

# MALATTIE PSICHIATRICHE. LE INTERAZIONI FRA STRESS E NETWORK PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMMUNITARIO<sup>1</sup>

Anna Giulia Bottaccioli<sup>1</sup>, Francesco Bottaccioli<sup>2</sup>, Michael di Palma<sup>3\*</sup>, Andrea Minelli<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Docente di Psicosomatica Pnei, Corso di Laurea Magistrale in Psicologia, Università Vita e Salute San Raffaele Milano,

<sup>2</sup>Docente Formazione post-laurea, Università di Torino Dip. Neuroscienze, Università dell'Aquila, Dip. Medicina clinica (MeSVA)

<sup>3</sup>Dipartimento di Studi Umanistici (DISTUM), Università di Urbino *Carlo Bo*;

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Biomolecolari (DISB), Università di Urbino *Carlo Bo*

## SOMMARIO

Negli ultimi decenni, numerosi studi condotti nel campo della psiconeuroendocrinoimmunologia hanno fornito contributi rilevanti in diversi ambiti di ricerca, dalle neuroscienze alla psicobiologia, dall'epigenetica alla biologia molecolare, fino alla ricerca clinica, analizzando gli effetti dello stress sulla salute umana alla luce delle strette interrelazioni tra psiche, cervello e corpo. Oggi è nozione universalmente accettata che lo stress cronico può alterare il fisiologico *cross-talk* tra cervello e sistemi biologici, poiché induce una varietà di effetti disfunzionali a lungo termine (sovraccarico allostatico) su tutti i sistemi fisiologici (nervoso, immunitario, endocrino e metabolico), compromettendo così la resilienza agli eventi stressanti e le traiettorie di salute. Si è visto che condizioni avverse nelle fasi precoci della vita si associano a profonde alterazioni in aree cerebrali corticali e sottocorticali coinvolte nella regolazione delle emozioni e nel *network* di salienza, alterazioni che presentano marcate analogie con quelle osservate in diverse patologie psichiatriche. La presente rassegna offre un sommario della letteratura disponibile sui molteplici effetti dello stress sul cervello e sul sistema immunitario. Con particolare enfasi sul ruolo dell'epigenetica quale potenziale meccanismo in grado di mediare le influenze che gli stimoli provenienti dall'ambiente fisico e sociale esercitano sulla struttura e sulla connettività cerebrale, sul sistema immunitario, e

---

<sup>1</sup> Questo articolo è la traduzione italiana di Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A, **Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review.** [Ann N Y Acad Sci.](#) 2019 Feb;1437(1):31-42. doi: 10.1111/nyas.13728. Epub 2018 May 15.

Michael di Palma, pur non comparando tra gli autori della *review* originale, ha contribuito in maniera significativa alla traduzione e alla rivisitazione del lavoro nella presente versione in lingua italiana

sugli indicatori di salute psico-fisica nelle patologie psichiatriche. Inoltre, sono presentate le principali evidenze riguardanti gli effetti delle tecniche di gestione dello stress (in particolare la psicoterapia e le pratiche di meditazione) sugli *outcome* clinici, sull'attività dei circuiti cerebrali e sul *network* immunitario-infiammatorio nelle principali malattie psichiatriche.

**Parole chiave:** psiconeuroendocrinoimmunologia; stress; allostasi; epigenetica; terapie mente-corpo; NF- $\kappa$ B

## INTRODUZIONE

L'attività del sistema immunitario è soggetta ad uno stretto controllo neuroendocrino, e i prodotti delle cellule immunitarie, a loro volta, possono influenzare l'attività nervosa a livello sia centrale che periferico (Del Rey & Besedovsky, 2014). Tale *cross-talk* tra cervello e sistema immunitario è profondamente influenzato dagli stati mentali e dai fattori psicosociali. Lo studio delle complesse interrelazioni tra psiche, cervello e sistemi biologici costituisce l'obiettivo principale della PsicoNeuroEndocrinologia (PNEI), disciplina scientifica imperniata su un paradigma che propone un approccio sistemico e multidimensionale all'organismo umano e alla salute, grazie all'integrazione di conoscenze derivanti dalle scienze umane, sociali, psicologiche e biomediche (Ader, Felten, & Cohen, 1991; Bottaccioli & Bottaccioli, 2017).

La storia della PNEI non comincia oggi. Ormai più di 40 anni fa, Ader e Cohen dimostrarono sperimentalmente nei ratti che si può indurre immunosoppressione utilizzando protocolli di condizionamento comportamentale (Ader & Cohen, 1975), fornendo così la prima evidenza *in vivo*, benché indiretta, di comunicazione tra sistema nervoso centrale (SNC) e sistema immunitario. Successivamente, nei primi anni '80, Besedovsky e collaboratori dimostrarono che la risposta immunitaria periferica mediata da interleuchina-1 (IL-1) è in grado di modificare l'attività di due importanti assi neuroendocrini, ovvero l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (Besedovsky, Del Rey, Sorkin, & Dinarello, 1986; Besedovsky, Del Rey, & Sorkin, 1981); in particolare, i segnali infiammatori prodotti dalle cellule immunitarie incrementano l'attività dell'asse HPA, braccio neuroendocrino della risposta allo stress. Nel 1989, Blalock scoprì che i leucociti circolanti sono capaci di produrre ormoni peptidici e che, viceversa, il sistema neuroendocrino può esprimere diversi tipi di molecole ad azione immunitaria, come citochine e chemochine, cominciando così a rivelare le "basi molecolari della comunicazione bidirezionale tra i sistemi immunitario e neuroendocrino" (Blalock, 1989). A partire dal 1990, ulteriori studi

sperimentali hanno evidenziato che il SNC può esprimere citochine in condizioni sia fisiologiche che patologiche, e che l'attività del sistema immunitario periferico può modificare il *pattern* di produzione delle citochine a livello cerebrale, modulando così l'umore e il comportamento (come osservato, ad esempio, in studi clinici condotti su pazienti affetti da cancro o epatite virale cronica trattati con citochine; Capuron & Miller, 2004).

