EFFETTI A LUNGO TERMINE DELLA VIOLENZA: STUDIO PROSPETTICO E MULTICENTRICO

Simona Gaudi (a), Loredana Falzano (b)

(a) Dipartimento Ambiente e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Centro Nazionale Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La violenza contro le donne è un problema strutturale e non contingente, un fenomeno complesso e diffuso in tutte le classi sociali a livello globale da affrontare in un'ottica sistemica e integrata. La rilevanza, che la violenza di genere continua ad avere nella nostra vita quotidiana, richiede una visione innovativa e intersezionale che consenta di limitare le conseguenze fisiche e psicologiche sulla salute delle donne. La Convenzione di Istanbul adottata dal Consiglio d'Europa nel 2011 e ratificata dall'Italia nel 2013, rappresenta il primo strumento internazionale, giuridicamente vincolante che sancisce l'uguaglianza tra uomo e donna in grado di definire la violenza di genere come un atto discriminatorio e come violazione dei diritti umani. La convenzione è incentrata sulla prevenzione della violenza domestica e costituisce una pietra miliare nella lotta contro la violenza di genere e nella tutela dei diritti delle donne. Prevenire e combattere la violenza contro le donne non è più una questione di buona volontà, ma un obbligo giuridico (Europe, 2011).

La violenza generalmente viene classificata in due categorie principali: la violenza sessuale e la violenza domestica. Per violenza sessuale si intende ogni atto sessuale o altro atto diretto contro la sessualità di una persona facendo ricorso alla coercizione, da parte di qualsiasi persona a prescindere dalla relazione esistente con la vittima, in qualunque contesto. La violenza domestica (*Intimate Partner Violence*, IPV), che rappresenta una delle forme più comuni di violenza contro le donne, comprende qualsiasi atto di violenza fisica, sessuale, psicologica, economica, culturale che si verifichi in famiglia o in una relazione di coppia che presuppone la convivenza, con importanti conseguenze negative sulla salute fisica e psicologica (Campbell, 2002). Con la definizione di partner intimo si intendono coniugi, amici, fidanzati, partner di incontri, partner sessuali o altri tipi di relazione romantica che possono essere attuali o precedenti (WHO, 2012).

Secondo la World Health Organization (WHO) una donna su tre in tutto il mondo ha subito almeno una volta nella vita una qualche forma di violenza fisica e/o sessuale (WHO, 2012). In Italia, i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) evidenziano che il 31,5% della popolazione femminile ha subito almeno una volta una violenza fisica, sessuale o entrambe (ISTAT, 2015).

Nel 2019, in Italia è stata istituita la "Banca dati sulla violenza di genere" che prevede la collaborazione tra ISTAT (ISTAT, 2019) e Ministero della Salute al fine di monitorare con maggiore accuratezza la violenza contro le donne e di offrire gli strumenti adeguati per un'analisi puntuale delle cause e delle conseguenze del fenomeno.

Nel 2020, la pandemia da SARS-CoV-2 ha richiesto delle misure restrittive adottate per il contenimento della diffusione del virus, quali il *lockdown*, che hanno incrementato gli episodi di violenza e reso ancora più urgente e necessario un intervento multidisciplinare per contrastare questa "emergenza nell'emergenza" o "pandemia-ombra" (*shadow pandemic*). Gli effetti combinati di contenimento con l'isolamento a casa con partner abusanti, la quarantena e le preoccupazioni economiche per la perdita del lavoro hanno fatto aumentare in modo significativo la violenza contro le donne. In particolare, i dati dell'ISTAT hanno riferito che le chiamate delle donne alla linea nazionale 1522 di assistenza contro la violenza di genere e lo stalking, tra il 1°

marzo e il 16 aprile 2020, erano 5031, con un significativo incremento (+73%) rispetto allo stesso periodo del 2019 (ISTAT, 2020; Barbara *et al.*, 2022).

Violenza e malattie stress correlate

La violenza è uno dei principali fattori di rischio di morbilità e morte prematura per le donne (Krug *et al.*, 2002) con conseguenze fisiche, mentali, sociali ed economiche devastanti che riguardano non solo le sopravvissute, ma anche i loro figli, le loro famiglie e la comunità tutta. L'aggressività psicologica e l'uso della comunicazione verbale e non verbale, quale meccanismo di controllo, vengono utilizzate per minacciare o manipolare l'altra persona mentalmente o emotivamente (Chan & Sachs, 2023).

