

Rassegne

La regolazione epigenetica della relazione primaria

Early attachment relationships and epigenetic customization

GIORDANA ROCCHI¹, VALENTINA SERIO¹, GIUSEPPE MATTIA CARLUCCIO¹, ISABELLA MARINI¹,
VALENTINA MEUTI¹, MICHELA ZACCAGNI¹, NICOLETTA GIACCHETTI¹, FRANCA ACETI¹

E-mail: franca.aceti@uniroma1.it

¹UOS Igiene Mentale delle Relazioni Affettive e del Post Partum, UOC Psichiatria e Psicofarmacologia, DAI Neurologia e Psichiatria, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO. I recenti progressi nel campo dell'epigenetica hanno spostato l'attenzione dall'osservazione delle dinamiche fisiologiche intragenomiche all'idea di una co-costruzione ambientale della tipizzazione fenotipica. In ambito psicodinamico, l'apertura dei teorici delle relazioni oggettuali e dell'attaccamento alla dimensione interpersonale dello sviluppo individuale ha posto l'attenzione su una strutturazione identitaria di matrice relazionale. La configurazione di tratti stabili emotivo-comportamentali attraverso gli stili di cura parentali, infatti, trova un corrispettivo negli studi etologici che hanno indagato i processi epigenetici alla base della relazione tra accudimento e responsabilità del sistema HPA allo stress. I diversi stili di parenting favorirebbero la regolazione affettiva attraverso modulatori psicobiologici nascosti che tenderebbero a riequilibrare l'omeostasi dei sistemi fisiologici, mentre stili di attaccamento insicuro favorirebbero l'insorgenza del carico allostatico da stress. Sono stati inoltre identificati nell'uomo siti di suscettibilità epigenetica longlife che, sebbene associati a un rischio di sviluppo maladattivo in condizioni ambientali avverse, conferiscono un vantaggio in condizioni favorevoli. Il perdurare della possibilità riorganizzativa di tratti stabili nel corso della vita, attivata dalla presenza di stimoli ambientali rilevanti, attribuirebbe alle relazioni significative, compresa quella terapeutica, una capacità implicita di ricondizionamento e di formazione di nuovi stili emotivo-comportamentali stabili.

PAROLE CHIAVE: epigenetica, attaccamento, depressione perinatale, allostasi, relazione terapeutica, plasticità.

SUMMARY. Recently, new findings in epigenetic science switched the focus from the observation of physiological intragenomic dynamics to the idea of an environmental co-construction of phenotypic expression. In psychodynamic field, objectual relations and attachment theoreticians emphasized the interpersonal dimension of individual development, focusing the attention on the relational matrix of self organization. The construction of stable affective-behavioral traits throughout different parenting styles has actually found a coincidence in ethological studies, which have explored the epigenetic processes underlying the relationship between caregiving and HPA stress responsiveness. An adequate parenting style seems to support affective regulation throughout psychobiological hidden moderators, which would tend to rebalance the physiological systems homeostasis; an unconfident attachment style would promote, on the other hand, the allostatic load rise. Sites of longlife epigenetic susceptibility have also been identified in humans; although associated with risk of maladaptive developing in adverse environmental conditions, they seem to confer protection under favorable conditions. This persisting possibility of reorganization of stable traits throughout lifetime, which seems to be activated by a relevant environmental input, grant to significant relationships, and to therapeutic one as well, an implicit reconditioning potential which could result into the configuration of new stable affective-behavioral styles.

KEY WORDS: epigenetics, early attachment, perinatal depression, allostasis, therapeutic relationship, plasticity.

INTRODUZIONE

Derivato dal vocabolo aristotelico "epigenesi", il termine "epigenetica" è stato introdotto dal biologo Conrad Waddington agli inizi degli anni '40 per definire «la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto cellulare e pone in essere il fenotipo»¹. Durante gli anni '70, Holliday e Pugh² proposero l'idea di modificazioni chimiche covalenti del DNA, come la metilazione della coppia citosina-guanina, a supporto dell'intuizione di Waddington, e diversi anni dopo Willard et al.³ evidenziarono la natura ereditaria dei meccanismi epigenetici di regolazione, come l'inattivazione del cromosoma X e l'imprinting genico. Secondo la definizione corrente, diffusa a

partire dagli anni '90, le impronte epigenetiche, o "epimutazioni", sono quelle modificazioni ereditabili nell'espressione dei geni che intervengono senza che la sequenza del DNA venga alterata⁴. Poiché l'espressione di modifiche fenotipiche stabili ed ereditabili, in assenza di cambiamenti nel genotipo, implica l'intervento di fattori extra-genomici, l'effetto dell'ambiente risulta centrale nello sviluppo dell'individuo⁵.