Un fattore importante capace di influenzare profondamente la rete PNEI è lo stress. Lo stress si può definire come la risposta fisiologica dell'organismo, multisistemica e integrata, a qualsiasi esigenza - di natura biologica, emotiva o cognitiva (Fink, 2016). Una risposta che nel breve periodo (stress acuto) promuove fenomeni dinamici di adattamento dell'organismo alle più svariate condizioni ambientali ma che, se si verifica troppo frequentemente e/o per lunghi periodi (stress cronico), può avere effetti disfunzionali e maladattativi di lunga durata, con deviazioni dei livelli di operatività dei diversi sistemi biologici (nervoso, immunitario, endocrino e metabolico) e conseguenze patologiche su vari organi e apparati (McEwen, 2017). Numerose evidenze cliniche ed epidemiologiche dimostrano che condizioni psicosociali caratterizzate da elevati livelli di stress cronico - stato socioeconomico svantaggiato, eventi avversi, isolamento sociale, traumi e/o abusi fisici e psichici - si associano a disregolazione della rete PNEI e rappresentano fattori di rischio clinico rilevanti. Solo per citare alcuni esempi, si è visto che: i) individui sani con una storia di trauma infantile mostrano un'elevata concentrazione di diversi marcatori infiammatori - proteina C-reattiva (CRP), fibrinogeno e conta leucocitaria; ii) in soggetti in cui alla storia di traumi pregressi si aggiunge una condizione attuale di depressione, i livelli dei marcatori di infiammazione sono ancora più elevati (Danese, Pariante, Caspi, Taylor, & Poulton, 2007). Inoltre, studi recenti hanno osservato un aumento dei livelli di infiammazione in soggetti affetti da schizofrenia e da altri disturbi mentali (Khandaker et al., 2015; Mondelli, Vernon, Turkheimer, Dazzan, & Pariante, 2017).

Scopo di questa rassegna è quello di evidenziare il ruolo dello stress sul *cross-talk* tra cervello e sistema immunitario, ponendo particolare enfasi sull'importanza dei processi epigenetici nel mediare le profonde influenze che l'ambiente sociale e fisico esercita sulla struttura e sulle funzioni del cervello, sul sistema immunitario e sulla salute mentale e fisica.

## **STRESS, ALLOSTASI E CERVELLO**

La risposta da stress è ben interpretabile all'interno della cornice concettuale offerta dall'allostasi, un modello di regolazione predittiva degli stati fisiologici e comportamentali (Sterling, 2012). In sintesi, il termine allostasi si riferisce al complesso delle modificazioni multi-sistemiche e coordinate

dell'attività dei sistemi di regolazione dell'organismo in risposta a situazioni nuove e salienti, orchestrate da un'intricata rete di mediatori (cortisolo e catecolamine *in primis*, ma anche sistema parasimpatico, citochine e ormoni metabolici) che interagiscono reciprocamente fra loro e producono effetti non-lineari sugli organi bersaglio. L'azione integrata di questi mediatori è finalizzata a promuovere la *fitness* dell'organismo e l'adattamento alle mutevoli situazioni ambientali. Il cervello è l'organo fondamentale nel modello allostatico. Avversità o eventi psicosociali interpretati come minacce all'integrità o al benessere dell'organismo innescano risposte multi-sistemiche coordinate dal cervello, e atte a rendere temporaneamente l'organismo più adatto a fronteggiare le richieste imminenti: aumenta l'*arousal* (eccitazione) corticale e il *gating* sensoriale; le risorse cognitive e motivazionali si focalizzano sullo stimolo perturbante; vigilanza e ansia aumentano in previsione del pericolo. Parallelamente, i sistemi endocrino e neurovegetativo inducono i profili di attività viscerale tipici delle situazioni d'emergenza e regolano di conseguenza la risposta infiammatoria. Benefiche e adattative a breve termine, quando eccessive e/o protratte le risposte da stress possono avere effetti maladattativi di lunga durata, e produrre effetti progressivi e cumulativi di "usura" sui sistemi fisiologici coinvolti nell'allostasi (carico e sovraccarico allostatico; McEwen & Gianaros, 2010) capaci di influenzare negativamente le traiettorie di salute. Inoltre, nel tentativo di alleviare l'ansia da distress e i sintomi depressivi, gli individui spesso indulgono in comportamenti certamente non salutari (come fumare, bere e mangiare compulsivamente, assumere droghe, rimanere inattivi e evitare le relazioni sociali), peggiorando ulteriormente lo stigma sociale, l'autostima e il carico/sovraccarico allostatico (McEwen & Gianaros, 2010).

Si è detto della centralità del cervello nel modello allostatico. Le strutture corticali e limbiche coinvolte nei processi cognitivi ed emotivi - in particolare corteccia prefrontale (PFC), cingolo anteriore, insula, amigdala, ippocampo e striato - svolgono un ruolo fondamentale nell'attribuzione della valenza e della salienza personale agli stimoli ambientali (sotto l'influenza di una varietà di fattori moderanti, come la qualità delle relazioni sociali, le esperienze di vita e le abitudini, i tratti psicologici e genetici) e orchestrano la risposta comportamentale e fisiologica agli eventi stressanti. A loro volta, queste stesse strutture cerebrali sono il bersaglio principale degli ormoni e dei mediatori dello stress. Infatti, si è visto che lo stress induce fenomeni plastici di rimodellamento neuronale (modifiche nell'estensione e nella ramificazione dell'albero dendritico, nella densità delle spine sinaptiche e nel *turnover* sinaptico), effetti dovuti principalmente all'azione di noradrenalina e glucocorticoidi (GC), unitamente ad una varietà di altri mediatori, come il glutammato e i suoi

recettori, il fattore neurotrofico derivante dal cervello (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), il fattore di rilascio della corticotropina (CRF), la proteasi tissutale attivatrice del plasminogeno e gli endocannabinoidi. L'azione integrata di tali mediatori induce modificazioni strutturali e funzionali in diverse aree cerebrali, che dipendono dalla natura, dall'entità, dalla tempistica e dalla persistenza dell'esposizione agli eventi stressanti (McEwen et al., 2015; McEwen, Nasca, & Gray, 2016).

