

CELLULE D'AMORE: IL RUOLO AFFETTIVO DELLA MIGRAZIONE DI CELLULE FETALI NEL SISTEMA LIMBICO MATERNO

LOVE CELLS: THE AFFECTIVE ROLE OF THE FETAL CELLS MIGRATION INTO THE MATERNAL LIMBIC SYSTEM

DOI: [10.53146/lriog1202142](https://doi.org/10.53146/lriog1202142)

ABSTRACT

Why do foetal cells migrate in mother's limbic system? During pregnancy the mother's brain undergoes both microscopic and macroscopic changes. The foetus, throughout the whole pregnancy, sends its own cells (Pregnancy Associated Progenitor Cells, PAPCs) to colonize many maternal organs, including the brain and the limbic system. This phenomenon is known as "microchimerism". The migration of PAPCs has both an evolutionary and affective meaning because the limbic system is the department of the brain dedicated to the regulation of emotions and memory. Here, the PAPCs will differentiate into neurons and glial cells, forming new synapses and therefore new connections with and among maternal neurons. This process is accompanied by structural alterations (documented by magnetic resonance imaging and orchestrated by the hormonal changes characteristic of gestation) involving the limbic system and the other brain structures closely connected to it, which are the very same areas colonized by the migration of the foetal cells. Instrumental diagnostics and specific tests showed that greater volumetric losses of grey matter during pregnancy were strongly related to the quality of mother-child attachment and absence of hostility towards the newborn in the postpartum period. Greater brain alterations during gestation were associated to a higher degree of maternal attachment to her child after birth. For the first time in literature. In this review we have integrated the studies on the migration of PAPCs in the maternal brain with those, very recent, on the morphological and functional alterations that the maternal brain undergoes during pregnancy, indicating a possible synergistic effect of these two components. Part of the biologic base of the maternal-child attachment takes place during this migration suggesting that the foetus could play a surprising active role in modulating the mother's ability to love him, right from its life in uterus.

KEYWORDS: limbic system; pregnancy associated progenitor cells (PAPCs); pregnancy; microchimerism; stem-cell migration.

Mario Valerio Tartagni¹
Alessandra Graziottin^{2,3}

1 - Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia "Fontana", Ospedale Cantonale dei Grigioni, Coira, Svizzera

2 - Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna, Onlus

3 - Centro di Ginecologia e Sessuologia medica, H. San Raffaele Resnati Milano

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Mario Valerio Tartagni

ABBREVIAZIONI:

MAPT: maternal postnatal attachment test
MRI: magnetic resonance imaging

PAPCs: pregnancy-associated progenitor cells
NIMA: nonInherited maternal antigens
NIPT: non-invasive prenatal testing

INTRODUZIONE

La migrazione di cellule fetali nel corpo materno è nota sin dagli anni '60^[1]. Solo nell'ultimo decennio, tuttavia, è stato possibile investigare il fenomeno in maniera più dettagliata, grazie all'affinamento delle tecniche di ricerca. È stato infatti dimostrato che le cellule progenitrici associate alla gravidanza (pregnancy-associated progenitor cells (PAPCs) attraversano la placenta e vanno a colonizzare diversi organi materni tra cui il cervello, i polmoni, il cuore, il midollo, la milza, i reni e il fegato^[2]. Giunte a destinazione, le PAPCs vanno a differenziarsi in maniera specifica a seconda della sede, integrandosi alla popolazione già esistente di cellule materne, pur mantenendo il proprio DNA, diverso da quello materno^[3,4,5]. Obiettivo della review è analizzare la letteratura sulla migrazione di cellule fetali nel sistema limbico materno, con focus sul possibile significato di questo peculiare dialogo tra il feto e la madre dal punto di vista delle dinamiche di attaccamento affettivo. È un aspetto di particolare rilevanza per la donna che sta diventando madre. Merita una riflessione anche da parte degli ostetrici/ginecologi, dei neonatologi e dei pediatri. Basti pensare a quanto la prematurità possa interferire pesantemente con le basi biologiche dell'attaccamento affettivo tra la madre e il feto, e viceversa.

