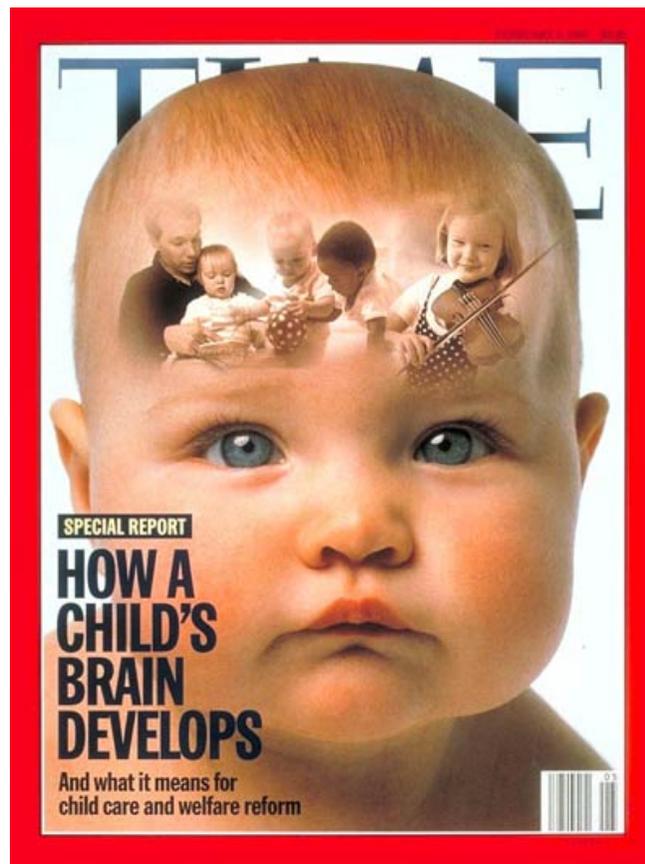


# Quanto l'ambiente sociale influenza lo sviluppo cognitivo



Veronica Mariotti

**Numerosi studi suggeriscono che l'ambiente sociale nel quale cresciamo, in particolare quello dei primi anni di vita può influenzare enormemente lo sviluppo e l'attività dei circuiti cerebrali e influenzare il nostro comportamento da adulti.**



## Finestra temporale di vulnerabilità del sistema nervoso

- Tipologia fattore ambientale
- Sesso
- Cellule germinali



**RIPROGRAMMAZIONE DELLO SVILUPPO  
NEUROLOGICO**



Effetto a lungo termine dell'ambiente sul  
comportamento

**Eventi stressanti che avvengono al di fuori del periodo sensibile dello sviluppo cerebrale (ADULTI) hanno un effetto più limitato e meno duraturo**

# Ipotesi di Barker

- La riprogrammazione dello sviluppo neurologico induce un adattamento al primo ambiente in previsione di un ambiente simile futuro
- mismatch tra i due ambienti  rischio di malattia



**Es: se la madre è esposta a fattori stressanti durante la gravidanza ma l'ambiente post partum non è stressante, il cervello dei figli può rispondere in modo inappropriato ai fattori stressanti che si presentano nel corso della vita**

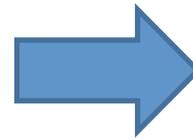
# L'ambiente nelle prime fasi di vita

**L'interazione tra il neonato e la madre nelle prime fasi di vita è molto stretta e numerosi studi ne hanno dimostrato l'importanza nel corretto sviluppo del sistema cognitivo**

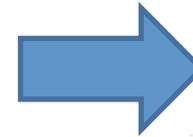
# L'ambiente nelle prime fasi di vita

## Good Mothering

A good rat mother licks and grooms her pups. She gives them extra space to suckle against her underside.

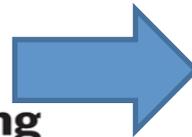


I figli da adulti hanno bassi livelli di stress

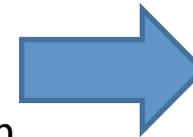


## Bad Mothering

A bad rat mother barely licks her pups and provides almost no tactile stimulation.



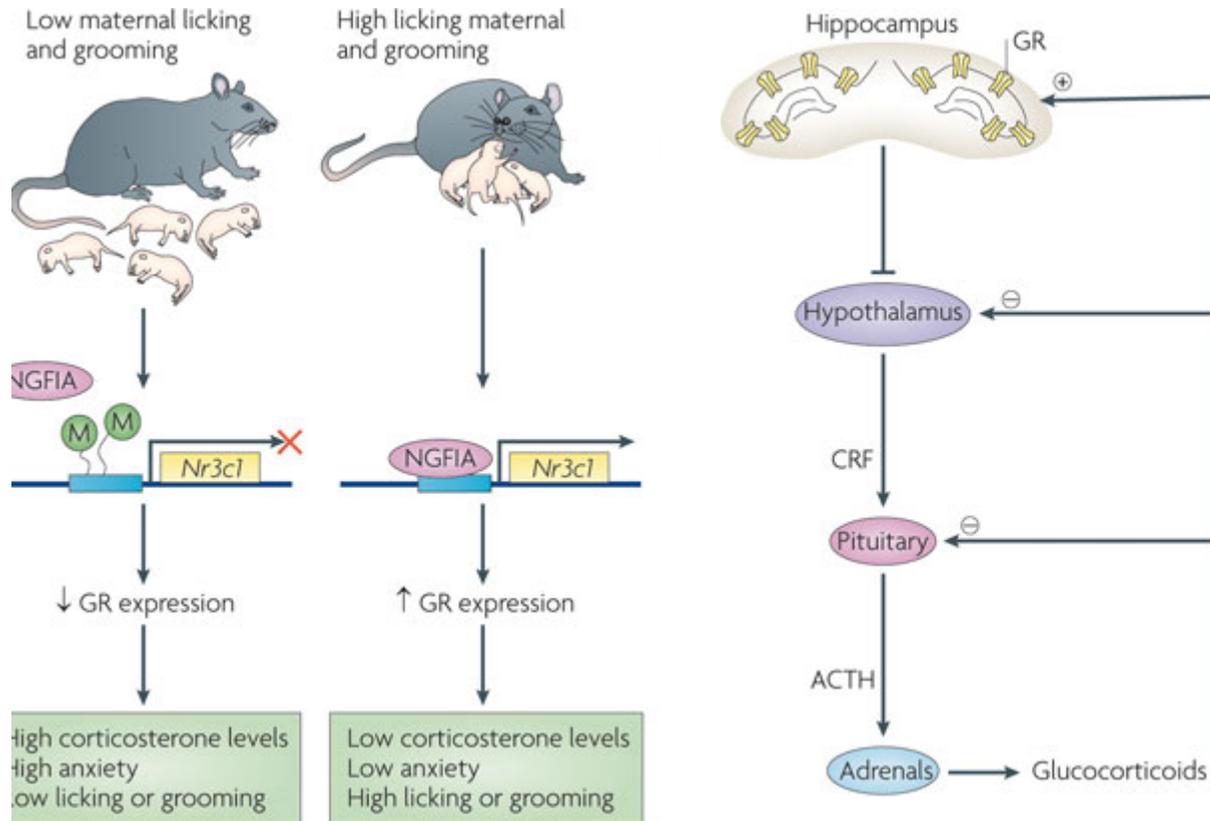
I figli da adulti hanno alti livelli di stress (comportamento ansioso e simil-depressivo)



