

Umani, animali bi-cerebrali: perché dovremmo occuparci di genitori?

Livio Provenzi

Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia; Laboratorio di Psicobiologia dello Sviluppo (dpb lab), IRCCS Fondazione Mondino

Le esperienze precoci che coinvolgono il sistema genitore-bambino durante i primi mille giorni dal concepimento sono in grado di modificare i processi neurobiologici che regolano lo sviluppo socio-emozionale e cognitivo del bambino così come il benessere dei genitori. L'effetto di queste esperienze è dipendente dall'elevato gradiente di neuro-plasticità che caratterizza le prime fasi dello sviluppo, grazie a meccanismi di regolazione epigenetica del DNA particolarmente suscettibili alle influenze ambientali. Gli studi di epigenetica comportamentale contribuiscono all'emergere di un modello di sviluppo in cui la distinzione tra genetica e ambiente, predisposizioni e contesti di cura appare sempre più una goffa forzatura. Allo stesso tempo le esperienze precoci sono di natura intrinsecamente interattiva e relazionale e presuppongono la presenza di un adulto che danzi a ritmo con il bambino. Gli attuali progressi nell'ambito delle neuroscienze ci consentono oggi – tramite paradigmi metodologici definiti “hyper scanning” – di poter osservare, identificare e comprendere i processi di co-regolazione interattiva che avvengono non solo sul piano del comportamento, ma anche a livello cerebrale; questo permette lo studio dell'attività elettro-encefalica della diade genitore-bambino mentre questi interagiscono in contesti naturali, offrendo uno sguardo senza precedenti sulle micro-regolazioni precoci e sui loro effetti – protettivi o di rischio – sugli esiti di sviluppo e benessere. Provocatoriamente è allora possibile domandarsi se non valga la pena costruire un modello di neuroscienze dello sviluppo che veda nel sistema genitore-bambino l'unità privilegiata di analisi, considerando l'essere umano come un animale primariamente bi-cerebrale, intrinsecamente cablato per essere in interazione: *born to be wired*. Un modello epistemologico così connotato potrebbe guidare una più decisa transizione dei servizi che si occupano del benessere infantile verso una presa in carico davvero centrata sulla famiglia, prendendo sul serio il contributo dei genitori.

Early experiences involving the parent-child system during the first 1,000 days after conception are capable of modifying neurobiological processes that regulate the child's social-emotional and cognitive development as well as parental well-being. The effect of these experiences is dependent on the high gradient of neuro-plasticity that characterizes the early stages of development, due to epigenetic DNA regulatory mechanisms that are particularly susceptible to environmental influences. Studies of behavioral epigenetics are contributing to the emergence of a developmental model in which the distinction between genetics and environment, predispositions and nurturing contexts appears increasingly an awkward stretch. At the

same time, early experiences are inherently interactive and relational in nature and presuppose the presence of an adult who dances in rhythm with the child. Current advances in neuroscience now allow us – through methodological paradigms termed “hyperscanning”. These paradigms allow us to study the simultaneous brain activity of parent and child while they interact in natural contexts, offering an unprecedented insight into the early micro-regulations and their effects – protective or risky – on the outcomes of development and well-being. Provocatively, it is then possible to ask whether it is not worthwhile to construct a model of developmental neuroscience that sees the parent-child system as the privileged unit of analysis, considering the human being as a primarily bi-cerebral animal, intrinsically wired to be in interaction: born to be wired. Such a connoted epistemological model could guide a more decisive transition of child welfare services to a truly family-centered intake, taking parents' contributions seriously.

Le impronte di chi si prende cura

A partire dagli anni Sessanta, l'Infant Research ci ha mostrato come sia all'interno delle precoci interazioni con i genitori che i bambini trovano occasioni uniche di fare esperienza di se stessi. Questa esperienza – che chiamiamo genitorialità – è lo spazio-tempo in cui si regolano i ritmi fisiologici, gli scambi affettivi, gli stati socio-emozionali, la capacità di prestare attenzione, di comunicare, di collaborare e risolvere problemi, di esplorare il mondo e darvi significato. La genitorialità è una dimensione connaturata al nostro essere umani e il sistema genitore-bambino è un luogo di crescita, protezione e apprendimento unico per la nostra specie.

