



Università dell'Aquila



Dipartimento  
Neuroscienze  
Rita Levi Montalcini

Università di Torino



**SIPNEI**  
società italiana di psico - neuro  
endocrino - immunologia

# Psiconeuroendocrinoimmunologia

**Francesco Bottaccioli**

Fondatore e Presidente onorario della

Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

Direzione Master di II livello in «Pnei e Scienza della Cura Integrata»

Università dell' Aquila- Dipartimento Medicina e Scienze della vita

Direzione Master I livello in «Psiconeuroendocrinoimmunologia»

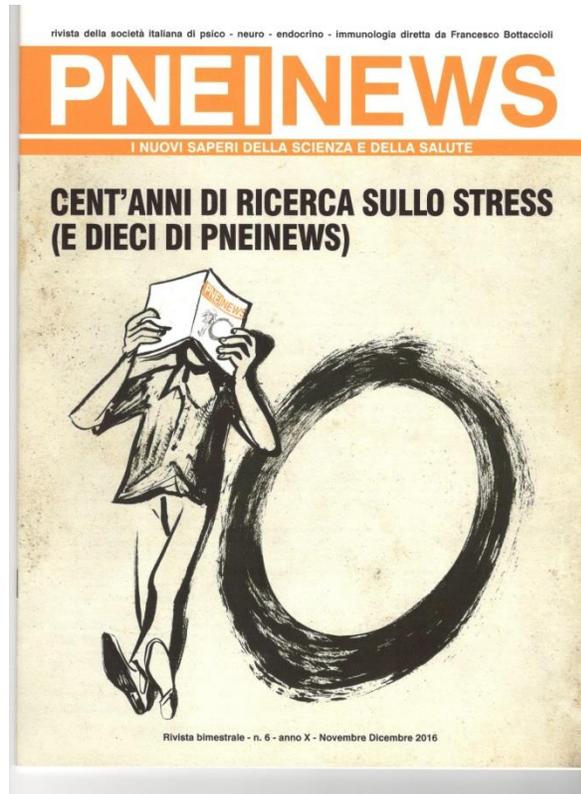
Università di Torino- Dipartimento di Neuroscienze



# SIPNEI

società italiana di psico - neuro  
endocrino - immunologia

[www.sipnei.it](http://www.sipnei.it)



Dal 2017  
Edita da  
FrancoAngeli

# LA PNEI

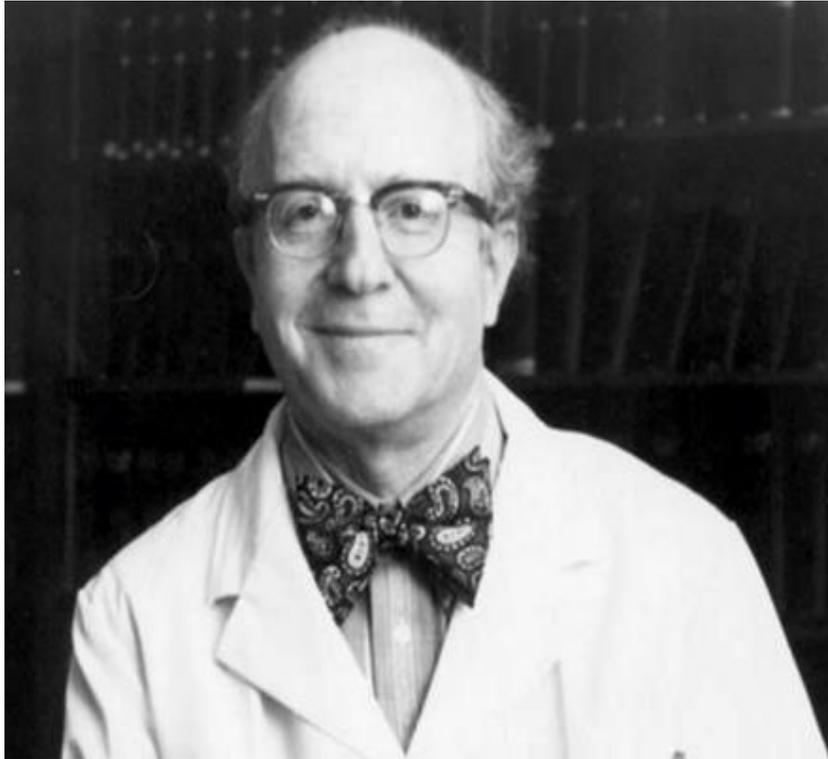
È UNA NUOVA SPECIALIZZAZIONE BIOMEDICA?

È UNA NUOVA SPECIALIZZAZIONE BIOPSIKOLOGICA?

È UNA NUOVA SUPERSPECIALIZZAZIONE?

**È UN NUOVO PARADIGMA  
Fisiopatologico e clinico**

PARADIGMA SISTEMICO  
ANTIRIDUZIONISTA  
ANTIDUALISTA



George Engel M.D. (1913–1999)

The biomedical model embraces both REDUCTIONISM, the philosophic view that complex phenomena are ultimately derived from a single primary principle, and DUALISM, the doctrine that separates the mental from the somatic. Here the reductionistic primary principle is PHYSICALISTIC; that is, it assumes that the language of chemistry and physics will ultimately suffice to explain biological phenomena.

*Science 1977; 196: 129-136*

Francesco Bottaccioli,  
Anna Giulia Bottaccioli

PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA  
E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA

**Il manuale**



Un libro  
per la professione,  
lo studio,  
la conoscenza

## RIVOLUZIONE PARADIGMATICA

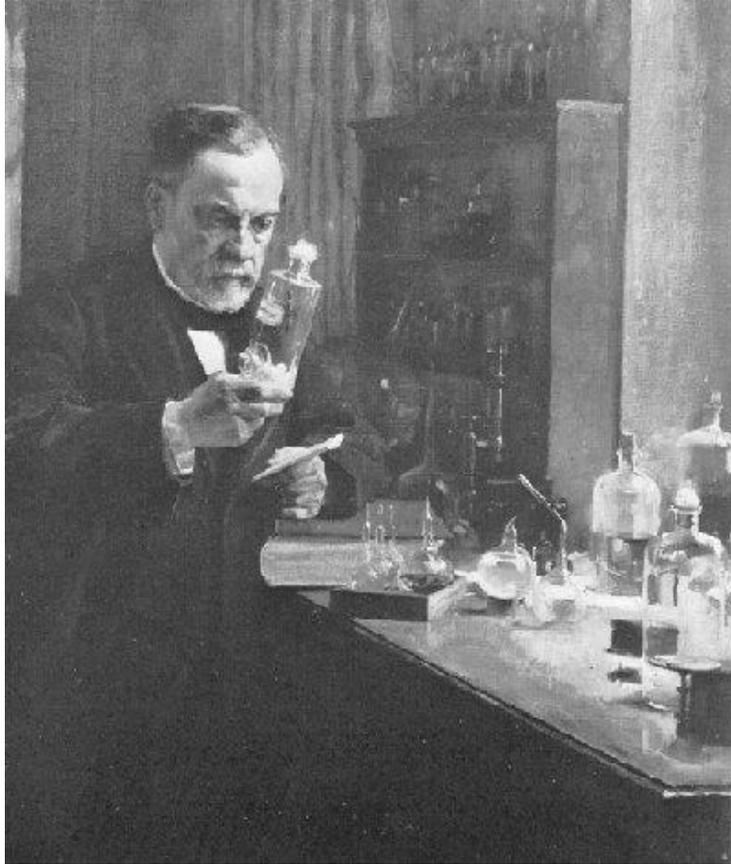
Le caratteristiche delle rivoluzioni scientifiche

**Unione di più campi del sapere**

**Conservazione dei dati di conoscenza in un nuovo  
quadro interpretativo**

# IL PARADIGMA MICROBICO

1° PILASTRO  
DEL PARADIGMA  
BIOMEDICO  
TRADIZIONALE



**Louis Pasteur 1822-1895**  
La teoria dei germi è del  
1878

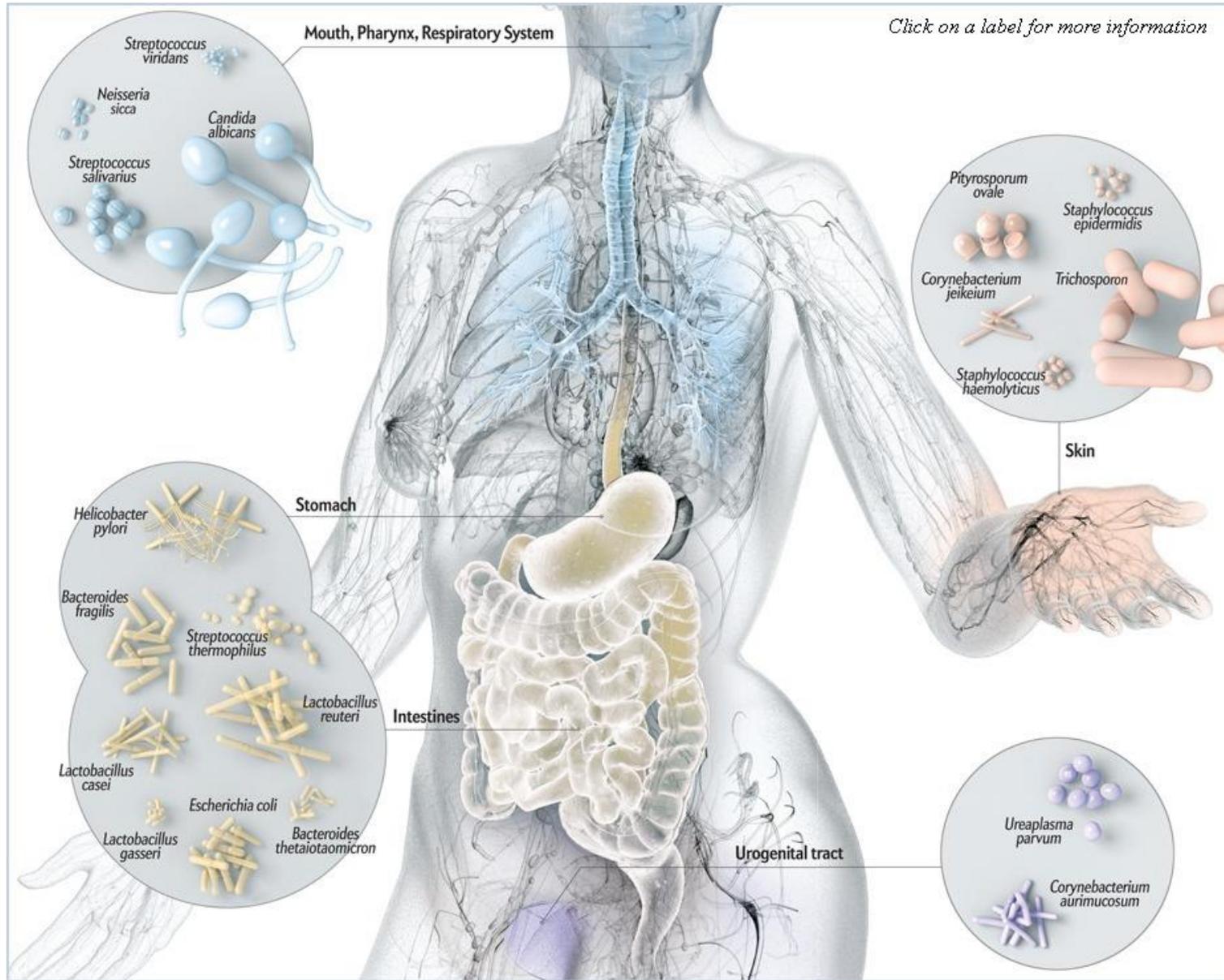


**Paul Ehrlich 1854-1915**  
Il Salvarsan contro la sifilide è  
del 1909

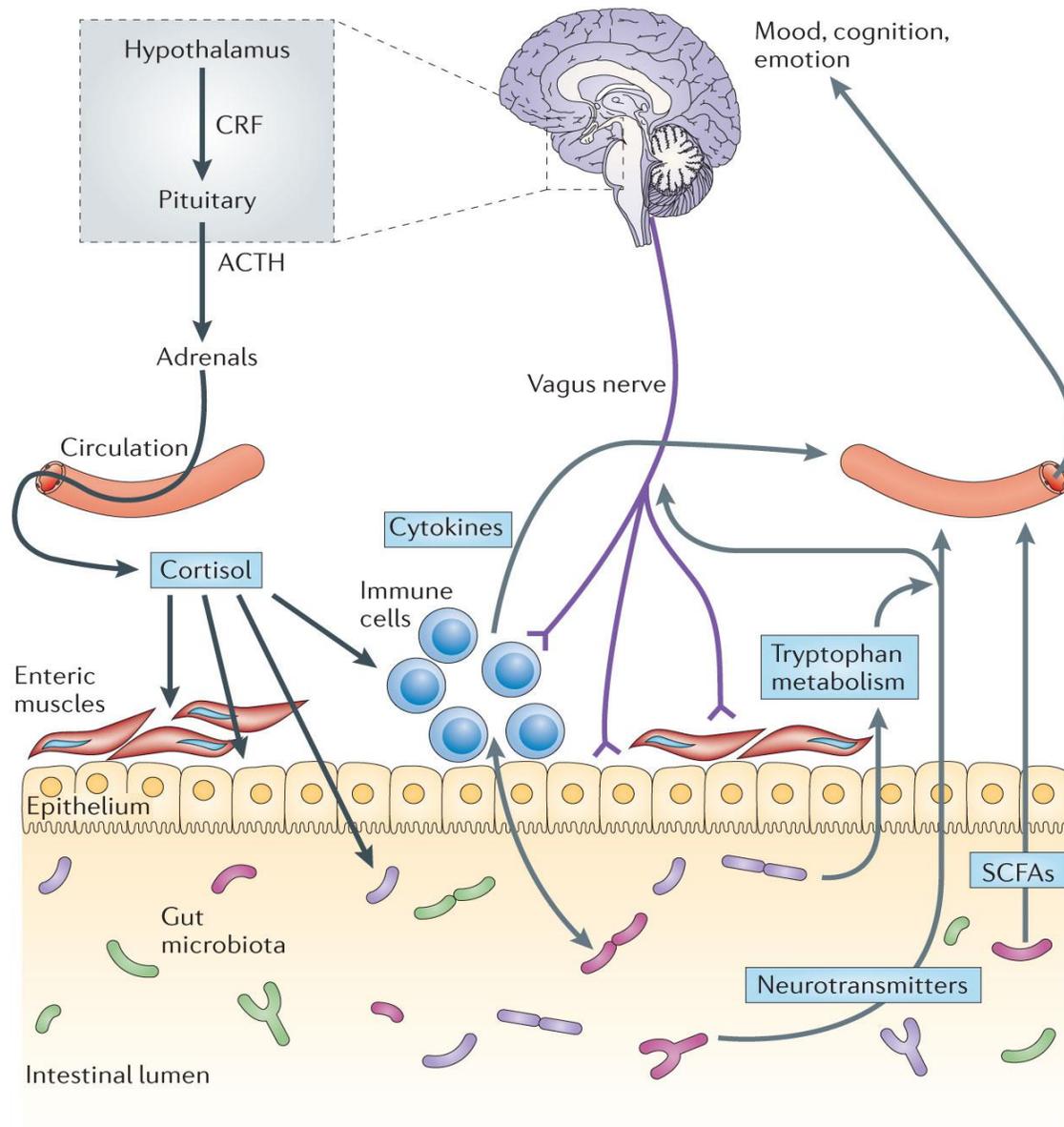
## LE ANOMALIE DEL PARADIGMA MICROBICO

LA GUERRA SENZA QUARTIERE AI MICROBI HA COMPORTATO  
RESISTENZA  
CAUSA DI MALATTIE ANCHE MINACCIOSE PER LA VITA

Microbi non più da uccidere bensì da coltivare



**INFLUENZE  
LOCALI  
E SISTEMICHE  
SPIEGABILI SOLO  
ALLA LUCE DELLA  
COMUNICAZIONE  
TRA SISTEMI**

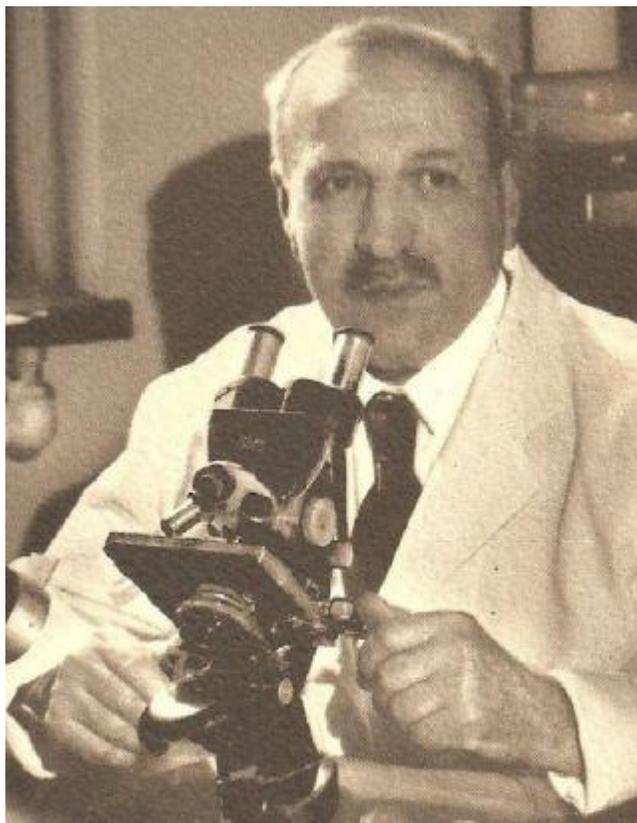


Nature Reviews | Neuroscience

COME CAMBIA IL PARADIGMA?  
UTILIZZO DELLE PIÙ AVANZATE CONOSCENZE  
SULL'ORGANIZZAZIONE MICROBICA NEL  
QUADRO DELLE RELAZIONI TRA SISTEMI

2° PILASTRO  
DEL PARADIGMA  
BIOMEDICO  
TRADIZIONALE

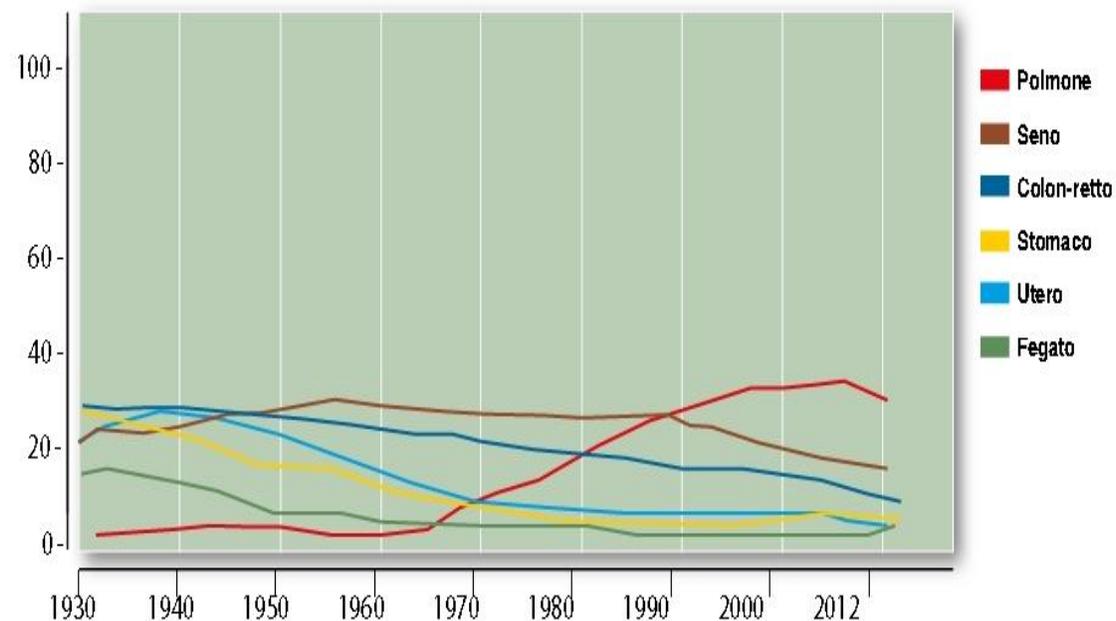
## PREVENZIONE TRAMITE SCREENING DI MASSA



Georgios Papanikolaou  
1883-1962

I DATI POSITIVI  
E LE ANOMALIE

Donne: dati suddivisi per organo



**Papanikolaou 1943** “Diagnosi del cancro al collo dell'utero tramite il prelievo di cellule vaginali”.

From: **Cancer Screening, Overdiagnosis, and Regulatory Capture**

JAMA Intern Med. Published online May 09, 2017. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1198

ANOMALIE

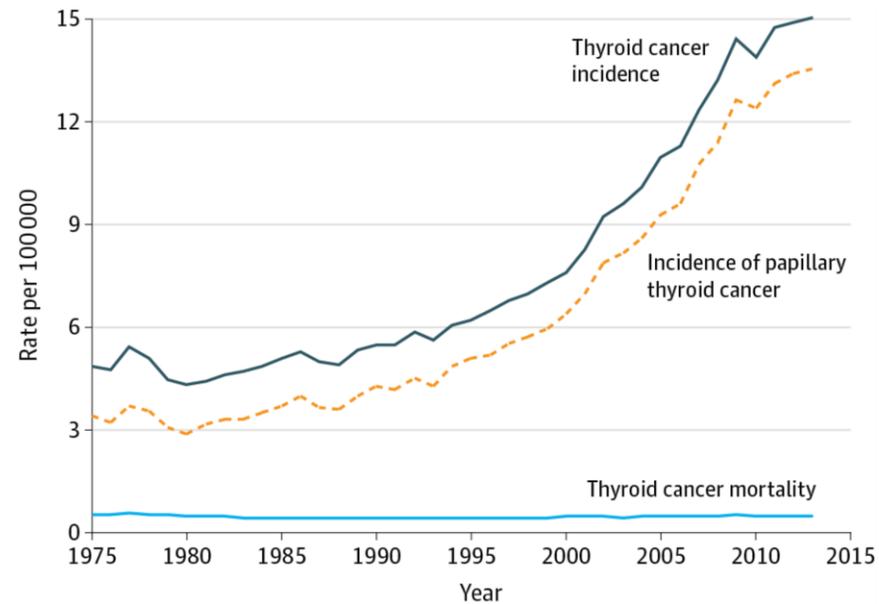


Figure Legend:

Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States

[JAMA](#). 2017 May 9;317(18):1882-1887. doi:  
10.1001/jama.2017.4011.

**Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services  
Task Force Recommendation Statement.**

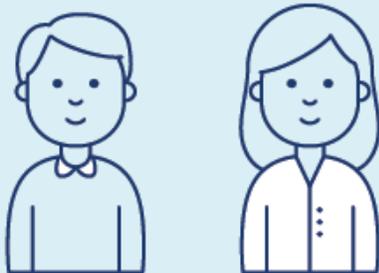
[US Preventive Services Task Force](#),

**CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION:**

The USPSTF recommends against screening for thyroid cancer in asymptomatic adults.

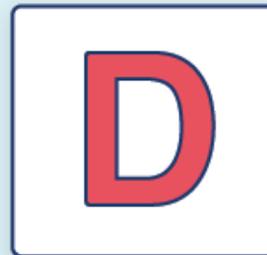
## Screening for Thyroid Cancer

### Population



**ASYMPTOMATIC  
ADULTS**

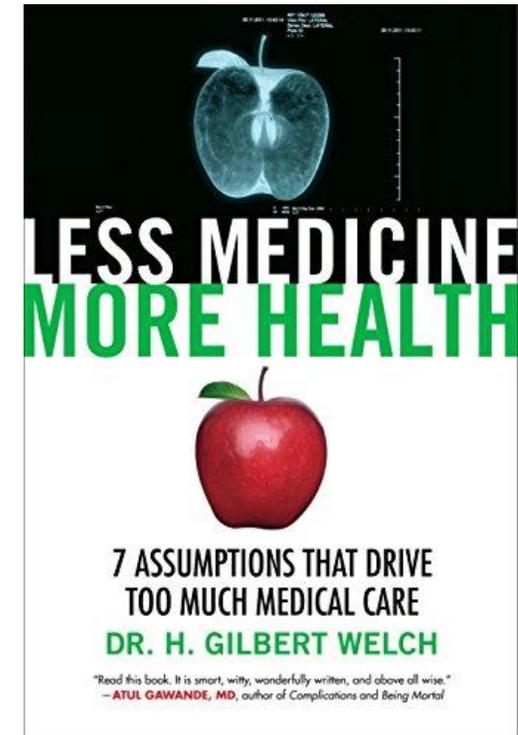
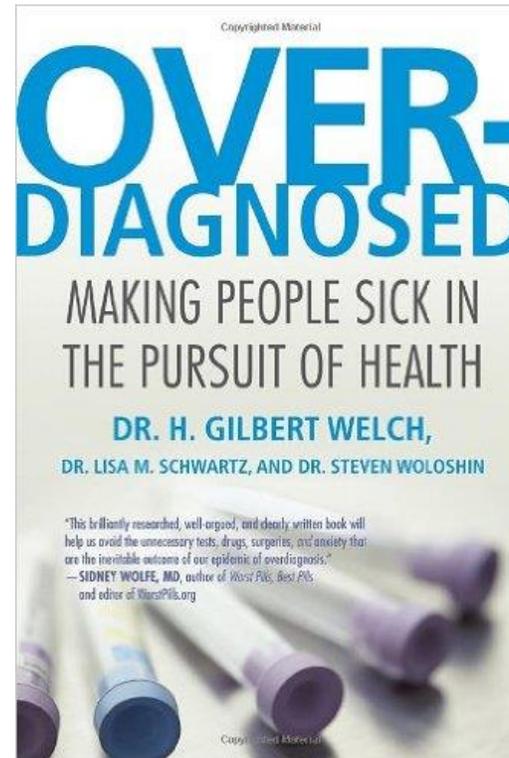
### USPSTF recommendation grade



Not recommended

[JAMA Intern Med.](#) 2017 May 9. doi:  
10.1001/jamainternmed.2017.1198. [Epub ahead of print]  
**Cancer Screening, Overdiagnosis, and Regulatory  
Capture.**  
[Welch HG](#)

Patients with newly diagnosed thyroid cancer typically have been treated aggressively. As of 2013 in the United States, over 80% underwent total thyroidectomy and subsequently required lifelong thyroid replacement therapy. Nearly half received some form of radiation. Perhaps not surprisingly, among the corporate sponsors of the Confidence Kills campaign are corporations such as Sanofi Genzyme—which sells an adjunctive pharmacological agent to accompany thyroid radiation therapy (Thyrogen).



# Ma anche lo screening del cancro alla prostata

- **New England Journal of Medicine del 30 marzo 2017**
- «25 anni di routine di screening per il cancro alla prostata suggeriscono che il beneficio netto è improbabile che sia poco più che marginale, mentre i danni sono provati e sostanziali» (Pinsky PF et al. NEJM 2017; 376. 1285-1289)

## Quali insegnamenti ?

Anche nel campo della prevenzione e della promozione della salute non si può prescindere dall'individuo, da una medicina e da una cura individualizzata

Occorre liberarsi dall'abbraccio mortale dell'industria

# The European Medicines Agency is still too close to industry

Two decades after its inception, the agency still fails to put patients' interests first

**Silvio Garattini** *director*

*BMJ* 2016;353:i2412 doi: 10.1136/bmj.i2412 (Published 6 May 2016)

Unfortunately, some aspects of the EMA are getting worse. For instance, the contribution from industry was once about €39m (£30.2m; \$44.1m), equal to 71% of its whole budget; today it is about €250m (83%). This dependence is incompatible with the EMA being seen to be independent. Nobody receiving 80% of a salary from industry would be admitted to any committee that deals with drug evaluation.

The Task Force recommendation against thyroid cancer screening might have been an easy decision scientifically but not politically. Recently, the Task Force has been coming under attack.

[proposte al congresso di inserimento di rappresentanti dell'industria e di specializzazioni mediche]

(...)the Task Force might be considered as a “supreme court” for screening (...) based on a careful review of the scientific evidence. The few do not want this kind of scrutiny. But for the rest of us, it is of utmost importance that the Task Force remain independent of professional and financial interests. Let us not create a new swamp.

Costruire delle «supreme corti indipendenti» sia per la valutazione dei farmaci e delle procedure sanitarie sia per la promozione della ricerca non finanziata dai produttori di farmaci è il principale obiettivo attuale per favorire il cambio di paradigma

# DEFINIZIONE

## LA PNEI paradigma sistemico a base molecolare

- Disciplina che studia le relazioni bidirezionali tra psiche e sistemi biologici.
- Nella PNEI convergono, all'interno di un unico modello, conoscenze acquisite, a partire dagli anni Trenta del 20° sec., dall'endocrinologia, dall'immunologia e dalle neuroscienze.
- Con la PNEI viene a profilarsi un modello di ricerca e di interpretazione della salute e della malattia che vede l'organismo umano come una unità strutturata e interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente.

# (definizione PNEI- segue)

- Ciò fornisce la base per prospettare nuovi approcci integrati alla prevenzione e alla terapia delle più comuni malattie, soprattutto di tipo cronico e, al tempo stesso, configura la possibilità di andare oltre la storica contrapposizione filosofica tra mente e corpo nonché quella scientifica, novecentesca, tra medicina e psicologia, superandone i rispettivi riduzionismi, che assegnano il corpo alla prima e la psiche alla seconda.
- *Francesco Bottaccioli*
- **(da: voce di Treccani Medicina, vol 3, *Cervello Mente Psiche*, Roma 2010)**

LE PROVE DELLA  
COMUNICAZIONE  
TRA SISTEMI

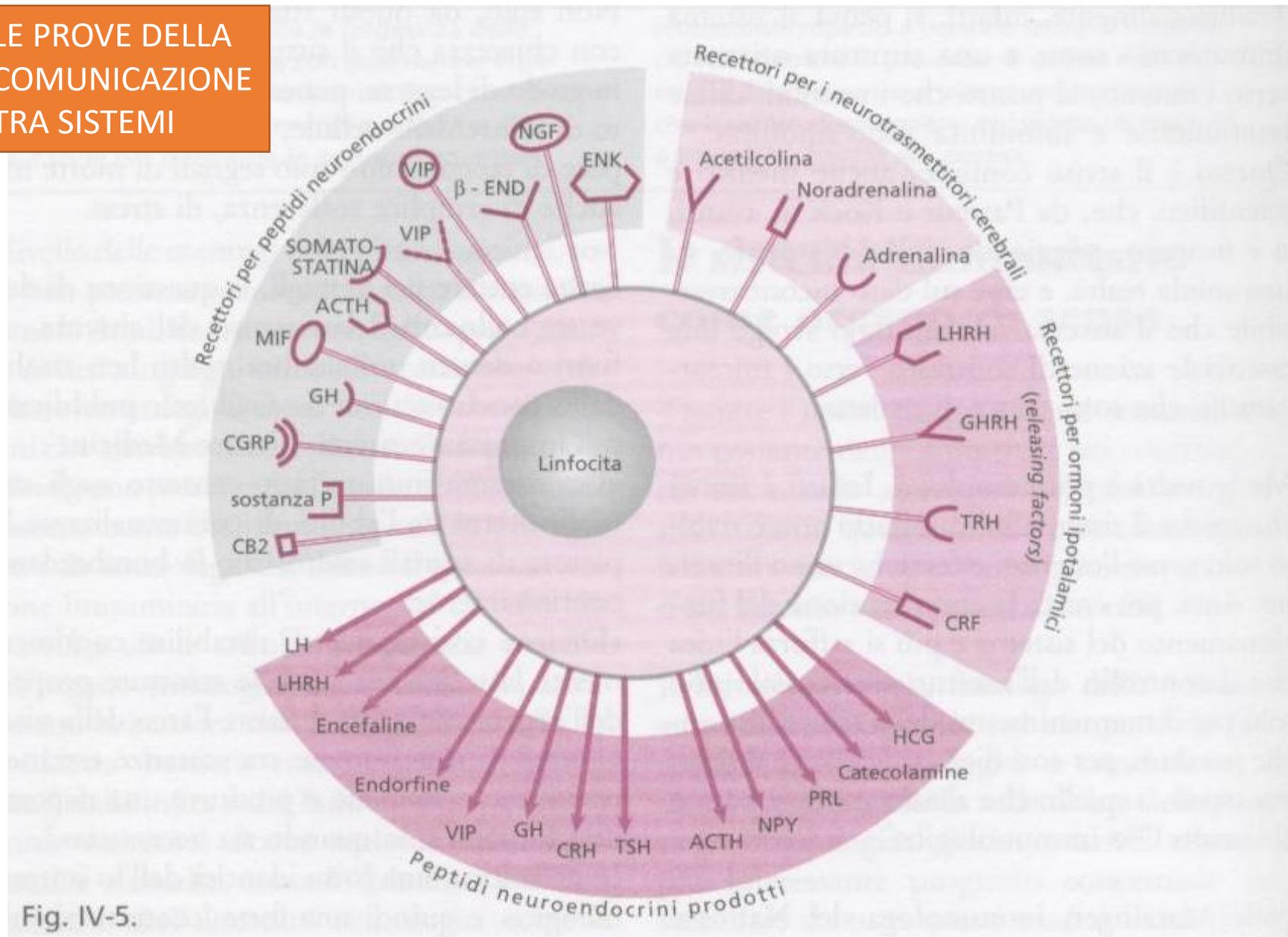
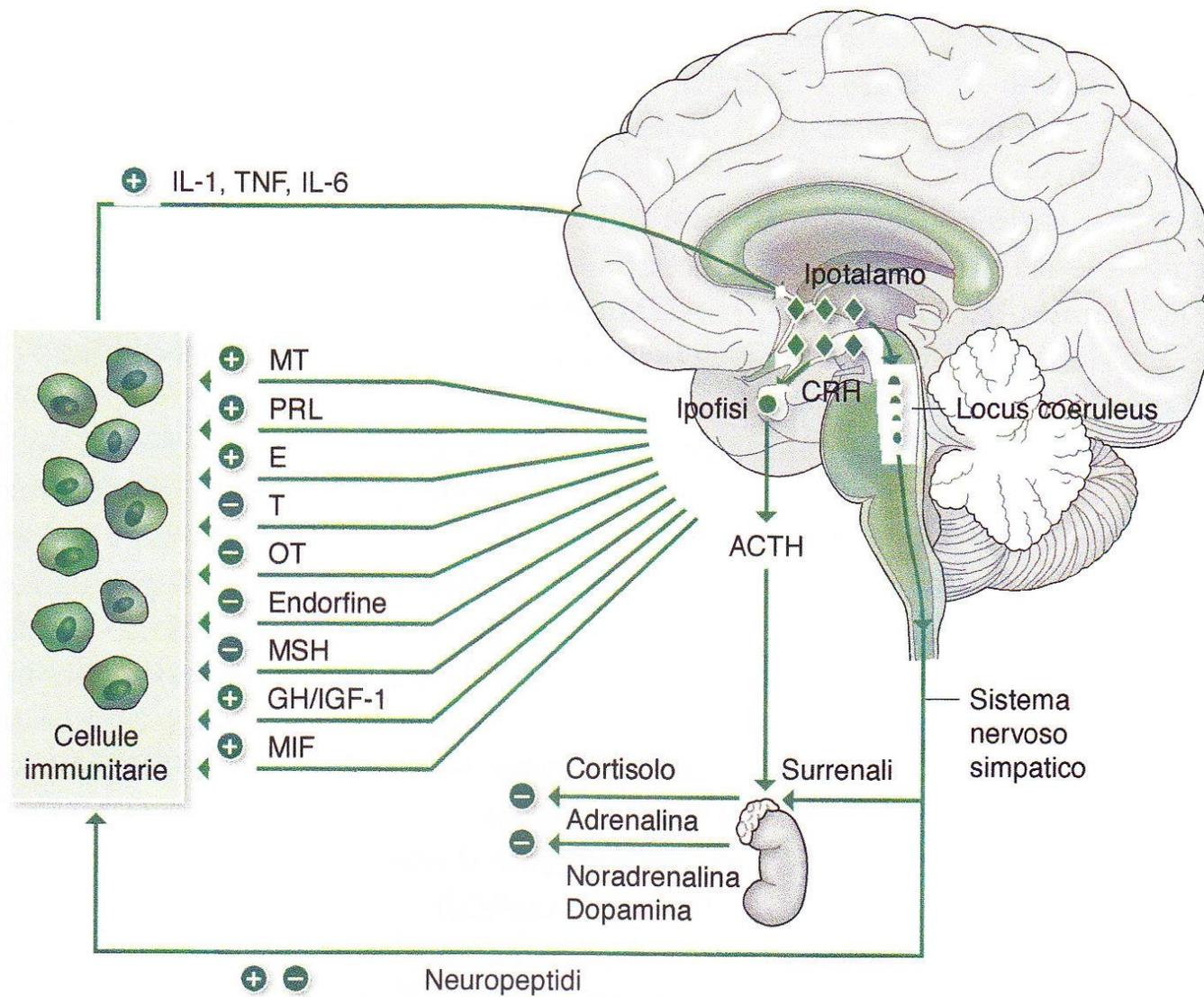


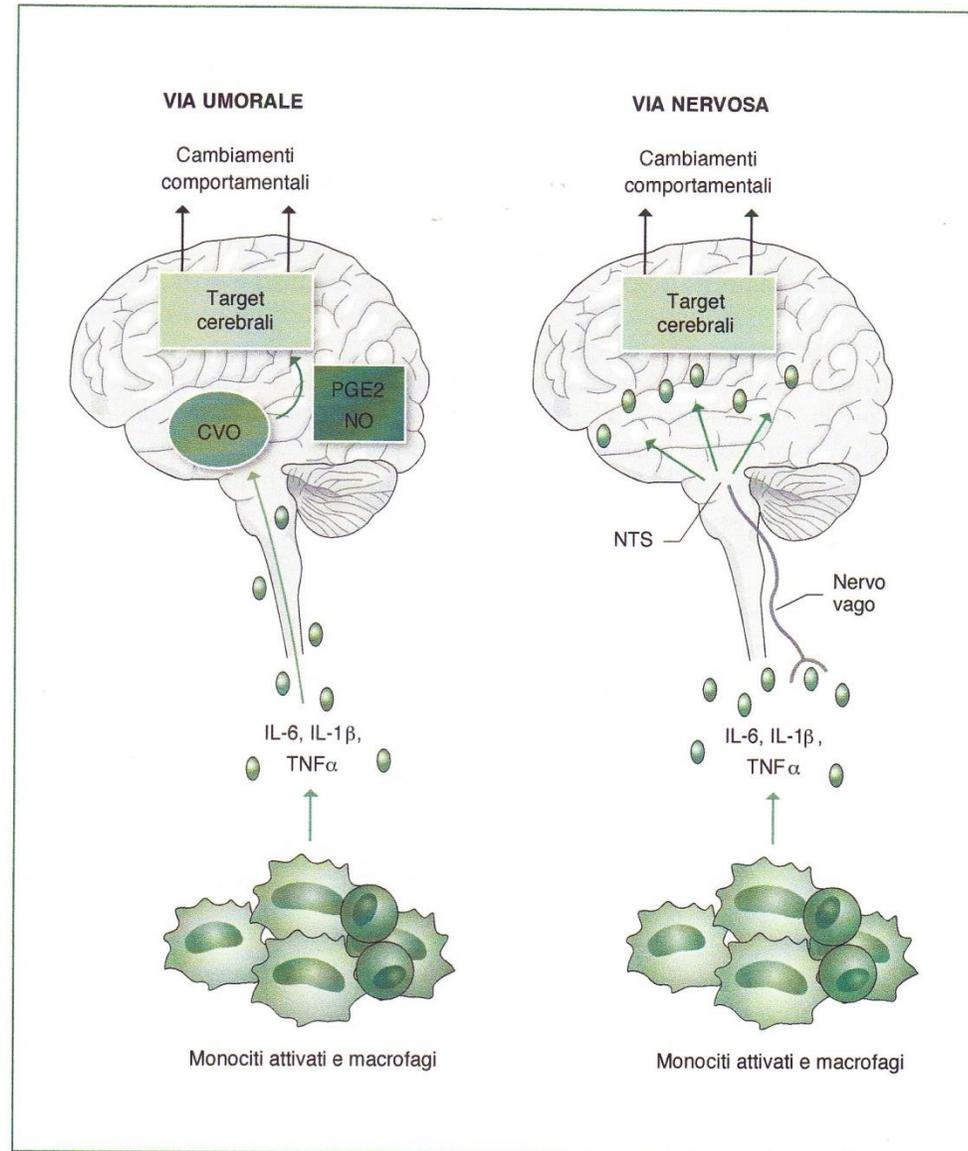
Fig. IV-5.

F. Bottaccioli, *Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Milano 2005

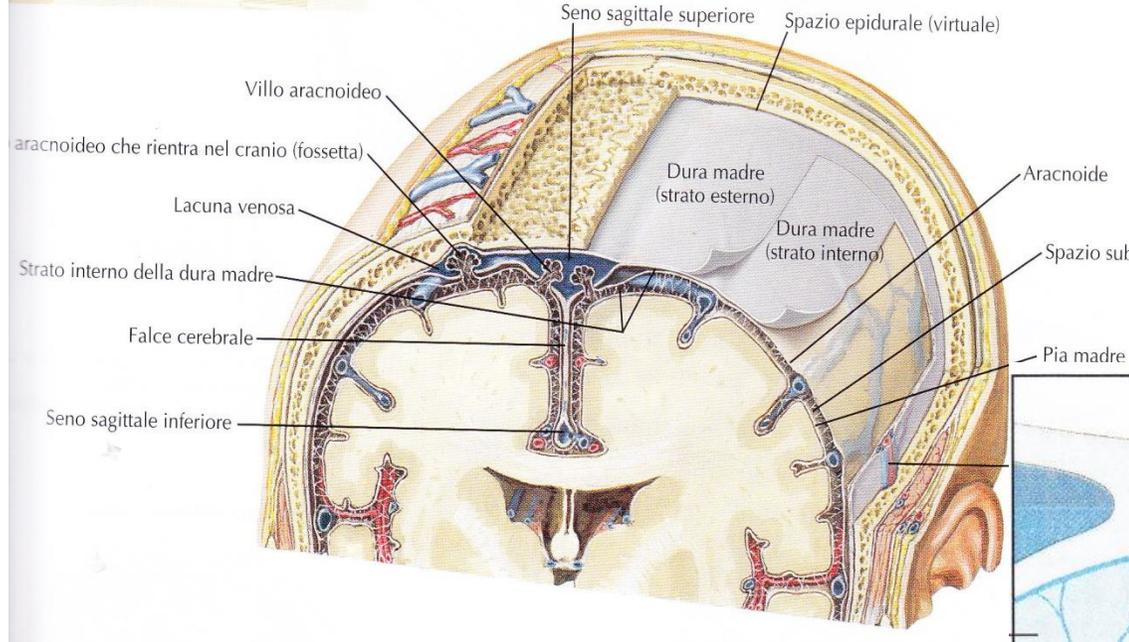
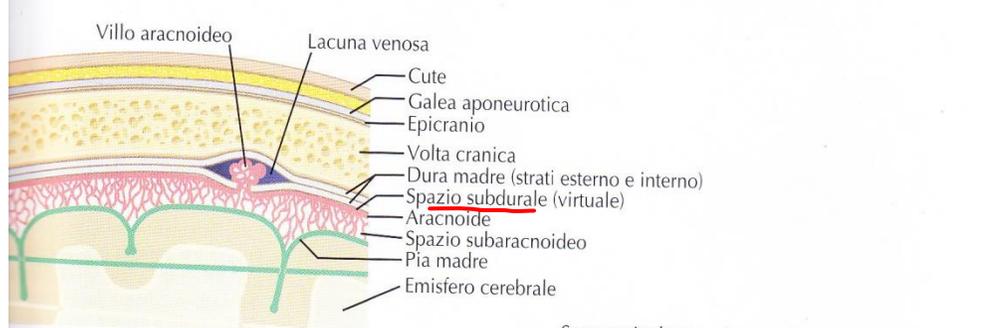


