

Maltrattamenti e abusi sui minori. Considerazioni ed evidenze scientifiche in chiave epigenetica

Xena Giada Pappalardo
ISN-CNR, Catania

LA FIRMA DELLA VIOLENZA INFANTILE È SUL DNA

Dietro i segni di un maltrattamento fisico, psicologico o sessuale, le ripercussioni più profonde sono nascoste nel genoma di un bambino, così come rivelano gli studi della ricerca attuale. Grazie al progresso delle tecniche di indagine molecolare, è migliorata sensibilmente la conoscenza degli effetti neurobiologici e neuropsicologici, a breve e a lungo termine, che scaturiscono a seguito di fenomeni di violenza. Inoltre, le indagini di neuroradiologia funzionale, hanno anche dimostrato che l'abuso infantile, soprattutto nel periodo precoce della vita e/o ripetuto nel tempo, può causare danni permanenti tra cui la comparsa negli anni di modifiche anatomo-funzionali riscontrate in corrispondenza di alcune specifiche aree cerebrali, quali la regione del corpo calloso, del cervelletto e dell'amigdala¹. Le conseguenze di un abuso spesso sono immediate e possono condizionare il resto della vita con danni permanenti, a causa di estese alterazioni riscontrate nell'attività di numerosi geni. In tal senso, le modifiche neurostrutturali possono ascrivere agli effetti che subisce il genoma contenuto nelle cellule del sistema nervoso centrale. Vi sono casi, tuttavia, in cui le vittime riescono a superare l'impatto del trauma infantile ripristinando gli equilibri fisici e psicologici che erano stati violati. Approfonditi studi hanno messo in evidenza, a questo proposito, che alcuni fattori protettivi sono in grado di ristabilire e correggere i segnali aberranti che il trauma ha fissato sopra il genoma, attraverso la confluenza di numerosi interventi di tipo riparativo, quali ad esempio quello

psicoterapeutico, assistenziale, familiare, scolastico, la partecipazione ad attività sportive e ludico-ricreative. In particolare, negli ultimi anni, si cerca di approfondire l'importanza dell'influenza reciproca tra geni e ambiente nello sviluppo dei disturbi causati dal maltrattamento infantile, ma anche il ruolo difensivo di determinate misure cautelative, che dall'ambiente esterno attivano nell'organismo specifici meccanismi molecolari di riparazione nella regolazione dei geni, in grado di ricostruire una propria identità positiva. Gli effetti di un trauma infantile corrispondono a eventi ambientali potenzialmente reversibili, noti come cambiamenti *epigenetici*, in grado cioè di alterare la struttura e le funzioni del genoma, lasciando invariata la sequenza del codice genetico, diversamente quindi da una mutazione ereditata in modo mendeliano o dai cambiamenti indotti dagli agenti mutageni. È stato dimostrato che le vittime degli abusi durante l'infanzia e l'adolescenza hanno minori aspettative di vita, a causa di una riduzione osservata nell'estremità telomeriche (le regioni terminali dei cromosomi eucariotici), che comporta un rischio sensibilmente più alto di mortalità per invecchiamento precoce, sviluppo di tumori e di svariati disturbi stress-correlati, tra i quali i disordini autoimmuni, gastrointestinali, metabolici e neuropsicologici^{2,3}. Talvolta, in mancanza di misure preventive efficaci, le tracce della violenza subita nell'infanzia rimangono impressa "nella memoria" del DNA, generando conseguenze che si manifestano più tardivamente nella vita. Dalla letteratura scientifica emerge pertanto che non bisogna limitare il problema diagnostico solo al bambino: l'adulto

maltrattato nell'infanzia presenta un rischio superiore di sviluppare numerosi disturbi neuropsichiatrici e comportamentali ⁴. I più comuni sono il disturbo post-traumatico da stress (DPTS) ^{5,6}, il disturbo antisociale della personalità ⁷ e in particolare nelle donne, con storie pregresse di abusi fisici e sessuali nell'infanzia ^{8,9}, sembra accompagnarsi anche il rischio di sviluppare una grave forma di depressione postpartum (nota come DPTS post natale).