Uscire dalla dinamica della violenza è difficile, molte donne perdono autostima e coraggio. Subire violenza rappresenta una delle componenti di quel processo causale che porta all'insorgenza delle patologie croniche e non trasmissibili. Infatti, lo stress prolungato causato dalla violenza di genere porta a una attivazione dei sistemi allostatici con conseguenze gravi sullo stato di salute. Nel 1977, la psicologa Lenore Walker per prima descrisse la "Battered Woman Syndrome" in italiano "Sindrome della donna maltrattata" (Walker, 1977; Walker, 1979), secondo la quale le vittime di maltrattamenti svilupperebbero un senso di impotenza appresa all'interno di un ciclo in cui la violenza e la manipolazione psicologica tendono a diventare sempre più frequenti e intense.

Negli ultimi cinquant'anni, la ricerca ha proseguito nel dimostrare che l'esposizione alla violenza e al maltrattamento, e il trauma che ne risulta, compromettono pesantemente la salute fisica e psicologica. Le persone esposte a traumi riportano uno stato di salute inferiore e un maggior numero di sintomi fisici e diagnosi rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso e della stessa area geografica (Dutton *et al.*, 2006).

La maggior parte degli studi epidemiologici sulla violenza di genere sono focalizzati sugli effetti a breve termine, mentre gli effetti a lungo termine sono parzialmente trascurati o marginalmente inclusi e non vengono considerati come conseguenze gravi e invalidanti della violenza subita dalle donne. Tra gli effetti gravi possiamo includere la presenza di sintomi depressivi e/o ansiosi, l'abuso di alcol o sostanze, i disturbi alimentari e/o del sonno e il disturbo da stress post traumatico (*Post Traumatic Stress Disorder*, PTSD).

Il PTSD, diagnosticato secondo i criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition – Text Revision*, DSM-5-TR -V) (APA, 2022), è definito come un disturbo derivante dall'esposizione a uno o più "eventi traumatici" che si manifesta in seguito alla interazione dei fattori neurobiologici con quelli genetico/genomici, complessi e largamente sconosciuti. I sintomi caratteristici di chi soffre di PTSD sono: una grave forma di ansia, le allucinazioni, gli incubi, l'irritabilità o la rabbia e la propensione a evitare le situazioni correlate al trauma subito (Castro-Vale & Carvalho, 2020). Inoltre, spesso sono presenti difficoltà nelle relazioni interpersonali, ridotta capacità lavorativa, disturbi dell'affettività, abbassamento delle difese immunitarie con aumentato rischio di contrarre altre patologie che impattano pesantemente sulla qualità della vita. Il numero di suicidi da parte di chi è affetto da PTSD risulta essere decisamente superiore rispetto a quello di chi presenta disturbi d'ansia riconducibili ad altri disturbi psichiatrici (Yehuda *et al.*, 2015).

Epigenetica della violenza sulla donna

In letteratura esistono molti esempi di come semplici fattori ambientali quali il fumo, l'alcol, l'alimentazione non corretta e fattori socioeconomici siano in grado di influenzare negativamente il nostro stato di salute attraverso modificazioni epigenetiche (Conching & Thayer, 2019) e quindi è facile immaginare che la violenza possa interferire sulle modificazioni epigenetiche e rivestire un ruolo importante nell'insorgenza del PTSD (Daskalakis *et al.*, 2018).

Con il termine epigenetica si intendono tutte quelle modificazioni sul genoma che regolano l'espressione dei geni senza cambiare la sequenza di DNA (Li, 2021; Greenberg & Bourc'his, 2019). Le modificazioni epigenetiche più note sono la metilazione, l'acetilazione degli istoni e i microRNA (Zaidi *et al.*, 2010), meccanismi sono in grado di influenzare l'organizzazione del genoma e l'accessibilità all'informazione genetica, infatti quanto più il DNA è condensato tanto più la trascrizione dei geni risulta repressa (Gopalakrishnan *et al.*, 2008).

Il meccanismo maggiormente studiato, ad oggi, è quello della metilazione del DNA che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione genica e nella modulazione della compattezza della cromatina e, di conseguenza, influenza in modo massivo la fisiologia e la patologia umana. La correlazione tra il PTSD e le modificazioni epigenetiche è stata studiata in molte categorie di pazienti, a partire da veterane e veterani di guerra, bambine abusate e bambini abusati e sopravvissute e sopravvissuti all'olocausto (Yehuda *et al.*, 2016).