Fonte: Bottaccioli F. *Epigenetica e Pnei*, Edra-Elsevier, Milano 2014

LE VIE DI PENETRAZIONE  
DELLA BARRIERA E  
DELLA COMUNICAZIONE  
CERVELLO-SISTEMA  
IMMUNITARIO

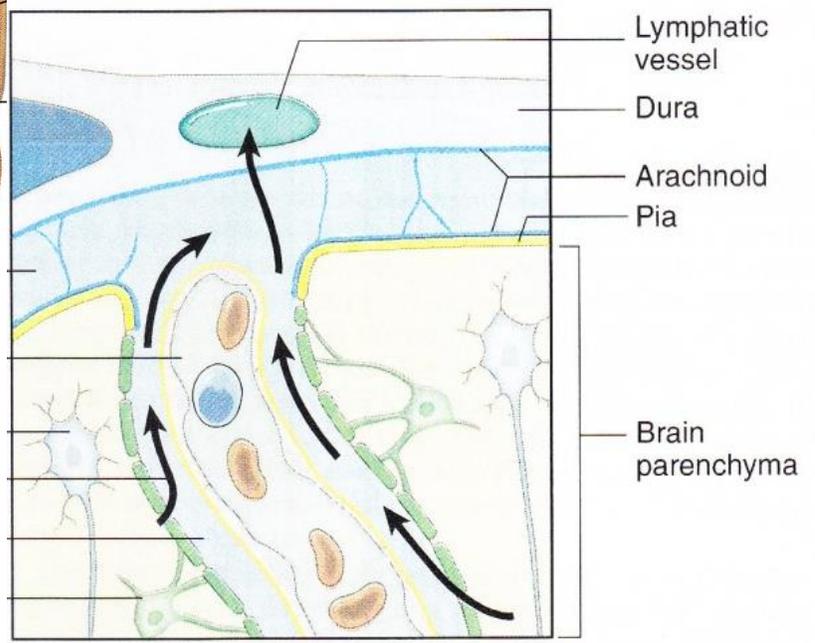


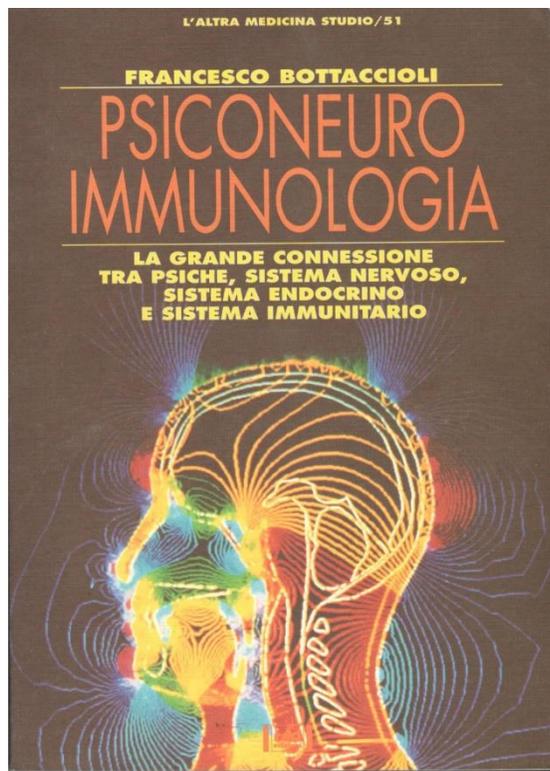
F. Bottaccioli, *Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Edra-Elsevier  
Milano 2014



**LA DEMOLIZIONE DEI DOGMI**

Louveau A et al. **Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels**, *Nature* 2015 Jun 1. doi: 10.1038/nature14432





1995

LA DEMOLIZIONE  
DEI DOGMI

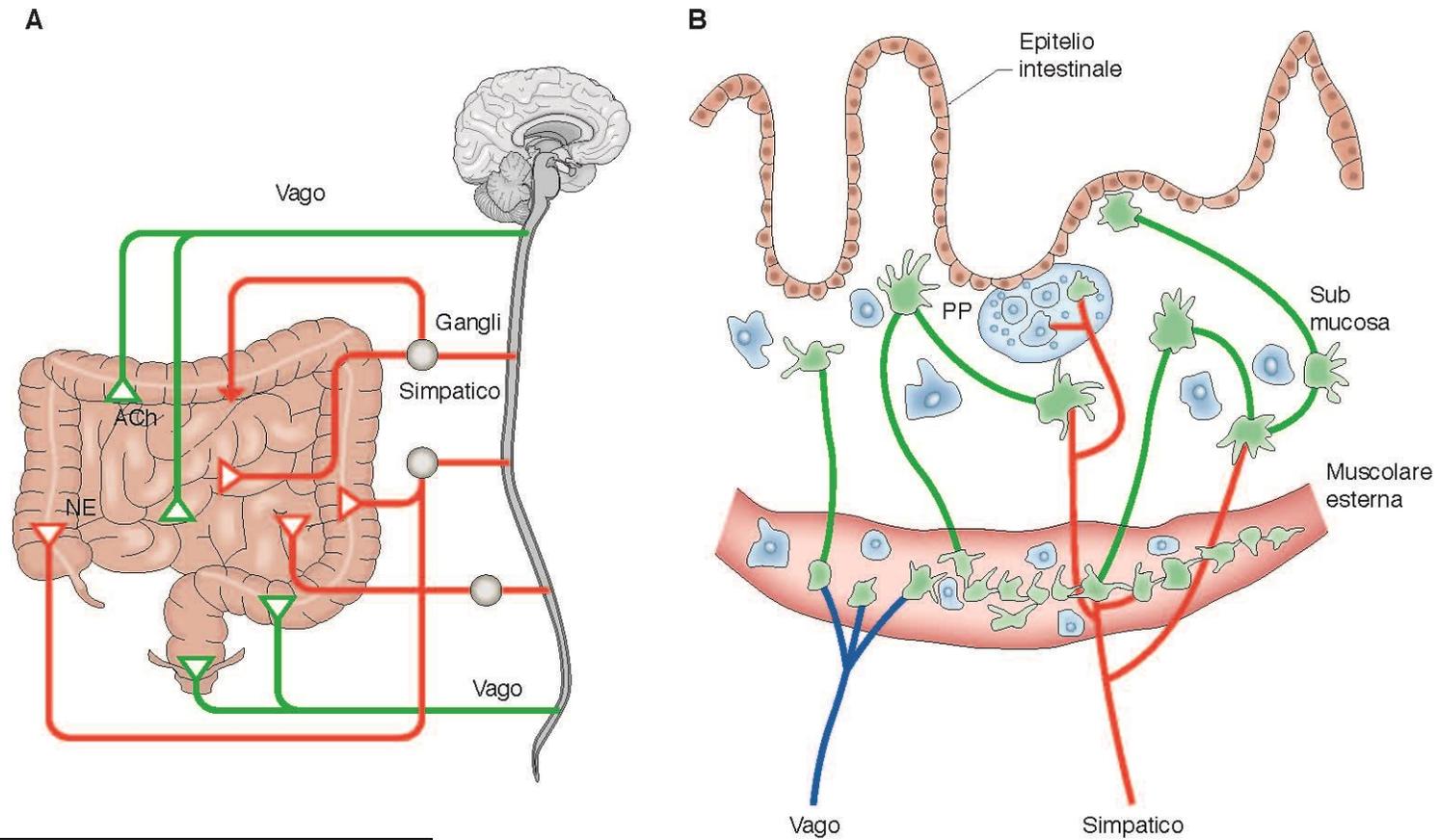
mato dei loro confini hanno portato alcuni ricercatori a proporre una nuova terminologia per indicare un numero crescente di cellule non nervose ma che presentano alcune caratteristiche simili al neurone. Gli scienziati giapponesi che hanno condotto questi studi hanno raggruppatato sotto il nome di 'paraneurone' un gruppo di cellule molto eterogeneo (si va da cellule intestinali ad altre che si trovano nei bronchi e ad altre ancora che si trovano nell'uretra), ma unito dal fatto che il loro comportamento è del tutto simile a quello del neurone senza esserlo.

Ma c'è di più. Anche sul piano terminologico i ricercatori stanno demolendo l'idea tradizionale del monopolio delle funzioni nervose da parte del cervello. Gli immunologi che studiano la cellula immunitaria, per descriverne le caratteristiche di struttura neuroendocrina, cioè capace di ricevere e inviare segnali dal (al) sistema nervoso ed endocrino, usano la metafora del linfocita come 'cervello immuno-mobile'. Così, gli studiosi della fisiologia dell'intestino, per descrivere il ruolo di coordinamento delle attività digestive da parte del sistema nervoso, parlano di 'cervello enterico'.

#### **Anche la pancia ha il suo cervello**

Forse vale la pena di spendere qualche parola in più su quest'ultimo aspetto, perché è illuminante del cambiamento di ottica in corso come risultato dell'avanzamento della ricerca.

Da tempo gli anatomisti avevano descritto un'ampia rete nervosa all'interno delle pareti dello stomaco e dell'intestino, rete in relazione con le fibre nervose provenienti dai due rami del sistema nervoso autonomo, il simpatico e il parasimpatico, ma non erano ben chiare caratteristiche e funzioni. Al punto che alcuni autori la nominarono genericamente 'sistema nervoso metasimpatico'.



Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017)  
*Psiconeuroendocrinoimmunologia  
 E Scienza della cura integrata.  
 Il Manuale*, Edra, Milano

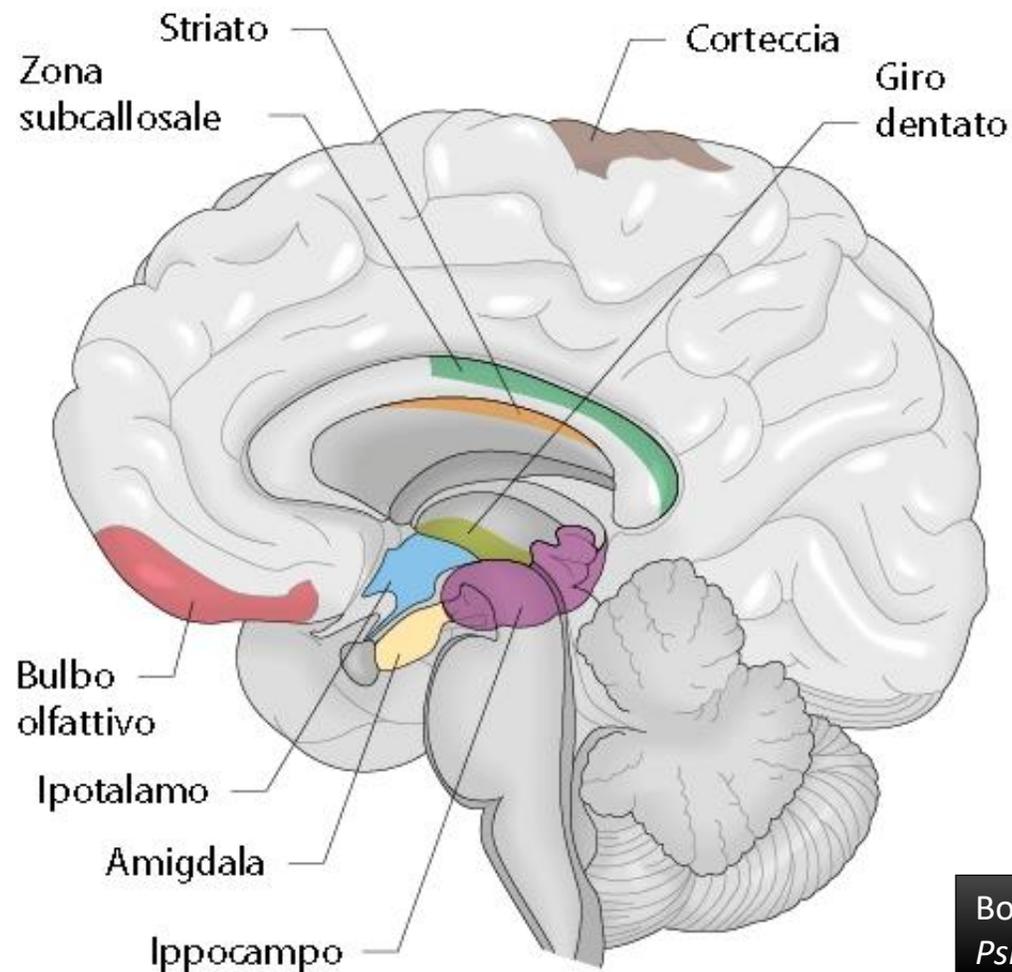
## LA DEMOLIZIONE DEI DOGMI / FLESSIBILITA' E PLASTICITA' VS. FISSITA'



Questa proprietà plastica è fondamentale per apprendimento, memoria e riparazione cerebrale (Maffei 2014)

Cervello come associazione di cellule fisse e stabili nel tempo, incapaci di rinnovarsi.  
«Nessun nuovo neurone nel cervello adulto» (Ramón y Cajal 1913)

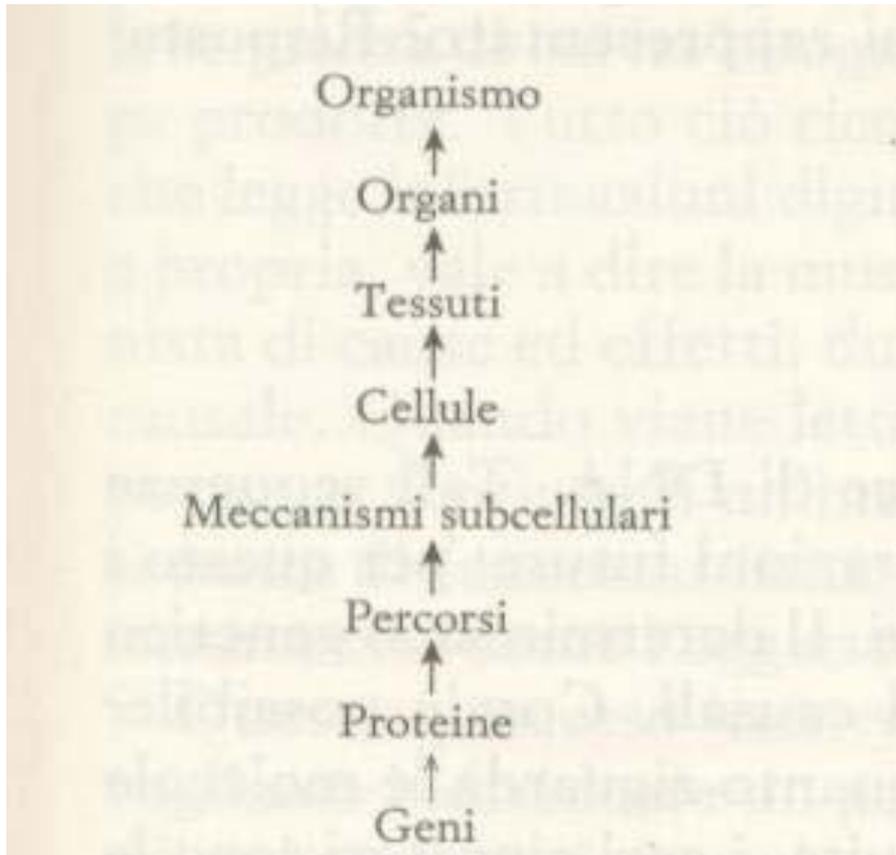
In realtà il cervello non solo è strutturato in network, ma ha la capacità di modificare la forza delle sinapsi e la connessione dei circuiti sotto l'influenza dell'ambiente e dei comportamenti .



LA DEMOLIZIONE  
DEI DOGMI /  
NEUROGENESI

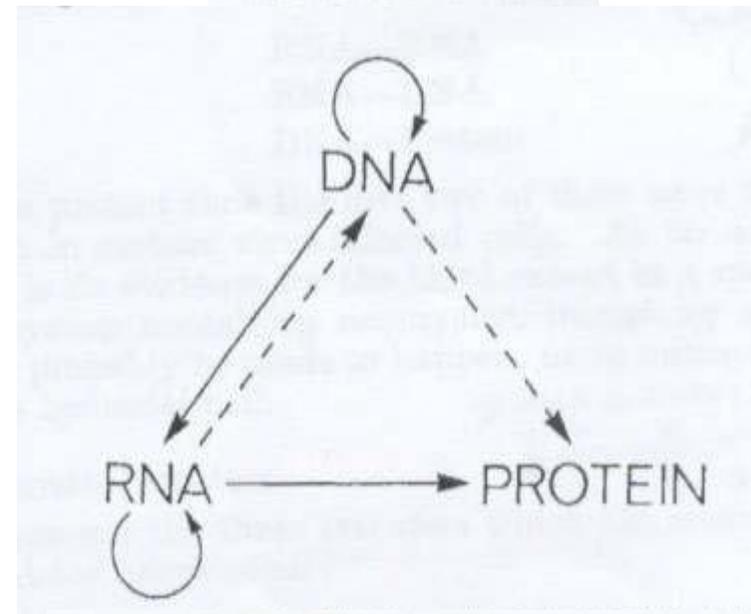
Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017)  
*Psiconeuroendocrinoimmunologia  
E Scienza della cura integrata.  
Il Manuale*, Edra, Milano

# LA DEMOLIZIONE DEI DOGMI LA GENETICA RIDUZIONISTA



## Central Dogma of Molecular Biology

FRANCIS CRICK



NATURE VOL. 227 AUGUST 8 1970



## **PERCHÉ PNEI ED EPIGENETICA?**

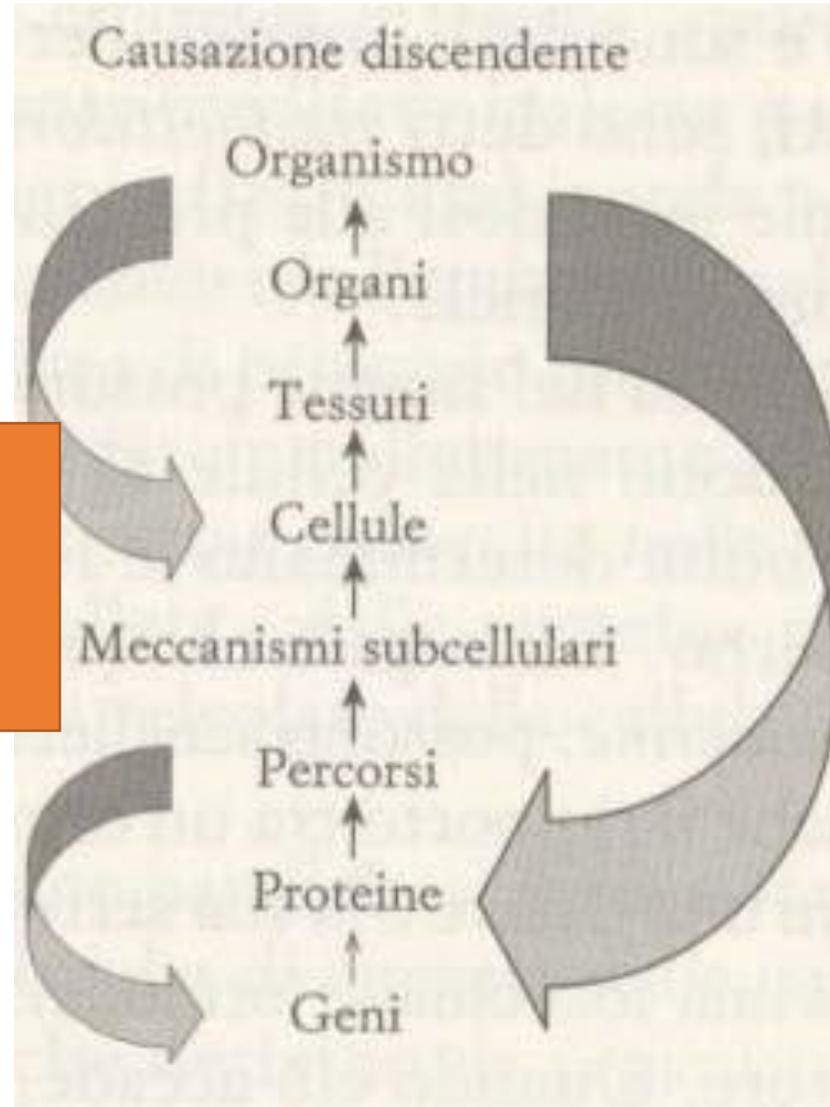
**La Pnei è lo sguardo sistemico  
sulla persona come entità  
biopsicosociale.**

**L'epigenetica è lo sguardo sistemico  
sulla vita cellulare**

# L'altro paradigma

- Conrad Waddington 1942: lo sviluppo embrionale è il risultato di meccanismi epigenetici «concatenati in un network, di modo che un disturbo in una fase precoce dello sviluppo può causare alterazioni a distanza»
- David Nanney 1958: come fanno le cellule ad essere diverse se vengono tutte dallo stesso zigote? Perché opera un sistema epigenetico nel senso di Waddington
- Salvatore Luria (allievo Giuseppe Levi, TO) 1960: «una modificazione è definita genetica ( o nucleica) se altera il materiale genetico... modificazioni epigenetiche (o epinucleiche) sono cambiamenti nell'espressione delle potenzialità genetiche»
- per le cit. Bottaccioli 2014, pp. 28-29

# Genetica: il modello sistemico



Le proteine  
(fattori di trascrizione)  
attivano e regolano  
il DNA

Il livello superiore  
(l'organismo) influenza  
l'espressione genica

# L'epigenoma: gli appunti della vita sul genoma

- È ormai assodato che i cambiamenti nel genoma non riguardano semplicemente le classiche mutazioni nella sequenza delle basi, ma anche l'espressione di questa o quella sequenza genica (epigenesi).
- In sostanza, per cambiare l'informazione genica non necessariamente bisogna cambiare la scrittura fondamentale del genoma, basta anche cambiare il programma di espressione delle informazioni contenute in quelle sequenze.
- Con una metafora, possiamo dire che la vita è la sovrascrittura sul testo di base, usando una simbologia che inibisce e attiva questa o quella sequenza genica. **Questa sovrascrittura (epigenoma) viene ereditata dalla cellula quando si divide (mitosi), ma ci sono dati che dimostrano che, almeno in parte l'epigenoma può trasmettersi tramite le cellule seminali (meiosi) e quindi per via ereditaria transgenerazionale.**

Francesco Bottaccioli,  
Anna Giulia Bottaccioli

PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA  
E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA

