

# ESPERIENZE NEGATIVE IN GRAVIDANZA E I RISCHI PER LA SALUTE MENTALE DELLA PROLE. IL PROGETTO EMBED



Logo ufficiale del Progetto

Chiara Musillo, Alessandra Berry e Francesca Cirulli  
Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, ISS

**RIASSUNTO** - Il Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale dell'Istituto Superiore di Sanità sta coordinando il Progetto Early life MetaBolic and psychosocial strEss on susceptibility to mental Disorders (EMBED) volto a studiare i meccanismi biologici alla base dello stress prenatale, allo scopo di sviluppare nuovi strumenti diagnostici e strategie d'intervento innovative per la promozione della salute in gravidanza. Il Progetto si propone di comparare e confrontare gli effetti di stress psicologici sperimentati in gravidanza con stress metabolici, ad esempio derivanti dall'obesità materna. L'ipotesi che viene saggiata è che diversi stressori possano utilizzare meccanismi comuni, ingaggiando vie di segnalazione altamente conservate, esponendo il feto a un'eccessiva quantità di ormoni dello stress e stimoli pro-infiammatori che possono alterare lo sviluppo cerebrale, ponendo le basi per una maggiore vulnerabilità ai disturbi mentali.

**Parole chiave:** stress prenatale; obesità materna; disturbi psichiatrici

**SUMMARY** (*Adverse experiences during pregnancy and related mental health risks for female and male children: the EMBED project*) - The Reference Center for Behavioral Sciences and Mental Health is coordinating the Early life MetaBolic and psychosocial strEss on susceptibility to mental Disorders (EMBED) project aimed at studying the biological mechanisms underlying prenatal stress in order to develop new diagnostic tools and innovative intervention strategies for the promotion of health in pregnancy. The project aims to compare and contrast the effects of psychological stress experienced in pregnancy with metabolic stress, for example resulting from maternal obesity. The hypothesis being tested is that several stressors may use common mechanisms, engaging highly conserved signaling pathways, exposing the fetus to excessive amounts of stress hormones and pro-inflammatory stimuli that can alter brain development, setting the stage for an increased vulnerability to mental disorders.

**Key words:** prenatal stress; maternal obesity; psychiatric disorders

francesca.cirulli@iss.it

**L**o sviluppo dell'individuo è un processo graduale in cui fattori non solo genetici, ma anche ambientali giocano un ruolo chiave nel determinare le caratteristiche della persona adulta. Tale processo, che si svolge per la sua gran parte dopo la nascita (fino all'adolescenza), vede però il suo inizio già nel grembo materno. Perciò lo stile di vita e le esperienze vissute dalla madre durante la gravidanza assumono un ruolo cruciale tale da poter alterare lo sviluppo del feto con possibili conseguenze anche di lungo termine.

Studi condotti dal Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale (SCIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), hanno dimostrato come anche uno stress di natura metabolica in gravidanza (ad esempio, il consumo di una dieta obesogena), possa portare a un'attivazione eccessiva o prolungata dei sistemi che mediano la risposta materna allo stress, influenzando negativamente lo sviluppo fetale con possibili conseguenze sulle funzioni cognitive e sullo sviluppo emotivo del bambino osservabili anche nel corso della vita adulta (1-3).

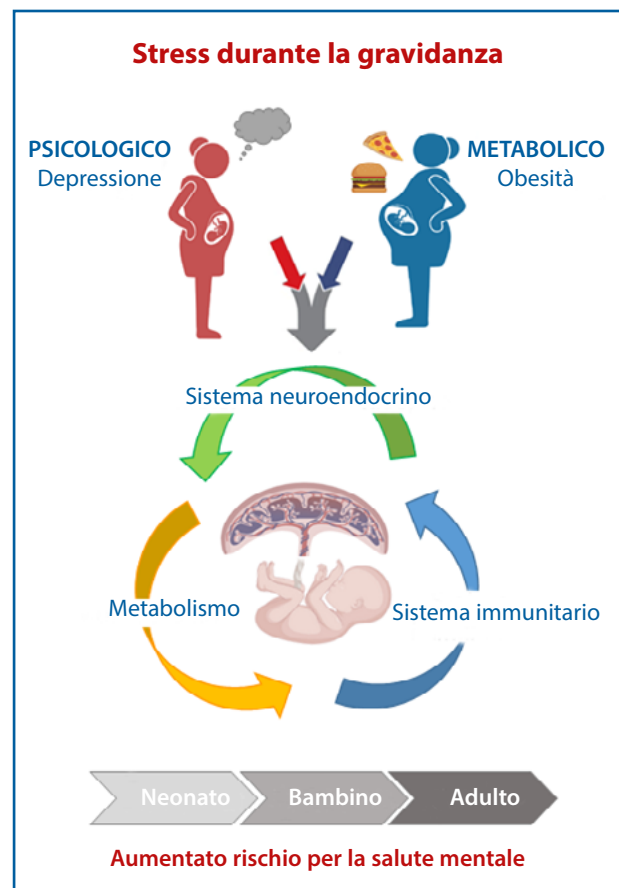
## Obesità in gravidanza: un rischio per la salute della madre e del feto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che la percentuale di persone obese sia triplicata dal 1975 a oggi, arrivando a contare quasi due miliardi di individui obesi o in sovrappeso. Compresi in questi numeri, vi sono circa 40 milioni di donne che risultano obese durante la gravidanza (4).

