



Istituto di  
Medicina Naturale

**CONVEGNO  
NAZIONALE  
di EPIGENETICA**



VI edizione

**3-4 ottobre 2020**  
IN MODALITÀ **WEBINAR**

**EPIGENETICA  
E DISTURBI DEL  
NEURO-SVILUPPO**

**La prevenzione primaria in gravidanza  
dei disturbi del neurosviluppo**

**Marina Risi**



## The origins of the developmental origins theory

D. J. P. Barker

First published: 10 April 2007 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x> | Citations: 1,234

✉ Prof. D.J.P. Barker, DOHaD Division, Mailpoint 815, Princess Anne Hospital, Coxford Road, Southampton SO16 5YA UK.  
(fax: 02380 796044; e-mail: [djpb@mrc.soton.ac.uk](mailto:djpb@mrc.soton.ac.uk)).



# Is lifespan determined in utero?

Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension

The developmental origins of insulin resistance

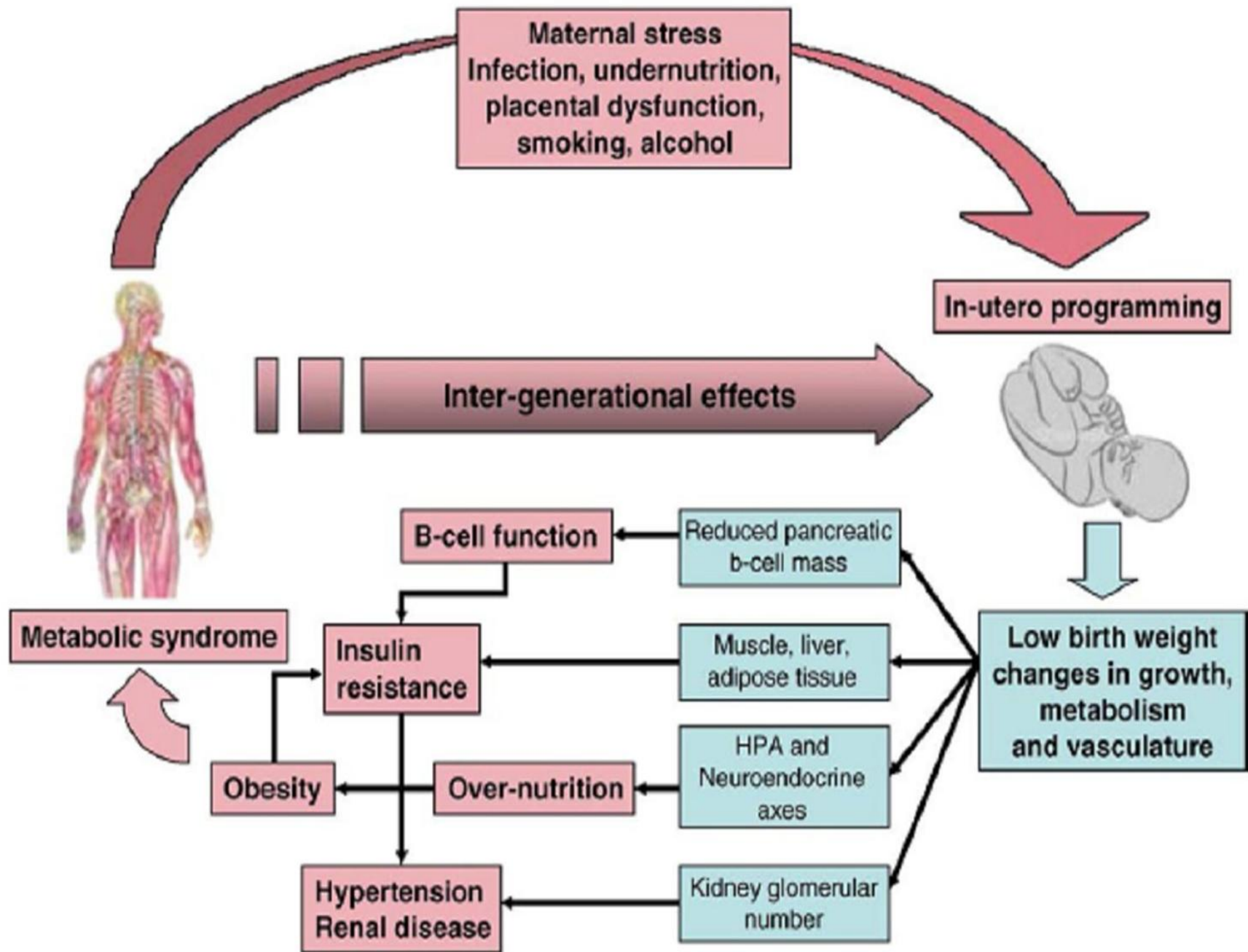
Fetal programming of coronary heart disease

The prenatal origins of lung cancer. I. The fetus

The developmental origins of adult disease

Boys live dangerously in the womb





Figur 5.1: Thrifty Phenotype Hypothese(17).

The background of the journal cover is a dark red color. On the right side, there is a 3D rendering of a fetus in a curled position. On the left side, there is a 3D rendering of a human brain, showing its complex, folded surface. The text is overlaid on this background.

# JOURNAL OF DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE

**2019  
Impact Factor  
2.456**

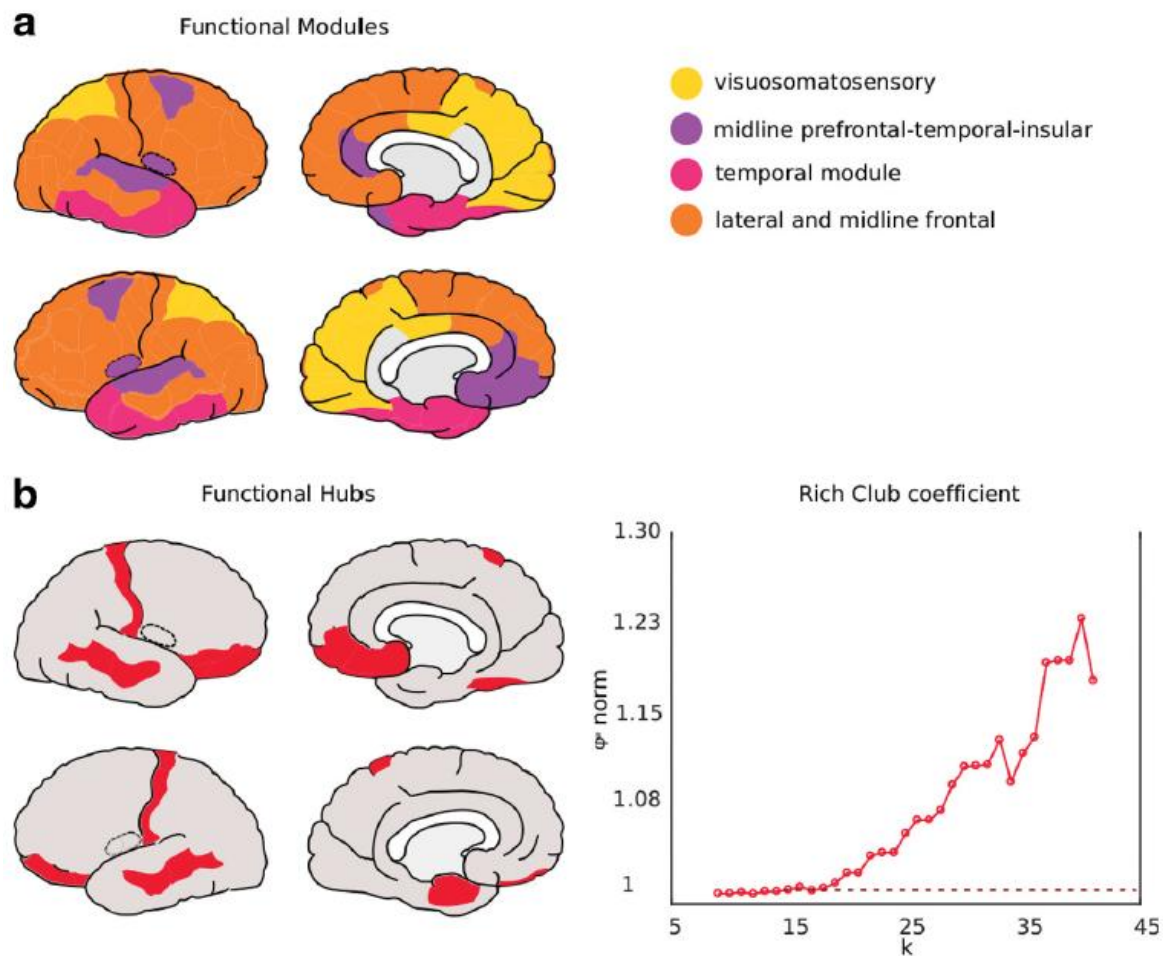


Online manuscript submission  
<http://mc.manuscriptcentral.com/dohad>

**CAMBRIDGE**  
UNIVERSITY PRESS

# Functional Connectome of the Fetal Brain

Elise Turk,<sup>1,2</sup> Marion I. van den Heuvel,<sup>3</sup> Manon J. Benders,<sup>1,2</sup> Roel de Heus,<sup>1</sup> Arie Franx,<sup>1</sup> Janessa H. Manning,<sup>4,5</sup> Jasmine L. Hect,<sup>4,5</sup> Edgar Hernandez-Andrade,<sup>5,6</sup> Sonia S. Hassan,<sup>5,6,7</sup> Roberto Romero,<sup>5,8,9,10</sup> René S. Kahn,<sup>11</sup> Moriah E. Thomason,<sup>12,13,14\*</sup> and Martijn P. van den Heuvel<sup>15,16\*</sup>










## Functional Connectome of the Fetal Brain

Elise Turk,<sup>1,2</sup> Marion I. van den Heuvel,<sup>3</sup> Manon J. Benders,<sup>1,2</sup> Roel de Heus,<sup>1</sup> Arie Franx,<sup>1</sup> Janessa H. Manning,<sup>4,5</sup> Jasmine L. Hect,<sup>4,5</sup> Edgar Hernandez-Andrade,<sup>5,6</sup> Sonia S. Hassan,<sup>5,6,7</sup> Roberto Romero,<sup>5,8,9,10</sup> René S. Kahn,<sup>11</sup> Moriah E. Thomason,<sup>12,13,14\*</sup> and Martijn P. van den Heuvel<sup>15,16\*</sup>

*Sarebbe interessante approfondire i possibili fattori di rischio, come stress materno, assunzione di alcol e droghe, prematurità, limitazione della crescita fetale o parto prematuro che potrebbero influenzare la formazione di circuiti cerebrali fetali fisiologici, con implicazioni durature per le traiettorie individuali dello sviluppo umano.*

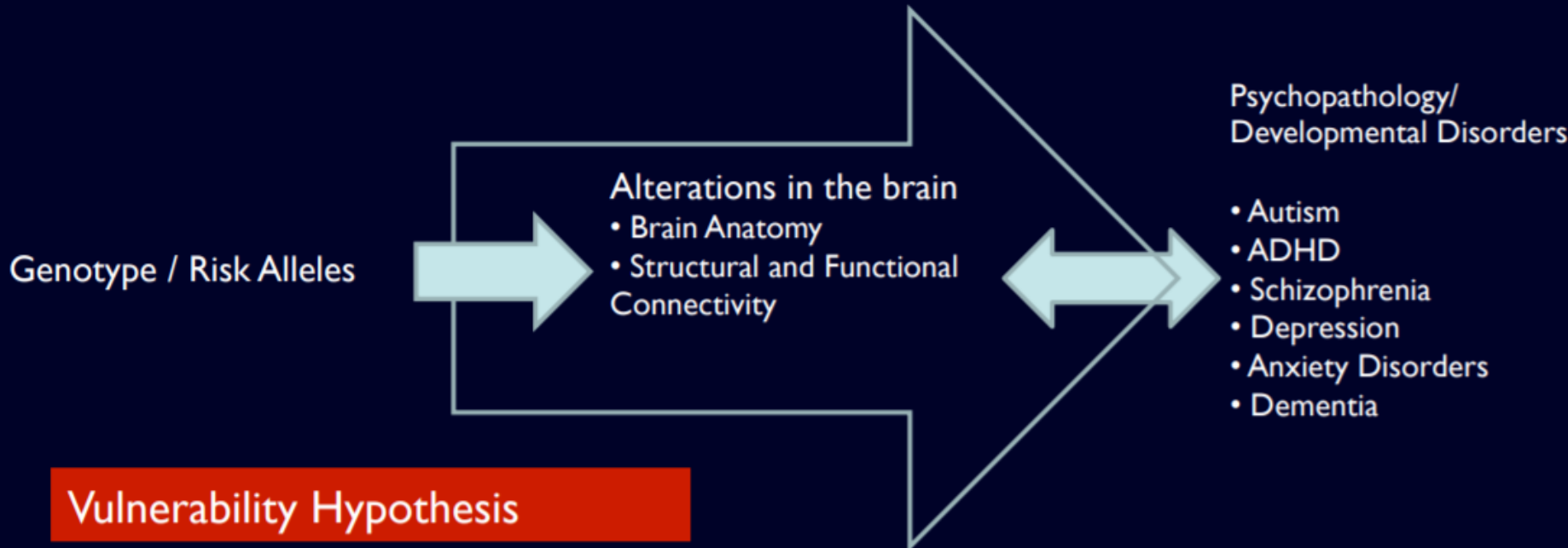


## Functional Connectome of the Fetal Brain

 Elise Turk,<sup>1,2</sup>  Marion I. van den Heuvel,<sup>3</sup> Manon J. Benders,<sup>1,2</sup> Roel de Heus,<sup>1</sup> Arie Franx,<sup>1</sup> Janessa H. Manning,<sup>4,5</sup>  
 Jasmine L. Hect,<sup>4,5</sup> Edgar Hernandez-Andrade,<sup>5,6</sup> Sonia S. Hassan,<sup>5,6,7</sup>  Roberto Romero,<sup>5,8,9,10</sup>  René S. Kahn,<sup>11</sup>  
 Moriah E. Thomason,<sup>12,13,14\*</sup> and  Martijn P. van den Heuvel<sup>15,16\*</sup>

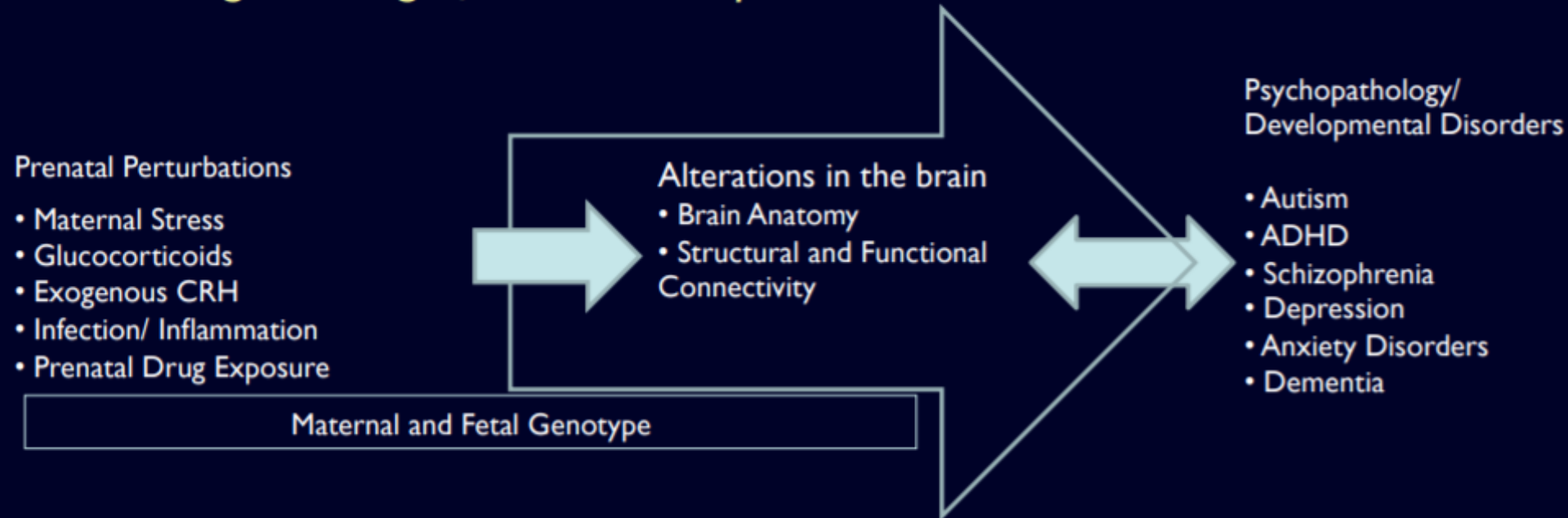
- Il periodo intrauterino è una fase critica nello sviluppo del cervello.
- Rapidi processi di sviluppo neurologico stabiliscono circuiti neurali funzionali chiave del cervello umano.
- Molte le influenze che possono interferire con le prime traiettorie della formazione del connettoma
- Recenti progressi nella risonanza magnetica hanno reso possibile esaminare la connettività funzionale nel cervello fetale

## Conceptual Framework: Traditional view



It is unlikely that 30,000 genes can determine 240 trillion synapses of the cerebral cortex.

