

Il periodo perinatale quale delicato momento di transizione. I possibili risvolti dello stress materno in rapporto all'esordio cancerogeno nella vita intrauterina

*Cristi Marci**

SOMMARIO. – Il periodo perinatale rappresenta non solo una fase di transizione, bensì un insieme di processi rispetto ai quali sia la madre che il bambino, che porta nel grembo, sono esposti a una serie di fattori in grado di apportare notevoli modifiche sia morfologiche che epigenetiche, le quali nel loro insieme, se da un lato sono promotrici di un cambiamento neurobiologico e psichico, dall'altro confermano la presenza di un vero e proprio scambio intrauterino che in funzione del background materno è capace di tradursi in un bagaglio neurochimico pronto ad essere trasmesso al feto. Quest'ultimo, infatti, se sotto il profilo genetico erediterà un patrimonio genitoriale, viceversa sotto quello epigenetico acquisirà un'impalcatura morfologica e comportamentale correlati ad una futura modalità espressiva adattiva e/o disfunzionale. La salute materna, pertanto, riflette una condizione psichica e biologica che durante la gravidanza può apportare al feto notevoli modifiche, quali rispecchiamento di un proprio modo di stare al mondo. Pertanto, la presenza di una modalità di autoregolazione emotiva disfunzionale in gravidanza se cumulativa, può determinare a lungo termine l'insorgenza di una condizione di stress cronica e/o ripetitiva, che rischia di intaccare a livello biologico una porzione interna della cromatina e più nello specifico la lunghezza dei telomeri. I quali in maniera consequenziale incidono sul possibile incremento della metilazione del DNA correlata all'eventuale esordio di una carcinogenesi.

Parole chiave: cancerogenesi; background esperienziale; gravidanza; stress; autoregolazione emotiva; metilazione del DNA.

Il periodo perinatale in rapporto al *background* materno

La gravidanza rappresenta un momento di grandi cambiamenti sia intrapsichici che biologici, che a livello morfologico/cerebrale si inscrivono nella figura materna, la quale, se da un lato è portatrice di un proprio background neurofisiologico ed esperienziale, dall'altro riflette il principale

*Istituto Riza di Medicina Psicosomatica, Milano, Italia.
E-mail: cristimarci@gmail.com

canale di comunicazione e/o di collegamento, tra il proprio assetto psicosomatico e quello fetale che porta in grembo. La vita intrauterina si rivela dunque pienamente sensibile e vulnerabile ai rispettivi mutamenti strutturali e morfologici materni (D'Amore, 2019), che sotto il profilo epigenetico riesce a trasmettere per via placentare i propri pattern neurobiologici, traducibili in un vero e proprio imprinting epigenetico. Nello specifico, infatti, la figura risulta in grado di trasferire la propria impalcatura psicobiologica pronta a convertirsi nel feto sotto forma sia di una prima architettura cromosomica che di una iniziale modalità espressiva. Proprio grazie a questa visione la vita fetale risente pienamente di quella materna e ancor più del suo modo di esprimere le emozioni e di autoregolarle. Soprattutto del suo substrato biologico, esprimibile in una secrezione dei neurotrasmettitori pronti a delineare una nuova trama all'interno del feto. Ciò che risulta interessante è proprio il rapporto che intercorre tra il vissuto materno e la dimensione prenatale (gravidica), rispetto ai quali il feto assorbe pienamente un nuovo linguaggio (materno) e un nuovo modo di stare al mondo (Crews *et al.*, 2014). Tuttavia, quanto ci si domanda è se il proprio *background* psicobiologico in fase di trasmissione per via fetale, possa avere un impatto disfunzionale sulla futura prole, determinando così un imprinting disadattivo. Sulla base di quanto sopra introdotto, il proprio passato non solo può essere biologicamente tramandato per via placentare, ma in un'ottica transgenerazionale (Barker, 1995) può incidere sul futuro assetto neurotrasmettitoriale del feto e sulle future modalità di espressione genica, determinando quel processo biochimico definito metilazione. Quest'ultima infatti non solo descrive una vera e propria modalità di espressione genica, ma al contempo permette di comprendere quanto la cromatina e la sua struttura interna possano risultare vulnerabili proprio in funzione di quanto trasmesso dalla madre (Champagne & Curley, 2009). In qualità di porzioni finali della cromatina, i telomeri se sotto un profilo funzionale confermano o meno la stabilità del materiale genico, sotto quello strutturale invece descrivono come lo stress cronico e cumulativo nel tempo, possa determinare l'insorgere della cancerogenesi; il cui esordio potrebbe circoscriversi proprio a partire dal periodo perinatale. Volendo approfondire più nel dettaglio questo stretto rapporto in concomitanza col periodo perinatale è stato documentato come una persistente condizione di stress in questo periodo possa avere effetti diretti proprio sui telomeri del futuro bambino (Epel & Blackburn, 2004). Valorizzando infatti il concetto proposto da Barker, inerente alla trasmissione transgenerazionale del proprio vissuto, diversi autori hanno confermato come i telomeri materni risulteranno statisticamente uguali sia nei neonati che in età adulta. Permettendo così di concepire il possibile esordio cancerogenetico quale processo influenzato non solo dal vissuto materno bensì da quanto verrà trasmesso per via placentare al feto (Kelly-Irving & Lepage, 2013). Quest'ultimo potrebbe quindi ereditare