Se adottati da madre affettuosa

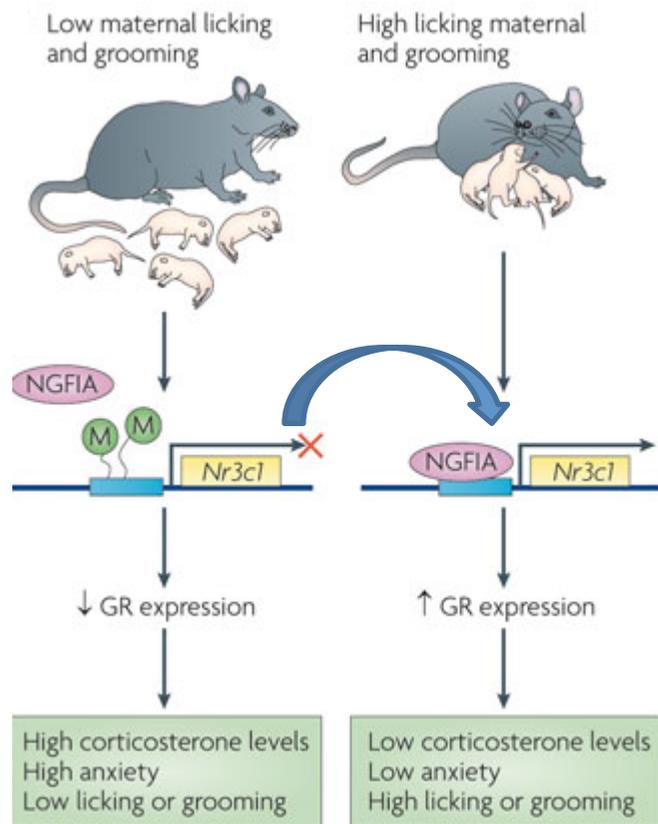


# I cuccioli di madre non affettuosa hanno elevati livelli di metilazione del gene GR



Questi cambiamenti avvengono durante il periodo postnatale e permangono tutta la vita

# I cuccioli di madre non affettuosa adottati da madre affettuosa non hanno il gene metilato GR



Se i cuccioli di ratto dalla mamma non affettuosa sono adottati dalla mamma affettuosa il gene è demetilato e il comportamento di questa prole non è più simile a quello della loro mamma ma acquisisce il modello della mamma adottiva buona

# I ragazzi suicidi vittime di abusi nell'infanzia avevano il gene che codifica per i recettore dei glucorticoidi metilato . COME NEI TOPI ALLEVATI DALLE MADRI ANAFFETTIVE!



NIH Public Access

Author Manuscript

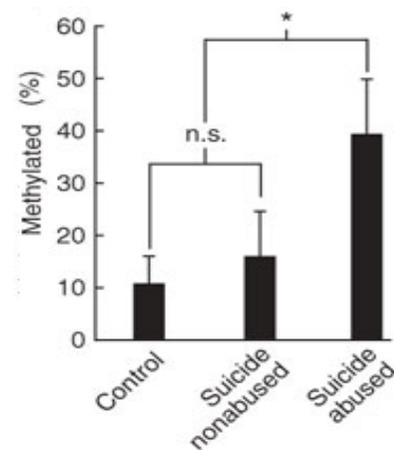
*Nat Neurosci.* Author manuscript; available in PMC 2010 September 23.

Published in final edited form as:

*Nat Neurosci.* 2009 March ; 12(3): 342–348. doi:10.1038/nn.2270.

NIH-PA Author M

## Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse



# Modello sperimentale di abuso postnatale: madri violente



Biological Psychiatry

Volume 65, Issue 9, 1 May 2009, Pages 760–769

Social Stresses and Depression



Archival Report

## Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the *BDNF* Gene

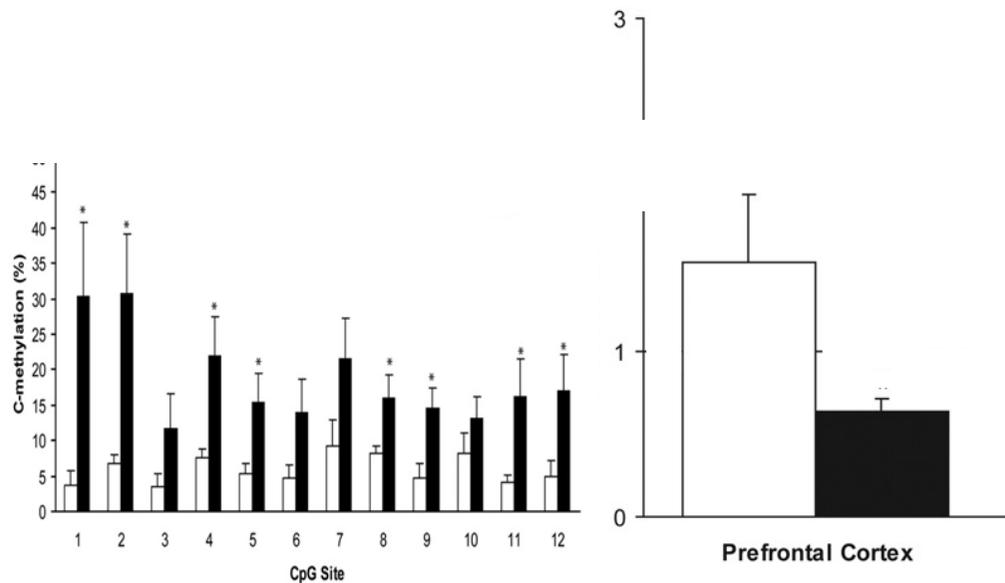
Tania L. Roth<sup>a</sup>, Farah D. Lubin<sup>a</sup>, Adam J. Funk<sup>b</sup>, J. David Sweatt<sup>a</sup>  

 BDNF Metilazione Infanzia normale

 BDNF espressione Infanzia normale

 BDNF Metilazione Maltrattamento

 BDNF espressione Maltrattamento



# Modello sperimentale: sconfitta sociale (social defeat)

nature  
neuroscience

## Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action

Nadia M Tsankova<sup>1</sup>, Olivier Berton<sup>1</sup>, William Renthal<sup>1</sup>, Arvind Kumar<sup>1</sup>, Rachel L Neve<sup>2</sup> & Eric J Nestler<sup>1</sup>

### **Social defeat**

Modello comportamentale nel quale topi maschi sono ripetutamente esposti a conspecifici molto aggressivi e ripetutamente escono sconfitti dal confronto.



**Effetto a lungo termine: i topi adulti sviluppano sintomi simil-depressivi**

## Modello sperimentale: sconfitta sociale (social defeat)

A livello molecolare i topi sconfitti hanno:

- ridotta espressione del gene BDNF
- aumentata metilazione del gene BDNF

## Modello sperimentale: sconfitta sociale (social defeat)

Tutti i figli, sia maschi che femmine, dei topi sconfitti hanno:

- comportamenti simil-depressivi e ansiosi
- alti livelli di corticosterone nel plasma

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Aug 25;106(34):14716-21. doi: 10.1073/pnas.0902971106. Epub 2009 Jul 14.

**Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling.**

Miller GE<sup>1</sup>, Chen E, Fok AK, Walker H, Lim A, Nicholls EF, Cole S, Kobor MS.



**lo stato socio economico nel quale  
i bambini crescono influenza il  
comportamento da adulti**



Gli individui cresciuti in un contesto ambientale con un basso livello socio-economico hanno ridotti livelli di espressione del gene GR

# Dieci minuti di massaggio e il neonato cresce meglio

- Vista più sviluppata
- Accrescimento corporeo più rapido
- Maggiore attività cerebrale
- Minori livelli di cortisolo, l'ormone dello stress.



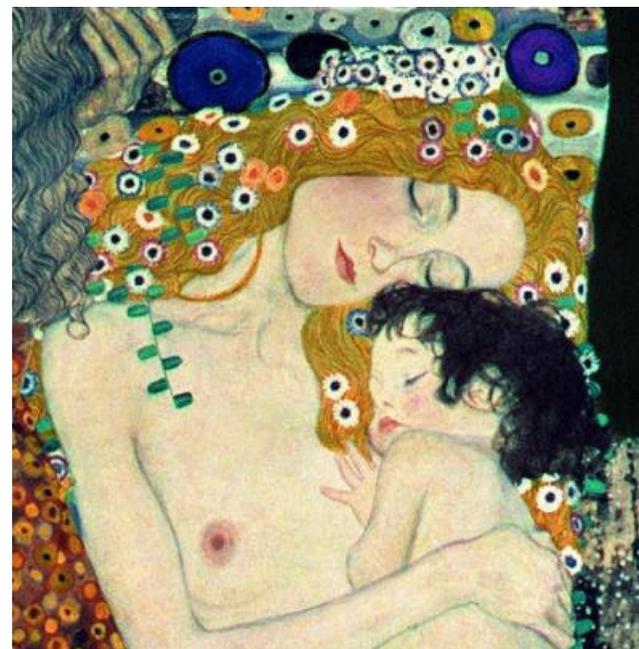
Il tramite fra la stimolazione sensoriale tattile e lo sviluppo accelerato del cervello sembra essere una molecola proteica, l'**Igf1** (Insulin-like Growth Factor 1): **ruolo molto importante nel promuovere la crescita del cervello**



Alti livelli di Igf1 nel cervello dei ratti e anche nel sangue dei bambini

## Correlazione tra la qualità e la quantità di cure e coccole ricevute da un bambino nei primi mesi di vita dalla sua mamma e il suo benessere mentale da adulto

- 482 bambini di età 0-8 mesi e la “quantità d’amore” che ricevevano dalle loro madri
- questi bambini sono stati seguiti nei 3 decenni successivi per valutare come quella “quantità d’amore” avesse modellato la personalità di ciascun soggetto.



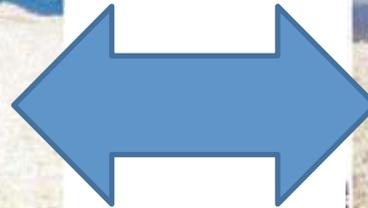
Tutti i bambini che avevano ricevuto cure particolarmente affettuose dalla propria mamma, all’età di 30 anni riportavano stati di stress, ansia e depressione estremamente inferiori o quasi inesistenti rispetto ai coetanei che avevano ricevuto cure affettive modeste o scarse.

# L'ambiente arricchito

Ambiente arricchito



Ambiente non arricchito



25% in più di sinapsi per neurone  
Eseguono meglio task di apprendimento  
Si orientano meglio nei labirinti

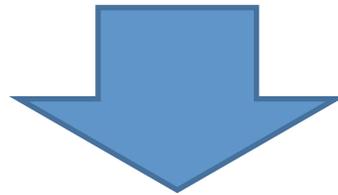
**L'ambiente arricchito crea ratti più intelligenti!**

**L'ambiente di un bambino deve essere  
manipolato per renderlo più stimolante del  
normale?**

**NO!**

**L'ambiente arricchito dei ratti  
corrisponde all'ambiente nel quale si  
trova il ratto selvatico**

**Un ambiente di crescita normale porta ad un numero maggiore di connessioni sinaptiche rispetto all'ambiente nel quale la normalità è assente**



**L'ambiente che manca di questa normalità è dannoso per lo sviluppo cerebrale del bambino**



L'ambiente che recepiamo  
nel grembo materno  
influenza lo sviluppo  
cognitivo

## Higher Risk of Offspring Schizophrenia Following Antenatal Maternal Exposure to Severe Adverse Life Events **FREE**

Ali S. Khashan, MSc; Kathryn M. Abel, MRCP, MRCPsych, PhD; Roseanne McNamee, PhD; Marianne G. Pedersen, MSc; Roger T. Webb, PhD; Philip N. Baker, DM, FRCOG; Louise C. Kenny, PhD, MRCOG; Preben Bo Mortensen, MD, DMSc

*Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):146-152. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.20.

[Am J Psychiatry](#). 2009 Jun; 166(6): 683-690.

Published online 2009 Apr 15. doi: [10.1176/appi.ajp.2008.08010089](#)

## PRENATAL INFECTION AND EXECUTIVE DYSFUNCTION IN ADULT SCHIZOPHRENIA

[Alan S. Brown](#), M.D., M.P.H., [Sophia Vinogradov](#), M.D., [William S. Kremen](#), Ph.D., [John H. Poole](#), Ph.D., [Raymond F. Deicken](#), M.S., M.D., [Justin D. Penner](#), M.A., [Ian W. McKeague](#), Ph.D., [Anna Kochetkova](#), M.A., [David Kern](#), M.A., and [Catherine A. Schaefer](#), Ph.D.

[Biol Psychiatry](#). 2010 Aug 15; 68(4): 314-319.

doi: [10.1016/j.biopsych.2010.05.028](#)

## Early Life Programming and Neurodevelopmental Disorders

[Tracy L. Bale](#), [Tallie Z. Baram](#), [Alan S. Brown](#), [Jill M. Goldstein](#), [Thomas R. Insel](#), [Margaret M. McCarthy](#), [Charles B. Nemeroff](#), [Teresa M. Reyes](#), [Richard B. Simerly](#), [Ezra S. Susser](#), and [Eric J. Nestler](#)

[Dev Neurobiol](#). 2012 Oct; 72(10): 1272-1276.

