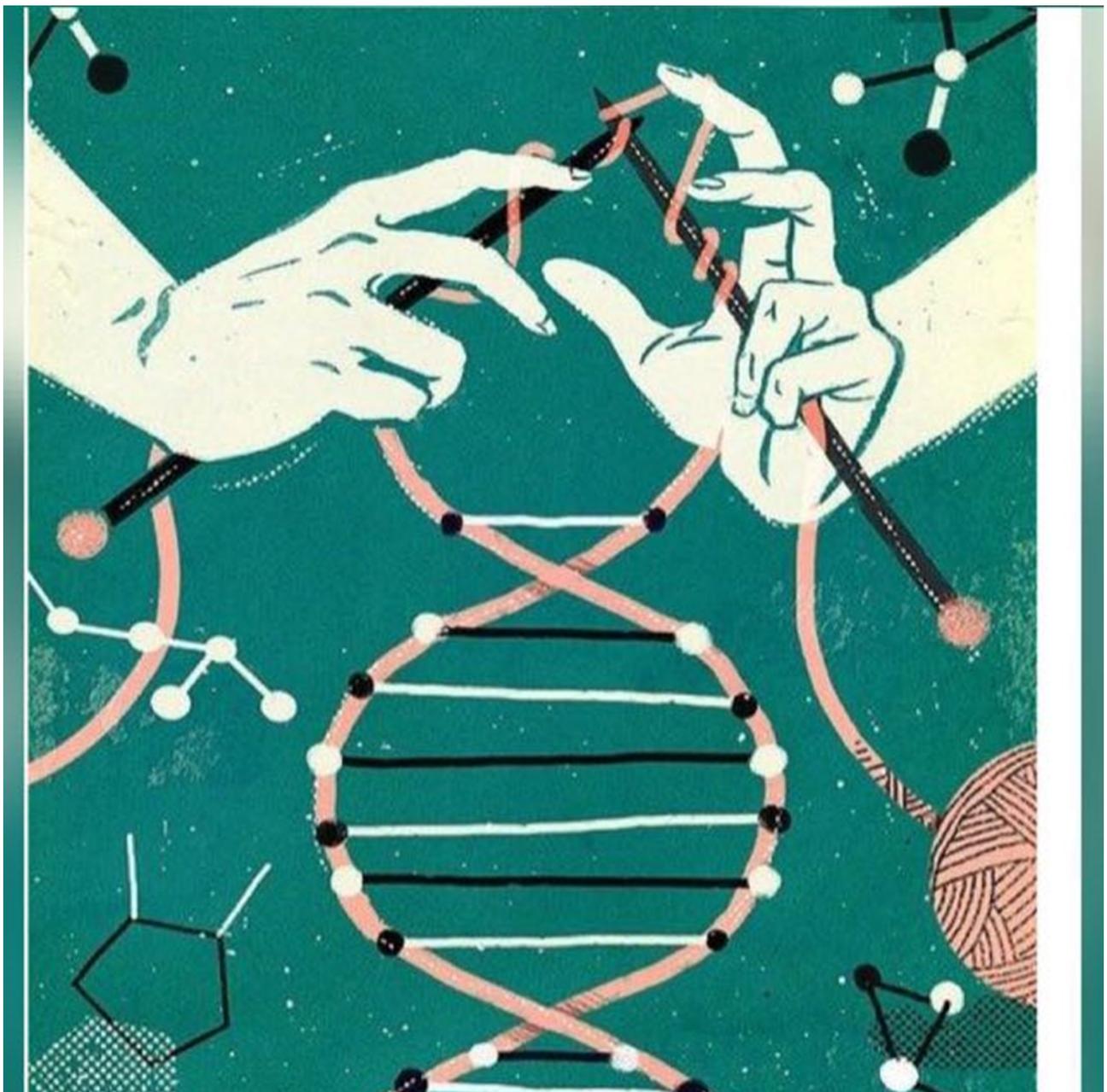


# SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

**RASSEGNA N. 29 SETTEMBRE 2022**



**Care colleghe e cari colleghi SIPNEI**

siamo un gruppo di soci che vengono da percorsi differenti, accomunati tuttavia dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e di migliorarci; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti SIPNEI della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia. Un contributo a che gli adulti di domani siano via via più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali arricchito da articoli correlati.

**Contributi a cura di:**

**Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano**

**Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma**

**Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)**

**Dott. Roberta Dell'Acqua - psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)**

**Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza**

**Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)**

**Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)**

**Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena**

**Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza**

**Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli**

**Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona**

**Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza**

**Dott. Federica Taricco - ostetrica, Savigliano (CN)**

**Dott. Gloria Trapletti - medico pediatra, Cagliari**

**Rassegna a cura di: Dott. Federica Lavista**

La placenta, organo principale di comunicazione materno-fetale durante la gestazione, per lo scambio di nutrienti, gas e mediatori ormonali, tra il resto, riconosce e risponde alle alterazioni ambientali eventualmente riferibili ad infiammazione, agenti chimici e stress materno in generale.

Le modalità con cui la placenta reagisce può condurre a conseguenze a lungo termine sulla salute del nascituro, anzitutto a livello del SNC. Tutto ciò che compromette il passaggio di nutrienti, ossigeno e neurotrasmettitori dalla placenta al cervello può in effetti impattare significativamente sul neurosviluppo, come del resto qualsiasi deviazione dallo stato di salute della madre, anche e soprattutto a mezzo di perturbazioni infiammatorie uterine.

