

EPIGENETICA DELLA VIOLENZA SULLE DONNE: LO STUDIO PILOTA



Logo del Progetto EpiWE

Simona Gaudi¹, Paolo Bailo², Giusy Barbara³, Paola Bertuccio⁴, Silvia Tabano⁵ e Andrea Piccinini⁶

¹Dipartimento di Ambiente e Salute, ISS

²Sezione di Medicina Legale, Facoltà di Legge, Università di Camerino (MC)

³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

⁴Dipartimento di Salute Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi di Pavia

⁵Genetica Medica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

⁶Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

RIASSUNTO - La violenza contro le donne è un problema rilevante di salute pubblica globale e una violazione dei diritti umani. Le conseguenze sulla salute della donna sono di natura fisica, sessuale e psicologica con costi economici e sociali molto elevati. Tra i disturbi psichiatrici quello da stress post traumatico è il più prevalente e non esistono protocolli terapeutici mirati ed efficaci. Gli effetti della violenza si manifestano anche a livello epigenetico con conseguente modificazione dell'espressione dei geni. Lo studio pilota EpiWE ha identificato alcune modificazioni epigenetiche sul genoma che si manifestano in seguito alla violenza subita. Identificare le cicatrici molecolari potrebbe indicare l'approccio corretto (nell'ottica della medicina di precisione) per indagare e predisporre interventi di prevenzione per contrastare l'insorgenza del disordine da stress post traumatico, di patologie stress-correlate e di altre patologie croniche.

Parole chiave: violenza contro le donne; disturbo da stress post traumatico; epigenetica

SUMMARY (*Epigenetics of violence against women: the pilot study*) - Violence against women is a major global public health problem and a violation of human rights. The consequences for women's health are physical, sexual and psychological with very high economic and social costs. Among psychiatric disorders, post-traumatic stress is the most prevalent and there are no targeted and effective therapeutic protocols for treatment. The effects of violence are also present at the epigenetic level with consequent modification of gene expression. The EpiWE pilot study identified some epigenetic changes in the genome that occur as a result of the violence. Identifying molecular scars could reveal the correct approach (from the point of view of precision medicine) to investigate and arrange prevention interventions to counteract the onset of post traumatic stress disorder, stress-related disorders and other chronic diseases.

Key words: violence against women; post traumatic stress disorder; epigenetics

simona.gaudi@iss.it

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce nella violenza di genere un grave problema di salute pubblica e uno dei principali fattori di rischio per morbilità e morte prematura per donne e ragazze in tutto il mondo (1).

Il fenomeno della violenza contro le donne persiste, anche nel nostro Paese, in modo grave e diffuso in tutti gli strati sociali. Numerosi studi evidenziano come la vittima di violenza - fisica, sessuale o psicologica - presenti nel corso della vita maggiori e più frequenti problemi di salute rispetto a una donna non

vittima di violenza. Le conseguenze sanitarie della violenza di genere possono essere immediate e dirette (lesioni fisiche), o indirette, a medio o lungo termine (malattie croniche, disturbi psichiatrici) e più difficilmente correlabili direttamente alla violenza subita.

La maggior parte degli studi epidemiologici sulla violenza di genere sono focalizzati sugli effetti a breve termine, mentre gli effetti a lungo termine sono trascurati o marginalmente inclusi, anche se le conseguenze possono essere gravi e complesse. Tra gli effetti gravi possiamo includere la presenza di sintomi ►

depressivi e/o ansiosi, l'abuso di alcool o sostanze, i disturbi alimentari e/o del sonno e il disturbo da stress post traumatico (PTSD).

Lo sviluppo di PTSD è il risultato di una combinazione di fattori neurobiologici e genetico/genomici scatenati dall'evento-traumatico-violenza, che possono produrre conseguenze sull'organismo anche a lungo termine. Il PTSD è una patologia multigenica e multifattoriale dall'architettura genetica complessa e largamente sconosciuta, per la quale (oltre a interventi di tipo psicologico) non esistono protocolli terapeutici mirati ed efficaci. Il PTSD presenta sintomi caratteristici quali una grave forma di ansia, le allucinazioni, gli incubi, l'irritabilità o la rabbia e la propensione a evitare le situazioni correlate al trauma subito (2). Le evidenze scientifiche degli ultimi decenni hanno dimostrato come i fattori ambientali siano in grado di alterare la struttura e la funzionalità del nostro genoma (3).