Uno dei primi a dimostrare sperimentalmente le interazioni tra geni e ambiente fu Waterland⁶, il quale studiò nella progenie di topi agouti gli effetti dell'alimentazione materna. Mentre di consueto il gene agouti era indifferentemente associato a colorazione gialla del manto, obesità e predisposizione a diabete e tumori, si osservò come, inserendo sostan-

ze metil-donatrici nella dieta delle femmine incinte, si ottenevano nella prole fenotipi normali marroni e con un minore rischio di sviluppare patologie rispetto ai controlli. Le madri trasmettevano alla progenie il gene inalterato, ma il diverso grado di metilazione agiva inibendo l'espressione degli epialleli metastabili e oscurandone gli effetti deleteri.

I meccanismi epigenetici a oggi identificati sono numerosi e includono metilazione del DNA, modifiche post-traduzionali degli istoni, RNA interference e rimodellamento cromatinico⁷; essi possono determinarsi casualmente o per l'intervento di fattori ambientali, quali apporti nutritivi, ormoni sintetici o fitoestrogeni^{8,9}.

Nei mammiferi, l'interazione con la figura materna, che inizia nell'utero e prosegue nell'immediato periodo *post partum*, costituisce l'ambiente primordiale con cui l'individuo entra in relazione¹⁰. Il periodo perinatale, caratterizzato da rapidi cambiamenti nell'organizzazione neurale, si presenta dunque come una finestra critica durante la quale le esperienze ambientali possono produrre effetti a lungo termine sul sistema nervoso e sul comportamento¹¹.

Negli ultimi anni, un numero crescente di autori ha evidenziato come l'influenza della relazione primaria sullo sviluppo sia mediata da meccanismi epigenetici¹².

Scopo del presente lavoro è quello di fornire una rassegna delle principali acquisizioni in materia, nel tentativo di ricercare un parallelismo tra regolazione epigenetica dell'attaccamento e teorie relazionali dello sviluppo.

EPIGENETICA, ATTACCOMENTO E ALLOSTASI

Recenti studi in modelli animali hanno stabilito il ruolo di processi epigenetici alla base della relazione tra comportamento materno e sviluppo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (hypothalamic-pituitary-adrenal - HPA): lo studio delle diadi primarie attraverso il cross-fostering, ossia lo scambio della prole tra madri adottive e madri biologiche, ha permesso infatti di individuare diversi pattern di metilazione in risposta allo stress materno e a diversi modelli di accudimento¹³⁻¹⁶.

In particolare, dalle ricerche di Weaver et al.¹⁷ è emerso che le modificazioni epigenetiche nei cuccioli sarebbero mediate dal meccanismo inibitorio della metilazione sul gene promotore del recettore glucocorticoidico (GR 1₇) nei neuroni dell'ippocampo: alti livelli di accudimento materno si associavano a un minore grado di metilazione del promotore e quindi a un'augmentata espressione del gene^{14,15}. Tali effetti sembrerebbero mediati dal fattore di trascrizione A inducibile dal nerve-growth-factor (NGFI-A), la cui demetilazione sarebbe associata a una maggiore forza di legame al sito del promotore di GR 1₇¹⁷. Le differenze si manifestavano durante la prima settimana di vita, erano invertite dal cross-fostering, persistevano durante l'età adulta^{14,15} e si riflettevano nel diverso grado di reattività del sistema HPA allo stress¹⁸: da adulti, i cuccioli che avevano ricevuto maggiori cure presentavano ridotti livelli plasmatici di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e corticosterone, aumentata espressione di mRNA del recettore glucocorticoidico nell'ippocampo, maggiore sensibilità del feedback dei glucocorticoidi e ridotti livelli di mRNA dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH)¹⁹.