Non pochi studi supportano un'associazione tra l'infiammazione materna in gravidanza e i disturbi dello sviluppo neurologico della prole (NDDs): diversi fattori infiammatori materni, tra cui obesità, asma, patologie autoimmuni, infezioni e stress psicosociale, sono associati a un aumentato rischio di NDD. Inutile dire che i fattori epigenetici sono considerati attori sempre più importanti come interfaccia gene-ambiente nella patogenesi dell'NDD.

L'infiammazione materno-fetale, quale che sia la causa, coinvolge spesso la placenta, producendo talora uno shock infiammatorio al feto, cui sono associati esiti avversi a lungo termine. C'è un generale consenso rispetto al fatto che la maggior parte dei nessi tra corretta funzione placentare e salute in età evolutiva – se non addirittura in età adulta - siano ancora poco noti. Pertanto ci sia augura che l'investimento in termini di ricerca su quest'organo così altamente PNEI sia sempre più alto.

D'altra parte è noto e condiviso come i primi 1000 giorni di vita rappresentino un periodo profondamente critico per lo sviluppo.

Lo stato pro-infiammatorio che si genera per effetto dell'infiammazione adattativa placentare, unitamente alle risposte epigenetiche all'ambiente entro cui si muove la madre in gestazione, producono una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Vengono messi in relazione, come vedremo di seguito, i livelli di CRH placentare (pCRH) con esiti di carattere comportamentale, a sostegno del fatto che lo stress prenatale sia in grado di rimodellare lo sviluppo neurologico fetale, esponendo il nascituro ad un aumento del rischio di condizioni patologiche. L'impatto di tali effetti sulla maturazione dei neuroni e dei circuiti cerebrali è di lunga durata ed è interessante il fatto che i tempi di esposizione a livelli alterati di pCRH determinino modificazioni strutturali in distinte regioni cerebrali.

Considerata, pertanto, l'intima relazione tra placenta e cervello, esplorata attentamente nei lavori che proponiamo in questa rassegna, è sempre più chiara la necessità di occuparsi con urgenza della prevenzione e del supporto a stress e traumi in gravidanza, sia per il benessere delle donne, che per il benessere dei loro bambini.

**Buona lettura!**

## ARTICOLO 1

Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 2;12:714214 PMID: 34408727  
DOI: 10.3389/fendo.2021.714214

### **Placental CRH as a Signal of Pregnancy Adversity and Impact on Fetal Neurodevelopment**

Ifigenia Kassotaki, Georgios Valsamakis, George Mastorakos, Dimitris K Grammatopoulos

#### **ABSTRACT**

Early life is a period of considerable plasticity and vulnerability and insults during that period can disrupt the homeostatic equilibrium of the developing organism, resulting in adverse developmental programming and enhanced susceptibility to disease. Fetal exposure to prenatal stress can impede optimum brain development and deranged mother's hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) stress responses can alter the neurodevelopmental trajectories of the offspring. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and glucocorticoids, regulate fetal neurogenesis and while CRH exerts neuroprotective actions, increased levels of stress hormones have been associated with fetal brain structural alterations such as reduced cortical volume, impoverishment of neuronal density in the limbic brain areas and alterations in neuronal circuitry, synaptic plasticity, neurotransmission and G-protein coupled receptor (GPCR) signalling. Emerging evidence highlight the role of epigenetic changes in fetal brain programming, as stress-induced methylation of genes encoding molecules that are implicated in HPA axis and major neurodevelopmental processes. These serve as molecular memories and have been associated with long term modifications of the offspring's stress regulatory system and increased susceptibility to psychosomatic disorders later in life. This review summarises our current understanding on the roles of CRH and other mediators of stress responses on fetal neurodevelopment.

#### **ABSTRACT TRADOTTO**

La prima infanzia è un periodo di notevole plasticità e vulnerabilità e gli insulti, in detto periodo, possono interrompere l'equilibrio omeostatico dell'organismo in via di sviluppo, risultando in una conseguente programmazione dello sviluppo sfavorevole e una maggiore suscettibilità alle malattie. L'esposizione fetale allo stress prenatale può impedire uno sviluppo cerebrale ottimale e le risposte squilibrate dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse HPA) allo stress della madre possono alterare le traiettorie del neurosviluppo della prole. L'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e i glucocorticoidi regolano la neurogenesi fetale e, mentre il CRH esercita azioni neuroprotettive, livelli aumentati di ormoni dello stress sono stati associati ad alterazioni strutturali del cervello fetale come riduzione del volume corticale, impoverimento della densità neuronale nelle aree cerebrali limbiche e alterazioni nei circuiti neuronali, nella plasticità sinaptica, nella neurotrasmissione e nella segnalazione del recettore accoppiato a proteine G (GPCR). Prove emergenti evidenziano il ruolo dei cambiamenti epigenetici nella programmazione cerebrale del feto, come la metilazione indotta dallo stress di geni che codificano per molecole implicate nell'asse HPA e nei principali processi di sviluppo neurologico. Questi servono come memorie molecolari e sono stati associati a modifiche a lungo termine del sistema di regolazione dello stress della prole e maggiore suscettibilità ai disturbi psicosomatici più avanti nella vita. Questa revisione riassume la nostra attuale conoscenza dei ruoli del CRH e di altri mediatori delle risposte allo stress sul neurosviluppo fetale.