La migrazione delle cellule fetali

La migrazione delle PAPCs inizia dalla quinta settimana gestazionale e prosegue durante tutto il decorso della gravidanza. Nella specie umana, in condizioni ottimali, queste cellule riescono a sopravvivere documentatamente fino a 27 anni^[6]. Alla 11a-12a settimana, il DNA libero (cell-free DNA) di queste cellule può essere individuato nel sangue materno. Con un semplice prelievo ematico (Non-invasive prenatal testing, NIPT) è possibile la diagnosi prenatale su cel-

lule embrionali, per escludere anomalie cromosomiche quali, ad esempio, la sindrome di Down e le principali malattie genetiche^[7]. Il passaggio di cellule attraverso la placenta non è unidirezionale, bensì bidirezionale. Tuttavia, il numero di cellule che passano dal feto alla gestante è nettamente superiore^[8,9,10]. Quasi a suggerire che il ruolo biologico del passaggio cellulare è più significativo dal feto alla madre. Il risultato genetico di questo fenomeno prende il nome di microchimerismo. Questo termine indica la presenza di cellule che originano da un altro individuo e che sono geneticamente diverse da quelle dell'ospite. Infatti le PAPCs fetali presentano un patrimonio genetico che origina per il 50% dalla componente materna e per il restante 50% da quella paterna. Sulla base dello scambio cellulare bidirezionale durante la gravidanza ogni individuo nasce come microchimera, in quanto possiede cellule che come patrimonio genetico hanno solo ed esclusivamente quello materno^[11]. Questo scambio cellulare bidirezionale avviene anche per le gravidanze ottenute con tecniche di fecondazione assistita, inclusi i casi di ovodonazione: la ricevente trasmette le proprie cellule al feto, cellule al 100% con il suo patrimonio genetico che andranno ad insediarsi ed a vivere in lui, rendendolo biologicamente anche figlio proprio, seppure in piccolissima percentuale. Di recente è stata suggerita la trasmissione al feto di cellule dei fratelli e/o sorelle di eventuali gravidanze precedenti. È stato infatti possibile rintracciare cellule dal cromosoma Y nei tessuti di individui di sesso femminile le quali avevano un fratello maggiore^[12].

PAPCs nel corpo materno: per quali funzioni?

Quali funzioni svolgono le PAPCs nel corpo materno? Il progredire delle conoscenze sui movimenti e le sedi di arrivo delle PAPS hanno consentito di ipotizzare funzioni molto diverse, sul

fronte sia biologico, sia psicodinamico. Queste migrazioni presentano molteplici vantaggi evolutivi che ne spiegano l'alta persistenza dai mammiferi inferiori all'uomo^[13]. Presentano tuttavia anche un possibile lato oscuro in particolare sul fronte dell'autoimmunità^[14].

I possibili vantaggi evolutivi includono:

- **Tolleranza immunologica:** la maggior parte degli studi a riguardo reperibili in letteratura si è concentrata sui processi di tolleranza immunologica del feto che risulta essere, immunologicamente parlando, una sorta di allotrapianto. E' stato infatti dimostrato che il microchimerismo, attraverso la migrazione continua di cellule fetali durante la gestazione, ottimizza la tolleranza immunologica verso il feto modulando le NIMA (noninherited maternal antigens)-specific T_R cells in modo tale da sopprimere sia i meccanismi di ipersensibilità di tipo ritardato che le risposte linfoproliferative T_E.^[15]
- **Ruolo rigenerativo per tessuti materni lesi:** le PAPCs migrano su tessuti lesi, potrebbero svolgere un ruolo di supporto e rigenerativo, trattandosi di cellule staminali, qualora i tessuti/organi materni colonizzati siano affetti da una patologia distruttiva come nei casi di nefrite lupica^[16]. Un altro esempio è l'aiuto riparativo in caso di Parkinson sperimentale nell'animale: Zeng e colleghi hanno osservato un fenomeno di colonizzazione più intenso da parte delle PAPCs nelle aree ippocampali materne strutturalmente compromesse da Morbo di Parkinson sperimentalmente indotto, sempre in modello murino. In questa sede le PAPCs hanno partecipato a processi rigenerativi e di recupero delle zone ippocampali lesionate, mostrando però una sopravvivenza di gran lunga più corta^[17].
- **Modulazione della neo-neurogenesi materna** Durante la gravidanza, la barriera ematoencefalica (per definizione quasi ermetica) si mostra eccezionalmente permeabile al passaggio delle PAPCs^[18] che, una volta insediatesi nel cervello materno, iniziano il loro processo di differenziazione, maturazione ed integrazione. Danno così vita a processi di neo-neurogenesi, creazione di nuove sinapsi e, come in altri organi, di neo-angiogenesi. Questo pro-

