Kobashikawa, Hiroka Hori, 2022	Studio sulle alterazioni neurobiologiche dovute a ELA e la conseguente eventuale vulnerabilità ai disturbi mentali	Esamina di 27 meta-analisi	Lo studio ha individuato un'alterazione nell'attività dell'amigdala, dell'HPA e una diminuzione del volume di materia grigia ippocampale
Contributions of childhood abuse and neglect to reward neural substrates in adolescence	Ruiyu Yang, Qiongru Yu, Cassidy E. Owen, Gabriele I. Aspe, Jillian L. Wiggins, 2021	Studio sull'effetto della ELA sul circuito della ricompensa sugli adolescenti	fMRI e questionari self report su 45 adolescenti	Le ELA alterano le regioni cerebrali adibite alla regolazione delle emozioni e degli stimoli minacciosi
Preliminary data on oxytocin modulation of neural reactivity in women to emotional stimuli of children depending on childhood emotional neglect	Isabell M. Meier, Estrella R. Montoya, Hannah Spencer, Sofia C. Orellana, Mariet van Buuren, Jack van Honk, Peter A. Bos, 2022	Analisi sul ruolo dell'ossitocina nella regolazione delle risposte ai segnali di stress e ricompensa dei bambini	fMRI e questionari self-report rivolti a 26 donne	L'esposizione a neglect emotivo durante l'infanzia, influenza le reazioni dei soggetti in risposta ai segnali di stress e ricompensa dei bambini
FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity	M. G. White, R. Bogdan, P. M. Fisher, K. E. Munoz, D. E. Williamson, A. R. Hariri, 2012	Ricerca finalizzata a indagare l'interazione tra geni e ambiente in relazione alla reattività dell'amigdala	fMRI e questionari self-report su 139 individui	Il polimorfismo del gene FKBP5 legato ad un HPA disfunzionale influenzi la reattività dell'amigdala in risposta a stimoli minacciosi

2. NEUROBIOLOGIA DELLO STRESS

Meno del 5% delle esperienze avverse avviene come un evento singolo e a sé stante: le vittime di ELA, infatti, spesso subiscono queste diverse forme di maltrattamento simultaneamente e in svariate occasioni. In particolare, l'abuso emotivo e il neglect emotivo presentano una forte correlazione, vista la frequenza in cui queste due forme di maltrattamento si verificano contemporaneamente (Waters et al., 2022).

La comprensione delle alterazioni neurobiologiche delle esperienze avverse nei primi anni di vita (ELA) permette di sviluppare strategie di prevenzione e trattamento di potenziali psicopatologie, quali il disturbo post-traumatico da stress e il disturbo depressivo maggiore (Hakamata et al., 2022).

Al fine di comprendere l'impatto neurobiologico delle ELA, è necessario riassumere brevemente i meccanismi neurobiologici generali rispetto allo stress.

Si definisce "stressor" un insieme multisensoriale di stimoli, ad esempio visivi e auditivi. Il talamo è la struttura cerebrale che funge da filtro sensoriale in risposta agli input. Utilizzando come esempio uno stimolo visivo, questo, dalla retina, raggiunge la corteccia visiva primaria attraverso il collicolo superiore e il nucleo genicolato laterale e successivamente arriva alla corteccia, mediante il percorso visivo ventrale o dorsale, a seconda delle proprietà dell'input visivo (Hakamata et al., 2022). Prendendo in considerazione il percorso sottocorticale, tuttavia, l'informazione visiva emotiva può essere direttamente trasmessa all'amigdala per via del collicolo superiore e il pulvinar permettendo, nell'arco di 30 ms circa, di individuare rapidamente una potenziale minaccia senza averne apparentemente la consapevolezza (Hakamata et al., 2022).

