

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

Maria Francesca Franco¹

¹Psicoterapeuta Cognitivo-Comportamentale (APC Verona)

Riassunto

Lo scopo di questa revisione di letteratura è quello di evidenziare una nuova chiave di lettura per la comprensione dell'interazione tra predisposizione genetica e ambiente nello sviluppo della psicopatologia alla luce delle recenti ricerche in campo dell'epigenetica. Gli studi di epigenetica hanno infatti dato ulteriore evidenza di come esperienze avverse durante la prima infanzia possano portare allo sviluppo di fattori di rischio per la psicopatologia. È un dato ormai consolidato che le caratteristiche epigenetiche si trasmettono alle generazioni successive attraverso varie vie (tramite gameti, tramite ambiente intrauterino e attraverso la qualità delle cure precoci) ed hanno la caratteristica di essere stabili (ma reversibili), adattive e trasmissibili solo in determinati momenti sensibili. Ricerche recentissime si sono occupate di indagare gli effetti della psicoterapia cognitivo comportamentale a livello epigenetico con risultati incoraggianti. La psicoterapia essendo anch'essa un tipo di influenza ambientale può dunque portare allo sviluppo di fattori protettivi sfruttando la reversibilità delle modifiche epigenetiche e data la presenza di trasmissione intergenerazionale di queste caratteristiche può dunque essere vista non solo come un momento di cura, ma anche come un percorso di prevenzione per le generazioni future.

Parole Chiave: epigenetica, psicoterapia cognitivo-comportamentale, reversibilità, trasmissione intergenerazionale, apprendimento implicito, prevenzione

From treatment to prevention: considerations coming from the role of epigenetic alterations in psychopathology and psychotherapy

Summary

The purpose of this literature review is to give a new interpretation of the interaction between genetic predisposition and environment in the comprehension of psychopathology development in light of recent research in epigenetics. Epigenetic research gave further evidence that stressful experiences in early life can bring to the development of risk factors for psychopathology. It is now known that epigenetic features can be transmitted to the offspring by many ways (via gametes, via gestational uterine environment and by the quality of the interactions between caregiver and offspring). Furthermore epigenetic features are stable (but reversible), adaptive and can be transmitted only in sensible moments of intrauterine life. Recent research

Maria Francesca Franco, Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico, *N. 20, 2017, pp. 3-23.*

Psicoterapeuti in-formazione è una rivista delle scuole di formazione APC e SPC. Sede: viale Castro Pretorio 116, Roma, tel. 06 44704193 pubblicata su

www.psicoterapeutiinformazione.it

aimed to understand the effects of cognitive behaviour psychotherapy at an epigenetic level with encouraging results. Psychotherapy is a type of environment influence and because of the reversibility of epigenetic alterations it can bring to the development of protective factors. Furthermore because of the intergenerational transmission of epigenetic alterations, psychotherapy can be not only a moment of treatment, but also a moment of prevention for the next generation.

Key words: epigenetics, CBT, reversibility, intergenerational transmission, implicit learning, prevention

Introduzione

Negli ultimi decenni le ricerche sono sempre di più andate verso un approccio ai disturbi psicologici di tipo olistico.

L'individuo è in costante interazione con l'ambiente in cui vive e l'adattamento al mondo che ci circonda consente lo sviluppo di apprendimenti e cambiamenti. Questi cambiamenti avvengono a diversi livelli nel nostro organismo coinvolgendo tutti i sistemi: dal cervello, al sistema endocrino, a quello immunitario, passando per l'apparato respiratorio, digerente, muscolare, dermatologico e cardiovascolare. Molti studi volti ad affrontare la comprensione delle cause e degli effetti della psicopatologia, si sono occupati di indagare l'interazione tra questi sistemi. Negli ultimi anni anche l'epigenetica sta dando un forte contributo all'approccio olistico ai disturbi psicologici.

L'epigenetica è la scienza che studia i processi cellulari che non alterano la sequenza del DNA, ma influenzano la misura in cui i singoli geni vengono convertiti in RNA messaggero, predisponendo o meno l'espressione di un determinato gene.

Le modifiche epigenetiche avvengono come conseguenza dell'interazione con l'ambiente che ci circonda. L'effetto dell'ambiente sul nostro epigenoma può avvenire già in ambiente intrauterino, e successivamente per tutto l'arco della vita. L'ambiente agisce su di noi in diversi modi, attraverso ciò che mangiamo, ciò che respiriamo e ciò che viviamo. Il luogo in cui abitiamo, i livelli di inquinamento, la qualità del cibo a nostra disposizione, ma anche le esperienze di vita, la qualità delle cure materne, il supporto sociale, le emozioni che proviamo, tutto questo è in grado di influenzare la nostra biologia, determinare ciò che siamo e indirizzare la nostra salute fisica e mentale. Il nostro corpo e la nostra mente imparano ad interagire con l'ambiente, apprendono da ciò che viviamo e questi apprendimenti vengono trascritti nella nostra biologia, nel nostro epigenoma.

Per indagare sul campo il ruolo dell'epigenetica, Fraga e collaboratori hanno condotto uno studio longitudinale analizzando l'epigenoma di 80 coppie di gemelli omozigoti di varie età, sia maschi che femmine, evidenziando come nei primi anni di vita i gemelli fossero tutti epigeneticamente indistinguibili, tuttavia le coppie più anziane manifestavano invece notevoli differenze nelle caratteristiche epigenetiche e un'espressione genica completamente unica. Le differenze

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

aumentavano all'aumentare dell'età dei soggetti con il crescere della diversificazione delle abitudini e degli ambienti di vita (Fraga et al., 2005).

Le modifiche epigenetiche sono quelle che rendono differente il fenotipo di due individui che presentano lo stesso genotipo e questa differenziazione riguarda anche la predisposizione allo sviluppo di diverse patologie, fisiche e mentali. È stato dimostrato da studi recenti che i cambiamenti dell'epigenoma possono essere trasmessi dalla generazione parentale a quelle successive (Bohacek et al., 2013). Essendo tali processi reversibili aprono un filone interessante di ricerche sulle modalità in cui possono avvenire e, di conseguenza, diventare fattore di rischio o di protezione anche per quanto riguarda disturbi di tipo psicologico.

Storicamente questa branca di ricerche è nata come un filone della genetica. Alla fine degli anni '80 alcuni genetisti hanno fatto importanti scoperte mentre studiavano le piante transgeniche, accorgendosi che se venivano introdotte copie in più di un determinato gene, queste determinavano lo "spegnimento" del gene stesso (Matzke et al., 1989). Queste ricerche continuarono negli anni '90, in particolare due studiosi A. Z. Fire e C. G. Mello, analizzando campioni di vermi, scoprirono il meccanismo cosiddetto dell'*interferenza dell'RNA*, confermando che l'inserimento di una coppia di filamenti di RNA interferiva con la traduzione del gene in proteina (Fire et al., 1998). Per questa scoperta Fire e Mello vinsero il premio Nobel per la medicina nel 2006. Studi successivi hanno ulteriormente contribuito a spiegare più nel dettaglio questi meccanismi.

Ai fini di questo lavoro appare utile ricordare che le modifiche epigenetiche sono prodotte attraverso la metilazione del DNA o delle proteine. Più nel dettaglio la metilazione è una modificazione dell'espressione del DNA dovuta al collegamento di una base azotata ad un gruppo metile, cioè una parte della molecola caratterizzata da specifici elementi e da una struttura precisa. La metilazione del DNA nei vertebrati avviene tipicamente sui siti CpG che sono delle regioni del DNA dove una Citosina si trova vicino ad una Guanina nella sequenza lineare delle basi azotate (la citosina si lega ad una guanina sia nel DNA sia nell'RNA). Nei vertebrati i siti CpG sono molto comuni e spesso si trovano ad alte densità prendendo il nome di isole CpG. La metilazione di questi siti può avere un forte impatto sull'espressione genica. Il grado di metilazione può cambiare nel corso della vita e rappresenta il mezzo tramite il quale l'ambiente può plasmare il genoma e influenzare il fenotipo.