cesso è stato esaustivamente studiato su modelli murini dove il processo di maturazione in neuroni da parte delle PAPCs necessita di circa 4 settimane. Una volta giunte nel sistema limbico materno, e quindi anche nell'ippocampo, le PAPCs iniziano il loro processo di differenziazione e maturazione esibendo dapprima markers neuronali non maturi (β3-tubulin, doublecortin e polysialylated-neural cell adhesion molecules). Questi nuovi neuroni vanno quindi a completare il loro processo di maturazione ed a differenziarsi fenotipicamente calbinin positivi e negativi, markers tipici dei neuroni maturi. Si rendono così (quasi) identiche alle cellule dell'ippocampo materno le quali presentano neuroni che esprimono gli stessi fenotipi. Questo suggerisce che le PAPCs sono capaci di rispondere agli stimoli locali di differenziazione nello stesso modo in cui rispondono le cellule ippocampali endogene. Questi nuovi neuroni originati dalle cellule fetali non andranno mai a fondersi con quelli materni, ma andranno a costruire nuove sinapsi (quindi nuovi circuiti e collegamenti) e ad integrarsi con essi^[17].

- **Modulazione dell'attaccamento affettivo tra mamma e neonato.** Il sistema limbico è l'area cerebrale in cui più intensamente si realizzano la migrazione delle PAPCs e la neo-neurogenesi a partire da queste cellule fetali^[17]. Una colonizzazione di particolare significato evolutivo e affettivo perché il sistema limbico è il dipartimento cerebrale dedicato alla regolazione delle emozioni e della loro memoria. Il primo studio volto a dimostrare l'aumentato tasso di microchimerismo nell'uomo durante la gravidanza e puerperio rispetto alle decadi successive al parto è stato condotto da un'équipe olandese e pubblicato nel 2015. La coorte reclutata per lo studio così come per il gruppo di controllo era in gravidanza o aveva dato alla luce figli maschi. Questo per facilitare il tracciamento delle cellule fetali con cromosoma Y e differenziarle da quelle materne con solo cromosomi X mediante tecnica di double staining (CD3 e CD34 immunohistochemical staining) in combinazione con *in situ* hybridization del cromosoma Y. Per lo

studio sono stati esaminati diversi campioni conservati in formalina di donne decedute negli ultimi 10 anni durante la gestazione o entro un mese dopo il parto per preeclampsia, ictus, infarto del miocardio, cirrosi epatica, sarcoidosi ed embolia da liquido amniotico. Il risultato evidenziò una frequenza molto più alta di PAPCs (e quindi di microchimerismo) in diversi organi rispetto alle donne del gruppo di controllo che avevano partorito decenni prima. Questo dimostra che la gravidanza è, negli umani come per altri mammiferi, la fonte prevalente di microchimerismo e che la frequenza di ritrovamento delle PAPCs nei tessuti materni diminuisce con il passare degli anni successivi alla gestazione. Altri dati interessanti che emergono dallo studio riguardano il tasso di colonizzazione degli organi materni, in particolare il polmone risulta essere l'organo più densamente colonizzato (essendo la prima rete di capillari polmonari incontrata dalle PAPCs durante la loro migrazione) mentre il cuore, seppur coinvolto, è risultato essere l'organo più refrattario. Il cervello, i polmoni e la milza sono risultati colonizzati nel 100 % delle gestanti (al contrario di altri organi). Nel cervello materno, le PAPCs hanno mostrato lo stesso pattern di disseminazione e colonizzazione osservato nei topi ma con una frequenza almeno 20 volte maggiore. Questa differenza può essere dovuta sia alla maggiore durata della gravidanza umana verso la murina: 266 giorni reali (dal concepimento al parto) vs 20-23 giorni, sia alla maggiore complessità del rapporto di attaccamento madre-bambino, essenziale per la sopravvivenza del piccolo nella specie umana, rispetto ai topi. Come nel sistema limbico dei topi e nella corteccia cerebrale, queste cellule si erano trasformate in neuroni e cellule della glia ed erano perfettamente integrate con le cellule endogene materne^[2].