Tali evidenze hanno trovato riscontro nello studio con-

dotto da Oberlander et al.²⁰ su donne affette da depressione durante il terzo trimestre di gravidanza; i ricercatori hanno riscontrato un aumentato grado di metilazione del promotore e dell'esone 1F del gene per il recettore dei glucorticoidi (NR3C1) nei neonati di madri depresse. Analoghi risultati sono stati ottenuti da McGowan et al.²¹ i quali hanno studiato l'espressione del gene NR3C1 nei neuroni dell'ippocampo di persone che avevano subito abusi sessuali nell'infanzia e che si erano suicidate: ridotti livelli di mRNA del GR, aumento dello stato di metilazione del promotore e ridotta forza di legame di NGFI-A venivano osservati rispetto a persone che avevano commesso suicidio in assenza di una storia di abusi o ai controlli normali.

Le recenti acquisizioni in merito alla regolazione epigenetica dell'attaccamento si collocano, a nostro avviso, in una posizione trasversale essendo riconducibili, sul piano epistemologico, tanto ai modelli delle neuroscienze quanto a quelli della psichiatria e della psicologia psicodinamica, e in particolare a quelli dei teorici delle relazioni oggettuali e dell'attaccamento.

Già a partire dagli anni '60, infatti, Bowlby²² aveva notato che diversi input materni, espressi attraverso determinati stili di accudimento, inducevano nei bambini differenti tipi di risposte comportamentali ed emotive, che poi rimanevano stabili nel tempo fino all'età adulta. Secondo l'autore, inoltre, gli individui necessiterebbero di una mappatura del mondo per controllare e manipolare ciò che è altro da loro, cosa che farebbero attraverso modelli mentali che guidano e regolano il funzionamento umano, cioè i modelli operativi interni (MOI); le ripetute interazioni del bambino nel contesto della relazione primaria, infatti, porterebbero allo strutturarsi di modelli operativi predittivi del comportamento delle figure significative, di sé stesso e dell'interazione fra tali diversi comportamenti²³.

Siegel²⁴, nella sua definizione di modelli mentali, sostiene come le emozioni, le percezioni, i pensieri e i comportamenti di chi si prende cura del bambino siano assimilati dal bambino stesso prima che si sviluppi la sua memoria autobiografica; queste esperienze si depositerebbero cioè nella memoria implicita e a loro volta influenzerebbero in maniera significativa la struttura delle narrazioni autobiografiche (o memoria esplicita).

Per Porcelli²⁵, inoltre, all'interno della diade madre-bambino ci sarebbero una serie di regolatori nascosti grazie ai quali la madre fungerebbe da regolatore psico-biologico: cita a tal proposito gli studi di Hofer²⁶⁻²⁸, i cui esperimenti mostrano l'influenza materna nella regolazione di diversi parametri, tra cui frequenza del battito, ciclo sonno-veglia, termoregolazione, produzione di ormone GH.

Altri autori sottolineano come la buona gestione delle risposte allo stress sia strettamente legata all'uso di regolatori affettivi. Fonagy²⁹ definisce la regolazione degli affetti come processo di gestione degli stati interni a differenti livelli, da quello subconscio concernente l'omeostasi a quello relazionale attraverso la regolazione interpersonale. Tale possibilità si genera a partire dalle capacità di contenimento e sincronizzazione che vengono interiorizzate come modelli mentali a partire dall'esperienza di gestione emotiva esperita nella relazione primaria. Questa relazione dunque, qualora lo stile di attaccamento proposto fosse di tipo sicuro, genererebbe un processo di "psychological attunement" nel senso di Stern³⁰, che avrebbe una funzione regolatoria sia in senso

La regolazione epigenetica della relazione primaria

psicologico – promuovendo la creazione di modelli operativi interni di affidabilità, cura ed empatia materne – sia in senso psicofisiologico, attraverso l'azione di quei regolatori nascosti che sono dipendenti dalle modalità affettive della relazione e che modulano l'equilibrio dei sistemi biologici dell'organismo.

La mancanza di tali esperienze relazionali costituirebbe invece una carenza nella capacità di regolazione affettiva e di conseguenza anche di gestione dello stress. L'assenza di una relazione di attaccamento sicuro, dunque, esiterebbe nell'impossibilità di una regolazione affettiva sufficiente a supportare una gestione ottimale delle richieste dell'ambiente, favorendo così uno squilibrio dell'asse HPA e la formazione di quello definito da McEwen³¹ come carico allostatico da stress. Un eventuale sovraccarico di stressor, secondo tale processo, potrebbe determinare il malfunzionamento di svariati organi target, risultando nella cosiddetta "sindrome generale dell'adattamento"³².