## COMMENTO

I primi 1000 giorni rappresentano un periodo critico per lo sviluppo. Durante la gravidanza, l'infiammazione adattativa placentare e le risposte epigenetiche all'ambiente materno sotto l'influenza dello stress attivano diversi meccanismi in grado di esercitare ruoli avversi sul neurosviluppo, tra cui l'attivazione di uno stato pro-infiammatorio e la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. In particolare, lo stress prenatale ed esperienze di vita avverse sono in grado di rimodellare e riprogrammare lo sviluppo neurologico fetale e la funzione cerebrale, esponendo la prole a un aumento del rischio di condizioni patologiche sia nell'infanzia, che nell'età adulta.

L'articolo principale proposto riporta una revisione recente che riassume l'azione dei principali attori coinvolti nelle risposte allo stress materno, prendendo in considerazione, in particolare, il ruolo della placenta come organo in grado di supportare lo sviluppo del sistema nervoso centrale fetale. Studi su esseri umani e animali collegano infatti i livelli di CRH placentare (pCRH) con esiti comportamentali in prima infanzia, mostrando una correlazione tra stress materno e alterazione dello sviluppo neurologico. L'impatto di tali effetti sulla maturazione dei neuroni e dei circuiti cerebrali è di lunga durata, come dimostrato dal riscontro di un assottigliamento significativo dell'intero mantello corticale, all'età di 7 anni, in bambini esposti a livelli elevati di pCRH nel periodo prenatale. È interessante come i diversi tempi dell'esposizione a livelli alterati di pCRH determinino cambiamenti in specifiche regioni cerebrali: l'assottigliamento prefrontale è associato a livelli elevati di pCRH all'inizio della gestazione, mentre l'assottigliamento temporale è associato a livelli di pCRH più avanti nella gestazione. Viene poi evidenziato il ruolo dei glucocorticoidi (GC) che controllano un percorso distinto guidato dall'HPA nella neurogenesi cerebrale fetale e nella proliferazione delle cellule neurali. Un numero eccessivo di GC durante la gravidanza è stato associato a esiti avversi tra cui riduzione della crescita intrauterina (IUGR), malattie cardiovascolari, disordini metabolici e alterazioni del set point dell'asse HPA del neonato.

Gli articoli correlati, riportati di seguito, indagano un altro attore fondamentale nella risposta allo stress: il sistema immunitario, la cui attivazione cronica, derivante dall'esposizione a uno stress persistente, può contribuire a una diatesi infiammatoria implicata nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore e dell'ansia. La revisione presentata riassume e sintetizza l'attuale letteratura sul sistema immunitario durante la gravidanza, nonché alcune prove che evidenziano le associazioni tra infiammazione e disturbi dell'umore e d'ansia in gravidanza.

Le possibili conseguenze a breve e a lungo termine dell'esposizione allo stress prenatale e dell'infiammazione sistemica durante la gravidanza sulla struttura cerebrale, sulla neurogenesi e sui neurocircuiti fetali, unite al rischio di esiti negativi correlati come la preeclampsia e il parto pretermine, sottolineano la necessità di affrontare con urgenza l'esposizione a stress e traumi in gravidanza, al fine di identificare interventi di prevenzione e di supporto, sia per il benessere delle donne che della prole.

La letteratura ci aiuta inoltre a identificare fattori che possono rivelarsi potenzialmente utili nel supportare la resilienza fetale. Nell'articolo principale, ad esempio, vengono citati quali protettivi nei confronti degli effetti dell'attivazione immunitaria materna (MIA) durante la gravidanza, attivazione che si correla al rischio di programmazione cerebrale avversa del feto, alti livelli materni di vitamina D, ferro e zinco, disponibilità di acidi grassi omega-3 ed efficienti sistemi di risposta antinfiammatoria e antiossidante. Viceversa, l'ipoferrmia e l'anemia materne, il diabete mellito gestazionale, la disbiosi del microbiota intestinale materno e la storia materna di esposizione ai cannabinoidi possono aumentare la suscettibilità della risposta della prole alla MIA.

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

Front Psychiatry. 2022 Jun 28;13:868936. DOI: 10.3389/fpsy.2022.868936. eCollection 22.

#### **Stress-Related Mental Health Disorders and Inflammation in Pregnancy: The Current Landscape and the Need for Further Investigation**

Meghna Ravi, Brandy Bernabe, Vasiliki Michopoulos

#### **Abstract**

Many studies have focused on psychoimmunological mechanisms of risk for stress-related mental health disorders. However, significantly fewer studies have focused on understanding mechanisms of risk for stress-related disorders during pregnancy, a period characterized by dramatic changes in both the innate and adaptive immune systems. The current review summarizes and synthesizes the extant literature on the immune system during pregnancy, as well as the sparse existing evidence highlighting the associations between inflammation and mood, anxiety, and fear-related disorders in pregnancy. In general, pregnant persons demonstrate lower baseline levels of systemic inflammation, but respond strongly when presented with an immune challenge. Stress and trauma exposure may therefore result in strong inflammatory responses in pregnant persons that increases risk for adverse behavioral health outcomes. Overall, the existing literature suggests that stress, trauma exposure, and stress-related psychopathology are associated with higher levels of systemic inflammation in pregnant persons, but highlight the need for further investigation as the existing data are equivocal and vary based on which specific immune markers are impacted. Better understanding of the psychoimmunology of pregnancy is necessary to reduce burden of prenatal mental illness, increase the likelihood of a successful pregnancy, and reduce the intergenerational impacts of prenatal stress-related mental health disorders

### 2.

Dev Psychopathol. 2022 Jun 9;1-18. DOI: 10.1017/S0954579422000402.