Attaccamento affettivo madre bambino, tra biologia e psiche

Le evidenze biologiche. I cambiamenti che coinvolgono il cervello materno durante la gestazione avvengono sia a livello microscopico che macroscopico. Nei mammiferi la gravidanza induce adattamenti fisiologici, con precisi correlati biologici e comportamentali, orchestra-

ti in primis dal cambiamento dei profili endocrini degli ormoni steroidei sessuali^[19]. Ad esempio si registra un aumento del progesterone di 10-15 volte rispetto alla fase luteale ed un incremento degli estrogeni tale da superare l'esposizione estrogenica dell'intera vita di donne nulligravide^[20]. Il livello di estradiolo varia infatti da 100-400 pg/ml durante le diverse fasi del ciclo mestruale, a 20.000 pg/ml a termine di gravidanza, con livelli maggiori nelle gravidanze gemellari^[21]. Il livello di progesterone varia da 25 ng/ml nella fase luteale del ciclo a 100-200 ng/ml a termine di gravidanza, con la placenta che ne secreta circa 250 mg al giorno^[22]. Gli ormoni steroidei sessuali modificano e riorganizzano il cervello sia nella sua struttura sia nella sua funzionalità, come già osservato durante la pubertà^[23,24,25]. In uno studio pubblicato sulla rivista scientifica *Nature Neuroscience*, Hoekzema et al. hanno monitorato per la prima volta le alterazioni subite dal cervello di pazienti primigravide con risonanze magnetiche eseguite prima e dopo la gravidanza. Nello studio sono state incluse anche pazienti che per avere un figlio avevano fatto ricorso alla fecondazione assistita. Come gruppo di controllo erano state testate delle nullipare di pari età. Le indagini hanno mostrato una perdita di sostanza grigia soprattutto nel sistema limbico, con perdita più ridotta nella circonvoluzione temporale superiore, inferiore e solco temporale superiore, nella circonvoluzione frontale inferiore, media e superiore, circonvoluzione orbitale, isola del Reil, nell'ippocampo e nella circonvoluzione paraippocampica^[26].

Dalla biologia dell'attaccamento all'amore materno.

Queste aree del sistema limbico appartengono al circuito cerebrale che sostiene la cosiddetta "teoria della mente" (Theory of Mind), ossia la capacità che ha una persona di intendere e sentire i pensieri e le emozioni altrui: l'empatia^[27,28]. Questa funzione mentale è alla base della costruzione di relazioni umane significative e quindi della socialità. È lo strumento fondamentale capace di fornire alla madre l'abilità di interpre-

tare accuratamente gli stati d'animo, i bisogni emozionali e i processi mentali del suo bambino. Svolge quindi un ruolo cardinale per un attaccamento sicuro mamma-bambino, prerequisito per lo sviluppo dell'intelligenza emotiva del piccolo, che ne potenzia poi le funzioni cognitive, relazionali e sociali. Le alterazioni subite dalle strutture cerebrali durante la gestazione, volte ad asservire i processi della socializzazione, conferiscono un vantaggio adattativo alla maternità in vari modi. Ad esempio, facilitano la capacità di una madre di sintonizzarsi empaticamente sui bisogni del suo bambino, rinforzando il legame di attaccamento. Il parallelo attivarsi delle aree di ricompensa arricchisce progressivamente l'attaccamento biologico di tonalità affettive, che nel tempo può consolidarsi nel più forte e persistente dei legami d'amore. Al contempo, la specializzazione del cervello materno indotta dalla gravidanza, accentua l'abilità della donna a decodificare rapidamente gli stimoli sociali che possono segnalare una potenziale minaccia per il piccolo e/o per la sopravvivenza di entrambi^[29,30]. Queste modifiche aumentano dunque le connessioni utili tra le cellule nervose nelle aree che sottendono la capacità di una persona di intendere le emozioni e i pensieri degli altri: la base biologica dell'empatia, capacità massima nel rapporto sano tra mamma e bambino^[31,32]. Un'altra parte di questo studio ha ulteriormente arricchito la lettura di questi processi. Tutte le partecipanti, dopo aver dato alla luce il proprio figlio, sono state sottoposte ad una risonanza magnetica funzionale mentre venivano mostrate loro le foto dei rispettivi figli. Le zone che hanno mostrato una reazione neuronale più marcata corrispondevano esattamente alle regioni interessate dalla perdita di materia grigia registrata durante la gravidanza. Al contrario, vedere le foto di altri bambini non ha prodotto risultati statisticamente rilevanti. Inoltre dalle MRI funzionali è stato possibile estrarre altri dati sui segnali emessi dalla sostanza grigia come un cambiamento nel numero delle sinapsi, cambiamenti del numero delle cellule gliali, della mielinizzazione, delle strutture dendritiche, del sistema vascolare e del volume sanguigno^[26]. Non solo il sistema limbico,