In particolare, il carico di stress agirebbe sia sulla corteccia prefrontale, che ha un ruolo fondamentale nella memoria, nei processi decisionali e in diverse altre funzioni cognitive, sia sull'ippocampo e sull'amigdala, nucleo fondamentale nella modulazione della sfera emotiva e quindi in costante contatto con gli input esterni che sono alla base delle emozioni³³. Studi di neuro-imaging funzionale hanno infatti dimostrato un aumento di volume di tali strutture in vari disturbi psichiatrici, come la depressione maggiore e i disturbi d'ansia^{34,35}, dei quali lo stress costituisce un fattore precipitante ampiamente riconosciuto³⁶.

RELAZIONI E SINCRONIZZAZIONE PSICOBIOLOGICA

Degna di nota in questo contesto risulta l'opera di revisione svolta da Tiffany Field sui lavori di Hofer e della stessa Field³⁷. Le relazioni con figure significative durante l'intero arco della vita (interazione madre-bambino, tra pari, di coppia), studiate dall'autrice, emergerebbero come elementi regolatori implicati nella gestione dello stress, dei livelli ottimali di stimolazione e della risposta attivatoria (*arousal*). Già Hofer^{38,39} aveva evidenziato l'insorgere di pattern di comportamento disorganizzati successivi alla separazione di cuccioli dalla propria madre, ipotizzando come tali cambiamenti fossero il probabile risultato dell'astinenza da specifici regolatori senso-motori. Nel suo lavoro l'autrice descrive il comportamento successivo alla perdita di una persona significativa come de-sincronizzazione, che verrebbe espressa attraverso segnali non verbali, manierismi, alterazione del tono di voce, della gestualità, così come delle espressioni facciali⁴⁰.

Nei lavori della Field⁴¹ le relazioni vengono descritte come regolatori della sincronizzazione psicobiologica: in particolare, l'osservazione della relazione primaria madre-bambino ha dimostrato alterazioni significative in termini di qualità degli stati psicologici attraverso il confronto tra diadi con madri depresse e diadi con madri non depresse^{42,43}.

Le madri non depresse e i loro piccoli, infatti, passavano molto più tempo insieme in stati psicologici positivi rispetto alle diadi formate da madri depresse; analogamente, studiando la sincronizzazione madre-figlio in termini di coerenza, si è visto come le madri non depresse fossero molto più coerenti con i loro piccoli rispetto alle madri depresse⁴⁴.

In successivi studi sulle diadi con madri depresse l'interazione con un modello materno "still face" è stato utilizzato per simulare gli effetti della depressione materna⁴⁵: Feldman et al. hanno dimostrato che l'esperienza di contatto materno aumentava la regolazione e riduceva lo stress infantile durante tale modalità interattiva⁴⁶, contenendo la reattività del cortisolo e la riduzione del tono vagale⁴⁷.

Non è chiaro il processo attraverso cui la sincronia/coerenza individuata dalla Field occorra, ma tra i potenziali meccanismi che sottostanno ai pattern di sincronizzazione sembrerebbero esserci i neuroni specchio, il priming affettivo, l'imitazione e l'empatia.

Per quanto concerne la relazione primaria, ricordiamo gli studi di Papousek⁴⁸ su bambini che mostravano tratti di temperamento difficile, inclusa ipersensibilità e problemi nella regolazione dell'arousal. In tali studi veniva evidenziato come i bambini, capaci di mantenere un certo equilibrio omeostatico fino a quando ricevevano stimolazioni intense, si disorganizzavano conseguentemente a una povertà di stimolazione. Le madri rispondevano a tali richieste intensificando la stimolazione a ogni segnale di fatica o di ipo-attivazione da parte del bambino con l'intenzione di acquietare il pianto eccessivo, difettando nel procurare loro quello che questi bambini avrebbero necessitato maggiormente, ossia una riduzione della stimolazione. Precedentemente alle osservazioni di Papousek⁴⁸, Rizzolatti et al.⁴⁹ avevano rilevato reti di neuroni specchio nella corteccia prefrontale di primati non umani, nei quali avrebbero la funzione di controllare le azioni intenzionali e finalizzate, ma sarebbero anche attivati quando un primate osserva un simile o un umano compiere la stessa azione finalizzata. In accordo con gli studi di neuroimaging negli adulti e con gli studi che utilizzano potenziali evento-correlati nei bambini, i sistemi di neuroni specchio sembrerebbero esistere anche nel cervello umano e quasi certamente anche nel cervello di bambini nello stadio di sviluppo preverbale^{50,51}. Correntemente si ipotizza che i neuroni specchio siano le basi fisiologiche dell'empatia umana, della risonanza affettiva, della comprensione delle intenzioni, dell'apprendimento osservativo e dell'acquisizione del linguaggio. Potrebbero altresì rivelarsi come basi neurobiologiche dei fenomeni d'imitazione nei neonati, nel rispecchiamento facciale e vocale e nella condivisione affettiva neonatale.