Anche la biologia e le scienze evoluzionistiche portano evidenze a questo proposito. Rispetto ad altri mammiferi, infatti, i neonati di essere umano hanno un cervello che si sviluppa più lentamente; sono meno pronti alla vita extra-uterina di quanto lo siano altri animali e sono meno capaci di un adattamento rapido e immediato all'ambiente circostante. Il volume cerebrale alla nascita per un neonato umano è circa il 36% di quello osservabile in età adulta. Tuttavia, già entro i primi anni di vita post-natale il cervello umano raggiunge il 70% del volume adulto e processi come la sinaptogenesi, la mielinizzazione, la gliogenesi proseguono fino all'età adolescenziale e adulta (Knickmeyer, et al., 2008; van Dyck & Morrow, 2017). Negli anni Venti del Novecento, presso Taung, un piccolo villaggio del Sudafrica, fu ritrovato un teschio ben conservato di un giovane australopiteco africano morto a 2-3 anni che presentava una piccola apertura di forma triangolare che ricorda la sutura frontale o fontanella anteriore (Falk, et al., 2012). Fu avanzata quindi l'ipotesi che dal punto di vista evoluzionistico, con il passaggio alla deambulazione da quattro a due zampe, si fosse verificata una riconfigurazione del canale della nascita (Rosenberg, Trevathan, 1995) e la fontanella anteriore avrebbe consentito alle placche ossee frontali di scorrere l'una accanto all'altra permettendo lo sviluppo cerebrale anche nel periodo postnatale. In questo modo, la neuroplasticità consentirebbe al nostro sistema nervoso centrale di acquisire informazioni dall'ambiente circostante – ambiente fisico e sociale – incorporando questi apprendimenti precoci nell'architettura emergente della struttura cerebrale e affinando le connessioni cerebrali sulla base delle connessioni ambientali in cui via via il bambino si trova a ingaggiarsi. Più recentemente, sono state rinvenute nel Deserto Bianco del Nuovo Messico, una serie di impronte risalenti al tardo Pleistocene e appartenenti a una giovane donna e al suo bambino (Bennett, et al., 2020). La femmina probabilmente portava il piccolo in braccio e in alcuni punti del tracciato lo ha poggiato a terra per sistemarsi prima di ripartire. Si tratta probabilmente delle più antiche impronte di ominide: impronte di un adulto e di un bambino che viaggiano insieme che ci

mostrano le antiche origini del nostro essere nati per essere in connessione.

Ovviamente, disponiamo anche di evidenze scientifiche dirette sull'importanza delle connessioni precoci genitore-bambino. Sia nel macaco sia nell'uomo sono presenti meccanismi neurali che ci predispongono a prestare attenzione ai conspecifici, a osservarne l'espressività emozionale e i movimenti, a imitarli e ad apprendere (Tramacere, Ferrari, 2016). Questa predisposizione è talmente importante che nei primati è possibile rintracciare un'associazione significativa tra il tempo speso nell'accudimento e le misure di intelligenza dei genitori (Piantadosi, Kidd, 2016); in altre parole, occuparci di bambini richiede competenze complesse il cui esercizio contribuirebbe a renderci più intelligenti. Le connessioni precoci tra bambino e genitori sono così importanti, che quando vengono interrotte i bambini mostrano un'immediata sensibilità alla rottura interattiva, attivando comportamenti comunicativi di richiesta di conforto che, quando disattesi, portano a una graduale disorganizzazione comportamentale e stress socio-emozionale (Tronick, Beeghly, 2011).