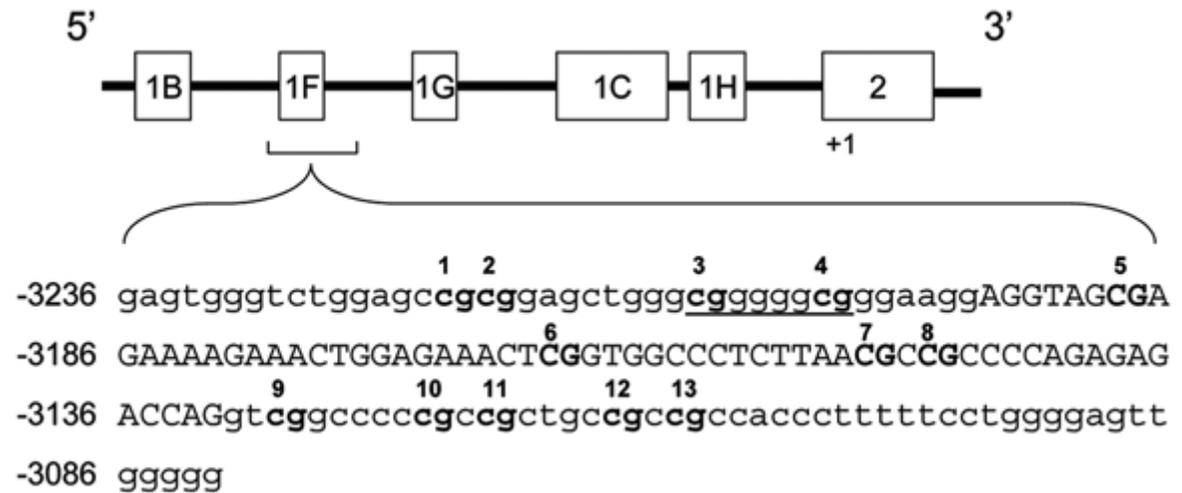
Published online 2012 Aug 23. doi: [10.1002/dneu.22024](#)

## Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism

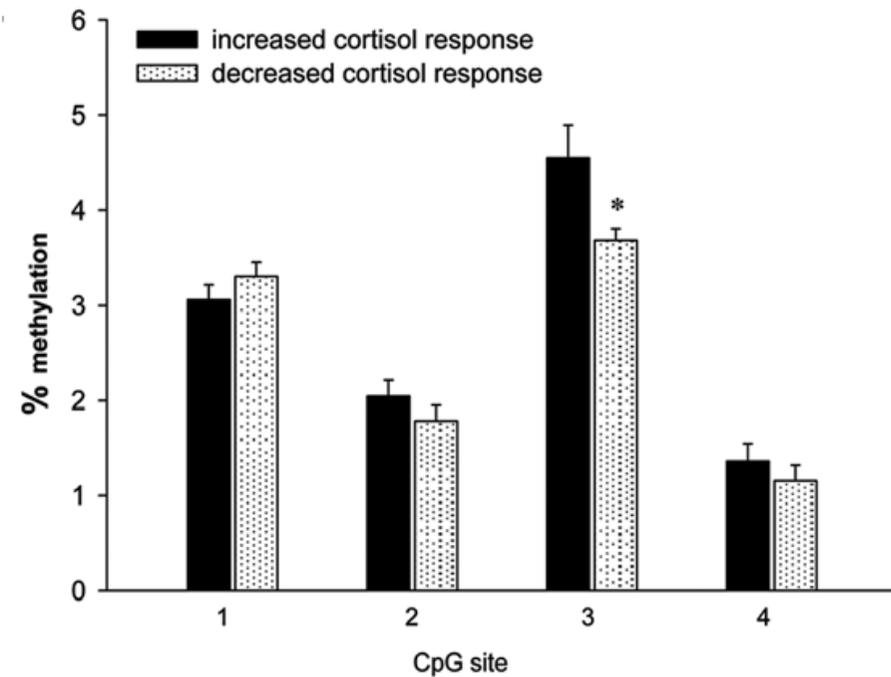
[Alan S. Brown](#), M.D., M.P.H.\*



# GENE GR

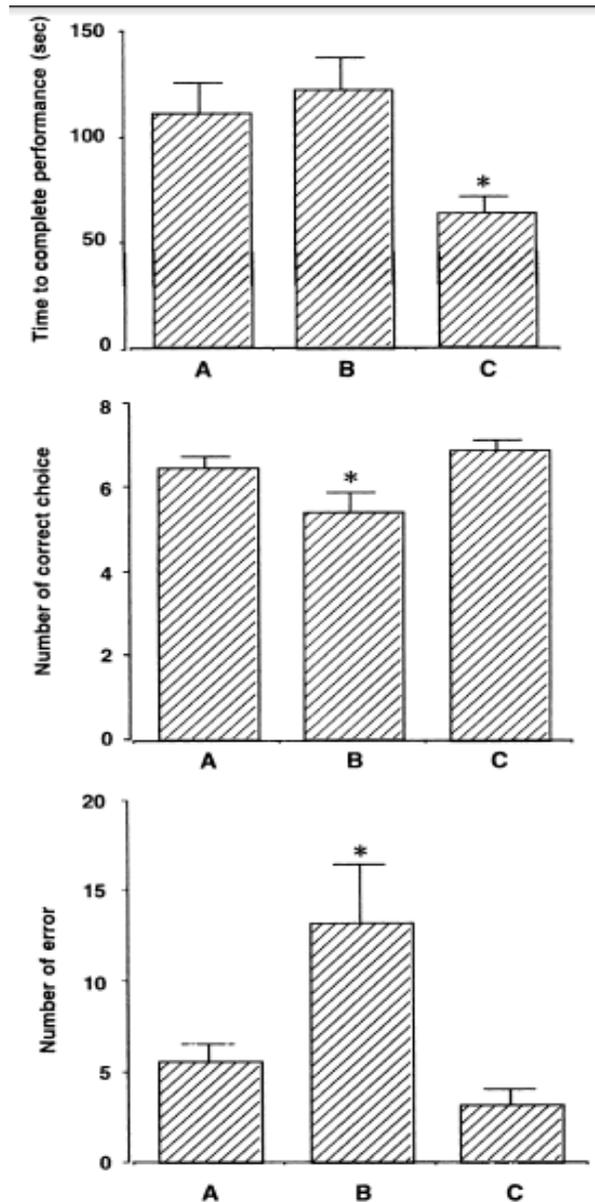


Bambini nati da madri depresse e che hanno livelli elevati di stress hanno aumentati livelli metilazione del gene a livello del sito CpG3



\* P < 0.05 for methylation differences at CpG3 between infants with increased vs. decreased cortisol stress response

# Influenza dell'esposizione al rumore o alla musica in fase prenatale



Original article

## Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats

Hong Kim<sup>a,b</sup>, Myoung-Hwa Lee<sup>a</sup>, Hyun-Kyung Chang<sup>a</sup>, Taek-Hyun Lee<sup>a</sup>, Hee-Hyuk Lee<sup>a,b</sup>,  
Min-Chul Shin<sup>a,b</sup>, Mal-Soon Shin<sup>a,b</sup>, Ran Won<sup>a,b</sup>, Hye-Sook Shin<sup>c</sup>, Chang-Ju Kim<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Physiology, College of Medicine, Kyung Hee University, #1 Hoigi-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-701, South Korea

<sup>b</sup>Kohwang Medical Research Institute, College of Medicine, Kyung Hee University, #1 Hoigi-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-701, South Korea

<sup>c</sup>College of Nursing Science, Kyung Hee University, #1 Hoigi-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-701, South Korea

Received 19 January 2005; received in revised form 13 May 2005; accepted 25 May 2005