Alcuni esempi. Lo stress cronico porta all'assottigliamento della sostanza grigia e all'ipofunzione della PFC, una regione cerebrale coinvolta nella memoria di lavoro, nella valutazione del contesto, nelle funzioni esecutive e nei processi di autocontrollo (Arnsten, 2015; McEwen et al., 2016). I neuroni dell'ippocampo, struttura cruciale per la memoria episodica e per regolare il tono dell'umore, sono messi a rischio in situazioni di stress prolungato a causa dell'eccessiva esposizione ai GC (McEwen et al., 2016); a conferma di ciò, studi prospettici condotti sull'uomo hanno rivelato che il volume dell'ippocampo è negativamente correlato con i livelli di stress cronico durante l'arco della vita (Gianaros et al., 2007). Si è visto, inoltre, che gli indici che misurano cumulativamente gli eventi di vita avversi correlano con la riduzione della sostanza grigia in molte aree cerebrali coinvolte nei processi emozionali (corteccia prefrontale mediale, cingolo anteriore e insula) (Vyas, Mitra, Shankaranarayana Rao, & Chattarji, 2002). E' altresì interessante notare che lo stress cronico ha effetti diversi, addirittura opposti, su altre aree cerebrali, come ad esempio l'amigdala, dove provoca ipertrofia cellulare e incremento dell'estensione dell'albero dendritico (Tost, Champagne, & Meyer-Lindenberg, 2015); infatti, nei soggetti esposti per lungo tempo ad un ambiente psicosociale svantaggiato si osserva una maggior reattività dell'amigdala alla presentazione di stimoli negativi (Ansell, Rando, Tuit, Guarnaccia, & Sinha, 2012; McEwen & Gianaros, 2010). Tali modificazioni strutturali e funzionali indotte da stress si possono considerare complessivamente adattative in situazioni che richiedono maggiore vigilanza e risposte più rapide, ma in soggetti particolarmente vulnerabili possono comportare costi elevati, come aumento dell'ansia, incapacità di estinguere ricordi negativi, e ridotta flessibilità cognitiva e comportamentale. Ovviamente, tutto ciò incrementa i rischi a lungo termine di sviluppare disturbi psichici, come depressione, disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e dipendenza (Cohen, Gianaros, & Manuck, 2016; Schwabe, Dickinson, & Wolf, 2011). A tal proposito, è opportuno sottolineare che il rimodellamento strutturale dell'ippocampo e della PFC costituisce un tratto morfometrico che si ritrova sia nelle malattie psichiatriche che nelle condizioni caratterizzate da progressivo accumulo di stress cronico (come nei lavoratori a turno e nei *caregivers*), spesso in associazione con deficit cognitivi, anomalie

nella secrezione e nel metabolismo del cortisolo, e disordini del sistema immunitario (McEwen & Gianaros, 2010).

Oggi l'epigenetica contribuisce a fare luce sui meccanismi biologici che mediano il trasferimento dei segnali ambientali "sotto la pelle", trasformandoli in modificazioni dei profili di espressione dei nostri geni. In particolare, lo stress si associa a modificazioni del *pattern* di metilazione del DNA e ad alterazioni istoniche in diverse regioni cerebrali coinvolte nella risposta agli eventi stressanti (Rubin, Gray, & McEwen, 2014), con variazioni dell'espressione genica che mostrano ampia sovrapposizione con quelle riscontrate in varie condizioni psichiatriche, come ad esempio nella depressione (McEwen et al., 2016). Gli eventi avversi che avvengono in epoche precoci di vita (*early life stress*; ELS), già in utero o nelle prime fasi di vita postnatale, sono in grado di indurre potenti effetti di neuroplasticità persistenti nel tempo, contribuendo così a determinare le basi ontogenetiche della vulnerabilità individuale allo stress per l'intero arco della vita (Nemeroff, 2016). Studi seminali eseguiti sui ratti hanno dimostrato che un comportamento materno poco accudente (caratterizzato da insufficiente leccamento e toelettatura dei piccoli e da posture materne inadeguate, non arcuate, durante l'allattamento) si associano a marcature epigenetiche permanenti nella prole, come ad esempio ipermetilazione del promotore del gene del recettore dei GC (GR), riducendo in tal modo l'espressione ippocampale dei GR e quindi il controllo inibitorio da parte dell'ippocampo sulla responsività dell'asse HPA (Szyf, Weaver, Champagne, Diorio, & Meaney, 2005). Dal ratto all'uomo: marcature epigenetiche del tutto simili sono state riscontrate in soggetti che avevano subito episodi di abuso durante l'infanzia (McGowan, Sasaki, & D'Alessio, 2009; Suderman et al., 2012).

Numerosi studi sono concordi nel sostenere che le alterazioni cognitive e neurobiologiche associate ad ELS riflettono modificazioni neuroplastiche utili a promuovere l'adattamento dell'organismo che affronta ambienti ad elevato rischio, favorendo comportamenti orientati al ritiro e all'evitamento piuttosto che all'approccio. Infatti, si è visto che bambini maltrattati mostrano maggiore reattività e interconnessione funzionale di quelle aree cerebrali, come l'amigdala e l'insula, che rappresentano i nodi principali della "rete di salienza", coinvolta nella rilevazione delle minacce e nell'anticipazione del dolore (McCrary et al., 2011). Si è visto, inoltre, che lo stress precoce si associa a deficit della regolazione emozionale e del controllo *top-down* sulla reattività dell'amigdala (Dannlowski et al., 2012; Marusak, Martin, Etkin, & Thomason, 2015), unitamente a riduzione dello spessore di molte regioni corticali coinvolte nell'emotività (PFC mediale e laterale e corteccia orbito-frontale) (Gold et al., 2016). ELS ha effetti rilevanti anche sullo sviluppo dei circuiti della ricompensa (*reward*): infatti, adolescenti esposti a *neglect* emotivo mostrano una significativa riduzione della

risposta dello striato ventrale a stimoli positivi, la cui entità predice l'insorgenza di sintomi depressivi in età adulta (Hanson et al., 2016).