L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per la salute dell'individuo. Infatti, essa è spesso associata a elevati livelli di infiammazione sistemica che possono aumentare la probabilità di sviluppare malattie croniche quali diabete, patologie cardiovascolari e dell'apparato muscolo-scheletrico (ad esempio, infarto e osteoartrite), ma anche tumori. Inoltre, negli individui obesi si riscontra spesso un'eccessiva attivazione del sistema neuroendocrino e, in particolare, dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che regola la capacità di rispondere appropriatamente a condizioni stressanti. È, quindi, evidente che le conseguenze dell'obesità sono ancora più drammatiche quando si verificano durante la gestazione poiché, oltre a rappresentare un fattore di rischio per la salute della madre e aumentare il rischio di complicanze ostetriche, possono anche causare danni permanenti al feto compromettendone lo sviluppo cerebrale (5). A tale proposito è interessante notare come un sempre maggior numero di studi clinici ed epidemiologici stiano evidenziando una preoccupante associazione tra l'aumento della prevalenza dell'obesità durante la gravidanza e i disturbi del neurosviluppo nelle bambine e nei bambini suggerendo un legame di causa-effetto tra questi due fenomeni (3, 6-8). Sebbene l'associazione tra obesità materna e un aumentato rischio per la salute mentale della prole sia ormai supportata da chiare evidenze scientifiche, molto meno è noto riguardo ai meccanismi causali. L'ipotesi più accreditata è che i sistemi che risultano direttamente alterati nella condizione di obesità materna, ovvero il metabolismo, il microbiota, il sistema immunitario e il sistema neuroendocrino, siano, almeno in parte, anche responsabili nel mediare i segnali di stress al feto, e in particolare al cervello che si sta formando, influenzandone il corretto sviluppo (9, 10).

Numerose evidenze scientifiche indicano, infatti, che in una madre obesa il feto è esposto a eccessive quantità di nutrienti, di glucocorticoidi e di media-

tori pro-infiammatori, così come a una condizione di disbiosi (intesa come variazione nella composizione del microbiota che popola fisiologicamente l'intestino materno ma anche la placenta). Tali alterazioni, che contribuiscono a creare un ambiente intrauterino subottimale, sarebbero in grado di modificare le traiettorie di sviluppo fetali, alterando la formazione e la maturazione di quei circuiti neurali coinvolti nella regolazione dell'emozionalità e della risposta allo stress, ponendo le basi per una maggiore vulnerabilità all'insorgenza di disturbi mentali (3, 6). Gli effetti di lungo termine dell'esposizione a una dieta obesogena rappresentano uno stress metabolico cronico al quale sia la madre che il feto sono esposti, con tutte le conseguenze biologiche che una prolungata esposizione allo stress può comportare (Figura). ▶



**Figura** - Lo stress di natura psicologica o metabolica esperito durante la gravidanza può innescare sul feto risposte comuni simili alterando non solo il sistema neuroendocrino, infiammatorio e metabolico, ma anche lo sviluppo del cervello (modificato da Musillo *et al.* 2022).

