

Attaccamento e Biologia

Angela Balzotti **Mario Altamura**

Psicologia dello sviluppo

Psichiatria

Uniba

Unifg

Attaccamento e Biologia

- L'attaccamento è una dimensione della mente umana che si struttura a partire dalle prime relazioni che il neonato instaura con chi si prende cura di lui o lei, e include emozioni, processi cognitivi e comportamenti, mantenendosi pressoché inalterata nel corso della vita, e influenzando in maniera permanente i rapporti sociali del singolo individuo. . Il legame caregiver-bambino è cruciale per la sopravvivenza della specie, pertanto è regolato da ferree leggi biologiche. Dagli 8 mesi di vita circa il legame di attaccamento caregiver-bambino è garantito dal sistema comportamentale innato dell'attaccamento, descritto da J. Bowlby, che fino ai 36 mesi ha la sua massima espressione.

Attaccamento e Biologia

Tuttavia le basi neurobiologiche dello sviluppo relazionale sono ancora in gran parte sconosciute. Sono stati realizzati parecchi studi sulle basi neurali del comportamento di attaccamento negli animali. Questi studi hanno evidenziato il coinvolgimento di alcune aree:

- Come le aree interne dell'amigdala: nuclei mediano e posteriore;
- le aree dello striato: in particolare il nucleo accumbens
- le aree dell'ipotalamo: paraventricolari e supraottiche.

Attaccamento e Biologia

Le nuove tecniche di imaging cerebrale hanno evidenziato che l'attaccamento caregiver-bambino richiede l'attivazione di distinti *network* cerebrali: il sistema dopaminergico mesolimbico della ricompensa (*reward system*), che trasporta la dopamina dall'area tegmentale ventrale (VTA) del mesencefalo al *nucleus accumbens* e alla corteccia prefrontale

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

L'attaccamento caregiver-bambino richiede anche l'attivazione del sistema della paura/ansia, in cui l'*amigdala*, nodo centrale del sistema limbico, garantisce i comportamenti di accudimento da parte del caregiver (Atzil et al., 2011)

Attaccamento e Biologia

La corteccia prefrontale è connessa alle abilità empatiche e di mentalizzazione o Teoria della Mente (*Theory of Mind*) che aumentano la capacità del caregiver di saper leggere e rispondere ai segnali provenienti dal proprio bambino.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Le basi neurobiologiche della capacità di comprendere gli stati mentali ed emotivi altrui, inoltre, interessa anche un altro sistema. Infatti, queste capacità possono essere ricondotte anche al sistema dei neuroni specchio (*Mirror neuron system*, MNS) (Canessa et al., 2009). Si tratta di neuroni che si attivano sia quando si compie un'azione, sia quando si osserva la medesima azione compiuta da altri. Nell'uomo tre aree cerebrali formano un circuito chiave per le abilità di imitazione (Iacoboni e Dapretto, 2006): da una parte la corteccia frontale inferiore e il lobulo parietale inferiore, che costituiscono il MNS, e dall'altra il solco temporale superiore che funge da input visivo al sistema.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Lo stile di attaccamento che un bambino svilupperà dalla nascita in poi dipende in grande misura dal modo in cui i genitori, o altre figure parentali, lo trattano. In realtà le risposte fisiologiche e comportamentali dell'individuo alle influenze ambientali variano notevolmente anche in funzione delle caratteristiche del suo corredo genetico. Qual è dunque il ruolo dei fattori genetici nella determinazione della risposta individuale all'ambiente di crescita? Fino a che punto le influenze genetiche sui genitori e sulla prole contribuiscono allo sviluppo di pattern d'attaccamento?

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Molte ricerche di genetica comportamentale compiute negli ultimi anni confermano che il genoma di un individuo contribuisce a determinare la qualità dei pattern d'attaccamento. Inizialmente le analisi genetiche sono state centrate sul metodo familiare. Studi su coppie di fratelli consanguinei (Ward et al., 1988; Van Ijzendoord et al., 2000) hanno riportato stime di concordanza del pattern di attaccamento rispettivamente di circa il 60%. La concordanza relativa ai pattern d'attaccamento riportata nei fratelli, non chiarisce però quale sia il contributo della genetica. Le somiglianze tra i membri di una famiglia possono essere dovute sia alla genetica sia all'ambiente di crescita. Per chiarire l'effetto dei geni e dell'ambiente sullo sviluppo dell'individuo si utilizzano situazioni sperimentali già presenti in natura: i gemelli e le adozioni. Gli studi sui gemelli si basano sul confronto delle stime di concordanza sulla qualità dell'attaccamento tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e coppie di gemelli dizigoti (DZ).