un'architettura genetica che a livello strutturale e funzionale rischierebbe di incrementare un rischio maggiore di sviluppare la patologia cancerogena.

Quanto si vuole proporre è dunque la visione della gravidanza non solo come un momento di metamorfosi multifattoriale, bensì quale momento di forte vulnerabilità rispetto alla quale sia lo stress cronico che il proprio *background* fisiologico ed esperienziale, possono riflettere il preludio di una probabile cancerogenesi (Dujits & Zeegers, 2003).

A supporto di quanto appena descritto e ai fini di evidenziare lo stretto rapporto tra il possibile esordio di cancro in età adulta a partire proprio dalla gravidanza, diversi studi hanno confermato come lo stress materno sia in grado di influenzare morfologicamente il cervello del feto (Thaker & Han, 2006). Nello specifico uno studio che ha preso in esame giovani tra i 13 e i 15 anni che durante il periodo prenatale erano esposti ad un comportamento materno disadattivo (uso di droghe e/o di fumo) ha confermato quanto per via fetale, ciò che era stato trasmesso si era poi riversato su diversi distretti cerebrali causando una riduzione della corteccia prefrontale dorso laterale, di quella orbito frontale e di alcune strutture dei gangli della base. Proprio a conferma di quanto il cervello materno (Kolb & Gibb, 2011) sia capace di lasciare un imprinting in quello fetale, un altro studio condotto nel 2004 (Liu & Lester, 2013) ha permesso di evidenziare quanto attraverso il concetto di epigenetica, un comportamento sia capace di lasciare la sua impronta in modo duraturo sulla biologia cerebrale, designando così la presenza di quello che viene definito marker epigenetico.

Il ruolo dello stress nel possibile esordio della cancerogenesi

Sulla base di quanto proposto sinora se la cancerogenesi, grazie alla visione epigenetica, riflette un insieme di più fattori in sinergia tra loro e in grado di intaccare la salute fisica e cognitiva dell'individuo, di contro le rispettive esperienze individuali (Parkin *et al.*, 2011) sembrerebbero confermare quanto le modalità di autoregolazione adottate in passato, abbiano maggiori probabilità di ripercuotersi nel qui ed ora. Determinando così la ripetizione di un copione già esperito e traducibile in un reclutamento di quei distretti (cerebrali) che in maniera disadattiva come in passato rischiano di intaccare nel presente l'integrità soggettiva. Apportando una vera e propria modifica cui può far seguito l'insorgere di uno stato della mente che rischia di alterare tanto i rispettivi circuiti neurobiologici, quanto la propria omeostasi (Siegel, 2017). La dimensione del passato pertanto chiama in causa quel ventaglio di esperienze che se non integrate, simbolizzate e trasformate in un valido strumento aggiuntivo al proprio sviluppo, possono ripercuotersi negativamente sia livello psichico che biologico. Rendendo il proprio vissuto un punto nevralgico attorno al quale le proprie capacità di