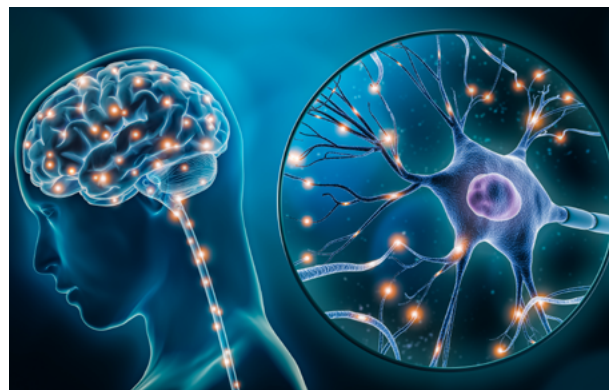
## Il Progetto EMBED

A partire dalle attuali evidenze scientifiche, il Progetto EMBED (Early life MetaBolic and psychosocial strEss on susceptibility to mental Disorders) ha come obiettivo principale quello di caratterizzare e comparare gli effetti di stress metabolici (obesità materna) e stress psicologici durante la gravidanza per comprendere i possibili meccanismi comuni a stress di natura così diversa, anche al fine di sviluppare nuovi mezzi diagnostici precoci e approcci terapeutici innovativi per la promozione e la tutela della salute in gravidanza.

Il Progetto internazionale EMBED prevede studi comparativi su due coorti umane e murine (figli di madri obese o stressate), integrando gli approcci della ricerca di base e clinica, con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio per la salute mentale e la loro potenziale prevenzione (Figura).

Un concetto fondamentale su cui si basa il razionale del Progetto è che l'obesità materna (stress metabolico) durante la gravidanza possa innescare sul feto risposte simili a quelle indotte dall'esposizione della madre a stress psicologico (depressione), alterandone lo sviluppo e aumentandone il rischio per la salute mentale in età adulta. Verosimilmente, uno stato di depressione concomitante con abitudini alimentari inappropriate della madre potrebbe attivare i sistemi di risposta allo stress con un effetto sinergico sul feto, aumentando la probabilità di ritardi nello sviluppo e di successivi problemi di salute, tra cui malattie cardiache, diabete e depressione.

Il Progetto si propone di identificare marcatori biologici comuni all'esposizione precoce a stress metabolico e psicologico. In particolare, tali marcatori modificando l'espressione di lungo termine dei geni che presiedono alla modulazione delle funzioni immunometaboliche (attraverso meccanismi epigenetici) potrebbero innescare dei processi fisiopatologici che porterebbero a una maggiore vulnerabilità all'insorgenza dei disturbi mentali. In tal senso, una migliore conoscenza di questi meccanismi potrebbe essere utilizzata nella pratica clinica per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute durante la gravidanza. La realizzazione del Progetto si basa sulla solida collaborazione tra gruppi di ricerca internazionali con elevata competenza in campo neu-



robiologico, psichiatrico, biochimico, biomolecolare e bioinformatico ed è suddiviso in 5 Work Packages (WPs).

Il WP1 si propone di individuare marcatori di metilazione del DNA nel sangue del cordone ombelicale in comune tra bambini/e nati/e da madri depresse e obese per stabilire un fattore di rischio poligenico (“polygenic risk score”) in grado di predire la vulnerabilità allo sviluppo di disturbi psichiatrici nella prole.

Il WP2 ha l'obiettivo di identificare marcatori biologici in comune tra stress materno psicologico e metabolico tramite analisi di proteomica, metabolomica e lipidomica in tessuti derivanti da donne con disturbi psichiatrici, quale la depressione maggiore o caratterizzate da un elevato indice di massa corporea prima della gravidanza.

Il WP3 si propone di studiare l'efficacia della deprivazione da sonno come strategia terapeutica nel trattamento della depressione e i suoi effetti sulla metilazione del DNA.

Il WP4 si propone di saggiare l'efficacia di trattamenti farmacologici nel prevenire gli effetti negativi sia dello stress sia dell'obesità materna avvalendosi di modelli animali. In questo WP si sviluppa anche il Progetto di ricerca della dottoranda Chiara Musillo (Dipartimento di Psicologia, Università Sapienza, Roma).

Il WP5 si occupa di analizzare e integrare da un punto di vista bioinformatico, tutti i dati ottenuti.

Il Progetto è svolto in collaborazione con altre strutture dell'ISS quali il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Centro Nazionale per la Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, il Servizio Tecnico Scientifico Grandi Strumentazioni e Core Facilities, il Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere Animale.