# Fetal Programming of Brain Development



## Vulnerability Hypothesis

$$\text{Vulnerability} = f[\text{Genes} \times \text{Early Environment}]$$

*“Brain development is guided by genes but sculpted by the environment.” (Lenroot et al. 2008)*

*The concept of programming describes the process by which the early environment interacts with genetic and other factors to produce an individual human constitution*

- 1) Quali organi sono particolarmente suscettibili alle influenze ambientali durante lo sviluppo?
- 2) Durante quali periodi di sviluppo l'influenza di condizioni ambientali è particolarmente pronunciata?
- 3) Quali particolari condizioni ambientali esercitano le maggiori influenza sullo sviluppo?
- 4) Come, o attraverso quali percorsi, lo stress le condizioni ambientali influenzano lo sviluppo del cervello?
- 5) Quali sono gli approcci per studiare la programmazione fetale del cervello sviluppo?







*Il cervello in via di sviluppo è particolarmente plastico e quindi sensibile agli effetti della programmazione fetale perché la stragrande maggioranza della differenziazione delle principali strutture cerebrali avviene durante la vita prenatale, orchestrata da una cascata di interazioni bidirezionali che si verificano tra i compartimenti materno e fetale e l'ambiente esterno*

## Rationale for the study of the effects of prenatal stress

- Concepts in evolutionary biology, developmental plasticity and life history theory
  - development – plastic process – range of possible phenotypes from same genotype
  - unfolding of developmental process from genotype to phenotype – CONTEXT DEPENDENT – series of conditional probabilities (interactions) over time
- Key environmental conditions that shape evolutionary selection and developmental plasticity – variation in energy substrate (NUTRITION) and challenges that have the potential to impact structural or functional integrity and survival till reproductive age (STRESS)



Hypothesis: Prenatal stress would be expected to influence many, if not all, aspects of developmental outcomes.



## Early Environment

Endocrine: Cortisol, CRH  
Immune: Il-6, TNF-a

Mother  
Placenta  
Fetus

- Stress
- Obesity
- Undernutrition
- Obstetric complications (e.g. infection)

- Transcription factors
- Neurotrophic factors
- Neurotransmitters
- Growth hormones
- Thyroid hormones

## Brain Development

Proliferation, Migration  
Differentiation  
Neurogenesis  
Growth of axons and dendrites  
Synapse formation  
Apoptosis / Pruning  
Myelination

Cognitive and Affective  
Processes  
Mental Health



- ❑ Alti livelli di glucocorticoidi possono alterare la disponibilità di fattori neurotrofici e possono interferire con la sopravvivenza neuronale, la crescita e la plasticità sinaptica.
- ❑ L'inibizione degli ormoni della crescita da parte del cortisolo, può interferire con la proliferazione cellulare e sopravvivenza e sviluppo degli assoni.
- ❑ L'inibizione degli ormoni tiroidei da parte di cortisolo, IL-6 e TNF-alfa può interferire con la migrazione neuronale, la proliferazione e la differenziazione.

## Stress, eating and the reward system

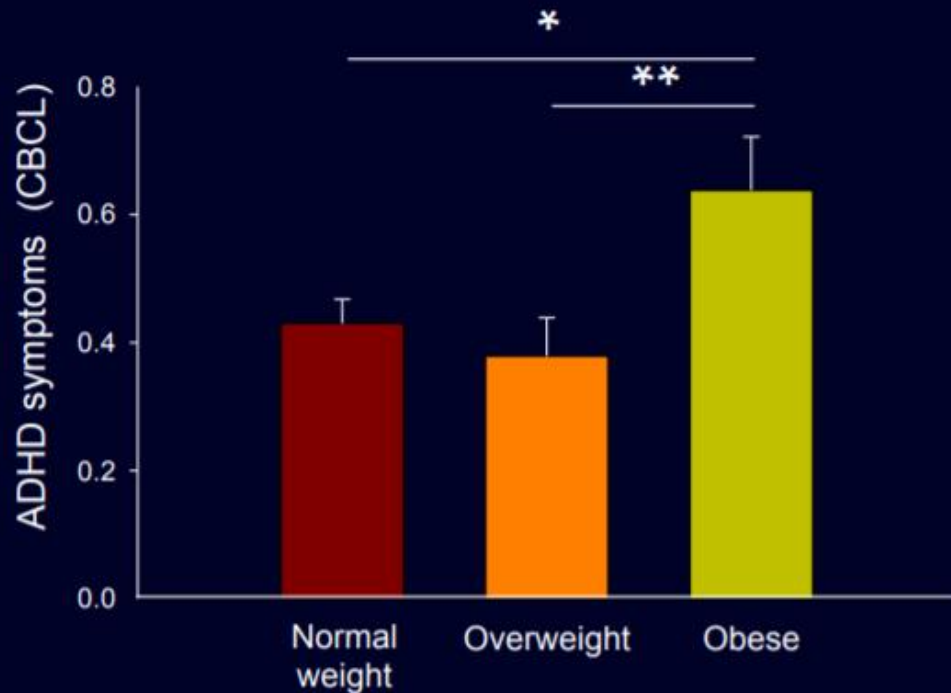
Tanja C. Adam, Elissa S. Epel  

La letteratura sulla dipendenza suggerisce che i circuiti di ricompensa cerebrale possono essere un attori chiave nell'assunzione di cibo indotta dallo stress.

La stimolazione ripetuta dei percorsi di ricompensa attraverso la stimolazione HPA indotta dallo stress, l'assunzione di cibo altamente appetibile o entrambi, può portare ad adattamenti neurobiologici che promuovono la natura compulsiva dell'eccesso di cibo.

Il cortisolo può influenzare il valore di ricompensa del cibo tramite mediatori neuroendocrini / peptidici come leptina, insulina e neuropeptide Y (NPY)

## ADHD risk in children of preconceptionally obese mothers



Age: 6-9 years

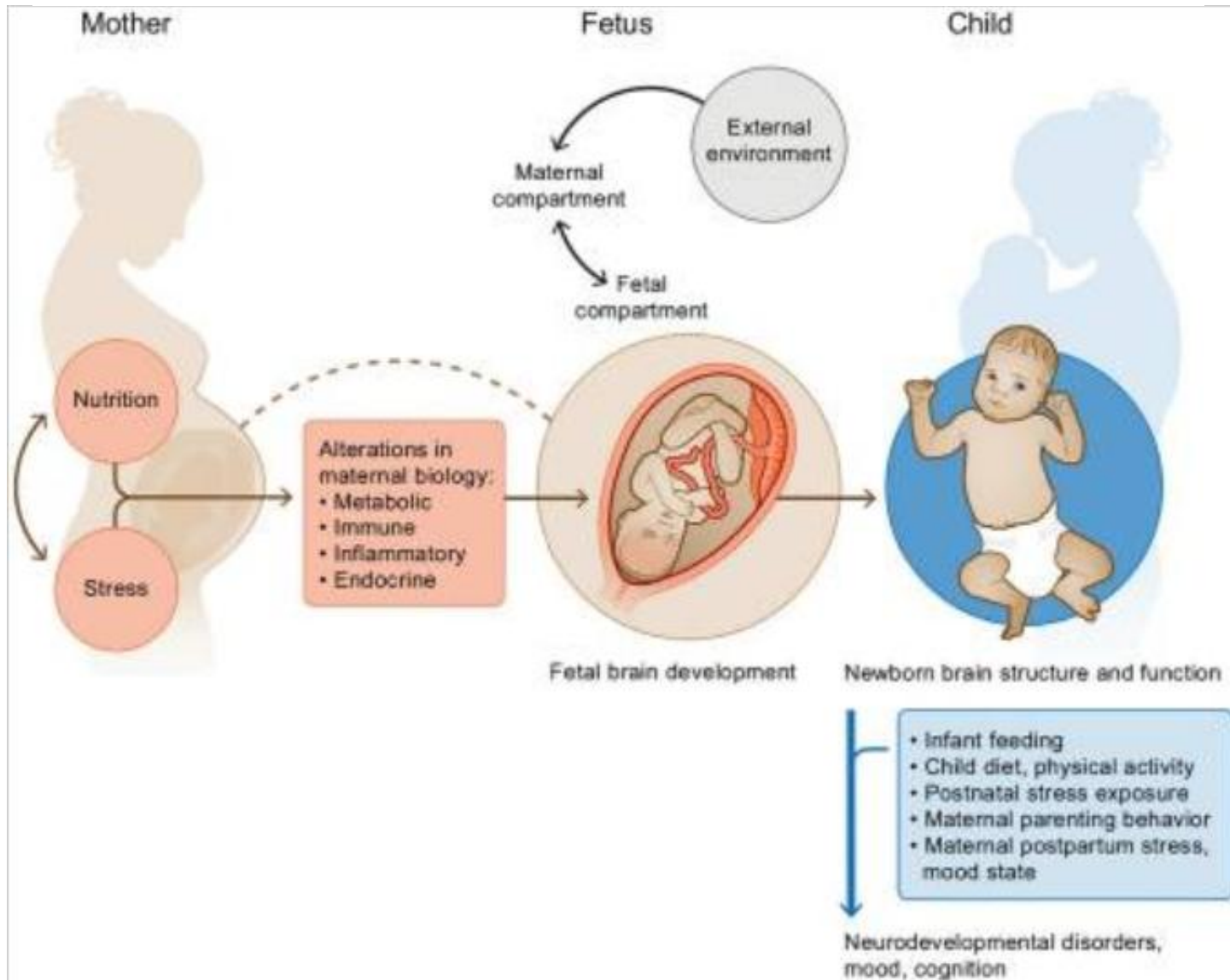
→ Pre-pregnancy BMI but not weight gain during pregnancy is associated with ADHD symptoms in the child at 7 years age ( $F_{(1,158)}=4.80$ ,  $p=0.03$ ).

→ suggested 2.8-fold increase in the prevalence of ADHD among children of obese compared to those of non-obese mothers.

Buss/ Entringer et al. 2012, *PLoS ONE*

## The Interplay Between Nutrition and Stress in Pregnancy: Implications for Fetal Programming of Brain Development

[Karen L. Lindsay](#),<sup>a,d</sup> [Claudia Buss](#),<sup>a,d,e</sup> [Pathik D. Wadhwa](#),<sup>a,b,c,d</sup> and [Sonja Entringer](#)<sup>a,d,e</sup>





Negli studi sugli animali, la prole di madri di ratti denutrite ha mostrato neurogenesi e funzionalità neuronali alterate, disorganizzazione delle vie di alimentazione, sensibilità al glucosio alterata e resistenza all'insulina e alla leptina

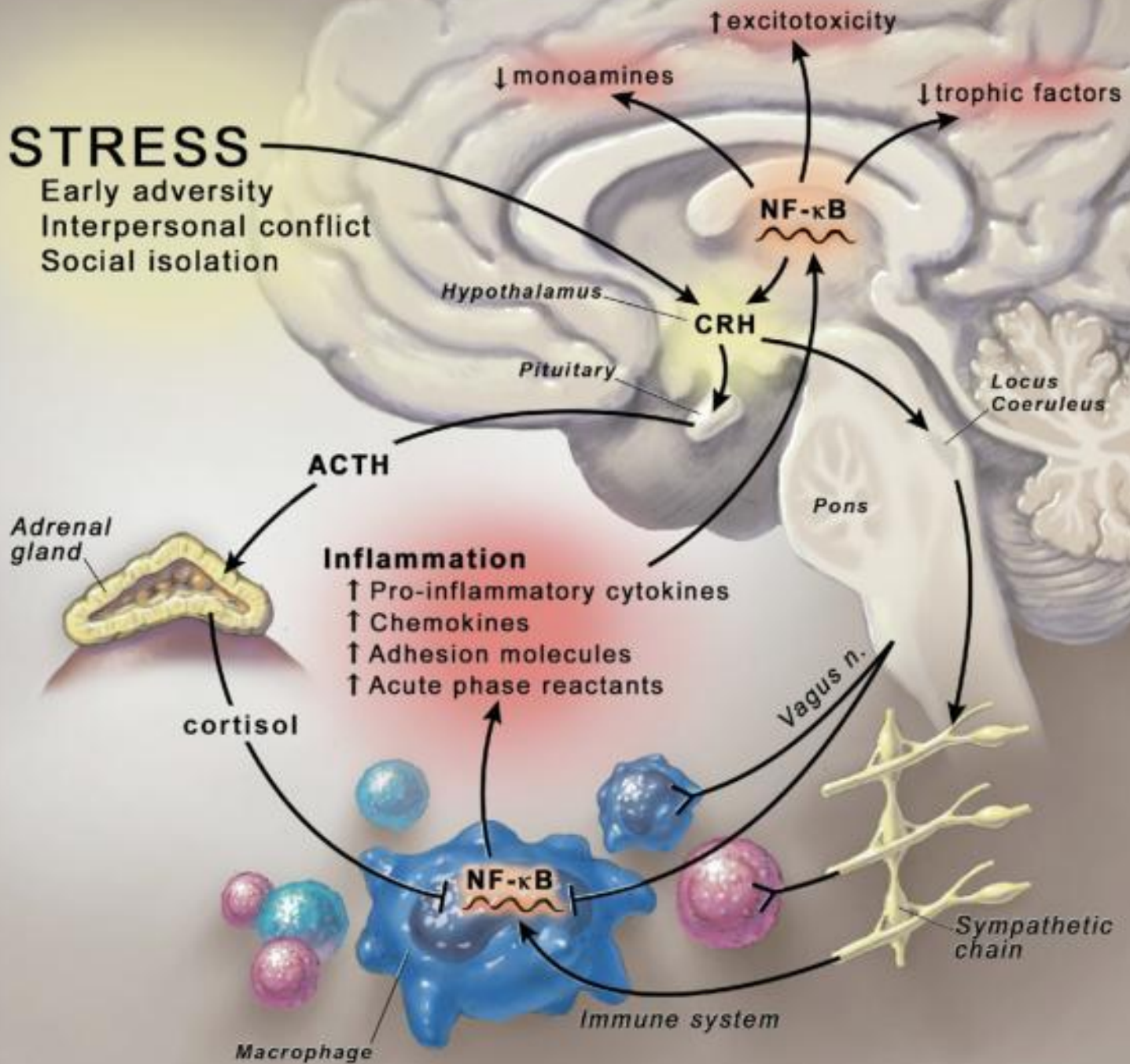
Negli esseri umani, casi estremi di privazione nutrizionale durante la gravidanza, come nei periodi di carestia, hanno fornito informazioni sull'impatto prolungato della malnutrizione sullo sviluppo del cervello.