Anche il priming affettivo è pensato come risposta automatica di affezione positiva a una figura di attaccamento⁵²: tale costrutto non sarebbe però in grado di rivelare le differenze individuali correlate alla soddisfazione nelle relazioni.

VULNERABILITÀ E PLASTICITÀ

Abbiamo finora esaminato come processi epigenetici siano implicati nel mediare gli alti livelli di plasticità nelle fasi critiche dello sviluppo; questo ci fornisce una possibile spiegazione degli effetti che esperienze infantili traumatiche o di neglect comportano nell'aumentare il rischio successivo di psicopatologia¹².

Tuttavia, da recenti evidenze appare certo che fenomeni di neuroplasticità si verifichino anche in età adulta⁵³ e meccanismi epigenetici, quali la deacetilasi dell'istone, sono stati proposti come mediatori di plasticità nell'adulto⁵⁴.

Un polimorfismo del recettore D₄ della dopamina (DRD4), riconosciuto da alcuni autori come sito di vulnerabilità per lo sviluppo di attaccamento disorganizzato⁵⁵, è stato altresì identificato come possibile *locus* epigenetico: un gruppo di ricerca olandese ha infatti mostrato come gli stili genitoriali misurati all'Adult Attachment Interview (AAI)⁵⁶ interagissero con il rischio genetico per determinare nei figli una maggiore probabilità di disorganizzazione⁵⁷. Inoltre, il medesimo polimorfismo DRD4 poteva essere visto, oltre che come fattore di rischio per disorganizzazione, anche come marker di alta responsabilità all'intervento terapeutico appositamente disegnato per bambini piccoli con problemi di comportamenti aggressivi⁵⁸.

A tal proposito, Belsky et al.⁵⁹ suggeriscono di riconsiderare i geni di vulnerabilità, quali per esempio il DRD4, come geni di plasticità: essi renderebbero, sì, l'individuo più suscettibile al danno in un ambiente avverso, ma allo stesso tempo più abile a trarre vantaggio da un ambiente favorevole.

La variabilità epigenetica può quindi considerarsi, secondo Holmes⁶⁰, come adattativa: nel caso dei figli di madri depresse, la reattività immediata elicitata dalle scarse cure materne risulta vantaggiosa per quei bambini che hanno bisogno di essere in grado di attaccarsi a qualunque tipo di accudimento sia disponibile, per quanto sub-ottimale, e di essere, per istinto di autoconservazione, iper-reattivi alle esperienze avverse, anche se ciò può comportare problematiche future.

La presenza del polimorfismo DRD4, dunque, potrebbe indicare un'aumentata suscettibilità biologica al contesto ambientale, con potenziali effetti negativi in condizioni di avversità (per esempio, trauma o lutto irrisolto nella madre), ma potenziali effetti positivi in condizioni di supporto e protezione, come per esempio un intervento terapeutico mirato⁶¹.

L'esposizione costante allo stesso stimolo permette infatti al bambino di inferire che, a parità di situazione, la risposta della figura di attaccamento sarà la stessa; ciò gli permette di attuare adeguati comportamenti interattivi e di gestione delle emozioni, in senso esplorativo o difensivo, a seconda dello stile relazionale materno. D'altra parte, lo stesso soggetto, al mutare dello stimolo relazionale, modifica le risposte comportamentali e affettive, orientandole nel senso di una risposta più funzionale (ricondizionamento). Ciò vuol dire che, se la predittività viene meno e lo stile relazionale all'interno di una relazione rilevante cambia, la costanza del nuovo stimolo avvierà la formazione di un nuovo MOI, che cristallizzerà in una differente risposta comportamentale i dati della nuova esperienza relazionale.