Nel complesso amigdaloideo, in risposta all'informazione emotiva ricevuta dal nucleo basolaterale, il nucleo centromediale (CEM) provoca, in primo luogo, la secrezione di catecolamine, quali norepinefrina ed epinefrina,

stimolando il locus coeruleus e il nucleo tegmentale latero-posteriore; il CEM induce anche la secrezione di cortisolo, attivando la corticotropina nel nucleo paraventricolare ipotalamico e dunque l'ormone adrenocortitropo nella ghiandola pituitaria.

Mediante l'interazione con il SNC, la corteccia surrenale rilascia catecolamine e cortisolo; le prime aumentano il battito cardiaco e la pressione sanguigna, prerequisiti per le risposte di attacco o fuga. Il cortisolo, invece, incentiva il metabolismo lipidico e del glucosio, reprimendo risposte immuno-infiammatorie.

Risposte a situazioni di stress acuto permettono all'individuo di sopravvivere in situazioni critiche. Risposte di emergenza, in seguito a condizioni di stress esperite frequentemente, provocano effetti deleteri per l'organismo attraverso un carico allostatico. Il sovraccarico nominato in precedenza, particolarmente nel periodo critico dello sviluppo, può causare future risposte maladattive allo stress in situazioni che le richiedono, intradando un circolo vizioso che altera la regolazione epigenetica, il sistema immuno-infiammatorio, le strutture, il volume e l'integrità di diverse regioni cerebrali (Hakamata et al., 2022).

3. ALTERAZIONI NEUROBIOLOGICHE

Nelle prossime righe verranno descritte approfonditamente le alterazioni neurobiologiche delle regioni cerebrali coinvolte in seguito a ELA.

Al fine di studiare le alterazioni cerebrali, la ricerca più recente ha abbandonato l'approccio di neuroimaging per regione cerebrale di interesse (ROI), abbracciando una nuova metodologia che considera il cervello nella sua integrità (Hakamata et al., 2022).

L'ippocampo è una delle regioni studiate più dettagliatamente, vista la sua vulnerabilità allo stress cronico; anche l'amigdala ha attirato l'attenzione dei ricercatori visto il suo ruolo cardine nella sfera affettiva. La corteccia ventromediale prefrontale, fino alla porzione rostrale della corteccia cingolata anteriore e l'insula sono considerate rilevanti vista la loro attività, rispettivamente, sulla regolazione affettiva e sulla consapevolezza emotiva.

Le principali alterazioni si riscontrano nell'amigdala, nell'ippocampo, nell'insula e nella corteccia prefrontale dorsolaterale (Hakamata et al., 2022).

Volume di materia grigia (GMV)

Due meta-analisi effettuate su una popolazione non clinica vittima di ELA ha rilevato un volume significativamente ridotto di materia grigia nell'ippocampo negli adulti, ma non nei bambini e negli adolescenti.

Questa osservazione permette di ipotizzare che il volume di materia grigia (GMV) si riduca solo nell'età adulta e non immediatamente dopo le esperienze precoci avverse.

Ulteriori studi di neuroimaging hanno evidenziato una relazione tra ELA e GMV ippocampale in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

Individui con disturbo depressivo maggiore, invece, presentano una diminuzione di GMV in diverse aree cerebrali, tra cui l'ippocampo, la corteccia laterale prefrontale e la corteccia cingolata anteriore. È presente

un'elevata variabilità rispetto a quali regioni cerebrali siano coinvolte nei due disturbi nominati precedentemente; tuttavia, in entrambi i casi l'ippocampo è coinvolto e il suo volume risulta alterato (Hakamata et al., 2022).

In conclusione, adulti sani vittime di ELA possono avere ridotta GMV ippocampale, ma l'effetto di questa alterazione potrebbe accentuarsi successivamente allo sviluppo di psicopatologie.

Alterazioni dell'amigdala

Le alterazioni dell'amigdala sono quelle dimostrate più approfonditamente dalla ricerca; tuttavia, è ancora complesso specificare se tali modifiche siano dovute alle ELA o alla sintomatologia psichiatrica già presente (vista l'eterogeneità della popolazione clinica e non nelle meta-analisi prese in considerazione).