#### **Associations among maternal lifetime trauma, psychological symptoms in pregnancy, and infant stress reactivity and regulation**

Sophie Foss, Carter R Petty, Caroline Howell, Juliana Mendonca, Abigail Bosse, Deborah P Waber, Rosalind J Wright, Michelle Bosquet Enlow

#### **Abstract**

Maternal trauma has intergenerational implications, including worse birth outcomes, altered brain morphology, and poorer mental health.

Research investigating intergenerational effects of maternal trauma on infant stress reactivity and regulation is limited. Maternal mental health during pregnancy may be a contributor: psychopathology is a sequela of trauma exposure and predictor of altered self-regulatory capacity in offspring of affected mothers. We assessed associations among maternal lifetime trauma and infant stress responsivity, mediated by psychological symptoms in pregnancy. Mothers reported lifetime trauma history and anxiety, depressive, and posttraumatic stress symptoms during pregnancy. At infant age 6 months, stress reactivity and regulation were assessed via maternal behavior ratings (Infant Behavior Questionnaire-Revised, IBQ-R) and behavioral (negative mood) and physiological (respiratory sinus arrhythmia, RSA) markers during a laboratory stressor (Still-Face Paradigm). Maternal trauma was directly associated with lower infant physiological regulation and indirectly associated with lower levels of both infant behavioral and physiological regulation via higher maternal anxiety during pregnancy. Maternal trauma was also indirectly associated with higher infant reactivity via higher maternal anxiety during pregnancy. Post hoc analyses indicated differential contributions of maternal prenatal versus postnatal anxiety to infant outcomes. Findings highlight potential contributory mechanisms toward maladaptive child stress response, which has been associated with poor behavioral, cognitive, and academic outcomes.

### 3.

Psychoneuroendocrinology. 2022 May;139:105704. DOI: 10.1016/j.psyneuen. 2022. 105704. Epub 2022 Mar 2.

#### **The influence of maternal anxiety and cortisol during pregnancy on childhood anxiety symptoms**

Laura A McGuinn, Marcela Tamayo-Ortiz, Maria José Rosa, Homero Harari, Erika Osorio-Valencia, Lourdes Schnaas, Carmen Hernandez-Chavez, Rosalind J Wright, Daniel N Klein, Martha Maria Téllez-Rojo, Robert O Wright

#### **Abstract**

**Background:** The etiology of child and adolescent anxiety remains poorly understood. Although several previous studies have examined associations between prenatal maternal psychological functioning and infant and child health outcomes, less is known about the impact of maternal anxiety specific to pregnancy and cortisol during pregnancy on childhood anxiety outcomes.

**Methods:** Participants included 496 mother-child pairs from the PROGRESS longitudinal birth cohort in Mexico City. Anxiety symptoms were assessed at age 8-11 years during 2018-2019 using the Revised Children's Manifest Anxiety Scale. Pregnancy-specific anxiety was assessed using an expanded version of the Pregnancy Anxiety Scale. Maternal biological stress response during pregnancy was assessed using salivary cortisol measures (area under the curve, cortisol awakening response, and diurnal slope). Linear regression models were used to estimate associations between maternal anxiety and cortisol in relation to continuous child anxiety symptom T-scores. Models were adjusted for maternal age, socioeconomic status, child sex and age, and gestational age at saliva collection.

**Results:** We found that higher levels of pregnancy-specific anxiety in the mother were associated with higher anxiety symptoms in the child ( $\beta$ : 1.30, 95% CI: 0.19, 2.41). We additionally observed an association between higher maternal total cortisol output during pregnancy and higher anxiety symptoms in the child ( $\beta$ : 1.13, 95% CI: 0.25, 2.01).

**Discussion:** These findings highlight the importance of screening for maternal pregnancy-specific anxiety and the need to identify interventions and support for mothers during pregnancy in order to promote healthy outcomes for mothers and their children.

## ARTICOLO 2

Journal of Neuroscience Research, 27 February 2020 <https://doi.org/10.1002/jnr.24603>

### The Placenta Brain Axis

Cheryl S. Rosenfeld

### ABSTRACT

All mammalian species depend upon the placenta, a transient organ, for exchanges of gases, nutrients, and waste between the mother and conceptus. Besides serving as a conduit for such exchanges, the placenta produces hormones and other factors that influence maternal physiology and fetal development. To meet all of these adaptations, the placenta has evolved to become the most structurally diverse organ within all mammalian taxa. However, commonalities exist as to how placental responses promote survival of the fetus against in utero threats and can alter the trajectory of fetal development, in particular the brain. Increasing evidence suggests that placenta reactions to various in utero stressors may lead to longstanding health outcomes, otherwise considered developmental origin of health and disease (DOHaD) effects. Besides transferring nutrients and gases, the placenta produces neurotransmitters, including serotonin (5-HT), dopamine, norepinephrine/epinephrine, that may circulate and influence brain development. Neurobehavioral disorders, such as autism spectrum disorders (ASD), likely trace their origins back to placental disturbances. This intimate relationship between the placenta and brain has led to coinage of the term, the placenta-brain-axis. This axis will be the focus herein, including how conceptus sex might influence it and technologies employed to parse out effects of placental-specific transcript changes on later neurobehavioral disorders. Ultimately, the placenta might provide a historical record of in utero threats the fetus confronted and a roadmap to understand how placenta responses to such encounters impacts the placental-brain-axis. Improved early diagnostic and preventative approaches may thereby be designed to mitigate such placental disruptions.