ma un'altra struttura ad esso strettamente connessa, lo striato ventrale (formato da nucleo accumbens e il tubercolo olfattivo), è interessato da queste alterazioni morfologiche^[33]. Lo striato ventrale è coinvolto nel comportamento motorio in risposta alle emozioni, in particolare a quelle legate al piacere e alla motivazione comportamentale. Nelle madri, i segnali inviati dai propri figli, inducono il rilascio di dopamina dal nucleo accumbens (componente fondamentale del sistema di ricompensa del cervello situato nello striato ventrale) al fine di rinforzare e motivare cure e attenzioni materne verso il proprio figlio (mesolimbic reward circuit)^[34,35]. Lo studio ha evidenziato una perdita di volume dello striato ventrale destro (fino al 26% della massa iniziale) maggiore rispetto al suo controlaterale sinistro, tenendo presente che, rispetto al sinistro, lo striato ventrale destro è noto per essere più coinvolto nell'elaborazione degli stimoli provenienti dall'esterno^[36]. Esaminando l'attivazione funzionale dello stesso tramite MRI funzionale, è stato scoperto che i cambiamenti strutturali subiti dallo striato ventrale durante la gravidanza sono associati alla successiva reattività di questa struttura agli stimoli inviati dal neonato alla madre. In sintesi, riduzioni di volume dello striato ventrale destro maggiori predicono un'attivazione funzionale più forte ai segnali inviati dal neonato e sono altamente specifici. Nel periodo di follow up a 2 anni successivi al parto, tutte queste alterazioni morfologiche, fatta eccezione per un recupero volumetrico parziale dell'ippocampo sinistro, sono rimaste invariate^[33].

La perdita quantitativa di materia grigia non è in sé predittiva di deterioramento cognitivo, quale si evidenzia per esempio nella malattia di Alzheimer. Le variabili differenziali critiche includono:

- **la quantità di massa di sostanza grigia perduta nel totale:** lieve nel cervello della donna gravida^[26] da meno del 10% a più del 75% con annessa distruzione dei neuroni colinergici quando la malattia di Alzheimer diventa clinicamente rilevante^[37].
- **la motivazione biologica della perdita neuronale:**
 - **programmata (in gravidanza),** di intensità e durata limitata, e **finalizza-**

ta, in questo caso ad una migliore realizzazione del progetto procreativo e compensata da un aumento della connettività dendritica neuronale funzionale nonché adiuvata, al contempo, dall'innesto delle PAPCs;

- **subita (nella malattia di Alzheimer)**, in conseguenza di un processo infiammatorio (neuroinfiammazione) neurodegenerativo progressivo, cronico e distruttivo, **non finalizzato** e senza aumento della connettività dendritica.

A conferma di questa sostanziale differenza biologica e funzionale, i test cognitivi somministrati alle pazienti prima, durante e dopo la gravidanza non hanno evidenziato cambiamenti significativi. Infine tutte le partecipanti sono state sottoposte al Maternal Postnatal Attachment Test (MAPT) ovvero un questionario sviluppato per valutare la risposta emotiva della madre verso il proprio figlio esaminando diversi aspetti relativi all'attaccamento genitore-bambino^[38]. Il MPAT ha dimostrato come la perdita volumetrica di sostanza grigia durante la gravidanza fosse fortemente correlata alla qualità di attaccamento madre-figlio ed all'assenza di ostilità verso il neonato nel periodo post-parto. Ovvero è emerso che laddove le alterazioni cerebrali durante la gravidanza fossero state maggiori, migliore è risultato essere il grado di attaccamento della madre al neonato, ad un controllo 2 mesi e mezzo dopo la nascita^[26]. Lo studio ha quindi dimostrato una correlazione tra alterazioni morfologiche del cervello materno e grado di attaccamento della madre al neonato.