Con l'obiettivo di disambiguare la criticità presentata nelle righe precedenti, sono state effettuate due ulteriori meta-analisi su una popolazione non clinica di bambini e adolescenti. I risultati di queste dimostrano che i bambini e gli adolescenti possono presentare alterazioni funzionali, almeno per quanto riguarda l'amigdala, prima di sviluppare disturbi mentali in età adulta.

É stata individuata una similarità nelle disfunzioni di alcune regioni cerebrali anche in pazienti con disturbo post-traumatico da stress e disturbo depressivo maggiore. Vista la frequenza con cui le mutazioni dell'amigdala sono osservate in pazienti con PTSD e MDD, la sua alterazione funzionale potrebbe incrementare il rischio, per gli individui che hanno vissuto esperienze di ELA, di sviluppare tali psicopatologie (Hakamata et al., 2022).

Gli studi indaganti la connettività funzionale (FC) in seguito a ELA ad oggi sono limitati (Hakamata et al., 2022). Una meta-analisi di una fMRI nello stato di riposo ha permesso di individuare un'associazione tra connettività funzionale fra amigdala e corteccia cingolata anteriore e sintomi

internalizzanti, quali ansia e depressione. Un recente studio fMRI ha dimostrato come il controllo inibitorio della corteccia prefrontale ventromediale sull'amigdala sia significativamente indebolito in adulti sani vittime di ELA, rispetto agli adulti che non ne hanno avuto esperienza (Hakamata et al., 2022).

Connettività funzionale (FC)

Sono stati effettuati degli studi sui roditori, i quali hanno dimostrato che l'esposizione a condizioni di stress cronico riduca il numero di neuroni dopaminergici nell'area tegmentale ventrale e porti a cambiamenti funzionali nelle connessioni sinaptiche tra neuroni dopaminergici della VTA e altre zone nel circuito mesocorticolimbico (Hakamata et al., 2022). Lo stress precoce è stato anche associato a una ridotta connettività funzionale tra la VTA e l'ippocampo in tarda infanzia e adolescenza; tuttavia, sono ancora poche le conoscenze relative all'impatto dell'esposizione precoce allo stress sulla traiettoria di sviluppo della connettività dell'area ventrale tegmentale durante l'infanzia (Hakamata et al., 2022).

Recentemente è stata scoperta l'importanza dell'area tegmentale ventrale per lo studio degli effetti degli stressor sul circuito della ricompensa. La VTA è la prima fonte di proiezioni dopaminergiche verso le strutture del circuito mesocorticolimbico (Park et al., 2020).

Studi sui roditori hanno suggerito che lo stress precoce potrebbe causare alterazioni durature alla VTA. In particolare, l'esposizione allo stress precoce (in un periodo approssimativamente corrispondente all'infanzia degli esseri umani) provoca modificazioni in primo luogo nell'espressione del fattore di trascrizione Otx2, coinvolto nello sviluppo dei neuroni dopaminergici e in secondo luogo sulla plasticità experience-dependent nell'area ventrale tegmentale. I roditori esaminati manifestavano meno resilienza agli stressor in età adulta e comportamenti depressivi, come

una ridotta attività esplorativa e un minor coinvolgimento sociale (Park et al., 2020).

Le alterazioni all'area ventrale tegmentale amplificano la vulnerabilità a comportamenti rivolti alla ricompensa disregolati, probabilmente modificando la connettività tra la VTA e le altre regioni del circuito della ricompensa (Park et al., 2020).

Gli individui vittime di ELA presentano una minore anisotropia frazionaria nei nuclei talamici anteriori e posteriori e nel fascicolo longitudinale superiore e inferiore, nel fornice e nel corpo calloso (Hakamata et al., 2022).

