Salute di genere e primi giorni di vita: quando inizia l'influenza dei fattori psicosociali?

Daria Minucci

Studioso senior Università Padova
DPT Salute Donna e Bambino)

4° Congresso Nazionale Medicina di Genere

Padova 27-29 novembre 2017

… i primi 1000 giorni… …dal concepimento ai due anni…

cruciali per la salute ed il benessere di tutta la vita

•rapido accrescimento e plasticità, con finestre di particolare sensibilità in relazione ai periodi con maggiore rapidità di sviluppo

… i primi 280 giorni….

Feto

- **Programmazione autonoma di sviluppo**
- **Sviluppo contemporaneo e integrato del corpo con le sue funzioni e quindi anche delle capacità cognitive, emozionali, relazionali e sociali**
- **Durante la gravidanza si forma il nucleo psicologico profondo di ciascuno**

Differenziazione sessuale

- **La presenza del cromosoma Y condiziona lo sviluppo della gonade maschile da quella indifferenziata ed il testosterone prodotto dalla gonade maschile è fondamentale per lo sviluppo fetale di tipo maschile**

- **Le differenze sessuali interessano tutto il feto:**
  - **differenti traiettorie di crescita**
  - **differenti reazioni agli stimoli ambientali**

- **Anche la placenta mostra diversità correlate al sesso**

Madre e Feto

- *geneticamente diversi, ciascuno con la sua autonomia ….ma in stretta relazione tra loro*
- *ambedue giocano un ruolo attivo obbligatorio in tutti gli aspetti dello sviluppo con l'interfaccia e la mediazione della placenta*

..i primi 280 giorni …

Placenta, di origine embrionale

- *Passaggio obbligato di ossigeno e nutrienti per il feto*
- *Funzioni endocrine maggiori per*
  - *orchestrare l'adattamento materno alla gravidanza*
  - *mobilizzare risorse per il feto*
- *Barriera selettiva per minimizzare l'esposizione del feto agli ormoni materni come i glicocorticoidi, agli xenobiotici, ai microorganismi patogeni, ai parassiti, ecc.*

Madre-placenta-feto: mistero e potenza dell' interazione dei loro sistemi neuroendocrino ed immunologico

La mediazione placentare… sesso-specifica

- La placenta origina dalle cellule dell'embrione ed ha lo stesso sesso genetico

- Nelle femmine un cromosoma X è inattivo.
- Nella placenta i cromosomi X inattivi sono repressi in modo meno stringente rispetto a quelli delle cellule somatiche, con la possibilità di riattivazioni in risposta a condizioni intrauterine. Questa plasticità del cromosoma X può essere un meccanismo di protezione più potente nelle femmine che possono esprimere più geni X- linked

- Le placente XY possono essere più efficienti nell'estrarre nutrienti, mentre quelle XX hanno più capacità di immagazzinare energia (Tamimi, 2003;Erickson, 2010)

- La placenta XX produce maggiori quantità di HCG

- La placenta XX tende ad avere una più alta espressione di geni coinvolti nella regolazione immunologica, nelle funzioni endocrine, e crescita placentare, quelle XY più nei profili infiammatori

Come agiscono i fattori psicosociali nel “sistema” madre-placenta-feto?

Quando?

Ci sono differenze di genere?

- **esperienza e “sapienza” popolare**
- **evidenza empirica di studi epidemiologici retrospettivi**

indicano lo stress eccessivo come possibile fonte di danni al feto e alla madre

Effetti di stress prenatali in relazione a catastrofi
(studi retrospettivi)

Autore	Evento	Luogo, anno	Casi/ controlli	Effetto studiato
Glynn, 2001	Terremoto 6,8	Northridge Los Angeles, 1994	40	↓ durata gravidanza - 1 settimana
Berkovitz, 2003	Attacco terroristico	Torri Gemelle 11 settembre, 2011	187 vs 2367	Ritardo crescita intrauterina OR 1,90
La Plante, 2004	Tempesta di ghiaccio	Quebec,1998 (5 settimane senza acqua e luce)	58 (classi medio-alte)	• ritardo linguaggio •↑ BMI
Selten, 1999	Alluvione	Olanda,1953	2786/14778	schizofrenia OR 1,8
Watson, 1999	Terremoto	Cina, 1976	611/604	Aumento disordini affettivi
Van Os & Selten, 1998	Invasione tedesca	Olanda, 1940	419/1480	schizofrenia OR 1,15 (OR 1,28 se 1° trim)