Lo studio dei marcatori epigenetici è un campo emergente nello studio degli effetti dell'interazione genoma-violenza e rappresenta un filone di ricerca promettente con ampie implicazioni per la comprensione degli effetti a lungo termine. Ad oggi, esistono pochi dati diretti che correlino lo studio della violenza in ambito relazionale e sessuale con i *marker* molecolari epigenetici identificati e associati al PTSD (Piccinini *et al.*, 2023; Checknita *et al.*, 2018; Checknita *et al.*, 2021; Nöthling *et al.*, 2021).

La violenza domestica, inducendo uno stress cronico nelle vittime, potrebbe essere in grado d'innescare dei cambiamenti epigenetici che, insieme ad alterazioni del sistema nervoso, ormonale, endocrino e immunitario, possano essere responsabili dell'insorgenza di patologie croniche e non trasmissibili, quali tumori, malattie cardiovascolari e autoimmuni. In seguito a violenza, esiste il rischio aumentato di sviluppare nel lungo periodo condizioni croniche, come le malattie metaboliche (obesità, dislipidemia, diabete di tipo 2); cardio-cerebrovascolari (aterosclerosi, ipertensione arteriosa, infarto miocardico acuto, ictus); respiratorie (broncopneumopatia cronica ostruttiva) e infiammatorie neoplastiche (Clemente-Teixeira *et al.*, 2022).

In quest'ottica, il nostro studio pilota "Epigenetica per le donne", *Epigenetics for WomEn* (EpiWE), ha identificato alcuni marcatori epigenetici associati al PTSD nelle donne che sono sopravvissute alla violenza in ambito relazionale e/o sessuale (Piccinini *et al.*, 2023).

La ricerca è stata condotta nel 2020 dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano e la Fondazione Cà Granda Policlinico di Milano secondo un approccio multidisciplinare, che coinvolge diverse professionalità: personale sanitario della Medicina d'Urgenza, della Ginecologia, della Medicina legale, della Genetica, della Infermieristica, della Biologia molecolare, e della Psicologia, ecc.

Lo studio ha coinvolto 62 donne vittime di violenza di età compresa tra 18 e 65 anni, che, dopo avere firmato il consenso informato, hanno partecipato allo studio e donato campioni di sangue intero per l'analisi dei marcatori epigenetici. Il DNA estratto dai campioni è stato analizzato per la metilazione di un pannello di 10 geni associati al PTSD: ADCYAP1, BDNF, CRHR1, DRD2, FKBP5, IGF2, LSD1, NR3C1, PRTFDC1, SLC6A. Tali geni sono stati individuati sulla base dei risultati degli studi sul PTSD disponibili dalla letteratura scientifica più aggiornata. Il gruppo di controllo, costituito da 50 donne, è stato estratto in modo randomizzato tra le pazienti con diagnosi di trauma lieve non associato a violenza che si sono presentate presso lo stesso Pronto Soccorso.

Per ogni donna arruolata nello studio, il cui DNA è stato sottoposto alle analisi epigenetiche, è disponibile il profilo di salute psico-fisico estrapolato dalla risposta a questionari validati. Gli *item* riguardavano diversi aspetti, tra cui la natura e l'intensità della violenza subita, il rischio di recidiva, i dettagli sociodemografici, le condizioni sociali e relazionali, gli elementi anamnestici, gli eventuali episodi di autolesionismo. Inoltre, sono state utilizzate la scala abbreviata di 6 domande per diagnosticare il PTSD nei civili (PTSD *CheckList*-6, PCL-6) (Lang *et al.*, 2012) e la scala di 10 domande per valutare la depressione del *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised* (CESD-R) (Van Dam & Earleywine, 2011).

L'analisi quantitativa del livello di metilazione dei 10 geni selezionati ha evidenziato nelle donne vittime di violenza un'ipermetilazione dei geni BDNF, DRD2 e IGF2 con conseguente riduzione dell'espressione dei geni stessi (Piccinini *et al.*, 2023). Questi tre geni sono funzionalmente interconnessi nei processi di memoria e apprendimento e potrebbero giocare un ruolo nella risposta al trauma, nella suscettibilità verso lo sviluppo di PTSD e di altre patologie croniche non trasmissibili.