La correlazione tra il PTSD e le modificazioni epigenetiche è stata studiata in molte categorie di pazienti, a partire dai veterani di guerra, i bambini abusati e i sopravvissuti all'olocausto. Le esperienze traumatiche, e tra queste la violenza di genere, sembrano poter regolare e influenzare l'espressione dei geni attraverso le modificazioni epigenetiche che avvengono sul

DNA senza alterarne la sequenza. Studiare il genoma e identificare marker epigenetici rappresenta un approccio innovativo per comprendere gli effetti della violenza sulla salute psico-fisica delle donne.

Lo studio EpiWE

Lo studio pilota **Epigenetica per le donne - Epigenetics for WomEn (EpiWE)** si prefigge di studiare i marcatori epigenetici in specifici geni associati al PTSD monitorando, nel tempo, la sua evoluzione e il suo eventuale sviluppo nelle donne vittime di violenza sia in ambito relazionale che sessuale. Riuscire a identificare sul DNA delle donne quelle cicatrici imputabili all'esposizione alla violenza e riconducibili alla diagnosi di PTSD o di patologie stress-correlate, potrebbe aiutare a identificare protocolli innovativi per la messa in atto di una prevenzione nell'ottica di una medicina di precisione (4).

Lo studio epigenetico è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il 13 luglio 2015 e dal Comitato Etico Milano Area B il 18 maggio 2016 e autorizzato dalla Fondazione con Determinazione n. 1025 del 24 maggio 2016, ed è oggetto dell'Accordo formalizzato tra ISS, Università degli Studi di Milano e Fondazione Cà Granda Policlinico (BB92 2021-2024).

Unità operative e loro apporto allo studio pilota Epigenetica per le donne - Epigenetics for WomEn (EpiWE)

L'Istituto Superiore di Sanità è l'ente promotore dello studio pilota EpiWE (*responsabile scientifico S. Gaudi*).

Il **Centro Soccorso Violenza Sessuale e Domestica (SVSeD) della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano** (G. Barbara) assiste le vittime di violenza sessuale e domestica e somministra i moduli di consenso allo studio, i questionari ed effettua i prelievi ematici.

Il SVSeD offre un percorso rapido dedicato alle donne e prevede la presenza di più professionisti quali ginecologhe, medici legali, infermiere, ostetriche, psicologhe, assistenti sociali e avvocati che lavorano in modo concertato per assicurare alla donna un supporto multidisciplinare.

Il **Dipartimento di Fisiopatologia Medico-chirurgica e dei Trapianti dell'Università degli Studi di Milano e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano** (M. Miozzo S. Tabano) conducono le analisi epigenetiche.

Il **Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università degli Studi di Milano** (A. Piccinini) analizza gli aspetti medico-legali connessi alla violenza sessuale e al maltrattamento e allestisce la biobanca dei campioni.

Il **Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano** (C. La Vecchia) e il **Dipartimento di Salute Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi di Pavia** (P. Bertuccio) conducono le analisi statistiche dei risultati ottenuti.

La biobanca

EpiWE ha, e prevede al suo interno, la prima biobanca dedicata alla collezione di campioni di sangue e/o di saliva delle donne sopravvissute alla violenza; tutti i campioni biologici sono corredati dalle informazioni contenute nei questionari. Questa biobanca rappresenta il passo fondamentale per lo studio presente e futuro in quanto ci consente di identificare e valutare non solo i marker molecolari associati agli effetti sulla salute a breve tempo, ma soprattutto quelli a lungo termine.

Nel 2020 è stato condotto lo studio epigenetico su 62 donne esposte alla violenza, di cui 49 avevano subito violenza domestica e 13 violenza sessuale.

La violenza domestica è caratterizzata da maltrattamenti ripetuti che comprendono aggressioni fisiche, coercizione sessuale, abuso psicologico e controllo sulla persona da parte di un partner o ex-partner intimo, con conseguenze gravi sulla salute fisica e psicologica.

La violenza sessuale riguarda qualsiasi atto sessuale, o qualsiasi tentativo di ottenere un atto sessuale, o altro atto diretto contro la sessualità di una persona, usando coercizione, compiuto da persona estranea alla vittima: la pandemia da SARS-CoV-2 ha impedito che il numero delle pazienti arruolate nello studio fosse sufficientemente elevato per l'analisi dell'epigenoma (le modificazioni epigenetiche dell'intero genoma). Per lo studio è stato selezionato un pannello di 10 geni* ADCYAP1, BDNF, CRHR1, DRD2, FKBP5, IGF2, LSD1, NR3C1, PRTFDC1, SLC6A4 noti per essere correlati al trauma e allo stress.