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

La maggior parte degli studi che hanno indagato i pattern d'attaccamento hanno messo in evidenza solo un livello modesto di influenza genetica ed una sostanziale influenza dell'ambiente non condiviso. Le stime del contributo alla sicurezza dell'attaccamento variano, infatti, tra lo 0% e il 59% per l'ambiente condiviso, tra il 48% e il 75% per l'ambiente non condiviso e tra lo 0% e il 25% per i fattori genetici (Ricciuti et al., 1992; Finkel et al., 1998; O'Connor, Croft, 2001, Bokhorst et al., 2003; Bakermans-Kranenburg et al., 2004). In questi studi i fattori genetici spiegano la maggior parte della varianza relativa alla reattività temperamentale all'ambiente, ma quest'ultima non risulta associata alla concordanza sul pattern d'attaccamento tra gemelli (Bokhorst et al., 2003; Bakermans-Kranenburg et al., 2004). I principali limiti degli studi descritti risiedono nella eterogeneità delle procedure di valutazione del pattern d'attaccamento che potrebbero in parte spiegare il rinvenimento nei diversi studi di una modesta influenza genetica.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Un'area di indagine nello studio delle relazioni durante lo sviluppo riguarda l'attaccamento tra il bambino e la persona che lo accudisce come stabilito nella cosiddetta Strange Situation (Ainsworth et al., 1978). Attraverso l'osservazione in cui si trovano in una stanza il bambino, la mamma ed un estraneo, si possono osservare i diversi comportamenti e le reazioni emotive del bambino in presenza della madre, al momento della separazione da questa ed in compagnia di un estraneo. Uno studio sui gemelli sull'attaccamento condotto su gemelli utilizzando la Strange Situation ha riportato una modesta influenza genetica relativamente agli stili d'attaccamento (O'Connor, Croft, 2001). Un altro studio sui gemelli, invece, basato sull'osservazione delle relazioni genitore figlio piuttosto che sulla Strange Situation ha evidenziato una maggiore influenza genetica (Finkel et al., 1998). A conferma dell'importanza del patrimonio genetico dell'individuo nello sviluppo di pattern d'attaccamento numerosi studi condotti sugli adulti utilizzando questionari di autovalutazione (Brussoni et al., 2000; Crawford et al., 2007; Donnellan, Burt, 2008) e interviste semi-strutturate (Torgersen,, 2007) hanno evidenziato che fattori genetici contribuiscano in maniera significativa allo sviluppo di determinati stili di attaccamento.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Il legame di attaccamento caregiver-bambino è garantito sin dalla nascita da una serie di comportamenti e di emozioni, la cui regia è dettata dall'azione congiunta di alcuni ormoni e neuromediatrici tra i quali spiccano l'ossitocina, gli oppioidi, la dopamina e la serotonina. Le nuove tecniche di citogenetica molecolare hanno permesso di identificare alterazioni cromosomiche submicroscopiche, quali duplicazioni, oltre che varianti strutturali polimorfiche a livello dei geni coinvolti nei meccanismi di neurotrasmissione, capaci di influenzare il fenotipo clinico. Studi condotti sugli animali, nei quali sia il genotipo sia l'ambiente sono controllabili hanno fornito esempi nei quali gli effetti ambientali sul comportamento prosociale differiscono in funzione del genotipo. Questi studi hanno contribuito a chiarire come la presenza di un polimorfismo, ovvero l'esistenza di diverse forme di un dato gene (chiamate *alleli*), ognuna caratterizzata da una diversa efficienza funzionale, interagisca con l'ambiente nel dare forma al fenotipo.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