### ABSTRACT TRADOTTO

Tutte le specie di mammiferi dipendono dalla placenta, un organo transitorio, per gli scambi di gas, sostanze nutritive e rifiuti tra la madre e il feto. Oltre a fungere da canale di scambio, la placenta produce ormoni e altri fattori che influenzano la fisiologia materna e lo sviluppo fetale. Per soddisfare tutti questi adattamenti, la placenta si è evoluta sino a diventare l'organo strutturalmente più diversificato, in tutti i mammiferi. Tuttavia, esistono punti in comune su come le risposte placentari promuovono la sopravvivenza del feto contro le minacce e possono alterare la traiettoria dello sviluppo fetale, in particolare il cervello. Evidenze crescenti suggeriscono che le reazioni della placenta a vari fattori di stress possono portare a esiti sulla salute di lunga durata, altrimenti considerati effetti sull'origine dello sviluppo della salute e della malattia (DOHaD). Oltre a trasferire nutrienti e gas, la placenta produce neurotrasmettitori, tra cui serotonina (5-HT), dopamina, noradrenalina/epinefrina, che possono circolare e influenzare lo sviluppo cerebrale.

I disturbi neurocomportamentali, come i disturbi dello spettro autistico (ASD), probabilmente sono in certa misura riferibili anche a deviazioni della fisiologia placentare. Questa intima relazione tra placenta e cervello ha portato alla coniazione della locuzione “asse cervello-placenta”. Questo asse sarà il fulcro qui, compreso il modo in cui il sesso potrebbe influenzarlo e le tecnologie impiegate per analizzare gli effetti dei cambiamenti della trascrizione placentare specifici sui successivi disturbi neurocomportamentali. In definitiva, la placenta potrebbe fornire una registrazione storica delle minacce che il feto deve affrontare e una tabella di marcia per capire come le risposte della placenta a tali incontri influenzino l'asse placentare-encefalico. È quindi possibile progettare approcci diagnostici e preventivi precoci migliorati per mitigare tali interruzioni della placenta.

## COMMENTO

Tutti i mammiferi dipendono dalla placenta per la sopravvivenza iniziale. Essa serve durante la gestazione come organo di comunicazione principale tra madre e feto, per lo scambio di sostanze nutritive, gas, rifiuti e ormoni. Non solo, la placenta deve essere in grado di riconoscere la minima alterazione e rispondere alle sfide ambientali che possono derivare da cattiva alimentazione, obesità, stress materno, infezioni, infiammazioni e sostanze chimiche ambientali. Le modalità con cui la placenta reagisce a tali sfide può portare a conseguenze a lungo termine sulla salute della prole. In nessun luogo questo è più vero che nel cervello, il quale all'inizio dello sviluppo dipende dalla placenta per il rilascio di nutrienti, ossigeno e, come sta diventando sempre più riconosciuto, neurotrasmettitori. I neurotrasmettitori primari convogliati dalla placenta al cervello includono serotonina 5-HT, dopamina DA e NE/epinefrina. Tutto ciò che compromette la consegna di questi fattori dalla placenta al cervello può portare a conseguenze dannose per la salute, incluso il rischio di disturbi neurocomportamentali. L'uso crescente di SSRI (inibitori della ricettazione della serotonina), da parte delle donne in gravidanza affette da depressione, è quindi di grande preoccupazione. Mentre alcuni studi hanno iniziato a esaminare come questi farmaci influenzino la placenta, sono necessari ulteriori esperimenti per determinare quali concentrazioni vengano raggiunte e se influiscano sull'asse placenta-cervello.

Gli studi sui topi transgenici condizionali privi di geni metabolici, geni dipendenti dalla crescita e geni infiammatori nelle cellule del trofoblasto, sono stati preziosi nell'evidenziare il loro ruolo nella placenta e nei successivi esiti neurocomportamentali, compresi quelli che possono essere dipendenti dal sesso. Possibilmente, l'uso di vettori lentivirali e del sistema CRISPR/Cas9 (sistema che si basa sull'impiego della proteina Cas9, una sorta di forbice molecolare in grado di tagliare un DNA bersaglio, che può essere programmata per effettuare specifiche modifiche al genoma di una cellula, sia questa animale, umana o vegetale. A seguito del taglio introdotto da Cas9, attraverso opportuni accorgimenti, è infatti possibile eliminare sequenze di DNA dannose dal genoma bersaglio oppure è possibile sostituire delle sequenze, andando ad esempio a correggere delle mutazioni causa di malattie) consentirà una maggiore capacità di manipolare i modelli di espressione genica placentare e quindi studiarne i risultati neurocomportamentali. Questa procedura potrebbe anche essere utilizzata per eseguire l'editing terapeutico del genoma nella placenta e quindi prevenire successivi disturbi. Pertanto, una migliore comprensione di come i cambiamenti del trascrittoma nella placenta influenzino tali malattie può identificare potenziali biomarcatori per la diagnosi precoce ed essere sfruttati per scopi terapeutici.