Dato che i ricordi inizialmente dipendono dall'ippocampo e si presume che vengano trasferiti alle cortecce e che il fornice sia funzionale all'immagazzinamento della memoria, la densità di materia bianca ridotta in queste aree cerebrali potrebbe spiegare i deficit di memoria in relazione alle emozioni e all'informazione visiva in seguito a ELA (Hakamata et al., 2022).

Il corpo calloso, invece, è la struttura cerebrale con maggiore materia bianca; composto da 200 milioni di fibre neurali con diversi gradi di mielinizzazione, collega l'emisfero destro con l'emisfero sinistro. Il corpo calloso si sviluppa principalmente dall'infanzia all'adolescenza, periodo della vita in cui la sua dimensione media è simile a quella in età adulta (Hakamata et al., 2022).

Esperienze precoci avverse potrebbero compromettere l'efficienza della segnalazione cellulare e lo sviluppo di fibre neurali mielinizzate durante l'infanzia, nel periodo critico dello sviluppo (Hakamata et al., 2022).

Sono necessari ulteriori studi finalizzati ad indagare su eventuali differenze tra le alterazioni neurobiologiche in risposta ad ELA e il genere; questi risultati potrebbero potenzialmente permettere di ipotizzare non solo la possibile maggiore resilienza di una o più regioni cerebrali di un genere o dell'altro, ma anche di un'eventuale differenza nell'elaborazione degli stimoli ambientali ricevuti da una prospettiva inter-genere ed intra-genere.

Ossitocina e genitorialità

Il neglect emotivo è considerato un fallimento dei caregiver nel rispondere ai bisogni emotivi e psicologici del bambino. Due componenti importanti nelle cure genitoriali sono la sensibilità ai segnali di ricompensa del bambino, fondamentali sia per la comunicazione che per l'instaurazione di un legame, e le risposte empatiche rispetto ai bisogni del bambino.

L'ossitocina (OXT) è un importante modulatore della sensibilità neurale rispetto alla ricompensa sociale e all'empatia nelle situazioni di stress del bambino, come il pianto (Meier et al., 2022).

L'empatia è la capacità di leggere, comprendere e reagire automaticamente alle emozioni e alle intenzioni altrui basandosi sui segnali corporei; tale abilità è fondamentale per la creazione e il mantenimento del legame genitore-bambino (Meier et al., 2022). È stato dimostrato come l'ossitocina influisca su alcune componenti dell'empatia, in particolare il riconoscimento delle emozioni e degli stati interni altrui. L'esposizione a esperienze avverse durante l'infanzia, quali il neglect e l'abuso emotivo, possono alterare il funzionamento dell'ossitocina e influire negativamente sui comportamenti genitoriali futuri (Meier et al., 2022).

È possibile ipotizzare che la deprivazione, intesa come neglect emotivo, rappresenti una forma di trauma transgenerazionale che viene tramandata da diade (madre-bambino) a diade, instaurando un ciclo di esperienze infantili non vissute. Il bambino potrebbe interiorizzare questo tipo di narrazione transgenerazionale identificandosi in questa, senza mai considerare l'eventualità dell'esistenza di una relazione affettiva diversa, più ricca e responsiva di quella vissuta.

4. PERIODI CRITICI DELLO SVILUPPO

Il cervello umano, per svilupparsi adeguatamente, richiede un'ampia varietà di stimoli ambientali ed esperienze. Il sistema nervoso centrale è uno degli ultimi sistemi a completare il proprio sviluppo successivamente alla nascita; il suo sviluppo, infatti perdura fino a quasi 30 anni d'età (Ibrahim et al., 2021).

I periodi critici dello sviluppo sono finestre temporali caratterizzati da maggiore plasticità cerebrale, in cui il cervello riceve diversi stimoli dall'esterno, che influiscono sullo sviluppo dei circuiti neurali, al fine di garantire un migliore adattamento all'ambiente.

La mancata ricezione ed esperienza di stimoli e situazioni adeguate può avere un impatto significativo sul neurosviluppo (McLaughlin et al., 2017).