**Il manuale**

Un libro  
per la professione,  
lo studio,  
la conoscenza



# LA PNEI, PARADIGMA FISIOPATOLOGICO E CLINICO

**DEPRESSIONE**

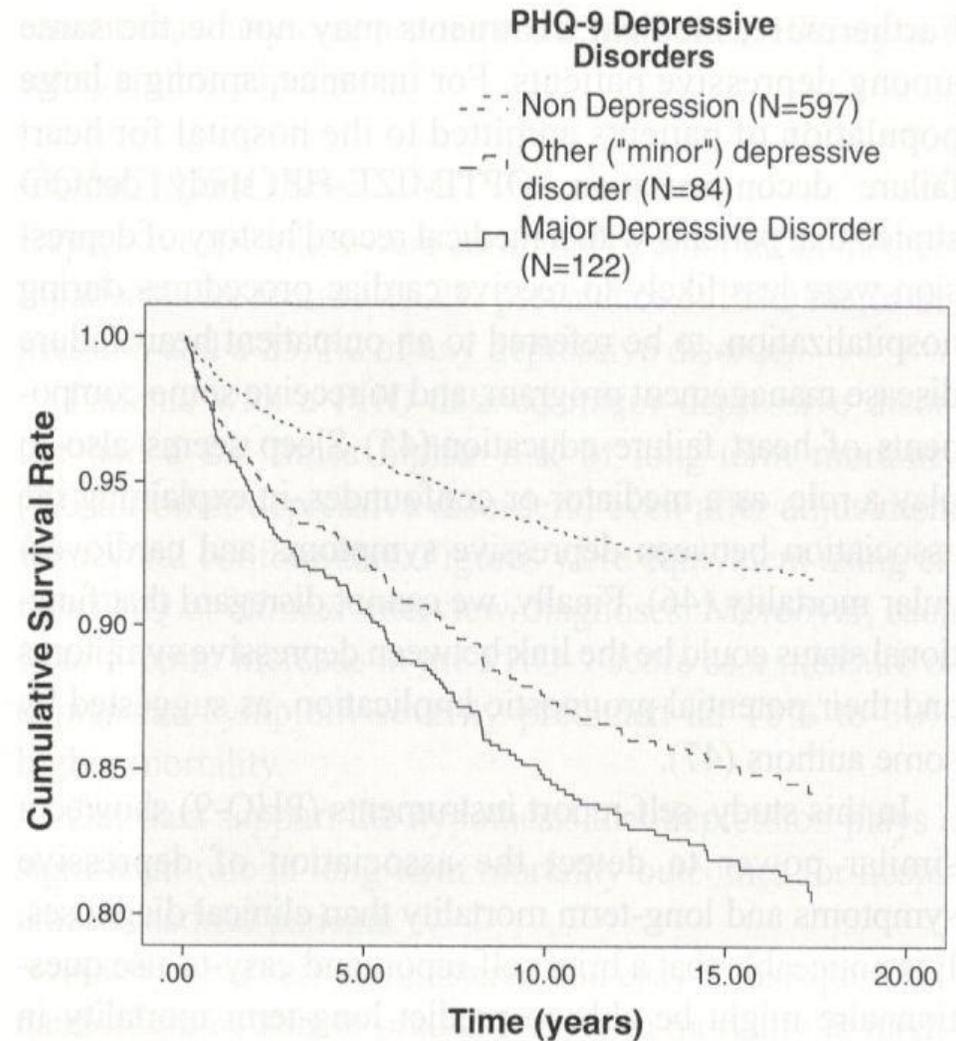
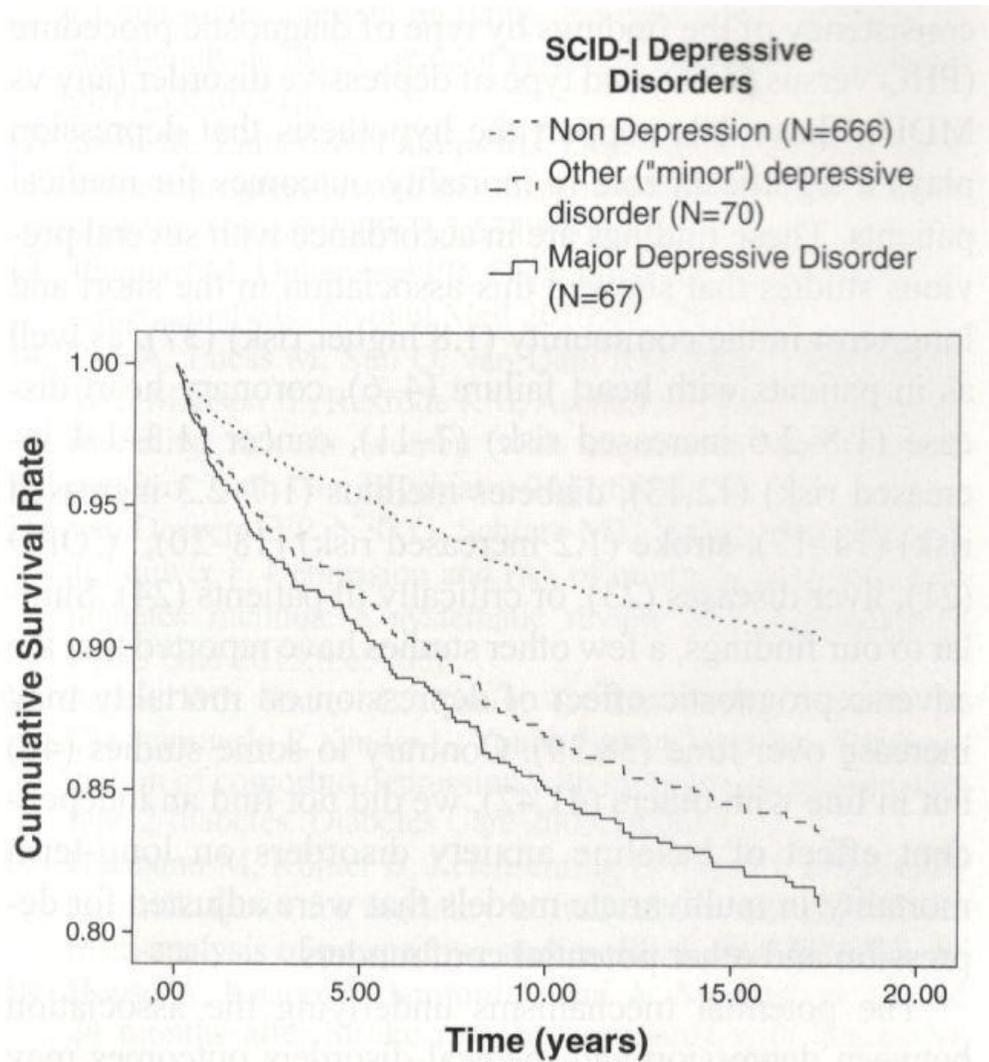
**OMS: la depressione è la prima causa di  
disabilità al mondo ed è in crescita del 20%**

**"La depressione è una delle cause principali di  
malattie e disabilità nel mondo"**

**L'Oms dedica il "World Health Day" alla  
sensibilizzazione. Ne soffrono più di 300 milioni di  
persone, con un aumento del 18% rispetto al 2005-  
2015**

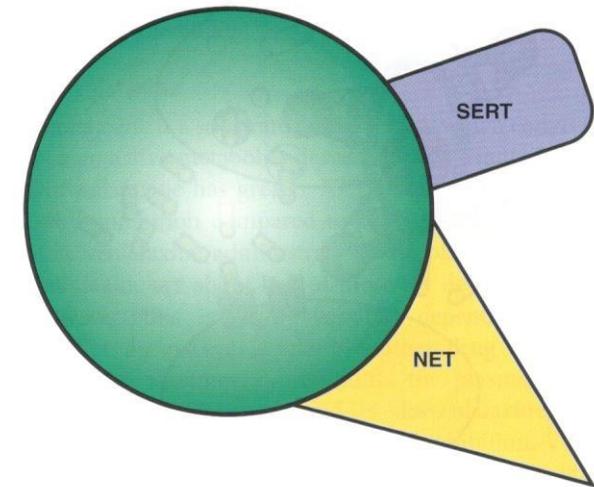
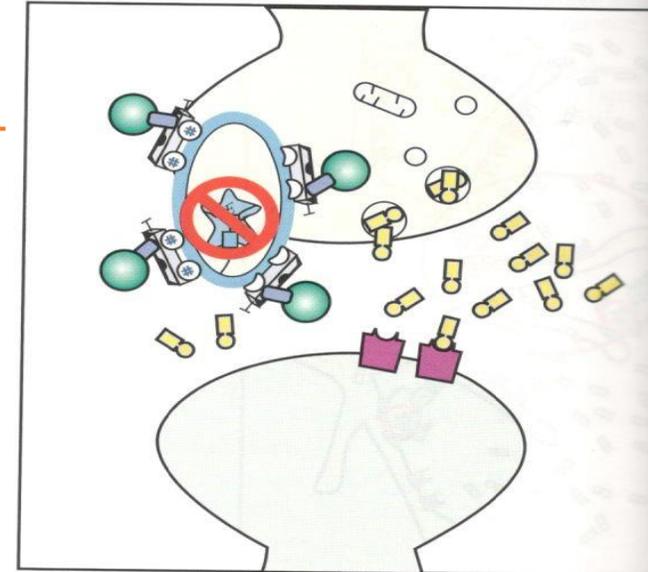
**Depression as Measured by PHQ-9 Versus Clinical Diagnosis as an Independent Predictor of Long-Term Mortality in a Prospective Cohort of Medical Inpatients.**

[Martin-Subero M et al \(2017\) Psychosom Med. 2017 Apr;79\(3\):273-282. doi: 10.1097/PSY.0000000000000390](#)





### SSRI Action



**By Edvard Munch –The Sick Child 1907**

<https://www.flickr.com/photos/28433765@N07/13581965624>,

Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=37743756>

**I farmaci hanno un effetto antidepressivo perché aumentano la disponibilità delle monoamine, la cui carenza sarebbe all'origine della depressione.**

**La depressione diventa così una malattia del cervello come il diabete lo è del pancreas**

**“L'impostazione biologica in psichiatria – il considerare la malattia mentale come un disturbo della chimica cerebrale influenzato dal patrimonio genetico- è stato un successo travolgente. Le idee di Freud che hanno dominato la psichiatria nella prima metà del XX secolo, stanno svanendo come neve invernale”**  
**E. Shorter, *A History of Psychiatry*, 1997**

## ANTIDEPRESSIVI EFFICACIA

Grazie agli accurati e coraggiosi studi di Irving Kirsch della Harvard University è ora incontrovertibile che gli antidepressivi, che potenziano la disponibilità cerebrale di serotonina (SSRI), hanno un'efficacia clinica che non è distinguibile dal placebo, se non nelle forme più gravi di depressione, le quali però riguardano una minoranza, tra il 10 e il 20% delle persone che assumono tali farmaci. Ciò significa che, almeno per l'80% dei trattati con antidepressivi, la prescrizione è incongrua e che queste persone possono ricevere vantaggi simili, se non superiori, da un trattamento integrato, non farmacologico o con un uso circoscritto del farmaco.

Kirsch I. (2012 [2009]), *I farmaci antidepressivi: il crollo di un mito*, a cura di F. Bottaccioli, Tecniche Nuove, Milano, trad. it. di *Emperor's New Drugs – Exploding the Antidepressant Myth*, Basic Books, New York.

Barbato A. (2015) È al tramonto l'età d'oro degli psicofarmaci: verso un uso critico, al di là del trionfalismo, *Rivista Sperimentale di Freniatria* CXXXIX 1: 99-112

## Comunicazione sull'Utilizzo degli antidepressivi (16/05/2017)

Sicurezza



16/05/2017

**Si ritiene utile richiamare l'attenzione dei medici prescrittori circa l'utilizzo dei medicinali antidepressivi ed in particolare sulla pericolosità in bambini ed adolescenti.**

Si ricorda che nelle informazioni relative a questi medicinali (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) è stato segnalato che la paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per **manca di significativi dati di efficacia a fronte di un aumentato rischio di comportamento suicidario e atteggiamento ostile**.(..).

Si sottolinea che nel corso della revisione periodica della sicurezza dei medicinali a base di Paroxetina, condotta a livello europeo nel marzo 2014, il rischio suicidario in bambini e adolescenti è stato inserito come rischio potenziale importante da approfondire e monitorare nel tempo, considerato che il medicinale non è indicato in tale popolazione.

(...) **Una metanalisi del 2016 dei dati relativi al rischio suicidario e all'aggressività provenienti dai principali studi sulla paroxetina ed altri inibitori della ricaptazione della serotonina e della serotonina/noradrenalina, ha evidenziato un rischio doppio nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.**

## ANTIDEPRESSIVI EFFICACIA

Grazie agli accurati e coraggiosi studi di Irving Kirsch della Harvard University è ora incontrovertibile che gli antidepressivi, che potenziano la disponibilità cerebrale di serotonina (SSRI), hanno un'efficacia clinica che non è distinguibile dal placebo, se non nelle forme più gravi di depressione, le quali però riguardano una minoranza, tra il 10 e il 20% delle persone che assumono tali farmaci. Ciò significa che, almeno per l'80% dei trattati con antidepressivi, la prescrizione è incongrua e che queste persone possono ricevere vantaggi simili, se non superiori, da un trattamento integrato, non farmacologico o con un uso circoscritto del farmaco.

Kirsch I. (2012 [2009]), *I farmaci antidepressivi: il crollo di un mito*, a cura di F. Bottaccioli, Tecniche Nuove, Milano, trad. it. di *Emperor's New Drugs – Exploding the Antidepressant Myth*, Basic Books, New York.

Barbato A. (2015) È al tramonto l'età d'oro degli psicofarmaci: verso un uso critico, al di là del trionfalismo, *Rivista Sperimentale di Freniatria CXXXIX* 1: 99-112

Nell'ultimo decennio la rispettabilità scientifica della psicoterapia è decisamente migliorata.

Gli psicoterapeuti, agli occhi di un numero crescente di ricercatori e anche di operatori psichiatrici, stanno passando da propinatori di "pacche sulle spalle" a terapeuti.

Ciò è il frutto di una crescente ricerca scientifica e clinica sull'efficacia delle psicoterapie.



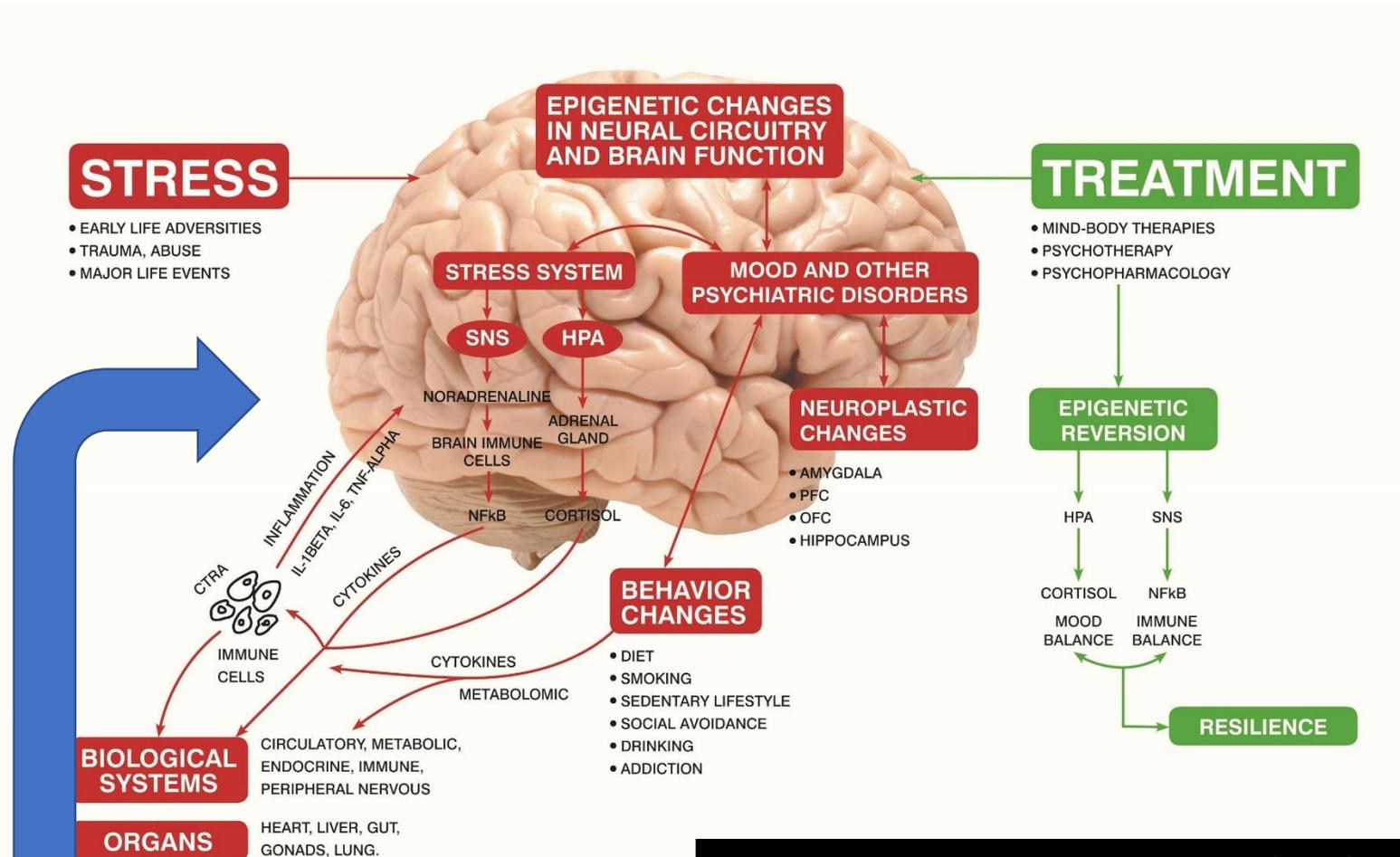
Una revisione di circa 150 studi, per lo più trial randomizzati controllati, effettuata dall'American Psychological Association (2013), dimostra che le diverse forme di psicoterapia hanno effetti significativi e duraturi per un'ampia gamma di patologie. Effetti equiparabili o superiori a quelli dei farmaci, ma con effetti collaterali minori e con una riduzione delle spese sanitarie.

American Psychological Association (2013), Recognition of psychotherapy effectiveness, *Psychotherapy* 50: 102-109

**SUPERARE IL DOPPIO RIDUZIONISMO DEL  
PARADIGMA DOMINANTE**

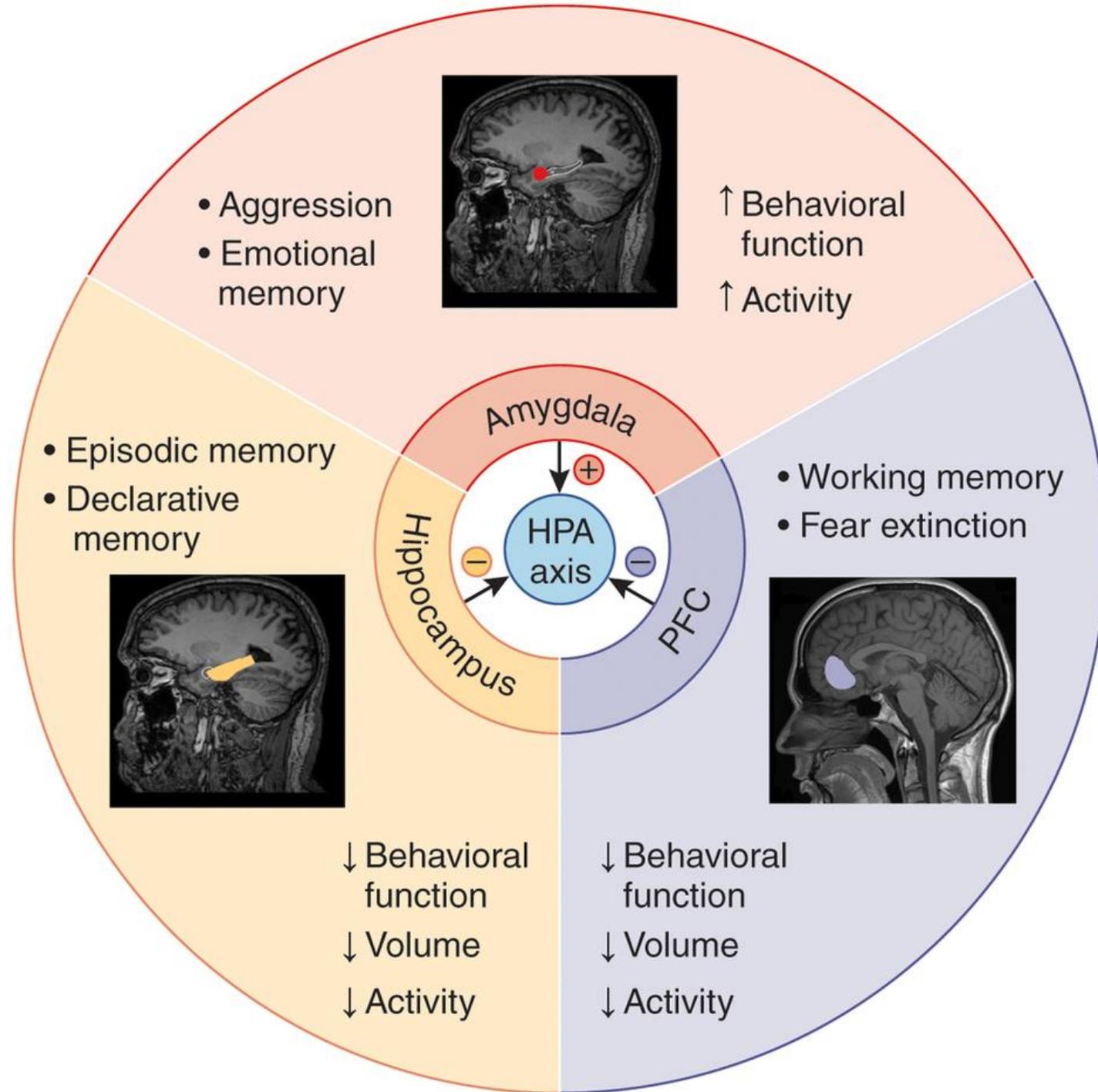
Quello di una psiche senza cervello e quello di  
un cervello senza psiche

**INCARDINARE IL SISTEMA PSICHE-CERVELLO NELL'ORGANISMO INTERO**



Bottaccioli AG, Bottaccioli F. & Minelli A. (2018) Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review, *Annals New York Academy of Sciences* published online May 15 doi: 10.1111/nyas.13728. [Epub ahead of print]