L'identificazione di questi marcatori epigenetici potrebbe fare chiarezza su altri *pathway* biologici ancora non ben identificati, ma coinvolti negli effetti a lungo termine della violenza (cancro, malattie autoimmuni e cardiovascolari) e consentire l'implementazione di strategie preventive. Poiché le alterazioni epigenetiche non comportano modifiche nella sequenza del DNA, sono spesso reversibili e offrono quindi potenziali obiettivi terapeutici. In particolare, il gene IGF2 è ad oggi un candidato promettente per lo sviluppo di trattamenti neurologici e psichiatrici (Pardo *et al.*, 2019).

Studio multicentrico

I risultati preliminari dello studio pilota EpiWE indicano una direzione innovativa e promettente di ricerca verso una diminuzione degli effetti negativi a lungo termine sulla salute delle donne mediante l'identificazione d'interventi e strategie innovativi. Al fine di caratterizzare con maggiore accuratezza il profilo epigenetico delle donne sopravvissute alla violenza, è importante realizzare uno studio prospettico e multicentrico coinvolgendo altri Pronto Soccorso, centri antiviolenza e centri unici di ricevimento.

Questa strategia di lavoro ci consentirà di raccogliere un numero maggiore di campioni di DNA consentendoci di analizzare l'intero epigenoma delle donne. Lo studio multicentrico, come quello pilota, ha carattere multidisciplinare e intersettoriale e richiede una stretta collaborazione tra il personale sanitario e non coinvolto. La criticità più rilevante dello studio pilota è stata quella di non riuscire ad avere campioni distribuiti nel tempo per condurre lo studio prospettico. Infatti, inizialmente il protocollo prevedeva la raccolta dei campioni al tempo di arruolamento e ogni sei mesi (6, 12 e 18 mesi), ma raramente le donne sono ritornate al Pronto Soccorso per i prelievi successivi. Si rende indispensabile per lo studio multicentrico coinvolgere una rete di competenze e strutture sanitarie in grado di garantire alla donna, che ha subito violenza, una presa in carico di lungo periodo.

A tale scopo il Ministero della Salute ha finanziato un'Azione Centrale dal titolo "Violenza sulle donne: effetti a lungo termine sulla salute per una prevenzione di precisione" che dovrebbe consentirci di mappare le competenze e i ruoli di una rete in modo più capillare e funzionale per la presa in carico della donna sopravvissuta alla violenza.

L'Azione Centrale vede il coinvolgimento di 5 Regioni (Campania, Lazio, Liguria, Lombardia e Puglia) incaricate di sviluppare nuove strategie e modelli per la presa in carico. Alla base del progetto c'è la realizzazione e l'implementazione di un modello territoriale che garantisca alle donne e ai minori un'assistenza nel lungo periodo, basata anche sulla medicina di precisione.

Solo con il rafforzamento della rete tra Ospedali, Centri Anti Violenza, Centri Unici di Ricevimento e Case Rifugio potremo essere in grado di garantire un'adeguata assistenza clinica e nuove prospettive terapeutiche per gli effetti a lungo termine della violenza.

Al momento del prelievo, e nei richiami del follow-up, i campioni biologici saranno correlati con una serie di dati clinici sul benessere psicofisico, con particolare riguardo alle patologie stress correlate che saranno raccolte in una scheda elettronica.

I campioni di DNA delle donne che parteciperanno allo studio multicentrico EpiWE, saranno conservati all'interno della Biobanca ViVa in fase di realizzazione presso l'ISS (Cione *et al.*, 2023). Questa infrastruttura ospiterà per la prima volta la collezione di campioni delle donne che hanno subito violenza e rappresenterà una risorsa fondamentale per la ricerca biomedica più innovativa. Il prelievo, lo stoccaggio, l'analisi e la conservazione dei campioni devono rispondere a requisiti di qualità definiti da norme, standard tecnici e linee guida di buona pratica e solo passando attraverso la qualità e l'idoneità all'uso dei campioni si possono garantire risultati attendibili e affidabili. La Biobanca ViVa disporrà non solo di aree predisposte per la conservazione dei campioni biologici, ma anche di spazi dotati di tecnologie e attrezzature avanzate per la preparazione, l'analisi e la conservazione dei relativi dati. Attraverso la raccolta dei campioni biologici dedicata agli effetti della violenza, è possibile studiare il potenziale predittivo delle basi epigenetiche delle patologie multifattoriali, croniche e non trasmissibili.