Le scoperte nell'ambito dell'epigenetica hanno portato ovviamente un forte contributo nel campo della medicina, poiché hanno aperto l'esplorazione di nuove strade terapeutiche con la possibilità di poter silenziare l'espressione di alcuni geni che sono causa di malattia. La ricerca sul cancro si sta

sviluppando in questa direzione (Szyf 2008). Solo recentemente gli studi di epigenetica hanno trovato spazio anche in campo psicologico; il motore di ricerca “PsycInfo” ha inserito nel proprio data base il termine “epigenetica” a partire dal 2010, si tratta dunque di un filone di ricerca molto giovane. Le ricerche e la letteratura attualmente reperibili su questa materia sono quasi esclusivamente in lingua inglese evidenziando così una forte carenza di letteratura divulgativa in lingua italiana rendendo difficoltoso l’aggiornamento dei professionisti che lavorano in campo psicologico. Dal momento che i cambiamenti epigenetici riflettono gli adattamenti di un individuo allo specifico ambiente in cui vive, è importante evidenziare che non solo i fattori ambientali, ma anche le esperienze di vita psicologicamente rilevanti, sia positive che negative, hanno un impatto sui processi epigenetici.

Lo scopo di questo lavoro non è analizzare nel dettaglio i cambiamenti epigenetici, in quanto ci si inoltrerebbe in un campo specifico dei genetisti, piuttosto l’obiettivo è quello di riportare una serie di studi che testimoniano la presenza di tali cambiamenti in corrispondenza a processi psicologici conseguenti ad esperienze avverse, come maltrattamenti e abusi, o al contrario, ad esperienze di cura come la psicoterapia. Vista la presenza di trasmissione intergenerazionale delle modifiche epigenetiche, i risultati positivi emersi a seguito di un percorso di psicoterapia, possono essere interpretati come un fattore protettivo che può essere trasmesso anche alle generazioni successive.

Epigenetica e nuovi approcci ai disturbi

Cenni storici sull’epigenetica

Il termine epigenetica ha origini antiche, dal greco: epi=sopra e gennetikòs= relativo all’eredità familiare, e significa ciò che controlla l’espressione genica.

Il primo che fece riferimento a questo concetto fu Aristotele che credeva nell’epigenesi, cioè nello sviluppo di forme organiche individuali a partire da ciò che non è ancora formato.

Il termine epigenetica è stato tuttavia introdotto dal genetista Conrad Waddington nel 1942 (Waddington 1942), definendo questa disciplina come la “*branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto cellulare e pone in essere il fenotipo*” per descrivere dunque i fenomeni che, attraverso il dialogo fra le informazioni genetiche e l’ambiente, portano dal genotipo al fenotipo. La prima teoria evoluzionistica elaborata dal naturalista francese Jean-Baptiste Lamarck agli inizi dell’800 si basava sulla convinzione che gli organismi fossero il risultato di un processo di modificazione che avveniva sotto la pressione delle condizioni ambientali. Tale modello fu poi abbandonato dall’avvento della teoria darwiniana e delle ricerche di Mendel. Infatti con lo sviluppo della genetica fu evidenziato che l’unico modo tramite il quale si potessero ottenere

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

modifiche negli organismi era che queste modifiche fossero trascritte nel DNA. Tuttavia ora con l'avvento dell'epigenetica l'ipotesi di Lamarck appare essere più vicina alla realtà rispetto a quello che si pensava. Accanto ai cambiamenti casuali della sequenza del DNA che hanno trovato riscontro nella teoria di Darwin secondo la quale essi vengono mantenuti o meno attraverso il processo di selezione naturale da lui descritto, troviamo dunque anche cambiamenti nella trascrizione dell'RNA che non sono casuali, bensì influenzati dall'ambiente e questo processo trova un riscontro proprio nella teoria di Lamarck.

L'epigenetica studia le modifiche fenotipiche ereditabili nell'espressione del gene, queste modifiche avvengono tramite metilazione di specifici recettori che possono portare ad una maggiore o minore probabilità di espressione fenotipica di quella caratteristica genica, in particolare l'ipermetilazione è spesso (ma non sempre) associata ad un silenziamento dei geni (Jones e Takai 2001). I pattern di metilazione e dunque i cambiamenti fenotipici possono essere ereditati, grazie alla plasticità dell'espressione genica. Non si tratta però di mutazioni genetiche in quanto la sequenza di DNA non viene modificata, bensì di un cambiamento che riguarda solo l'espressione di quel determinato gene e che pertanto, a differenza della mutazione genetica, è reversibile. Il risultato è dunque una maggiore o minore probabilità di espressione fenotipica di quella caratteristica genica.

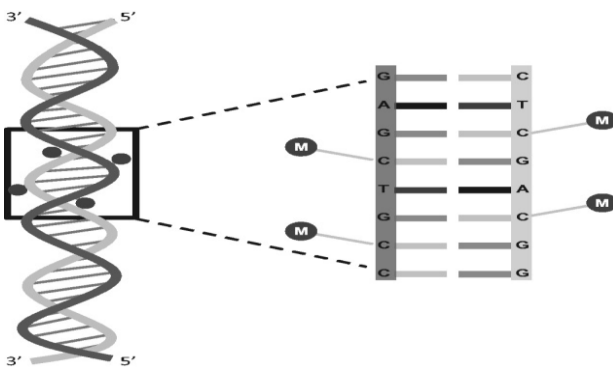


Immagine tratta dall'articolo di Nugent, Goldberg e Uddin del 2016 pubblicato sulla rivista "Journal of pediatric psychology" che riproduce in modo schematico e semplificato il processo di metilazione sui siti CpG del DNA

Ciò che è di notevole rilevanza è che i meccanismi epigenetici possono essere modellati da interazioni ambientali. Recenti ricerche hanno dimostrato che l'esposizione in epoca prenatale in ambiente intrauterino ad agenti chimici e ad inquinamento ambientale può provocare cambiamenti epigenetici che possono mettere a rischio il successivo sviluppo e portare al manifestarsi di patologia, non solo durante l'infanzia, ma anche nel corso dell'età adulta e addirittura come queste modifiche possono essere trasmesse alle future generazioni. In poche parole la presenza di un ambiente malsano dal punto di vista chimico/ambientale durante la gravidanza può provocare effetti

negativi sulla madre, sul feto e sulle cellule germinali del feto, predisponendo la trasmissione di questi effetti anche alla generazione successiva, mettendo così a rischio di malattia fino a tre generazioni (Perera e Herbstman 2011). Questo studio insieme a molti altri fa riflettere sull'importanza della tutela della salute e del benessere in tutti i suoi aspetti in un'ottica di prevenzione.