I VOLTI DEL MALTRATTAMENTO INFANTILE: ASPETTI NORMATIVI, CLINICI ED ECONOMICI

Sulla questione della violenza minorile, il maggiore impegno da parte della ricerca clinica e l'accumulo di nuove evidenze neuro-scientifiche rientra tra i provvedimenti annunciati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'UNICEF nel promuovere una linea d'azione convergente su più fronti. Da un lato, volta a ridurre i fattori di rischio ambientali correlati agli abusi sui minori, dall'altro orientata verso l'acquisizione di soluzioni innovative trasferite dalle conoscenze scientifiche e tecnologiche più avanzate nell'ambito medico, legale e socio-assistenziale.

Da sempre infatti, il problema della violenza sui minori si ritrae come uno scenario composito e trasversale, che ha coinvolto numerosi ambiti, tra cui la classe medica, l'autorità giudiziaria, le istituzioni governative politiche, i servizi sociali territoriali, le associazioni e gli enti umanitari per la tutela e i diritti dei minori, la scuola e il corpo docente, ma solo di recente la comunità scientifica. I dati emersi dal rapporto dell'OMS 2013 ¹⁰ e dell'UNICEF 2014 ¹¹

denunciano l'espansione di un fenomeno "sommerso" da altre problematiche sociali, rimasto per lo più invisibile e impunito negli ultimi tempi, ma ingente a livello internazionale, al punto da rappresentare la più grave emergenza umanitaria degli ultimi decenni. È stato infatti dichiarato un incremento sconcertante di casi di abusi psicologici, fisici e sessuali contro i minori in 190 stati, compreso in l'Italia dove tuttavia, la questione del maltrattamento infantile non è una tematica nuova, ma solo caduta in disuso dall'attenzione pubblica e sociosanitaria.

A conferma del fatto che sia passato in secondo piano, lo attesta l'indagine condotta nel 2013 grazie alla collaborazione tra Fondazione Terre des Hommes e SBAM (Sportello Bambino Adolescente Maltrattato della Clinica) della clinica Mangiagalli di Milano ¹², che segnala notevoli falle nella capacità di risposta al fenomeno da parte della rete dei pediatri e dei medici di famiglia: *6 su 10 sospettano maltrattamenti a danno dei minori, ma 1 su 2 non li denuncia*. Dall'indagine scaturisce chiaramente il forte bisogno di formazione specifica dei medici e dei pediatri sul tema del maltrattamento, nonché il bisogno di strumenti necessari per orientarsi nelle procedure di segnalazione di questi casi.

Tra i vari professionisti infatti, il ruolo del pediatra riveste una posizione privilegiata nella lotta contro gli abusi minorili insieme agli insegnanti, perché come suggerisce l'*American Academy of Pediatrics (AAP)*, il pediatra di famiglia è la figura che entra più frequentemente in contatto oltre che con il bambino, con gli stessi genitori e quindi conoscendo l'ambiente e la famiglia in cui il minore vive, è incaricato di potere individuare precocemente i segni clinici di abuso ¹³. Va

Tabella I.

Tabella riassuntiva dei geni associati alle dinamiche patologiche del maltrattamento.

GENE	FUNZIONE	EFFETTO DEL MALTRATTAMENTO INFANTILE
BDNF	Fattore neurotrofico cerebrale	Disturbo bipolare, depressione maggiore, schizofrenia
FKBP5	immunofilina	Disturbo post-traumatico da stress (DPTS)
MAOA	Monoamina ossidasi A	Aggressività patologica
NR3C1	Recettore nucleare dei glucocorticoidi	Tendenze suicide, depressione
5-HTT	Trasportatore della serotonina	Disturbo antisociale della personalità, depressione
5-HTR2A	Recettore della serotonina del tipo 2°	Depressione, tendenza a uso di droghe, alcol
CRH	Ormone di rilascio della corticotropina	Depressione
COMT	Catecol-O-metiltrasferasi	Disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)

segnalato inoltre che per un medico, non riportare un caso di violenza su un minore, rappresenta un reato. Tale obbligo rientra nel generico dovere di referto previsto dall'art. 365 del codice penale che ha a oggetto la denuncia dei reati perseguibili di ufficio dei quali il medico sia venuto a conoscenza in ragione della assistenza sanitaria prestata.