adattamento rischiano di subire un arresto e ancor più una vera e propria cristallizzazione. Le modalità attraverso le quali entriamo (o siamo entrati) a contatto con gli stimoli circostanti vengono poi convertiti istantaneamente in fattori biochimici, che proprio in base ai rispettivi stili di *coping* e/o di resilienza, possono innescare una progressione o al contrario un blocco al cambiamento. Nel caso della cancerogenesi, come sottolineato da Renan (1993), è possibile assistere dunque ad un vero e proprio arresto circa la normale attività neurochimica che, anziché riflettere un processo fluido, adattivo e lineare, innesca un automatismo ripetitivo che rischia di ripercuotersi non solo sull'espressività dei geni stessi, bensì sull'attività dei diversi circuiti cerebrali cablati e/o coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi dell'intero organismo (Eng & Kokolous, 2014). A tal proposito, grazie a uno studio condotto da Eng e Kokolous (2014) è stato possibile notare come un'attività neurochimica disfunzionale e costante nel tempo sia in grado di destabilizzare l'equilibrio omeostatico e psicosomatico dell'organismo, determinando così l'aumento della proliferazione cellulare (Kroenke *et al.*, 2011). Nello specifico, gli autori hanno evidenziato come ad un incremento dei neurotrasmettitori degli ormoni dello stress (e dei rispettivi livelli elevati di cortisolo) corrisponda un aumento circa la proliferazione cellulare. Si è oltremodo reso possibile evidenziare come, a livello immunologico, l'effetto proliferativo indotto dal cortisolo, stimoli sia la produzione di insulina che dei metaboliti, inibendo in maniera concatenata (in relazione a quanto sopra citato), l'espressione di alcuni geni (p53 e BRCA-1) coinvolti direttamente nella regolazione dell'apoptosi cellulare (Qin *et al.*, 2015). Quest'ultima, infatti, non solo risulta essere una grande risorsa contro la proliferazione incontrollata delle cellule, ma risulta direttamente proporzionale all'espressività dei geni, che sotto il profilo epigenetico possono risentire delle modificazioni in corso e dunque innescare un'attività differente e a volte disfunzionale. Ulteriori dati presenti in letteratura (Ridout *et al.*, 2015) hanno infatti valorizzato quanto l'ormone dello stress possa influire notevolmente e negativamente circa l'esordio della patologia qui descritta. L'aumento di cortisolo si è infatti rivelato capace di provocare un vero e proprio squilibrio nella risposta immunitaria (Eng *et al.*, 2014) rispetto alla quale si registra e si evidenzia, un incremento delle attività di Th2 e di Th17, che nel loro insieme si rivelano inadatti nel distruggere le cellule maligne (Bottaccioli, 2020). Quanto emerge sinora è dunque la proposizione di una descrizione di un equilibrio omeostatico che sotto il profilo epigenetico può intaccare non solo l'unità psicosomatica dell'individuo, bensì le sue funzioni organiche che a lungo andare potrebbero ripercuotersi anche e soprattutto, sul sistema immunitario. Infatti, proprio in base al disquilibrio immunitario e alla sua tipologia di risposta verso le cellule Th2-Th17, l'infiammazione che viene a delinarsi rischia di correlarsi allo sviluppo delle metastasi, le quali si rispecchiano nella principale causa di morte.

La struttura della cromatina e le possibili ripercussioni di un suo cambiamento strutturale

Volendo entrare più nel dettaglio circa la descrizione del rapporto tra lo stress, la dimensione epigenetica e il possibile esordio cancerogenetico, un ulteriore processo indagato riguarda la riduzione della lunghezza dei telomeri, ossia le porzioni finali dell'eterocromatina compatta (Entringer & Epel, 2011). Strutturalmente e funzionalmente essi non solo conferiscono una stabilità ai cromosomi, ma al contempo, in quanto vere proprie porzioni degli stessi (dei cromosomi), un eventuale accorciamento può intaccare tanto la stabilità del genoma quanto la sua modalità di espressione del gene (Epel & Blackburn, 2004). Mettendo a rischio la sua modalità espressiva con conseguenti alterazioni cancerogenetiche. Questo processo, correlato all'epigenetica, consente di comprendere come il cancro sia una patologia multifattoriale e al contempo il riflesso di un atteggiamento dell'organismo non sempre prevedibile, proprio perché a contatto e in costante interazione con diversi aspetti; primo fra tutti il proprio vissuto (Lillberg & Verkasalo, 2003). Il tempo, dunque, rispecchia una finestra evolutiva grazie alla quale si rende possibile comprendere quanto le proprie modalità di autoregolazione esperite ed acquisite durante l'infanzia, possano tradursi in un linguaggio emotivo, genetico e tuttavia non sempre necessariamente lineare. L'epigenetica, pertanto, fornisce una chiave di lettura che consente di abolire quei nessi di causa ed effetto che per secoli sono risultati dominanti sia nel panorama scientifico che nel modo di interpretare il rapporto tra l'individuo e la sua malattia. Se quindi sotto il profilo psicoanalitico il passato e ancor più l'infanzia rispecchiano due fasi di grande importanza, sotto quello neurobiologico è affascinante comprendere come quello che è inscritto nel nostro genoma sotto forma di esperienze vissute, possa da un lato riconfermare una modalità di autoregolazione ancestrale e ricorrente e dall'altro essere trasmesso per via intrauterina. Sulla base, infatti, di diversi studi è stato possibile documentare quanto lo stress cronico possa causare un accorciamento dei telomeri fin dalle prime fasi di vita (Blaze *et al.*, 2015).