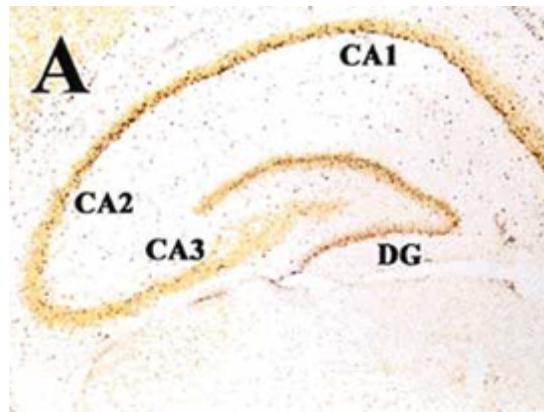
### Abstract

During the prenatal period, the development of individual is influenced by the environmental factors. In the present study, the influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats was investigated. The exposure to the noise during pregnancy caused growth retardation, decreased neurogenesis in the hippocampus, and impaired spatial learning ability in pups. The exposure to music during pregnancy, on the other hand, caused increased neurogenesis in the hippocampus and enhanced spatial learning ability in pups. The present study has shown the importance of the prenatal environmental conditions for the cognition and brain development.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

L'ambiente a cui sono esposte le femmine di ratto gravide influenza la capacità dei cuccioli di orientarsi nello spazio

# Influenza dell'esposizione al rumore o alla musica in fase prenatale



**CONTROLLI**



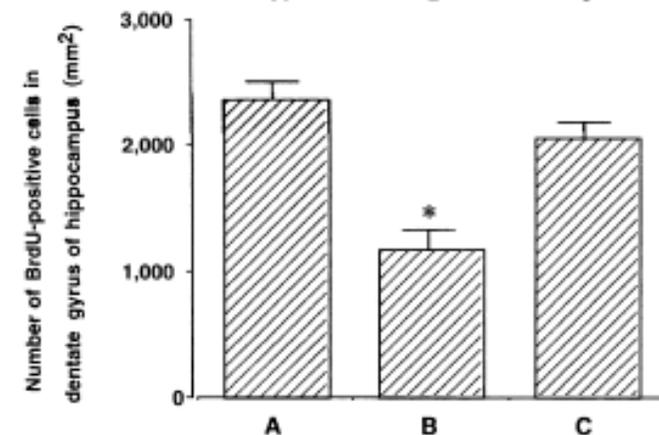
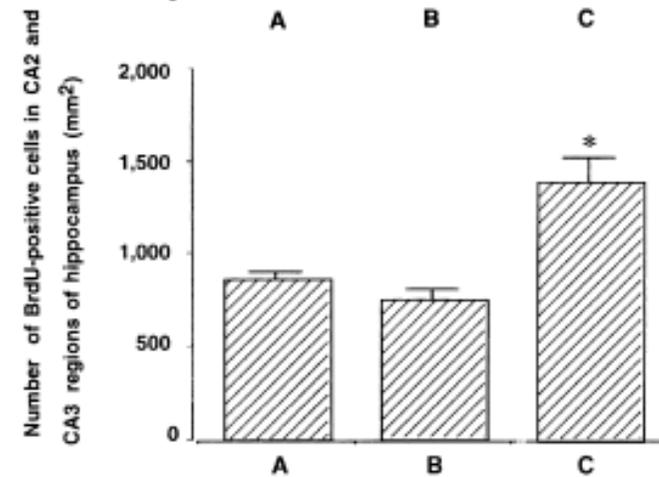
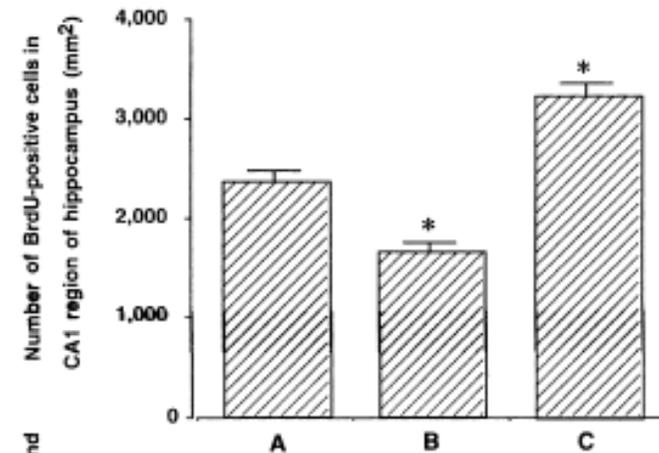
**RUMORE**

Ridotta neurogenesi



**MUSICA**

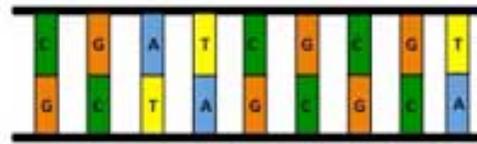
Aumentata neurogenesi



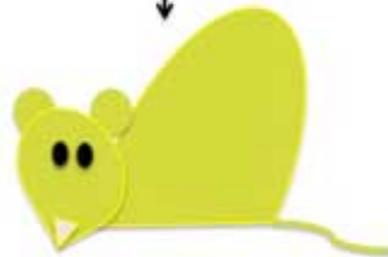
# Gene Aguti

AGOUTI GENE

Dieta materna povera di folati

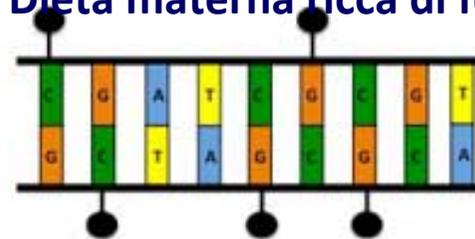


Unmethylated DNA



Yellow and obese mouse

Dieta materna ricca di folati



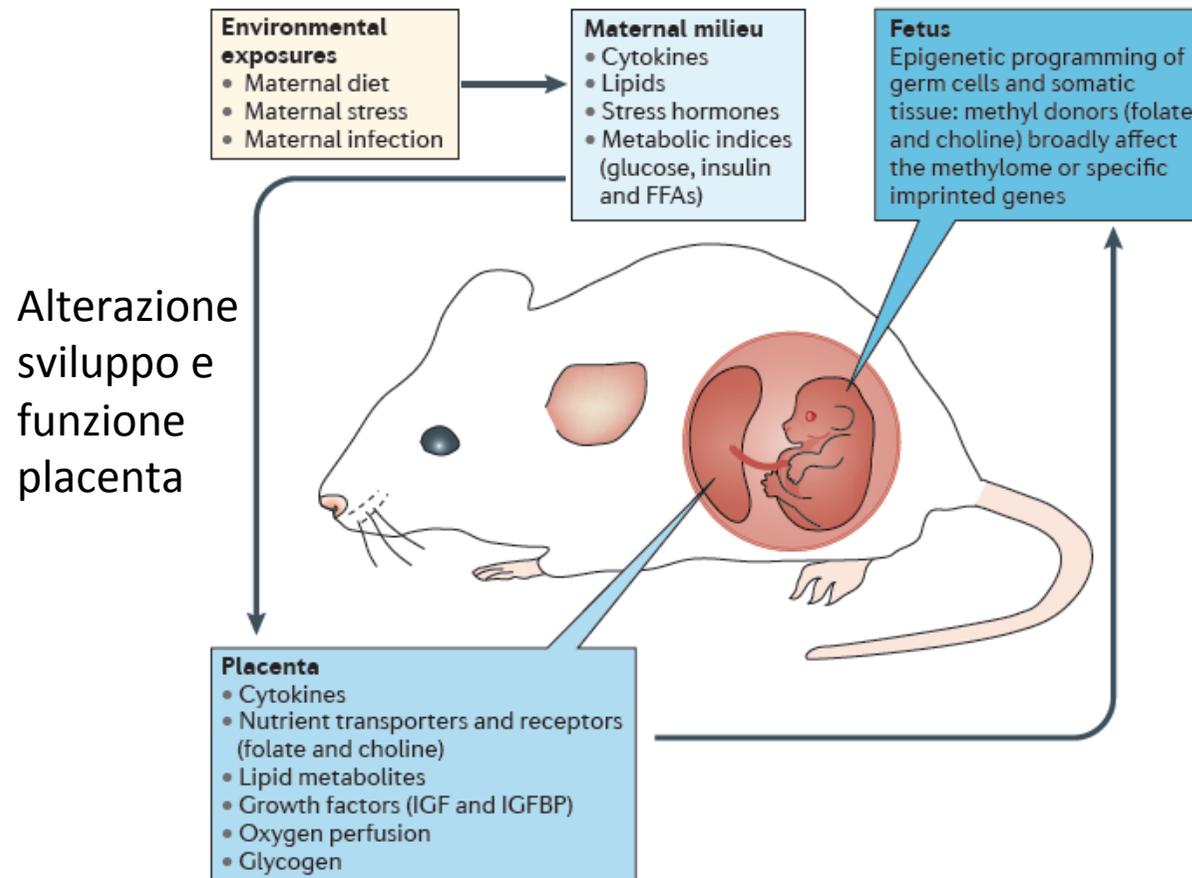
Methylated DNA (● Methyl group)