In molti hanno affermato che occuparsi degli abusi sui minori non è soltanto una questione di salute pubblica, ma bensì rientra anche nelle opere di bilancio finanziario e della crescita socioeconomica di uno Stato, come sostiene il premio Nobel per l'economia James Heckman. Il pensiero di Heckman ¹⁴ non sarebbe difficile da applicare, ma lo stato attuale è tutt'altro che soddisfacente. Infatti, uno studio recentemente condotto dall'Università Bocconi su commissione di Terre des Hommes e Cismai ¹⁵, ha dimostrato che in Italia, i costi della violenza sull'infanzia e l'adolescenza hanno ricadute economiche considerevoli nella spesa pubblica, di circa *13 miliardi di euro ogni anno*. Una cifra che rivela la perdita di produttività del Paese a causa delle spese (dirette e indirette) per gli interventi di protezione, spesso non cautelari e anticipativi, quali i costi di ospedalizzazione, dei servizi sociali, delle spese per la giustizia minorile, della delinquenza giovanile e della criminalità, delle strutture e delle prestazioni residenziali, della cura della salute mentale, dell'educazione speciale, per la cura della salute degli adulti.

IL FENOMENO DEL MALTRATTAMENTO IN CHIAVE NEURO-EPIGENETICA

Su raccomandazione dell'OMS, "dato che gli effetti dello stress iniziano già durante l'infanzia e si acuiscono nell'età adulta, i programmi di miglioramento delle condizioni di vita dovrebbero essere rivolti soprattutto ai bambini nelle prime fasi dello sviluppo". Tra i provvedimenti intrapresi a favore delle giovani generazioni, in qualità di vero bene del futuro, nuove e inedite piste di studio e di intervento sono proposte dall'epigenetica, definita la scienza di frontiera, indirizzata ad analizzare i cambiamenti contenuti sopra o fuori la sequenza del DNA (dal greco "epi"), senza tuttavia modificare l'informazione contenuta, ossia senza alterare la sequenza genetica. In altre parole, l'epigenetica è lo studio dei fenomeni ereditari in cui

il fenotipo, ovvero la manifestazione di tutte le caratteristiche osservabili morfologiche e funzionali di un organismo, è determinato non tanto dal genotipo ereditato in sé, quanto più dal comportamento funzionale della sequenza genomica con l'ambiente. Il comportamento dei geni è strettamente correlato alle influenze ambientali, quali lo stile di vita o il regime alimentare, ma soprattutto agli effetti generati dalle esperienze sperimentate fin dai primi anni di vita, che possono influire direttamente o indirettamente sullo stato di salute ¹⁶.

I meccanismi epigenetici comprendono una serie di modifiche biochimiche, tra cui la metilazione del DNA, che fungono da interruttori molecolari dello stato On/Off di attività di un gene, rispondendo in maniera dinamica alle specifiche esigenze cellulari. Infatti, è noto che le cellule di un organismo, pur avendo lo stesso patrimonio genetico, esprimono una varietà di forme e di funzioni diverse grazie all'esistenza dei meccanismi epigenetici che consentono l'attivazione di alcuni geni specifici della linea tissutale. Per spiegare come interazioni differenti tra il genoma e i fattori ambientali producono effetti diversi, recenti studi hanno analizzato il DNA dei gemelli monozigoti, i quali pur essendo indistinguibili sotto il profilo genetico, sono discordanti a livello epigenetico, ossia presentano un elevato tasso di variabilità correlato all'invecchiamento e allo sviluppo di malattie invalidanti ¹⁷.

Pertanto, la consapevolezza da cui nasce l'idea che non siamo predestinati da una mutazione, si fonda sull'esistenza dei fenomeni epigenetici, garanti della differenziazione tessuto-specifica e della variabilità individuale. Dallo studio del genoma si è passati a svelare i meccanismi dell'epigenoma, definita come la sinfonia che è racchiusa all'interno di ogni singola cellula di un individuo, immaginando le modifiche epigenetiche come dei musicisti capace di leggere, interpretare ed eseguire il medesimo brano musicale (ossia la sequenza genetica) infinite volte in maniera differente, a seconda delle condizioni ambientali ¹⁸. Di conseguenza, l'impatto devastante del trauma infantile incrina e deforma gli equilibri epigenetici della "musicalità della mente" ¹⁹.

