IMPORTANZA DEI MODELLI SPERIMENTALI PER LO SVILUPPO DI INTERVENTI TERAPEUTICI INNOVATIVI: LE BASI BIOLOGICHE DELL'INTERVENTO PRECOCE

Ivana D'Andrea, Sara Santarelli, Enrico Alleva, Igor Branchi
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Introduzione

Durante l'ontogenesi, il Sistema Nervoso Centrale (SNC) non è rigidamente programmato, ma attraversa un periodo di evoluzione, caratterizzato da un'elevata plasticità, durante il quale viene fortemente influenzato dagli stimoli ambientali, in maniera tale che per un dato genotipo saranno possibili diverse traiettorie di sviluppo (1). La capacità con cui il SNC reagisce a tali stimoli precoci, promuovendo eventuali cambiamenti nella sua struttura o funzione, si rivela di fondamentale importanza per lo sviluppo delle capacità neurocomportamentali in età adulta. La plasticità neuronale è quindi un vero e proprio meccanismo adattativo che ha come obiettivo quello di formare, nell'individuo che sta maturando, un profilo neurocomportamentale adatto all'ambiente che dovrà affrontare (2). Tra tutte le fasi della vita, quella immediatamente successiva alla nascita rappresenta quindi un periodo sensibile all'interno del quale l'ambiente può esercitare un'influenza particolarmente potente e indelebile. In questa fase, lo sviluppo del SNC è caratterizzato da un'alta vulnerabilità agli effetti ambientali (3, 4). Studi clinici mostrano infatti come gli individui che hanno vissuto un'infanzia caratterizzata da carenze affettive o episodi di abusi e violenze abbiano maggiori difficoltà di interazione sociale con i coetanei sviluppando più facilmente comportamenti devianti o aggressivi (5-4), e siano maggiormente vulnerabili, in età adulta, all'insorgenza di patologie psichiatriche come schizofrenia e depressione (7-9)

L'importanza delle esperienze precoci, e in particolar modo di quelle di tipo sociale, nel determinare le traiettorie di sviluppo è stata ampiamente studiata anche in modelli animali (10-12). Infatti, studi condotti su scimmie o roditori di laboratorio descrivono l'importanza dell'ambiente precoce arricchito (13, 14), della deprivazione materna (15) o delle manipolazioni della composizione dell'unità familiare sullo sviluppo del comportamento sociale e aggressivo (10, 16-19). Nei roditori, la manipolazione dell'interazione madre-prole produce cambiamenti sia a breve sia a lungo termine su parametri comportamentali, sulla risposta neuroendocrina (20-22) e sui livelli di neurotrofine, in particolar modo NGF (*nerve growth factor*) e BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) (23), due importanti molecole coinvolte nei meccanismi di sviluppo neurale (24).

Oltre alla presenza materna, di fondamentale importanza per lo sviluppo socio-comportamentale dei giovani mammiferi è l'interazione con i coetanei (peer interaction). L'interazione con i conspecifici, familiari e non, è di importanza basilare per lo sviluppo di adeguate strategie di coping, ossia per far fronte in maniera efficace alle sfide che si incontrano, soprattutto quelle di ordine sociale (21). In molte specie di primati è stato dimostrato come giovani scimmie allevate dalla madre, ma totalmente deprivate di contatto coi coetanei, non riescono a sviluppare abilità sociali essenziali, quali la capacità di giocare o di reagire ad aggressioni, e seguono traiettorie di sviluppo alterate (25). Nei roditori, sebbene la complessità dell'ambiente sociale precoce rappresenti una caratteristica della nicchia ecologica del roditore

in via di sviluppo (26, 27), il ruolo svolto dalle interazioni con i coetanei è stato scarsamente studiato (10, 28, 19). Solo di recente è stato sviluppato un paradigma di arricchimento sociale precoce che permette di studiare il ruolo svolto dalle due componenti dell'ambiente sociale precoce – interazione con la madre *vs* interazione con i coetanei – nel determinare le traiettorie di sviluppo neurocomportamentale (16, 17, 29-34).