Effetti di stress prenatali in relazione a lutti gravi

- ***studi di coorte sulla popolazione svedese e danese***
- ***nati singoli, vivi (1973-2009)***
- ***da madri che avevano perso un parente stretto un anno prima o durante la gravidanza***

Rischio mortalità

(Yu Y et al, 2017)

	RR
• tutte le cause	1,10
	1,28*
• M. infettive	1,86
• M. endocrine nutrizionali metaboliche	3,23
• M. sistema nervoso	3,36
• Malformazioni congenite	1,39

* *Perdita marito o figlio*

Rischio disordini alimentari

(Su X et al, 2015)

	RR
• Tutti	1,63
• Maschi	2,21
• Femmine	1,18

Effetti dello stress prenatale correlato ad elevata ansia materna

Nei nati da madri con elevati stati di ansia durante la gravidanza sono stati rilevati:

- **Alla nascita:**
  - **Basso peso, ridotta circonferenza cranica, aumentato rischio di parto pretermine, ecc**
- **Nell'infanzia aumentato rischio di :**
  - **problemi emozionali come iperattività, problemi dell'attenzione, più alti livelli di impulsività e reazione alle novità, ecc.**
  - **problemi cognitivi come ritardo apprendimento , ritardo scolastico,**
  - **lateralità o altri disordini del neurosviluppo**
- **Alcuni studi hanno evidenziato una distribuzione degli esiti psicopatologici sesso-specifica.**

(Talge NM, 2007)

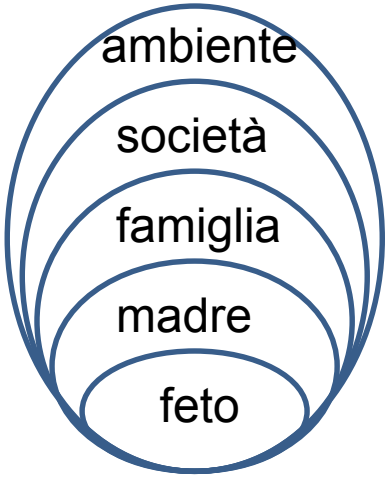
Ipotesi di Barker(1993)

- **Condizioni di <u>sottonutrizione</u> nella fase plastica dello sviluppo fetale si associano al rischio di sviluppare:**
  - **malattie coronariche,**
  - **diabete tipo 2,**
  - **stroke,**
  - **ipertensione**

- **<u>Basso peso alla nascita</u> si associa al rischio di sviluppare malattie cardiache e metaboliche**

- **La mortalità associata a queste condizioni aumenta tra gli individui con <u>basso peso</u> e <u>piccola circonferenza cranica</u> alla nascita**

Programming fetale e plasticità dello sviluppo



Lo sviluppo embrio-fetale è un processo plastico dove un unico genotipo può esprimere molti fenotipi diversi

I processi di sviluppo dal genotipo al fenotipo sono contesto-dipendenti

L'embrione ed il feto durante i periodi sensibili di proliferazione, differenziazione e maturazione cellulare, rispondono alle condizioni dell'ambiente interno ed esterno con cambiamenti strutturali e funzionali a livello cellulare, tessutale e del sistema degli organi

Origine nello sviluppo fetale della salute e delle malattie *(Gluckman,2004 Wadhwa, 2009)*

Se i cambiamenti sono tali da non corrispondere poi alla realtà postnatale si possono avere conseguenze a breve e/o a lungo termine per la salute e la predisposizione alle malattie, talora anche permanenti e trasmissibili alle future generazioni.