Implicazioni e quesiti clinici

- sul fronte biologico: che cosa succede a questo raffinato dialogo biologico in caso di prematurità? Può l'interruzione anticipata della massiccia neuroplasticità finalizzata che avviene soprattutto a livello del sistema limbico perturbare le basi biologiche dell'attaccamento madre bambino? In che modo insufficienza placentare, diabete, ipertensione e altre patologie della gravidanza possono interferire con questo raffinato processo di neuroplasticità finalizzata all'attaccamento? Uso di alcool e/o droghe possono interferire specifi-

camente con questo processo? Se sì, in che modo e quanto?

- sul fronte psicodinamico: John Bowlby distingue tre forme di **attaccamento affettivo: sicuro, ansioso ed evitante**^[39]. Di queste ha analizzato le possibili cause psicodinamiche, individuandole nelle diverse alterazioni del processo di attaccamento post-natale. Questi nuovi studi aprono quesiti importanti: quanto della qualità e del tipo di attaccamento madre-bambino sono già condizionati alla nascita da questo dialogo silenzioso endouterino? Quanto le PAPCs, vere cellule d'amore fetali, condizionano l'attaccamento sicuro? Quanto una gravidanza problematica e/o esitata in prematurità può predisporre ad un attaccamento ansioso o, addirittura, evitante? Quante delle predilezioni che una madre ha verso un figlio, rispetto agli altri, potrebbero avere anche una sorta di imprinting amoroso più forte sul lobo limbico materno da parte di un feto rispetto agli altri? E quanto le PAPCs, e le modifiche limbiche da loro indotte, potrebbero influenzare il processo di elaborazione del lutto in caso di perdita fetale o neonatale? L'affermazione di Alexander Luria, grande neurologo russo, è ancora più cogente: "La grande sfida è ricomporre la frattura che ha percorso tutto il Novecento tra una medicina senz'anima e una psicologia senza corpo". Questo vale anche per il rapporto di attaccamento madre-bambino, che alla luce di queste evidenze ci stimola a sostanziali e stimolanti rielaborazioni.

CONCLUSIONI

La perdita quantitativa programmata di massa di parte del sistema limbico e delle altre strutture cerebrali ad esso connesse, orchestrata dall'aumento degli ormoni sessuali steroidei e promossa dalle PAPCs, appare essere finalizzata ad una riorganizzazione della parte affettiva del cervello materno. Le donne con maggiore perdita programmata di materia grigia presentano maggiore stabilità ed efficienza dei circuiti da cui dipende la stabilità dell'attaccamento ("attaccamento sicuro"), secondo John Bowlby, padre della teoria dell'attaccamento. Il cervello della madre diventa,

per così dire, più raffinato, più disponibile a mettere in secondo piano l'ego e l'aggressività. Elimina le connessioni neuronali ridondanti, per rendere più efficaci aree e circuiti che ottimizzano l'attaccamento, la protezione fisica ed emotiva del piccolo e premiano mamma e bambino con un'amplificazione dei circuiti che mediano i reciproci sistemi di ricompensa (Teoria della Mente).

È quindi molto probabile che, l'invasione programmata e finalizzata di queste aree da parte delle cellule fetali, in concerto con la crescita gestazionale a degli ormoni sessuali steroidei, promuova quelle alterazioni strutturali del sistema