Negli ultimi anni sono stati caratterizzati alcuni geni chiave del sistema nervoso e dell'asse neuroendocri-

no (mostrati in tabella), che risentono maggiormente degli effetti causati dal maltrattamento infantile, evidenziando differenze significative a livello epigenetico analizzate nel profilo di metilazione del DNA ²⁰⁻²². Lo stress di un abuso fisico, sessuale e/o psicologico può infatti modificare anche in maniera permanente la loro espressione, determinando il rischio di sviluppo nell'età adulta di tratti psicologici e comportamentali alterati. Un recente lavoro di Mehta et al. ²³ ha dimostrato su larga scala, attraverso l'analisi dei microarray, che gli adulti con il DPTS a seguito di fenomeni di abusi nell'infanzia presentano variazioni sul genoma distinte e quindi specifiche del maltrattamento, da quelle riportate dai profili di espressione genica di adulti che sviluppano il DPTS per altre cause.

EPIGENETICA PERINATALE DEL TRAUMA

L'aspetto più rivoluzionario delle scoperte epigenetiche risiede tuttavia, nella natura dinamica e potenzialmente reversibile dei segnali. In tal senso, la caratteristica della reversibilità ha consentito di individuare incoraggianti prospettive terapeutiche, grazie alla progettazione di una classe di composti attivi epigeneticamente, molti dei quali sono impiegati nelle strategie antineoplastiche ²⁴ e altri ancora sono in avanzata fase di studio per la cura di patologie umane complesse, tra cui i disturbi neuropsichiatrici ²⁵. Non in ultimo, è stato visto che i processi epigenetici in alcuni casi possono mantenersi stabilmente ed essere ereditabili meioticamente, passando da una generazione all'altra con una trasmissione cioè non mendeliana. La vera svolta è stato comprendere che sono ereditabili non solo i caratteri genetici ma anche quelli espressivi, dimostrando inoltre che gli effetti dell'ambiente esterno possono plasmare il genoma del nascituro durante l'embriogenesi. Possiamo quindi immaginare il DNA come un'antenna in grado di recepire gli stimoli e le interferenze del mondo circostante, per innescare una corretta via di segnalazione genica all'interno della cellula. Questo spiegherebbe perché eventi particolarmente stressanti "desintonizzano" i segnali epigenetici che regolano le funzioni dell'intero assetto genomico, generando invece dei segnali di disturbo che possono passare anche alla prole. Lo confermano anche i risultati ot-

tenuti dalla professoressa Rachel Yehuda, sugli effetti transgenerazionali del trauma su un campione di donne incinte presenti durante gli attentati terroristici dell'11 settembre 2001, che avevano sviluppato il disturbo post traumatico da stress (DPTS) dopo il crollo delle torri gemelle ²⁶. Lo studio condotto in un follow-up a 7 mesi dal parto, ha riscontrato nei nascituri livelli di cortisolo notevolmente più ridotti rispetto a bambini nati da madri non colpite dal DPTS, dimostrando la possibilità di una trasmissione in utero (epigenetica perinatale) degli effetti persistenti del trauma correlati alla regolazione dell'ormone dello stress. Similmente, gli effetti dell'esposizione materna allo stress possono essere causati dalla violenza domestica subita durante la gravidanza, che ha influenze negative non soltanto sul benessere della donna ma soprattutto sul bambino, a carico del quale si verificano i danni peggiori, trovandosi in una fase iniziale dello sviluppo molto più reattiva e vulnerabile agli scompensi ambientali ²⁷.