## Conclusioni

Sebbene lo stress materno, tanto di natura psicologica che metabolica, rappresenti un fattore di rischio per il feto, è importante sottolineare che non tutti i neonati e le neonate esposti a un ambiente intrauterino alterato presenteranno problemi del neurosviluppo o disturbi psichiatrici. Esiste, infatti, una grande variabilità individuale dovuta all'interazione tra molteplici fattori quali la predisposizione genetica e l'influenza dell'ambiente di crescita post-natale. Quest'ultimo aspetto, in particolare, è in grado di modulare ulteriormente gli effetti dello stress pre-natale mitigandoli o, in altri casi, magnificandoli. A questo proposito, il consumo di diete ipercaloriche e povere di nutrienti (e facilmente accessibili poiché a basso costo) si associa spesso a condizioni socio-economiche svantaggiate, aumentando i fattori di rischio per la salute della donna e di bambini/bambine. Poiché è necessario supportare politiche sanitarie e sociali basate su solide evidenze scientifiche, i dati ottenuti nell'ambito del Progetto EMBED hanno la potenzialità di contribuire a identificare marcatori biologici precoci di rischio al fine di favorire l'inserimento dei soggetti più suscettibili in specifici percorsi di screening e di prevenzione per tutelare la salute della donna e di bambini/bambine. ■

### 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. Bellisario V, Panetta P, Balsevich G, et al. Maternal high-fat diet acts as a stressor increasing maternal glucocorticoids' signaling to the fetus and disrupting maternal behavior and brain activation in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology* 2015;60:138-50 (<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.012>).
2. Berry A, Bellisario V, Panetta P, Ret al. Administration of the antioxidant n-acetyl-cysteine in pregnant mice has long-term positive effects on metabolic and behavioral endpoints of male and female offspring prenatally exposed to a high-fat diet. *Front Behav Neurosci* 2018; 12:48 (<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00048>).
3. Musillo C, Berry A, Cirulli F. Prenatal exposure to psychological or metabolic stress increases the risk for psychiatric disorders: The "funnel effect" model. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;136:104624 (<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104624>).
4. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One* 2018;13(8):e0202183 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202183>).
5. Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Impact of maternal obesity on fetal health. *Fetal Diagn Ther* 2013;34(1):1-7 (<https://doi.org/10.1159/000350170>).
6. Cirulli F, Musillo C, Berry A. Maternal Obesity as a Risk Factor for Brain Development and Mental Health in the Offspring. *Neuroscience* 2020;447:122-35 (<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.01.023>).
7. Daliry A, Pereira ENG da S. Role of maternal microbiota and nutrition in early-life neurodevelopmental disorders. *Nutrients* 2021;13(10):3533 (<https://doi.org/10.3390/nu13103533>).
8. Kong L, Chen X, Gissler M, et al. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *Int J Obes* 2020;44(10):1981-2000 (<https://doi.org/10.1038/s41366-020-0609-4>).
9. Davis, J, Mire E. Maternal obesity and developmental programming of neuropsychiatric disorders: An inflammatory hypothesis. *Brain Neurosci Adv* 2021;5:239821282110034 (<https://doi.org/10.1177/23982128211003484>).
10. Krontira AC, Cruceanu C, Binder EB. Glucocorticoids as Mediators of Adverse Outcomes of Prenatal Stress. *Trends Neurosci* 2020;43(6):394-405 (<https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.008>).

## TAKE HOME MESSAGES

### Perché questa ricerca è utile?

Per ampliare la consapevolezza riguardo agli effetti negativi dell'obesità durante la gravidanza. Tale condizione, infatti, può causare danni permanenti al feto e comprometterne lo sviluppo cerebrale come nel caso della depressione materna.

### Che ricaduta avrà sulla salute?

Comprendere i meccanismi biologici che sottendono gli effetti negativi dell'obesità in gravidanza sullo sviluppo del cervello fetale rappresenta un passo fondamentale per poter sviluppare nuovi strumenti di diagnosi precoce e strategie di intervento innovative per la tutela e promozione della salute in gravidanza e per garantire un corretto neurosviluppo del feto.

### Quali indicazioni fornisce questo studio?

Rendere possibile l'identificazione di marcatori biologici di rischio precoci al fine di favorire l'inserimento delle donne più vulnerabili in percorsi di screening e prevenzione.