limbico che conferiscono un vantaggio adattivo alla maternità, in diversi modi: facilitare le abilità materne nel riconoscere i bisogni del proprio figlio, riconoscere più facilmente situazioni potenzialmente pericolose e promuovere il legame madre-bambino. Queste modificazioni del cervello restano evidenti fino a due anni dopo la nascita, come evidenziato dalla risonanza magnetica funzionale eseguita in tempi successivi. Anche il feto ha quindi un ruolo attivo sorprendente nel modulare la capacità della mamma di amarlo. Un dialogo misterioso e affascinante, che solo ora cominciamo a decifrare.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli Autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare per il presente articolo.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli Autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli Autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Creger W.P. and Steele N.S. Human fetomaternal passage of erythrocytes. *N. Eng. J. Med.* 1957. 256. p.158-161. DOI:10.1056/NEJM195701242560404
2. Rijnink E.C., Penning M.E., Wolterbeek R., Wilhelmus S., Zandbergen M., van Duinen S.G., et al. Tissue Microchimerism Is Increased During Pregnancy: A Human Autopsy Study. *Mol. Hum. Reprod.* 2015. 21. p.857-864. DOI:10.1093/molehr/gav047
3. Desai R.G., Creger W.P. Maternofetal passage of leukocytes and platelets in man. *Blood.* 1963. 21. p.665-673. DOI:10.1182/blood.V21.6.665.665
4. Lee R.E., Vazquez J.J. Immunocytochemical evidence for transplacental passage of erythrocytes. *Lab. Invest.* 1962. 11. p.580-584.
5. O'Donoghue K., Chan J., de la Fuente J., Kennea N., Sandison A., Anderson J.R., Roberts I.A., Fisk N.M. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet.* 2004. 16. 364(9429). p.179-82. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16631-2
6. Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sylvester S., DeMaria M.A.. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. 93. p.705-758. DOI:10.1073/pnas.93.2.705
7. Rafi I., Hill M., Hayward J., Chitty L.S. Non-invasive prenatal testing: use of cell-free fetal DNA in Down syndrome screening. *Br. J. Gen. Pract.* 2017. 67(660). p.298-299. DOI:10.3399/bjgp17X691625
8. Tuffrey M., Bishun N.P., Barnes R.D. Porosity of the mouse placenta to maternal cells. *Nature.* 1969. 221 (5185). p.1029-1030. DOI:10.1038/2211029a0
9. Piotrowski P., Croy A., Maternal Cells are Widely Distributed in Murine Fetuses in Utero, *Biology of Reproduction.* 1966. 54(5). p.1103- 1110. DOI:10.1095/biolreprod54.5.1103
10. Marleau A.M., Greenwood J.D., Wei Q., Singh B., Croy B.A. Chimerism of murine fetal bone marrow by maternal cells occurs in late gestation and persists into adulthood. *Lab. Invest.* 2003. 83(5). p.673-681. DOI:10.1097/01.lab.0000067500.85003.32.
11. Tan K.H., Zeng X.X., Sasajala P., Yeo A., Udolph G. Fetomaternal microchimerism: Some answers and many new questions. *Chimerism.* 2011. 2(1). p.16-18. DOI:10.4161/chim.2.1.14692
12. Guettier C., Sebah M., Buard J., Feneux D., Ortin-Serrano M., Gigou M, Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adulthood. *Hepatology.* 2005. 42(1). p.35-43. DOI:10.1002/hep.20761