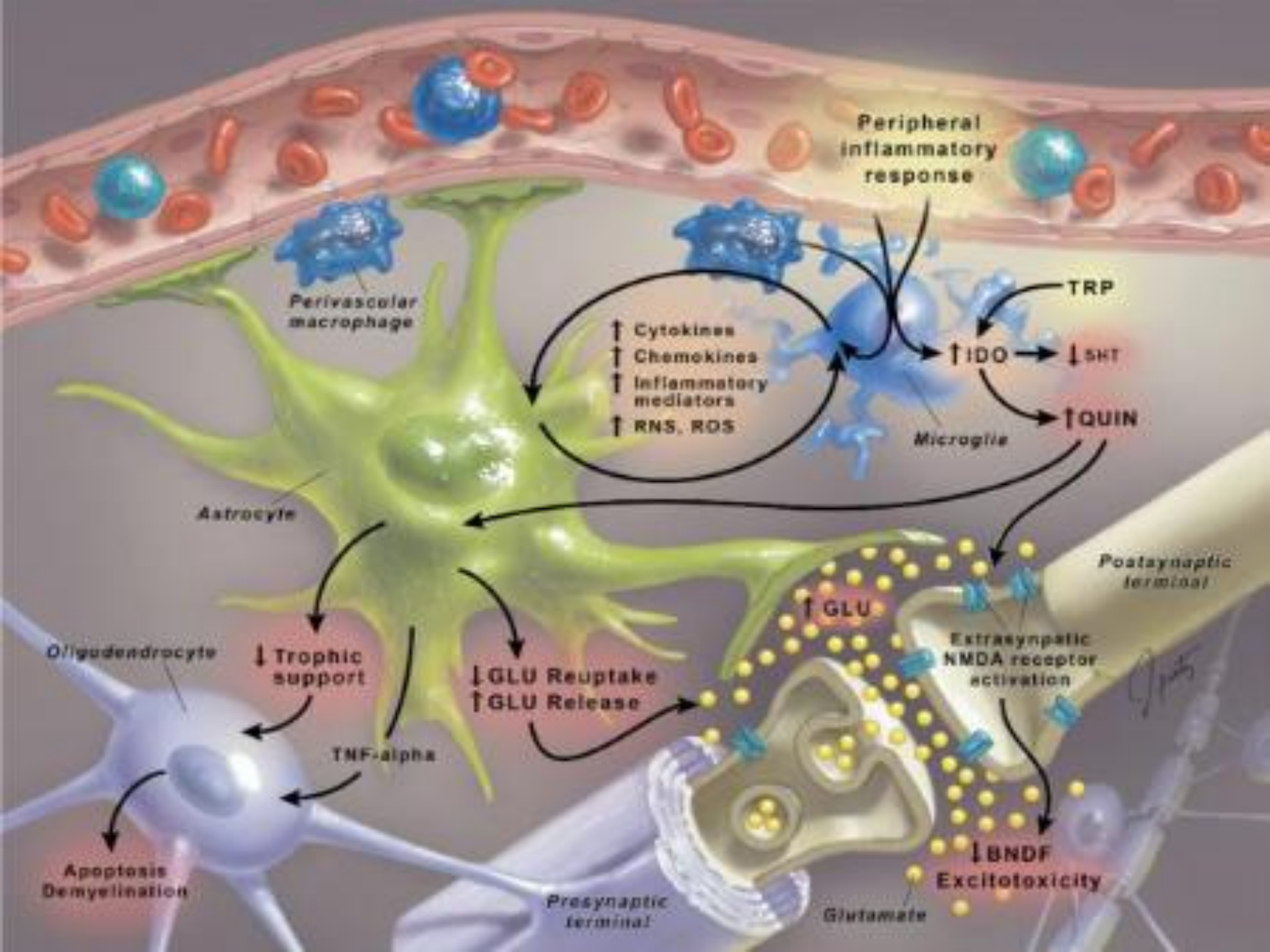
Ad esempio, è stato riscontrato che la prole di madri esposte alla denutrizione durante le carestie olandesi e cinesi mostrava capacità cognitive ridotte in età adulta.

Carenze specifiche di nutrienti o squilibri alimentari possono anche produrre effetti negativi sullo sviluppo neurologico, come difetti del tubo neurale, ritardo del linguaggio, capacità cognitive ridotte, disturbi mentali e dello sviluppo neurologico

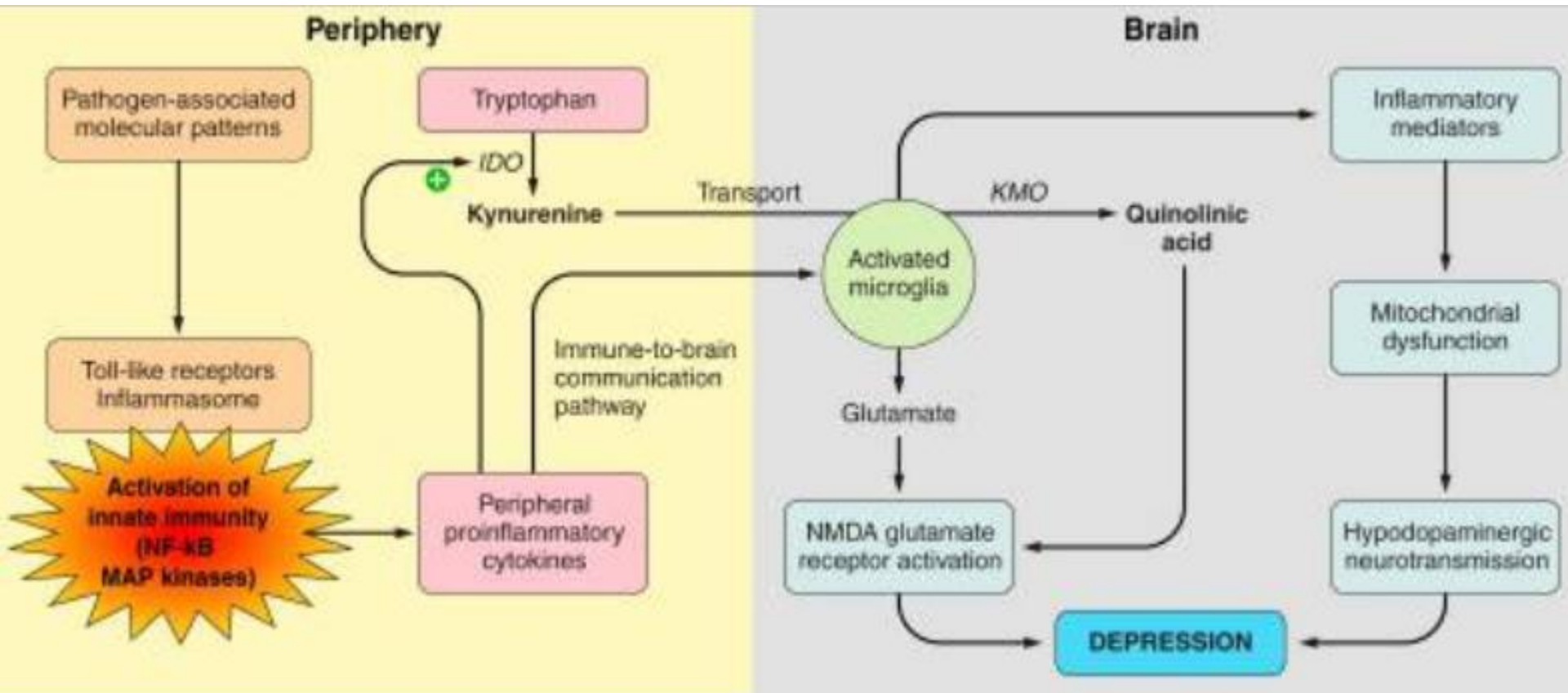
# STRESS

Early adversity  
Interpersonal conflict  
Social isolation



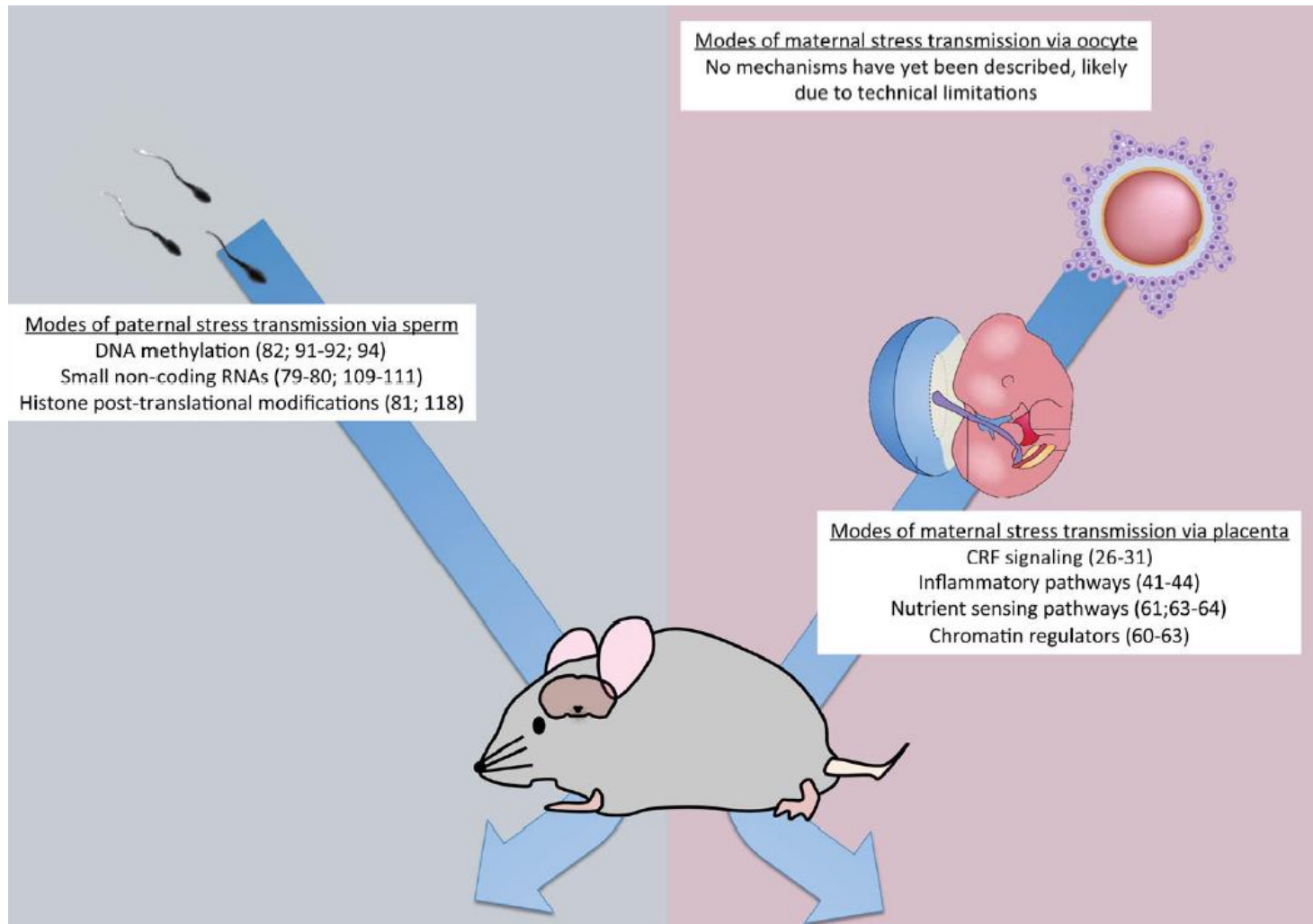


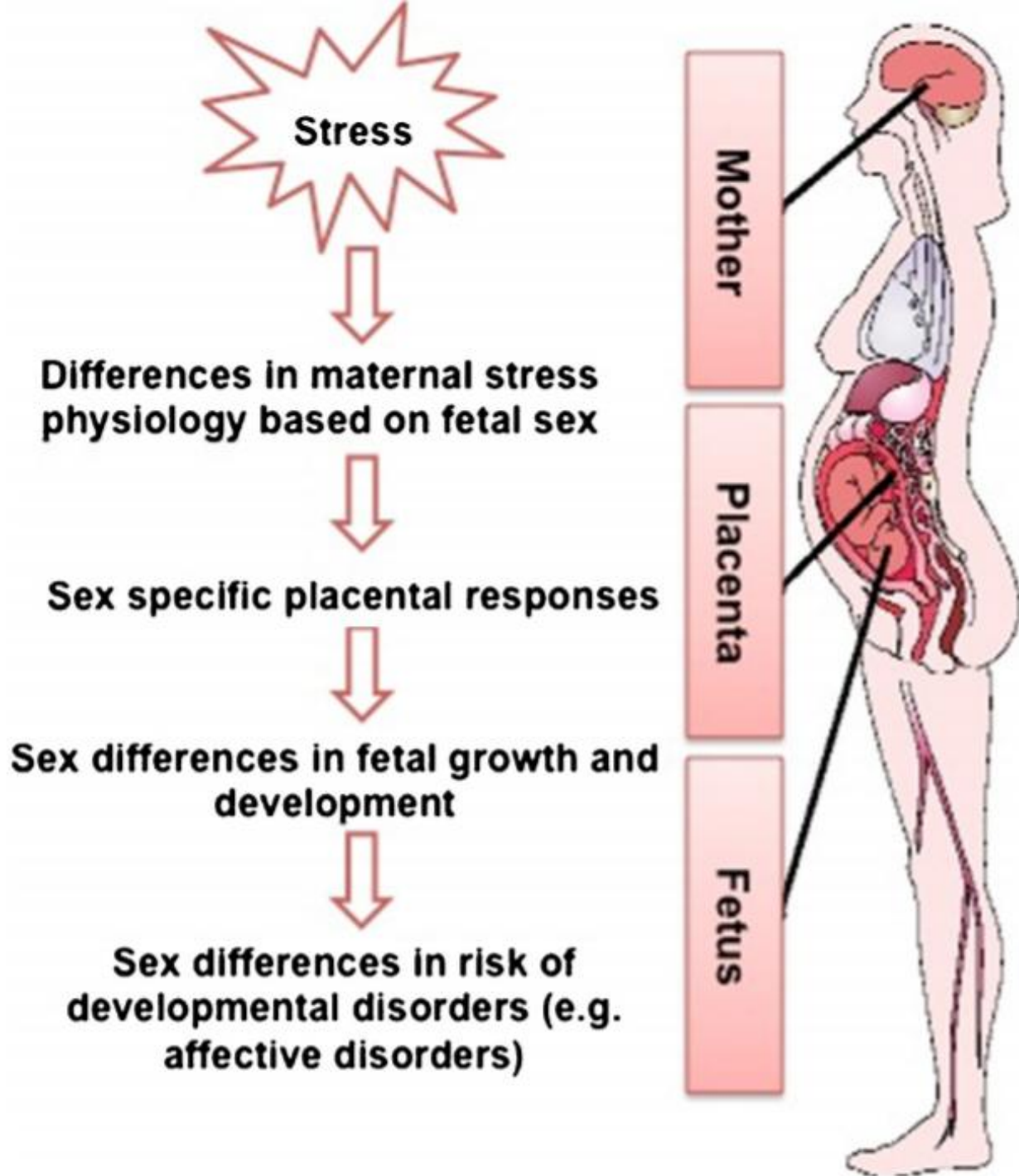




# Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment

Jennifer C. Chan<sup>1</sup>, Bridget M. Nugent<sup>2</sup>, and Tracy L. Bale<sup>2</sup>