CONCLUSIONI

La relazione significativa, non solo quella primaria, potrebbe dunque agire attraverso meccanismi epigenetici per indurre modifiche stabili.

Se infatti riteniamo possibili le ristrutturazioni dei MOI come forme di apprendimento relazionale nel senso della plasticità neurale di Hebb⁶² e mediate dalla memoria implicita seguendo le idee sui modelli mentali di Siegel⁶³, allora possiamo ipotizzare come una relazione fortemente significativa possa promuovere l'apprendimento condizionato, che potrà risultare in un nuovo stile emotivo, cognitivo e comportamentale.

In tal senso, potrebbe verificarsi una paradossale quanto favorevole associazione tra vulnerabilità/reattività e risposta alla psicoterapia⁶⁰.

La plasticità dei tratti epigenetici e la loro suscettibilità alle influenze ambientali, infatti, ne fanno un potenziale target per gli interventi terapeutici, sia psicofarmacologici sia psicoterapeutici, come recentemente proposto⁶⁴.

Se l'azione a livello epigenetico dei farmaci impiegati nei principali disturbi psichiatrici è documentata da diversi studi⁶⁵, per Stahl⁶⁶ la relazione terapeutica agirebbe alla stregua di un farmaco nel contenimento dei sintomi collegati a disturbi psicopatologici e andrebbe intesa come *probing* neurobiologico in grado di indurre cambiamenti epigenetici nei circuiti cerebrali. Centrale, in tal senso, appare il ruolo dell'amigdala nella formazione della memoria degli apprendimenti condizionati alla paura e al rewarding⁶⁷. Studi etologici sui disturbi da abuso di sostanze e su altri disordini psichiatrici suggeriscono che una volta che il condizionamento alla paura o al rewarding è formato, le sinapsi che sostengono tali meccanismi sono essenzialmente permanenti e irreversibili^{68,69}. Tuttavia, secondo il concetto di plasticità neuronale, gli animali possono riguadagnare comportamenti funzionali sottoponendosi ai vari paradigmi di ricondizionamento sperimentali, non perdendo le sinapsi originali, ma sviluppandone di nuove che inibiscono le prime⁶².

Schore⁷⁰ ha fornito un ulteriore contributo nella direzione di una conferma delle teorie relazionali e psicoanalitiche a livello neuroscientifico. Egli infatti, localizzando nell'emisfero destro il sistema che regola il comportamento di attaccamento, si ricollega all'ipotesi di Bowlby, che già aveva postulato l'esistenza nel cervello di un tale sistema di controllo. La teoria dell'attaccamento si dimostra così, nella prospettiva di Schore, una teoria della regolazione poiché considera l'attaccamento come una regolazione interattiva, diadica dell'emozione⁷¹. I fattori ambientali, agendo nel contesto della relazione primaria, avrebbero un forte impatto sulla maturazione dei sistemi regolatori delle funzioni cerebrali, compresa la funzione emotiva⁷². Se dunque si viene a determinare all'interno di una relazione altamente significativa, quale quella terapeutica, un'esperienza di simil-attaccamento, l'attivazione dei circuiti cerebrali destri indurrebbe una serie di modifiche stabili nella regolazione dell'affettività e dell'espressione emotiva⁷³; in tal senso, e in stretta analogia con quanto avviene originariamente nella diade primaria, il coinvolgimento dell'emisfero destro risulterebbe nella maggiore incisività della comunicazione emotiva e gestuale spontanea rispetto a quella propriamente verbale⁷⁴.

In conclusione, lo studio in chiave epigenetica della psicopatologia dell'attaccamento, inserendosi in quella visione multilivello formulata da Panksepp⁷⁵ con la teoria della mente come proprietà emergente del cervello, ci offrirebbe la possibilità di integrare fenomeni psichici e substrati neurobiologici dei processi mentali. In quest'ottica, la relazione significativa, quale quella terapeutica, sarebbe considerata come un possibile fattore in grado di intervenire con la sua rilevanza affettiva, attraverso processi epigenetici, sui sistemi regolatori e meta-regolatori inducendo un cambiamento duraturo nelle modalità emotive e affettive dell'individuo.