Una visione più ampia di un processo sensibile ai minimi mutamenti

Il cancro, dunque, non solo è una condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di cellule aventi la capacità di infiltrarsi nei normali organi e tessuti dell'organismo, alterandone la struttura e il rispettivo funzionamento, bensì una malattia multifattoriale. Questa caratteristica evidenzia infatti la forte relazione tra due chiavi di lettura interdipendenti: quella genetica e quella epigenetica. Se per anni la prima ha offerto una valida visione circoscritta ad alterazioni genomiche e ad anormalità

cromosomiche, di contro l'epigenetica offre ad oggi una lente aggiuntiva grazie alla quale percepire la cancerogenesi come il riflesso di più alterazioni. Offrendo così una rappresentazione più olistica del processo cancerogeno che avviene entro il proprio organismo. Tuttavia, proprio ad un livello più microscopico, diversi studi hanno confermato quanto le alterazioni epigenetiche svolgano un ruolo fondamentale relativo alla modulazione e all'espressione dei geni coinvolti nel processo cancerogenetico (Shen & Laird, 2013); rispetto al quale alcuni autori hanno confermato come non avvenga una vera e propria modificazione della struttura del DNA, bensì un insieme di modificazioni funzionali che se costanti e ripetitivi, potrebbero sfociare in una instabilità disfunzionale e cumulativa, cui può conseguire un'instabilità del genoma stesso (Doll & Peto, 1981). Attraverso la descrizione di questa visione d'insieme, quanto si vuole proporre è la concezione di una patologia correlata non solo a più fattori, bensì connotata da una genesi che non necessariamente è circoscritta alle classiche leggi di causa ed effetto. Valorizzando così come il possibile esordio sia correlato all'ambiente, agli stili di vita che si sceglie di acquisire ma soprattutto e ancor più, agli eventi di vita che possono tradursi in una traccia sia psichica che somatica; rispetto alle quali le proprie capacità di gestione ed autoregolazione dispiegheranno una trama ricca di strumenti adattivi e/o disfunzionali per mezzo dei quali orientarsi nella vita di tutti i giorni. Quanto di più importante si evince è proprio come l'insieme di più fattori, in sinergia con il proprio *background* esperienziale, possa avere un riscontro a livelli sia intrapsichico che psicobiologico, dando vita a quello che Siegel (2017) definisce stato della mente, al contempo Militello (2022) descrive come atteggiamento epigenetico.

Il ruolo della metilazione nella cancerogenesi nel dialogo madre-embrione

Sotto il profilo biochimico la metilazione del DNA rappresenta l'insieme di modificazioni epigenetiche maggiormente conosciute (Marafante, 2012). Nello specifico se da un punto di vista strutturale questo processo presenta un'accentuazione o diminuzione (suddivisibile in iper ed ipo metilazione), da un punto di vista funzionale riflette pienamente lo stretto rapporto tra la microstruttura della cromatina e il mondo esterno; nel caso della gravidanza, quello materno, valorizzando sia il grado di soppressione sia il grado di espressione del gene stesso. In rapporto alla cancerogenesi, la possibile presenza di anomalie nella metilazione del DNA può determinare cambiamenti circa l'organizzazione spaziale e il rimodellamento della cromatina, la quale a sua volta assume una conformazione tale per cui può risultare più aperta (in cui il gene diventa attivo), oppure nel caso della demetilazione risultare più compatta, chiusa e dunque non attiva.