I cambiamenti epigenetici nella placenta, che includono alterazioni della metilazione del DNA e cambiamenti nell'espressione del miR, sono altri potenziali barometri di successivi disturbi neurocomportamentali, in particolare l'ASD. Come con le modifiche alla trascrizione, tali modifiche epigenetiche possono fornire sia biomarcatori precoci per il rilevamento di tali malattie, sia servire come base per approcci interventistici. I cambiamenti istopatologici cumulativi nella placenta possono fornire preziose informazioni sui fattori di stress a cui la placenta è stata esposta durante la gestazione e, potenziali malattie che possono essere fonte di preoccupazione quando il bambino matura. Sulla base degli studi disponibili fino ad oggi, i medici potrebbero prendere in considerazione l'esecuzione di routine dell'esame istologico della placenta a termine da neonati.

## ARTICOLI CORRELATI

1.

Sci Rep. 2022 Jul 8;12(1):11603. doi: 10.1038/s41598-022-15790-7.

### **Functional characterization of dopamine and norepinephrine transport across the apical and basal plasma membranes of the human placental syncytiotrophoblast**

Hana Horackova, Rona Karahoda, Veronika Vachalova, Helena Turkova, Cilia Abad & Frantisek Staud

#### **Abstract**

The human placenta represents a unique non-neuronal site of monoamine transporter expression, with pathophysiological relevance during the prenatal period. Monoamines (serotonin, dopamine, norepinephrine) are crucial neuromodulators for proper placenta functions and fetal development, including cell proliferation, differentiation, and neuronal migration. Accumulating evidence suggests that even a transient disruption of monoamine balance during gestation may lead to permanent changes in the fetal brain structures and functions, projecting into adulthood. Nonetheless, little is known about the transfer of dopamine and norepinephrine across the placental syncytiotrophoblast. Employing the method of isolated membranes from the human term placenta, here we delineate

the transport mechanisms involved in dopamine and norepinephrine passage across the apical microvillous (MVM) and basal membranes. We show that the placental uptake of dopamine and norepinephrine across the mother-facing MVM is mediated via the high-affinity and low-capacity serotonin (SERT/SLC6A4) and norepinephrine (NET/SLC6A2) transporters. In the fetus-facing basal membrane, however, the placental uptake of both monoamines is controlled by the organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3). Our findings thus provide insights into physiological aspects of dopamine and norepinephrine transport across both the maternal and fetal sides of the placenta. As monoamine transporters represent targets for several neuroactive drugs such as antidepressants, our findings are pharmacologically relevant to ensure the safety of drug use during pregnancy.

2.

Nat Rev Endocrinol 2020 Sep;16(9):479-494. doi: 10.1038/s41574-020-0372-6.

### **Tracking placental development in health and disease**

John D. Aplin, Jenny E. Myers, Kate Timms and Melissa Westwood

#### **Abstract**

Pre-eclampsia and fetal growth restriction arise from disorders of placental development and have some shared mechanistic features.

Initiation is often rooted in the maldevelopment of a maternal–placental blood supply capable of providing for the growth requirements of the fetus in later pregnancy, without exerting undue stress on maternal body systems. Here, we review normal development of a placental bed with a safe and adequate blood supply and a villous placenta–blood interface from which nutrients and oxygen can be extracted for the growing fetus.

We consider disease mechanisms that are intrinsic to the maternal environment, the placenta or the interaction between the two. Systemic signalling from the endocrine placenta targets the maternal endothelium and multiple organs to adjust metabolism for an optimal pregnancy and later lactation. This signalling capacity is skewed when placental damage occurs and can deliver a dangerous pathogenic stimulus. We discuss the placental secretome including glycoproteins, microRNAs and extracellular vesicles as potential biomarkers of disease. Angiomodulatory mediators, currently the only effective biomarkers, are discussed alongside non-invasive imaging approaches to the prediction of disease risk. Identifying the signs of impending pathology early enough to intervene and ameliorate disease in later pregnancy remains a complex and challenging objective.

## ARTICOLO 3

Review Nat Rev Neurol 2021 Sep;

### **Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders**

Velda X Han, Shrujna Patel, Hannah F Jones, Russell C Dale

## ABSTRACT

Maternal health during pregnancy plays a major role in shaping health and disease risks in the offspring. The maternal immune activation hypothesis proposes that inflammatory perturbations in utero can affect fetal neurodevelopment, and evidence from human epidemiological studies supports an association between maternal inflammation during pregnancy and offspring neurodevelopmental disorders (NDDs). Diverse maternal inflammatory factors, including obesity, asthma, autoimmune disease, infection and psychosocial stress, are associated with an increased risk of NDDs in the offspring. In addition to inflammation, epigenetic factors are increasingly recognized to operate at the gene-environment interface during NDD pathogenesis. For example, integrated brain transcriptome and epigenetic analyses of individuals with NDDs demonstrate convergent dysregulated immune pathways. In this Review, we focus on the emerging human evidence for an association between maternal immune activation and childhood NDDs, including autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder and Tourette syndrome. We refer to established pathophysiological concepts in animal models, including **immune signalling across the placenta**, epigenetic 'priming' of offspring microglia and postnatal immune-brain crosstalk. The increasing incidence of NDDs has created an urgent need to mitigate the risk and severity of these conditions through both preventive strategies in pregnancy and novel postnatal therapies targeting disease mechanisms.

## ABSTRACT TRADOTTO

La salute materna durante la gravidanza gioca un ruolo importante nel plasmare i rischi per la salute e le malattie nella prole. L'ipotesi dell'attivazione immunitaria materna propone che le perturbazioni infiammatorie nell'utero possano influenzare il neurosviluppo fetale e le prove di studi epidemiologici sull'uomo supportano un'associazione tra l'infiammazione materna durante la gravidanza e i disturbi dello sviluppo neurologico della prole (NDDs).