Lo studio e l'approfondimento del ruolo delle cicatrici molecolari in parallelo con i dati di salute psicofisica potrebbero fare emergere la correlazione con *pathway* ancora non ben identificati e che potrebbero essere riconducibili alla suscettibilità verso altre patologie non trasmissibili. Infatti, le evidenze scientifiche mostrano come la violenza domestica, inducendo uno stress cronico nelle vittime, possa favorire lo sviluppo di tumori non solo durante il periodo di stress, ma anche negli anni a seguire (Reingle Gonzalez *et al.*, 2018).

Le potenzialità dello studio epigenetico multicentrico, realizzabile grazie anche alla costituzione della biobanca, potranno, insieme alle cure standard, perfezionare la gestione di ogni singolo caso attraverso una valutazione più ampia e obiettiva delle cicatrici lasciate dalla violenza.

Nel lungo periodo, questo approccio consentirebbe di ottimizzare il trattamento, di migliorare la qualità della vita delle vittime e, non ultimo, di fornire una più obiettiva caratterizzazione del danno con prospettive medico-legali migliori. Il rafforzamento della rete esistente tra Ospedali, Centri Anti Violenza e Case Rifugio costituisce un punto focale per lo studio prospettico e per il raggiungimento di una presa in carico precoce e di ampio respiro, garantendo alla donna un'adeguata assistenza clinica con protocolli innovativi di medicina e prevenzione di precisione.

Auspichiamo che in un futuro non troppo lontano, sia possibile fare una prevenzione specifica, a partire dal profilo epigenetico della donna che ha subito violenza offrendo così l'accesso a percorsi mirati e personalizzati attraverso la presa in carico e l'accompagnamento all'interno dei servizi sociosanitari in ogni fase della vita.

Conclusioni e prospettive future

La ricerca epigenetica sui marcatori associati alla violenza e alle patologie non trasmissibili, anche se promettente, è solo agli inizi. L'identificazione di nuovi marcatori epigenetici potrebbe fare luce sulla possibilità di associare tali marcatori ad un rischio aumentato oppure ad una protezione verso lo sviluppo del PTSD. L'analisi recente della letteratura ha evidenziato come esistano pochissimi articoli sulle donne vittime di violenza.

Due lavori recenti condotti dal gruppo svedese di Checknita, si sono concentrati prevalentemente sull'analisi della metilazione di un gene specifico quello della monoammino ossidasi A (MAOA) (Checknita *et al.*, 2018; Checknita *et al.*, 2021), un enzima che riveste un

ruolo importante in quanto trasforma e inattiva i neurotrasmettitori monoaminergici (serotonina, norepinefrina e dopamina) e che riveste un ruolo importante come neuromediatore nei circuiti cerebrali in risposta allo stress e alla paura. In entrambi gli studi, i campioni di DNA sono stati estratti da saliva. Il primo studio, condotto nel 2018, su una coorte di donne (n. 114), ha evidenziato nel gruppo di donne (n. 26) che non avevano subito violenza nell'infanzia, una ipermetilazione nel primo esone del gene MAOA. È essenziale notare, tuttavia, che la validità di questo risultato è limitata dalla piccola dimensione del campione.

Il secondo studio, pubblicato nel 2021, ha coinvolto un campione più ampio di 252 donne, di età compresa tra 15 e 62 anni, e tra queste 64 avevano denunciato abusi sessuali. Anche in questo caso i risultati hanno rispecchiato quelli dello studio precedente mettendo in evidenza che l'abuso sessuale delle donne è associato a livelli di metilazione leggermente aumentati. Tuttavia, le differenze nei livelli di metilazione fra le donne che hanno subito l'abuso sessuale rispetto a quelle che non lo hanno subito, erano minori se confrontate con i livelli confrontati tra donne e uomini. Questi articoli sono in grado di fornirci alcune indicazioni parziali, la cui significatività statistica e lo studio prospettico rimangono da confermare con ulteriori ricerche. Se il numero limitato di partecipanti è rimasto un vincolo significativo, anche la mancanza di una chiara differenziazione e classificazione dei diversi tipi di violenza, ad esempio tra violenza sessuale e IPV, ha rappresentato un limite della significatività di tali risultati.