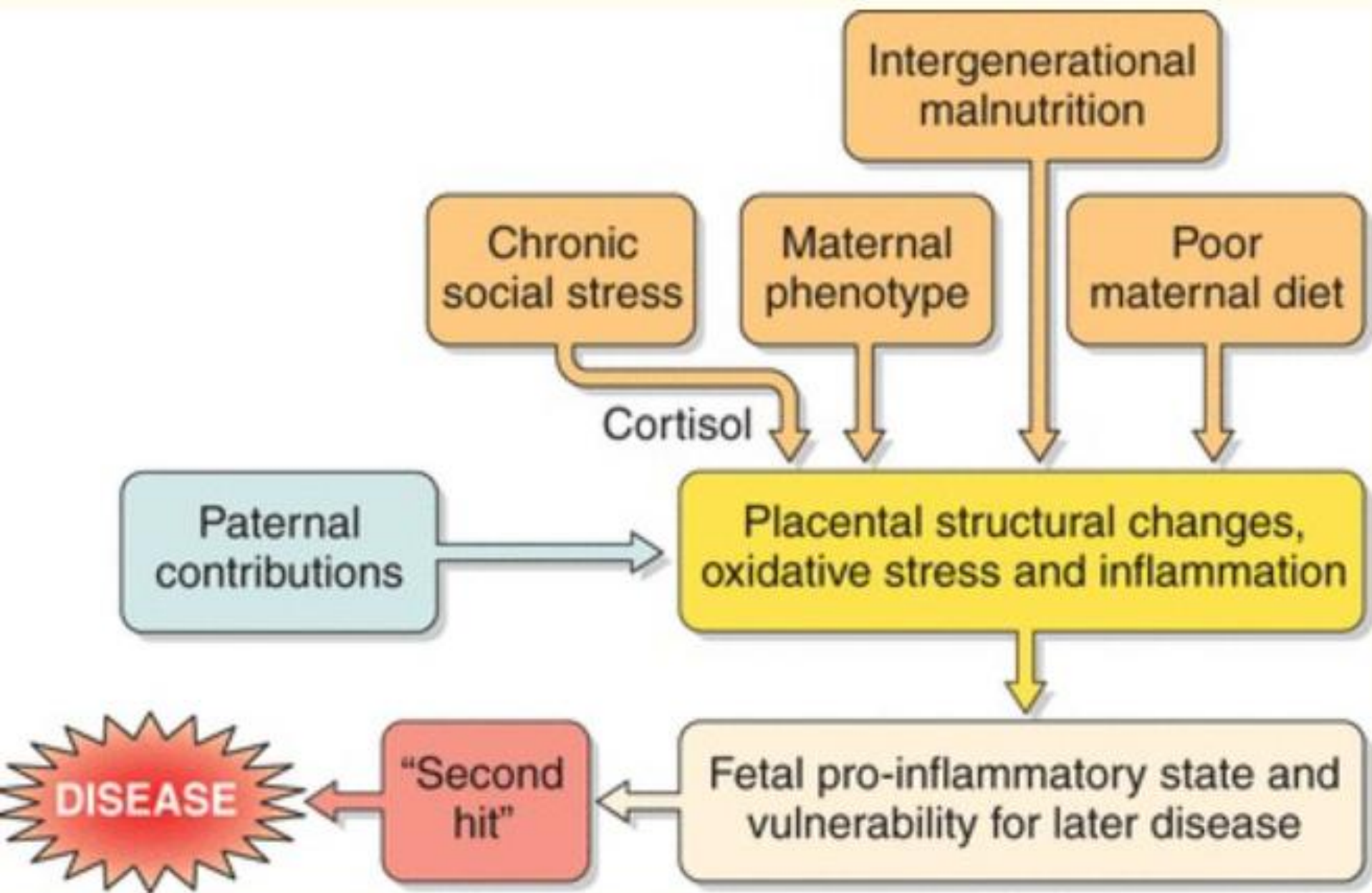


## Maternal Diets Trigger Sex-Specific Divergent Trajectories of Gene Expression and Epigenetic Systems in Mouse Placenta

[Anne Gabory](#),<sup>1, 2, 3</sup> [Laure Ferry](#),<sup>1, 2</sup> [Isabelle Fajardy](#),<sup>4</sup> [Luc Jouneau](#),<sup>1, 2</sup> [Jean-David Gothié](#),<sup>1, 2</sup> [Alexandre Vigé](#)<sup>3</sup> [Cécile Fleur](#),<sup>1, 2</sup> [Sylvain Mayeur](#),<sup>5</sup> [Catherine Gallou-Kabani](#),<sup>3</sup> [Marie-Sylvie Gross](#),<sup>3</sup> [Linda Attig](#),<sup>1, 2, 3</sup> [Anne Vambergue](#),<sup>4</sup> [Jean Lesage](#),<sup>5</sup> [Brigitte Reusens](#),<sup>6</sup> [Didier Vieau](#),<sup>5</sup> [Claude Remacle](#),<sup>6</sup> [Jean-Philippe Jais](#),<sup>7</sup> and [Claudine Junien](#)<sup>1, 2, 3, 8, \*</sup>

La placenta gioca un ruolo chiave nel rapporto madre-feto, mantenendo l'omeostasi fetale attraverso la regolazione del trasferimento dei nutrienti. I cambiamenti nella struttura, attività o fisiologia della placenta innescano quindi una risposta adattativa, supportando il coinvolgimento della placenta nella programmazione

Sia lo sviluppo che la funzione della placenta sono soggetti a regolazione dinamica da parte di fattori ambientali, tra cui lo stato dei nutrienti e l'ossigenazione dei tessuti





# Placental 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Methylation Is Associated with Newborn Growth and a Measure of Neurobehavioral Outcome

Carmen J. Marsit<sup>1\*</sup>, Matthew A. Maccani<sup>2,3</sup>, James F. Padbury<sup>4,6</sup>, Barry M. Lester<sup>4,5,6</sup>

Gran parte della letteratura sulle origini evolutive della salute e della malattia si è concentrata sulla relazione tra crescita, come riflesso dal peso alla nascita del neonato e dalla sua associazione con esiti cardiovascolari e metabolici.

Tuttavia, gli effetti dei cambiamenti epigenetici non sono limitati agli esiti metabolici e la crescita del bambino è stata ora collegata ai disturbi del neurosviluppo.

# Placental 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Methylation Is Associated with Newborn Growth and a Measure of Neurobehavioral Outcome

Carmen J. Marsit<sup>1\*</sup>, Matthew A. Maccani<sup>2,3</sup>, James F. Padbury<sup>4,6</sup>, Barry M. Lester<sup>4,5,6</sup>

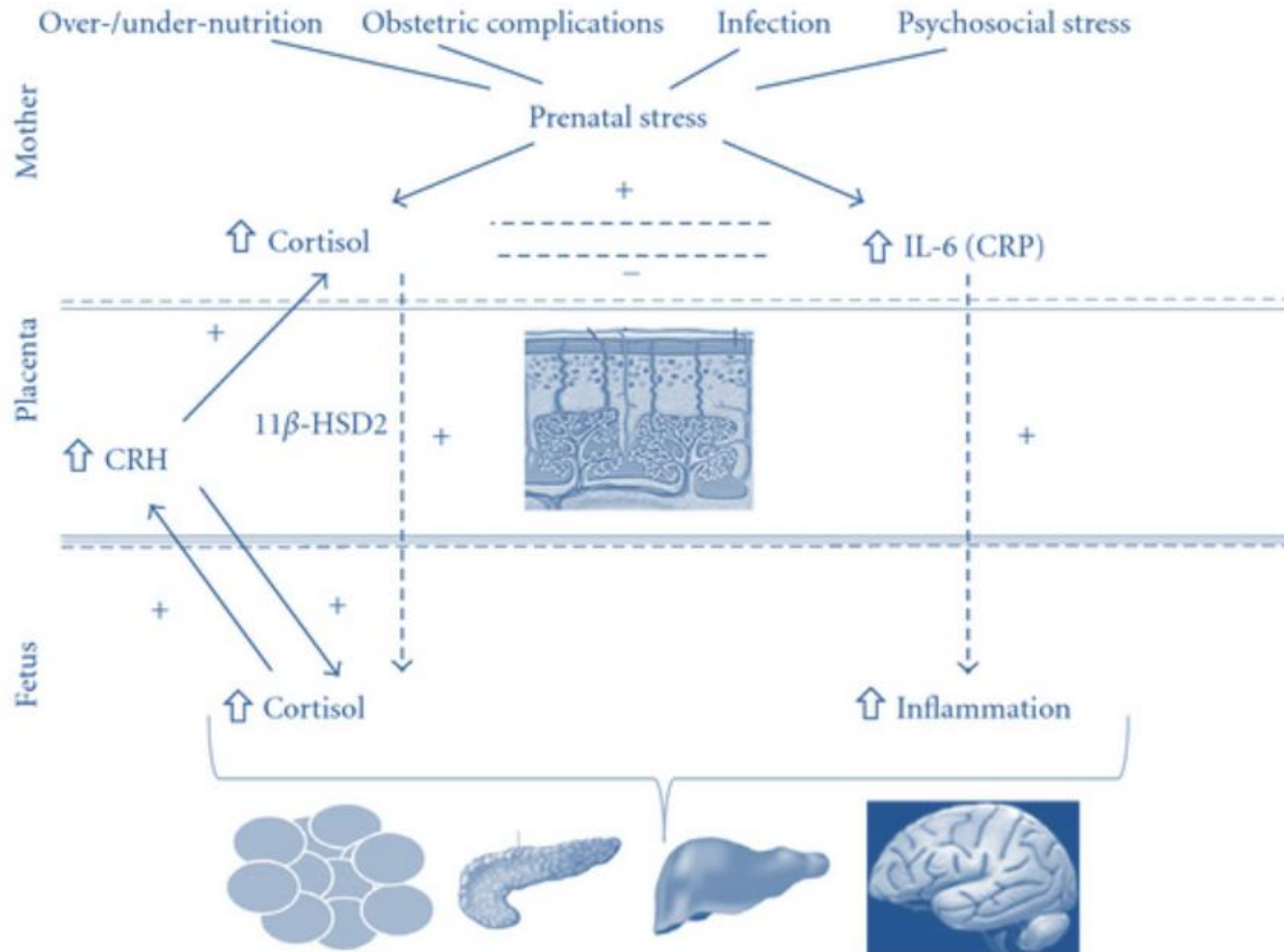
La placenta gioca un ruolo chiave nello sviluppo appropriato dell'asse HPA.

I fattori di stress durante la gravidanza, derivanti da vari ambienti intrauterini avversi, sono associati alla riduzione dell'11beta idrossisteroide deidrogenasi placentare di tipo 2 (HSD11B2) e conseguente aumento delle catecolamine circolanti, aumento dell'esposizione fetale al cortisolo e disregolazione dell'asse HPA.

[J Nutr Metab.](#) 2012;

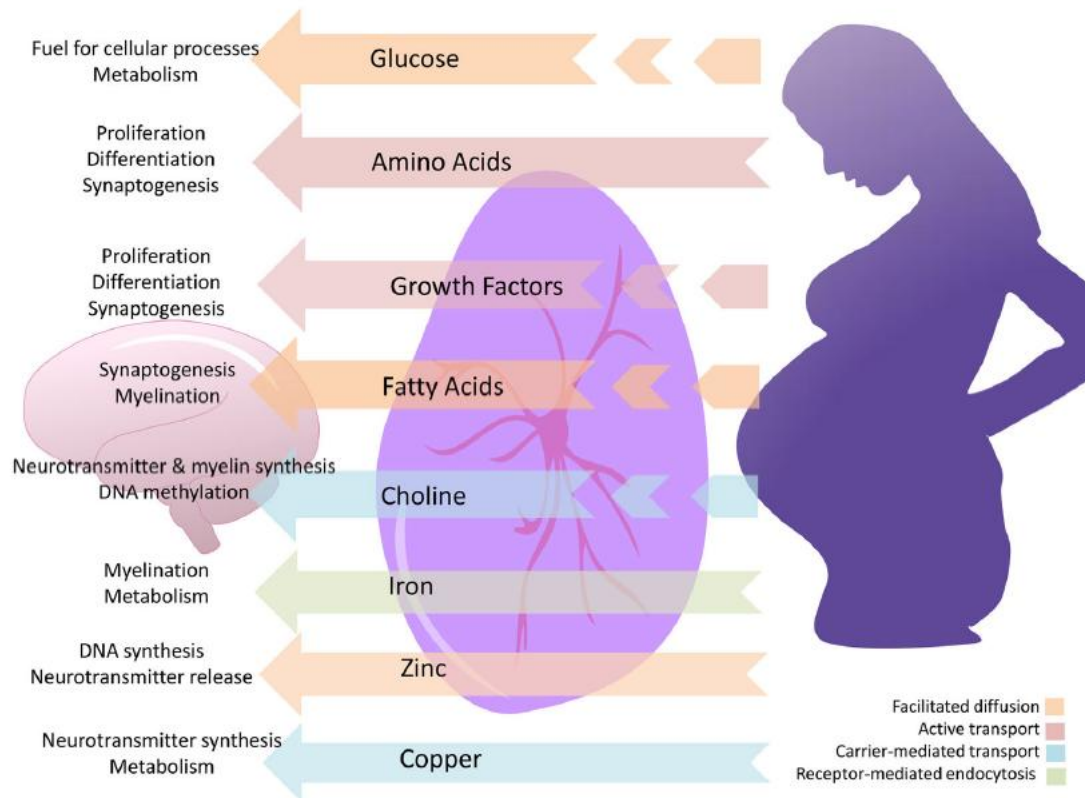
## Fetal Programming of Body Composition, Obesity, and Metabolic Function: The Role of Intrauterine Stress and Stress Biology

[Sonja Entringer](#),<sup>1, 2, \*</sup> [Claudia Buss](#),<sup>1, 2</sup> [James M. Swanson](#),<sup>1</sup> [Dan M. Cooper](#),<sup>1</sup> [Deborah A. Wing](#),<sup>3</sup>  
[Feizal Waffar](#),<sup>1</sup> and [Pathik D. Wadhwa](#)<sup>1, 3, 4, 5</sup>



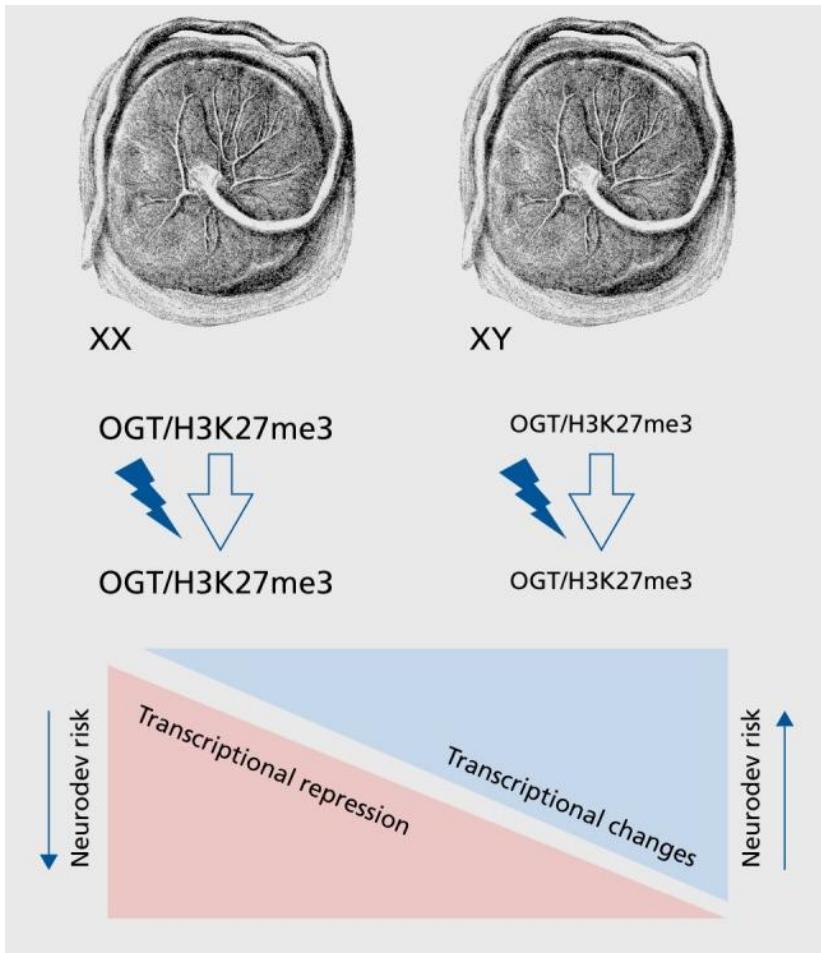
## The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming

Bridget M. Nugent and Tracy L. Bale



Requisiti nutrizionali per lo sviluppo del cervello. Durante la fine della gestazione, specifici input nutrizionali (centro) al cervello sono necessari per specifici processi di sviluppo neurologico (sinistra). Questi nutrienti provengono dalla circolazione materna e dalla placenta combinate (freccie rotte) o dalla sola circolazione materna (freccie solide). Anche il loro meccanismo di trasporto attraverso la placenta è diverso (indicato dal colore della freccia).