Il neglect emotivo rappresenta un tipo di maltrattamento caratterizzato da deprivazione (Yang et al., 2021).

La deprivazione precoce influenza ampiamente i processi del neurosviluppo plasmati dall'apprendimento e dall'esperienza, in particolare i processi experience-expectant. Per "experience-expectant" si intendono quei processi in cui il cervello umano si aspetta certi input al fine di acquisire una certa abilità o competenza, di solito nel periodo critico dello sviluppo (McLaughlin et al., 2017).

Superare i periodi critici senza aver ricevuto tali stimoli porta a un neurosviluppo parzialmente compromesso (McLaughlin et al., 2017).

Nello sviluppo precoce vi è una sovra-produzione di connessioni sinaptiche; parte di queste connessioni vengono eliminate tramite il processo di pruning. Il pruning sinaptico è un processo funzionale al neurosviluppo, durante il quale vengono eliminate selettivamente le connessioni sinaptiche usate con meno frequenza. Quando due cellule si co-attivano frequentemente, la connessione sinaptica tra queste si rinforza e diventa più efficiente, portando a un potenziamento a lungo termine della connessione e aumentando la densità e il numero di spine dendritiche nei neuroni post-sinaptici. In caso contrario, la connessione

verrà probabilmente eliminata, vista la scarsa co-attivazione. Il pruning sinaptico riveste un ruolo centrale nel processo di rimodellamento del cervello in risposta alle esperienze vissute.

L'ipotesi è che la deprivazione acceleri e dirotti il pruning sinaptico, portando ad una eliminazione accelerata ed estrema di connessioni sinaptiche (McLaughlin et al., 2017).

Studi effettuati su animali cresciuti in condizioni di isolamento, in un ambiente deprivato, hanno evidenziato cambiamenti nell'organizzazione sinaptica di questi. In particolare, sono stati riscontrati un numero ridotto di sinapsi per neuroni, densità alterata delle spine corticali dendritiche, differente lunghezza e ramificazione dei dendriti e un diverso spessore della corteccia.

Le alterazioni sinaptiche rappresentano il meccanismo primario di plasticità cerebrale experience-dependent; tuttavia, è stata osservata anche una ridotta integrità della materia bianca, come conseguenza di una ridotta mielinizzazione e germinazione assonale (McLaughlin et al., 2017).

Segnali inibitori ed eccitatori

Ci sono diversi meccanismi molecolari che si verificano nella regolazione dello sviluppo cerebrale, soprattutto nei periodi critici: in particolare, la serotonina e il GABA modulano numerosi processi di sviluppo, come la sinaptogenesi, la differenziazione e la migrazione neuronale. Il neurotrasmettitore GABA, il principale inibitore del sistema nervoso centrale, è essenziale per l'equilibrio tra il circuito inibitorio ed eccitatorio che innesca i periodi critici e che può essere compromesso da esperienze precoci avverse (Ibrahim et al., 2021).

I neuroni GABAergici, infatti, svolgono un ruolo chiave rispetto alla modulazione del tempismo dei periodi critici, poiché la loro insorgenza pare essere regolata dalla maturazione GABAergica. L'aumento del rilascio del GABA può anticipare l'inizio dei periodi critici e attivare un'eventuale chiusura dello stato di plasticità cerebrale (Ibrahim et al.

2021). I neuroni GABAergici sono anche coinvolti nella creazione dei circuiti neurali durante i periodi critici (Ibrahim et al., 2021). Inoltre, le reti perineuronali (PNN) hanno una maggiore affinità con gli interneuroni GABAergici e si ritiene che la formazione e la condensazione delle PNN coincida con la chiusura dei periodi critici (Ibrahim et al., 2021).