Lo stress durante lo sviluppo intrauterino

- **Lo stress eccessivo, specialmente durante le sensibili finestre di sviluppo della vita intrauterina, contribuisce ad iniziare e far progredire disordini fisici e mentali anche complessi che possono dar luogo a molte malattie a breve e/o a lungo termine (programming fetale)**

- **Per ogni individuo la probabilità di un effetto avverso stress correlato è una funzione congiunta non solo della quantità e durata dell'esposizione allo stress, ma anche della sua capacità biologica di rispondere allo stress** (Entringer, 2015)

Possibili effetti dello stress psicosociale durante la vita intrauterina su alcuni parametri fisiologici chiave

- Aumento del BMI e della % di grasso corporeo
- Resistenza primaria all'insulina
- Profilo lipidico compatibile con sindrome metabolica

- Alterata funzione immunitaria con shift di Th2 a Th1/Th2 (aumentato rischio di disordini autoimmuni)

- Alterata funzione endocrina con aumento di ACTH e ridotti livelli di cortisolo durante le stimolazioni farmacologiche e psicologiche

- Indebolimento delle performance legate alla corteccia prefrontale

(Entringer,2008,2009,2015)

Sviluppo e programming cerebrale

- Il cervello fetale è altamente plastico; per svilupparsi non solo è recettivo ma necessita di segnali e stimoli dal suo ambiente

- Lo sviluppo cerebrale è il prodotto della interazione dinamica e bidirezionale tra il genotipo acquisito al concepimento e la natura dell'ambiente

- L'ontogenesi del cervello è più lunga di quella di ogni altro organo o sistema, estendendosi dal periodo fetale all'adolescenza

- Il periodo fetale è particolarmente importante perché è lo stadio di sviluppo in cui avviene la crescita e differenziazione delle maggiori strutture cerebrali

(Entringer 2015)

Stress prenatale e sviluppo cerebrale

- **Lo sviluppo del cervello è una cascata di interazioni bidirezionali con l'ambiente.**

- **Perfino piccole e delicate alterazioni nella struttura e nella funzione cerebrale durante la vita fetale possono essere progressivamente e sostanzialmente amplificate nel tempo producendo deficit durevoli o permanenti**

- **Negli studi epidemiologici c'è una sostanziale evidenza empirica che l'esposizione a stress eccessivo durante la vita fetale possa dar luogo ad esiti negativi del neurosviluppo sia a breve che a lungo termine**

(Buss, 2012)

Stress prenatale e sviluppo cerebrale

- **I processi biologici materni-placentari-fetali correlati allo stress giocano un ruolo triplice come *sensori*, *transduttori* ed *effettori* dello stress materno sullo sviluppo fetale**

- **I mediatori endocrini ed immunologici giocano un ruolo critico obbligatorio in molti importanti aspetti dello sviluppo cerebrale tra cui:**
  - **migrazione delle cellule neuronali e gliali,**
  - **differenziazione**
  - **maturazione sinaptica**

- **Livelli inappropriati di questi mediatori biologici possono produrre effetti dannosi sul cervello in sviluppo**

Buss, 2012

Stress prenatale e danni cerebrali

- La durata (anche dopo la 37 settimana) della gravidanza è correlata positivamente con lo sviluppo della materia grigia (Davis, 2011) e dell'efficienza del network cerebrale nella media infanzia (Kim, 2014)

- I figli di madri con alti livelli di ansia nel 2° trimestre di gravidanza avevano una riduzione di materia grigia nella corteccia prefrontale, premotrice, laterale temporale, gyrus postcentrale, ..(Buss, 2010) ed un'alta incidenza di ridotte funzioni esecutive (Buss, 2011)

- I figli di madri con depressione in gravidanza avevano a 7 anni riduzione dello spessore corticale del lobo frontale destro e vi era una significativa associazione con comportamenti devianti (Sandman, 2015)

Quali sono i meccanismi di azione dello stress nel fetal programming?