Insomma, la genitorialità caratterizza la nostra specie non solo come esperienza di accudimento, ma come esperienza fondamentale per la crescita cerebrale e per lo sviluppo e il benessere socio-emozionale e socio-cognitivo del bambino. La nostra evoluzione ci dice che siamo nati per essere in connessione; ma che succede quando queste connessioni si interrompono?

Connessioni interrotte: il caso della nascita pretermine

La nascita pretermine è uno dei maggiori fattori di rischio per la salute del bambino. Anche in assenza di gravi patologie o danni del sistema nervoso centrale, il bambino nato pretermine è specialmente fragile, richiede un ricovero prolungato e cure specialistiche in terapia intensiva neonatale (TIN). L'ambiente della TIN, originariamente pensato per garantire la sopravvivenza di neonati a rischio, presenta caratteristiche che risultano nell'esposizione del bambino a diverse fonti di stress, tra cui: stimoli dolorosi, interruzione e disregolazione del ritmo sonno-veglia, rumore eccessivo e stimolazioni luminose, manipolazione frequente e separazione dalle figure genitoriali.

Gli effetti di queste stimolazioni possono essere controbilanciati massimizzando il coinvolgimento attivo dei genitori in TIN; in altre parole, investendo sulla nostra natura di animali in connessione. Il coinvolgimento dei genitori dovrebbe essere considerato una strategia di prevenzione primaria, orientata a specifici obiettivi di stabilità e benessere del bambino e della famiglia stessa, capace di essere flessibile alle esigenze e alle risorse contingenti lungo la durata del ricovero e dopo la dimissione. La cosiddetta *developmental care* include strategie mirate a minimizzare e mitigare l'effetto delle procedure stressanti in TIN, facilitare il contatto pelle-pelle e il legame precoce del bambino con i genitori e gli altri familiari, promuovere la stabilità neuro-comportamentale e gestire il dolore neonatale.

Sappiamo che l'esposizione precoce allo stress nel bambino nato pretermine può indurre alterazioni neuroendocrine durature, come la disregolazione neuroendocrina del sistema del cortisolo, assottigliamento della corteccia cerebrale, deficit neuro-comportamentali e problemi comportamentali (Grunau, et al., 2013). Al tempo stesso, le pratiche di *developmental care* possono controbilanciare questi effetti promuovendo una migliore regolazione neuroendocrina (Mörelus, et al., 2016), una maggiore stabilità comportamentale (Montirosso, et al., 2018) e favorendo la maturazione cerebrale (Burke, 2018).

Ma come fanno queste esperienze – avverse o protettive – a finire sotto la pelle dei neonati pretermine e a contribuire a programmare le traiettorie di sviluppo di bambini a rischio evolutivo? Una possibile risposta proviene dal giovane filone di ricerca dell'epigenetica comportamentale: lo studio di come le esperienze precoci contribuiscano a modificare il funzionamento di trascrizione del DNA e la sintesi proteica.

Seguire le tracce delle connessioni interrotte nel DNA

Uno dei più studiati meccanismi epigenetici è la metilazione del DNA: un processo di silenziamento genico che consiste nel legame di gruppi metilici con specifici siti di promozione della trascrizione che contengono elevati dinucleotidi di citosina e guanina, i cosiddetti siti CpG. Nel modello animale del roditore, al variare della qualità del comportamento di accudimento genitoriale, la prole mostra livelli variabili di metilazione di geni specificamente coinvolti nella regolazione comportamentale e nella risposta allo stress (Meaney, Szyf, 2015). In particolare, i piccoli di madri poco accudenti – che si coinvolgono poco in comportamenti di pulitura del pelo, di riscaldamento del piccolo e di facilitazione dell'allattamento – mostrano alti livelli di metilazione e una ridotta sintesi proteica in geni coinvolti nella sintesi di recettori del cortisolo (*nr3c1*) e trasportatore di serotonina (*slc6a4*). Queste alterazioni epigenetiche sono a loro volta associate a disregolazioni neuroendocrine, comportamentali e sociali in età adulta (Fish, et al., 2004).