Determinando quali geni risulteranno attivi e quali invece no (Biava, 2001). Nel caso, infatti, di una iper-metilazione vengono inibiti quei geni che agiscono da soppressori dei tumori chiamati oncosoppressori. Descrivendo ancor più, come al cambiamento dell'architettura della cromatina corrisponda in maniera direttamente proporzionale una diversa modalità di espressione dei geni; come sopra descritto un'espressione o un silenziamento vero e proprio (Olumi *et al.*, 1999). Secondo la visione di Jean Pierre Issa (1997) e in accordo con i dati presenti in letteratura, l'origine del cancro viene correlata al cambiamento dei pattern epigenetici coinvolti nelle metilazioni aberranti del DNA, descritta quale modificazione biochimica di un gene attraverso l'aggiunta di una molecola chiamata metile, che ne silenzia l'attività. L'insieme dei processi biochimici presenti in gravidanza, non solo riflettono quindi a pieno il trascorso esperienziale dell'individuo, in questo caso la madre, bensì l'insieme dei fattori psichici e neurobiologici che possono essere trasmessi alla prole per via fetale e che possono gettare le basi per una modalità di espressione epigenetica in grado di promuovere o meno sia la salute fetale sia quella del futuro bambino.

Il meccanismo molecolare che si evidenzia all'interno del dialogo tra la madre e il bambino è quello della regolazione di alcuni geni e proteine fondamentali (Militello, 2022) caratterizzanti il ciclo cellulare. Nello specifico infatti tale regolazione risulta direttamente coinvolta nel blocco cellulare delle possibili cellule tumorali. Attraverso questo processo è possibile, inoltre, constatare come vengano attivati alcuni geni onco-repressori che hanno il compito di correggere eventuali danni genetici presenti nella cellula, provvedendo alla riparazione delle mutazioni presenti nell'organismo.

Tuttavia, nel momento in cui il numero di mutazioni aumenta sia di numero che per la complessità, al contempo diviene più difficile che gli stessi geni onco-repressori, al fine di salvaguardare l'equilibrio cellulare, attivino i meccanismi di morte cellulare programmata definita apoptosi. Collocando questo processo alla regolazione embrionaria, si evidenzia la possibilità di programmare (grazie ai geni onco-repressori) il destino cellulare, evitando così la moltiplicazione in modo indifferenziato e permettendo di conseguenza la morte programmata. Tuttavia, quanto è interessante notare è proprio come le sostanze che inibiscono la possibile crescita tumorale sono presenti esclusivamente in specifici momenti del differenziamento embrionale. Pertanto, grazie a questa visione si rafforza sempre più l'ipotesi che gli stadi di differenziazione cellulare dell'embrione contengano networks (e/o collegamenti) di regolazione in grado di condurre le cellule tumorali verso una ri-differenziazione, adattiva o viceversa disfunzionale (Skobe & Fusening, 1998). Entrando più nel dettaglio tali network di regolazione appaiono in determinati stadi di differenziazione cellulare tra cui la gastrulazione. Pertanto, in rapporto al rispettivo *background* materno è possibile ipotizzare come esso possa interferire negativamente con la vita cel-

lulare promuovendo l'apoptosi o una nuova differenziazione cellulare. Alla base di questo processo embrionale la differenziazione è accompagnata da fattori che se reclutati possono cooperare all'unisono controllando e monitorando il differenziamento stesso di ciascuna cellula. Valorizzando sempre più una visione che tenga conto di un processo microscopico in costante interazione con i pattern biologici materni, l'epigenetica transgenerazionale (Barker, 1995) consente di evidenziare quell'insieme di processi che possono influire su due importantissimi livelli: quello inerente alla trascrizione genica differenziale e quello relativo alla selezione dell'RNA nucleare. Entrambi i processi, sulla base di quanto si vuole proporre, rivestono un'importanza fondamentale proprio perché monitorano e controllo l'espressione genica, che come sottolineato da Militello (2022) e Bottaccioli (2020) sono direttamente coinvolti nel possibile esordio di una carcinogenesi. Confermando dunque come la metilazione a partire dal periodo perinatale rifletta una selezione di quei geni la cui modalità espressiva influirà sul possibile esordio. Nel loro insieme questi processi di natura selettiva descrivono a pieno l'esistenza e il dinamismo di un sistema complesso rispetto al quale ad una variazione del differenziamento cellulare e della sua architettura interna, corrisponde una diversa modalità di espressione, che potrà risultare adattiva o disfunzionale.

La dimensione epigenetica come nuova chiave di lettura

Sulla base di quanto si è voluto proporre attraverso questo articolo, Jean Pierre Isa (Militello, 2022, p. 89, ed. orig.) oncologo e studioso dell'origine epigenetica dei tumori sostiene come l'origine del processo cancerogenetico sia prevalentemente circoscritto al cambiamento dei pattern epigenetici e ai processi di metilazione aberranti del DNA. Questi si sono rivelati in grado di lasciare per via transgenerazionale una marcatura epigenetica. Pertanto, la differenziazione cellulare embrionale potrebbe risentire anche di uno stato di alterazione della metilazione del DNA presente negli spermatozoi, i quali come sottolineato da Militello (2022) possono risultare portatori di una disfunzione in grado di inficiare a partire dal periodo prenatale la futura suddivisione e/o differenziazione cellulare attraverso quella che Carmen D'Amore definisce per l'appunto memoria epigenetica.