Diversi fattori infiammatori materni, tra cui obesità, asma, malattie autoimmuni, infezioni e stress psicosociale, sono associati a un aumentato rischio di NDD nella prole. Oltre all'infiammazione, i fattori epigenetici sono sempre più riconosciuti come fattori che agiscono sull'interfaccia gene-ambiente durante la patogenesi dell'NDD. Ad esempio, il trascrittoma cerebrale e le analisi epigenetiche di individui con NDD dimostrano percorsi immunitari convergenti disregolati. In questa recensione, ci concentriamo sulle prove emergenti per un'associazione tra attivazione immunitaria materna e NDD infantili, inclusi disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione/iperattività e sindrome di Tourette. Ci riferiamo a concetti fisiopatologici consolidati nei modelli animali, tra cui la segnalazione immunitaria attraverso la placenta, l'"adescamento" epigenetico della microglia della prole e il crosstalk immunitario-cervello postnatale. La crescente incidenza di NDD ha creato l'urgente necessità di mitigare il rischio e la gravità di queste condizioni attraverso strategie preventive in gravidanza e nuove terapie postnatali mirate ai meccanismi della malattia.

## COMMENTO

La placenta è un organo altamente specializzato che aiuta a sostenere lo sviluppo embrionale. È un mediatore immunologico importantissimo.

Nel corso della gravidanza che evolve fisiologicamente una grande quantità di citochine sono prodotte dalle cellule della decidua e della placenta. Localmente a livello dell'interfaccia materno-fetale tende a prevalere un ambiente citochinico Th2, con una corrispondente diminuzione delle citochine Th1. Questa situazione però non lascia la madre totalmente incapace di dare luogo ad una risposta contro infezioni che richiedono citochine del tipo Th1. Studi su linfociti in coltura, prelevati da donne gravide, le cui gravidanze hanno dato esito in aborti spontanei o nella nascita di prematuri, hanno consentito di stabilire che in queste condizioni si verifica un'aumentata produzione di citochine Th1 (IFN, IL-2) ed una diminuzione di citochine Th2 (IL-10, IL-4). Un gran numero di fattori contribuiscono all'equilibrio tra citochine Th1 e Th2 nel corso della gravidanza: produzione locale da parte della placenta e dell'utero in risposta a fattori immunoregolatori placentari, fattori ormonali, infezioni intercorrenti, malattie autoimmunitarie preesistenti della madre e non da ultimo lo stress materno.

L'infiammazione materna-fetale, qualunque ne sia la causa, coinvolge spesso la placenta. Ciò determina uno shock infiammatorio al feto, favorito dal disadattamento della placenta a cui sono stati associati esiti avversi a lungo termine, tra cui l'asma, la paralisi cerebrale, il neurosviluppo anormale e il disturbo dello spettro autistico. Mentre il progetto NIH Human Placenta è stato istituito per guidare le scoperte nella funzione placentare in tempo reale in utero, c'è stato un riconoscimento generale di quanto poco sappiamo sulla relazione della placenta con la salute nelle successive età evolutive. Ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio le funzioni dell'organo placentare.

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

Review Int J Mol Sci 2020 May 27;

#### **Maternal Obesity and the Uterine Immune Cell Landscape: The Shaping Role of Inflammation**

Lauren E St-Germain, Barbara Castellana, Jennet Baltayeva, Alexander G Beristain

#### **Abstract**

Inflammation is often equated to the physiological response to injury or infection. Inflammatory responses defined by cytokine storms control cellular mechanisms that can either resolve quickly (i.e., acute inflammation) or remain prolonged and unabated (i.e., chronic inflammation). Perhaps less well-appreciated is the importance of inflammatory processes central to healthy pregnancy, including implantation, early stages of placentation, and parturition. Pregnancy juxtaposed with disease can lead to the perpetuation of aberrant inflammation that likely contributes to or potentiates maternal morbidity and poor fetal outcome. Maternal obesity, a prevalent condition within women of reproductive age, associates with increased risk of developing multiple pregnancy disorders. Importantly, chronic low-grade inflammation is thought to underlie the development of obesity-related obstetric and perinatal complications. While diverse subsets of uterine immune cells play central roles in initiating and maintaining healthy pregnancy, uterine leukocyte dysfunction as a result of maternal obesity may underpin the development of pregnancy disorders. In this review we discuss the current knowledge related to the impact of maternal obesity and obesity-associated inflammation on uterine immune cell function, utero-placental establishment, and pregnancy health.

### 2.

Review Front Immunol 2020 Nov 13;

#### **Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease**

Jeffery A Goldstein, Kelly Gallagher, Celeste Beck, Rajesh Kumar, Alison D Gernand

#### **Abstract**

Events in fetal life impact long-term health outcomes. The placenta is the first organ to form and is the site of juxtaposition between the maternal and fetal circulations. Most diseases of pregnancy are caused by, impact, or are reflected in the placenta. The purpose of this review is to describe the main inflammatory processes in the placenta, discuss their immunology, and relate their short- and long-term disease associations.

Acute placental inflammation (API), including maternal and fetal inflammatory responses corresponds to the clinical diagnosis of chorioamnionitis and is associated with respiratory and neurodevelopmental diseases. The chronic placental inflammatory pathologies (CPI), include chronic villitis of unknown etiology, chronic deciduitis, chronic chorionitis, eosinophilic T-cell vasculitis, and chronic histiocytic intervillitis. These diseases are less-well studied, but have complex immunology and show mechanistic impacts on the fetal immune system. Overall, much work remains to be done in describing the long-term impacts of placental inflammation on offspring health.