# GLI EFFETTI DELLO STRESS SUL SISTEMA PSICHE CERVELLO

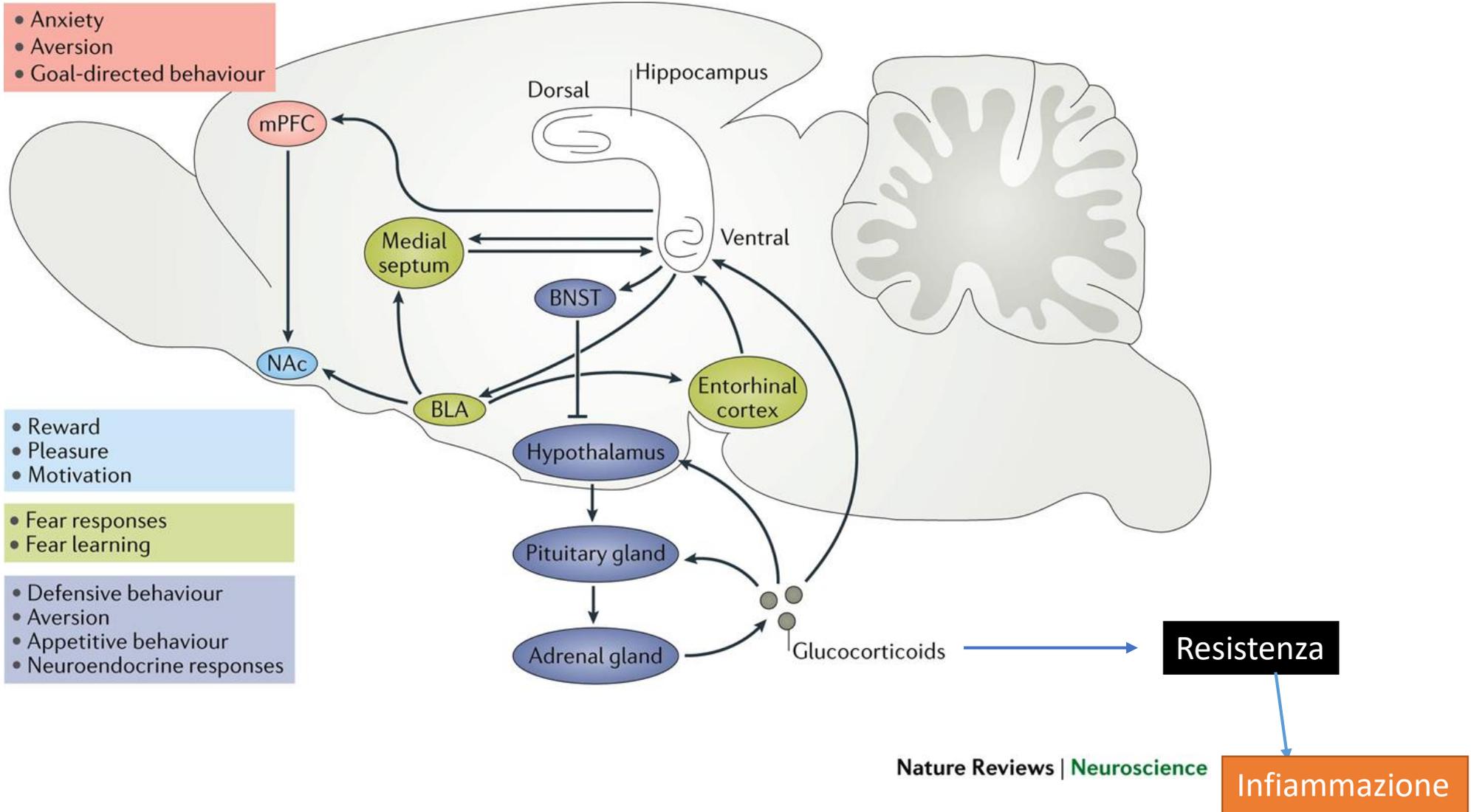


[Neighborhood matters: divergent patterns of stress-induced plasticity across the brain](#)

•Sumantra Chattarji,

*Nature Neuroscience* 18, 1364–1375 (2015) doi:10.1038/nn.4115

# L'ippocampo controlla: l'asse dello stress, le emozioni, il sistema cognitivo



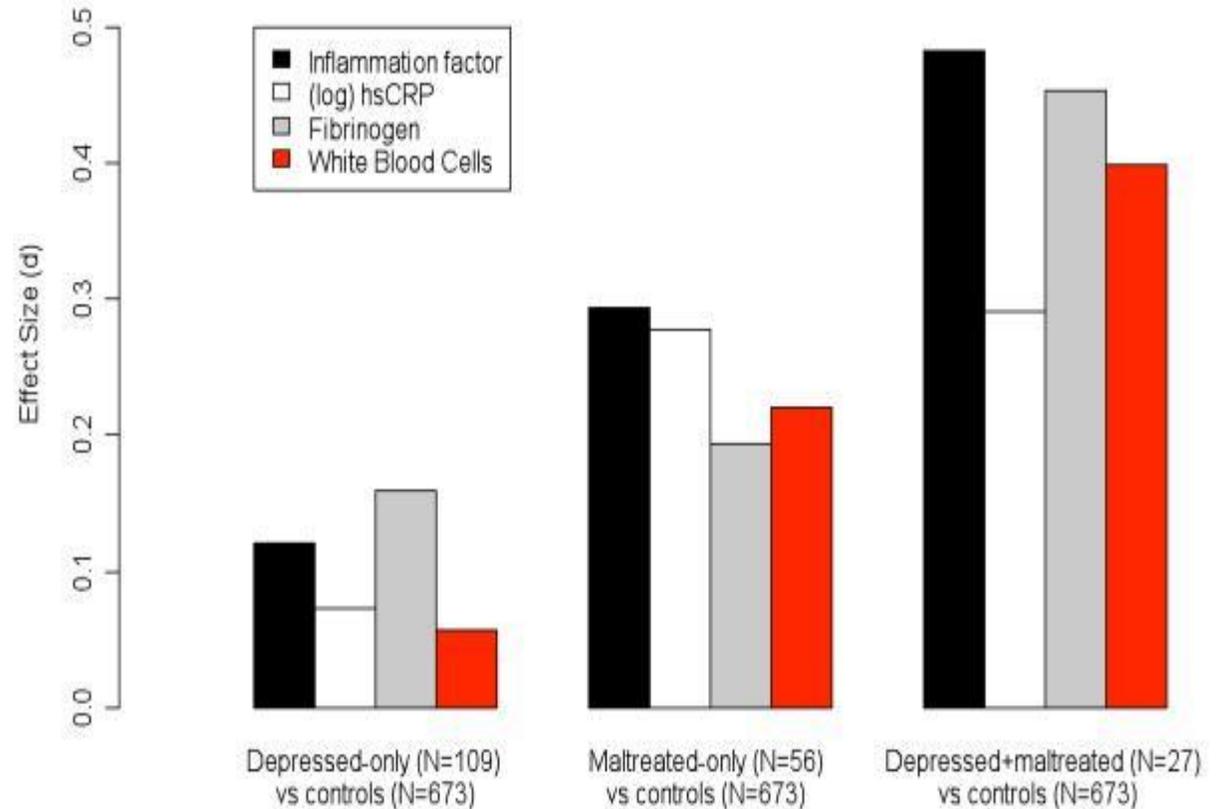
## Why are depressed patients inflamed?

### A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation

Pariante, Carmine M. (2017)

*European Neuropsychopharmacology*  
in press

- Stress cronico
- Avversità nelle prime fasi della vita
- Deficit di omega-3
- Patologie infiammatorie anche nelle prime fasi della vita

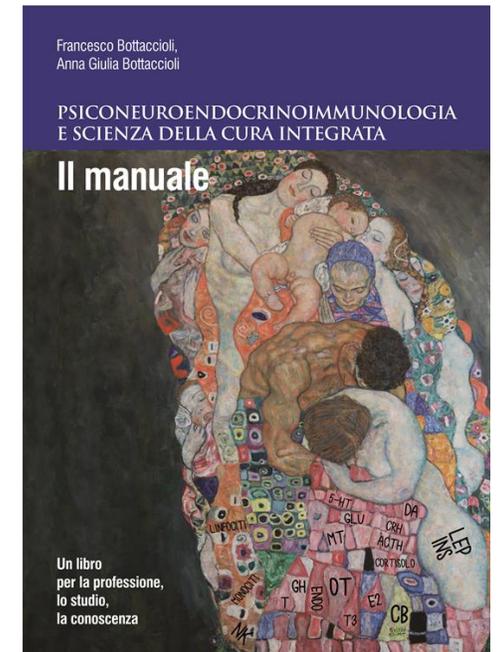
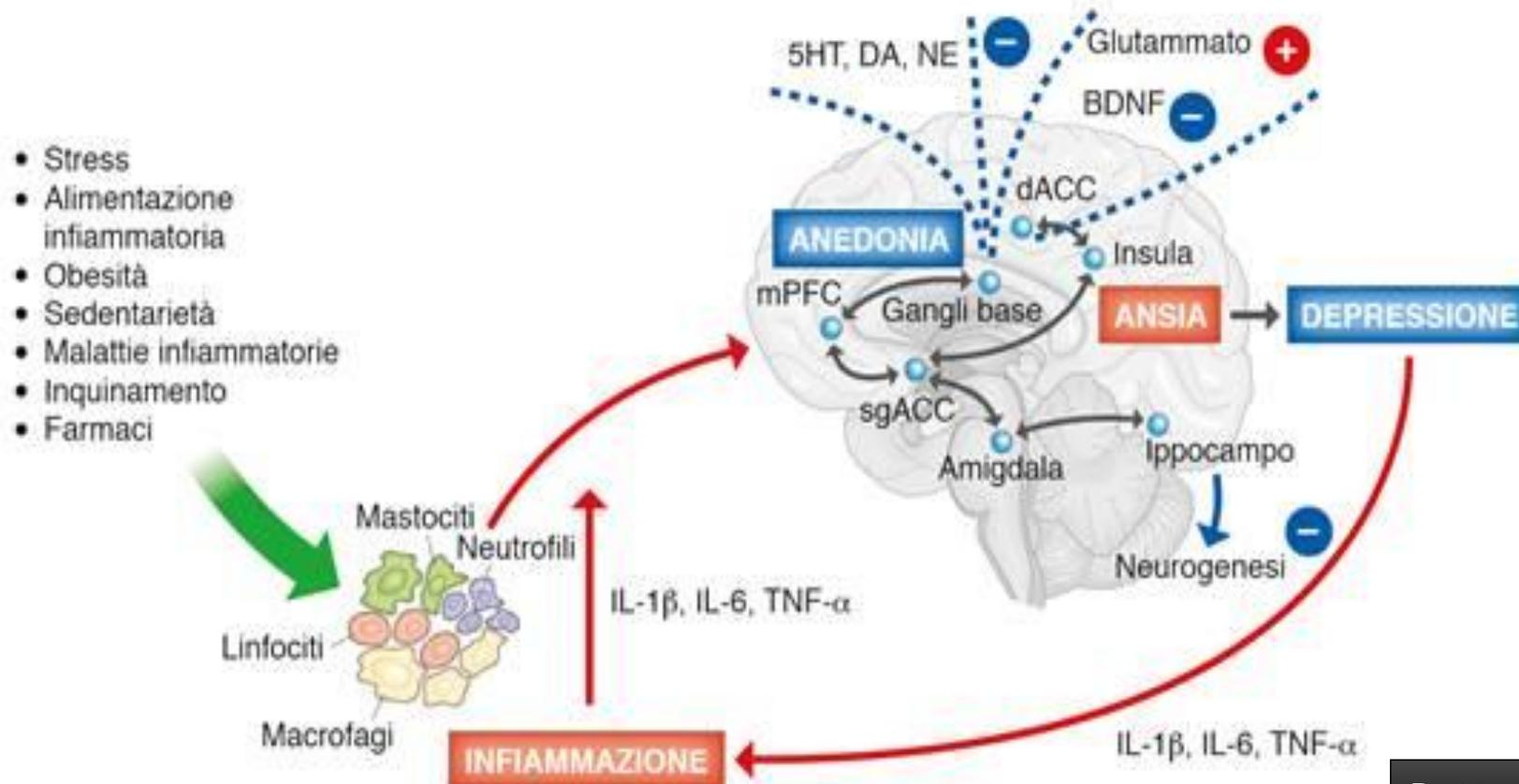


Danese, A., Moffitt, T. E., Pariante, C. M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). ELEVATED INFLAMMATION LEVELS IN DEPRESSED ADULTS WITH A HISTORY OF CHILDHOOD MALTREATMENT. *Archives of General Psychiatry*, 65(4), 409–415. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.409>

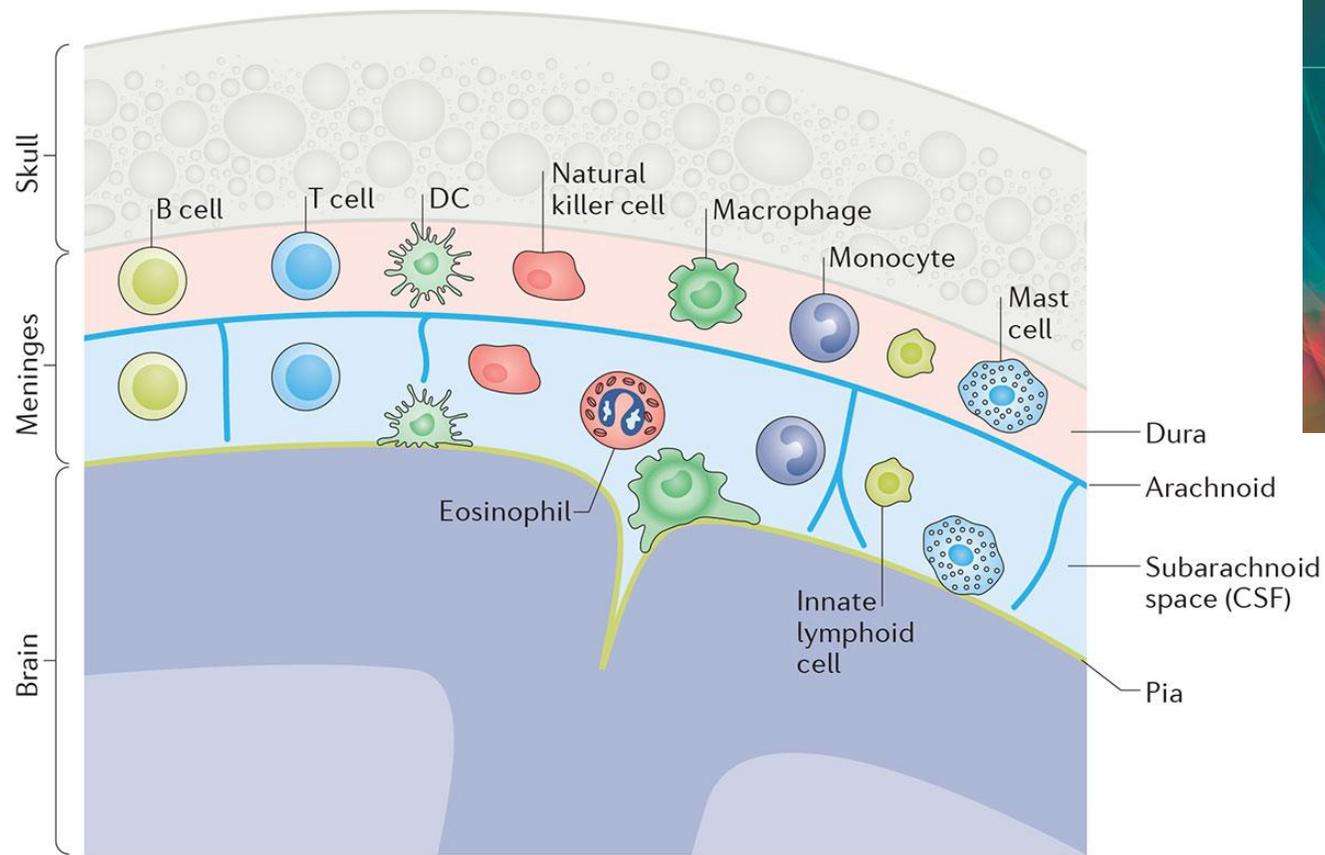
# Depressione in gravidanza e infiammazione della prole

- Studio longitudinale prospettico del King's College London (sulla diade madre-bambino).
- 103 giovani adulti controllati a 25 anni di età.
- Depressione materna in gravidanza predice PCR ↑ nei giovani a 25 anni indipendentemente dai maltrattamenti e dalla depressione presente nei giovani studiati (che invece sono associati a cortisolo mattutino alto)
- «Quindi l'esposizione fetale alla depressione materna durante la gravidanza ha effetti sul sistema immunitario che persiste fino a un quarto di secolo dopo la nascita» **Plant, Pawlby, Sharp Zunszain, Pariante 2016; *Transl Psychiatry* 6, e936**

# FISIOPATOLOGIA PSICHIATRICA SISTEMICA

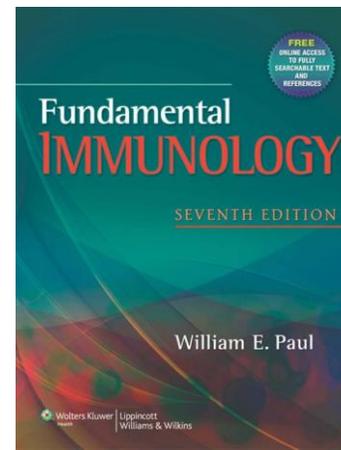


Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017)  
*Psiconeuroendocrinoimmunologia  
E Scienza della cura integrata.  
Il Manuale*, Edra, Milano



Nature Reviews | Neuroscience

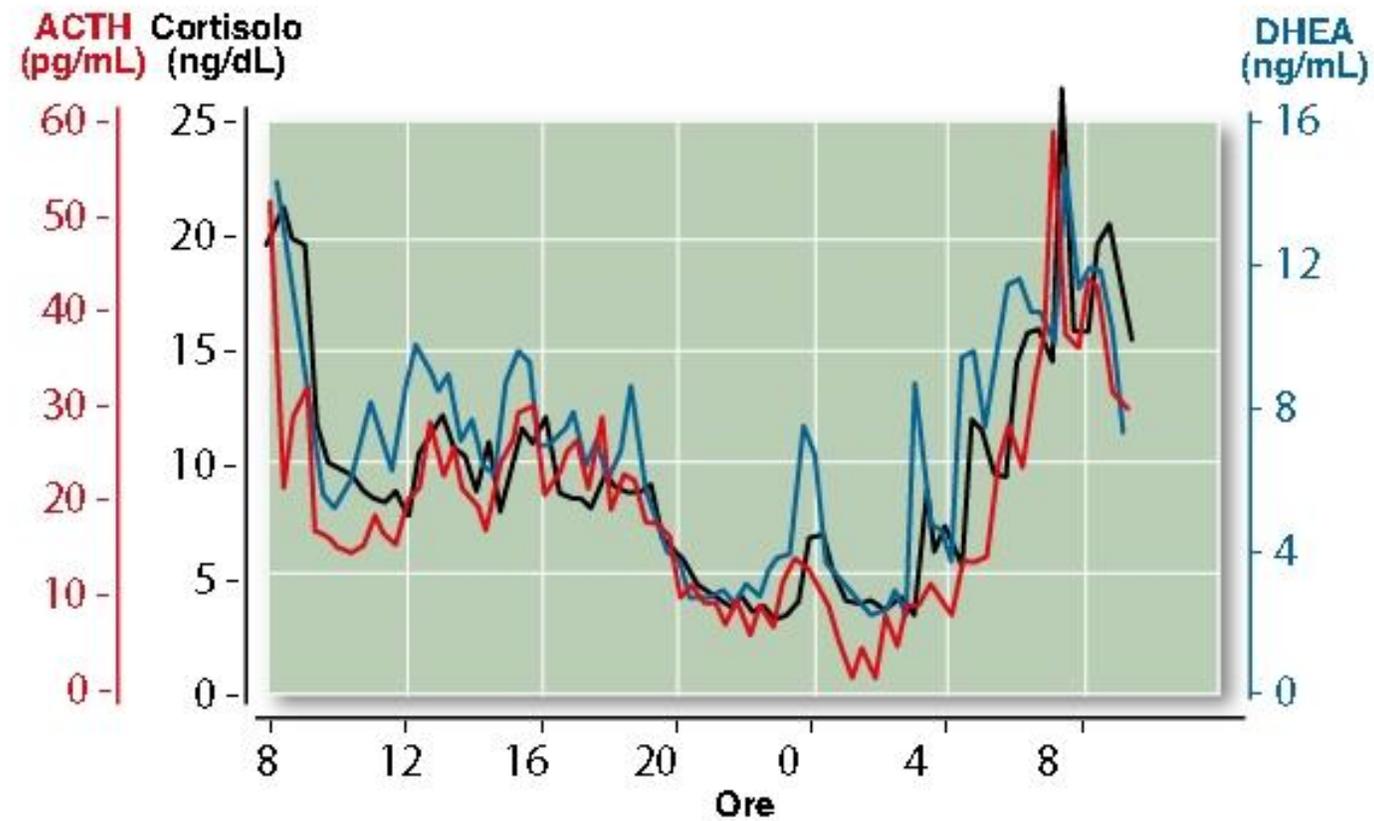
## IL SISTEMA IMMUNITARIO NEL CERVELLO



- impact of micro-ribonucleic acids, 222
  - inborn errors, 1208t, 1243–1247
  - pathways, 244–245, 244f
  - discovery of, 34–35
  - emergence of, 126
  - germinal center cycle, 267–272, 268f
  - immature, light chain rearrangement, 230–231
  - malignancies, 242–243
  - mechanism of help, 39–40
  - migration and maintenance, 233–234
  - peripheral maturation stages, 231–240, 232f
  - response to HIV, 1026, 1026f
  - self-reactive, 787–794, 788f, 789–790t, 790f
  - somatic hypermutation, 269
  - stem cells and, 216–218, 217f, 219f
  - tolerance, 787–794, 1074–1075
  - tolerance and receptor editing, 237–239, 238t
  - tumor immunity and, 1218, 1222
  - viral infections, 959–961
  - B cell vaccines, 932–933
  - Bcl-2 gene family
    - homology structures, 739
    - programmed cell death and, 735–736, 735f
  - B/F plot, affinity, 190–191, 191f
  - Bim, negative selection and autoimmunity, 772
  - Birds
    - adaptive immunity, 105–106
    - lymphoid tissues, 109–110
  - B lineage cells
    - development, transcription factors regulating, 218–222, 220f
    - gene expression and immunoglobulin rearrangement, 226, 227f
    - regulators of, 224t
  - BLINK, protein tyrosine kinase and PLC- $\gamma$ 2, 252–253
  - Blocking factors, tumor immunity and, 1222
  - Blood group antigens, 542–546, 543f
  - Blunt signal ends, 158
  - B lymphocytes
    - development, 4–5
    - mice, 215–236
    - development and biology, 215–245
    - pre-germinal center development, 261–267, 262f
    - suppression, Fc receptors and, 591
  - B lymphopoiesis, during ontogeny, 2B4 molecule, 417
  - Bone marrow
    - architecture: cellular/functional niches, 49
    - critical microenvironmental interaction, 223–226, 225f, 230f
    - developmental stages, 222–231, 223f
    - human *versus* mouse, 240–241, 240f
    - early B-cell progenitors in, 216–218, 217f, 219f
    - functions, 48–49
    - macrophages in, 451–452
    - phenotypic definition, 223, 224f
  - Bony fish
    - adaptive immunity, 103–104
    - lymphoid tissues, 107–108
  - Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT), 62
  - $\beta$ -selection, 337–338
  - Bystander suppression, 1076f
- C**
- C3
    - activation and inactivation, 855f
    - deficiency, 880
  - C4, activation and inactivation, 855f
  - Calcium, as a second messenger, 255–256
  - Calcium-nuclear factor, 311–312, 311f
  - Cancer, 1200–1234
    - antigens, 1207–1209
    - chemically induced, 1225
    - chemokines and, 707
    - dendritic cells in, 394
    - experimental, 1203–1207, 1203f
    - helper T cells in, 717
    - immune surveillance, 1223–1226, 1224t
    - immunity
      - effector mechanisms in, 1217–1220
      - factors limiting, 1220–1223
    - inflammation and, 1225–1229, 1226f
    - preventing relapse and targeting variants, 1234
    - ultraviolet light-induced, 1225
    - virally induced, 1223
    - viruses and, 963
  - Cancer-specific antigens, 1209–1211, 1209f
  - Cancer stroma, 1201–1203
  - Carbohydrate antigens, 540
  - Cardiac autoimmune diseases,