Le interazioni sociali tra coetanei determinano le competenze sociali nell'individuo adulto

Durante la prima infanzia il "mondo sociale" dei bambini si compone di due differenti tipologie di interazioni sociali che coinvolgono, in un primo momento, i genitori e i vari membri della famiglia, e successivamente si spostano sul gruppo dei coetanei esterni al nucleo familiare (35). Le teorie sullo sviluppo riconoscono da tempo come questi due aspetti della socialità dell'ambiente precoce influenzino differentemente i processi di sviluppo (36). Se da una parte, i genitori rivestono un ruolo fondamentale nel fornire ai propri figli una sicurezza emotiva per esplorare l'ambiente circostante, dall'altra, l'interazione tra coetanei promuove lo sviluppo di appropriate competenze sociali (37).

Il rapporto diadico ed esclusivo che il bambino stabilisce con la madre si espande gradualmente fino a comprendere un ambiente sociale più complesso, che gli permette di sperimentare dinamiche sociali di gruppo (38). Affrontando vari tipi di situazioni interpersonali, tra cui il conflitto, i bambini imparano a capire il rapporto tra sé e gli altri, e acquisiscono una serie di abilità di relazione, tra cui la comprensione degli stati emotivi altrui e la capacità di assumere un ruolo sociale nel corso di un'interazione sia diadica sia di gruppo. Infatti, studi clinici dimostrano come i bambini che giocano maggiormente tra loro, sono anche quelli che sviluppano e potenziano competenze sociali più elaborate (36, 39-41) e contestualmente riducono comportamenti aggressivi e di subordinazione che potrebbero essere associati a problemi o deficit di tipo sociale (42, 43). È da sottolineare come eventuali differenze culturali, etniche, di età o di sesso all'interno del gruppo possano potenziare lo sviluppo sia sociale sia cognitivo. Un clima relazionale positivo nel corso dell'infanzia, caratterizzato da un'elevata e complessa stimolazione sociale, protegge dall'insorgenza di psicopatologie come ansia e depressione sia a breve sia a lungo termine, mentre, all'opposto, un clima avverso, o difficoltà interpersonali in età infantile predispongono a disordini psichiatrici (37, 44). Chiaramente competenze sociali e interazione con i coetanei si influenzano reciprocamente: bambini socialmente competenti metteranno in atto più facilmente adeguate interazioni sociali con i coetanei che andranno, a loro volta, a potenziare le competenze sociali stesse. Al contrario, bambini con ridotte abilità sociali potrebbero non essere accettati dal gruppo dei coetanei ed essere più suscettibili a sviluppare deficit di tipo sociale ed emotivo (37). Alla luce dei risultati di questi studi sono stati recentemente sviluppati un numero sempre maggiore di programmi di interventi aventi come obiettivo quello di migliorare le competenze sociali in bambini considerati a rischio per disturbi dello sviluppo, quali autismo o la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD; *attention deficit hyperactivity disorder*) caratterizzati da deficit della sfera sociale ed emotiva (42).