È importante sottolineare che i cambiamenti neuroplastici legati allo stress sembrano essere in gran parte reversibili. Ad esempio, l'indebolimento della connettività funzionale nei circuiti neurali comprendenti la PFC e la riduzione di flessibilità cognitiva riscontrati in studenti durante periodi di esame scompaiono dopo un periodo di riposo (Liston, McEwen, & Casey, 2009). Spesso la chiamiamo resilienza; tuttavia, occorre sottolineare che con il termine resilienza si indica, piuttosto che l'inversione completa delle alterazioni indotte da stress, il raggiungimento di un nuovo stato funzionale e di nuove capacità di risposta (McEwen, 2016). A conferma di ciò, recenti studi condotti sui ratti hanno rivelato che molte delle alterazioni dell'espressione genica indotte dall'esposizione prolungata a stress psicosociale non ritornano ai livelli basali pre-stress dopo ricovero prolungato anche se, dal punto di vista comportamentale, negli animali si osserva la totale scomparsa dei sintomi di ansietà (Gray, Rubin, Hunter, & McEwen, 2014). A conferma di ciò, studi di morfologia ultrastrutturale hanno rivelato che i dendriti, le spine e le sinapsi "potati" dallo stress cronico tendono a ricrescere dopo che lo stress recede; tale ricrescita, tuttavia, interessa maggiormente le porzioni prossimali dell'arborizzazione dendritica rispetto a quelle apicali, con conseguente modificazione della morfologia complessiva dei neuroni (e della loro connettività) (Bloss et al., 2011).

## **IL RUOLO DELLE RECIPROCHE INTERAZIONI FRA STRESS E INFIAMMAZIONE**

L'interazione bidirezionale tra stress e sistema immunitario è comprovata da numerose evidenze sperimentali ottenute su modelli animali e sull'uomo. Utilizzando modelli murini di stress sociale (*repeated social defeat*, RSD), si è visto che lo stress cronico e l'isolamento sociale innescano un complesso di modificazioni neuroendocrine dell'asse HPA e adattamenti neuro-comportamentali (ad esempio generando stati di ansia); conseguentemente, l'iperattivazione dei recettori per i glucocorticoidi (GR) provoca attivazione microgliale e infiammazione del SNC, con aumento della produzione *in situ* di citochine neuro-infiammatorie (Reader et al., 2015). Nel contempo, condizioni di RSD attivano anche il braccio neurovegetativo della risposta da stress, incrementando la scarica ortosimpatica e la produzione, l'attivazione e il *trafficking* dei monociti circolanti (Weber, Godbout, & Sheridan, 2017). In accordo con le evidenze provenienti dai modelli animali, gli studi sull'uomo hanno dimostrato che individui cronicamente stressati, come ad esempio i *caregiver*, mostrano un aumento dei livelli ematici di CRP e un incremento della trascrizione dei geni dipendenti da NF-κB

nei monociti circolanti (Weber et al., 2017). Studi seminali condotti da Irwin e Cole hanno stabilito che il disagio psicosociale cronico si associa ad un concerto di modificazioni epigenetiche nelle cellule immunitarie, tra cui l'iperattivazione di fattori di trascrizione che promuovono l'espressione di geni pro-infiammatori (NF- $\kappa$ B/Rel e GATA), la soppressione dei geni coinvolti nell'immunità innata (fattori di risposta all'interferone, IFN) e anomalie dell'espressione dei GR (con conseguenti alterazioni della risposta allo stress) (Cole, 2014; Irwin & Cole, 2011). Questo profilo di risposta, definito "risposta trascrizionale conservata alle avversità" (*conserved transcriptional response to adversity*, CTRA), caratterizzato da aumento dell'espressione di geni pro-infiammatori e riduzione dell'espressione di geni correlati alla risposta antivirale e anticorpale, è stato tipicamente riscontrato in una varietà di condizioni avverse, come ad esempio basso stato socioeconomico (Gaye, Gibbons, Barry, Quarells, & Davis, 2017), isolamento sociale (Cole et al., 2015), diagnosi e terapia di malattie croniche caratterizzate da un elevato carico psico-emotivo, recidiva di tumore al seno (Antoni et al., 2016), sindrome da stress post-traumatico (PTSD; Kohrt et al., 2016).

Se, come abbiamo visto, lo stress psicosociale è un potente regolatore dell'infiammazione a livello sia centrale che periferico, a loro volta i fattori infiammatori sistemici possono retroagire sul SNC e aumentare la reattività di strutture corticali e sottocorticali legate allo stress e al *reward*. Queste modificazioni influenzano profondamente le funzioni cognitive e il comportamento sociale: da una parte rendono il soggetto più sensibile alle minacce sociali (la cui salienza viene acuita), dall'altra rafforzano comportamenti di approccio verso figure di supporto (per una recensione recente, si veda Eisenberger, Moieni, Inagaki, Muscatell, & Irwin, 2017). Insomma, stress e infiammazione sono inestricabilmente legati fra loro e possono influenzarsi a vicenda. A tal proposito, recenti studi hanno rivelato che gli individui che mostrano spiccata sensibilità alla disconnessione sociale (quindi più vulnerabili ad eventi stressanti di natura psicosociale) presentano un maggiore incremento delle citochine circolanti e dell'espressione dei geni pro-infiammatori in risposta all'iniezione di endotossina (Moieni et al., 2015).