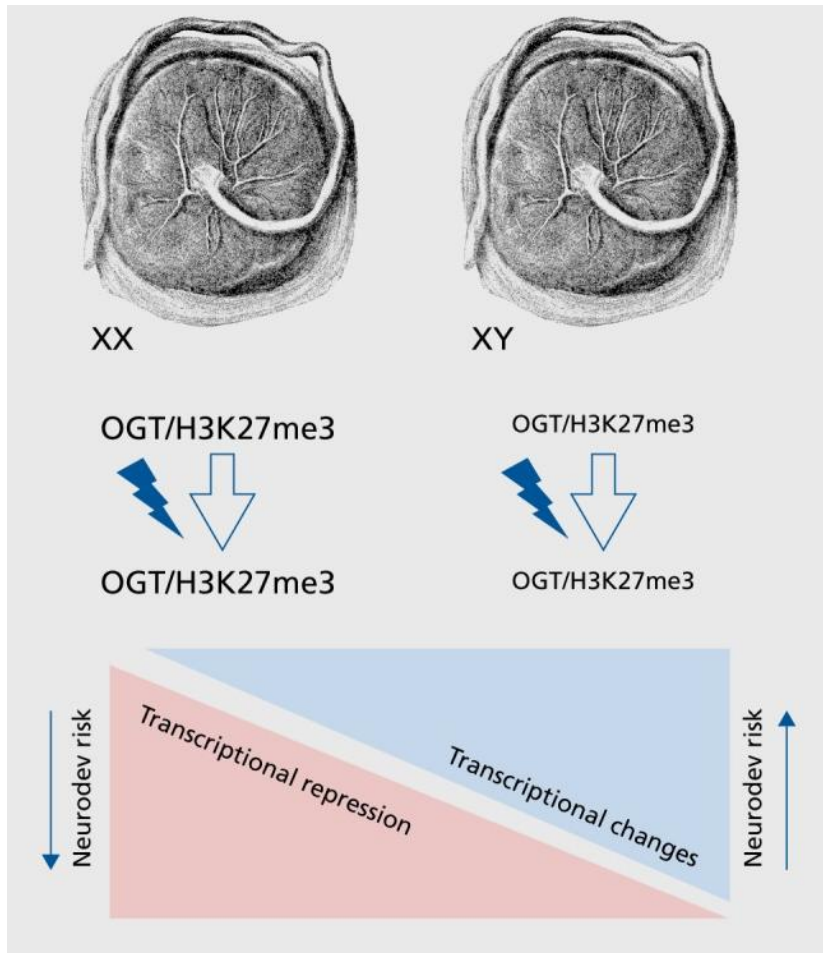
# Dimorfismo sessuale della placenta



La placenta è dello stesso genotipo del feto e vi sono prove crescenti che il dimorfismo sessuale in termini di espressione genica possa modulare le sue risposte agli stimoli ambientali e quindi influenzare la probabilità di programmazione dello sviluppo fetale



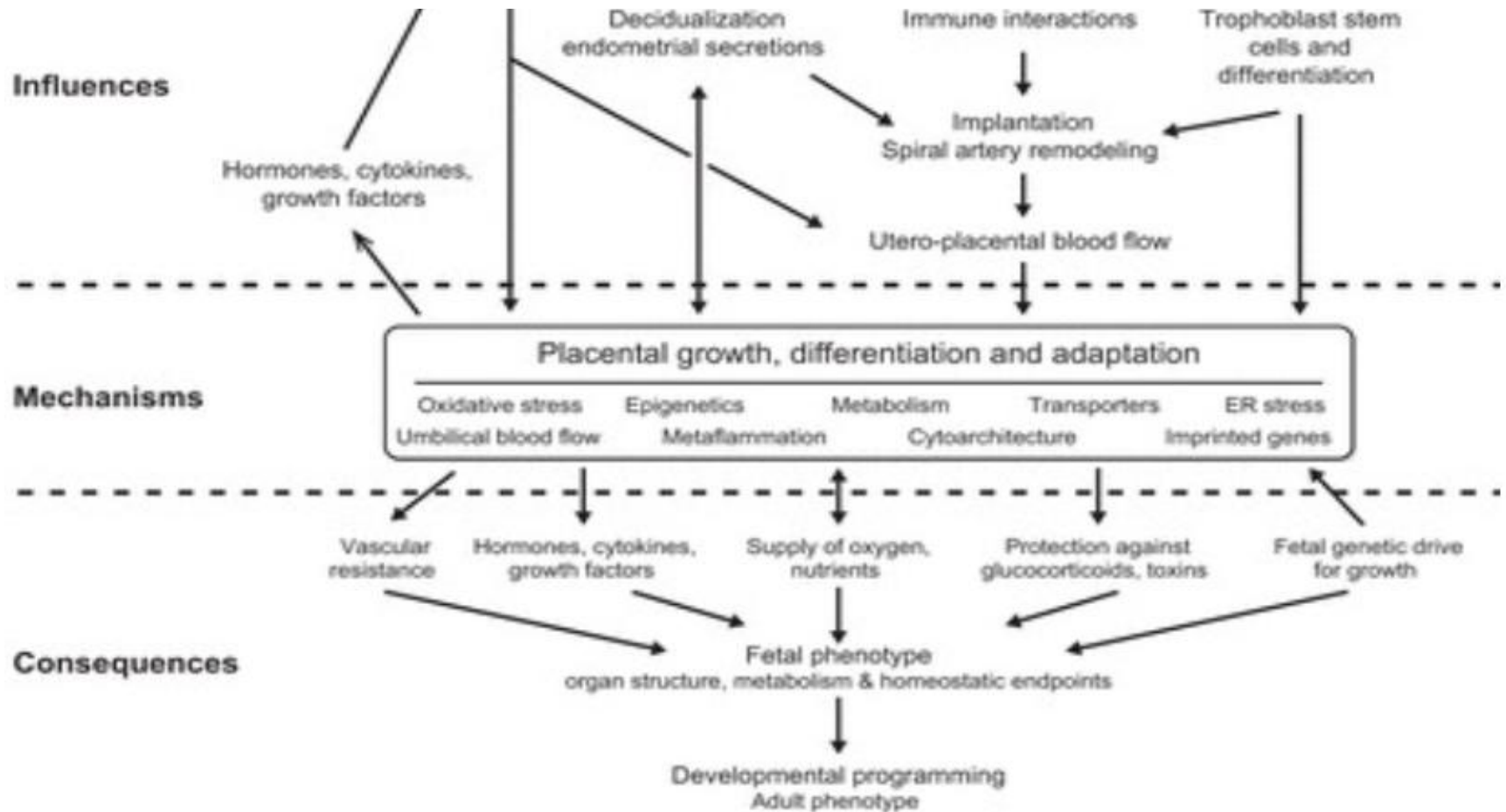
# Dimorfismo sessuale della placenta

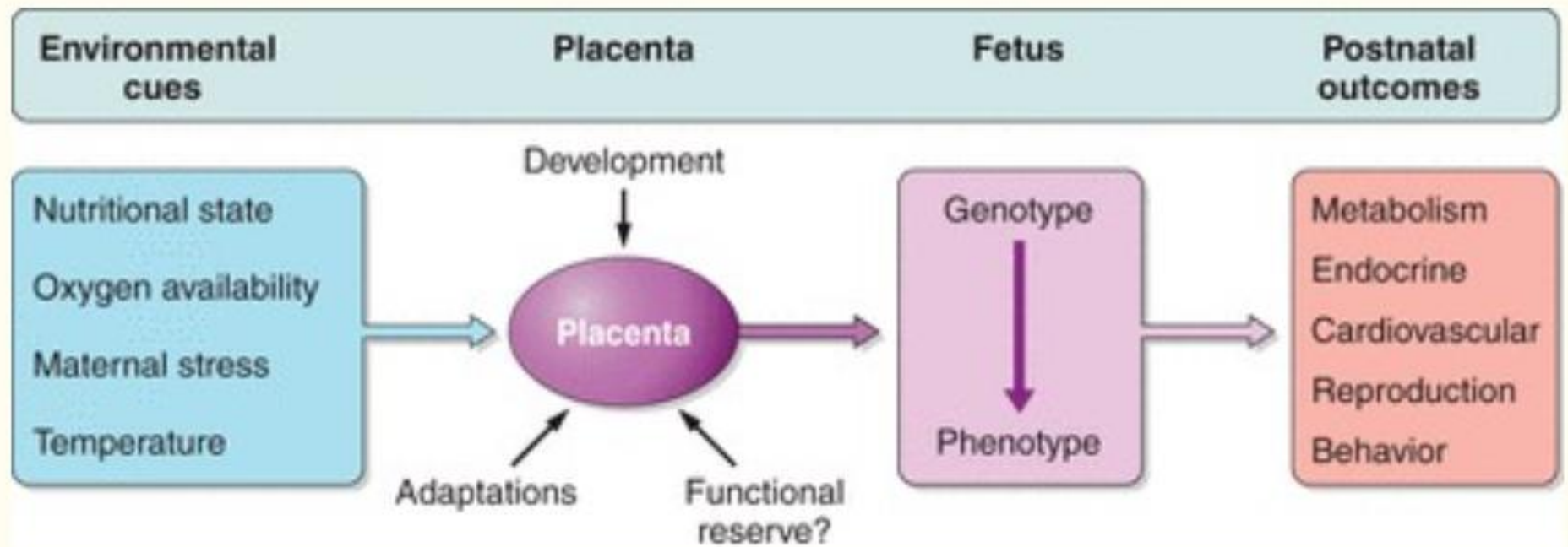


Le femmine investono più risorse nella costruzione della placenta, mentre i maschi investono di più nella crescita fetale e di conseguenza possono avere una minore capacità di riserva placentare in condizioni avverse

# [Physiol Rev.](#) 2016 | Placental Origins of Chronic Disease

[Graham J. Burton](#), [Abigail L. Fowden](#), and [Kent L. Thornburg](#)





**HYPOTHESIS**

# Are noncommunicable diseases communicable?

Numerous noncommunicable diseases could have a transmissible microbial component

By **B. B. Finlay**<sup>1,2</sup> and **CIFAR Humans and the Microbiome**<sup>2</sup>

environments, their microbiota is expected to be similar. Thus, whether shared microbiota

accounted for by chance alone, although, like most infectious diseases, the “transmis-





Bacterial metabolites at the maternal-fetal interface drive epigenetic changes impacting fetal immunity (e.g. SCFA from maternal gut)

IgG or IgA in breast milk potentially coats bacteria and may influence postnatal microbiota or immunity

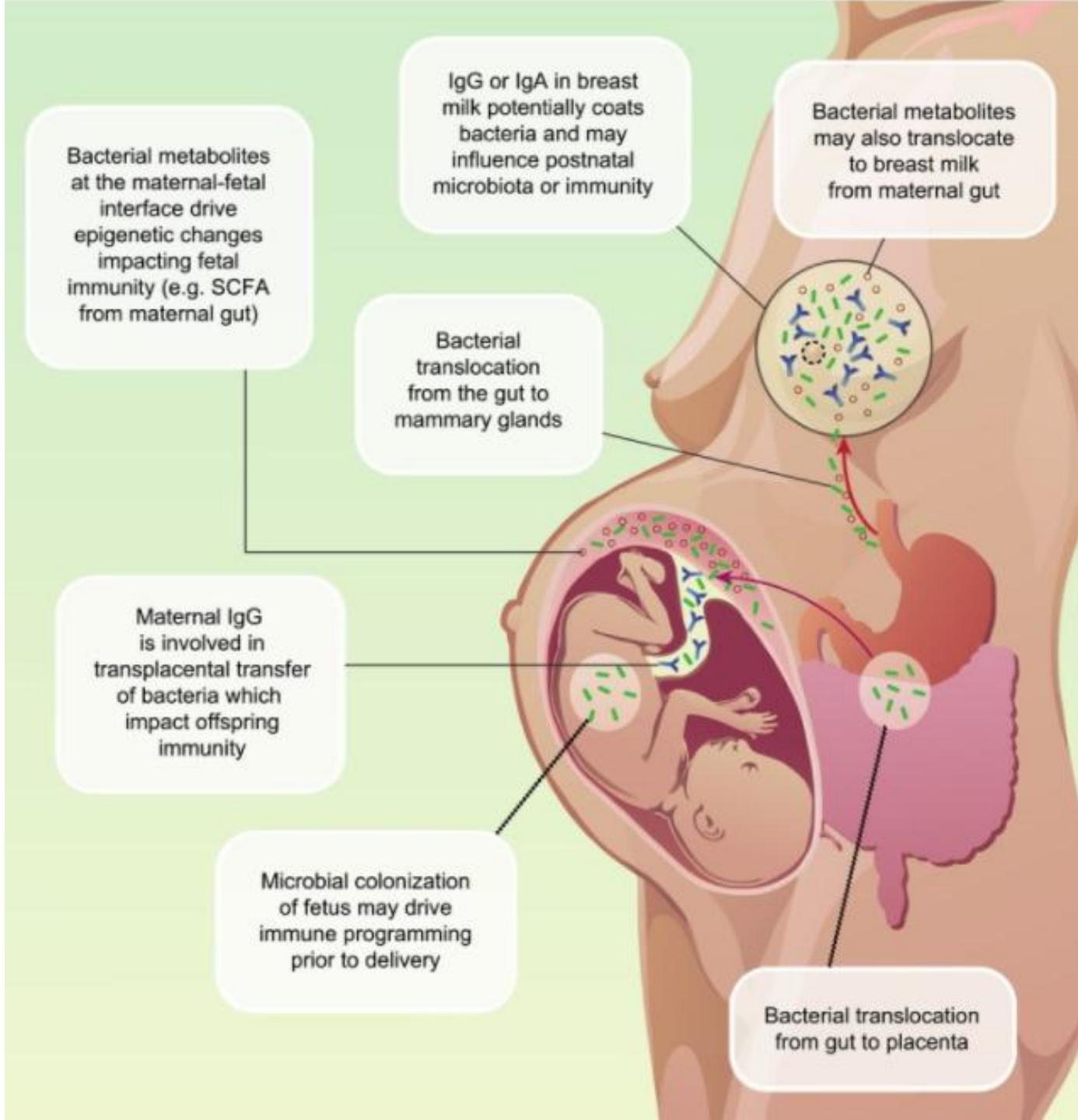
Bacterial metabolites may also translocate to breast milk from maternal gut