Le 62 donne, di età compresa tra i 18-65 anni, hanno firmato il consenso informato e donato il loro sangue per le analisi epigenetiche. Il sangue venoso, essendo il tessuto più accessibile, rappresenta un importante substrato per studiare la regolazione epigenetica. Il gruppo di controllo costituito da 50 donne è stato estratto con criterio randomizzato tra le pazienti del medesimo pronto soccorso con diagnosi di trauma lieve non ascrivibile a violenza.



Considerazioni

I dati dello studio pilota EpiWE hanno evidenziato l'iper-metilazione dei geni BDNF, DRD2 e IGF2. Tali risultati preliminari, sono promettenti in quanto mettono in luce la presenza di marker epigenetici in geni che sono correlati tra loro e che rivestono il ruolo di mediatori della plasticità cerebrale (5).

Il gene BDNF codifica per una molecola importante per il funzionamento delle cellule nervose ed è uno dei maggiori regolatori della trasmissione sinaptica e della neuroplasticità, già coinvolto nella risposta allo stress, nell'apprendimento e nella memoria (6).

Il gene DRD2 codifica per una proteina importante per la formazione della memoria e per la plasticità neuronale ed è stata associata nei veterani a severe comorbidità in chi soffriva di PTSD (7).

Il gene IGF2 codifica per il fattore 2 di crescita insulinico considerato un gene importantissimo per lo sviluppo fetale e per la placenta, regolato da *imprinting* genomico (8). ▶

(*) Acronimi dei geni analizzati: ADCYAP1 (adenylate cyclase activating polypeptide 1, polipeptide 1 attivatore dell'adenilato ciclasi); BDNF (brain derived neurotrophic factor, fattore neurotrofico di derivazione cerebrale); CRHR1 (corticotropin releasing hormone receptor 1, recettore 1 dell'ormone di rilascio della corticotropina); DRD2 (dopamine receptor D2 - recettore D2 della dopamina); FKBP5 (FKBP prolyl isomerase 5, propil isomerasi 5 di FKBP); IGF2 (insulin like growth factor 2 - fattore di crescita 2 simile all'insulina); LSD1 (lysine specific demethylase 1, demetilasi 1 specifica per la lisina); NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 - recettore nucleare 1 della superfamiglia3); PRTFDC1 (phosphoribosyl transferase domain containing 1 - dominio 1 della fosforibosil transferasi); SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4 - trasportatore 4 dei soluti della famiglia 6).

Analizzando i risultati nel loro insieme si può affermare che l'espressione (iper o ipo) del gene BDNF è cruciale per la risposta allo stimolo dell'IGF2 e che esiste contemporaneamente anche un legame funzionale tra BDNF e DRD2. Questi 3 geni ipermetilati BDNF, DRD2 e IGF2, funzionalmente correlati durante l'apprendimento e la memoria, potrebbero rappresentare la risposta al trauma e quindi l'inizio dello sviluppo del PTSD o di patologie stress-correlate.

Intercettare i primi marcatori epigenetici potrebbe essere utile per la messa in atto di strategie di prevenzione anche per evitare gli eventuali effetti a lungo termine (9, 10). L'identificazione di questi marcatori epigenetici e l'approfondimento del loro ruolo potrebbe fare emergere la correlazione con *pathway* ancora non ben identificati e che potrebbero essere riconducibili alla suscettibilità verso altre patologie non trasmissibili.

Evidenze scientifiche mostrano che la violenza domestica, inducendo uno stress cronico nelle vittime, potrebbe risultare nello sviluppo di tumori non solo durante il periodo di stress, ma anche negli anni a seguire (12). Le informazioni epigenetiche in associazione con la valutazione psicologica potrebbero offrire un nuovo strumento per protocolli terapeutici innovativi basati sulla medicina di precisione.

Lo studio epigenetico applicato ai casi di violenza sessuale e domestica, insieme alle cure standard, potrà quindi perfezionare la gestione di ogni singolo caso con una valutazione più ampia e obiettiva delle cic-



trici lasciate dall'evento violento. A lungo termine, questo approccio consentirebbe di ottimizzare il trattamento, migliorare la qualità della vita delle vittime e, non ultimo, fornendo una più obiettiva caratterizzazione del danno, consentirebbe di dare prospettive medico-legali migliori.

Conclusioni e prospettive future

In futuro, lasciandoci alle spalle le problematiche dovute alla pandemia da SARS-CoV-2, lo studio pilota EpiWE potrebbe ritornare all'ipotesi iniziale di studio multicentrico, che preveda l'arruolamento e l'analisi epigenetica di un maggior numero di donne che hanno subito violenza.