Da più parti si suggerisce che le reciproche interazioni tra i circuiti cerebrali legati allo stress e il sistema immunitario contribuiscano alla patogenesi di una varietà di malattie mediche e psichiatriche. Patologie tassonomicamente diverse fra loro, ma che si presentano frequentemente in comorbilità, e si associano a disturbi a carico del sistema infiammatorio; patologie che comprendono disturbi psichici, come ansia e depressione, ma anche malattie cardiovascolari e metaboliche.



Le basi infiammatorie della depressione sono ormai acclamate. In pazienti depressi, infatti, si osserva un aumento dei biomarcatori infiammatori, come IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP e ICAM-1 (Dantzer, O'Connor, Lawson, & Kelley, 2011; Maes, 1999; Pariante, 2017). Inoltre, l'infiammazione può aumentare la frequenza e la gravità dei sintomi depressivi, come osservato in soggetti affetti da patologie croniche (ad esempio, in occasione di recidive infiammatorie nell'artrite reumatoide) o in pazienti sottoposti a trattamenti come la terapia a base di IFN (utilizzata negli anni '90 per trattare casi di epatite virale cronica). Un elevato grado di comorbidità di depressione e malattie infiammatorie è stato osservato in diversi studi condotti negli ultimi due decenni. I pazienti affetti da diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno maggiori probabilità di soffrire di depressione, con una prevalenza più di tre volte e quasi due volte superiore, rispettivamente, se confrontati con soggetti non diabetici (Roy & Lloyd, 2012). Inoltre, una recente meta-analisi ha dimostrato che la prevalenza del diabete di tipo 2 è significativamente più elevata tra le persone con gravi patologie psichiatriche (schizofrenia, sindrome bipolare o disturbi depressivi maggiori), anche in assenza di trattamento con farmaci antipsicotici (Vancampfort et al., 2016).

E non è tutto. Si è visto che le diagnosi di depressione e ansia sono molto frequenti tra i pazienti affetti da insufficienza cardiaca coronarica (CHF). Nei pazienti con CHF, la depressione peggiora sia gli esiti primari che quelli secondari: tassi di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari, sintomi cardiaci, ospedalizzazione e qualità della vita. Un recente studio danese, che ha utilizzato criteri di inclusione molto rigorosi per la diagnosi di depressione, ha tratto le seguenti conclusioni: "una storia di depressione ha rappresentato un fattore prognostico sfavorevole di mortalità per tutte le cause nei pazienti con insufficienza cardiaca che avevano una frazione di eiezione ventricolare sinistra uguale o inferiore al 35%, ma non per altri pazienti con insufficienza cardiaca" (Adelborg et al., 2016). Inoltre, sempre maggiori evidenze indicano che pazienti con diagnosi di depressione presentano disfunzioni a livello autonomico e biochimico paragonabili a quelle osservate in pazienti con insufficienza cardiaca; disfunzioni che includono ridotta variabilità della frequenza cardiaca, aumento dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$  e IL-1) e di CRP, e iperattività piastrinica (York, Hassan, & Sheps, 2009). A tal proposito, è interessante notare che, in risposta all'esecuzione di un compito aritmetico, i pazienti con malattia coronarica presentano un maggiore incremento di CRP e IL-6 rispetto ai controlli sani, la cui entità aumenta linearmente in funzione dell'intensità del distress psicologico (Kop et al., 2008).

Riassumendo, lo stress psicosociale può aumentare l'infiammazione e l'infiammazione può, a sua volta, causare o aggravare la depressione e altri disturbi cardiovascolari e metabolici. Nel complesso,

queste evidenze mostrano chiaramente che gli eventi avversi della vita e lo stress cronico “*get under the skin*” e possono avere conseguenze fisiche e mentali capaci di influenzare notevolmente le traiettorie di salute per tutto l’arco della vita.

## **SALUTE MENTALE E GESTIONE DELLO STRESS: EFFICACIA CLINICA DELLA PSICOTERAPIA E DELLE TECNICHE MENTE-CORPO**

Nonostante gli enormi investimenti nei progetti di sviluppo di nuovi farmaci antidepressivi, i disturbi depressivi rimangono le malattie psichiatriche più diagnosticate al mondo, con stime di prevalenza che si aggirano intorno a 322 milioni di persone (World Health, 2017). I tassi medi di risposta ai farmaci antidepressivi si attestano circa al 40-60%, e i tassi di remissione vanno dal 30% al 40% (Khan, Fahl Mar, Faucett, Khan Schilling, & Brown, 2017).

Al fine di attenuare i sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici, gli attuali approcci terapeutici tendono a combinare interventi di natura farmacologica e non-farmacologica, ottenendo una sinergia di effetti. Studi clinici hanno infatti dimostrato che la psicoterapia (Cook, Schwartz, & Kaslow, 2017) e le terapie mente-corpo (MBT) sono efficaci nel ridurre i sintomi di ansia e depressione sia in pazienti con disturbi mentali sia in pazienti con malattie croniche - ad esempio in pazienti affetti da cancro (Specia, Carlson, Goodey, & Angen, 2000) e dolore cronico (Brooks et al., 2017).

Una delle prime applicazioni della psicoterapia nell’approccio alle malattie psichiatriche è stata mirata al trattamento dei disturbi dell’umore. La terapia cognitivo comportamentale (CBT) presenta un buon profilo costo/efficacia nella gestione di una varietà di malattie psichiatriche, tra cui ansia e depressione (Huhn et al., 2014), usata sia da sola sia in combinazione con i farmaci antidepressivi (Cuijpers et al., 2013). Attualmente, la CBT è raccomandata come scelta di prima linea nel trattamento ambulatoriale della depressione nell’adulto (van Hees, Rotter, Ellermann, & Evers, 2013); inoltre, si è rivelata efficace come integrazione al trattamento farmacologico in pazienti affetti da depressione farmaco-resistente (Wilkinson et al., 2017), depressione maggiore recidivante (Guidi, Tomba, & Fava, 2016), attacchi di panico, disturbo d’ansia generalizzato e disturbo ossessivo-compulsivo (van Hees et al., 2013).