Lo studio delle interazioni tra coetanei nei modelli animali

Nei mammiferi, la fase giovanile è interessata da intense interazioni sociali anche per le specie solitarie, e i giovani trascorrono il tempo in costante presenza dei fratelli e molto tempo in presenza della madre. Essendo questo un momento di notevole ricettività e di organizzazione del SNC, il grado e il tipo di interazioni sociali che gli individui sperimentano in questa fase daranno forma allo sviluppo del comportamento sociale e alla sua espressione nell'adulto (11). Pertanto, interferire con le condizioni del primo ambiente di vita significa spesso alterare drammaticamente il comportamento che l'individuo esprimerà in un contesto sociale. Negli anni 1960, Harry Harlow, dell'Università del Wisconsin, svolse uno studio che è divenuto una pietra miliare dell'etologia e della psicologia. Egli studiò il comportamento di macachi Rhesus (Macaca mulatta) allevati in isolamento per i primi 3 mesi di vita, scoprendo gravi alterazioni dello sviluppo del comportamento sociale, che divenivano devastanti quando l'isolamento veniva prolungato a 6 o 12 mesi. Se messi in contatto con giovani conspecifici coetanei, le giovani scimmie deprivate non interagivano con essi, ma passavano la maggior parte del tempo rannicchiate in un angolo della gabbia dondolandosi avanti e indietro, in modo del tutto simile ai bambini autistici (15). Successivamente, Harlow passò ad analizzare i fattori che era necessario garantire alla giovane scimmia per evitare l'insorgenza di questa sindrome da isolamento. Propose ai giovani macachi due surrogati di madre, una di filo metallico e una rivestita di panno morbido e dotata di un finto volto, osservando un'evidente preferenza per il fantoccio morbido, anche qualora il fantoccio di metallo fosse provvisto di un biberon pieno di latte. Harlow concluse che, tra le necessità di una giovane scimmia cui normalmente sopperisce la madre, il conforto del contatto fisico ha una rilevanza maggiore rispetto alla disponibilità di cibo. D'altra parte, questo fattore da solo non basta a tutelare il corretto sviluppo comportamentale: la normalità del repertorio dei comportamenti sociali si otteneva nei macachi isolati solo se il piccolo aveva a disposizione, oltre al fantoccio morbido di madre, un compagno di pari età, allevato in condizioni normali, con cui giocare per alcune ore al giorno (15, 45). L'importanza delle interazioni con i coetanei è stata ulteriormente dimostrata dagli studi condotti sui macachi Rhesus da Stephen Suomi, del *National Institute of Child Health and Human Development* dei *National Institutes of Health* statunitense. Tra le sue prime osservazioni vi fu l'effetto benefico del contatto degli individui separati dalla madre con conspecifici adolescenti. Questi ultimi, essendo per natura notevolmente propensi al gioco e alle altre interazioni sociali, potevano agire da "psicoterapiste", riuscendo a far loro superare la terribile sindrome da isolamento, poiché tentavano instancabilmente di coinvolgere il piccolo isolato in giochi e lotte, finché questo non rispondeva (45). Tra le interazioni coi coetanei, quelle con individui non imparentati (non-kin) sembrano avere una rilevanza maggiore di quelle coi fratelli (kin) per formare competenze sociali adeguate. Difatti, se cresciute in gruppi in cui vi sono scarse possibilità di interagire con coetanei non fratelli, le giovani scimmie dedicano meno tempo al gioco, e da adulte stabiliscono pochi legami, e spesso di natura ostile, con individui non imparentati (12, 46).

Il nido comune come modello murino per lo studio delle interazioni tra coetani

Nei roditori, essere allevati in un nido comune (NC), ovvero un unico nido in cui tre madri tengno insieme la propria prole dalla nascita allo svezzamento (giorno post-natale 25) curandola e nutrendola senza fare distinzione tra i propri e gli altri figli, rappresenta una condizione di forte stimolazione sociale per il giovane roditore, in quanto, in questa condizione risultano essere notevolmente aumentate le due componenti della socialità dell'ambiente precoce: interazione madre-prole e interazione tra coetanei. Nella specie topo, il NC rappresenta la nicchia ecologica che si può osservare in condizioni naturali (47, 48). Dalle osservazioni di Jo Manning e collaboratori risulta infatti che in condizioni seminaturali, fino al 90% delle femmine di topo uniscano la prole in un nido comune, mentre il nido solitario viene costituito solo qualora sia l'unica possibilità (49). In cattività, il nido comune viene formato spontaneamente dal momento in cui si pongono nella stessa gabbia più femmine gestanti (29).