BIBLIOGRAFIA

1. Waddington C. Organisers and genes. Cambridge, UK: University Press, 1940.

La regolazione epigenetica della relazione primaria

2. Holliday R, Pugh J. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 1975; 187: 226-32.
3. Willard H, Brown C, Carrel L, Hendrich B, Miller A. Epigenetic and chromosomal control of gene expression: molecular and genetic analysis of X chromosome inactivation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1993; 58: 315-22.
4. Russo VEA, Martienssen RA, Rigg AD (eds). *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996.
5. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007; 447: 396-8.
6. Waterland R, Dolinoy DC, Lin JR, Smith CA, Shi X, Tahiliani K. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused. *Genesis* 2006; 44: 401-6.
7. Turner B. *Chromatin and gene regulation*. Oxford, UK: Blackwell Science, 2001.
8. Day J, Bauer A, desBordes C, et al. Genistein alters methylation patterns in mice. *J Nutr* 2002; 132 (8 suppl): 2419S-2423S.
9. Okoji RS, Yu RC, Maronpot RR, Froines JR. Sodium arsenite administration via drinking water increases genome-wide and Ha-ras DNA hypomethylation in methyl-deficient C57BL/6J mice. *Carcinogenesis* 2002; 23: 777-85.
10. Lucion AB, Bortolini MC. Mother-pup interactions: rodents and humans. *Front Endocrinol* 2014; 26: 17.
11. Fagiolini M, Jensen CL, Champagne FA. Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19: 207-12.
12. Champagne FA, Curley JP. Epigenetic mechanism mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 593-600.
13. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionally following stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008; 28: 9055-65.
14. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1161-92.
15. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-54.
16. Weaver I, Champagne FA, Brown S, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation. *J Neurosci* 2005; 25: 11045-54.
17. Weaver IC, D'Alessio AC, Brown SE, et al. The transcription factor nerve growth factor-inducible protein 1 mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J Neurosci* 2007; 27: 1756-68.
18. Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999; 286: 1155-8.
19. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *Science* 1997; 277: 1659-62.
20. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008; 3: 97-106.
21. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12: 342-8.
22. Bowlby J. *Attaccamento e perdita*. Volume I. Torino: Bollati Boringhieri, 1969.
23. Bowlby J. *Attaccamento e perdita*. Volume II. Torino: Bollati Boringhieri, 1973.
24. Siegel DJ. *La mente relazionale*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2001.
25. Porcelli P. *Medicina psicosomatica e psicologia clinica*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2002.
26. Hofer MA. Hidden regulators: implications for a new understanding of attachment, separation and loss. In: Goldberg S, Muir R, Kerr J (eds). *Attachment theory: social, developmental, and clinical prospective*. Hillsdale, NJ: The Analytic Press, 1995.
27. Hofer MA. Toward neurobiology of attachment. In: Nelson CA, Luciana M (eds). *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. Boston, MA: MIT Press, 2001.
28. Hofer MA. The riddle of development. In: Lewkowicz DJ, Lickliter R (eds). *Conceptions of development*. Philadelphia, PA: Psychology Press, 2002.
29. Fonagy P. *Psicoanalisi e teoria dell'attaccamento*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2001.
30. Stern D. *Il mondo interpersonale del bambino*. Torino: Bollati Boringhieri, 1985.
31. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-9.
32. Seyle H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J* 1950; 1: 1383-92.
33. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 1-7.
34. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 200-7.
35. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 338-52.
36. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-9.
37. Field T. Relationships as regulators. *Psychology* 2012; 3: 467-79.
38. Hofer M. Relationships as regulators: a psychobiologic perspective on bereavement. *Psychosom Med* 1984; 46: 183-97.
39. Hofer M. On the nature and consequences of early loss. *Psychosom Med* 1996; 58: 570-81.
40. Field T. Attachment as psychobiological attunement: being on the same wavelength. In: Reite M, Field T (eds). *Psychobiology of attachment and separation*. New York, NY: Academic Press, 1985.
41. Field T. The effects of mother's physical and emotional unavailability on emotion regulation. *Monogr Soc Res Child Dev* 1994; 59: 208-27.
42. Field T, Healy B, Goldstein S, Guthertz M. Behavior state matching and synchrony in mother-infant interactions of non-depressed versus depressed dyads. *Dev Psychol* 1990; 26: 7-14.
43. Field T, Healy B, LeBlanc W. Sharing and synchrony of behavior states and heart rate in nondepressed versus depressed mother-infant interactions. *Infant Behav Dev* 1989; 12: 357-76.
44. Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, et al. Still-face and separation effects on depressed mother-infant interactions. *Infant Ment Health J* 2007; 28: 314-23.
45. Tronick EZ. Things still to be done on the still-face effect. *Infancy* 2003; 4: 475-82.
46. Feldman R, Singer M, Zagoory O. Touch attenuates infants' physiological reactivity to stress. *Dev Sci* 2010; 13: 271-8.
47. Feldman R, Eidelman AI. Maternal postpartum behavior and the emergence of infant-mother and infant-father synchrony in preterm and full-term infants: the role of neonatal vagal tone. *Dev Psychobiol* 2007; 49: 290-302.
48. Papousek M. Communication in early infancy: an arena of intersubjective learning. *Infant Behav Dev* 2007; 30: 258-66.
49. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996; 3: 131-41.