Bacterial translocation from the gut to mammary glands

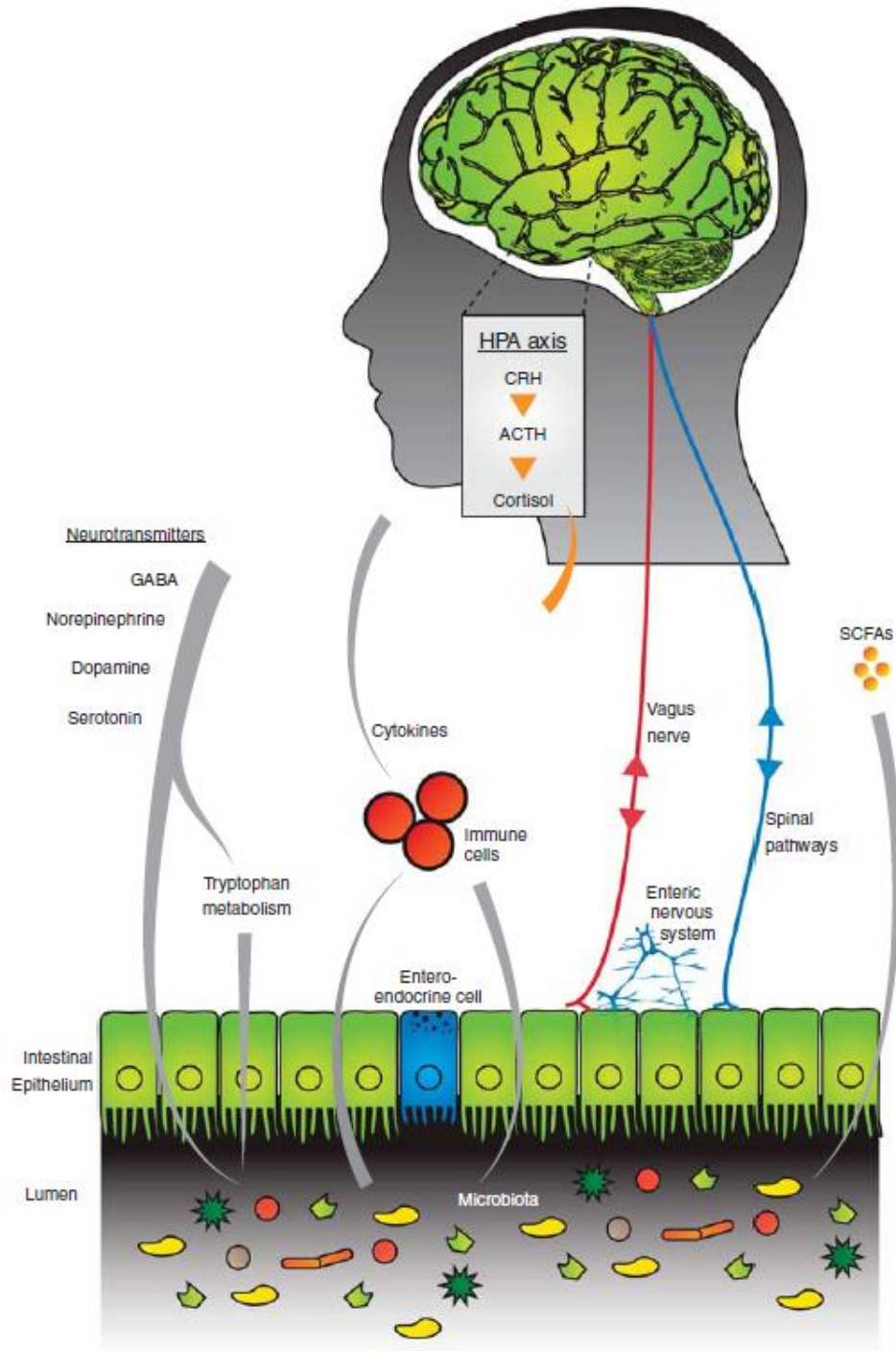
Maternal IgG is involved in transplacental transfer of bacteria which impact offspring immunity

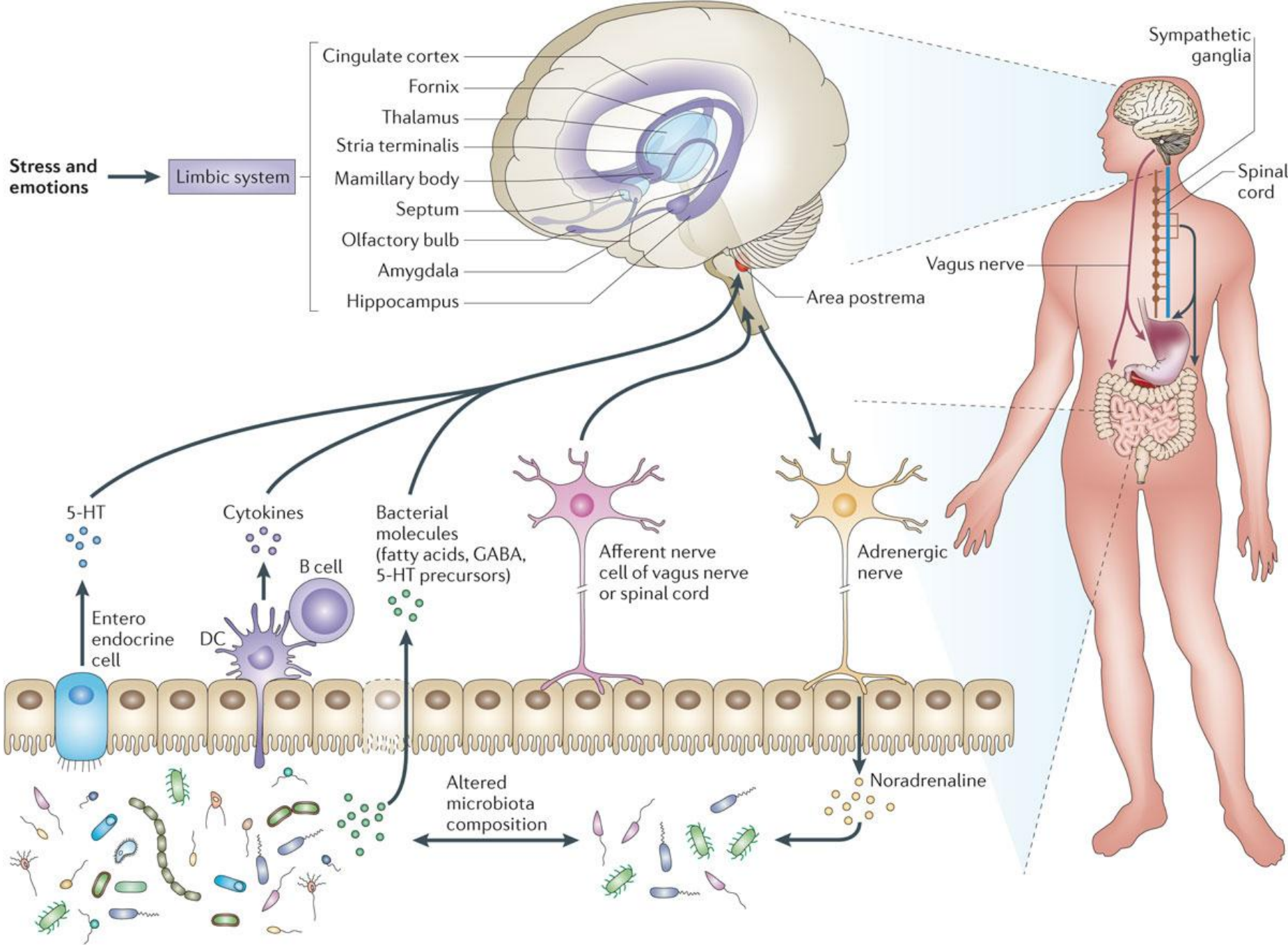
Microbial colonization of fetus may drive immune programming prior to delivery

Bacterial translocation from gut to placenta



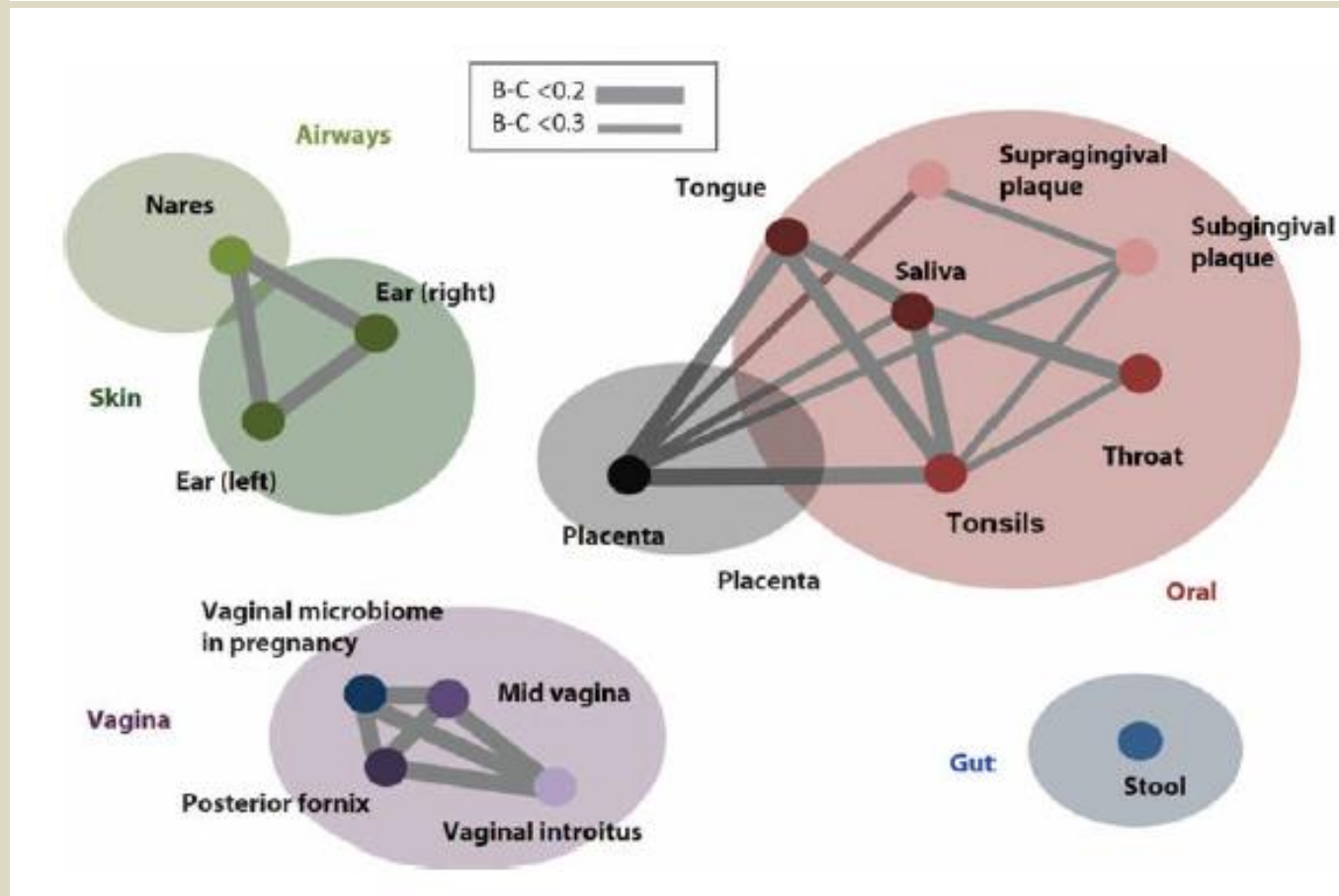






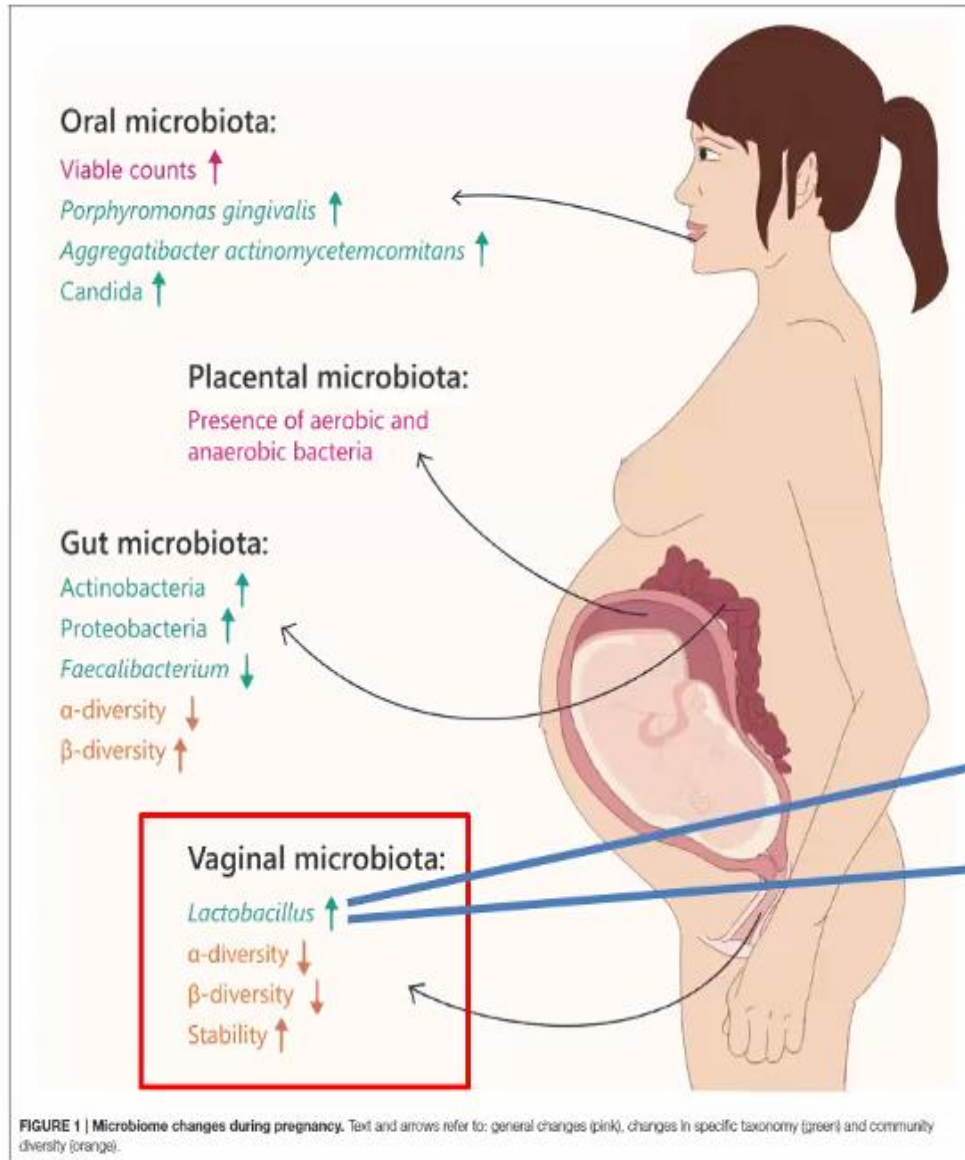
## The Placenta Harbors a Unique Microbiome