Per decenni, il NC è stato studiato approfonditamente come modello di cooperazione in una prospettiva evolutiva (47, 50, 51), ma i suoi effetti a lungo termine sulle funzioni cerebrali e sul comportamento sono aspetti a cui ci si è rivolti solo di recente. Eppure, le caratteristiche del NC lo rendono una strategia sperimentale interessante da sfruttare per studiare gli effetti dell'ambiente di crescita (30). In primo luogo, costituisce una forma di arricchimento sociale del periodo pre-adolescenziale che, come è noto, ha un'importanza cruciale per lo sviluppo delle competenze sociali ed emotive in molte specie di mammiferi (16, 30, 17). Secondo, poiché nella specie topo si riscontra molto frequentemente in natura, è molto probabile che gli individui che crescono in un NC abbiano una forte propensione a sfruttare tale ambiente precoce e, di conseguenza, esprimano cambiamenti comportamentali robusti e interpretabili come adattativi dal punto di vista evolutivo (29, 52, 53). Terzo, il nido comune costituisce un arricchimento precoce in cui vengono modulati entrambi gli aspetti fondamentali dell'ambiente sociale del mammifero: le interazioni madre-prole e le interazioni tra coetanei. Quest'ultimo punto è molto importante da un punto di vista neuroscientifico, visto che la quasi totalità degli studi che trattano dell'ambiente sociale precoce tralasciano il fattore "coetanei", nonostante sia riconosciuta la loro influenza a breve e a lungo termine sul cervello e sul comportamento (11, 25, 27, 56). Crescere in un nido comune ha un forte impatto sullo sviluppo delle competenze sociali ed emotive. In un test di interazione sociale tra maschi adulti i topi cresciuti in un NC mostrano lo status di dominante o di subordinato già sin dal primo incontro, mentre gli animali cresciuti in un nudo standard (NS) necessitano di 5 sessioni per esprimere il profilo completo corrispondente ad uno dei due ruoli (16). Inoltre, i topi NC mostrano una maggiore propensione all'interazione sociale, poiché dedicano una maggiore quantità di tempo alla perlustrazione dell'individuo che hanno di fronte, compiendo più *allogrooming* (comportamento di *grooming* diretto all'altro) e *allosniffing* (annusare l'altro). Probabilmente, la maggior propensione a entrare in contatto con l'avversario, studiandolo mediante *allosniffing* e allogrooming, fa capire all'animale NC le sue qualità e quindi la strategia più conveniente da adottare nei suoi confronti, comportandosi da dominante o da subordinato. Inoltre, la risposta dei topi NC si dimostra appropriata al contesto sociale, in quanto questi animali si comportano in modo notevolmente aggressivo, ma solo nelle situazioni che richiedono di ristabilire la gerarchia. Tuttavia, quando la gerarchia è stabilita, nelle gabbie NC gli episodi di aggressività sono uguali rispetto alle gabbie NS, mentre aumentano i comportamenti di tipo affiliativo come *allogrooming* e *allosniffing* (17). I risultati sopra descritti illustrano come il nido comune costituisca una strategia sperimentale innovativa poiché si presta allo studio delle varie componenti dell'ambiente sociale rappresentato dal nido.

La manipolazione delle caratteristiche del NC, quali la parentela, l'ordine di nascita, la distanza tra le nascite, consentono di analizzare dettagliatamente gli effetti di breve e lungo termine della quantità e della qualità delle interazioni tra coetanei nel topo (56, 30). L'allevamento nel nido comune permette infatti di modulare sia il livello delle cure materne sia delle interazioni tra coetanei (16, 30). Inoltre, tale paradigma sperimentale rappresenta una strategia per approfondire le conoscenze sugli effetti epigenetici che mutano le traiettorie di sviluppo (54, 55). Infine, dallo studio del NC, sorgono alcune importanti considerazioni: in primo luogo, sarebbe utile rivedere i concetti di arricchimento e di impoverimento delle condizioni di crescita degli animali sperimentali alla luce degli studi svolti sul campo, in cui è stato osservato che il NC è una condizione molto frequente in natura (26, 49). La condizione standard di allevamento potrebbe pertanto essere considerata impoverita e quella del NC la vera condizione standard, e non viceversa (30). Secondariamente, dato che i topi NC hanno competenze sociali più elaborate, sono animali che si prestano a fare da modelli per lo studio dei disturbi psichiatrici caratterizzati da disfunzioni e deficit della sfera sociale, come l'autismo. Gli studi che impiegano animali provenienti da nidi standard potrebbero essere falsati da un "effetto pavimento" (*floor effect bias*) poiché questi animali hanno competenze sociali troppo limitate per individuarvi ulteriori disfunzioni indotte da manipolazioni sperimentali, che siano di natura ambientale o genetica (30).