A questo punto è importante evidenziare due aspetti cruciali. In primo luogo, le variazioni nel comportamento genitoriali erano variazioni fisiologiche: le madri a bassa qualità di cure mostravano livelli di accudimento all'interno di uno spettro atteso. Questo significa che possono bastare variazioni leggere per poter produrre una diversa profilazione nello status di metilazione della prole, suggerendo che le variazioni epigenetiche nei piccoli non dovrebbero essere considerate conseguenze patologiche, ma parte della normale co-regolazione che avviene tra genitore e piccolo. In secondo luogo, l'effetto epigenetico delle cure genitoriali è reversibile: facendo accudire topi nati da madri a bassa qualità di cure da madri "adoptive" caratterizzate da alta qualità di cure, il livello di metilazione non era più distinguibile da quello di topi nati e cresciuti in un contesto di elevato accudimento (Champagne, et al., 2006). Questi risultati suggeriscono l'ipotesi che anche nell'uomo si possa investire nelle connessioni umane – nella genitorialità, in primis – per favorire e promuovere interventi neuroprotettivi in bambini a rischio evolutivo.

Nell'uomo, gli studi di epigenetica comportamentale hanno evidenziato come un ampio spettro di esposizioni avverse precoci – dalla depressione materna al maltrattamento nell'infanzia, dallo stress prenatale all'esposizione a eventi catastrofici e traumatici – possano incidere sulla regolazione epigenetica degli stessi geni, così come di altri loci genetici coinvolti in risposte infiammatorie e nella regolazione del sistema nervoso centrale. Se tutto questo è vero, quali impronte epigenetiche possiamo rintracciare nel DNA di bambini nati pretermine?

Apprendimenti biologici nel DNA di bambini pretermine

Tra il 2012 e il 2018, insieme a Rosario Montirosso, abbiamo studiato per la prima volta gli effetti epigenetici dell'esposizione a stress dolore-correlato nel bambino nato pretermine. Si tratta di un progetto longitudinale che ha seguito bambini e genitori dalla nascita ai 5 anni di età e che ha coinvolto la TIN diretta da Fabio Mosca a Milano e la collaborazione di Francesco Morandi e dei colleghi della neonatologia di Erba. Questo studio ci ha permesso di osservare come l'esperienza di nascita pretermine da sola non fosse associata ad alterazioni epigenetiche del gene *slc6a4*, sebbene bambini sottoposti a maggiori livelli di dolore e stress durante il ricovero in TIN mostravano un incremento lineare nei valori di metilazione di questo gene osservati alla dimissione (Provenzi, et al., 2015). Il DNA di questi bambini stava già iniziando a prendere nota dell'ambiente e – in questo caso – di un ambiente almeno in parte caratterizzato da esposizioni dolorose.

Gli aumentati livelli di metilazione erano poi significativamente associati a una serie di esiti di sviluppo tra cui: volume cerebrale alla dimissione (Fumagalli, et al., 2018), profilo temperamentale e reattività allo stress a 3 mesi di età cor-

retta (Montirosso, et al., 2016 a,b), quoziente di sviluppo socio-affettivo al compimento del primo anno (Fumagalli, et al., 2018), regolazione emozionale tra i 4 e i 5 anni (Provenzi, et al., 2020). Questo progetto ci ha mostrato come – anche in neonati pretermine senza complicazioni maggiori – sia possibile osservare una continuità tra l'esperienza precoce di ospedalizzazione e le traiettorie di sviluppo, sottolineando la sensibilità alle variazioni ambientali durante i primi mille giorni di vita.

Più recentemente, il gruppo di Monica Fumagalli a Milano (Fontana, et al., 2021) e i colleghi di Colonia (Hucklenbruch-Rother, et al., 2020), in Germania, hanno in modo indipendente mostrato come anche le esperienze protettive di contatto pelle-a-pelle con i genitori possono avere effetti epigenetici che sembrano poter controbilanciare gli effetti del dolore e promuovere il neurosviluppo suggerendo l'importanza di investire sul coinvolgimento attivo dei genitori in TIN per proteggere e promuovere lo sviluppo di piccoli nati prematuri.