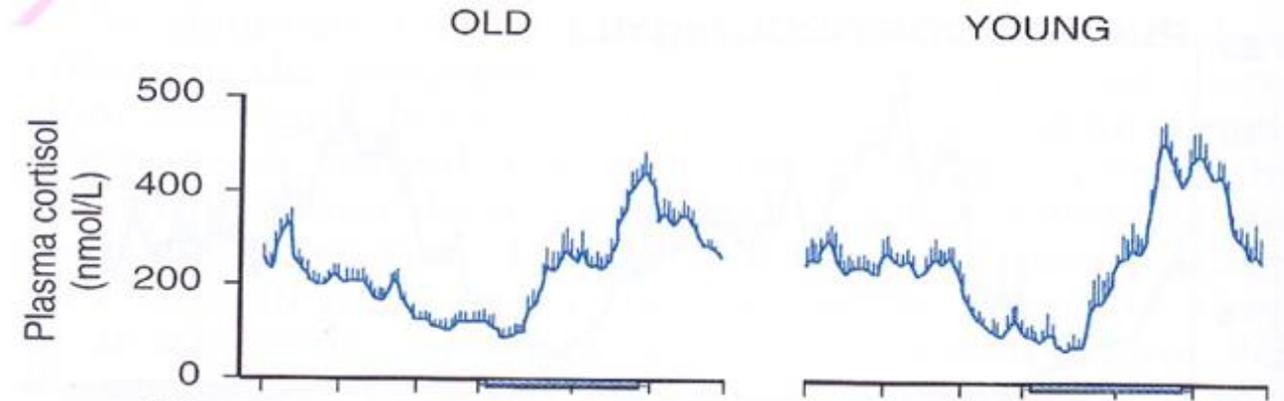
NE' BRAIN, NE' MICROGLIA

ACTH  
CORTISOLO  
DHEA  
IL RITMO

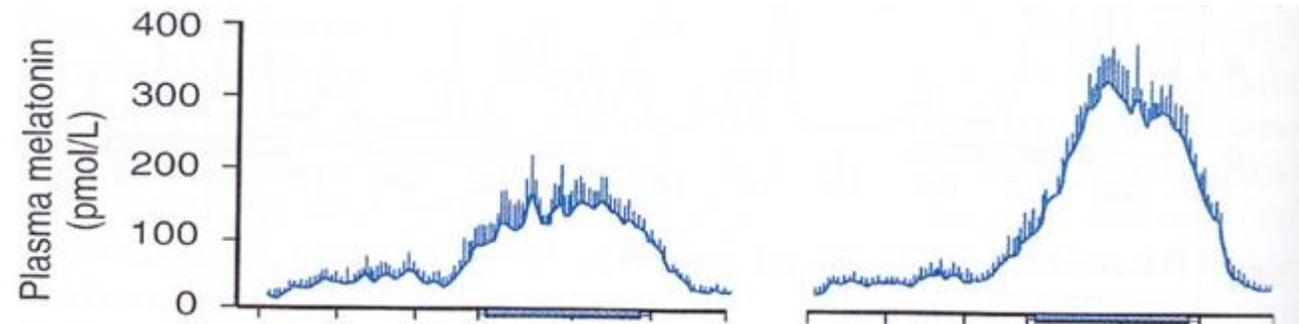


Bottaccioli, Bottaccioli 2017  
op. cit.

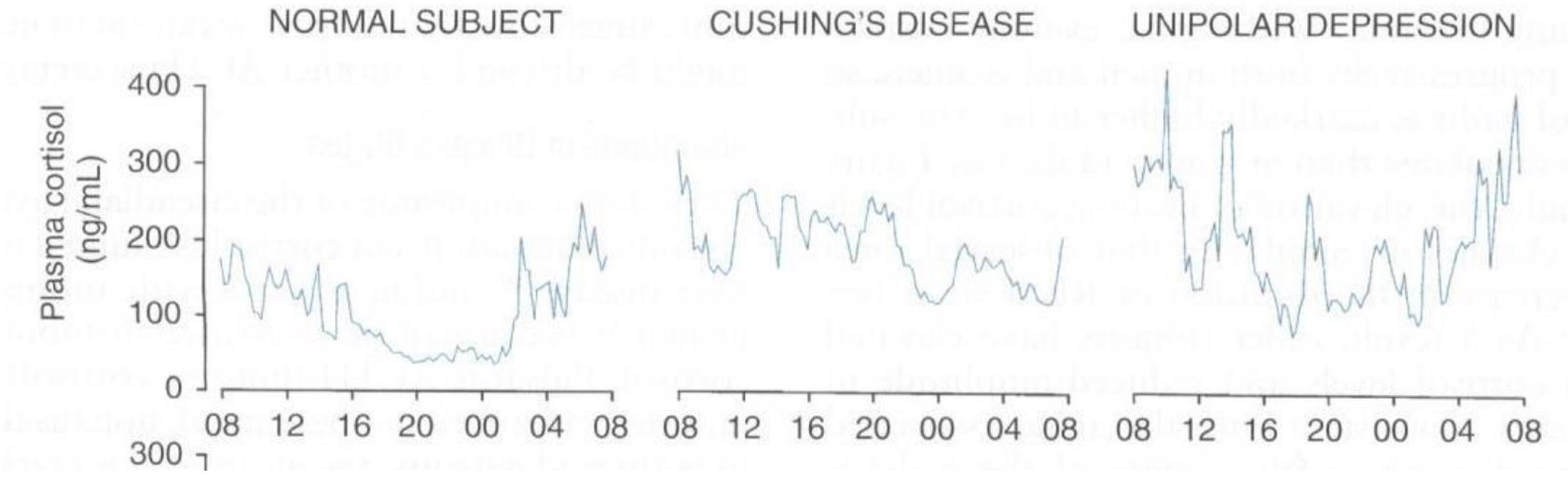
**CORTISOLO**



**MELATONINA**



LE ALTERAZIONI DEL RITMO POSSONO DIPENDERE NON SOLO DALL'ETA' MA DA NUMEROSI ALTRI FATTORI, TRA CUI SONNO, DEPRESSIONE, ATTIVITA' FISICA SERALE, CENA ABBONDANTE FUORI ORARIO, COMPUTER E LUCE BLU



Jameson, De Groot (2016) Endocrinology Adult and Pediatric, 7<sup>o</sup> ed., vol. 1, p.167 Elsevier

# CURA INTEGRATA

1. DIETA
2. ATTIVITA' FISICA
3. TECNICHE PER LA MENTE
4. TERAPIE A BASSA TOSSICITA'
5. CURA DELLO STATO GENERALE DI SALUTE
6. SOCIALITA'

Francesco Bottaccioli,  
Anna Giulia Bottaccioli

PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA  
E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA

## Il manuale

Un libro  
per la professione,  
lo studio,  
la conoscenza



# DEPRESSIONE E OMEGA-3 META-ANALISI

- Pao-Yen Lin ET AL. **A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression** BIOL PSYCHIATRY 2010;68:140–147
- **Conclusions:** The results showed lower levels of EPA, DHA, and total n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with depression, thus implying that n-3 polyunsaturated fatty acids play a role in the pathogenesis of depression. Our findings provide further support to the phospholipid hypothesis of depression and a rationale for using n-3 polyunsaturated fatty acids as an alternative treatment for depression.

# Cochrane

- Precedenti meta-analisi hanno segnalato efficacia di omega 3 nella depressione, l'ultima Cochrane (fine 2015) non trae conclusioni definitive poiché la superiorità di omega 3 sul placebo (olio d'oliva) è piccola e clinicamente poco significativa.
- Anche se la review annota che un trial omega3 vs farmaco antidepressivo dà risultati simili.
- [Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R](#) **Omega-3 fatty acids for depression in adults.** [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2015 Nov 5;11CD004692. doi: 10.1002/14651858.CD004692.pub4.

# PIU' EFFICACE IN DEPRESSIONE CON MARKER INFIAMMATORI

- Rapaport, M. H., (2016). Inflammation as a Predictive Biomarker for Response to Omega-3 Fatty Acids in Major Depressive Disorder: A Proof of Concept Study. *Molecular Psychiatry*, 21(1), 71–79.  
<http://doi.org/10.1038/mp.2015.22>

# PREDIMED

- PREDIMED (Prevenzione con la Dieta Mediterranea). Questo grande studio multicentrico, che ha coinvolto più di 200 ricercatori e quasi 8.000 persone in Spagna, è il primo studio randomizzato controllato, che ha seguito nel tempo (follow up di quasi 5 anni) tre gruppi:
  - 1. a dieta mediterranea con supplemento di olio extra vergine di oliva;
  - 2. a dieta mediterranea con supplemento di mandorle e nocciole
  - 3. a cui è stata raccomandata una dieta a basso contenuto di grassi saturi.

- Lo studio ha dimostrato, in pubblicazioni separate:
- The NICE guidelines [46] recommend regular physical activity programs, 3 times/week, 45-60 minutes over 12 weeks for people with persistent subthreshold depressive symptoms or mild-moderate depression. riduzione dell'incidenza delle malattie cardiovascolari paragonabile alle statine [Estruch R, et al \(2013\) \*N Engl J Med\* 386:1279-90](#)
- della depressione, in particolare in diabetici [Sánchez-Villegas A et al \(2013\) \*BMC Med.\* 11:208.](#)
- del cancro al seno Toledo E et al. (2015) *JAMA Intern Med* 175(11):1752-1760.
- e un miglioramento della performance cognitiva di persone **anziane** Cinta Valls-Pedret et al. (2015) *JAMA Intern Med.* 175(7):1094-1103

[Clin Pract Epidemiol Ment Health](#). 2018 Feb 21;14:6-10. doi: 10.2174/1745017901814010006. eCollection 2018.

## **Physical Activity, Exercise and Sport Programs as Effective Therapeutic Tools in Psychosocial Rehabilitation.**

[Sancassiani F](#)<sup>1</sup>, [Machado S](#)<sup>2,3</sup>, [Prete A](#)<sup>1,4</sup>.

People with severe psychosocial disabilities have a 20-years shorter lifespan due to chronic somatic comorbidities and the long-term consequences of the side-effects of antipsychotic drugs. They often are sedentary and show lower levels of physical activity, factors which can contribute to their shorter lifespan, because of the greater cardiovascular risk. **An increasing amount of evidence, including clinical trials, pointed out that sport, physical activity and structured exercise programs improve physical and psychological wellbeing of people with psychosocial disabilities, playing also an important role against their social isolation and self-stigma. The NICE and APA guidelines include exercise and physical activity for the management of depressive symptoms. Safe and effective programs require multidisciplinary teams** that should always include mental health professionals....

National Institute for Health and Clinical Excellence  
Depression. The treatment and management of depression  
in adults (updated edition).

Available

from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> .2016

The NICE guidelines recommend regular  
physical activity programs, 3 times/week, 45-60  
minutes over 12 weeks for people with  
persistent subthreshold depressive symptoms or  
mild-moderate depression.

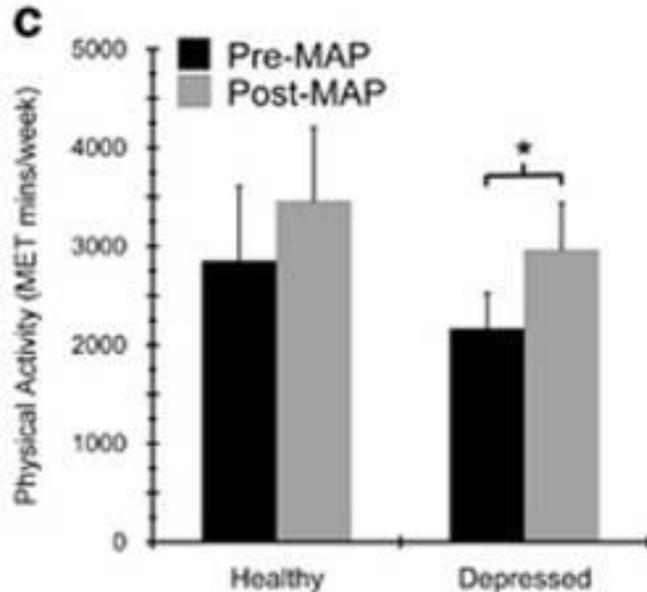
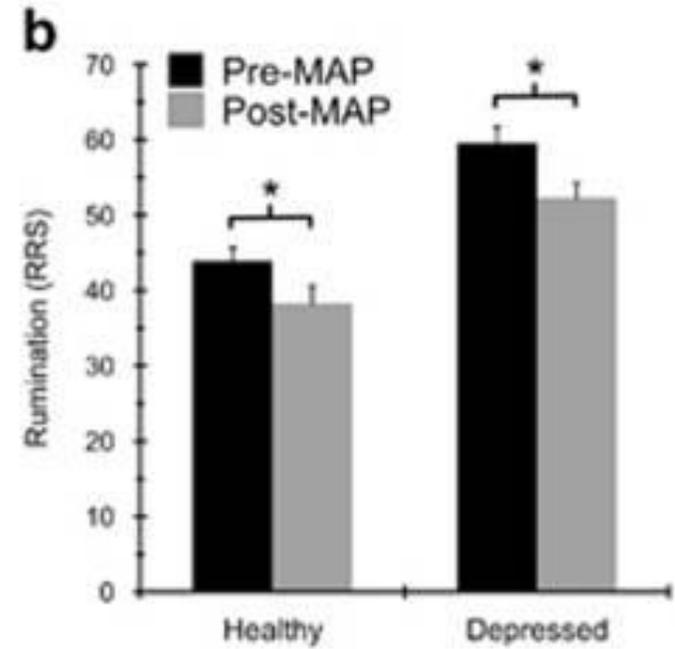
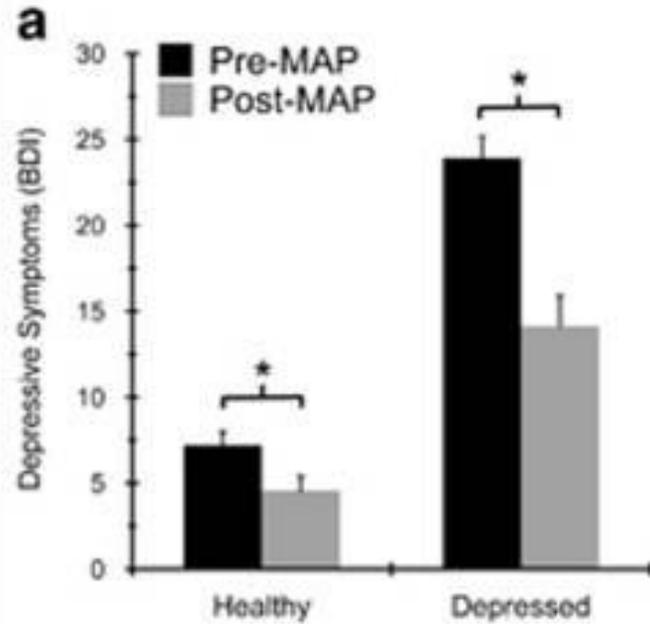
**MENTAL AND PHYSICAL**  
**map**  
**TRAINING™**

**Mental Training:**

- 20-min sitting meditation
- 10-min walking meditation

**Physical Training:**

- 30-min aerobic exercise (moderate intensity)



## Meditazione e attività fisica combinate insieme

Alderman, B. L., Olson, R. L., Brush, C. J., & Shors, T. J. (2016). MAP training: combining meditation and aerobic exercise reduces depression and rumination while enhancing synchronized brain activity. *Translational Psychiatry*, 6(2), e726–. <http://doi.org/10.1038/tp.2015.225>



MEDITAZIONE  
E INFIAMMAZIONE



Università di Torino



[Bower JE, Irwin MR](#)

**Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review.** [Brain Behav Immun.](#) 2016 Jan;51:1-11

Qi Gong, Tai Chi Chuan e altre forme meditative 26 RCT analizzati

Consistent findings were seen for genomic markers, with trials showing decreased expression of inflammation-related genes and reduced signaling through the proinflammatory transcription factor NF- $\kappa$ B.

**Buric I, et al (2017) What Is the Molecular Signature of Mind–Body Interventions? A Systematic Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices. *Front. Immunol.* 8:670. doi: 10.3389/fimmu.2017.00670**

## **CONCLUSION**

**The results of 18 studies that used gene expression analysis in research on meditation and related MBIs have overall found downregulation of NF-κB-targeted genes, which can be understood as the reversal of the molecular signature of the effects of chronic stress.**

Meccanismi  
molecolari

**Madhuri Tolahunase, Rajesh Sagar, and Rima Dad (2017) Impact of Yoga and Meditation on Cellular Aging in Apparently Healthy Individuals: A Prospective, Open-Label Single-Arm Exploratory Study**

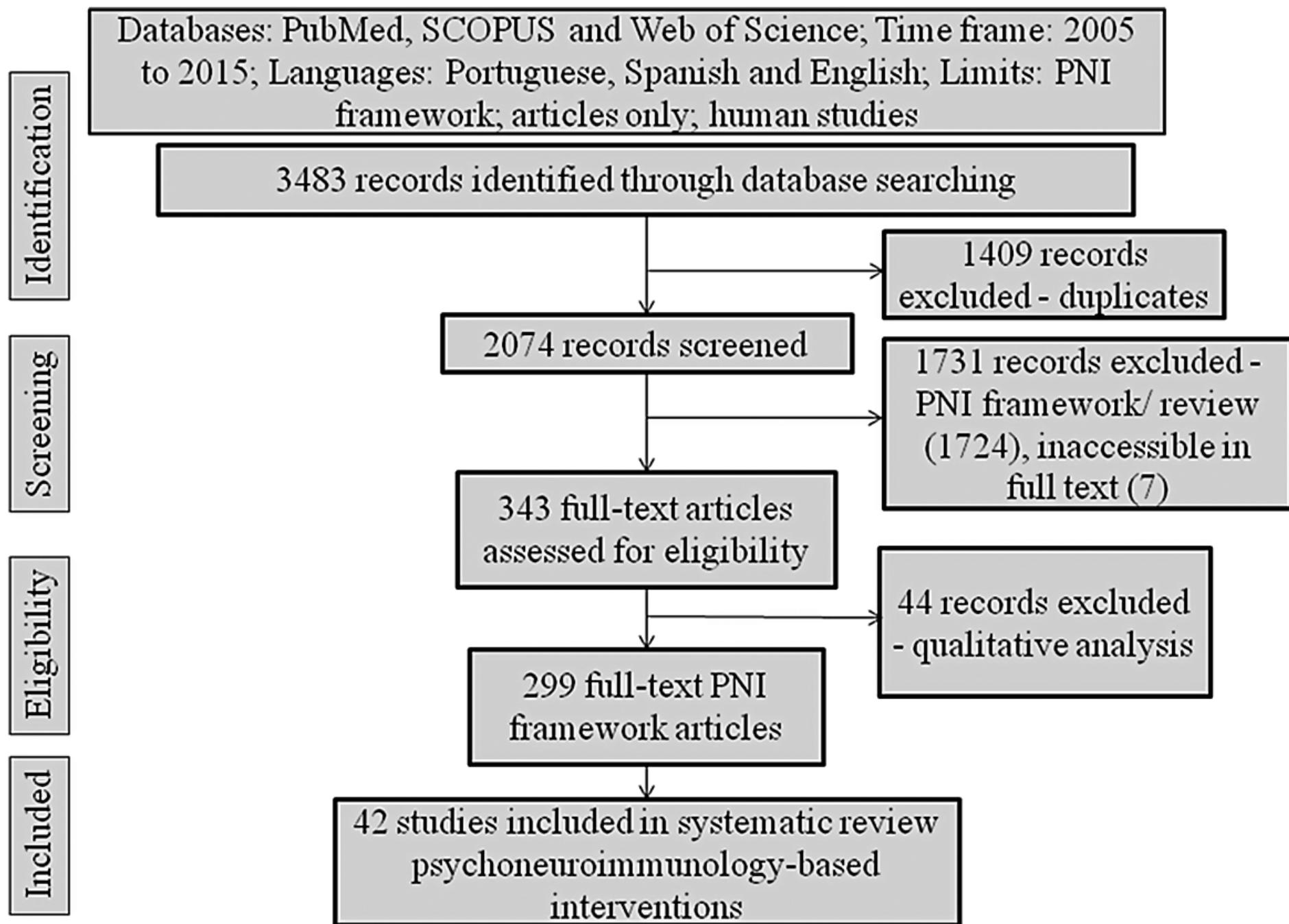
*Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2017, Article ID 7928981, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7928981>

TABLE 3: Change in outcomes in apparently healthy sedentary subjects participating in a Yoga- and Meditation-based lifestyle intervention ( $n = 94$ ).