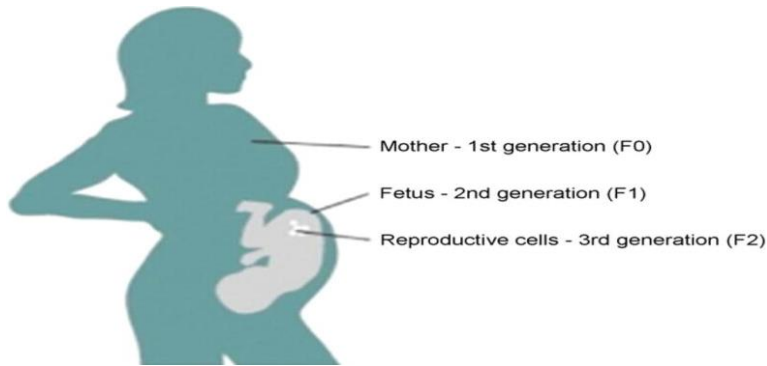


Immagine tratta dall'articolo di Perera e Herbstman del 2011 pubblicato sulla rivista "Reproductive Toxicology" che mostra come nello stesso momento tre generazioni siano potenzialmente influenzate dai fattori ambientali inquinanti

Il contributo dell'epigenetica alla ricerca psicologica

Negli ultimi decenni la ricerca epigenetica ha dunque mostrato che le strutture di DNA trasmesse attraverso i geni non sono fissate alla nascita. Le emozioni provate, ciò che si pensa e come ci si sente influenza e modifica l'epigenetica e viceversa la modifica epigenetica influenza il modo di provare emozioni, sentire e pensare. Questa nuova consapevolezza consente di poter ampliare il panorama di ricerca relativo allo studio dell'interazione tra fattori ambientali, vissuti psicologici e conseguenze epigenetiche. Una review di Bohacek e colleghi ha analizzato vari studi con lo scopo di descrivere i meccanismi epigenetici e la loro ereditarietà. Gli autori sottolineano che i marcatori epigenetici possono susseguirsi di generazione in generazione tramite due vie, la prima è indipendente dall'eredità germinale e coinvolge comportamenti e aspetti sociali, la seconda invece è completamente dipendente dall'ereditarietà germinale. La riprogrammazione epigenetica relativa alla prima via di trasmissione riflette la forte influenza delle cure materne nella prima infanzia, tuttavia nonostante essa possa essere trasmessa dalla madre alle generazioni successive tramite meccanismi di apprendimento, non è permanente e necessita di essere riconfermata ad ogni generazione tramite i comportamenti materni. Viceversa la trasmissione per via germinale anche di caratteristiche epigenetiche non richiede un ripristino ad ogni generazione, la sua trasmissione è dunque molto probabile e riveste un ruolo importante (Bohacek et al., 2013).

Lo sviluppo dei fattori di rischio della psicopatologia: influenza delle esperienze ambientali sulle modifiche epigenetiche

Per studiare l'eziologia dei disturbi psichiatrici è necessario tenere in considerazione una complessa interazione di fattori genetici e ambientali. Lo studio delle modifiche epigenetiche consente di creare un ulteriore link tra questi due aspetti con un punto di vista nuovo.

Storicamente meccanismi genetici e ambientali sono stati considerati come indipendenti l'uno dall'altro ed è stata a lungo studiata la loro interazione, la quale può rappresentare fattore di rischio o di protezione per lo sviluppo di disturbi psicologici. Nella prospettiva epigenetica invece meccanismi genetici e ambientali vengono posti in una relazione differente, il punto di partenza sono i fattori ambientali e lo studio di come questi possano creare cambiamenti nell'espressione dei geni e di conseguenza influenzare la psicopatologia. Molti sono gli studi che sono andati in questa direzione, ciascuno di essi si è concentrato sull'analisi della metilazione di alcuni singoli geni a seconda di quale fosse il disturbo psicopatologico su cui porre attenzione.

Nonostante questo filone di ricerca sia molto recente in ambito psicologico, numerosi sono ormai gli studi che documentano l'importanza della qualità delle cure materne anche da punto di vista epigenetico e numerosi sono gli studi che documentano la presenza di marker epigenetici relativi a diversi disturbi psicologici. Di seguito ne citerò solo alcuni.

Risposte epigenetiche allo stress dovuto ad esperienze negative nella prima infanzia

La letteratura dimostra come le esperienze precoci influenzano i geni attraverso la metilazione del DNA (Szyf M. et al, 2013). In particolare è stato ormai evidenziato da numerose ricerche che esperienze negative nella primissima infanzia come l'esposizione ad eventi traumatici, maltrattamenti o la scarsa qualità delle cure materne, influenzano l'asse *ipotalamo-ipofisi-corticosurrene* (chiamato asse HPA) tramite modificazioni epigenetiche del gene NR3C1. L'asse HPA è il principale effettore della risposta allo *stress*, pertanto queste modifiche potrebbero essere il meccanismo che crea un forte fattore di rischio per lo sviluppo di successivi disturbi di tipo psicologico (Perroud et al., 2011).

È stato dimostrato inoltre che esperienze stressanti nella prima infanzia possono provocare anche modifiche epigenetiche che vanno ad influenzare il trasporto della *serotonina* (Van Ijzendoorn, et al., 2010), importante neurotrasmettitore che nel sistema nervoso centrale svolge un ruolo importante nella regolazione del tono dell'umore, nelle funzioni cognitive e nella regolazione di alcuni comportamenti basali come il sonno, l'alimentazione e la sessualità. Queste modifiche

possono rendere l'individuo meno resiliente alle future esperienze di vita avverse. In aggiunta lo stress acuto e cronico inibisce la sintesi del BDNF, cioè del *fattore neurotrofico cerebrale*, con effetti negativi sull'*ippocampo* (Duman e Monteggia 2006), rendendo l'individuo più vulnerabile. Il fattore neurotrofico cerebrale è attivo nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale, ha un ruolo importante nel sostenere la sopravvivenza di neuroni già esistenti e nel favorire la crescita di nuovi neuroni e sinapsi, ed ha pertanto una forte influenza su processi cognitivi come l'apprendimento, la memoria e il pensiero. L'inibizione di questo fattore influenza inoltre la plasticità neurale alle esperienze sociali avverse (Duman e Monteggia 2006).

Uno studio di Perroud e colleghi ha dimostrato che i comportamenti suicidari sono maggiormente presenti in pazienti che riportano gravi esperienze di abuso infantile e che si caratterizzano per la presenza di un gene specifico presente nel genotipo del fattore neurotrofico cerebrale (Perroud et al, 2008). La comprensione di questi meccanismi può aiutare a spiegare i dati epidemiologici ormai consolidati di come il trauma infantile si traduca in aumento non solo del rischio di psicopatologia, ma anche di patologie di tipo medico (Lanius et al. 2012).

I marker epigenetici dei disturbi psicologici

Abbiamo visto come le esperienze di vita avverse possono provocare modificazioni epigenetiche e come sia stato evidenziato un aumento della vulnerabilità conseguente a queste modifiche. Dall'altro lato alcuni studi si sono concentrati sulla ricerca di marker epigenetici associati a vari disturbi psichiatrici.

In particolare alcune ricerche hanno dimostrato che varie regioni del gene GR (in particolare la regione *NR3C1*) e del gene *FKBP5* risultano essere implicati nel *Disturbo da Stress Post Traumatico* (Xie P. et al. 2010). Inoltre bassi livelli di espressione del gene *FKBP5* sono stati associati alla severità del PTSD (Yehuda et al. 2009). Secondo Yehuda i marcatori epigenetici associati con le esperienze maladattive durante l'infanzia offrono una potenziale spiegazione del perché la risposta allo stress non si placa nonostante non sia più presente una minaccia immediata come nel caso del PTSD e del perché alcune persone sono più a rischio di altre di sviluppare questo disturbo (Yehuda 2010). Inoltre è stato verificato che anomalie delle monoaminossidasi (in particolare delle *MAOA*) sono associate a diverse patologie psichiatriche. La monoaminossidasi è un enzima che riveste un ruolo importante a livello di sistema nervoso centrale poiché è fondamentale per l'inattivazione dei neurotrasmettitori monoamminergici. Alcuni ricercatori hanno dimostrato che la ipometilazione delle monoaminossidasi è un potente fattore di rischio per lo sviluppo di *Attacchi di Panico* (Domschke et al. 2012).

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

La trasmissione intergenerazionale delle modifiche epigenetiche

Come già accennato è ormai stato verificato da numerosi studi come le modifiche a livello epigenetico possano essere ereditate. I figli di genitori esposti a stress o traumi possono essere a forte rischio di problematiche, fisiche, comportamentali, cognitive e psicologiche. La trasmissione intergenerazionale degli effetti dello stress genitoriale sulle generazioni future può avvenire in modi diversi. Quello sicuramente più studiato e conosciuto riguarda l'effetto che traumi, presenza di patologia fisica e mentale o esposizione a stressor in generale possono avere sulla normale reattività e sul comportamento del genitore e dunque sulla qualità delle cure che sarà in grado di offrire ai propri figli.