Memorie biologiche della pandemia

Negli ultimi anni, abbiamo tutti vissuto un'altra esperienza di interruzione di connessioni e di grande stress e incertezza: la pandemia da Covid-19. Presso il laboratorio di Psicobiologia dello Sviluppo di Università di Pavia e IRCCS Fondazione Mondino abbiamo studiato gli effetti epigenetici dello stress legato alla pandemia in una popolazione particolarmente sensibile e vulnerabili alle alterazioni ambientali: donne gravide e i loro piccoli. Grazie a una rete di neonatologie che ha coinvolto – tra gli altri – colleghi di Milano, Pavia, Brescia, Cremona, Lodi, Piacenza, abbiamo potuto raccogliere un campione relativamente ampio che ci ha consentito di studiare gli effetti epigenetici dello stress e dell'incertezza legata al virus SARS-CoV-2 e le conseguenze a cascata sul benessere materno e sullo sviluppo del bambino.

Abbiamo osservato come alti livelli di stress prenatale fossero associati a un incremento dei livelli di metilazione del gene *slc6a4* nel neonato, suggerendo una comunicazione biologica dello stress tra madre e feto già durante la gravidanza (Provenzi, et al., 2021). Queste modificazioni epigenetiche erano poi associate al profilo temperamentale del bambino a 3 mesi (Provenzi, et al., 2023) e allo sviluppo socio-cognitivo a 12 mesi (Nazzari, et al., 2023). È importante notare che il timing di esposizione allo stress e l'intervento precoce possono essere cruciali: da un lato, donne esposte al lockdown durante secondo e terzo trimestre di gravidanza avevano piccoli con le alterazioni epigenetiche più marcate, suggerendo forse un gradiente di sensibilità maggiore a questo tipo di stress nelle fasi più avanzate della gravidanza (Nazzari, et al., 2022); d'altra parte, le famiglie che avevano ricevuto visite domiciliari nel periodo post-partum – anche durante le fasi di lockdown – mostravano minori problematiche ansioso-depressive nelle donne (Roberti, et al., 2022). Ciò che è emerso suggerisce nuovamente l'importanza che un intervento precoce di supporto e accompagnamento debba essere offerto anche in situazioni fisiologiche, facilitando la transizione alla genitorialità e promuovendo il benessere di genitori e piccoli.

Umani, esseri viventi bi-cerebrali

L'epigenetica comportamentale dei primi mille giorni di vita ci fa guardare alla genitorialità da una prospettiva che mette in luce le connessioni invisibili – eppure costantemente all'opera – che costituiscono la matrice di sviluppo di un essere umano fin dalla gravidanza. L'interconnessione tra un bambino e il suo ambiente di cura è la condizione indispensabile per lo sviluppo. Diventa difficile capire un bambino e il suo sviluppo tipico o atipico senza considerare l'ambiente – fisico e sociale – in cui si muove e fa esperienza, con ricadute importanti per la ricerca e la pratica clinica.

Sul piano della ricerca, la ricaduta più affascinante riguarda forse il filone nascente dell'*hyperscanning*, ovvero la possibilità di studiare l'interazione intercerebrale tra genitori e bambini durante gli scambi sociali. Grazie alla disponibilità di dispositivi di neuroimaging mobili è infatti oggi possibile studiare “in diretta” come un adulto e un bambino sincronizzano l'attività dei loro cervelli durante scambi di gioco e interazioni semi-strutturate. Anche presso il nostro laboratorio a Pavia stiamo portando avanti studi simili per comprendere come questa sincronizzazione avvenga in bambini e genitori che hanno vissuto l'esperienza di separazione precoce in TIN. Lo facciamo in collaborazione con amiche e colleghe come Valentina Riva (Bosisio Parini) e Lucia Billeci (CNR Pisa), all'interno di un progetto di ricerca finalizzata finanziato dal Ministero della Salute in cui studieremo se un intervento precoce di video-feedback a supporto di genitori e bambini nell'immediato periodo post-dimissione dalla TIN possa favorire la connessione intercerebrale nel primo anno di vita. Si tratta di un progetto che mette al centro l'importanza delle connessioni precoci e che ci può portare a scoprire le radici neurofisiologiche del nostro essere “animali bi-cerebrali”, ovvero nati per essere in connessione (Roberti, et al., 2023). Ci sono poi almeno due aspetti che possono costituire spunti di riflessione utili a chi si occupa della presa in carico di minori e delle loro famiglie: l'ambiente e la fragilità.