Nel caso di patologie che riguardano aspetti complessi del comportamento, è dimostrato dalla letteratura scientifica internazionale come il riferirsi a modelli sperimentali rappresenti una strategia efficace al fine di porre le basi per lo sviluppo di interventi terapeutici innovativi. Gli studiosi di psicobiologia comparata hanno investito e stanno investendo notevoli sforzi al fine di definire in modo sempre più efficace una traslazionalità cross-specifica dei fenotipi comportamentali. Di conseguenza, pur rimanendo estremamente cauti nel paragonare specie filogeneticamente distanti, come quella umana e quella murina, i risultati ottenuti con i modelli animali possono essere generalizzati alla nostra specie. In questa prospettiva, le ricerche che confrontano topi NC e NS rappresentano uno strumento di indagine per studi mirati alla comprensione delle basi biologiche di psicopatologie in cui il deficit di tipo sociale è associato e/o reso più grave da esperienze negative, come deprivazioni o traumi emotivi, in età sensibili. L'identificazione di tali basi biologiche permetterebbe di sviluppare strategie farmacologiche mirate, con lo scopo di potenziare l'effetto delle terapie comportamentali che, attualmente, sono considerate le uniche efficaci nella cura di disturbi quali quelli dello spettro autistico.

Bibliografia

1. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, *et al*. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004;430:419-21.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005;272 :671-7.
3. Canetti L, Bachar E, Galili-Weisstub E, De-Nour AK, Shalev AY. Parental bonding and mental health in adolescence. *Adolescence* 1997;32:381-94.
4. Rutter M. Protective factors in children's responses to stress and disadvantage. *Ann Acad Med Singapore* 1979;8:324-38.
5. Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Valente E. Social information-processing patterns partially mediate the effect of early physical abuse on later conduct problems. *J Abnorm Psychol* 1995; 104:632-43.
6. Pollak SD. Experience-dependent affective learning and risk for psychopathology in children. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1008:102-11.

7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, *et al*. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
8. Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *Jama* 2001;286:3089-96.
9. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia--support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000;5:594-603.
10. Laviola G, Alleva E. Sibling effects on the behavior of infant mouse litters (*Mus domesticus*). *J Comp Psychol* 1995;109:68-75.
11. Laviola G, Terranova ML. The developmental psychobiology of behavioural plasticity in mice: the role of social experiences in the family unit. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23:197-213.
12. Suomi SJ. Mother-infant attachment, peer relationships, and the development of social networks in rhesus monkeys. *Hum Dev* 2005;48:67-79.
13. Diamond MC. Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc* 2001;73:211-20.
14. Rosenzweig MR. Effects of differential experience on the brain and behavior. *Dev Neuropsychol* 2003;24:523-40.
15. Harlow HF. The nature of love. *Am Psychologist* 1958;13:537-85.
16. Branchi I, D'Andrea I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early Social Enrichment Shapes Social Behavior and Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Adult Mouse Brain. *Biol Psychiatry* 2006a;60:690-6.
17. D'Andrea I, Alleva E, Branchi I. Communal nesting, an early social enrichment, affects social competences but not learning and memory abilities at adulthood. *Behav Brain Res* 2007;183:60-6.
18. Mendl M, Paul ES. Parental care, sibling relationships and the development of aggressive behaviour in two lines of wild house mice. *Behavior* 1990;116:90-108.
19. Mendl M, Paul ES. Litter composition affects parental care, offspring growth, and the development of aggressive behaviour in wild house mice. *Behavior* 1991;116:11-41.
20. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:73-82.
21. Levine S. Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol* 2000;405:149-60.
22. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1161-92.
23. Branchi I, Francia N, Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins. *Behav Pharmacol* 2004;15:353-62.
24. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *Biosci Rep* 1987;7(9):681-99.
25. Harlow HF. Agemate or peer affectional system. In: Lehrman DS, Hinde RA, Shaw E (Ed.). *Advances in the Study of Behavior.* New York: Academic press. 1969.
26. Crowcroft P, Rowe FP. Social organization and. territorial behavior in the wild house mice. *Proc Zool Soc Lond* 1963;140:517-31.
27. D'Udine B, Alleva E. On the teleonomic study of maternal behaviour. In: Muir A, Rose S (Ed.). *Dialectics of Biology and Society in the Production of Mind: The Dialectics of Biology Group*. London: Allison and Busby, 1980. p. 50-61.
28. Macri S, Laviola G, Leussis MP, Andersen SL. Abnormal behavioral and neurotrophic development in the younger sibling receiving less maternal care in a communal nursing paradigm in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:392-402.