In particolare, ricerche con scimmie Rhesus hanno fornito una prova convincente di interazioni Gene x Ambiente durante lo sviluppo. Ad esempio, molti studi hanno messo in evidenza le differenze comportamentali presenti in una popolazione di macachi in funzione di un polimorfismo del gene per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR). La regione promotrice del gene codificante per il trasportatore della serotonina ha due varianti polimorfiche con effetto funzionale, la corta (*short, s*) e la lunga (*long, l*). Gli individui che portano la forma corta del gene per 5-HTTLPR, che conferisce una bassa efficienza nella trascrizione del gene e quindi nella espressione del gene, presentano più bassi livelli di concentrazione del trasportatore della serotonina e un ridotto reuptake della serotonina rispetto agli individui dotati della variante polimorfica lunga.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Nelle scimmie gli individui portatori della variante corta del gene per 5-HTTLPR esibiscono un'aggressività più pronunciata rispetto agli individui portatori dell'allele lungo. E' importante sottolineare che tale associazione tra polimorfismo genico e comportamento in età adulta è presente soltanto se si considerano gli individui deprivati della madre o cresciuti da una madre che trascura la prole. **Nel caso di individui cresciuti da una madre che cura e accudisce la prole, il polimorfismo del gene per 5-HTTLPR non condiziona il comportamento adulto e tutti gli individui esibiscono bassi livelli di aggressività e alti livelli di affiliazione.** Tali risultati hanno mostrato in modo chiaro l'esistenza di un'interazione tra il gene per 5-HTTLPR e l'ambiente di crescita per cui, a seconda della forma allelica presente in un individuo, l'ambiente (ovvero il livello di cure materne) può influenzare il fenotipo comportamentale adulto. In quest'ottica la vulnerabilità genetica non rappresenta uno stato biologicamente svantaggioso in senso assoluto, quanto piuttosto uno stato funzionale di svantaggio potenziale il cui esito fenotipico disadattivo è strettamente condizionato al verificarsi di specifiche condizioni ambientali avverse.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Il polimorfismo funzionale della regione promotrice del gene codificante per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) è tra i polimorfismi genici più studiati in associazione agli esiti dello sviluppo socio-emotivo individuale. **La serotonina è un neurotrasmettitore del SNC che ha un ruolo fondamentale nei processi di modulazione del tono dell'umore e di regolazione emozionale. Disfunzioni del sistema serotoninergico risultano strettamente associate ad un'ampia gamma di disturbi psicopatologici, come le condotte aggressive, il discontrollo degli impulsi, i disturbi d'ansia e disturbi dell'umore.** I polimorfismi nel gene per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) modulano l'attività dell'amigdala: i portatori dell'allele S, paragonati agli omozigoti L/L, mostrano un'aumentata attivazione dell'amigdala con una conseguente iperresponsività dei circuiti di elaborazione delle emozioni che rappresenta un potenziale fattore di rischio per i disturbi dell'umore. I polimorfismi del gene per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) influenzano anche le interazioni del sistema funzionale amigdala-corteccia cingolata (Pezawas et al., 2005). I portatori dell'allele S mostrano una ridotta connettività funzionale di questo sistema rispetto agli omozigoti L/L. Questa variante genetica altera quindi i circuiti cortico-limbici deputati al controllo degli impulsi e all'elaborazione dell'informazione sociale, attraverso una eccessiva disponibilità di serotonina che può amplificare gli effetti neurobiologici delle esperienze sociali negative nel corso dello sviluppo.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Recentemente, diversi gruppi di ricerca hanno esplorato il possibile ruolo di varianti polimorfiche del gene codificante per il recettore della serotonina, **5HT2A**. Il recettore 2A è uno dei principali effettori del sistema serotoninergico e la cascata molecolare che scatena ha un effetto eccitatorio sul neurone post-sinaptico. Il recettore è ampiamente distribuito nella corteccia cerebrale ed ha un ruolo fondamentale nella modulazione dell'ansia dell'umore e dei comportamenti aggressivi. La variazione **T(102)C del gene codificante per il recettore 5HT2A è stata associata a molti disturbi psichiatrici quali schizofrenia e disturbi dell'umore.** Gillath e coll. (2008) hanno dimostrato che gli individui con **genotipo TT** presentano un rischio maggiore di sviluppare uno **stile d'attaccamento evitante** rispetto ai portatori della variante genotipica CC. Questi risultati sono stati replicati in studi successivi (Salo e coll. 2011; Fraley e coll. 2013). In particolare, Fraley e coll. (2013) hanno documentato l'associazione tra uno **stile d'attaccamento ansioso e il genotipo CC del gene del recettore 5HT2A** e un maggior rischio di sviluppare un attaccamento evitante tra gli individui con genotipo TT solo se allevati da madri insufficientemente responsive.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Caspi e coll. (2003) sono stati i primi a documentare che il rischio associato alla versione **allelica s del gene 5-HTTLPR** è **condizionato all'esposizione precoce ad eventi stressanti, come maltrattamenti subiti in età infantile**. I risultati dello studio di Caspi e coll. dimostrano che l'associazione tra il maltrattamento infantile (dai tre agli 11 anni) e lo sviluppo di sintomi depressivi in età adulta è funzione del profilo genotipico relativo al polimorfismo funzionale 5-HTTLPR: elevati livelli di stress in epoca precoce sono in grado di predire lo sviluppo di depressione maggiore solo nel gruppo di individui portatori della versione allelica s del 5-HTTLPR. I risultati ottenuti da Caspi e coll. sono stati replicati in successive analisi (Foley et al., 2004; Kaufman et al., 2004; Kim-Cohen et al., 2006).