Un approccio differente è stato quello adottato dallo studio sudafricano nel 2021 da Nöthling *et al.*, che si prefigge di approfondire il profilo epigenetico dell'intero genoma (epigenoma) in relazione allo sviluppo di PTSD a distanza di tre mesi dall'evento traumatico (Nöthling *et al.*, 2021). Lo studio è stato condotto su 96 donne, di età compresa tra 18 e 40 anni, che avevano subito violenza sessuale nei 20 giorni precedenti la visita di base. Il DNA delle donne è stato estratto da sangue intero e processato per l'analisi epigenomica, che ha rilevato delle differenze nei geni BRSK2 e ADCYAP.

La diminuzione del livello di metilazione di BRSK2 può interferire, nelle persone con PTSD, con una polarizzazione neuronale anormale, con lo sviluppo sinaptico, con la formazione della vescicola e con la neurotrasmissione. I sintomi di PTSD possono anche essere mediati dalla metilazione differenziale del gene ADCYAP1 che è coinvolto nella regolazione dello stress. Questo studio sottolinea che è presente una metilazione differenziale dei geni relativi alla neurogenesi/sviluppo, all'omeostasi del glucosio e alla regolazione dell'asse HPA che potrebbero essere coinvolti nello sviluppo di PTSD dopo violenza sessuale. Questi risultati sono in linea con altri precedentemente effettuati che vedono ADCYAP1/ ADCYAP1R1 (soprattutto nelle donne) e BRSK1/ BRSK2 contribuire allo sviluppo di PTSD. Seppure preliminari, questi dati ci dicono che subire violenza modifica la funzionalità del nostro genoma e che se la metilazione differenziale di ADCYAP1 e BRSK2 è riconfermata potrebbero rappresentare dei biomarcatori per l'identificazione precoce dell'insorgenza del PTSD e/o nuovi potenziali bersagli terapeutici.

Gli sviluppi futuri di quest'area di ricerca dovrebbero arricchirsi di più studi di follow-up su larga scala dai quali estrapolare maggiori dettagli sulla biologia del PTSD, che siano in grado di correlare i dati clinici con il profilo epigenetico per lo sviluppo di opportuni interventi psicologici e/o farmacologici e protocolli terapeutici innovativi.

Bibliografia

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition – Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. Epigenetic pathways in human disease: the impact of dna methylation on stress-related pathogenesis and current challenges in biomarker development. *EBioMedicine* 2017;18:327-50.

- Barbara G, Viero A, Pellizzone I, Buggio L, Facchin F, Cattaneo C, D'Amico ME, Vercellini P, Kustermann A. Intimate partner violence in the COVID-19 era: a health, psychological, forensic and legal perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 20;19(9):4973. doi: 10.3390/ijerph19094973.
- Campbell JC. Health consequences of intimate partner violence. *Lancet*. 2002;359:1331-6.
- Castro-Vale I, Carvalho D. The Pathways between Cortisol- Related Regulation Genes and PTSD Psychotherapy. *Healthcare (Basel)* 2020;8(4):376. doi: 10.3390/healthca-re8040376.
- Chan B, Sachs CJ. Intimate partner violence and sexual violence. *Emerg Med Clin North Am*. 2023 May;41(2):369-380. doi: 10.1016/j.emc.2023.01.007.
- Checknita D, Ekström TJ, Comasco E, Nilsson KW, Tiihonen J, Hodgins S. Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Jul;125(7):1053-1064. doi: 10.1007/s00702-018-1875-3.
- Checknita D, Tiihonen J, Hodgins S, Nilsson KW. Associations of age, sex, sexual abuse, and genotype with monoamine oxidase a gene methylation. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Nov;128(11):1721-1739. doi: 10.1007/s00702-021-02403-2.
- Cione A, Bisegna C, Di Zeo P, Granatiero A, Malloni PD, Penna L, Prestinaci P, Taranto AM. Nasce ViVa, biobanca di ricerca all'avanguardia che conterrà 5 milioni di campioni umani, animali e ambientali. Un Progetto realizzato in partnership con SIAD. *Not Ist Super Sanità*. 2023;36(7-8):22.
- Clemente-Teixeira M, Magalhães T, Barrocas J, Dinis-Oliveira RJ, Taveira-Gomes T. Health outcomes in women victims of intimate partner violence: a 20-year real-world study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(24):17035. <https://doi.org/10.3390/ijerph192417035>
- Conching AKS, Thayer, Z. Biological pathways for historical trauma to affect health: a conceptual model focusing on epigenetic modifications. *Soc Sci Med*. 2019;230:74-82. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.04.001.
- Council of Europe. *Convention on preventing and combating violence against women and domestic violence, Istanbul, 11.V.2011*. (Council of Europe Treaty Series, CETS - No. 210)
- Daskalakis NP, Rijal CM, King C, Huckins LM, Ressler KJ. Recent genetics and epigenetics approaches to PTSD. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 Apr 5;20(5):30. doi: 10.1007/s11920-018-0898-7.
- Dutton MA, Green BL, Kaltman S, Roesch DM, Zeffiro TA, Krause ED. Intimate partner violence, PTSD, and adverse health outcomes. *Journal of Interpersonal Violence*. 2006;21(7):955-968. <https://doi.org/10.1177/0886260506289178>
- Gopalakrishnan S, Van Emburgh BO, Robertson KD. DNA methylation in development and human disease. *Mutation Research*. 2008;647(1-2):30-38. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.08.006>
- Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*. 2019;20(10):590-607. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0159-6>
- ISTAT. *La linea d'aiuto 1522 durante il lockdown*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2020 Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/archivio/246557>; ultimo consultazione 4/marzo 2024.
- ISTAT. *La violenza contro le donne dentro e fuori la famiglia, Anno 2014*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2015.
- Italia. Ufficio Rapporti con l'Unione Europea della Camera dei Deputati. *Convenzione di Istanbul e la legge di autorizzazione alla ratifica*. Roma: Senato della Repubblica; 2014. Consultabile all'indirizzo: https://www.senato.it/japp/bgt/showdoc/17/DOSSIER/0/750635/index.html?part=dossier_dossier1-sezione_sezione2-h2_h22; ultimo accesso ultimo accesso 4/marzo 2024.
- Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. *World report on violence and health*. Geneva: World Health Organization; 2002.