Uno studio successivo ha riportato un aumento della metilazione nel promotore della subunità $\alpha 1$ del recettore GABAA nella corteccia frontopolare di individui con storie di suicidio, che potrebbe spiegare la ridotta espressione di questa subunità (Ibrahim et al., 2021). Inoltre, la somatostatina, un neuropeptide inibitorio, localizzato in un sottogruppo di neuroni GABAergici, mostra un'espressione mRNA ipo-regolata nella corteccia prefrontale dorsolaterale, nella corteccia cingolata anteriore e nei nuclei laterale e basomediale dell'amigdala in pazienti con disturbo depressivo maggiore, il che suggerisce ulteriormente che la funzione GABAergica potrebbe essere alterata nei pazienti depressi. Sebbene in questi studi non sia stata valutata la storia di traumi dei soggetti, si tratta comunque di un'osservazione interessante, vista l'alta frequenza di ELA tra i soggetti depressi o suicidi (Ibrahim et al., 2021).

Alcuni studi hanno dimostrato che le cure materne influenzano la regolazione epigenetica del sistema GABA e che le alterazioni delle cure materne potrebbero disturbare lo sviluppo di questo sistema (Ibrahim et al., 2021). Animali non accuditi o esposti alla separazione materna mostravano una ridotta espressione del recettore GABAA nel locus coeruleus e nel nucleo del tratto solitario, insieme a ridotti livelli della subunità $\gamma 2$ del recettore nelle stesse regioni cerebrali e nel nucleo centrale e laterale dell'amigdala. Questo fenomeno è stato accompagnato da un'alterazione della risposta a varie forme di stress in età adulta, a ulteriore dimostrazione di come lo stress precoce possa alterare il sistema GABAergico, con effetti di lunga durata in età adulta. Inoltre, la separazione materna ha interrotto le sinapsi GABAergiche nei neuroni dopaminergici della VTA (Ibrahim et al., 2021).

È interessante notare che esistono prove di alterazioni concordanti nella regolazione GABAergica e nel sistema dei recettori glucocorticoidi negli animali in risposta allo stress. Ad esempio, uno studio in cui dei roditori sono stati esposti a uno stress cronico all'inizio della vita e poi a uno stress acuto in età adulta ha dimostrato che i geni che legano i recettori glucocorticoidi e i geni correlati al GABA hanno mostrato modelli simili di risposta allo stress. È interessante notare che i glucocorticoidi influenzano i livelli di espressione dell'mRNA dei recettori GABAA dell'ippocampo. Dal momento che nei topi esposti all'ELA si riscontrano alterazioni dei recettori glucocorticoidi e GABAergiche concordanti e che la disregolazione GR è stata riscontrata anche negli esseri umani con una storia di ELA, è possibile ipotizzare che una disregolazione GABAergica simile possa essere indotta da esperienze precoci avverse (Ibrahim et al., 2021).

Serotonina

La disfunzione serotoninergica è ben nota per il suo coinvolgimento nel disturbo depressivo maggiore, in quanto gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono uno dei farmaci antidepressivi maggiormente utilizzati nel trattamento di questo disturbo (Ibrahim et al., 2021). Il sistema serotoninergico presenta diverse alterazioni che sono associate alla depressione e al suicidio, come la diminuzione del trasportatore di serotonina (a livello presinaptico) e l'aumento dei siti di legame dei recettori della serotonina (a livello postsinaptico) (Ibrahim et al., 2021). La serotonina (5-HT) è anche coinvolta nei processi di sviluppo, compresi i periodi critici di plasticità cerebrale, in quanto la fluoxetina (un SSRI) può ripristinare la plasticità nella corteccia visiva adulta. Gli SSRI, inoltre, possono anche accelerare lo sviluppo percettivo dei feti (Ibrahim et al., 2021).

Diversi studi hanno dimostrato l'interazione tra il sistema serotoninergico e i componenti dell'asse HPA; ad esempio, uno studio ha fornito la prova diretta di come la corticoliberina (CRF) innervi i neuroni serotoninergici nel

rafe della linea mediana (Ibrahim et al., 2021). Questa scoperta permette di inferire che la serotonina potrebbe essere coinvolta nella risposta allo stress.