BIBLIOGRAFIA

- Barker, D.J. (1995). The fetal origins of adult disease. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*.
- Biava, P.M., et al. (2001). *J Tumor Marker Oncol* 16:203-206.
- Blaze, J., Asok, A., Roth, T.L. (2015). The long term impact of adverse caregiving environments on epigenetic modifications and telomeres. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.
- Bottaccioli, F. (2020). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata*. Edra edizioni S.p.a, Milano.
- Champagne, F.A., Curley, J.P. (2009). The trans-generational fluence of maternal care on offspring gene expression and behavior in rodents, Maternal effects in mammals. Maestriperi & Mateo Ed., Chicago.
- Crews, D., Gillette, R., Skinner, M.K. (2014). Nature, nurture, and epigenetics. *Cell Endocrinol*.
- D'Amore, C. (2019). *Come proteggere la mente che nasce*. Armando Editore, Roma.
- Doll, R., Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Int J Cancer* 1191-1308.
- Dujits S.F., Zeegers, M.P. (2003). The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta- analysis. *Int J Cancer* 1023-1029.
- Eng J.W.L., Kokolous, K.M. (2014). A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer Immunol Immunother* 1115-1128.
- Entringer, S., Epel, E.E. (2011). Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *PNAS* 108.
- Epel, E.S., Blackburn, E.H. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress, *Pediatrics* 554-565.
- Issa, J.P. (1997). Alterations in DNA Methylation: A fundamental aspect of Neoplasia. *Advances in Cancer Research*, Volume 72, pp. 141-182, 182a, 182b, 183-196.
- Kelly-Irving, M., Lepage, B. (2013). Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1985 British birth cohort study. *BMC Public Health* 76-80.
- Kolb, B., Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011.
- Kroenke, C., Epel, E., Adler, N. (2011). Autonomic and adrenocortical reactivity and buccal cell telomere length in kindergarten children. *Psychosomatic Medicine* 533-540.
- Lillberg, K., Verkasalo, P.K. (2003). Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 415-423.
- Liu, J., Lester, B.M. (2013). Regional brain morphometry and impulsivity in adolescents following prenatal exposure to cocaine and tobacco. *JAMA Pediatric* 167:348-354.
- Marafante, D. (2012). *Cancro tra mente e corpo*. Edizioni Riza, Milano.
- Militello, C. (2022). *Epigenetica. Come baci, carezze e coccole ti cambiano il DNA*. Dissensi edizione, Firenze.
- Olumi, A.F., Grossfeld G.D., Hayward, S.W., et al. (1999). Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*, 59:5002-50011.
- Parkin, D.M., Boyd, L., Walker, L.C. (2011). The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010: Summary and conclusions. *Br J Cancer* 2011.
- Qin, J., Jin, F., Li, N. (2015). Adrenergic receptor β 2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment. *BMB Reports* 295-300.
- Renan, M.J. (1993). How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 7:139-146.

- Ridout, S.J., Ridout, K.K., Kao, H.T. (2015). Telomeres, early-life stress and mental illness. *Adv Psychosom Med*.
- Shen, H., Laird, P.W. (2013). Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*.
- Siegel, D.J. (2017). La mente relazionale: neurobiologia dell'esperienza interpersonale. Raffaello Cortina, Milano.
- Skobe, M., Fusening, N.E. (1998). Tumorigenic conversion of immortal human keratinocytes through stromal cell activation. *Proc Nat Acad Sci USA* 95;1050-1055.
- Thaker P, H., Han, L, Y., (2006). Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. In *Nat Med*: 939-994.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Approvazione etica e consenso a partecipare: non necessario.

Ricevuto: 21 marzo 2023.

Accettato: 7 giugno 2023.

Nota dell'editore: tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori o di qualsiasi terza parte menzionata. Tutti i materiali (e la loro fonte originale) utilizzati a sostegno delle opinioni degli autori non sono garantiti o avallati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

Ricerca Psicoanalitica 2023; XXXIV:796

doi:10.4081/rp.2023.796

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License (CC BY-NC 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.