Thin and brown mouse

Le madri passano alle progenie la stessa sequenza del gene aguti,  
ma il pattern di metilazione cambiato  
ne oscura gli effetti deleteri

# Interazione tra ambiente materno, placenta e feto

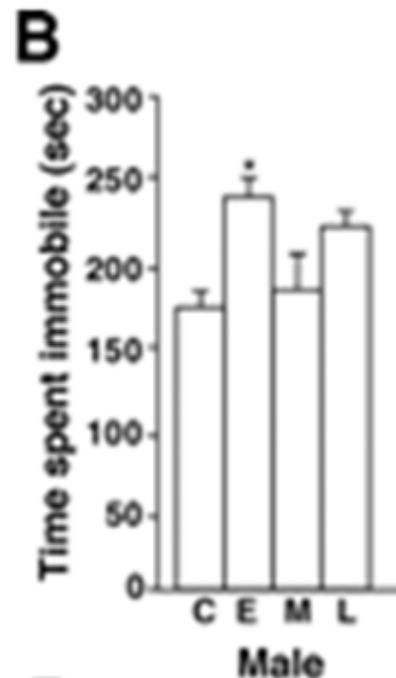
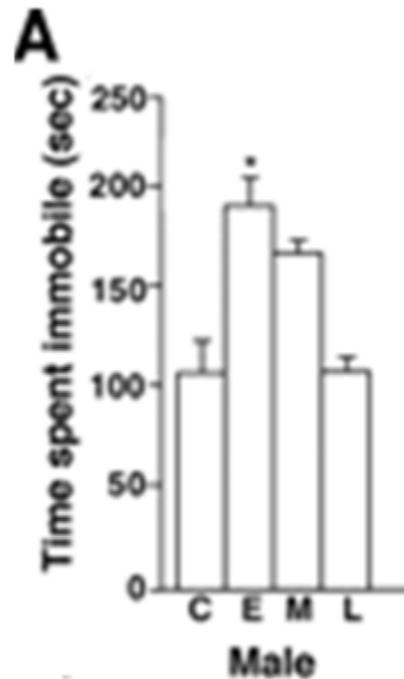


# Periodo sensibile allo stress materno: stadio iniziale gestazione

**Il feto nell'ultimo stadio della gravidanza è protetto dallo stress ambientale: la placenta inattiva una percentuale significativa di glucocorticoidi materni.**

# Periodo sensibile allo stress materno: stadio iniziale gestazione

Test 1: Topo sospeso per la coda    Test 2: nuoto forzato

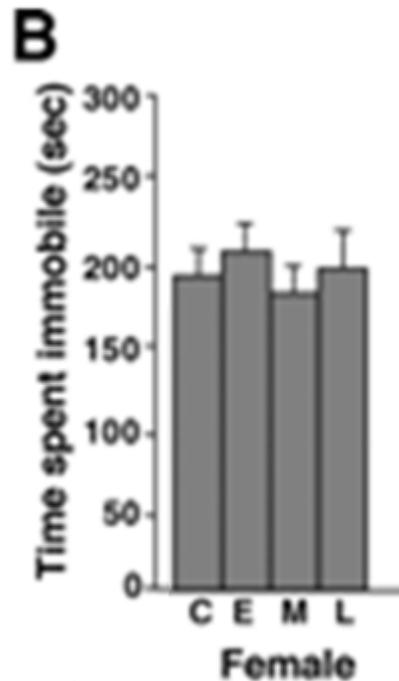
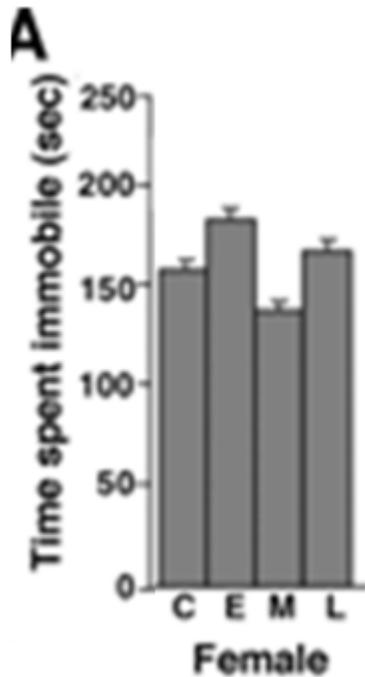


C=madri non stressate (CONTROLLI)  
E= stress stadio iniziale gestazione (1-7 giorni)  
M= stress stadio intermedio gestazione  
L= stress stadio finale gestazione

**Gruppo E : Aumentata immobilità in entrambe i test**

# Feto maschile più sensibile allo stress materno

Test 1: Topo sospeso per la coda      Test 2: nuoto forzato



C=madri non stressate (CONTROLLI)

E= stress stadio iniziale gestazione (1-7 giorni)

M= stress stadio intermedio gestazione

L= stress stadio finale gestazione

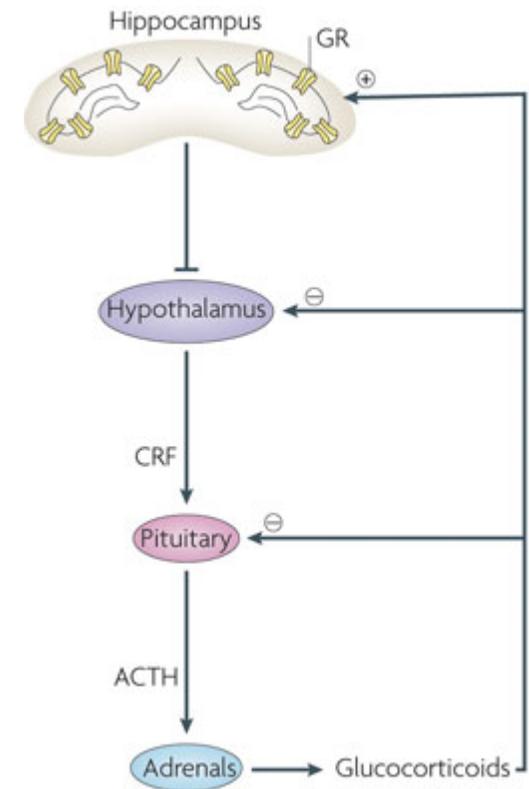
**Il tempo di immobilità delle femmine è lo stesso in tutti e 4 i gruppi.**