LE BASI EPIGENETICHE DEL CICLO INTERGENERAZIONALE DELLA VIOLENZA

Esiste infatti una discreta percentuale di discontinuità intergenerazionale nell'esperienza del maltrattamento sui minori, la cosiddetta teoria del "ciclo della violenza" ²⁸. Infatti, la reiterazione della violenza subita o assistita durante l'infanzia e l'adolescenza può predisporre all'insorgenza di disturbi psicosociali nell'età adulta, ma anche a innescare il circolo vizioso della perpetuazione generazionale della violenza nelle relazioni intime o nei confronti di altri minori. Alla luce delle conoscenze epigenetiche, il modello dell'andamento ciclico della violenza è stato soggetto a revisioni più critiche ²⁹. D'altronde, lo sviluppo di atteggiamenti lesivi e patologici non è un assioma, ma dipende dalla sommatoria di numerosi fattori (o traiettorie epigenetiche) che possono agire e influenzare il comportamento di un adulto. Il rischio di assumere comportamenti devianti e tendenze pericolose dipende infatti da numerosi fattori che orbitano attorno al contesto di crescita del minore dopo l'abuso. Le avanguardie epigenetiche potrebbero consentire un nuovo modello di investigazione tramite l'analisi del profilo di metilazione del DNA per individuare i marcatori associati ai segni della

violenza, il tipo di maltrattamento subito, il grado di severità delle alterazioni presenti, l'intensità del danno e inoltre, prevedere la capacità di risposta (la resilienza) al trauma e le possibilità pertinenti di intervento (psicoterapeutico, farmacologico). Il modello che gli studiosi suggeriscono, sebbene ancora da approfondire, si presta a diventare una strategia di supporto per limitare i casi di reiterazione della violenza che sfociano nell'età adulta.

LA SCIENZA A TUTELA DEI MINORI NELLA LOTTA CONTRO GLI ABUSI

La presenza di differenze significative nel pattern di espressione di alcuni geni associati alla violenza infantile permetterà di fare dell'epigenetica uno strumento di prevenzione nonché di cura per i disturbi neuropsichiatrici infantili e dell'adulto. Il riconoscimento di varianti epigenetiche specifiche consentirebbe nell'immediato futuro di attuare nuove strategie preventive, sociali e terapeutiche (anticipazione diagnostica, scelta di un trattamento psicoterapeutico specifico, terapia farmacologica mirata), con conseguente riduzione di casi di violenza sui minori. Nell'Istituto di Scienze neurologiche (ISN) del CNR di Catania, diretto dal dott. Sebastiano Cavallaro, è stata intrapresa una linea di ricerca interamente dedicata alle malattie neuropediatrie e con essa, a fare da apripista, un progetto pilota dal titolo "Maltrattamenti e abusi sui minori: aspetti clinici e correlazioni genetiche ed epigenetiche", di cui il dott. Enrico Parano, ricercatore dell'ISN-CNR, è il responsabile scientifico. L'attività del progetto risulta pertanto in sintonia con le strategie proposte dalle politiche di contrasto dell'abuso minorile, avendo come obiettivo principale quello di identificare nel profilo del DNA delle vittime di traumi infantili, le alterazioni caratteristiche e potenzialmente riconducibili alla firma della violenza subita.

Inoltre, il progetto in questione, oltre che di interesse scientifico, è stato anche ritenuto di particolare interesse istituzionale e per tale motivo, il Direttore dell'ISN, dott. S. Cavallaro, il dott. E. Parano e la dott.ssa X. Pappalardo, sono stati recentemente invitati a esporlo al Senato della Repubblica, innanzi ai rappresentanti delle Commissioni Igiene e Sanità e alla Commissione Bicamerale per l'infanzia e l'adolescenza.