Kjersti Aagaard<sup>1,2,3,\*</sup>, Jun Ma<sup>1,2</sup>, Kathleen M. Antony<sup>1</sup>, Radhika Ganu<sup>1</sup>, Joseph Petrosino<sup>4</sup>, and James Versalovic<sup>5</sup>



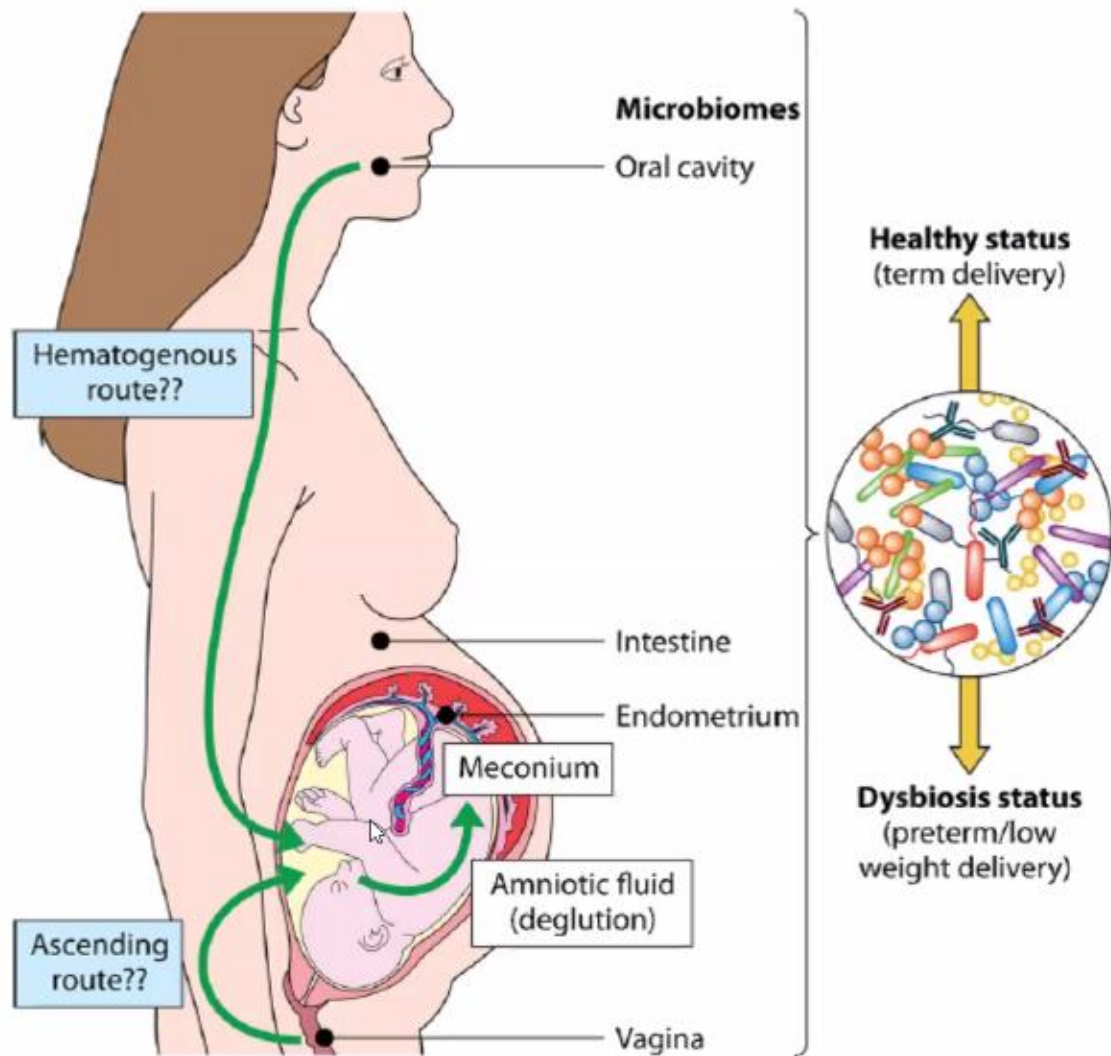
The placental microbiome has a taxonomic profile similar to the oral microbiome

# Microbiota changes in pregnancy



**Bonifica della nicchia vaginale**  
**«fornitura» di beta-galattosidasi**





**FIG 4** Colonization routes of maternal microbiomes to the infant. The mother portrayal exhibits the maternal microbiome locations and the related routes that result in the vertical transmission of the microbiota to the infant.

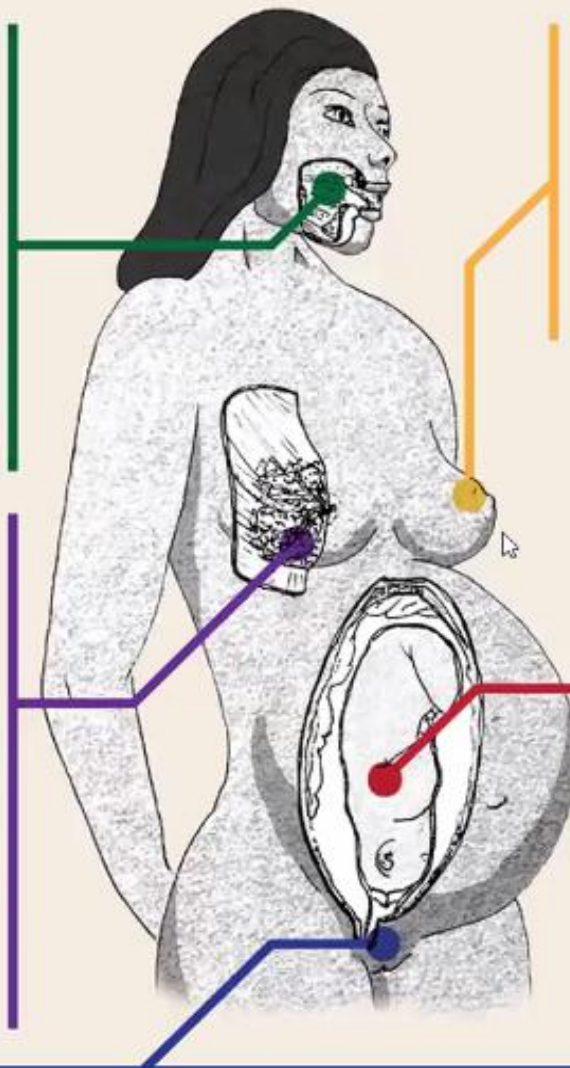


## Mouth

- Amniotic fluid bacteria with an oral origin include *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus* spp., *Bergeyella* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Rothia dentocariosa*, and *Filifactor alocis*.
- Oral bacteria are likely transmitted to the uterus via the blood stream, especially if gingiva inflammation is present.

## Internal Breast

- Aseptically-collected breast milk contains 100-600 OTUs. Abundant genera include *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Corynebacteria*, *Lactococcus*, *Weisella*, and *Leuconostoc*.
- An entero-mammary pathway brings out bacteria to the mammary gland via lymph and blood circulation. External sources of milk microbes include the maternal skin and infant oral cavity.



## External Breast

- The sebaceous skin of the breast is an external source of microbes for breast milk (*Staphylococcus* and *Corynebacteria*) but may also provide skin bacteria not common in milk (such as *Propionibacteria*) to the suckling infant.

## Uterus

- Contrary to the “sterile womb” paradigm, bacteria are found in umbilical cord blood, amniotic fluid, fetal membranes, and meconium of healthy, term infants.
- Meconium microbiomes are dominated by Enterobacteriaceae (*Escherichia* and *Shigella*) and lactic acid bacteria (*Leuconostoc*, *Enterococcus*, and *Lactococcus*).
- Microbes likely gain access to the womb through ascension from the vagina and/or through the blood stream for bacteria of intestinal or oral origin.

## Vagina

- Vaginal microbial communities vary significantly among women of different ethnicities and could influence which microbes are transferred to an infant.
- The vaginal microbiota becomes less diverse during pregnancy while certain *Lactobacillus* species become enriched.
- The initial microbiota of vaginally-born infants resembles that of their mother's vagina, while that of C-section infants is dominated by skin microbes not related to those of their mother.

vaginally delivered



Caesarean delivered



■ *Streptococcus*

■ *Staphylococcus*

■ *Enterobacteriaceae*

■ *Bifidobacterium*

■ *Clostridium*

■ *Bacteroides*

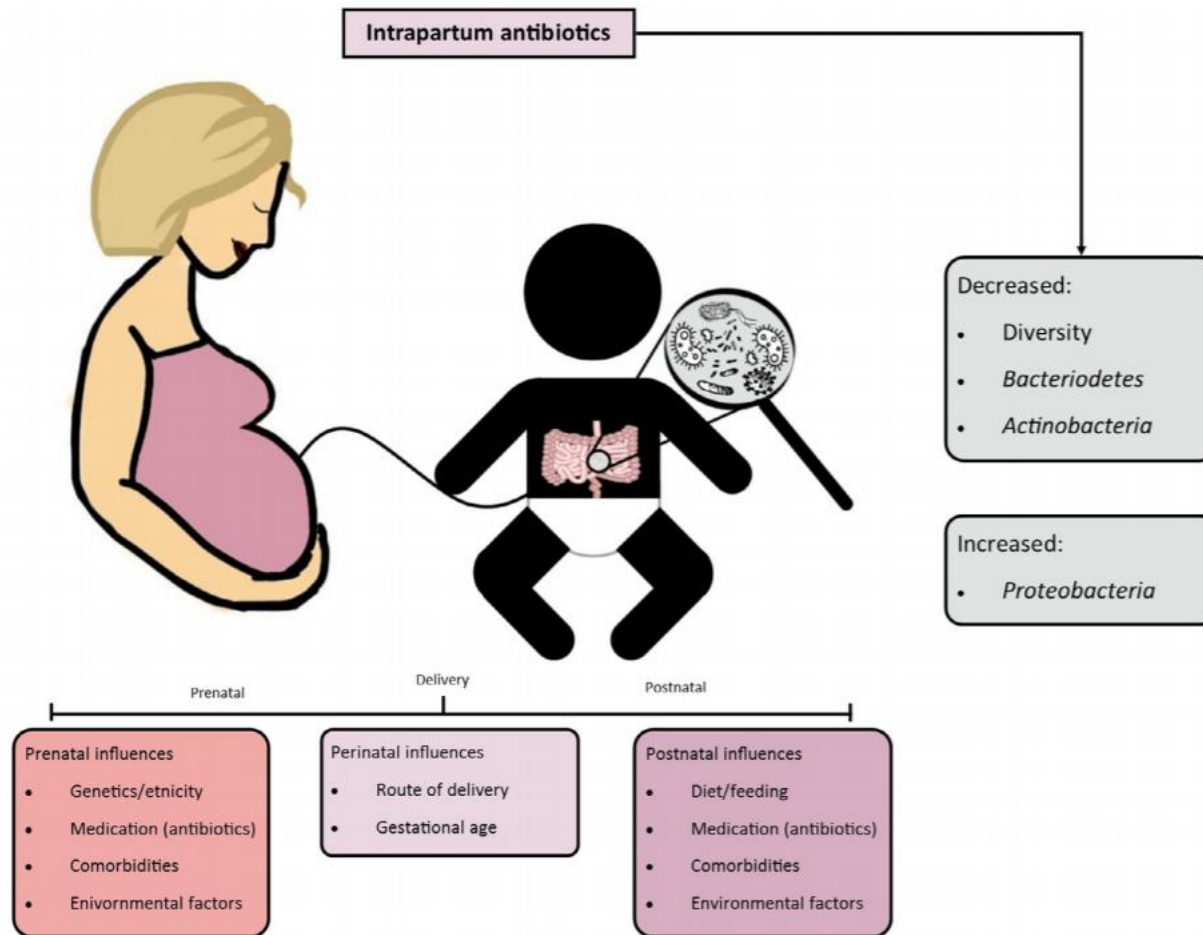
■ *Lactobacillus*

■ other

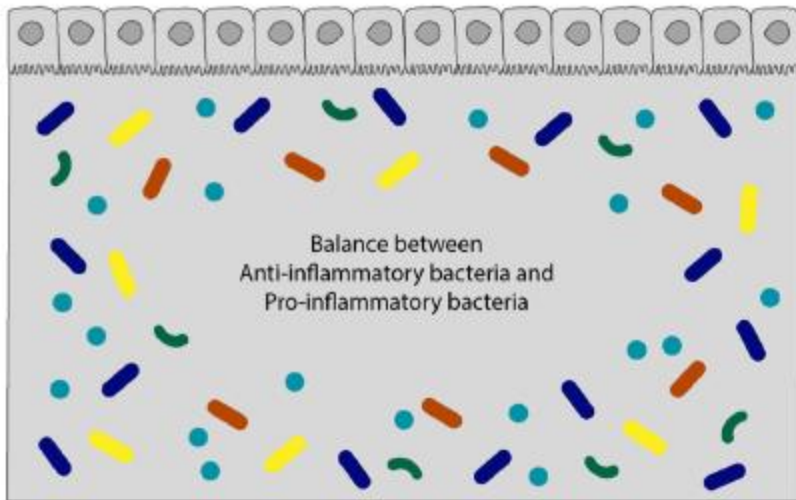
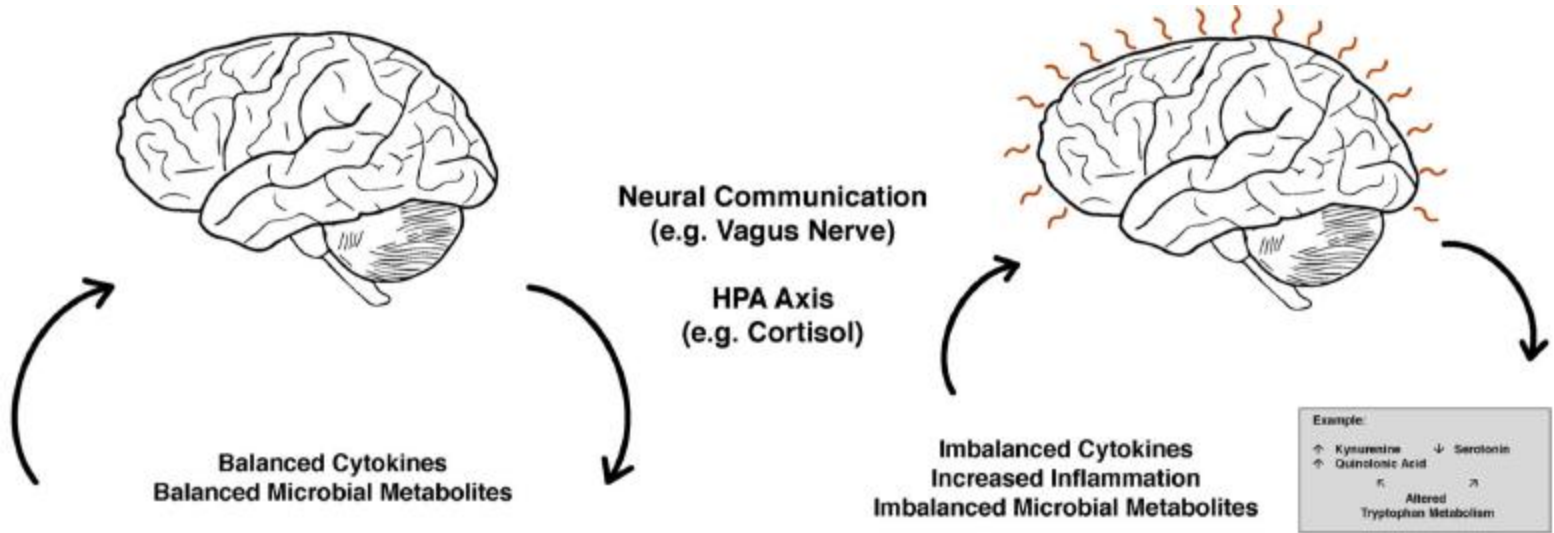
## Review