Studi più recenti si sono occupati di verificare la possibilità di trasmissione delle influenze dello stress genitoriale sulla prole non tramite l'apprendimento, bensì per via diretta attraverso meccanismi biologici. In particolare durante la gravidanza, attraverso l'ambiente intrauterino e addirittura nelle fasi precedenti al concepimento attraverso i gameti. I primi studi hanno quindi riguardato il coinvolgimento materno sul feto, mentre i secondi si sono principalmente occupati del coinvolgimento paterno.

Ad esempio Yehuda e collaboratori hanno condotto uno studio in cui hanno evidenziato che le donne che hanno sviluppato un PTSD durante la gravidanza a seguito di un evento traumatico come l'evacuazione dal World Trade Center l'11 settembre 2001, hanno dato alla luce figli che presentavano gli stessi alterati livelli di cortisolo della madre (Yehuda 2005). Questo effetto si evidenziava se l'esposizione al trauma era avvenuta al terzo trimestre di gravidanza, ma non al secondo. Tali evidenze supportano l'ipotesi dell'esistenza in determinati *momenti sensibili* della trasmissione intrauterina di fattori di vulnerabilità biologica dalla madre al feto.

I marcatori epigenetici sembrano essere potenzialmente *stabili* (anche se reversibili) nel lungo periodo. Ad esempio è stata osservata una correlazione positiva tra lo stato di metilazione del gene NR3C1 nella prole a 10 e 19 anni e l'esposizione materna ad una violenza durante la gravidanza (Radtke et al. 2011). Gli studi che si sono occupati di verificare la trasmissione dello stress genitoriale tramite i gameti riguardano perlopiù esperimenti su animali. Ad esempio Franklin e colleghi hanno sottoposto alcuni topolini maschi appena nati ad un evento traumatico ripetuto come la separazione improvvisa dalla madre e hanno verificato che ciò comportava come conseguenza comportamenti depressivi nei topolini, un'alterazione della risposta allo stress in età adulta e che molte di queste alterazioni erano espresse anche nella loro prole. L'evento traumatico provoca infatti nei topolini alterazioni epigenetiche sulle cellule germinali e queste alterazioni possono

dunque essere trasmesse alla generazione successiva (Franklin et al. 2010).

Dati i risultati di queste ricerche l'ipotesi interessante è che la trasmissione di determinate caratteristiche epigenetiche alla generazione successiva sia una modalità evolutiva per migliorare le capacità *adattive* della prole ad un determinato ambiente (Bowes e Yehuda 2016). A sostegno di questa ipotesi troviamo alcune ricerche che hanno studiato gli effetti della carestia olandese del 1944 sulla salute delle donne in gravidanza. È stato verificato che i figli delle donne che hanno vissuto una condizione di malnutrizione durante i primi mesi di gestazione avevano un più alto tasso di obesità (Roseboom et al. 2006). Probabilmente l'aumento del tasso di obesità nella prole riflette i cambiamenti del metabolismo che potrebbero essere risultati vantaggiosi durante un periodo di carestia, ma che risultano maladattivi in diverse e più favorevoli condizioni di disponibilità di cibo. Queste ipotesi riflettono la simile tesi avanzata per il disturbo da stress post traumatico in cui il disturbo si pensa rifletta un deficit nell'abilità di modificare il comportamento in risposta a più favorevoli cambiamenti del contesto. Inoltre l'ipotesi che la trasmissione intergenerazionale degli effetti dello stress abbia uno scopo adattivo si spiega anche nel caso in cui genitori e figli si caratterizzano per correlati biologici opposti. Ad esempio i sopravvissuti dell'olocausto mostrano una diversa metilazione del gene FKBP5 rispetto ai loro figli (Yehuda 2015). Se l'effetto epigenetico di questo gene sui genitori riflette l'esposizione ad un forte stress, forse l'effetto epigenetico opposto sui figli potrebbe avere la funzione di promuovere la resilienza in presenza di contesti simili (Bowes e Yehuda 2016). La ricerca dovrà ancora condurre molti studi per verificare esattamente i meccanismi implicati nella trasmissione intergenerazionale degli effetti epigenetici da parte dei genitori sulle generazioni successive, tuttavia i risultati avuti fino ad ora aprono la strada ad ipotesi molto affascinanti.

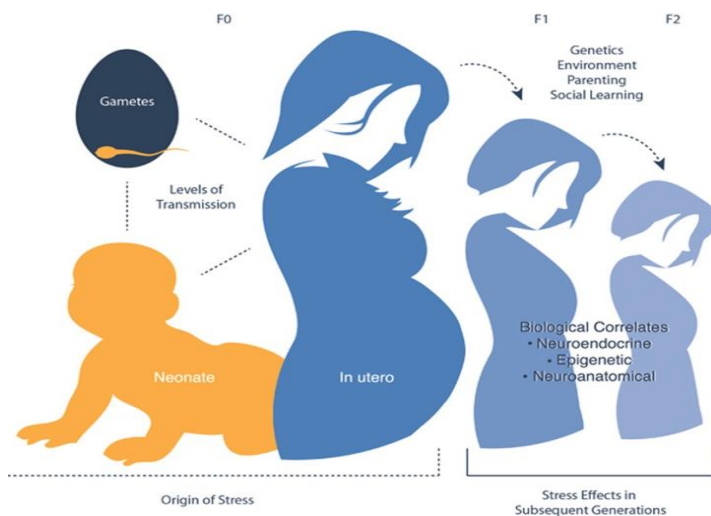


Immagine tratta dall'articolo di Bowers e Yehuda "Intergenerational transmission of stress humans" pubblicato nel 2016 sulla rivista "Neuropsychopharmacology" che mostra i diversi canali di trasmissione intergenerazionale degli effetti dello stress dalla generazione genitoriale alla generazione successiva.

Dalla cura alla prevenzione: effetti epigenetici della psicoterapia come fattore protettivo

Se l'ambiente può plasmare l'espressione dei nostri geni tramite esperienze negative, va dà sé l'inferenza che anche esperienze positive possano plasmare il nostro epigenoma. Recenti ricerche dimostrano che i meccanismi epigenetici sono associati ad una migliore o peggiore risposta alla psicoterapia.

Il nostro corpo è un registratore di informazioni, le memorie di esperienze vissute rimangono impresse non solo nella nostra mente, ma in modo più o meno inconsapevole, anche nel nostro corpo. Per questo motivo si stanno diffondendo numerose tecniche e approcci terapeutici che si focalizzano non solo su pensieri, emozioni e comportamenti, ma anche proprio sul corpo. Ad esempio la terapia sensomotoria, la cui maggiore esponente è Pat Ogden si basa sull'assunto che nei pazienti che riportano nella loro esperienza memorie di traumi relazionali precoci vi è un'attivazione fisiologica cronica, poiché il corpo di queste persone ricorda costantemente il trauma vissuto (Van der Kolk 1994).

Date le caratteristiche di reversibilità degli effetti epigenetici è lecito pensare che esperienze di cura, come quelle che vengono vissute in un percorso di psicoterapia, possano avere effetti epigenetici.

In psicologia si sente infatti spesso parlare di *esperienza emozionale correttiva*, questa espressione (mutuata da altri approcci psicologici) è stata introdotta da Alexander nel 1946 per indicare quelle esperienze emotive che permettono al paziente di "correggere" l'influenza traumatica di eventi negativi precedenti e rende bene il senso di quello che la psicoterapia dovrebbe fare e cioè un'esperienza "correttiva" che avviene attraverso il vissuto di nuove emozioni in un contesto di sicurezza durante la ricostruzione di memorie dolorose.

Si può ipotizzare dunque che a seguito di un'esperienza emozionale correttiva e dunque ad un conseguente incremento del benessere psicologico, ad un decremento di sintomi, o ad una maggiore integrazione di aspetti mentali e corporei correlati alla rielaborazione di una memoria dolorosa, corrispondano cambiamenti epigenetici.

