

Adolescenti: i meccanismi genetici dello stress e della resilienza

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:

Raffagnato A, Raicich A, Paiusco L, Coser G, Bonemazzi I, Gazzin A, Pelizza MF, Ancora C, Toldo I.

Genetic predisposition and genetic resilience factors in stress-related disorders during the developmental age: a narrative review

Genes (Basel). 2025 Nov 10;16(11):1362. doi: 10.3390/genes16111362. PMID: 41300812; PMCID: PMC12652292

I disturbi correlati allo stress nei bambini e negli adolescenti – come il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), i disturbi dell'adattamento e i disturbi dell'attaccamento – nascono da un dialogo continuo fra la nostra biologia e le esperienze di vita. Questa complessa interazione viene definita **interazione gene-ambiente (GxE)**: significa che le varianti genetiche con cui nasciamo non determinano da sole il nostro destino, ma influenzano il modo in cui rispondiamo alle avversità precoci, rendendoci più vulnerabili o, al contrario, più capaci di superarle. A questo affascinante tema è dedicata la review di Alessia Raffagnato e collaboratrici, del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino presso l'Università di Padova.

La ricerca stata condotta su PubMed, Cochrane, MedRxiv e Medline, concentrandosi sugli studi pubblicati tra il 2010 e il 2025, scritti in inglese, sulla popolazione pediatrica e adolescenziale. È stata data priorità agli articoli di ricerca originali e alle revisioni ad alto impatto.

Gli studi sono stati selezionati in base alla loro rilevanza per i meccanismi genetici alla base della vulnerabilità e della resilienza allo stress.

Al termine della selezione sono stati presi in considerazione 71 studi sui 317 inizialmente identificati.

I sistemi biologici della vulnerabilità: quando lo stress lascia il segno

La ricerca scientifica ha identificato diversi geni chiave che regolano la nostra risposta neurobiologica e psicologica allo stress:

asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene): è la vera e propria centrale di controllo dello stress nel nostro corpo, responsabile della produzione di cortisolo. Alterazioni in geni come FKBP5 (in particolare la variante rs1360780) e NR3C1 (il recettore che cattura gli ormoni dello stress) aumentano sensibilmente il rischio di sviluppare il PTSD e sintomi depressivi in seguito a maltrattamenti o trascuratezza nell'infanzia. Anche il gene ADCYAP1R1, che si manifesta soprattutto nelle ragazze, agisce come fattore di rischio specifico;

sistema serotoninergico: è fortemente coinvolto nella regolazione dell'umore e delle emozioni. Il gene SLC6A4 (e la sua variante 5-HTTLPR a filamento corto) rende i giovani molto più reattivi emotivamente e inclini alla depressione o al disturbo bipolare se esposti a traumi familiari o al bullismo fra pari;

sistema noradrenergico e dopaminergico: gestisce l'attenzione, il

controllo cognitivo e la sensibilità alle minacce ambientali. Una variante del gene COMT (denominata Met) riduce l'efficienza nell'eliminare la dopamina nella corteccia prefrontale, amplificando la vulnerabilità allo stress in adolescenza. Nel gene MAOA, invece, le variazioni genetiche possono predisporre a comportamenti aggressivi (nei maschi) o depressivi (nelle femmine) a seconda del tipo di avversità vissuta;

plasticità cerebrale: il fattore neurotrofico cerebrale (Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF) è una proteina fondamentale per la sopravvivenza dei neuroni e la memoria. Alcune varianti del gene BDNF (come la Val66Met) sono state collegate a un rischio maggiore di ansia, depressione e PTSD nei giovani esposti a eventi catastrofici o traumi, sebbene i dati scientifici mostrino a volte opinioni contrastanti.

Epigenetica: il ponte tra esperienza e DNA

L'epigenetica rappresenta una delle frontiere più affascinanti della medicina moderna: essa dimostra che i traumi psicologici e ambientali (come gli abusi, il bullismo o l'istituzionalizzazione precoce) possono modificare l'attività dei nostri geni senza alterare minimamente la sequenza originaria del DNA. Il meccanismo più studiato è la metilazione, una sorta di "interruttore chimico" che silenzia o riduce l'espressione di geni protettivi:

nei bambini che hanno subito maltrattamenti fisici, si osserva frequentemente un'ipermetilazione del gene NR3C1, che ne riduce l'attività compromettendo la capacità di gestire lo stress e aumentando lo sviluppo di ansia e forte labilità emotiva;

studi su bambini cresciuti in condizioni di grave deprivazione, o in orfanotrofio, mostrano modifiche epigenetiche diffuse che colpiscono l'intero genoma e che alterano i processi legati allo sviluppo cerebrale, e persino al sistema immunitario.

Fortunatamente, queste modifiche sono per loro natura dinamiche; tuttavia, la ricerca sottolinea che la prima infanzia e l'adolescenza sono finestre temporali estremamente sensibili, in cui lo stress può lasciare le impronte biologiche più durature.

Genetica della resilienza: gli scudi protettivi

La resilienza non è semplicemente l'assenza di un disturbo psicologico, ma la capacità biologica e psicologica di adattarsi positivamente alle avversità. Proprio come esistono varianti genetiche di rischio, ne esistono altre che funzionano come veri e propri scudi protettivi:

neuropeptide Y (NPY): è una molecola straordinaria che agisce come un "ansiolitico naturale" nel cervello. Essa contrasta direttamente gli effetti negativi degli ormoni dello stress (come il CRH), supportando risposte adattative eccellenti e riducendo l'ansia di fronte ai traumi;

variante Val/Val di COMT: al contrario di chi possiede la variante Met, i giovani che mostrano il genotipo Val/Val evidenziano una risposta biologica allo stress decisamente attenuata, favorendo una maggiore stabilità emotiva;

recettore dell'ossitocina (OXTR): questo gene, strettamente legato all'empatia e alle relazioni affettive, presenta una variante (genotipo GG della variante rs53576) che rende i ragazzi estremamente ricettivi all'ambiente sociale. Se questi giovani crescono in famiglie calorose, affettuose e stabili, la loro resilienza e il loro benessere aumentano a dismisura, dimostrando come un ambiente positivo possa far letteralmente "fiorire" la nostra biologia;

fattori psicologici ed emotivi: caratteristiche come un buon livello cognitivo, la capacità di autoregolazione, l'ottimismo e la presenza di relazioni di supporto all'interno della comunità sono scudi formidabili. Le emozioni positive vissute quotidianamente possono persino compensare o attenuare una forte

vulnerabilità genetica di partenza.**Conclusioni**

L'età dello sviluppo, e in particolare l'adolescenza, rappresenta una finestra critica di straordinaria plasticità cerebrale, in cui le esperienze negative possono amplificare la sofferenza psicologica, ma in cui gli interventi terapeutici e un tessuto sociale supportivo hanno il massimo potenziale di riparazione biologica.

Anche se la genetica applicata ai disturbi da stress si trova ancora nelle sue fasi iniziali, comprendere a fondo questi meccanismi è un passo fondamentale per costruire una medicina personalizzata e di precisione, capace di proteggere la salute mentale e il futuro dei più giovani.