Rocchi G et al.

50. Arbib M. From monkey-like action recognition to human language: an evolutionary framework for neurolinguistics. *Behav Brain Sci* 2005; 28: 105-24.
51. Rizzolatti G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V. From mirror neurons to imitation: facts and speculations. In: Meltzoff AN, Prinz W (eds). *The imitative mind*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
52. Banse R. Automatic evaluation of self and significant others: affective priming in close relationships. *J Soc Per Relat* 1999; 16: 803-21.
53. Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 65-71.
54. Weaver ICG, Meaney MJ, Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3480-5.
55. Bernier A, Meins E. A threshold approach to understanding the origins of attachment disorganization. *Dev Psychol* 2008; 44: 969-82.
56. George C, Kaplan N, Main M. *Adult Attachment Interview*. Berkeley, CA: University of California Press, 1985.
57. van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ: DRD4 7-repeat polymorphism moderates the association between maternal unresolved loss or trauma and infant disorganization. *Attach Hum Dev* 2006; 8: 291-308.
58. Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH, Pijlman FTA, et al. Differential susceptibility to intervention: dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized control trial. *Dev Psychol* 2008; 44: 293-300.
59. Belsky J, Jonassaint C, Pluess M, Stanton M, Brummett B, Williams R. Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry* 2009; 14: 746-54.
60. Holmes J. An attachment model of depression: integrating findings from the mood disorder laboratory. *Psychiatry* 2013; 76: 68-86.
61. Steele H, Siever L. An attachment perspective on Borderline Personality Disorder: advances in gene-environment considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 61-7.
62. Hebb DO. On the nature of fear. *Psychol Rev* 1946; 53: 259-76.
63. Siegel DJ. *La mente relazionale*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2001.
64. Iannitelli A, Biondi M. L'epigenetica nella terapia dei disturbi psichiatrici. *Riv Psichiatr* 2014; 49: 1.
65. Boks MP, De Jong NM, Kas MJH, et al. Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology. *Epigenetics* 2012; 7: 20-8.
66. Stahl SM. Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. *J Clin Pharm Ther* 2011; 37: 249-53.
67. Chwang WB, O'Riordan KJ, Levenson JM, Sweatt JD. ERK/MAPK regulates hippocampal histone phosphorylation following contextual fear conditioning. *Learn Mem* 2006; 13: 322-8.
68. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2014; 76 Pt B: 259-68.
69. Akbarian S, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in psychiatry. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1-2.
70. Schore AN. Attachment and the regulation of the right brain. *Attach Hum Dev* 2000; 2: 23-47.
71. Schore AN. The experience-dependent maturation of a regulatory system in the orbital prefrontal cortex and the origin of developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 1996; 8: 59-87.
72. Schore AN. Affect regulation and the origin of the self: the neurobiology of emotional development. Mahwah, NJ: Erlbaum, 1994.
73. Schore AN. Early organization of the nonlinear right brain and development of a predisposition to psychiatric disorders. *Dev Psychopathol* 1997; 9: 595-631.
74. Pally R. *The mind-brain relationship*. London and New York: Karnac Book, 2000.
75. Panksepp J. Affective consciousness: core emotional feelings in animals and humans. *Conscious Cogn* 2005; 14: 30-80.