Che la psicoterapia avesse effetti anche a livello biologico è un dato ormai consolidato da numerose ricerche. Studi di neuroimaging tramite la PET hanno ad esempio dimostrato come vi fossero modifiche per quanto riguarda le funzionalità cerebrali in pazienti con ansia sociale, attacchi di panico, fobie specifiche, PTSD, disturbo depressivo, DOC e disturbo di personalità borderline a seguito di percorsi di psicoterapia (Karlsson 2011).

Un nuovo filone di studi molto interessante è ora quello che riguarda l'analisi delle dinamiche epigenetiche correlate agli effetti di una psicoterapia. Al momento non sono molte le ricerche che

hanno provato ad analizzare questo aspetto. Un articolo pubblicato nel 2016 da Ziegler e colleghi sulla rivista “Translational Psychiatry” (la cui ricerca verrà descritta più avanti), riporta l’esistenza di solo quattro ricerche di questo tipo, oltre alla loro. Di seguito verranno perciò riassunti i principali risultati di questi studi che hanno preso in considerazione alcune problematiche psicopatologiche, analizzando i correlati epigenetici dei pazienti prima e dopo un percorso di psicoterapia.

Modifiche epigenetiche conseguenti ad una psicoterapia in pazienti affetti da PTSD

Yehuda e colleghi sono stati i primi ricercatori a condurre uno studio per indagare i cambiamenti di metilazione della citosina in associazione alla presenza di sintomi psicopatologici e in risposta alla psicoterapia. Secondo questi autori lo studio delle alterazioni epigenetiche offre la possibilità di identificare marker diagnostici e prognostici (Yehuda et al. 2013). Si sono domandati dunque se queste alterazioni fossero conseguenza o causa di condizioni cliniche e hanno deciso di condurre uno studio pilota con i veterani di guerra affetti da disturbo da stress post-traumatico. Lo scopo era quello di verificare se la metilazione della citosina sui geni NR3C1 e FKBP51 fosse predittiva del risultato di un percorso di psicoterapia e se tale percorso potesse a sua volta provocare delle modifiche epigenetiche che riguardano l’espressione di questi geni.

Come detto precedentemente, alcuni studi hanno dimostrato che varie regioni del gene GR (Glucocorticoid Receptor) e del gene FKBP5 risultano essere implicati nel Disturbo da Stress Post Traumatico (Xie P. et al 2010). In particolare la metilazione del GR su una particolare regione (NR3C1) nell’ippocampo, è fortemente influenzata dalla qualità delle cure materne e dalla presenza o meno di esperienze avverse durante l’infanzia. A sua volta, il grado di metilazione del GR, influenza la capacità di espressione di questo gene e la conseguente risposta dell’asse HPA in risposta allo stress anche in età adulta (Perroud et. al. 2011). I cambiamenti nell’espressione epigenetica associata alle esperienze infantili potrebbero dunque essere una spiegazione del perché alcune persone sono più a rischio di altre di sviluppare questo disturbo. Inoltre bassi livelli di espressione del gene FKBP5 nel Disturbo da stress post traumatico sono associati con la severità del disturbo (Yehuda 2009). Infine studi neuroendocrini mostrano che lo sviluppo di PTSD è associato alla presenza di marker biologici precedenti al trauma che riflettono la sensibilità dell’individuo allo stress (Yehuda 1999).

Date queste premesse l’ipotesi dei ricercatori è che le influenze ambientali sulla metilazione del gene GR siano stabili in età adulta e associate alla presenza di patologia e questa potrebbe essere una potenziale spiegazione per la cronicità del PTSD. La caratteristica di questo disturbo infatti è

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

relativa alla mancanza di un reale ritorno alle condizioni ormonali pre traumatiche, e la sensazione soggettiva da parte dei pazienti di un'impossibilità di ritorno allo stato pre traumatico.

I ricercatori hanno dunque ipotizzato che il GR possa essere un predittore del buon esito del trattamento, ma che si sarebbe comunque mantenuto abbastanza stabile nel tempo. Inoltre hanno ipotizzato che il FKBP5 (dato il legame che ha con la severità del disturbo) potesse subire delle modifiche nei soggetti responsivi al trattamento. Yehuda e colleghi hanno dunque analizzato campioni di sangue dei pazienti affetti da PTSD in fase di pre-trattamento, in fase di post-trattamento e al follow up di tre mesi. Sono state verificate alcune differenze tra soggetti che risultavano essere responsivi al trattamento e che dunque vedevano diminuire i sintomi legati al disturbo, e i soggetti che viceversa risultavano non responsivi al trattamento, con una differenza significativa nel numero di siti CpG metilati sulla regione del GR tra i responsivi e non responsivi in fase pre trattamento. In particolare risultava esserci un più alto livello di metilazione nei responder rispetto ai non responder. Inoltre considerando che la severità iniziale dei sintomi era la stessa sia per soggetti responder che non responder, i risultati dimostrano che i soggetti responsivi al trattamento, rispetto ai non responsivi: tendono ad essere più giovani, l'esordio dei loro sintomi post traumatici risulta essere più recente e hanno un numero minore di eventi traumatici nel corso della vita. Le ipotesi iniziali sono state confermate. La metilazione del gene NR3C1 verificata in fase di pre trattamento risulta essere predittiva del buon esito dello stesso, ma non risulta esserci una alterazione significativa dell'espressione di questo gene in nessuno dei due gruppi, né a seguito del trattamento, né al follow up. Dunque le influenze ambientali sull'espressione del gene GR potrebbero essere abbastanza stabili come suggerito dagli autori. Ciò è supportato anche dall'evidenza nei pazienti dello studio di una relazione inversamente proporzionale tra la presenza di traumi infantile e la percentuale di metilazione del gene GR, così come la relazione inversa tra presenza di metilazione e durata dell'esposizione al trauma. Viceversa la metilazione del gene FKBP5 non è risultata essere predittiva del buon esito del trattamento, ma diminuisce a seguito della psicoterapia quando i pazienti non presentano più i criteri per la diagnosi di PTSD e dunque con la guarigione. Ciò permette apparentemente di distinguere due marcatori epigenetici stabili che potrebbero essere associati rispettivamente alla prognosi (metilazione del gene NR3C1) e alla severità dei sintomi (metilazione del gene FKBP5).

In conclusione i risultati di questo studio supportano la tesi per cui alcuni geni che regolano l'azione degli ormoni glucocorticoidi sono soggetti all'influenza ambientale durante il corso della vita. La psicoterapia consiste in una forma di influenza ambientale che può alterare lo stato epigenetico.

Infine i risultati emersi fanno pensare che alcuni geni siano associati ad alcune patologie, mentre, altri sono predittivi di queste (Yehuda et al. 2013).

La ricerca di Yehuda offre anche molte spiegazioni della correlazione esistente tra psicopatologia, effetti epigenetici e aspetti neuroendocrini; si rimanda alla lettura completa per un approfondimento in merito.

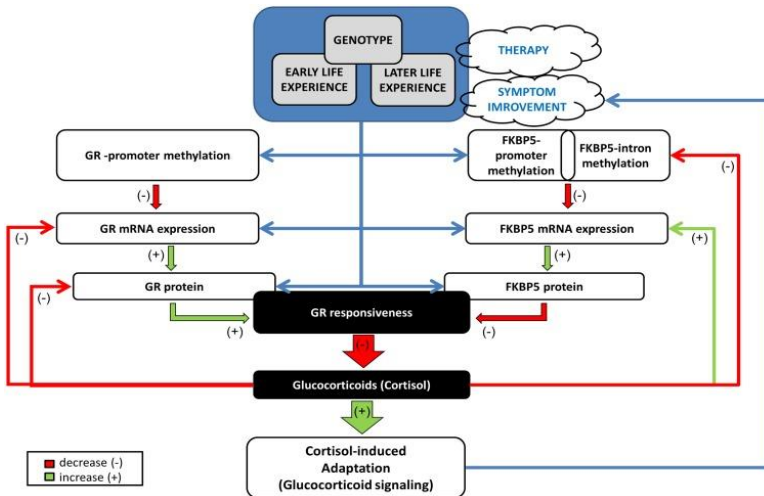


Immagine tratta dall'articolo di Yehuda et. Al del 2013 pubblicato sulla rivista "Frontiers in psychiatry" che mostra il meccanismo di interazione tra la metilazione dei geni GR e FKBP5 nel PTSD.