13. Boddy A.M., Fortunato A., Wilson Sayres M., Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *Bioessays*. 2015.37(10). p.1106-1118. DOI:10.1002/bies.201500059
14. Adams Waldorf K.M., Nelson J.L. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol. Invest.* 2008.37. p.631 – 644. DOI:10.1080/08820130802205886
15. Dutta P., Molitor-Dart M., Bobadilla J.L., et al. Microchimerism is strongly correlated with tolerance to noninherited maternal antigens in mice. *Blood*. 2009. 114(17). p.3578-3587. DOI:10.1182/blood-2009-03-213561
16. Florim G.M., Caldas H.C., de Melo J.C., Baptista M.A., Fernandes I.M., Savoldi-Barbosa M., Goldman G.H., Abbud-Filho M. Fetal microchimerism in kidney biopsies of lupus nephritis patients may be associated with a beneficial effect. *Arthritis Res. Ther.* 2015. 17. 101
17. Zeng X.X., Tan K.H., Yeo A., Zeng X.X., Tan K.H., Yeo A., et al. Pregnancy-associated progenitor cells differentiate and mature into neurons in the maternal brain. *Stem Cells Dev.* 2010. 19. p.1819–1830. DOI:10.1089/scd.2010.0046
18. Tan X-W, Liao H., Sun L., Okabe M., et al. Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: a novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier? *Stem Cells Dayt Ohio*. 2005. 23. p.1443–1452. DOI:10.1634/stemcells.2004-0169
19. Brunton P.J., Russell J.A. The expectant brain: adapting for motherhood. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9(1). p.11–25. DOI:10.1038/nrn2280
20. Casey M.L., MacDonald P.C., Sargent I.L., Starkey P.M. Placental endocrinology. in *The Human Placenta*. ed. Redman, C.W.G. p.237–272. Blackwell Scientific. Oxford. 1993.
21. Fritz M., Speroff L., editors. Chapter 8. The Endocrinology of Pregnancy. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2011. p. 276
22. Csapo A.I., Pulkkinen M.U., Wiest W.G. Effects of lutectomy and progesterone replacement therapy in early pregnancy patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973. 115 (6). p. 759–765. DOI:10.1016/0002-9378(73)90517-6
23. Simerly R.B. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002. 25. p.507–536. DOI:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142745
24. Peper J.S., Hulshoff Pol. H.E., Crone E.A., van Honk J. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls: a mini-review of neuroimaging studies. *Neuroscience*. 2011. 191. p. 28–37. DOI:10.1016/j.neuroscience.2011.02.014
25. Sisk C.L., Foster D.L. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat. Neurosci.* 2004. 7. p.1040–1047
26. Hoekzema E., Barba-Müller E., Pozzobon C., Picado M., Lucco F., García-García D., Soliva J.C., Tobeña A., Desco M., Crone E.A., Ballesteros A., Carmona S., Vilarroya O. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat. Neurosci.* 2017. 20(2). p.287-296. DOI:10.1038/nn.4458
27. Schurz M., Radua J., Aichhorn M., Richlan F., Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. 42. p.9–34. DOI:10.1016/j.neubiorev.2014.01.009
28. Brüne M., Brüne-Cohrs U. Theory of mind–evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006. 30(4). p.437-455. DOI:10.1016/j.neubiorev.2005.08.001
29. Anderson M.V., Rutherford M.D. Cognitive reorganization during pregnancy and the postpartum period: an evolutionary perspective. *Evol. Psychol.* 2012. 10. p.659–687
30. Pearson, R.M., Lightman, S.L., Evans J. Emotional sensitivity for motherhood: late pregnancy is associated with enhanced accuracy to encode emotional faces. *Horm. Behav.* 2009. 56 (5). p. 557–563. DOI:10.1016/j.yhbeh.2009.09.013
31. Swain J.E., Kim P., Spicer J., Ho S.S., Dayton C.J., Elmadih A., Abel K.M. Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain Res.* 2014. 1580. p.78-101. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.03.007
32. Meins E., Fernyhough C., Fradley E., Tuckey M. Rethinking maternal sensitivity: mothers' comments on infants' mental processes predict security of attachment at 12 months. *J. Child Psychol Psychiatry.* 2001. 42(5). p.637-48
33. Hoekzema E., Tamnes C.K., Berns P., Barba-Müller E., Pozzobon C, Picado M., Lucco F.,Martínez-García M., Desco M., Ballesteros A., Crone E.A., Vilarroya O , Carmona S., Becoming a mother entails anatomical changes in the ventral striatum of the human brain that facilitate its responsiveness to offspring cues. *Psychoneuroendocrinology.* 2020. 112. 104507. DOI:10.1016/j.psyneuen.2019.104507
34. Kohl J., Dulac C., Neural control of parental behaviors, *Current Opinion in Neurobiology.* 2018. 49. p.116-122. DOI:10.1016/j.conb.2018.02.002
35. Haber S., Knutson B. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacol.* 2010. 35. p.4–26. DOI: 10.1038/npp.2009.129
36. Zhang S., Hu S., Chao H.H. et al. Hemispheric lateralization of resting-state functional connectivity of the ventral striatum: an exploratory study. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222. p.2573–2583. DOI: 10.1007/s00429-016-1358-y
37. Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T., Delon M.R. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science.* 1982 . 215(4537). p.1237-1239. DOI:10.1126/science.7058341
38. Condon J.T., Corkindale C.J. The assessment of parent-to-infant attachment: Development of a self-report questionnaire instrument. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 1998. 16. p.57-76. DOI:10.1080/02646839808404558
39. John Bowlby. *Una base sicura*. Raffaello Cortina editore. Milano. 1989