5. EPIGENETICA

Ci si potrebbe domandare se le conseguenze neurali e comportamentali dovute alla deprivazione siano reversibili. Per tentare di rispondere a tale domanda, è necessario prendere in considerazione un altro meccanismo, ossia quello della regolazione epigenetica.

Il termine “epigenetica” si riferisce a quei meccanismi che regolano l'espressione genica; fanno parte di questi la metilazione del DNA, le modificazioni istoniche e l'espressione di RNA non codificante. I meccanismi epigenetici sono particolarmente sensibili per la regolazione durante i periodi critici (Ibrahim et al., 2021).

Teoricamente, le alterazioni epigenetiche sono reversibili, vista la ricettività dell'organismo agli stimoli ambientali ed è questa interazione tra stabilità e reversibilità che rende i processi epigenetici un campo di ricerca promettente e potenzialmente una risorsa importante per la pianificazione di interventi (Ibrahim et al., 2021).

È possibile considerare la regressione in psicoterapia un mezzo funzionale all'incremento della plasticità cerebrale? Durante la psicoterapia, nella relazione terapeuta-paziente, è probabile che si ripropongano più volte dinamiche traumatiche risalenti all'infanzia. Rivivere queste esperienze nuovamente, ma questa volta ricevendo ripetutamente una risposta inattesa e più funzionale da parte del terapeuta, potrebbe andare ad indebolire le connessioni sinaptiche che tendevano a co-attivarsi nel passato, rafforzando o creando, invece, nuove connessioni, alterando quindi le relative strutture cerebrali. La psicoterapia, dunque, potrebbe rappresentare un importante tassello rispetto alla reversibilità degli effetti provocati da ELA.

Metilazione del DNA

La metilazione del DNA consiste nell'addizione covalente di un gruppo metile al livello del carbonio-5 dell'anello della citosina. La metilazione si

verifica nelle regioni del DNA ricche dei dinucleotidi citosina-guanina, chiamate isole CpG (Ibrahim et al., 2021). Tuttavia, la metilazione nelle isole CpG non avviene sempre e non sempre porta al silenziamento trascrizionale, poiché la metilazione del DNA avviene anche all'interno dei corpi genici, portando all'attivazione trascrizionale (Ibrahim et al. 2021). La metilazione non-CpG o CpH (dove H si riferisce ad A, C o T) risulta particolarmente rilevante per la regolazione dell'espressione della trascrizione genica e lo splicing, per il neurosviluppo e per il periodo epigenetico critico dei primi anni di vita post-natale. Alcuni studi sostengono che la metilazione del DNA, in particolare quella post-natale, possa essere dinamica, poiché è stato dimostrato il ruolo critico rivestito nel condizionamento della paura, nel consolidamento della memoria e nella plasticità sinaptica (Ibrahim et al., 2021). Ad oggi, sebbene vi siano pochi dati che dimostrino la stabilità di questo processo epigenetico durante l'intero arco di vita, alcuni studi hanno rilevato che la metilazione del DNA è più plastica durante le prime fasi della vita e che le alterazioni rallentano notevolmente con l'invecchiamento e possono perdurare nel tempo. Per questo motivo, la metilazione del DNA potrebbe essere un meccanismo attraverso il quale esperienze precoci avverse provocano cambiamenti duraturi fino all'età adulta.

RNA non codificante

Gli RNA non codificanti (ncRNA) sono molecole di RNA che non codificano proteine; tra questi, vi sono i microRNA (miRNA), gli RNA non codificanti lunghi (lncRNA) e i piccoli RNA nucleolari (snoRNA).

I miRNA sono il tipo di ncRNA maggiormente studiato. Oltre al loro ruolo nello sviluppo e nella plasticità neuronale, i miRNA influenzano anche la risposta allo stress, in quanto molto sensibili e reattivi agli stimoli ambientali. Il recettore dei glucocorticoidi, ad esempio, è fortemente regolato dai miRNA (Ibrahim et al., 2021).