Modifiche epigenetiche in risposta alla CBT nei disturbi d'ansia in età' evolutiva

Uno studio di Roberts e colleghi si è occupato di analizzare un campione di DNA di 116 bambini con disturbi d'ansia prima e dopo aver beneficiato di un intervento cognitivo comportamentale.

Il cambiamento della metilazione del DNA nella zona deputata al trasporto della serotonina (SERT) si è rivelato essere significativamente differente anche in questo caso, a seconda che si trattasse di soggetti responsivi o non responsivi al trattamento. In particolare i soggetti responsivi mostravano un incremento nella percentuale di metilazione del DNA durante il trattamento su una particolare zona nella regione deputata al trasporto della serotonina, mentre i soggetti non responsivi al trattamento mostravano un decremento nella percentuale di metilazione del DNA in questa regione.

Questo è stato il primo studio che ha dimostrato che le differenze nella metilazione di questo importante neurotrasmettitore cambiano come risposta alla sola terapia cognitivo comportamentale. Tali cambiamenti si sono inoltre rivelati stabili anche ai successivi follow up (Roberts et al. 2014). Nello stesso anno anche alcuni studi di neuroimmagine hanno dimostrato che avvengono dei cambiamenti nell'attivazione di alcune aree cerebrali in pazienti con disturbi d'ansia durante un trattamento cognitivo comportamentale e che questi cambiamenti sono associati ad una differente

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

risposta alla CBT (Ball et al. 2014). Inoltre a sostegno dell'impatto delle caratteristiche epigenetiche sul comportamento, studi precedenti su uomini e su macachi hanno evidenziato che gli effetti epigenetici sulle regioni del gene implicate nel rilascio della serotonina sono collegati a differenze comportamentali in risposta a stress ambientali (Kinnally et al. 2010; Wang et al. 2012).

In conclusione secondo Roberts e colleghi i risultati descritti dal loro studio apportano un ulteriore supporto alla tesi secondo la quale la psicoterapia è associata a processi biologici.

Modifiche epigenetiche in risposta alla DBT in pazienti con disturbo borderline di personalità'

I risultati discussi nel paragrafo precedente confermano gli esiti di uno studio che ha indagato le modifiche epigenetiche in pazienti con disturbo Borderline di Personalità a seguito di un trattamento DBT (Dialectical Behavior Therapy). In particolare è stata verificata una differenza nella risposta alla terapia psicologica per quanto riguarda le modifiche epigenetiche del fattore neurotrofico cerebrale a seconda che si trattasse di soggetti responsivi o non responsivi al trattamento (Perroud et al. 2013). Come già precedentemente evidenziato il fattore neurotrofico cerebrale o BDNF è attivo nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale e ha un ruolo importante nel sostenere la sopravvivenza di neuroni esistenti e nel favorire la crescita di nuovi neuroni e sinapsi, influenzando pertanto processi cognitivi come l'apprendimento, la memoria e il pensiero. La disregolazione del fattore neurotrofico cerebrale è stata associata ad esperienze di vita avverse e stressanti nella prima infanzia e potrebbe giustificare lo sviluppo di psicopatologia in età adulta.

Nel loro studio Perroud e colleghi hanno inizialmente misurato la percentuale di metilazione di alcuni geni del BDNF in 115 pazienti affetti da disturbo di personalità borderline e a 52 soggetti del gruppo di controllo. I ricercatori hanno inoltre condotto un approfondimento diagnostico di questi pazienti tramite la somministrazione di test volti ad indagare alcuni punteggi relativi ai livelli di depressione, disperazione e impulsività, è stata inoltre indagata tramite un questionario la presenza di esperienze traumatiche nell'infanzia. In seguito ai pazienti con DPB è stato proposto un percorso intensivo di 4 settimane di terapia dialettico comportamentale. Alla fine del trattamento i livelli di metilazione del BDNF sono stati nuovamente misurati. In fase iniziale analizzando le misurazioni delle caratteristiche epigenetiche del BDNF dei pazienti si è potuto verificare che essi presentavano livelli di metilazione significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo. Inoltre è stato notato che più alto era il numero di traumi infantili (maltrattamenti e abusi) rilevati dal questionario proposto, più alto era il livello di metilazione. In seguito al percorso di trattamento DBT è stato possibile osservare una differenza nei risultati epigenetici tra i pazienti con disturbo di personalità

borderline a seconda che si trattassero di soggetti responsivi o non responsivi al trattamento. In particolare i livelli di metilazione del BDNF incrementavano significativamente nei pazienti con DPB che non rispondevano al trattamento, mentre i soggetti responsivi al trattamento DBT mostravano un decremento della metilazione del BDNF nel tempo. Inoltre i cambiamenti dello stato di metilazione nel tempo erano associati in modo significativo con cambiamenti ai punteggi di depressione, disperazione e impulsività, che risultavano essere più bassi rispetto alla fase iniziale.

In conclusione i risultati di questo studio confermano la presenza di una relazione tra maltrattamenti infantili e alti livelli di metilazione del BDNF e supportano l'idea che questi marcatori epigenetici possano modificarsi attraverso un approccio psicoterapeutico evidenziando anche cambiamenti nelle funzioni cognitive (Perroud et al. 2013)

Modifiche epigenetiche in risposta alla CBT in pazienti affetti da attacchi di panico

Recentemente Ziegler e colleghi, hanno condotto uno studio partendo dai risultati ottenuti da altri ricercatori (esposti precedentemente) che avevano identificato l'alterazione di un gene (MAOA) nei pazienti affetti da disturbo da panico (Domschke et al. 2012). Gli studiosi hanno ipotizzato che la plasticità dei processi epigenetici possa essere un meccanismo che predispone al successo terapeutico di estinzione dell'ansia. Hanno perciò indagato per la prima volta il cambiamento di metilazione del gene MAOA durante il corso di una terapia cognitivo comportamentale in pazienti affetti da disturbo da panico. Il campione di pazienti è stato affiancato da un campione di controllo e ad entrambi sono stati misurati i livelli di metilazione del MAOA evidenziando una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. In particolare è emersa una percentuale più bassa di metilazione nei pazienti affetti da disturbo da attacco di panico rispetto al campione di controllo. Inoltre la gravità del disturbo si è rivelata essere inversamente correlata con la metilazione del MAOA. Successivamente i pazienti sono stati sottoposti ad un intervento individuale di psicoterapia cognitivo comportamentale. Al termine del trattamento sono stati nuovamente misurati i livelli di metilazione di questo enzima. Ancora una volta i risultati mostrano una differenza nei pattern di metilazione tra soggetti responsivi al trattamento e quelli non responsivi al trattamento. In particolare i soggetti responsivi al trattamento identificati come coloro che nel corso della terapia avevano significativamente diminuito il numero di attacchi di panico sperimentati, mostravano un incremento della metilazione del MAOA fino a raggiungere i livelli del gruppo di controllo. Viceversa i soggetti non responsivi al trattamento mostravano un ulteriore decremento della metilazione di questo enzima. In conclusione si può ipotizzare che un percorso di psicoterapia che ha successo porti al ripristino della funzionalità dei livelli di monoamine provocando un incremento

della metilazione del MAOA e un conseguente decremento dell'espressione dello stesso. I ricercatori hanno dunque trovato la conferma della possibilità che la reversibilità dell'ipometilazione del gene MAOA possa essere un potente correlato epigenetico in risposta alla CBT. I pattern epigenetici possono inoltre essere dei marker di un effetto duraturo di estinzione del sintomo (Ziegler et al. 2016).