Ruolo dei:

- **mediatori ormonali**
- **processi infiammatori**
- **Epigenetica**
- **.....**

Mediatori dello stress in gravidanza: il cortisolo

- **Il cortisolo è uno dei principali biomarcatori dello stress perché la sua produzione, biodisponibilità e attività è alterata in tutte le condizioni che hanno mostrato la capacità di programmare lo sviluppo cerebrale *(Entringer, 2011)***

- **L'esposizione diretta del feto al cortisolo materno è regolata dalla 11 beta-idrossisteroidodeidrogenasi tipo 2 (11beta HSD2) che ossida il cortisolo alla forma inattiva (cortisone), ma è una barriera parziale, inoltre:**
  - **L'attività di 11beta HSD2 è downregolata da alti livelli di ansietà materna *(O'Donnel 2012)*, da gravi infezioni *(Johnstone, 2005)*, da alti livelli di citochine proinfiammatorie *(Kossintseva, 2006)*, dall'esposizione all'alcool *(Liang 2011)***
  - **Il cortisolo materno può stimolare ed incrementare la produzione di Corticotropina Releasing Hormone (CRH) placentare che stimola la biosintesi steroidea surrenalica fetale *(Cheng, 2000, Rehman, 2007, Sandman, 2006)***

- **Alte concentrazioni di cortisolo materno nella prima parte della gravidanza erano associate ad un maggior volume dell'amigdala destra nelle femmine ma non nei maschi, nessuna variazione dell'amigdala sinistra e dell'ippocampo né in femmine né in maschi.*(Buss, 2012)***

La placenta risponde agli stimoli compreso quelli da stress con alterata metilazione del DNA associata a alterazioni comportamentali infantili

- **In uno studio (Appleton 2013) su donne in gravidanza vissute in gravi difficoltà socio-economiche si è trovato un basso livello di metilazione di 11 beta HSD2 placentare, particolarmente nei maschi**
- **Bassi livelli di metilazione di 11 beta HSD2 possono essere un meccanismo adattativo per aumentare l'espressione di 11 beta HSD2 placentare per proteggere il feto dal cortisolo materno**
- **Difficoltà comportamentali infantili sono state associate a aumentata metilazione di Nr3c1 che codifica per i recettori dei glucocorticoidi**
- **Le combinazioni di gradi diversi di metilazione di 11 beta HSD2 e di Nr3c1 si associano ad alterazioni comportamentali diverse (asimmetria riflessi, ridotta eccitabilità, difficoltà nell'abituarsi allo stimolo)**

Limiti delle ricerche sul ruolo del cortisolo

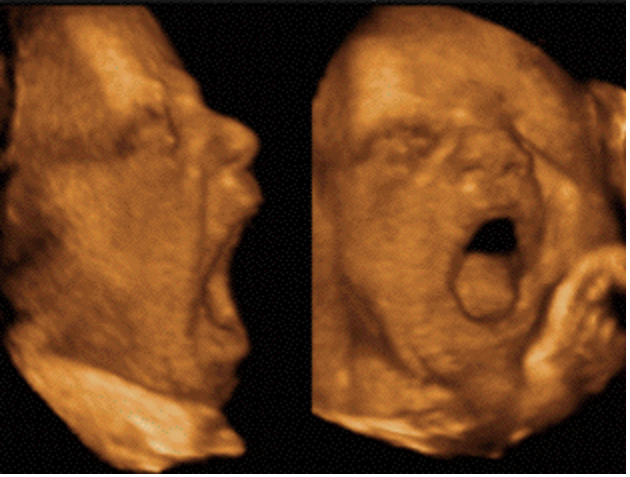
- **Ricerche spesso limitate al dosaggio del solo cortisolo**
- **Il cortisolo come risposta materna allo stress decresce durante la gravidanza fino ad una quasi irresponsività dell'asse HPA nell'ultima parte della gravidanza**
- **È possibile però che alcune donne rimangano sempre responsive**
- **Si ipotizza il polimorfismo dei recettori dei glucocorticoidi**

Ipotesi di altri meccanismi

- **Attivazione del sistema adrenalina simpatico**

La nor adrenalina non passa la placenta, ma potrebbero esserci effetti indiretti attraverso la contrazione del miometrio ed il ridotto afflusso ematico uterino

- **Processi infiammatori come effetto non solo di infezioni, ma anche di obesità, malattie autoimmuni e perfino dello stress materno**



Il "sistema" madre-placenta-feto" è un mondo affascinante e misterioso a cui ci siamo appena affacciati

Lo sviluppo della genetica e dell'epigenetica, delle neuroscienze, delle biologia molecolare , dell'ecografia 3D, ecc. potranno svelarci ancora molto e aggiungere tessere al mosaico che cominciamo ad intravedere