Characteristics	Baseline	12 wks	Change from baseline to 12 wks (diff. 95% C.I.)	Effect size*	$p$ value
Primary endpoints: cardinal biomarkers of cellular aging					
<i>Oxidative stress</i>					
ROS (RLU/min/ $10^4$ neutrophils)	1215.069 $\pm$ 88	1020.81 $\pm$ 79	194.3 (164, 224.5)	0.7	<0.0001
TAC (mmol Trolox equiv/L)	5.94 $\pm$ 1.52	7.4 $\pm$ 2.1	-1.16 (-1.9, -0.41)	0.4	<0.001
<i>DNA damage</i>					
8OH2dG (pg/mL)	1026.23 $\pm$ 630	790.98 $\pm$ 400	235.3 (72.73, 397.8)	0.22	<0.01
<i>Telomere attrition</i>					
Telomerase activity (IU/cell)	1.89 $\pm$ 1.42	2.94 $\pm$ 2.2	-1.05 (-1.68, -0.41)	0.3	<0.001
Telomere length (IU/cell)	2.36 $\pm$ 1.6	2.44 $\pm$ 1.4	-0.08 (-0.61, 0.45)	0.02	0.069
Secondary endpoints: biomarkers associated with cellular aging					
Cortisol (ng/mL)	118.83 $\pm$ 50.50	96.32 $\pm$ 38.6	22.51 (7.6, 37.42)	0.3	<0.01
Interleukin (IL6) (pg/mL)	3.16 $\pm$ 2.42	1.94 $\pm$ 2.3	1.22 (0.47, 1.97)	0.3	<0.001
$\beta$ -Endorphins (ng/mL)	6.2 $\pm$ 3.5	8.2 $\pm$ 4.2	-2 (-3.22, -0.77)	0.3	<0.001
BDNF (ng/mL)	19.7 $\pm$ 6.75	37.1 $\pm$ 5.6	-17.4 (-19.48, -15.32)	0.7	<0.0001
Sirtuin (ng/mL)	26.69 $\pm$ 10.42	40.64 $\pm$ 11.6	-13.95 (-23.41, -4.49)	0.5	<0.01
BMI ( $kg/m^2$ )	26.30 $\pm$ 3.40	23.64 $\pm$ 3.55	2.66 (0.56, 3.12)	0.4	<0.01

\*Effect size was calculated by dividing change by standard deviation at baseline of the specific outcome and interpreted using Cohen's  $d$  (small effect: 0.2 to 0.3, medium effect: 0.5, and large effect: 0.8).

Lucam J. Moraes, Márcia B. Miranda,  
Liliany F. Loures, Alessandra G. Mainieri  
& Cláudia Helena C. Mármora (2018)  
A systematic review of  
psychoneuroimmunology-based  
interventions, *Psychology, Health &  
Medicine*, 23:6, 635-652



# Types of interventions

## **Psychological 13**

Psychotherapy and counseling

## **Physical 17**

Physical exercises 10

Yoga 4

Tai chi 3

## **Psychosocial 19**

Meditation 2

Mindfulness 5

Relaxation 5

Acupuncture 2

Religious/spiritual practices 3

Guided imagery 2

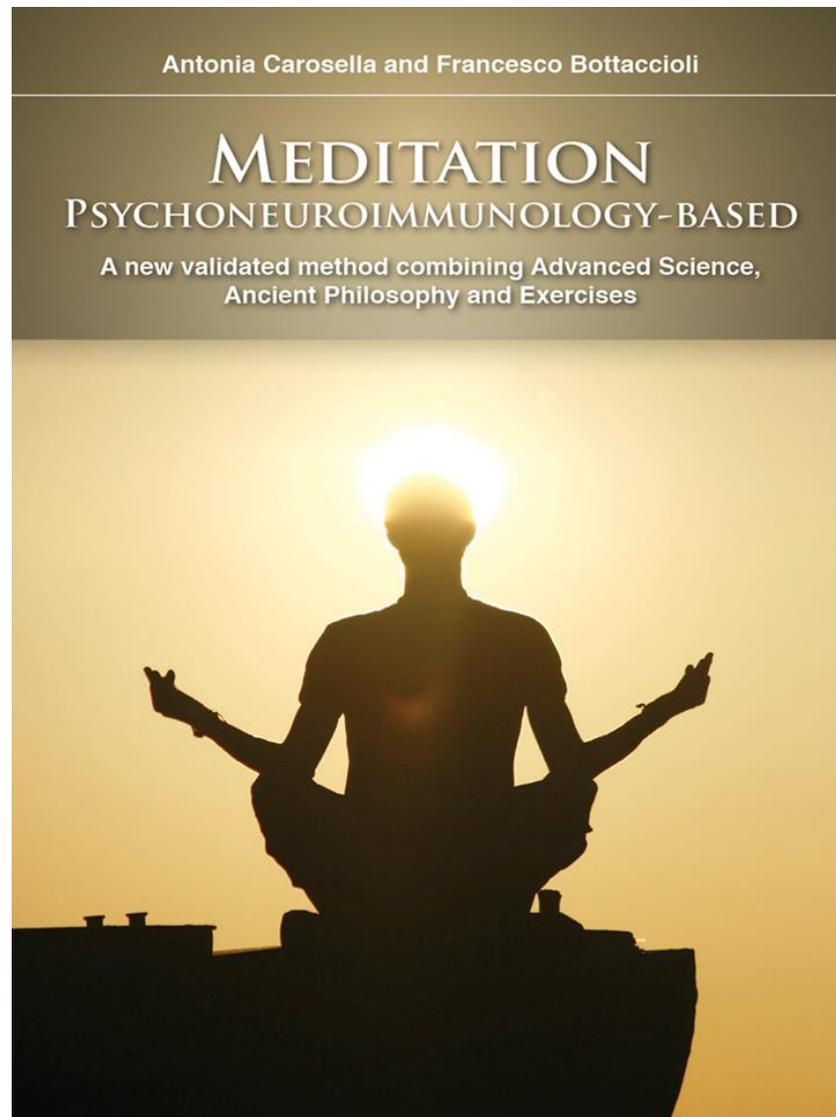
## **Psychotropic drugs 4**

Pharmacotherapy 2

Medical procedure 2



# TESTI DI RIFERIMENTO



---

ORIGINAL RESEARCH

---

BRIEF TRAINING OF PSYCHONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGY-BASED  
MEDITATION (PNEIMED) REDUCES STRESS SYMPTOM RATINGS AND  
IMPROVES CONTROL ON SALIVARY CORTISOL SECRETION UNDER BASAL AND  
STIMULATED CONDITIONS

Francesco Bottaccioli, DPhil,<sup>1,2,3</sup> Antonia Carosella, MEd,<sup>1</sup> Raffaella Cardone, PSY,<sup>1</sup> Monica Mambelli, PSY,<sup>1</sup>  
Marisa Cemin, PSY,<sup>4</sup> Marcello M. D'Errico, MD,<sup>5</sup> Elisa Ponzio, PhD,<sup>5</sup> Anna Giulia Bottaccioli, MD,<sup>1</sup>  
and Andrea Minelli, MD, PhD<sup>1,6,#</sup>

---

# IL CAMPIONE DELLO STUDIO

- TOTALE: 125  
(31 M, 94 F)
- ETÀ MEDIA : 47 anni
- STATUS SOCIO-ECONOMICO:  
medio-alto (diploma/laurea)
- PROFESSIONE

Psicologi Psicoterapeuti	35%
Medici	15%
Infermieri	10%
Fisioterapisti, Osteopati	10%
Farmacisti	3%
Naturopati	5%
Sociologi, Ass. Sociali	5%
Insegnanti	5%
Impiegati	2%
Studenti	2%
Altro	5%

# GLI STRUMENTI DI INDAGINE UTILIZZATI

- Per valutare le modificazioni sullo stato psicologico dei partecipanti abbiamo utilizzato il **Symptom Rating Test (SRT)**
- Per valutare le modificazioni dell'asse neuroendocrino dello stress abbiamo usato la misurazione del **Cortisolo salivare** tramite kit immunoenzimatico.

Applicato a tutto il campione (125)

Applicato ad un sottogruppo composto da 32 persone

# Symptom Rating Test (S.R.T)

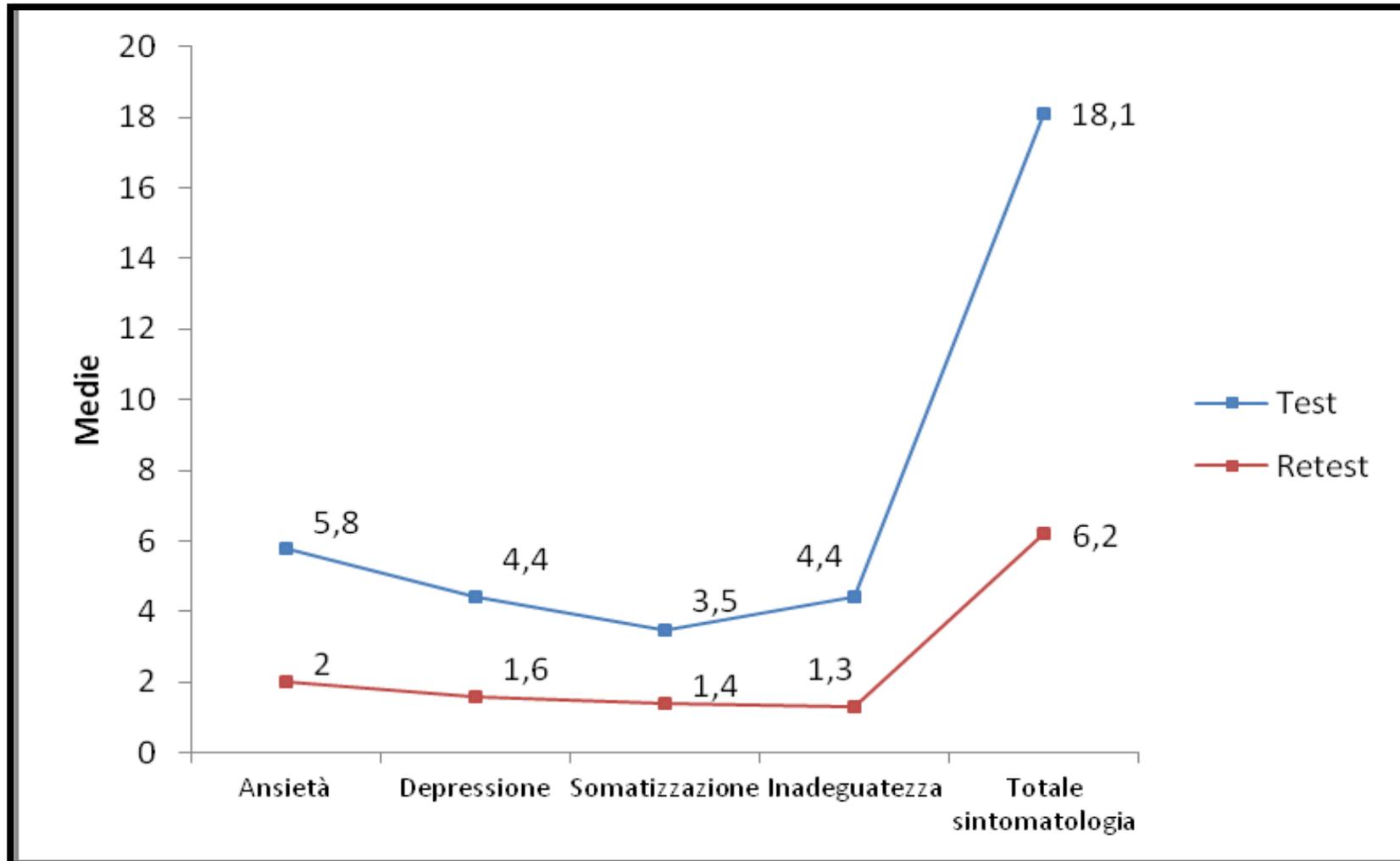
- Il test considera gli aspetti di **Stato** della personalità (quindi variabili) e non quelli di **Tratto** (più stabili). Il Test S.R.T. contiene quattro scale:
  - 1.ansietà,
  - 2.depressione,
  - 3.somatizzazione,
  - 4.inadeguatezza.
- Il test è stato somministrato a inizio corso e il re/test alla fine dello stesso.
- Il Symptom Rating Test (S.R.T.) ha un punteggio totale e quattro punteggi parziali relativi alle sottoscale.

# CORTISOLO SALIVARE

## basale e sotto stress ad inizio e a fine corso

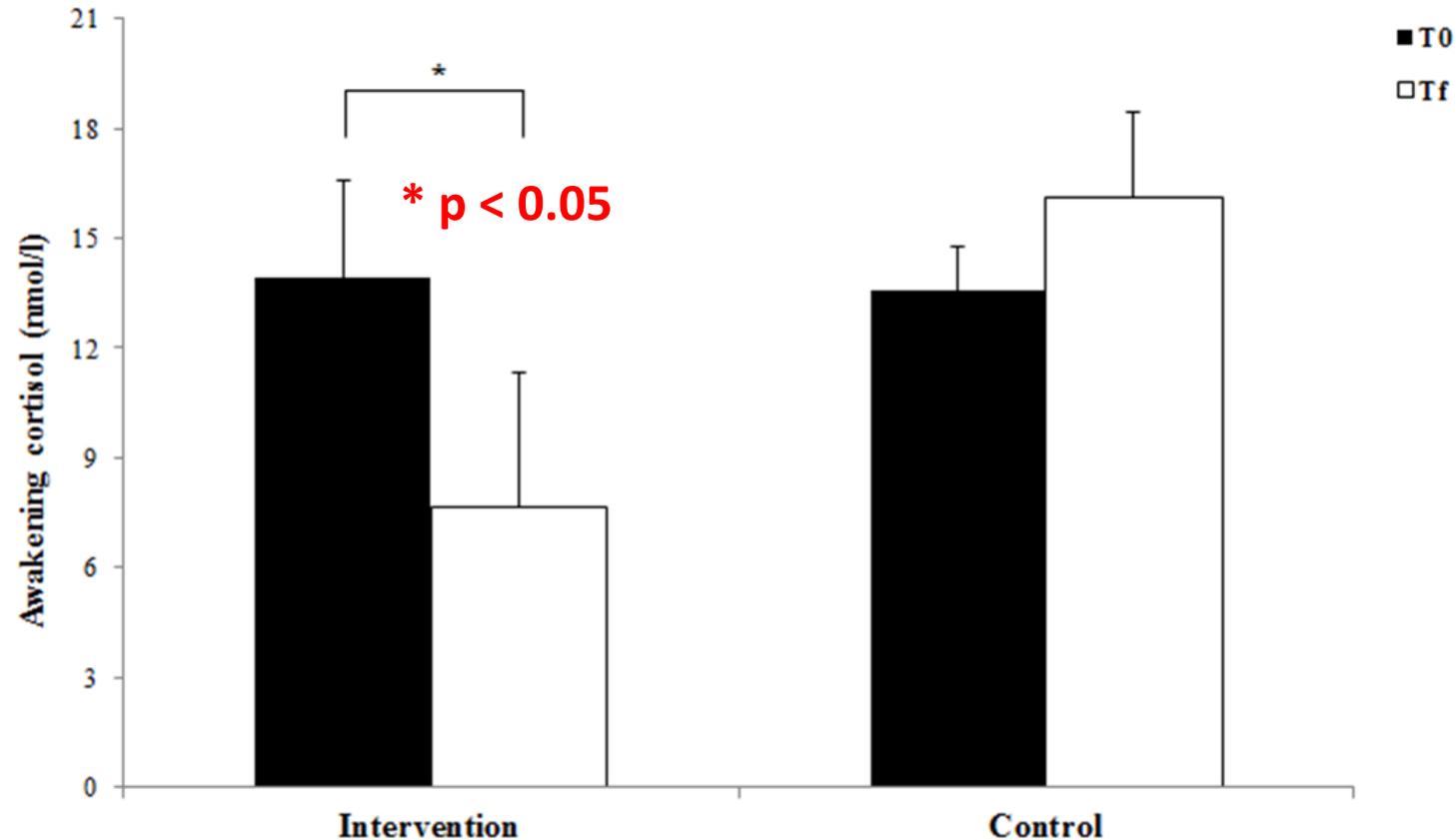
- È stato indagato il livello di secrezione basale di cortisolo al risveglio (alle 8.00) mediante prelievo di liquido salivare;
- È stata valutata la risposta acuta del cortisolo allo stress
- Sotto stress è stato somministrato il test **Matrici Progressive di Raven**, che esamina le abilità mentali. Il test richiede di analizzare, costruire e integrare tra loro una serie di concetti di logica.

# SRT: MEDIE TEST/RE-TEST



Bottaccioli F., Carosella A., Cardone R., Cemin M., Mambelli M., Ponzio E.,  
Bottaccioli AG., Minelli A.

# PICCO MATTUTINO DI CORTISOLO CON GRUPPO DI CONTROLLO



(Intervention group  $13.92 \pm 2.64$ ; Control group  $7.66 \pm 1.21$  nmol/l at T0 and Tf, respectively; paired t-test,  $p = 0.0036$ ).

# CORTISOLO SOTTO STIMOLAZIONE CON GRUPPO DI CONTROLLO

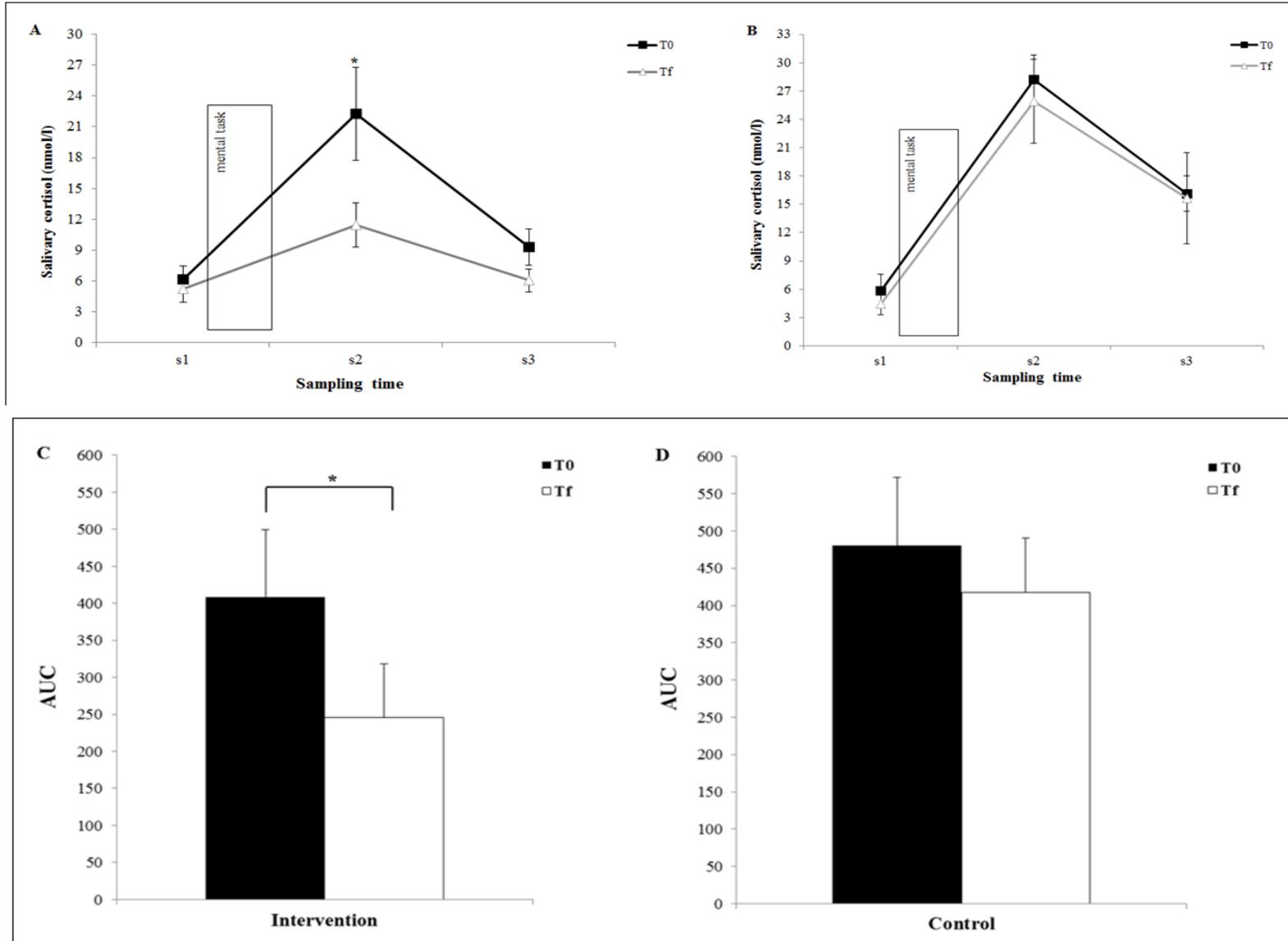


Figure A, B: stress-induced cortisol (1, baseline; s2, peak; s3, recovery). Figure C, D quantita' totale di cortisolo

# CORTISOLO SOTTO STIMOLAZIONE

## VARIABILITÀ TRA GRUPPO HR E GRUPPO LR

	<b>T0</b>			<b>Tf</b>		
	<b>LR</b>	<b>HR</b>	<b>p</b>	<b>LR</b>	<b>HR</b>	<b>p</b>
<b>baseline (s1)</b>	2.24 (± 0.68)	6.18 (± 1.28)	.01	2.79 (± 1.02)	5.22 (± 1.30)	n.s.
<b>peak (s2)</b>	3.55 (± 0.88)	20.22 (± 4.52)	.0001	7.91 (± 3.14)	11.46 (± 2.15)	n.s.
<b>recovery (s3)</b>	1.65 (± 0.32)	9.32 (± 1.76)	.002	3.81 (± 1.21)	6.05 (± 1.10)	n.s.
<b>AUC</b>	110.12 (± 27.31)	558.6 (± 102.64)	.0002	224.37 (± 79.36)	341.56 (± 60.56)	n.s.

Note that all indices exhibit significant between-groups differences at T0 ( $p < .05$ ), and that these differences are abolished at Tf.