Conclusioni

La ricerca epigenetica sta aprendo nuove strade ad ipotesi molto affascinanti. Lo studio dell'interazione tra uomo e ambiente sta seguendo nuove linee di sviluppo che possono dare spazio ad una prospettiva sempre più integrata che mette in evidenza l'importanza della qualità di ciò che ci circonda. Questo innovativo ramo di studi ripone la sua importanza nella possibilità di comprendere sotto una nuova luce il collegamento tra predisposizione e ambiente, evidenziando l'esistenza di quello che potrebbe essere definito "*apprendimento implicito*", ovvero un apprendimento che viene trasmesso dal genitore al figlio attraverso l'epigenoma. Il nostro benessere è determinato da ciò che respiriamo, da ciò che mangiamo e da ciò che viviamo. In questa cornice è di notevole importanza ovviamente l'aspetto relazionale e la qualità delle interazioni che fin dalla nascita l'individuo ha con le sue figure di riferimento. Come diceva John Bowlby la qualità delle cure materne pone le basi per la creazione del legame di attaccamento che influenza la formazione di modelli operativi interni che andranno a guidare le nostre relazioni future (Bowlby 1989). La teoria dell'attaccamento ha permesso anche ai cognitivisti di comprendere il ruolo centrale degli aspetti relazionali nella costruzione della personalità, consentendo di aprire la strada a teorie psicologiche più integrate che consentissero di sviluppare nuovi approcci terapeutici. Liotti è stato uno dei primi cognitivisti a sottolineare l'importanza dell'aspetto relazionale nella storia personale dell'individuo per la costruzione della propria personalità, evidenziando all'interno della cornice cognitivo evolutivista gli effetti del trauma relazionale precoce sullo sviluppo di un attaccamento di tipo disorganizzato (Liotti 1994; Liotti e Farina 2011). Le esperienze di vita avverse predispongono dunque l'individuo ad una vulnerabilità, la novità è che queste vulnerabilità vengono trascritte nel nostro epigenoma. Non si parla di cambiamenti nella sequenza del DNA, bensì di cambiamenti dell'espressione dei geni che abbiamo a disposizione. La letteratura ha ormai evidenziato come la presenza di traumi, abusi o maltrattamenti in età infantile creino modificazioni dell'espressione genica che vanno ad influenzare il nostro fenotipo (Perroud 2011). Studi sui gemelli omozigoti dimostrano come a partire da un genotipo identico l'ambiente sia in grado di

plasmarci. Con l'avanzare dell'età infatti si possono ritrovare notevoli differenze nelle coppie di gemelli più anziane e ciascun individuo si fa portatore di un'espressione genica completamente unica (Fraga et al. 2005). È oramai anche stato ampiamente dimostrato che i disturbi psichiatrici hanno dei precisi correlati epigenetici (Xie et al. 2010; Domschke et al. 2012) e che le caratteristiche epigenetiche sono soggette a trasmissione intergenerazionale e possono dunque essere ereditate dalla generazione successiva (Bohacek et al. 2013). Un vantaggio evolutivo dell'eredità epigenetica rispetto all'ereditarietà classica è che la risposta di adattamento alle sfide ambientali può essere rapidamente acquisita e tramandata attraverso le generazioni per preparare la nuova generazione a potenziali esposizioni a sfide simili (Bohacek et al. 2013), ipotesi che viene confermata dai risultati di vari studi a nostra disposizione (Bowes e Yehuda 2016). Tuttavia questo può anche portare alla trasmissione di risposte maladattive quando le condizioni ambientali non si rivelano così persistenti e durature quanto una modifica epigenetica (Bohacek et al. 2013). È dunque come se il genitore proteggesse la prole tramandando ad essa la memoria di ciò per cui, in base alle sue esperienze, si deve proteggere a prescindere da quelle che sono le nuove e forse diverse condizioni ambientali del figlio. Dall'altro lato, poiché le modificazioni epigenetiche sono reversibili, questo approccio evidenzia l'importanza dell'apporto dei suoi studi anche in un'ottica di prevenzione e promozione del benessere. Un nuovo filone di ricerca si sta occupando di indagare gli effetti epigenetici della psicoterapia, con risultati molto incoraggianti (Yehuda et al. 2013; Roberts et al. 2014; Perroud et al. 2013; Ziegler et al. 2016). Tuttavia è interessante evidenziare che in tutti gli studi che vengono riportati, i pazienti che si rivelano non responsivi al trattamento psicoterapeutico ottengono comunque modificazioni epigenetiche cambiando però i loro pattern di metilazione in direzione opposta ai pazienti responsivi. Questa evidenza pone un importante interrogativo che potrebbe aiutare a dare una spiegazione degli effetti iatrogeni dei fallimenti terapeutici, spiegando perché ogni terapia andata male peggiori la prognosi delle terapie successive. La ricerca potrà ancora fare molto per rispondere a questo interrogativo. Si potrebbe inoltre ipotizzare che esattamente come le esperienze avverse creano una vulnerabilità anche a livello epigenetico, esperienze di vita positive creino viceversa dei fattori di protezione che possono rendere l'individuo più *resiliente* ad esperienze negative future. Anche in presenza di un ambiente ostile, invalidante o maltrattante è possibile fare esperienza di modelli relazionali alternativi che possono aumentare la resilienza della persona. Considerando i risultati delle ricerche esposte, ed in particolare il fatto che gli effetti positivi che emergono a seguito di percorsi di cura come la psicoterapia, vengano trascritti anche nel nostro epigenoma e considerando la presenza di trasmissione intergenerazionale delle modificazioni epigenetiche alle generazioni successive, si

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche epigenetiche in campo psicologico

potrebbe ipotizzare che esperienze di vita positive possano avere marker epigenetici che fungono da fattori protettivi che possono essere trasmessi alle generazioni successive. In questo contesto appare di fondamentale importanza il concetto di *prevenzione primaria* che potrebbe avere ricadute su più generazioni. È fondamentale dunque riflettere sull'importanza di interventi di supporto alla genitorialità, di interventi di alfabetizzazione emotiva nelle scuole fin dalla prima infanzia e di interventi di screening relativi al benessere psicologico per poter effettuare prese in carico tempestive. Tuttavia anche i veri e propri interventi di cura nei pazienti adulti possono avere una ripercussione sulle generazioni future. Attraverso le modifiche epigenetiche che si verificano a seguito di percorsi di psicoterapia, questi adulti potranno trasmettere ai propri figli caratteristiche epigenetiche “protettive”. Si tratta dunque di interventi curativi per le generazioni attuali che però risultano essere allo stesso tempo interventi preventivi per le generazioni future. In questo modo si può fare un passaggio intergenerazionale che permette di andare *dalla cura alla prevenzione!*