Un approccio integrato è raccomandato anche nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da PTSD, nei quali mitiga i sintomi (pensieri e sentimenti disturbanti, sogni ricorrenti e distress psicologico legato al trauma) e riduce l’incidenza di deterioramento cognitivo, abuso di sostanze e comportamenti suicidari. Nonostante gli studi non siano tutti di ottima qualità, le metanalisi

eseguite dal gruppo Cochrane mostrano che tutti i tipi di psicoterapia risultano efficaci nei bambini e negli adolescenti (Gillies, Taylor, Gray, O'Brien, & D'Abrew, 2013). Negli adulti con PTSD, gli approcci psicoterapici che hanno mostrato la massima efficacia sono la CBT focalizzata sul trauma, la desensibilizzazione e rielaborazione attraverso i movimenti oculari (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, EMDR), ma anche la CBT non focalizzata sul trauma; inoltre, si è visto che l'approccio integrato ha successo anche nei pazienti ad elevato rischio (Bisson, Roberts, Andrew, Cooper, & Lewis, 2013; Meerwijk et al., 2016).

Negli ultimi decenni, la pratica della meditazione si è diffusa nei paesi occidentali come rimedio sicuro ed efficace per contrastare il disagio psichico. Evidenze sempre più numerose e convincenti sostengono l'efficacia degli interventi basati sulla consapevolezza (*mindfulness-based interventions*, MBI) nella gestione del benessere psichico, sia in pazienti con patologie mediche e psichiatriche sia in soggetti sani (Demarzo et al., 2015). Gli esempi sono tanti. La terapia cognitiva basata sulla consapevolezza (*mindfulness-based cognitive therapy*, MBCT), che incorpora strategie cognitive nel quadro teorico e pratico della riduzione dello stress basata sulla consapevolezza (*mindfulness-based stress reduction*, MBSR), è oggi raccomandata come trattamento aggiuntivo nei pazienti con depressione unipolare, nei quali favorisce la riduzione degli episodi di depressione (Goldberg et al., 2018; Teasdale et al., 2000) e delle recidive di malattia (Kuyken et al., 2016). Utilizzati come terapia adiuvante al trattamento medico standard, gli MBI hanno efficacemente ridotto i sintomi di ansia e depressione in gruppi di donne anziane (Ahmadpanah et al., 2017) e in madri con depressione *post-partum* (Ahmadpanah et al., 2018). I risultati di un recente RCT condotto su anziani affetti da depressione e declino neurocognitivo hanno dimostrato che i soggetti che avevano praticato la *mindfulness* presentavano, rispetto ai controlli, miglioramenti significativi nelle funzioni mnestiche e nel tono dell'umore (Wetherell et al., 2017). Ulteriori studi suggeriscono che MBSR e MBCT siano entrambi interventi sicuri ed efficaci nel trattamento dell'ansia (Hoge et al., 2013). Inoltre, la terapia di gruppo MBI ha mostrato un'efficacia non inferiore a quella della CBT su pazienti con disturbi depressivi, ansiosi o legati allo stress (Sundquist et al., 2015). In pazienti con diagnosi di abuso, trauma e disturbi psichiatrici, gli MBI hanno portato a miglioramenti significativi in termini di *craving*, recidive e distress post-traumatico rispetto sia alla CBT che ai trattamenti convenzionali (Garland, Roberts-Lewis, Tronnier, Graves, & Kelley, 2016). Inoltre, la MBSR si è dimostrata efficace nel ridurre i sintomi e migliorare lo stato psicologico e la qualità della vita nei veterani affetti da PTSD (Khusid & Vythilingam, 2016). In pazienti con diagnosi di disordine bipolare (BD), si è visto che la pratica regolare della meditazione basata sulla *mindfulness* migliora le funzioni cognitive e il

controllo delle emozioni, riuscendo anche a ridurre la frequenza degli episodi maniacali. Nonostante l'esiguo numero di studi disponibili, ci sono evidenze che MBCT, in combinazione con la farmacoterapia, possa rappresentare un trattamento promettente in soggetti con BD (Chu et al., 2018). Risultati incoraggianti, pur se ancora in fase germinale, riguardano il controllo dei sintomi in soggetti affetti da disturbi di tipo psicotico (Louise, Fitzpatrick, Strauss, Rossell, & Thomas, 2018).

MBT come tai-chi, qigong, yoga e meditazione sono oggi comunemente utilizzate nella gestione dei disturbi legati allo stress. In particolare, la validità della pratica dello yoga nel trattamento delle malattie psichiatriche sta raccogliendo crescenti evidenze. Anche se le metanalisi degli RCT finora condotti presentano alcuni *bias* metodologici, si può comunque considerare la pratica dello yoga come un'efficace opzione di trattamento aggiuntivo nei pazienti depressi (Cramer, Lauche, Langhorst, & Dobos, 2013), in quanto sembra ridurre significativamente la severità della depressione (Prathikanti et al., 2017), il pensiero "ruminante" e altre manifestazioni depressive. L'efficacia di questi approcci è stata comprovata anche su donne in gravidanza (Gong, Ni, Shen, Wu, & Jiang, 2015).

Il contributo della PNEI nell'ambito delle MBT è rappresentato, almeno in Italia, dalla pratica della meditazione basata sulla PNEI (*PNEI-based meditation*, PNEIMED), un metodo che combina la visione scientifica e sistemica dell'interazione mente-corpo con i principi filosofici e le pratiche meditative tipici della tradizione buddista, integrandoli con elementi provenienti dalle tradizioni occidentali (psicosintesi). In un primo studio prospettico di coorte, controllato non-randomizzato, condotto su una popolazione di operatori sanitari di mezza età, si è visto che un breve *training* di PNEIMED è stato in grado di ridurre nei partecipanti sia il livello di *distress* psicologico che la secrezione di cortisolo salivare (Bottaccioli et al., 2014).