# Nella prole maschile di femmine stressate durante il primo stadio della gravidanza

- Aumentata produzione di cortisterone
- Ridotta espressione dei recettori dei glucocorticoidi ippocampali
- Alterata metilazione di CRF e GR



**stress prenatale implica un riprogrammazione geni implicati nello sviluppo del circuito neuronale dello stress**



# FENOTIPO DEMASCOLINIZZATO

I figli maschi di madre stressate durante la prima fase della gestazione assomigliano sia a livello comportamentale, fisiologico che del pattern di espressione genica alle femmine.

# FENOTIPO DEMASCOLINIZZATO

Barnes Maze:  
Test di apprendimento spaziale e mnemonico

Alterat



el cervello



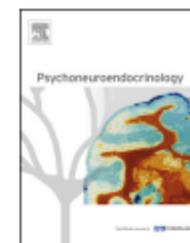
Adottano strategie femminili per risolvere il compito



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/psyneuen](http://www.elsevier.com/locate/psyneuen)



## Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia

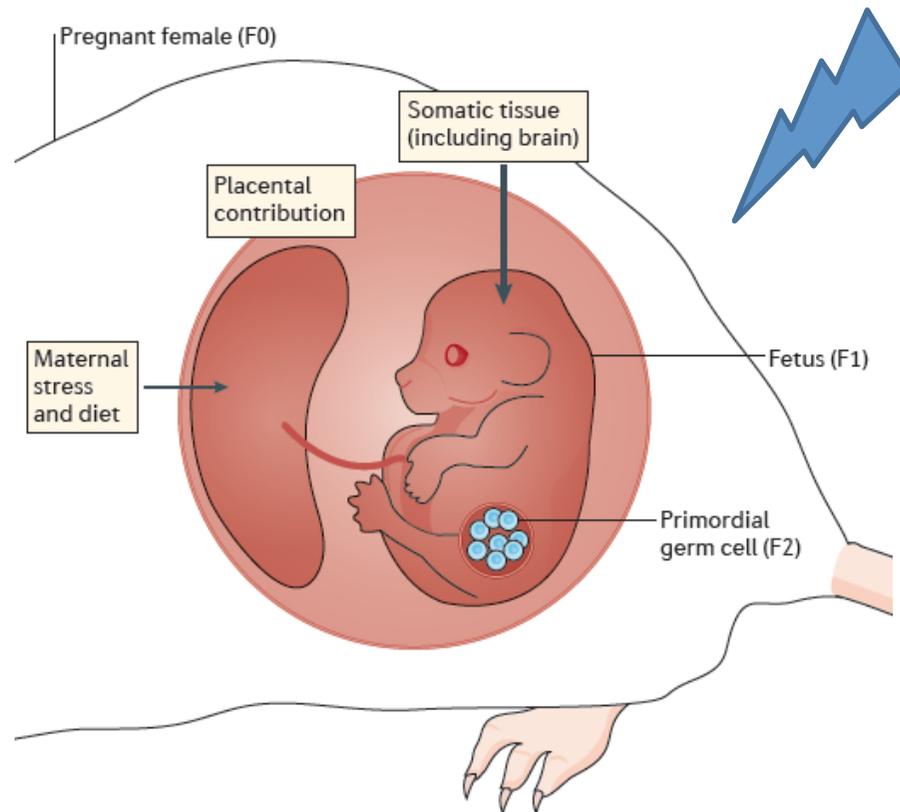
L. Moore<sup>a,b,1</sup>, M. Kyaw<sup>c,1</sup>, A. Vercammen<sup>a,b,d</sup>, R. Lenroot<sup>a,b,d</sup>, J. Kulkarni<sup>e</sup>,  
J. Curtis<sup>d,f</sup>, M. O'Donnell<sup>d,f</sup>, V.J. Carr<sup>a,d</sup>, C. Shannon Weickert<sup>a,b,d</sup>,  
T.W. Weickert<sup>a,b,d,\*</sup>

- la mascolinizzazione del cervello gioca un ruolo importante nello sviluppo di un cervello normale nei maschi
- punto di vulnerabilità alle perturbazioni dell'ambiente

# Epigenetica transgenerazionale

**quando un fenotipo indotto da un insulto ambientale (fenotipo epigenetico) è trasmesso alle generazioni successive in assenza di ri-esposizione a quel determinato fattore ambientale.**

# Epigenetica transgenerazionale



	F1	F2	F3	
Shows phenotype				
No phenotype				
Terminal somatic programming in utero				Insulto colpisce solo le cellule somatiche
Stable germline inheritance				Insulto colpisce sia le cellule somatiche che germinali
Stable germline inheritance				Insulto colpisce solo le cellule germinali

# Epigenetica transgenerazionale

## La paura è ereditata?

Nat Neurosci. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 1.

PMCID: PMC3923835

Published in final edited form as:

HHMIMSID: HHMIMS551020

[Nat Neurosci. 2014 Jan; 17\(1\): 89–96.](#)

Published online 2013 Dec 1. doi: [10.1038/nn.3594](https://doi.org/10.1038/nn.3594)

### **Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations**

[Brian G Dias](#)<sup>1,2</sup> and [Kerry J Ressler](#)<sup>1,2,3</sup>

- generazione F0: acetofenone +scossa elettrica per 10 giorni = paura dell'acetofone (condizionamento)
- generazione F1 (figli) e F2 (i nipoti) mostravano paura all'odore dell'acetofenone, anche se non erano stati condizionati!

# Epigenetica transgenerazionale

## La paura è ereditata?

rispetto agli animali che non erano stati condizionati, i topi a cui era stata indotta la paura avevano più recettori per l'acetofenone e un'attività cerebrale di risposta alla sostanza più marcata.

# Epigenetica transgenerazionale

*Nat Neurosci.* 2013 January ; 16(1): 42–47. doi:10.1038/nn.3280.