- Lang AJ, Wilkins K, Roy-Byrne PP, et al. Abbreviated PTSD Checklist (PCL) as a guide to clinical response. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(4):332-338. doi:10.1016/j.genhosppsy.2012.02.003.
- Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods*. 2021 Mar;187:104-113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022.
- Nöthling J, Abrahams N, Toikumo S, Suderman M, Mhlongo S, Lombard C, Seedat S, Hemmings SMJ. Genome-wide differentially methylated genes associated with posttraumatic stress disorder and longitudinal change in methylation in rape survivors. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 19;11(1):594. doi: 10.1038/s41398-021-01608-z.
- Pardo M, Cheng Y, Sitbon YH, Lowell JA, Grieco SF, Worthen RJ, Desse S, Barreda-Diaz A. Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. Review. *Neuroscience Research* 2019;149:1-13.
- Piccinini A, Bailo P, Barbara G, Miozzo M, Tabano S, Colapietro P, Farè C, Sirchia SM, Battaglioli E, Bertuccio P, et al. Violence against women and stress-related disorders: seeking for associated epigenetic signatures, a pilot study. *Healthcare*. 2023;11:173. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020173>
- Reingle Gonzalez JM, Jetelina KK, Olague S, Wondrack JG. Violence against women increases cancer diagnoses: Results from a meta-analytic review. *Prev. Med.* 2018;114:168-79.
- Van Dam NT, Earleywine M. Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population. *Psychiatry Res* 2011;186(1):128-32.
- Walker LE. Who are the battered women? *Frontiers*. 1977;2(1), 52. <https://doi.org/10.2307/3346107>
- Walker LE. Battered women: a psychosociological study of domestic violence. *Psychology of Women Quarterly*. 1979;4(1):136-8. <https://doi.org/10.1177/036168438000400101>
- Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environmental health perspectives*. 2006;114(3):A160–A167. <https://doi.org/10.1289/ehp.114-a160>
- WHO. *Understanding and addressing violence against women*. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F, Binder EB. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry*. 2016 Sep 1;80(5):372-80. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.005.
- Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 1:15057. doi: 10.1038/nrdp.2015.57.
- Zaidi SK, Young, DW, Montecino M, Lian JB, Stein JL, van Wijnen AJ, Stein GS. Architectural epigenetics: mitotic retention of mammalian transcriptional regulatory information. *Molecular and cellular biology*. 2010; 30(20):4758-66. <https://doi.org/10.1128/MCB.00646-10>
- Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1. PMID: 32445090.