Le maggiori dimensioni del campione potrebbero consentire di stabilire associazioni tra il profilo epigenetico di tutto l'epigenoma e lo stato di salute o malattia che potrebbe essere associato alle condizioni cliniche complesse ed essere predittivo per gli effetti a lungo termine. Riuscire a identificare i meccanismi molecolari che sono alla base dell'insorgenza del PTSD, nel contesto della violenza contro le donne, potrebbe mettere in luce l'origine della patologia ed evidenziare strategie innovative per aumentare la resilienza.

L'individuazione precoce, gli interventi adeguati e la cooperazione multidisciplinare, sono fattori cruciali per contrastare la violenza di genere.

Questo lavoro, condotto da un gruppo multidisciplinare, ha tra i suoi obiettivi quello di proporre una serie di strategie innovative e/o d'interconnessione al fine di garantire alla donna, che ha subito violenza, un'assistenza nel lungo periodo.





Una migliore comprensione delle reali conseguenze della violenza, l'attuazione di campagne informative di prevenzione che tendano a migliorare la vita delle donne sopravvissute, potrebbero portare a un notevole risparmio dei costi sul Servizio Sanitario Nazionale. La sanità pubblica riveste un ruolo centrale nell'identificare i fattori di rischio e di protezione e nel rafforzare la ricerca.

È tempo d'agire con urgenza per garantire a tutte le donne e alle ragazze vittime di violenza una vita libera da tale problema e dalle conseguenze che esso comporta sul loro stato di salute. ■

Ringraziamenti

Si ringraziano: Alessandra Kusterman, Monica Miozzo, Carlo La Vecchia, Elena Battaglioli, Silvia Maria Sirchia, Patrizia Colapietro, Claudia Farè, Giulia Manenti, Laila Micci per avere contribuito al lavoro multidisciplinare "Violence against Women and Stress-Related Disorders: Seeking for Associated Epigenetic Signatures, a Pilot Study".

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. *Violence against women*. WHO; 2021 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/violence-against-women>).
2. Castro-Vale I, Carvalho D. The Pathways between Cortisol-Related Regulation Genes and PTSD Psychotherapy. *Healthcare (Basel)* 2020;8(4):376 (doi: 10.3390/healthcare8040376).

3. Conching AKS, Thayer Z. Biological pathways for historical trauma to affect health: a conceptual model focusing on epigenetic modifications. *Soc Sci Med* 2019;230:74-82 (doi: 10.1016/j.socscimed.2019.04.001).
4. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease. In Chang C, Lu Q (Ed.). *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Singapore; 2020. Vol. 1253. p. 3-55.
5. Piccinini A, Bailo P, Barbara G, et al. Violence against women and stress-related disorders: seeking for associated epigenetic signatures, a pilot study. *Healthc* 2023;11(2):173 (<https://doi.org/10.3390/healthcare11020173>).
6. Gray JD, Milner TA, McEwen BS. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neurosci* 2013;239:214-27 (doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034).
7. Lawford BR, Young R, Noble EP, et al. The D₂ dopamine receptor (DRD₂) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry* 2006;21(3):180-5 (doi: 10.1016/j.eurpsy.2005.01.006).
8. Tabano S, Colapietro P, Cetin I, et al. Epigenetic modulation of the IGF₂/H₁₉ imprinted domain in human embryonic and extra-embryonic compartments and its possible role in fetal growth restriction. *Epigenetics* 2010;5(4):313-24 (doi: 10.4161/epi.5.4.11637).
9. Mathews HL, Janusek LW. Epigenetics and psychoneuroimmunology: mechanisms and models. *Brain Behav Immun* 2011;25(1):25-39 (doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.009).
10. Magwai T, Xulu KR. Physiological genomics plays a crucial role in response to stressful life events, the development of aggressive behaviours, and Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Genes (Basel)* 2022;13(2):300 (doi: 10.3390/genes13020300).
11. Reingle Gonzalez JM, Jetelina KK, Olague S, et al. Violence against women increases cancer diagnoses: results from a meta-analytic review. *Prev Med* 2018;114:168-79 (doi: 10.1016/j.ypmed.2018.07.008).

TAKE HOME MESSAGES

Il profilo epigenetico sempre più preciso e rivelatore delle donne che hanno subito violenza, potrebbe essere associato alle condizioni cliniche complesse per gli effetti a lungo termine.

Intercettare marcatori epigenetici potrebbe essere utile per la messa in atto di strategie di prevenzione per le vittime di violenza di genere.

La sanità pubblica riveste un ruolo centrale nell'identificare i fattori di rischio e di protezione e nel rafforzare la ricerca.