Asse HPA

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) rappresenta il sistema neuroendocrinologico principale di risposta allo stress, tale sistema consente un migliore adattamento all'ambiente (Ibrahim et al., 2021). Degli studi hanno dimostrato come esperienze precoci avverse possano causare alterazioni epigenetiche responsabili di modifiche ai geni dell'asse HPA.

La proteina 5 (FKBP5) media la traslocazione nucleare del complesso recettore dei glucocorticoidi (GR) e quindi la trascrizione genica mediata dal GR. Elevati livelli di FKBP5 conferiscono una ridotta sensibilità del GR al cortisolo circolante, con conseguente diminuzione della regolazione dell'asse HPA e una più lenta risposta allo stress (White et al., 2012).

6. CONCLUSIONI

Il neglect emotivo consiste nel fallimento, da parte delle figure di accudimento, della soddisfazione dei bisogni emotivi e psicologici del bambino (Meier et al., 2022). Seppure questa forma di maltrattamento possa risultare più velata rispetto ad altre, l'impronta che viene lasciata sul bambino è notevole e le alterazioni neurobiologiche tra cui quelle osservate nell'ippocampo, nell'amigdala e nell'HPA sono durature. La deprivazione di esperienze indispensabili per un adeguato neurosviluppo, causata dal neglect, provoca alterazioni nel processo di pruning sinaptico elemento chiave dello sviluppo (McLaughlin et al., 2017). L'epigenetica rappresenta un campo promettente di ricerca e di pianificazione di interventi, vista la potenziale reversibilità delle alterazioni dovute all'interazione tra geni e ambiente (Ibrahim et al., 2021). Infine, il progresso scientifico e tecnologico potrebbe agevolare i ricercatori ad analizzare con maggiore precisione gli effetti delle ELA a livello molecolare, vista la possibilità che neuroni, oligodendrociti, astrociti e microglia possano rispondere in modo diverso agli stressor (Ibrahim et al., 2021).

7. BIBLIOGRAFIA

- Hakamata Yuko, Suzuki Yuhki, Kobashikawa Hajime, Hori Hiroka (2022). Neurobiology of early life adversity: a systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 65.
- Ibrahim Pascal, Almeida Daniel, Nagy Corina, Turecki Gustavo (2021). Molecular impact of childhood abuse on the human brain. *Neurobiology of stress*, 15.
- McLaughlin Katie A., Margaret A. Sheridan, Nelson Charles A. (2017). Neglect as a violation of species-expectant experience: neurodevelopmental consequences. *Biological Psychiatry*, 82.
- Meier Isabell M., Montoya Estrella R., Spencer Hannah, Orellana Sofia C., Van Buuren Mariet, Van Honk Jack, Bos Peter A. (2022). Preliminary data on oxytocin modulation of neural reactivity in women to emotional stimuli of children depending on childhood emotional neglect. *Developmental Psychobiology*, 65.
- Park Anne T., Tooley Ursula A., Leonard Julia A., Boroshok Austin L., McDermott Cassidy L., Tisdall M. Dylan, Mackey Allyson P. (2020). Early childhood stress is associated with blunted development of ventral tegmental area functional connectivity. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 47.
- Waters Renée C., Gould Elizabeth (2022). Early life adversity and neuropsychiatric disease: differential outcomes and translational relevance of rodent models. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 16.
- White M. G., Bogdan R., Fisher P. M., Munoz K. E., Williamson D. E., Hariri A. R. (2012). FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes, Brain and Behavior*, 11.
- Yang Ruiyu, Yu Qiongru, Owen Cassidy E., Aspe Gabriele I., Wiggins Jillian L. (2021). Contributions of childhood abuse and neglect to reward neural substrates in adolescence. *Neuroimage: Clinical*, 32.