## **SALUTE MENTALE E GESTIONE DELLO STRESS: EFFETTI BIOLOGICI SUL CERVELLO, SULL'INFIAMMAZIONE E SUL SISTEMA IMMUNITARIO**

Le prove, ormai consolidate, attestanti l'efficacia delle terapie mentali sugli esiti clinici delle malattie psichiatriche (controllo dei sintomi, frequenza delle ricadute e qualità della vita) si accompagnano ad una crescente mole di evidenze che dimostrano i benefici della psicoterapia e delle MBT sui sistemi biologici, nonché la loro capacità di influenzare l'espressione epigenetica, i circuiti cerebrali e i profili neuroendocrini.

Come già detto, lo stress cronico può attivare l'ANS e l'asse HPA, i cui prodotti finali, catecolamine e glucocorticoidi, si legano a specifici recettori espressi dalle cellule immunitarie e influenzano la

produzione di citochine pro-infiammatorie potenziando la cascata del NF- $\kappa$ B. D'altra parte, l'infiammazione sistemica cronica può influenzare sia l'attività cerebrale che i sistemi periferici di regolazione fisiologica, giocando così un ruolo importante nei sintomi di depressione, affaticamento e dolore che si verificano in molte malattie croniche (oncologiche, cardiovascolari, psichiatriche, neurodegenerative).

Studi di grande rilevanza (già menzionati) hanno messo in luce il ruolo degli stimoli ambientali nell'imprimere importanti segnature epigenetiche. Si è visto, per esempio, che le avversità in fasi precoci della vita possono spegnere, attraverso processi di metilazione, geni chiave implicati nella neurogenesi e nella plasticità neuronale (uno fra tanti, il BDNF), nella risposta da stress (recettori per i glucocorticoidi), nella regolazione dell'umore e nei processi adattivi (monoamminoossidasi A, MAO-A), contribuendo così a determinare le alterazioni dei circuiti neurali coinvolti nelle emozioni e le disfunzioni cognitive che si osservano in molte malattie psichiatriche. A tal proposito, destano interesse i risultati di recenti studi sperimentali che attestano l'inversione di queste marcature epigenetiche nelle cellule immunitarie di pazienti trattati con psicoterapia (Miller, 2017).

In soggetti affetti da disturbi alimentari, si è visto che alcune sedute di terapia comportamentale sono in grado di ridurre la metilazione del gene per il BDNF (incrementandone quindi l'espressione), parallelamente al miglioramento dei sintomi (Miller, 2017). Inoltre, le terapie di esposizione prolungata (PET) effettuate su pazienti con PTSD possono ridurre la metilazione del gene GR (nell'esone 1F del NR3C1 e nel co-chaperone dei GR, FKBP5) in maniera linearmente correlata con il successo dell'intervento psicoterapeutico, e nel contempo aumentare i livelli di cortisolo basale e attenuare la reattività dell'asse HPA – inducendo così un quadro che, nel complesso, sottende un miglioramento delle risposte neurobiologiche di adattamento (Miller, 2017). Studi condotti su pazienti con disturbo di panico hanno dimostrato che una sessione di CBT può ridurre i sintomi e, parallelamente, anche il grado di metilazione del gene per la MAO-A (con conseguente aumento del catabolismo della serotonina). Sorprendentemente però, dopo 6 settimane di trattamento, i soggetti che rispondevano alla terapia (*responder*) hanno mostrato ipermetilazione del gene MAO-A, mentre lo stesso gene era ipometilato nei pazienti *non-responder*. Gli autori concludono che l'aumento dei livelli di serotonina conseguente all'ipermetilazione del gene MAO-A avrebbe l'effetto di attenuare l'attività ortosimpatica centrale, eccessiva negli attacchi di panico, e di favorire l'attivazione di alcune aree prefrontali (PFC *in primis*) coinvolte nelle risposte adattative (Miller, 2017).

L'obiettivo terapeutico della psicoterapia (soprattutto degli approcci ispirati al cognitivismo) si concentra sulla riconfigurazione dei "*pattern* di attivazione predefiniti" coinvolti nel controllo delle emozioni e nell'*appraisal* cognitivo, mediante un processo di graduale riprogrammazione dei modelli comportamentali, affettivi e cognitivi disfunzionali che, pur nella diversità degli aspetti clinici, caratterizzano tutte le malattie psichiatriche. Ebbene, studi di *neuroimaging* che hanno indagato i marcatori neurali della risposta al trattamento hanno confermato che la psicoterapia ha effettivamente un'azione sulle regioni cerebrali di interesse e riconfigura in senso adattativo la connettività funzionale dei *network* cerebrali, potenziando la flessibilità cognitiva ed emotiva grazie al rafforzamento dei circuiti di controllo *top-down*. Ad esempio, studi su pazienti trattati con CBT (Shou et al., 2017) e PET (Fonzo et al., 2017) hanno evidenziato un aumentato reclutamento delle aree corticali ventrali (PFC ventro-laterale e striato ventrale), un'attenuazione dell'attivazione delle aree corticali dorsali (PFC dorso-mediale e dorso-laterale) e una ridotta attività dell'amigdala, dell'insula anteriore e della corteccia cingolata anteriore (dACC e sgACC), unitamente all'attenuazione della connettività dACC-amigdala-dmPFC e all'aumento dell'attività delle regioni ippocampali e para-ippocampali (Miller, 2017). E' interessante sottolineare che modificazioni simili a livello dei *network* centrati sul polo frontale sono state osservate nei processi di *reappraisal* cognitivo e di estinzione della risposta alla paura; in accordo, si è osservata una riduzione degli stati emozionali negativi e dell'*iper-arousal* e un miglioramento della funzionalità dei circuiti di *reward* nei soggetti ansiosi e fobici, nella depressione maggiore e nel PTSD (Miller, 2017).