Bibliografia

- Hart H, Rubia K. *Neuroimaging of child abuse: a critical review*. Front Hum Neurosci 2012;6:52.
- Tyrka AR, Price LH, Kao HT. *Childhood Maltreatment and Telomere Shortening: Preliminary Support for an Effect of Early Stress on Cellular Aging*. Biological Psychiatry 2010;67:531-4.
- Yang Bao-Zhu, Huiping Z, Wenjing G, et al. *Child Abuse and Epigenetic Mechanisms of Disease Risk*. Am J Prev Med 2013;44:101-7.
- Pietrek C, Elbert T, Weierstall R, et al. *Childhood adversities in relation to psychiatric disorders*. Psychiatry Research 2013;206:103-10.
- Raabe FJ, Spengler D. *Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression*. Front Psychiatry 2013;4:80.
- Catani C, Sossalla IM. *Child abuse predicts adult PTSD symptoms among individuals diagnosed with intellectual disabilities*. Front Psychol 2015;6:1600.
- Kolla NJ, Malcolm C, Attard S, et al. *Childhood maltreatment and aggressive behaviour in violent offenders with psychopathy*. Can J Psychiatry 2013;58:487-94.
- Wosu AC, et al. *History of childhood sexual abuse and risk of prenatal and postpartum depression or depressive symptoms: an epidemiologic review*. Arch Womens Ment Health 2015;18:659-71.
- Kennedy SC, Tripodi SJ. *Childhood Abuse and Postpartum Psychosis: Is There a Link?* J Wom Soc Work 2015;30:96-105.
- Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS (WHO). *Rapporto europeo sulla prevenzione del maltrattamento infantile, anno 2013*. Available from: http://www.csbonlus.org/fileadmin/user_upload/ALLEGATI/Abuso/Executive_Summary_IT.pdf
- UNICEF. *Analisi statistica della violenza contro i bambini – Hidden in plain sight, 2014*. Available from: http://files.unicef.org/publications/files/Hidden_in_plain_sight_statistical_analysis_EN_3_Sept_2014.pdf
- Terre des Hommes e SBAM Sportello Bambino Adolescente Maltrattato, prima indagine sui maltrattamenti a danno dei minori, 2013 Available from: http://www.indifesa.org/wp-content/uploads/2013/03/dossier-indagine-medici-pediatri-TDH_SBAM.pdf.
- Flaherty EG, Stirling J. *The Pediatrician's Role in Child Maltreatment Prevention*. AAP 2010;126:833-41.
- Heckman JJ. *Policies to foster human capital*. Research in Economics 2000;54:3-56.
- Terre des Hommes-Università L. Bocconi – CISMAL. *Studio nazionale "Tagliare sui Bambini è davvero un risparmio?", 2013*. Available from: <http://terredeshommes.it/comunicati/i-maltrattamenti-sui-bambini-costano-13-miliardi-di-euro-ogni-anno/>.
- Maccari S, Krugers HJ, Morley-Fletcher S, et al. *The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations*. J Neuroendocrinol 2014;26:707-23.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. *Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins*. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:10604-9.
- Smith K. *Epigenome: The symphony in your cells*, 2015. Available from: <http://www.nature.com/news/epigenome-the-symphony-in-your-cells-1.16955>
- Brigati C, Saccuman MC, Banelli B, et al. *Toward an epigenetic view of our musical mind*. Front Genet 2012;2:111.
- Bick J, Naumova O, Hunter S, et al. *Childhood adversity and DNA methylation of genes involved in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and immune system: whole-genome and candidate-gene associations*. Dev Psychopathol 2012;24:1417-25.
- Romens SE, McDonald J, Svaren J, et al. *Associations between early life stress and gene methylation in children*. Child Development 2015;86:303-9.
- Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, et al. *Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA*. BMC Medical Genomics 2014;7:13

- Mehta D, Klengel T, Conneely KN, et al. *Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder*. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:8302-7.
- Rodríguez-Paredes M, Esteller M. *Cancer epigenetics reaches mainstream oncology*. Nat Med 2011;17:330-9.
- Szyf M. *Prospects for the development of epigenetic drugs for CNS conditions*. Nat Rev Drug Discov 2015;14:461-74.
- Yehuda R, Engel SM, Brand SR, et al. *Transgenerational Effects of Post traumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4115-8.
- Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB, et al. *Epigenetics across the human lifespan*. Front Cell Dev Biol 2014;2:49.
- Cuadra L, Jaffe AE, Thomas R, et al. *Child maltreatment and adult criminal behavior: Does criminal thinking explain the association?* Child Abuse Negl 2014;38:1399-408.
- Harper LV. *Epigenetic inheritance and the intergenerational transfer of experience*. Psychol Bull 2005;131:340-60.