### 3.

Review Clin Microbiol Rev 2019 May 1;

#### **Microorganisms in the Placenta: Links to Early-Life Inflammation and Neurodevelopment in Children**

Martha Scott Tomlinson, Kun Lu, Jill R Stewart, Carmen J Marsit, T Michael O'Shea, Rebecca C Fry

#### **Abstract**

Prenatal exposure to various stressors can influence both early and later life childhood health. Microbial infection of the intrauterine environment, specifically within the placenta, has been associated with deleterious birth outcomes, such as preterm birth, as well as adverse neurological outcomes later in life. The relationships among microorganisms in the placenta, placental function, and fetal development are not well understood. Microorganisms have been associated with perinatal inflammatory responses that have the potential for disrupting fetal brain development. Microbial presence has also been associated with epigenetic modifications in the placenta, as well other tissues. Here we review research detailing the presence of microorganisms in the placenta and associations among such microorganisms, placental DNA methylation, perinatal inflammation, and neurodevelopmental outcomes.

### 4.

Brain Behav Immun 2022 Jan

#### **Emerging evidence of Toll-like receptors as a putative pathway linking maternal inflammation and neurodevelopmental disorders in human offspring: A systematic review**

Velda X Han, Hannah F Jones, Shrujna Patel, Shekeeb S Mohammad, Markus J Hofer, Sarah Alshammery, Emma Maple-Brown, Wendy Gold, Fabienne Brilot, Russell C Dale

## Abstract

Inflammation is increasingly recognised to play a major role in gene-environment interactions in neurodevelopmental disorders (NDDs). The effects of aberrant immune responses to environmental stimuli in the mother and in the child can affect neuroimmune signalling that is central to brain development. Toll-like receptors (TLR) are the best known innate immune pattern and danger recognition sensors to various environmental threats. In animal models, maternal immune activation (MIA), secondary to inflammatory factors including maternal gestational infection, obesity, diabetes, and stress activate the TLR pathway in maternal blood, placenta, and fetal brain, which correlate with offspring neurobehavioral abnormalities. Given the central role of TLR activation in animal MIA models, we systematically reviewed the human evidence for TLR activation and response to stimulation across the maternal-fetal interface. Firstly, we included 59 TLR studies performed in peripheral blood of adults in general population (outside of pregnancy) with six chronic inflammatory factors which have epidemiological evidence for increased risk of offspring NDDs, namely, obesity, diabetes mellitus, depression, low socio-economic status, autoimmune diseases, and asthma. Secondly, eight TLR studies done in human pregnancies with chronic inflammatory factors, involving maternal blood, placenta, and cord blood, were reviewed. Lastly, ten TLR studies performed in peripheral blood of individuals with NDDs were included. Despite these studies, there were no studies which examined TLR function in both the pregnant mother and their offspring. Increased TLR2 and TLR4 mRNA and/or protein levels in peripheral blood were common in obesity, diabetes mellitus, depression, autoimmune thyroid disease, and rheumatoid arthritis. To a lesser degree, TLR 3, 7, 8, and 9 activation were found in peripheral blood of humans with autoimmune diseases and depression. In pregnancy, increased TLR4 mRNA levels were found in the peripheral blood of women with diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus. Placental TLR activation was found in mothers with obesity or diabetes. Postnatally, dysregulated TLR response to stimulation was found in peripheral blood of individuals with NDDs. This systematic review found emerging evidence that TLR activation may represent a mechanistic link between maternal inflammation and offspring NDD, however the literature is incomplete and longitudinal outcome studies are lacking. Identification of pathogenic mechanisms in MIA could create preventive and therapeutic opportunities to mitigate NDD prevalence and severity.

## 5.

Genome Biol 2022 Feb 16;

### **Placental methylome reveals a 22q13.33 brain regulatory gene locus associated with autism**

Yihui Zhu , J Antonio Gomez , Benjamin I Laufer et al.

## Abstract

**Background:** Autism spectrum disorder (ASD) involves complex genetics interacting with the perinatal environment, complicating the discovery of common genetic risk. The epigenetic layer of DNA methylation shows dynamic developmental changes and molecular memory of in utero experiences, particularly in placenta, a fetal tissue discarded at birth. However, current array-based methods to identify novel ASD risk genes lack coverage of the most structurally and epigenetically variable regions of the human genome.

**Results:** We use whole genome bisulfite sequencing in placenta samples from prospective ASD studies to discover a previously uncharacterized ASD risk gene, LOC105373085, renamed NHIP. Out of 134 differentially methylated regions associated with ASD in placental samples, a cluster at 22q13.33 corresponds to a 118-kb hypomethylated block that replicates in two additional cohorts. Within this locus, NHIP is functionally characterized as a nuclear peptide-encoding transcript with high expression in brain, and increased expression following neuronal differentiation or hypoxia, but decreased expression in ASD placenta and brain. NHIP overexpression increases cellular proliferation and alters expression of genes regulating synapses and neurogenesis, overlapping significantly with known ASD risk genes and NHIP-associated genes in ASD brain. A common structural variant disrupting the proximity of NHIP to a fetal brain enhancer is associated with NHIP expression and methylation levels and ASD risk, demonstrating a common genetic influence.

**Conclusions:** Together, these results identify and initially characterize a novel environmentally responsive ASD risk gene relevant to brain development in a hitherto under-characterized region of the human genome.