È evidente che l'ambiente in cui cresce e fa esperienza il bambino non è trascurabile. Gli studi di Spitz e poi lo studio longitudinale del Bucharest project – condotto per studiare gli effetti dell'istituzionalizzazione dei neonati separati dai loro genitori sotto il regime di Ceaușescu in Romania – hanno già ampiamente mostrato come l'assenza di un ambiente di cura precoce possa avere esiti drammatici per lo sviluppo emozionale e cognitivo del bambino (Zeanah, et al., 2017). Tuttavia, le ricerche di epigenetica comportamentale suggeriscono che all'interno del range che intercorre tra assenza e presenza di una figura genitoriale, la qualità di cura conta e può informare il DNA circa il modo in cui interfacciarsi con l'ambiente e favorire la messa a punto di uno specifico fenotipo. Questo è vero per bambini nati pretermine e ospedalizzati in TIN, così come per bambini nati in contesti caratterizzati da elevato stress prenatale. È allora fondamentale considerare la genitorialità come il luogo privilegiato di avvio e promozione di interventi precoci: trascurare l'ambiente è un errore metodologico e risulta in un'offerta di cure insufficiente.

Infine, comprendere che le nostre esperienze di vita, dalla gravidanza in poi, possono finire sotto pelle significa soprattutto riconoscere che la neuroplasticità è anche una questione di fragilità. Questa ci consente di adattarci – in modi largamente imprevedibili – alle condizioni di cura che troviamo e che non scegliamo, così come di trovare soluzioni all'interno delle connessioni umane che via via andiamo sviluppando. La fragilità non è una condizione da evitare, ma il punto di partenza per pensare ai piccoli e ai loro genitori, aiutandoli a crescere nel modo migliore possibile. I giapponesi utilizzano la pratica del *kintsugi*, una tecnica di riparazione e restauro che prevede di colmare le linee di rottura con una lacca che contiene polvere d'oro. Gli oggetti restaurati non torneranno come prima, ma racconteranno una nuova storia, che ricorda il passato e guarda al futuro. Così, possiamo forse usare l'epigenetica comportamentale come una visione degli interventi precoci che non persegua un'illusione ortopedica, ma riconosca e capitalizzi proprio l'unicum di ciascun bambino, della sua esperienza e dei suoi genitori. ■

La bibliografia di questo articolo è consultabile online.

Bibliografia

Bennett MR, Bustos D, Odess D et al. Walking in mud: remarkable Pleistocene human trackways from white sands national park (New Mexico). *Quat Sci Rev* 2020;249:106610.

Burke S. Systematic review of developmental care interventions in the neonatal intensive care unit since 2006. *J Child Health Care* 2018; 22:269-86.

Champagne FA, Weaver IC, Diorio J et al. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- α 1b promoter and estrogen receptor- α expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 2006;147: 2909-15.

Falk D, Zollikofer CP, Morimoto N, de León MSP. Metopic suture of Taung (*Australopithecus africanus*) and its implications for hominin brain evolution. *PNAS* 2012;109:8467-70.

Fish EW, Shahrokh D, Bagot R et al. Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1036:167-80.

Fontana C, Marasca F, Provitera L et al. Early maternal care restores LINE-1 methylation and enhances neurodevelopment in preterm infants. *BMC medicine* 2021;19: 42.