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Sino ad oggi solo pochi studi hanno indagato gli effetti dell'interazione tra genotipo e ambiente rispetto al ruolo dei polimorfismi funzionali sull'organizzazione dei pattern d'attaccamento nell'uomo. Spanger e Zimmerman (2007) hanno analizzato gli effetti differenziali delle varianti polimorfiche 5-HTTLPR, in funzione del contesto ambientale precoce, sul rischio di sviluppare un pattern **d'attaccamento disorganizzato**. I risultati di questo studio **attribuiscono ai bambini con la variante allelica s un rischio maggiore di disorganizzazione dell'attaccamento solo se allevati da madri scarsamente responsive**, rispetto ai bambini omozigoti

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

In un altro studio, Barry e coll (2008) hanno indagato gli effetti di mediazione della responsività materna sul rischio genetico per lo sviluppo di un attaccamento insicuro al genotipo 5-HTTLPR. Gli autori di questo studio hanno dimostrato che il differente grado di responsività materna a 7 mesi d'età predice la sicurezza/insicurezza del pattern d'attaccamento a 15 mesi (strange situation), solo nei bambini omo- ed eterozigoti per la forma *s* del gene 5-HTTLPR. Dunque, possedere la variante allelica *s* non determina di per sé lo sviluppo di un stile d'attaccamento disadattivo, ma costituisce un fattore di maggior vulnerabilità ad eventi esterni avversi che può dare adito allo sviluppo di un pattern d'attaccamento anormale.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Il sistema dopaminergico della gratificazione è preposto a provvedere motivazioni piacevoli ai principali "drive" del nostro comportamento, in particolare quelli connessi con un comportamento pro sociale. Un gene candidato a rivestire un ruolo importante per il sistema dell'attaccamento è il gene che codifica per il **recettore dopaminergico D4 (DRD4)**. Il gene presenta delle varianti polimorfiche con effetto funzionale ed è espresso a livello dei siti cerebrali (sistema dopaminergico meso-cortico- limbico) coinvolti nei processi di rinforzo sociale, come la relazione primaria di attaccamento del bambino al caregiver. A livello del terzo esone del gene è localizzata una sequenza di 48 paia di basi azotate, che si ripete, con variabilità inter-individuale, dalle **2 alle 10 volte**. Il numero delle ripetizioni cambia la struttura del recettore influenzandone l'efficienza. Gli alleli più corti (2,3,4 ripetizioni) codificano per recettori che sono più efficienti nel legare la dopamina rispetto ai recettori codificati dagli alleli più lunghi (6,7,8) ripetizioni. Pertanto si ipotizza che gli individui con gli alleli caratterizzati da ripetizioni più lunghe siano dopamina-deficienti. **La variante allelica a 7 ripetizioni (D4.7) risulta conferire al recettore dopaminergico una minor potenza di legame con l'adenilato ciclasi** se confrontata con le versioni geniche a meno ripetizioni e un profilo meno efficiente in relazione ai processi di trascrizione, trasduzione e generazione dei segnali endocellulari di secondo messaggero, rispetto alle varianti più corte (Asghari et al., 1995; Schoots et al., 2003; Van Craenenbroeck et al., 2005).