## Epigenetic Inheritance of a Cocaine Resistance Phenotype

Fair M. Vassoler<sup>1</sup>, Samantha L. White<sup>1</sup>, Heath D. Schmidt<sup>1</sup>, Ghazaleh Sadri-Vakili<sup>2,\*</sup>, and R. Christopher Pierce<sup>1,\*</sup>

ratti maschi figli di maschi sottoposti a somministrazione cronica di cocaina mostrano una ipofunzionalità del circuito della ricompensa. Questo fenotipo è stato associato con una modifica epigenetica (acetilazione di istone H3) nel promotore BDNF nello sperma dei padri e tale modifica è stata ritrovata nel cervello dei figli maschi

# Epigenetica transgenerazionale

## Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine

MVE Veenendaal,<sup>a</sup> RC Painter,<sup>b</sup> SR de Rooij,<sup>a</sup> PMM Bossuyt,<sup>a</sup> JAM van der Post,<sup>b</sup> PD Gluckman,<sup>c</sup> MA Hanson,<sup>d</sup> TJ Roseboom<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, <sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands <sup>c</sup> Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand

<sup>d</sup> Academic Unit of Human Development and Health, University of Southampton, Southampton, UK

*Correspondence:* Dr M Veenendaal, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, PO Box 22660, 1100 DD Amsterdam, the Netherlands. Email [m.v.veenendaal@amc.uva.nl](mailto:m.v.veenendaal@amc.uva.nl)

*Accepted 29 November 2012. Published Online 24 January 2013.*

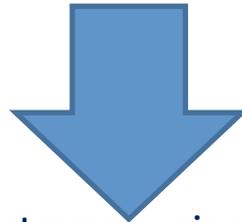


- Basso peso alla nascita
- Maggiore incidenza di malattie psichiatriche
- Accelerato declino cognitivo
- Diabete
- Obesità
- Problemi cardiovascolari

# Epigenetica transgenerazionale

## Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans

Bastiaan T. Heijmans<sup>a,1,2</sup>, Elmar W. Tobin<sup>a,2</sup>, Aryeh D. Stein<sup>b</sup>, Hein Putter<sup>c</sup>, Gerard J. Blauw<sup>d</sup>, Ezra S. Susser<sup>e,f</sup>, P. Eline Slagboom<sup>a</sup>, and L. H. Lumey<sup>e,1</sup>



i figli della fame presentavano, rispetto ai fratelli, una **differente metilazione del gene IGF2**: influenza la crescita e lo sviluppo prima della nascita

Differenze nella metilazione del gene sono state osservate solo in coloro le cui madri hanno sofferto la fame nel periodo periconcezionale ma non nei figli di madri che hanno sofferto la fame alla fine della gestazione, a dimostrazione che esiste un periodo critico particolarmente sensibile agli effetti ambientali!

# Plasticità neuronale



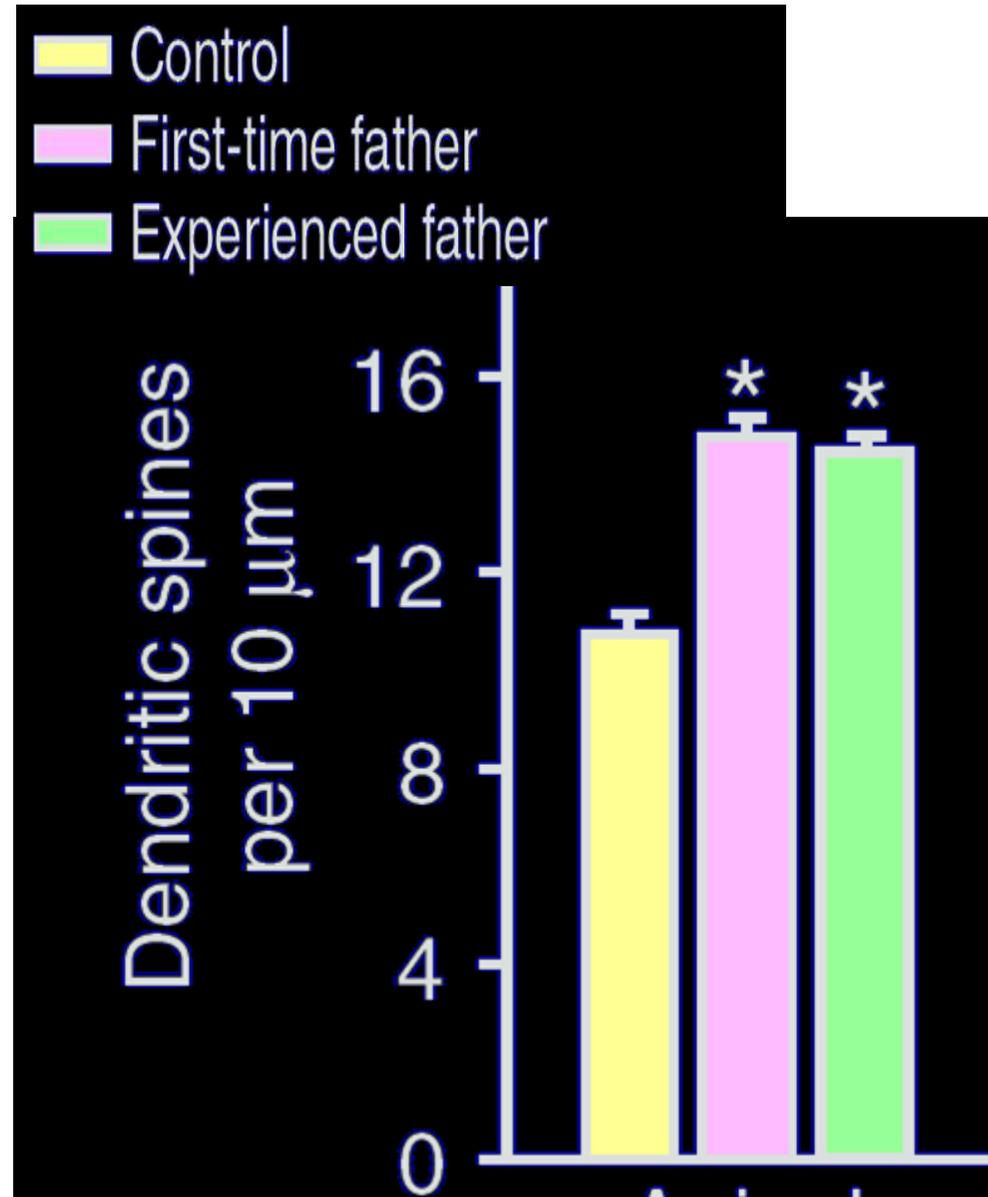
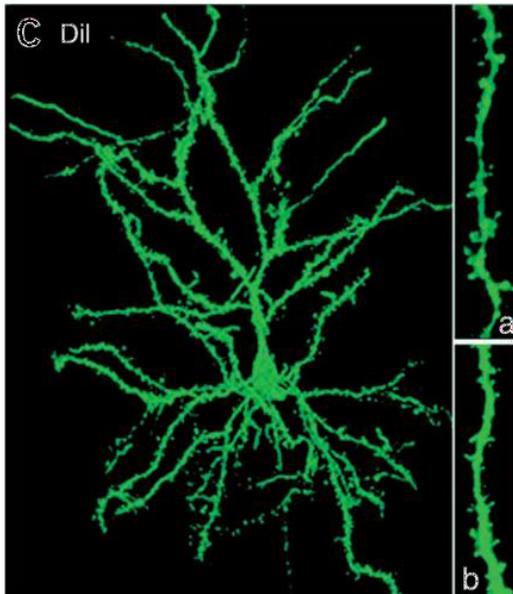
- Neurogenesi: produzione di nuovi neuroni
- Gemmazione: sviluppo di nuove connessioni tra i neuroni

# Fare il tassista cambia l'ippocampo

(PNAS 2000)



# Diventare padre cambia la corteccia frontale



# Effetto della musica sui livelli ipotalamici di BDNF in topi adulti