Fumagalli M, Provenzi L, De Carli P et al. From early stress to 12-month development in very preterm infants: preliminary findings on epigenetic mechanisms and brain growth. *PloS One*, 2018;13: e0190602.

Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4.

Hucklenbruch-Rother E, Vohlen C, Mehdiani N et al. Delivery room skin-to-skin contact in preterm infants affects long-term expression of stress response genes. *Psychoneuroendocrinology* 2020;122: 104883.

Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci* 2008; 28: 12176-82.

Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:103.

Montirosso R, Provenzi L, Fumagalli M et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation associates with neonatal intensive care unit stay and 3-month-old temperament in preterm infants. *Child Dev*, 87(1), 38-48.

Montirosso R, Provenzi L, Giorda R et al. SLC6A4 promoter region methylation and socio-emotional stress response in very preterm and full-term infants. *Epigenomics* 2016;8: 895-907.

Montirosso R, Tronick E, Borgatti R. Promoting neuroprotective

care in neonatal intensive care units and preterm infant development: Insights from the neonatal adequate care for quality of life study. *Child Dev Perspect* 2018;11:9-15.

Mörelus E, He HG, Shorey S. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13: 337.

Nazzari S, Grumi S, Biasucci G et al. & MOM-COPE Study Group. Maternal pandemic-related stress during pregnancy associates with infants' socio-cognitive development at 12 months: A longitudinal multi-centric study. *PloS one* 2023;18: e0284578.

Nazzari S, Grumi S, Mambretti F et al. & MOM-COPE Study Group. Maternal and infant NR3C1 and SLC6A4 epigenetic signatures of the COVID-19 pandemic lockdown: when timing matters. *Translational psychiatry* 2022;12: 386.

Piantadosi ST, Kidd C. Extraordinary intelligence and the care of infants. *PNAS* 2016;113:6874-9.

Provenzi L, Fumagalli M, Scotto di Minico G et al. Pain-related increase in serotonin transporter gene methylation associates with emotional regulation in 4.5-year-old preterm-born children. *Acta Paediatr* 2020;109:1166-74.

Provenzi L, Fumagalli M, Sirgiovanni I et al. Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants. *Front Behav Neurosci* 2015;9:99.

Provenzi L, Grumi S, Altieri L et al. MOM-COPE Study Group. Prenatal maternal stress during the COVID-19 pandemic and infant regulatory capacity at 3 months: A longitudinal study. *Development and psychopathology* 2023;35:35-43.

Provenzi L, Mambretti F, Villa M et al. Hidden pandemic: COVID-19-related stress, SLC6A4 methylation, and infants' temperament at 3 months. *Scientific reports* 2021;11:15658.

Roberti E, Capelli E, Provenzi L. Envisioning translational hyperscanning: how applied neuroscience might improve family-centered care. *Social cognitive and affective neuroscience* 2023;18: nsac061.

Roberti E, Giacchero R, Grumi S et al. B & MOM-COPE study group. Post-partum Women's Anxiety and Parenting Stress: Home-Visiting Protective Effect During the COVID-19 Pandemic. *Maternal and child health journal* 2022; 26: 2308-17.

Rosenberg K, Trevathan W. Bipedalism and human birth: The obstetrical dilemma revisited. *Evol Anthropol* 1995; 4:161-8.

Tramacere A, Ferrari PF. Faces in the mirror, from the neuroscience of mimicry to the emergence of mentalizing. *J Anthropol Sci* 2016; 94:1-14.

Tronick E, Beeghly M. Infants' meaning-making and the development of mental health problems. *The American psychologist* 2011; 66:107-19.

van Dyck LI, Morrow EM. Genetic control of postnatal human brain growth. *Curr Opin Neurol* 2017;30:114.

Zeanah C H, Humphreys K L, Fox N A, Nelson C A. Alternatives for abandoned children: insights from the Bucharest Early Intervention Project. *Current opinion in psychology* 2017;15:182–8.