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Lakatos e coll (2000) hanno riscontrato un'associazione significativa tra la variante genica DRD4.7 e il rischio di sviluppare una disorganizzazione dell'attaccamento. In uno studio successivo Lakatos et al. (2002) hanno osservato che la stima del rischio relativo di sviluppare un attaccamento disorganizzato in presenza della forma DRD4.7 cresce fino a 10 volte se la variante D4.7 si trova in associazione alla variante -521 T della regione promotrice dello stesso gene. Il polimorfismo del singolo nucleotide -521 C/T della regione promotrice del gene risulta infatti rilevante per l'efficienza della neurotrasmissione dopaminergica. La variante -521 T esprime una funzionalità dei processi di trascrizione ridotta di circa il 40% rispetto alla funzionalità espressa dalla variante -521 C (Okuyama et al., 1999). Il legame tra l'aplotipo T.7 (combinazione delle varianti D4.7 e -521 T) e la disorganizzazione dell'attaccamento ha ricevuto conferme in uno successivo studio su trios familiari attraverso l'analisi del *Transmission Disequilibrium Test* (Gervai, 2005).

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

Tuttavia, gli studi che hanno indagato gli effetti dell'interazione genotipo x ambiente sull'attaccamento disorganizzato hanno ottenuto risultati contrastanti.

- Bakermans-Kranenburg e coll. (2006) hanno osservato che il genotipo DRD4 media l'effetto del rischio ambientale per lo sviluppo di un attaccamento disorganizzato con il caregiver: tra i bambini le cui madri avevano una storia di traumi o lutti irrisolti, solo quelli con genotipo D4.7 riportavano un incremento del rischio di essere classificati come disorganizzati nella valutazione del pattern d'attaccamento.
- Gervai e coll. (2007), invece, hanno riscontrato che gli individui con alleli più corti presentavano una maggiore suscettibilità alle influenze ambientali rispetto agli individui con genotipo D4.7. Nella loro indagine questi autori hanno osservato che il genotipo DRD4 media l'effetto della comunicazione materna disfunzionale sul rischio di disorganizzazione dell'attaccamento solo nei bambini che non erano portatori della variante D4.7.

Attaccamento e Biologia

Di recente un estremo rilievo è stato dato alla presenza dell'allele 1 del gene DRD2 che codifica per il recettore D2 della dopamina: si tratterebbe di un marker per la vulnerabilità a sviluppare un pattern d'adattamento disadattivo, con una alterazione della sensibilità recettoriale alla dopamina. Studi sugli animali hanno documentato l'importanza del recettore DRD2 nei processi prosociali (Gingrich et al., 2000). **Studi nell'uomo hanno evidenziato una significativa associazione tra una variante polimorfica del gene codificante per il recettore D2 e ridotta densità dei recettori nello striato.** In particolare, gli individui con la variante allelica A1 del recettore D2 presentano una riduzione variabile dal 30% al 40% della densità recettoriale a livello dello striato rispetto agli individui con la variante allelica A2 (Noble et al., 2001). **La variante allelica A1 è stata associata al rischio di sviluppare ansia, depressione (Lawford et al., 2005) e neuroticismo (Lee et al., 2005).** Più recentemente, Gillath et al., (2008) hanno riportato un'associazione significativa tra l'allele A1 del recettore D2 e uno stile d'attaccamento ansioso. Questi autori hanno rilevato che gli individui omozigoti per l'allele A1 presentano un rischio maggiore di sviluppare uno stile d'attaccamento ansioso rispetto ai portatori della variante genotipica A2.

Angela Balzotti Mario Altamura

Attaccamento e Biologia

E' possibile che il cambiamento riguardante una sola componente chimica del cervello sia sufficiente a modificare la vulnerabilità e il comportamento di un individuo? L'effetto modesto che da sola ciascuna delle varianti genetiche ad oggi identificate esercita nei confronti di fenotipi comportamentali complessi suggerisce che molti sono i geni, così come gli stimoli ambientali, che cooperano nel determinare il comportamento umano. Con ogni probabilità l'azione di un gene potrebbe dar luogo ad un effetto moltiplicatore di quelle componenti che sottendono il comportamento sociale . Più l'effetto del gene è importante più la sua "pertinenza" è elevata. Si potrebbe dire che il prodotto del gene per il trasportatore della serotonina sia particolarmente "pertinente" per circuiti complessi in cui si trova incorporato e in grado di modificare qualitativamente il comportamento sociale. Gli effetti specifici di molti geni la cui azione modifica lo sviluppo cerebrale di un individuo possono essere interpretati allo stesso modo.

Angela Balzotti Mario Altamura