# 40 SOGGETTI SENZA ESPERIENZA MEDITATIVA DISTRIBUITI RANDOM

## GRUPPO SPERIMENTALE 20 soggetti.

- 8 maschi, 12 femmine;
- età media  $\pm$  deviazione standard:  $25,2 \pm 4,07$

## GRUPPO CONTROLLO 20 soggetti.

- 6 maschi, 14 femmine;
- età media  $\pm$  deviazione standard:  $24 \pm 2,7$

Nel reclutamento, in via preliminare, per controllare la presenza di disturbi dell'umore, d'ansia e del sonno, i partecipanti hanno compilato

- ✓ Beck Depression Inventory-II,
  - ✓ State-Trait Anxiety Inventory
  - ✓ Pittsburgh Sleep Quality Index
- Con risultati equiparabili

# Studio RC: metodi

## Gruppo sperimentale



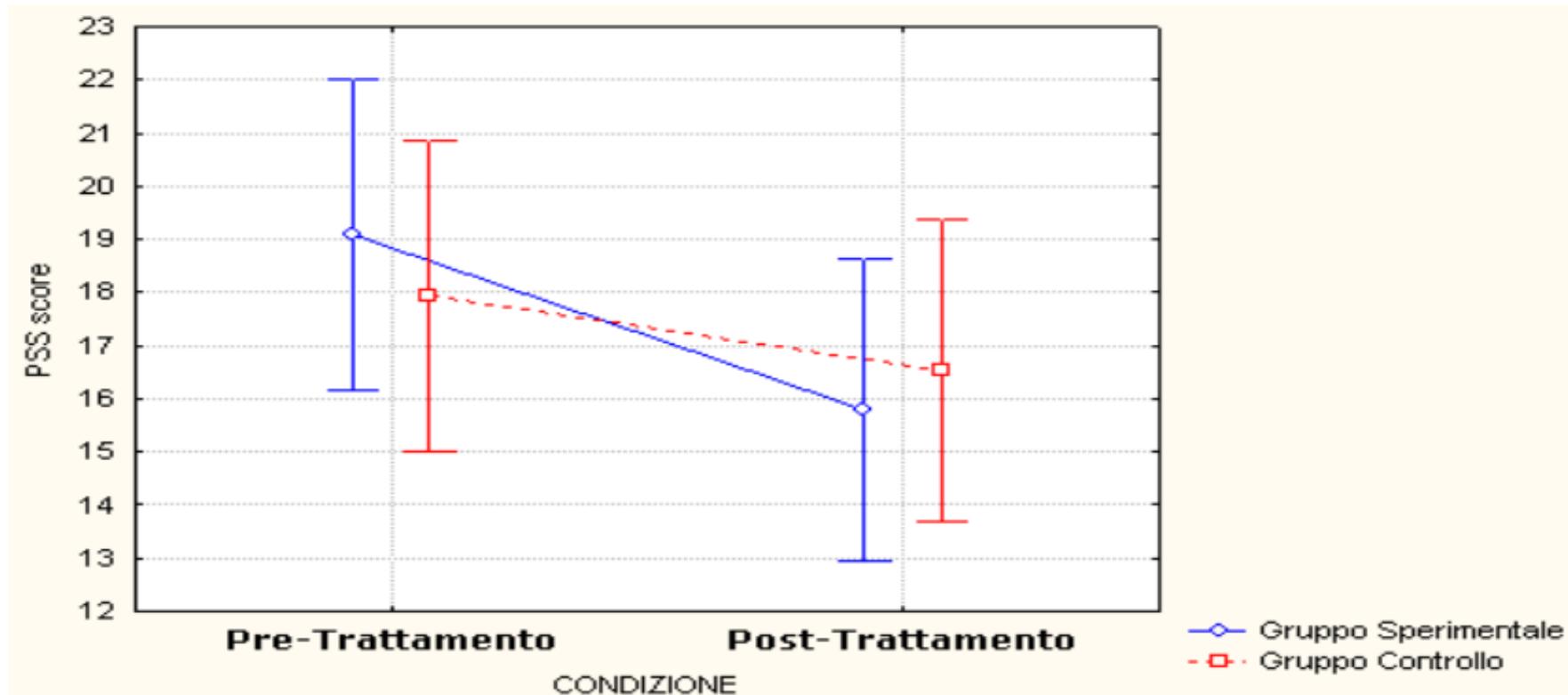
## Gruppo di controllo



## PRE-TRATTAMENTO E POST-TRATTAMENTO NEI DUE GRUPPI

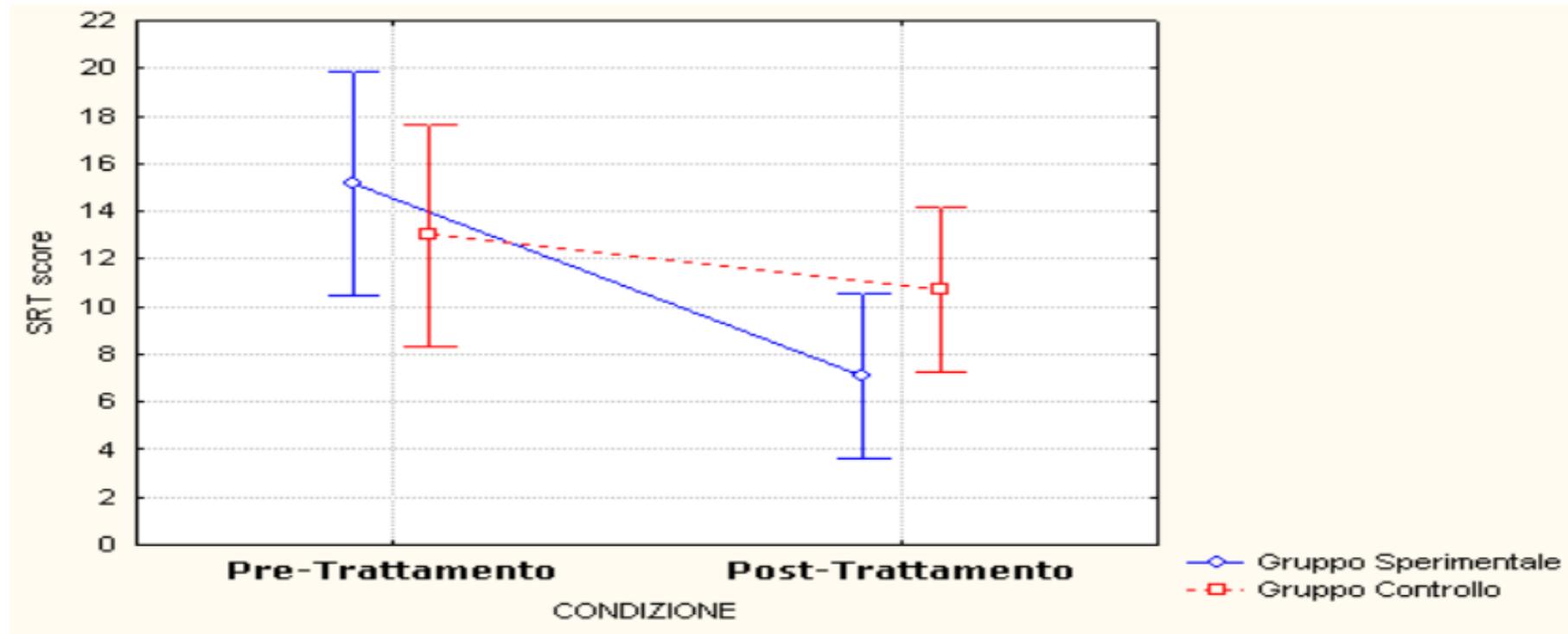
- **Batteria test cognitivi.** Posner, Continuous, 2-back verbale, Stroop numerico
- **Batteria test di valutazione di stress e umore.** Perceived Stress Scale, Symptom Rating Test
- **Cortisolo salivare basale** (7,30-8,30 del mattino)
- **Elicitazione dello stress** tramite Subtraction Stress Task (SST)

# RISULTATI/ STRESS PERCEPITO



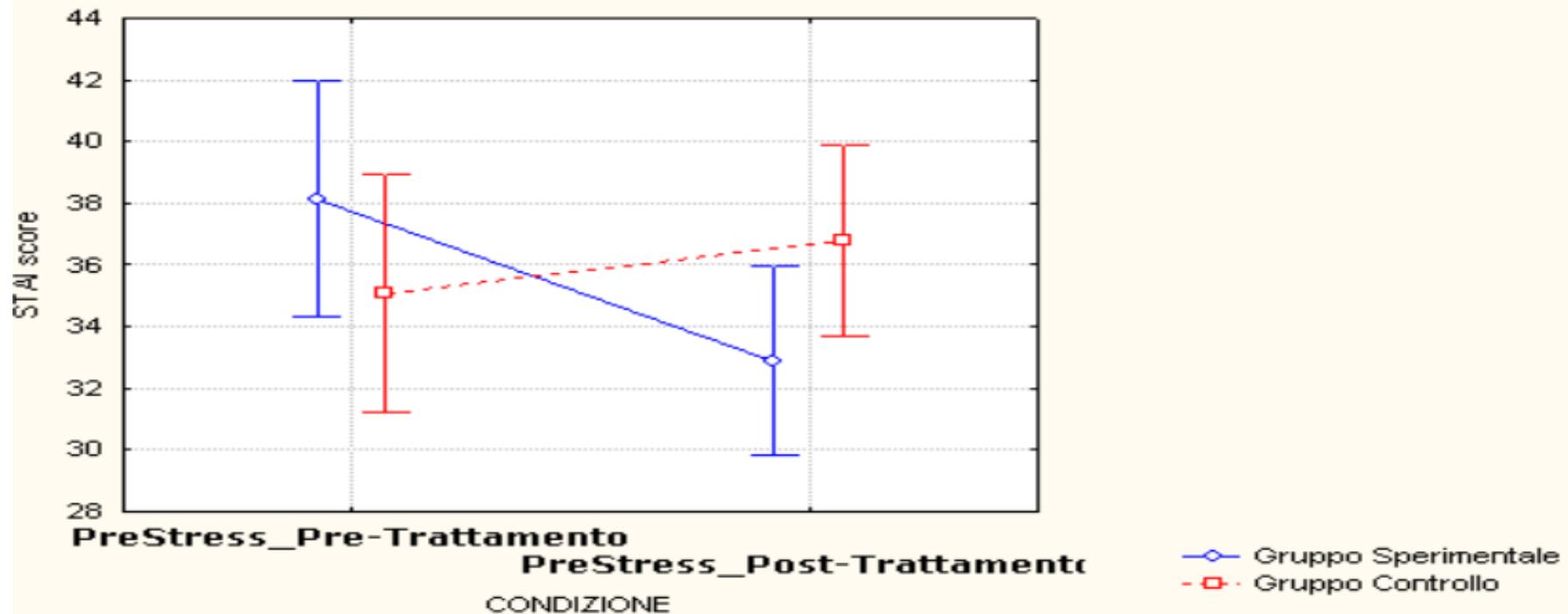
L'analisi della varianza (ANOVA) dello Stress percepito mostra che l'interazione Condizione x Gruppo è risultata significativa ( $F_{1,38} = 4.68$ ,  $p=0.03$ ). Analisi post hoc hanno evidenziato che il gruppo sperimentale mostra nella condizione post-trattamento punteggi più bassi ( $p=0.000005$ ) rispetto alla condizione pre-trattamento.

# RISULTATI/ ANSIA DEPRESSIONE INADEGUATEZZA



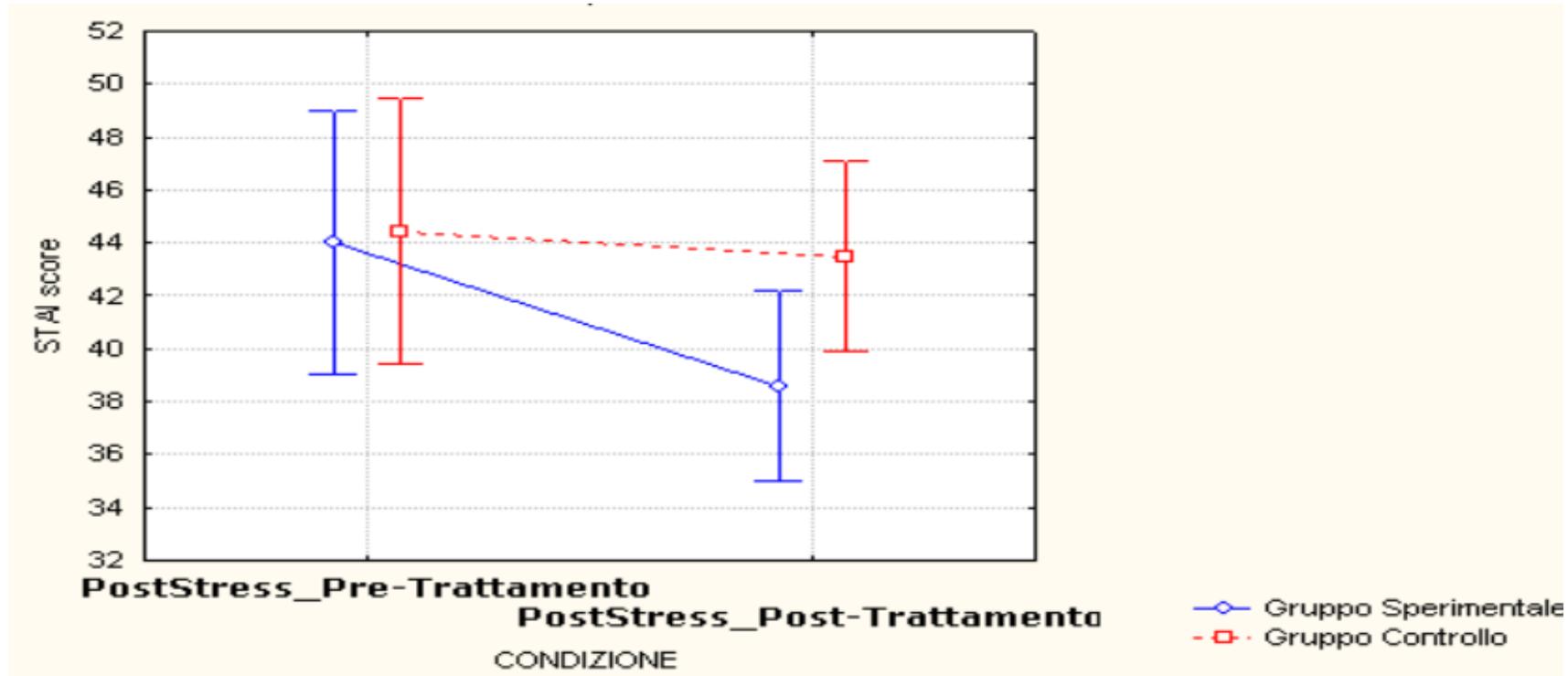
L'analisi della varianza (ANOVA) della sintomatologia registrata dal Symptom Rating Test mostra che l'interazione Condizione x Gruppo è risultata significativa ( $F_{1,38} = 7.46$ ,  $p = 0.009$ ). Analisi post hoc hanno evidenziato che il gruppo sperimentale mostra nella condizione pre-trattamento punteggi più elevati (media ± ES:  $15.15 \pm 2.30$ ) rispetto alla condizione post-trattamento (media ± ES:  $7.10 \pm 1.72$ ;  $p = 0.0001$ ).

# RISULTATI/ ELICITAZIONE STRESS

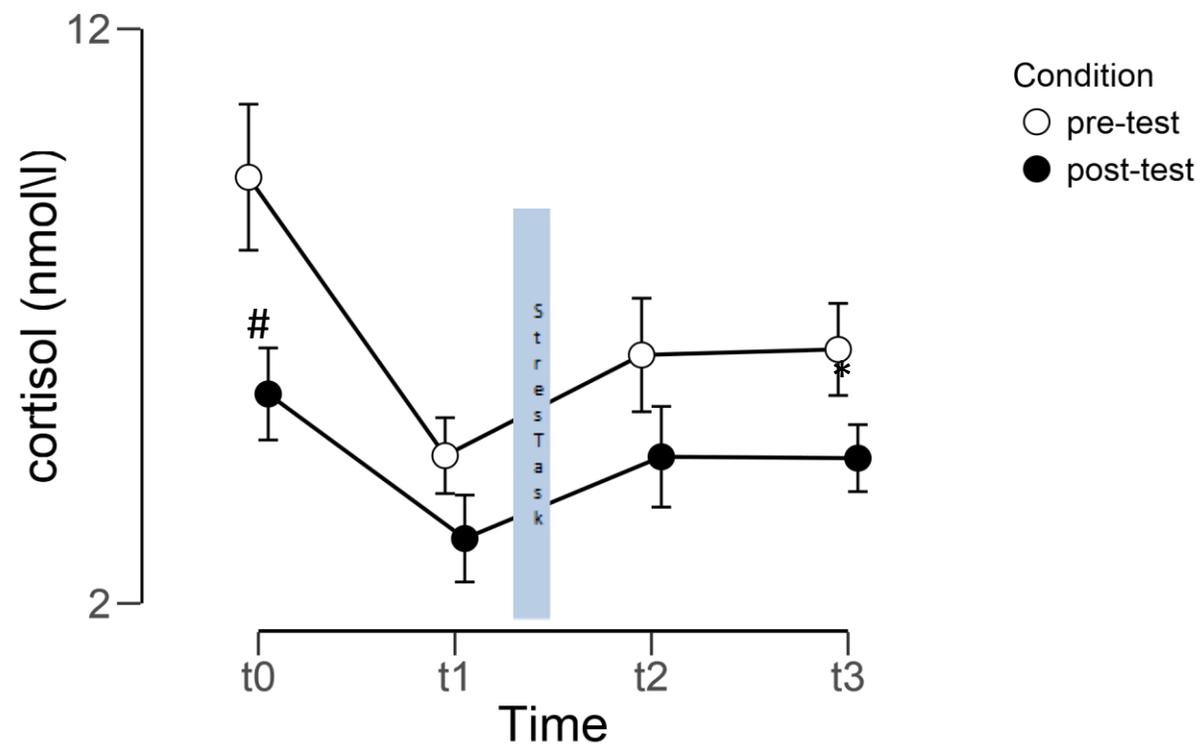


**Riduzione significativa in post-trattamento dell'ansia precedente il compito stressante** L'Analisi della varianza dell'Ansia precedente l'elicitazione dello stress misurata da STAI mostra che l'interazione Condizione x Gruppo è risultata significativa ( $F_{1,38} = 17.7$ ,  $p = 0.0001$ ). Analisi post hoc hanno evidenziato che il gruppo sperimentale mostra nella condizione pre-trattamento punteggi più elevati (media ± ES:  $38.15 \pm 1.90$ ) rispetto alla condizione post-trattamento (media ± ES:  $32.90 \pm 1.52$ ;  $p = 0.0004$ ).

# RISULTATI/ ANSIA POST-STRESS



**Riduzione tendenziale in post-trattamento dell'ansia seguente il compito stressante** L'ANOVA della STAI somministrata in condizioni pre e post-trattamento dopo aver eseguito il compito stressante mostra che l'interazione Condizione x Gruppo presenta una tendenza alla significatività ( $F_{1,38} = 3.64$ ,  $p=0.06$ ). Analisi post hoc hanno evidenziato che il gruppo sperimentale mostra nella condizione pre-trattamento punteggi più elevati (media±ES:  $44 \pm 2.46$ ) rispetto alla condizione post-trattamento (media±ES:  $38.6 \pm 1.78$ ;  $p=0.01$ )



Dati non ancora pubblicati. Informazioni riservate

## L'agopuntura e altri strumenti di neuromodulazione

**Le linee guida dell'American College of Physicians, l'istituzione di riferimento dei medici statunitensi, pubblicate nel marzo 2016 constatano che l'agopuntura da sola, paragonata alla fluoxetina (Prozac), ha gli stessi effetti sulla depressione.**

Qaseem A., Barry M.J., Kansagara D. for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2016), "Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the american college of physicians", *Ann Intern Med* 164(5): 350-359.

Efficacia nei  
disturbi del  
sonno  
correlati alla  
depressione

18 randomized-controlled clinical trials (RCTs) were introduced in this meta-analysis. The findings determined that the acupuncture treatment made significant improvements in PSQI score (MD = -2.37, 95% CI -3.52 to -1.21) compared with Western medicine. Acupuncture combined with Western medicine had a better effect on improving sleep quality (MD = -2.63, 95% CI -4.40 to -0.86) compared with the treatment of Western medicine alone. There was no statistical difference (MD = -2.76, 95% CI -7.65 to 2.12) between acupuncture treatment and Western medicine towards improving the HAMD score. Acupuncture combined with Western medicine (MD = -5.46, CI -8.55 to -2.38) had more effect on improving depression degree compared with the Western medicine alone.

**Conclusion.** This systematic review indicates that acupuncture could be an alternative therapy to medication for treating depression-related insomnia.

Dong, B., Chen, Z., Yin, X., Li, D., Ma, J., Yin, P., ... Xu, S. (2017). The Efficacy of Acupuncture for Treating Depression-Related Insomnia Compared with a Control Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2017, 9614810. <http://doi.org/10.1155/2017/9614810>

## Meccanismi epigenetici relativi al BDNF

We investigated that the expression of BDNF in serum and hippocampus were significantly downregulated compared with controls. The same trend was found in mRNA of BDNF.

Notably, acupuncture reversed the downregulation of BDNF in serum and hippocampus and mRNA of BDNF compared with model group.

Acupuncture reversed the CUMS-induced downregulation of hippocampal acH3K9. On the contrary, the CUMS-induced upregulation of hippocampal HDAC2 in model group was significantly reversed by acupuncture.

Collectively, the antidepressant effect of acupuncture might be mediated by regulating the DNA methylation and histone modifications of BDNF, which may represent novel biomarker for detection of depression and monitoring severity and antidepressive effects.

Jiang, H., Zhang, X., Lu, J., Meng, H., Sun, Y., Yang, X., ... Bao, T. (2018). Antidepressant-Like Effects of Acupuncture-Insights From DNA Methylation and Histone Modifications of Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 102. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00102>

## **L'agopuntura funziona perché ha come bersaglio il sistema nervoso**

**La forma più antica e controversa di neuromodulazione in psichiatria è l'elettroshock (terapia elettroconvulsivante), che è stato usato per molto tempo negli ospedali psichiatrici in modo indiscriminato, violento e senza alcun rispetto per la persona. Negli ultimi anni, anche in virtù del pubblico disprezzo cui è stata sottoposta questa procedura, la terapia elettroconvulsivante viene usata con rispetto del paziente e in limitati casi di depressione resistente, previo consenso informato. Resta il fatto che è una forma primitiva di neuromodulazione. Sono state invece sviluppate altre forme di neuromodulazione, meno invasive e più indirizzate alle aree cerebrali che si presume siano interessate al disturbo depressivo**

Tra queste tecniche, citiamo la stimolazione magnetica transcranica (TMS nella sigla internazionale) e la stimolazione del nervo vago (VNS), entrambe applicate con risultati positivi su forme depressive particolarmente gravi e resistenti al trattamento.

Queste tecniche sono anche molto utili nella ricerca sul funzionamento del cervello, in combinazione con le tecniche di neuroimaging.

George M.S., Short E.B., Snipes J. et al. (2014), *Brain stimulation treatments for mood disorders* in Gabbard G.O. (Ed.), *Treatments of psychiatric disorders. DSM-5 Edition*, American Psychiatric Publishing, Arlington, pp. 303-337.