# The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review

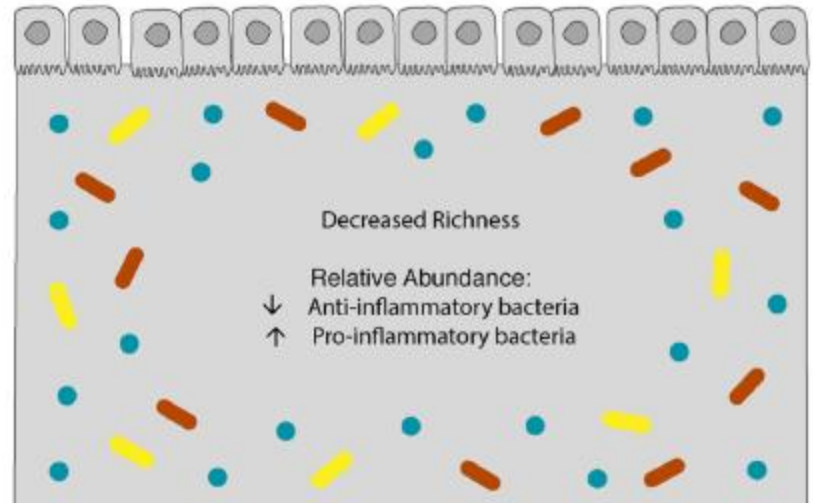
T.H. Dierikx<sup>a,b,\*</sup>, D.H. Visser<sup>c</sup>, M.A. Benninga<sup>b</sup>, A.H.L.C. van Kaam<sup>c</sup>, N.K.H. de Boer<sup>d</sup>, R. de Vries<sup>e</sup>, J. van Limbergen<sup>b</sup>, T.G.J. de Meij<sup>a,b</sup>







**Healthy Pregnancy**  
**(Eubiosis)**

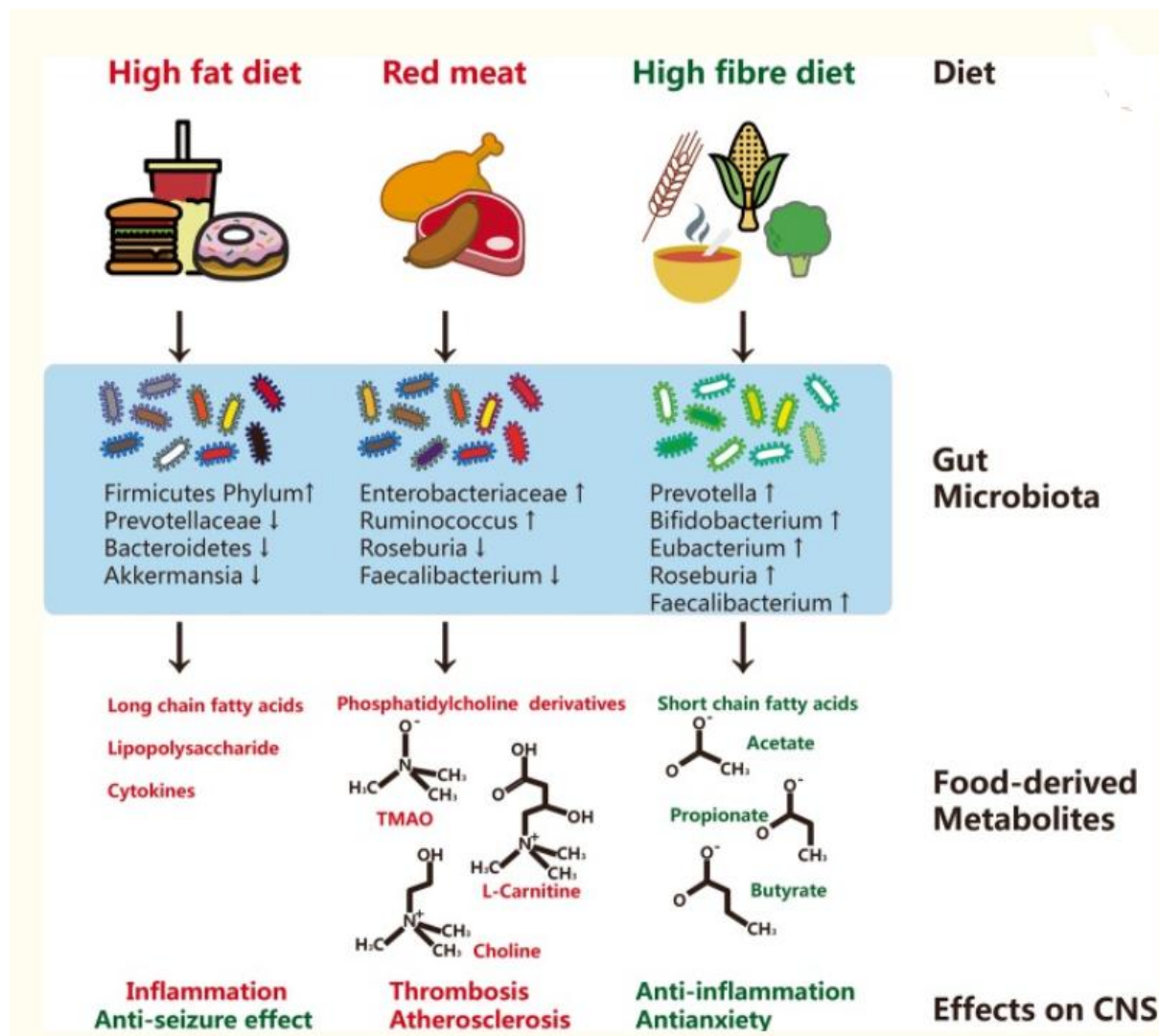


**Perinatal Depression and Anxiety**  
**(Dysbiosis)**

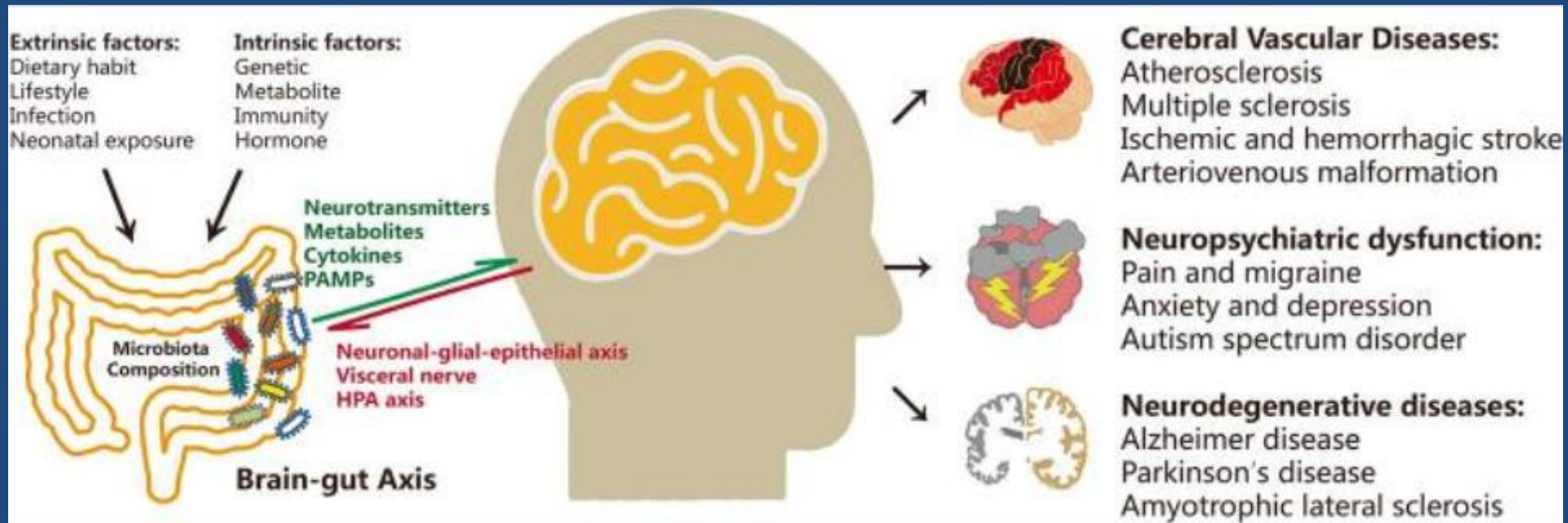
# The progress of gut microbiome research related to brain

## J Neuroinflammation. 2020 disorders

[Sibo Zhu](#),<sup>1,2,3</sup> [Yanfeng Jiang](#),<sup>1,2</sup> [Kelin Xu](#),<sup>1,2,4</sup> [Mei Cui](#),<sup>5</sup> [Weimin Ye](#),<sup>6</sup> [Genming Zhao](#),<sup>4</sup>  
[Li Jin](#),<sup>1,2,7</sup> and [Xingdong Chen](#)<sup>1,2,7</sup>

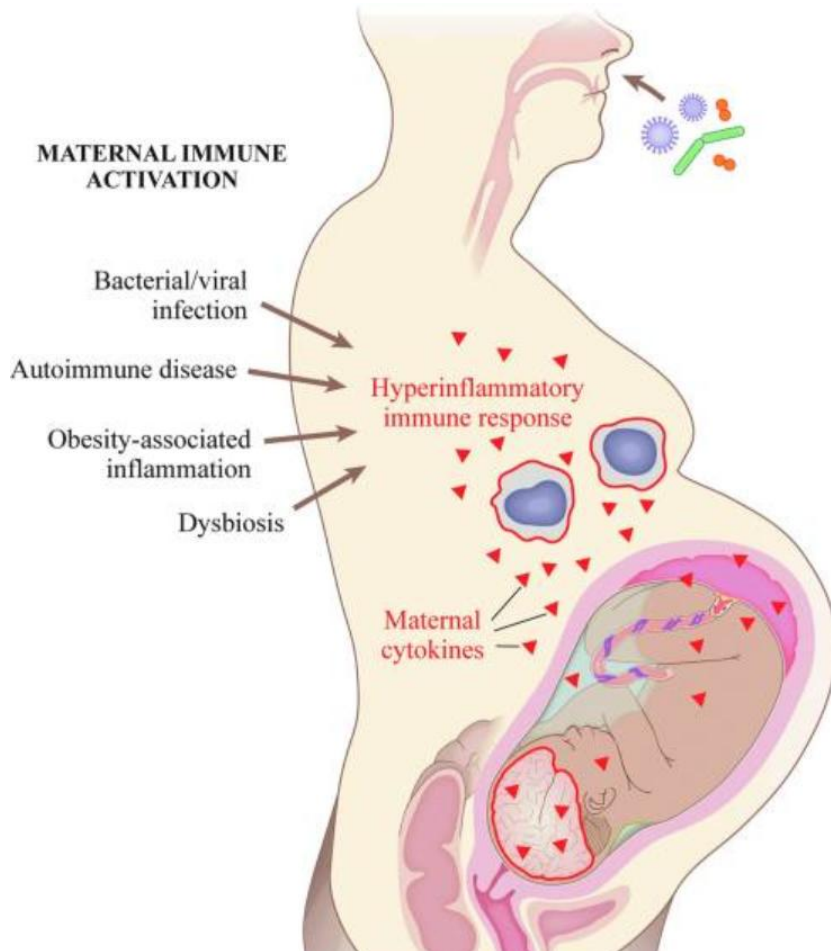






## Crosstalk Between the Microbiome and Gestational Immunity in Autism-Related Disorders

[Matt J. Paysour](#),<sup>1</sup> [Ashley C. Bolte](#),<sup>1,2</sup> and [John R. Lukens](#)<sup>1,2,3</sup>



Prove crescenti dimostrano che gli ASD sono spesso associati a disfunzione immunitaria, infiammazione gastrointestinale e disbiosi intestinale, e recenti scoperte in modelli di roditori suggeriscono che questi fattori possono contribuire allo sviluppo neurologico anormale nei pazienti con ASD.

Sottogruppi di pazienti con autismo presentano livelli elevati sia di IL-6 sia di IL-17a

# Baby blues



## Prenatal Exposure to Maternal Depression and Anxiety on Imprinted Gene Expression in Placenta and Infant Neurodevelopment and Growth

Julia F Litzky,<sup>1</sup> Maya A Deyssenroth,<sup>2</sup> Todd M Everson,<sup>3</sup> Barry M. Lester,<sup>4</sup> Luca Lambertini,<sup>2,5</sup> Jia Chen,<sup>2,6</sup> and Carmen J Marsit<sup>\*,3</sup>

*I fattori di stress durante la gravidanza, come eventi traumatici, basso stato socioeconomico, depressione e ansia, sono associati a*

- un aumento del rischio di parto pretermine*
- sviluppo cognitivo ritardato*
- cambiamenti nella struttura e connettività del cervello*
- differenze comportamentali e motorie durante la prima infanzia*
- disturbi psicologici nell'età adulta*

## Environmental Exposure

### Pre-pregnancy BMI:

(-) miR-20a-5p, miR-34a-5p,  
miR-146a-5p, miR-210-3p &  
miR-222-3p

### Trimester-specific PM<sub>2.5</sub>:

(+/-) miR-20a-5p & miR-21-5p,  
(-) miR-146a-5p & miR-222-3p

### Cigarette smoke:

(-) miR-16, miR-21 & miR-146a

### Bisphenol A:

(+) miR-146a

### Benzo(a)pyrene /Lead:

(-) miR-146a

## Development

### Birth weight:

(+) miR-16 & miR-21,  
(-) miR-210

### Neonatal Attention Score:

(-) miR-16

### Movement Score:

(+) miR-146a

## Pregnancy Complications

### Small-for-Gestational-Age:

(-) miR-16 & miR-21,  
(+) miR-210

### Pre-eclampsia:

(+) miR-16, miR-20a, miR-210  
& miR-222, (-) miR-34a &  
miR-146a

### Pre-term birth:

(-) miR-210



I fattori materni includono dieta, fumo, alcolismo, ipertensione, malnutrizione, oligoelementi, stress, diabete, abuso di sostanze ed esposizione a sostanze tossiche ambientali

I fattori fetali includono ipossia / asfissia, insufficienza placentare, prematurità, basso peso alla nascita, farmaci somministrati alla madre o al bambino, e tutti i fattori che causano la restrizione della crescita intrauterina

**Environmental stressors**  
(work, home, neighborhood)

**Major life events**

**Trauma, abuse**



**Perceived stress**  
(threat no threat)  
(helplessness)  
(vigilance)

**Behavioral responses**  
(fight or flight)

(personal behaviour—diet,  
smoking, drinking, exercise)

**Individual differences**

(genes, development, experience)

**Physiologic responses**

**Allostasis**

**Adaptation**

**Allostatic load**

Dato il lungo periodo di sviluppo del cervello (dalla vita embrionale attraverso la nascita e l'estensione all'adolescenza), anche piccole o impercettibili alterazioni nella struttura e funzione cerebrale durante la vita embrionale e fetale possono diventare progressivamente più influenti nel tempo, esercitando implicazioni a lungo termine per il cervello anatomia e connettività e, di conseguenza, per la salute mentale nella traiettoria della vita.

# Cosa fare: agire sulle Finestre di Plasticità

- Anamnesi integrata della coppia prima del concepimento
- Alimentazione / Eubiosi intestinale
- Supplementazione di micronutrienti, acidi grassi polinsaturi, vitamina D
- Gestione dello stress e dei disturbi dell'umore
- Esercizio fisico

grazie