29. Branchi I. The mouse communal nest: investigating the epigenetic influences of the early social environment on brain and behavior development. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:551-9.
30. Branchi I, D'Andrea I, Santarelli S, Bonsignore LT, Alleva E. The richness of social stimuli shapes developmental trajectories: Are laboratory mouse pups impoverished? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35:1452-60.
31. Branchi I, D'Andrea I, Sietzema J, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, *et al*. Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BrdU-positive cells while increasing anxiety- and "depression"-like behavior. *J Neurosci Res* 2006b;83:965-73.
32. Cirulli F, Berry A, Bonsignore LT, Capone F, D'Andrea I, Aloe L, *et al*. Early life influences on emotional reactivity: evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:808-20.
33. Curley JP, Davidson S, Bateson P, Champagne FA. Social enrichment during postnatal development induces transgenerational effects on emotional and reproductive behavior in mice. *Front Behav Neurosci* 2009;3:25.
34. D'Andrea I, Gracci F, Alleva E, Branchi I. Early social enrichment provided by communal nest increases resilience to depression-like behavior more in female than in male mice. *Behav Brain Res* 2010;215:71-6.
35. Rubin KH. Peer interactions, relationships, and groups. In: Damon WE, N. (Ed.). *Hanbook of child psychology: Personality and social development*, Vol 3. New York: Wiley, 1998. p. 619-700.
36. Sullivan HS. *An interpersonal theory of psychiatry*. New York: Norton; 1953.
37. Ladd GW. Peer relationships and social competence during early and middle childhood. *Annu Rev Psychol* 1999;50:333-59.
38. Howes C, Hamilton CE, Phillipsen LC. Stability and continuity of child-caregiver and child-peer relationships. *Child Dev* 1998;69(2):418-26.
39. Fantuzzo J, Sekino Y, Cohen HL. An examination of the contributions of interactive peer play to salient classroom competencies for urban Head Start Children. *Psychol Schools* 2004;41:323-36.
40. Harris JR. *The nurture assumption.* New York: Free Press; 1998.
41. Piaget J. *Moral judgment of the child*. London: Kegan Paul; 1932.
42. Fabes AR, Gaertner B.M. and Popp, T.K.. Getting Alone with Others: Social Competence in Early childhood. In: D. MKP (Ed.). *Blackwell Handbook of Early Childhood Development.* Oxford: Blackwell Publishing, 2008. p. 297-316.
43. Howes C. Social competence with peers in young children: Developmental sequences. *Developmental Review* 1987;7:252-72.
44. Johnson JG, Cohen P, Gould MS, Kasen S, Brown J, Brook JS. Childhood adversities, interpersonal difficulties, and risk for suicide attempts during late adolescence and early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:741-9.
45. Harlow HF, Suomi SJ. Social recovery by isolation-reared monkeys. *Proc Natl Acad Sci* USA 1971;68:1534-8.
46. Berman CM, Rasmussen KL, Suomi SJ Group size, infant development and social networks in free-ranging rhesus monkeys. *Anim Behav* 1997;53:405-21.
47. Hayes LD. To nest communally or not to nest communally: a review of rodent communal nesting and nursing. *Anim Behav* 2000;59:677-88.
48. Sayler A, Salmon M. An ethological analysis of communal nursing by the house mouse (*Mus musculus*). *Behavior* 1971;40:60-85.

49. Manning CJ. Communal nasting and communal nursing in house mice, *Mus musculus domesticus. Anim Behav* 1995;50:741-51.
50. Ebensperger LA. A review of the evolutionary causes of rodent group-living. *Acta Theriologica* 2001;46:115-44.
51. Konig B. Cooperative care of young in mammals. *Naturwissenschaften* 1997;84(3):95-104.
52. Garcia J, Koelling RA. Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Sci* 1966;4:123-4.
53. Gerlai R, Clayton NS. Analysing hippocampal function in transgenic mice: an ethological perspective. *Trends Neurosci* 1999;22:47-51.
54. Jablonka E, Lamb MJ. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life. Cambridge: Bradford Books/The MIT Press; 2005.
55. Waddington CH. *The Strategy of the Genes.* London: Allen and Unwin; 1957.
56. Branchi I, D'Andrea I, Gracci F, Santucci D, Alleva E. Birth spacing in the mouse communal nest shapes adult emotional and social behavior. *Physiol Behav* 2009;96(4-5):532-9.