Bibliografia

- Alexander, F. & Morton French T. (1946) *Psychoanalytic Therapy: Principles and Application* New York: Ronald Press, 1946
- Ball, T.M., Stein, M.B., Ramsawh, H.J., Campbell-Sills, L. & Paulus, M.P. (2014). Single-subject anxiety treatment outcome prediction using functional neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 39;1254-1261 cit in S. Roberts, et. al. 2014
- Bohacek, J. Gapp, K., Saab, B.J. & Mansuy, I.M. (2013). Transgenerational Epigenetic Effect on brain Function. *Biological Psychiatry* 73(4)
- Bowers, M.E. & Yehuda, R. (2016). Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*, 41, 232-244
- Bowlby J. (1989) *Una base sicura* Ed.Cortina
- Domschke, K., Tidow, N., Kuithan, H. Schwarte, K., Klauke, B., Ambrée, O., et al. (2012). Monoamine oxidase: a gene DNA hypomethylation- a risk factor for panic disorder? *Int. J.Neuropsychopharmacology*. 15, 1217-1228 cit. in Ziegler et al. 2016
- Duman R. S., & Monteggia L.M., (2006). A neurotrophic model for stress related mood disorder. *Biological Psychiatry* 59, 1116-1127
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E., & Mello C.C. (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391:806–811
- Fraga M. F., Ballestar, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J.C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T.D., Yue-Zhong Wu, Plass, C., & Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* July 26 2005 vol. 102 no. 30, 10604–10609
- Frenklin, T.B., Rüssig, H., Weiss, I.C., Gräff J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., & Mansuy, I.M. (2010) Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological Psychiatry* 68;408-415
- Jones, P.A. & Takai, D. (2001). The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 10, 1068-70
- Karlsson H. (2011). How psychotherapy changes the brain. *Psychiatric Times* vol. 28, Issue 8
- Kinnally, E.L., Capitanio, J.P., Leibel, R., Deng, L., LeDuc, C., Haghghi, F., et al. (2010). Epigenetic regulation of serotonin transporter expression and behavior in infant rhesus macaques. *Genes brain Behavior*

- 9, 575-582 cit in S. Roberts, et. al. (2014)
- Lanius R. A., Vermetten, E. & Pain, C. (2016). *L'impatto del trauma infantile sulla salute e sulla malattia. L'epidemia nascosta* Fioriti Editore, edizione inglese del 2012
- Liotti, G. (1994) *La dimensione interpersonale della coscienza*. Carocci (nuova edizione del 2005)
- Liotti, G. & Farina, B. (2011). *Sviluppi traumatici*. Ed. Cortina
- Matzke, M. A., Primig, M., & Trnovsky, J., (1989). Reversible methylation and inactivation of marker genes in sequentially transformed tobacco plants. *The Embo Journal* Vol. 8 (3)
- Nugent, N.R., Goldberg, A. & Uddin, M. (2016). Topical review: the emerging field of epigenetics: informing models of pediatric trauma and physical health. *Journal of pediatric psychology* 41 (1),55-64
- Perera, F. & Herbstman, J. (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology* Apr;31(3):363-73
- Perroud, N, Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olié, E., Salzmann, A., Nicastro, R., Guillaume, S., Mmouthon, D., Stouder, C., Dieben, K., Hugulet, P., Courtet, P., & Malafosse, A. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry* 2011 Dec; 1(12), e59.
- Perroud, N., Courtet, P., Vincze, I., Jaussent, I., Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Baud, P., Buresi, C., & Malafosse, A. (2008). Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes brain Behavior* 7, 314-322
- Perroud N., Salzmann A., Prada, P., Nicastro, R., Hoeppli, M.E., Furrer, S., Ardu, S., Krejci, I., Karege, F., & Malafosse, A. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry* 2013, 3, e207
- Radtke, K.M., Ruf, M., Gunter, H.M., Dohrmann, K., Schauer, m., Meyer, A. et al. (2011). Trans generational impact of partner intimate violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. cit in Bowers M.E. & Yehuda R. (2016). Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*, 41, 232-244
- Roberts, S., Lester, K.J., Hudson, J.L., Rapee, R.M., Creswell, C., Cooper, P.J., Thirlwall, K.J., Coleman, J.R.I., Breen, G., Wong, C.C.Y. & Eley, T.C. (2014). Serotonin transporter methylation and response to cognitive behavior therapy in children with anxiety disorders. *Translational Psychiatry* 2014 4, e444
- Roseboom, T., de Rooij, S. & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long term consequences for adult health. *Early Human development* 82: 485-491
- Szyf, M. & Bick, J. (2013). DNA methylation: a mechanism for embedding early life experiences in the genome. *Child Development* Jan-Feb 84 (1); pag. 49-57
- Szyf M. (2008). The role of DNA hypermethylation and demethylation in cancer and cancer therapy. *Current Oncology* Apr. 15 (2), pag.72-75
- Van der Kolk B. (1994). The body keeps the score: memory and the evolving psychobiology of post traumatic stress. *Harvard review of psychiatry* vol. 1 (5); pag 253-265
- Van Ijzendoorn MH. (2010). Methylation matters: interaction between methylation density and serotonin transporter genotype predicts unresolved loss or trauma. *Biological Psychiatry* 68, 405-407
- Waddington C.H. (1942). The Epigenotype. *International Journal of Epidemiology* 2012;41:10-13 Reprinted with permission.
- Wang, D., Szyf, M., Benkelfat, N., Turecki, G., Caramaschi, D., et al. (2012). Periperal SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. *Plos One* 7, e39501 cit in S. Roberts, et. al. (2014)
- Xie, P., Kranzler, H.R., Poling, J., Stein, M.B., Anton, R.f., Farer, L.A. et al. (2011). Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35, 1684-92 cit in Yehuda et al. (2013)
- Yehuda, R., Daskalakis, N.P., Bierer, L.M., Bader, H.N., Klengel, T., Holsboer, F. et al. (2015). Holocaust exposure induced intergenerational effect of FKBP5 methylation. *Biological Psychiatry*. cit in Bowers M.E. & Yehuda R. (2016). Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*, 41, 232-244
- Yehuda, R., Daskalakis N., Desarnaud F., Makotikine, I., Lehrner, A.I., Koch, E. et al. (2013). Epigenetic Biomarkers as predictor and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in psychiatry*. vol 4 art 118 cit in Ziegler, C., et al. (2016)

Dalla cura alla prevenzione: una riflessione conseguente al contributo delle modifiche
epigenetiche in campo psicologico

Yehuda, R., Flory, J.D., Pratchett, L.C., Buxbaum, J., Ising, M., Holsboer, F. (2010). Putative biological mechanism for the association between early life adversity and the subsequent development of PTSD. *Psychopharmacology* 2010, 212, 405-17 cit in Yehuda, R., et al. (2013)

Yehuda, R., Cai, G., Golier, J.A., Sarapas, C., Galea, S., Ising, M. et al. (2009). Gene expression patterns associated with post traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biological Psychiatry* 2009, 66, 708-11 cit in Yehuda, R., et al. (2013)

Yehuda, R., Engel, S.M., Brand, S.R., Seckl, J., Marcus, S.m., Berkowitz, G.S. et al. (2005). Transgenerational effects of post traumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. Cit in Bowers, M.E. & Yehuda, R. (2016). Intergenerational transmission of stress in humans. *Neuropsychopharmacology*, 41, 232-244

Yehuda, R. (1999). Biological Factors associated with susceptibility to post traumatic stress disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 44,34-39 cit in Yehuda, R. (2013)

Ziegler, C., Richter, J., Mahr, M., Gajewska, A., Schiele, M.A., Gehrmann, A., Schmidt, B., Lesch, K.P., Lang, T., Helbig-Lang, S., Pauli, P., Kircher, T., Reif, A., Reif, W., Vossbeck-Elsebusch, A.N., Arolt, V., Wittchen, H.U., Hamm, A.O., Deckert, J., & Domschke, K. (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry* 2016, 6 e 773

Sitografia

www.epigenetic.eu

www.epigenie.com

www.stateofmind.it

www.epiprev.it

www.medicine.mcgill.ca/pharma/mszyflab/Main.htm

www.ted.com

Maria Francesca Franco

Psicologa-Psicoterapeuta, Padova e Vicenza

Specializzata a Verona - training Mansutti, Nisi

e-mail: m.francesca.franco@gmail.com

Per comunicare con l'autore potete scrivere alla mail personale, se fornita, o a quella della rivista: psicoterapeutiinformazione@apc.it

Psicoterapeuti in-formazione è una rivista delle scuole di formazione APC (Associazione di Psicologia Cognitiva) e SPC (Scuola di Psicoterapia Cognitiva). Sede: viale Castro Pretorio 116, Roma, tel. 06 44704193 pubblicata su www.psicoterapeutiinformazione.it