Una recente revisione sistematica della letteratura (Lopresti, 2017) ha indagato il ruolo della psicoterapia, in particolare della CBT, nel ridurre l'infiammazione cronica in pazienti depressi. Nonostante gli studi fossero alquanto eterogenei per impianto metodologico, caratteristiche delle popolazioni esaminate, durata dello studio e presenza di fattori confondenti (come i farmaci), la maggior parte delle ricerche ha evidenziato una diminuzione clinicamente significativa di almeno un *biomarker* infiammatorio all'interno di una vasta gamma di marcatori presi in esame - come la concentrazione sierica di citochine (TNF- $\alpha$  e IL-6), l'espressione di fattori nucleari (NF- $\kappa$ B), la conta e l'attività delle cellule dell'immunità innata e acquisita (cellule natural killer e linfociti T). Occorre notare che nei pazienti depressi che presentavano comorbilità con malattie croniche (cancro, dolore cronico, malattie cardiovascolari, diabete, artrite reumatoide e malattia dell'intestino irritabile), la riduzione dei biomarcatori infiammatori a seguito della CBT non raggiungeva il livello di significatività statistica (probabilmente a causa del fatto che in questi pazienti i livelli di infiammazione alla *baseline* erano marcatamente più elevati). A questo proposito, vale la pena

sottolineare che, in pazienti psichiatrici puri, si è osservato che l'efficacia di entrambi gli approcci, quello farmacologico e la CBT, può risentire negativamente della presenza di livelli di infiammazione più elevati nel periodo precedente l'inizio del trattamento (Strawbridge et al., 2015) - sebbene non sia ancora chiaro quali siano gli specifici *marker* infiammatori che possiedono valore prognostico e predicono una scarsa risposta alla psicoterapia. La superiore efficacia dimostrata dall'approccio terapeutico che combina farmaci e CBT potrebbe essere legata proprio ad un maggiore effetto anti-infiammatorio, ma sono necessarie ulteriori indagini in questo senso.

Studi condotti negli ultimi due decenni hanno dimostrato che le MBT, basate su antiche pratiche e tradizioni, rappresentano oggi tecniche efficaci per contrastare gli effetti dello stress sul sistema immunitario, capaci di apportare benefici sia psicologici che fisici. Le MBT possono avere un effetto di regolazione sul sistema neuro-immunitario, ottenuto grazie alla modulazione delle aree cerebrali coinvolte nel controllo dell'uscita neurovegetativa e nella regolazione dell'asse HPA in risposta agli *stressor* (orientando così la bilancia dell'*output* vegetativo verso l'incremento del *drive* parasimpatico). Tali effetti possono influenzare direttamente l'espressione genica delle cellule immunitarie andando a sopprimere la segnalazione di NF- $\kappa$ B, e conseguentemente ridurre lo stato infiammatorio. A tal proposito, sono sempre più numerose le ricerche che valutano gli effetti delle MBT sui marcatori circolanti, cellulari e genomici dell'infiammazione. Una recente rassegna di Bower e Irwin comprendente 26 studi (Bower & Irwin, 2016) ha analizzato gli effetti delle MBT sui biomarcatori infiammatori circolanti, come la CRP, rivelando che tai-chi, qigong e yoga sono le tecniche che presentano maggiori probabilità di ridurre i livelli; da sottolineare che almeno la metà dei risultati provengono da studi condotti su popolazioni di soggetti affetti da patologie mediche. Per quanto riguarda le citochine, i risultati sono meno chiari. La MBT induce un *trend* in diminuzione per IL-6, anche se la riduzione non raggiunge la soglia di significatività statistica; inoltre, tentativi di trarre conclusioni definitive sull'efficacia degli antagonisti dei recettori delle citochine come IL-18, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  risentono ancora della scarsità dei dati disponibili. Comunque, ricerche condotte su pazienti sopravvissuti a cancro al seno dopo un *follow-up* di 3 mesi hanno dimostrato che praticare intensivamente yoga può ridurre la produzione di TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 da parte dei monociti periferici stimolati con LPS. Inoltre, la pratica del tai-chi riduce l'espressione monocitaria di TNF- $\alpha$  e IL-6 in popolazioni di soggetti affetti da insonnia, sia immediatamente dopo il *training* sia dopo un periodo di *follow-up* a medio e lungo termine (Bower & Irwin, 2016).

La rassegna di Bower e Irwin (2016) include anche studi condotti con tecniche di genomica che concordano sulla capacità delle MBT di promuovere l'inversione dei *pattern* di segnalazione pro-

infiammatoria, in particolare riducendo l'attività di NF- $\kappa$ B. Si è visto, infatti, che praticare yoga, tai-chi e meditazione (specialmente MBSR) può indurre tali effetti in diverse popolazioni di soggetti, come anziani soli, *caregiver* sottoposti ad elevati livelli di stress cronico, donne con diagnosi di cancro al seno. In praticanti non esperti, inoltre, già dopo poche settimane di meditazione TMB, si ottiene un'attenuazione del profilo pro-infiammatorio dell'espressione genica, anche se gli effetti sui biomarcatori infiammatori circolanti sembrano invece richiedere un'esperienza meditativa più prolungata (Bower & Irwin, 2016).

Una recente metanalisi di Buric e collaboratori (Buric, Farias, Jong, Mee, & Brazil 2017) ha evidenziato che la pratica della meditazione si associa ad un profilo generale di espressione genica caratterizzato da una significativa *down-regulation* dei geni e delle vie di segnalazione pro-infiammatori, con NF- $\kappa$ B come fattore chiave. Occorre peraltro sottolineare che gli autori riconoscono una serie di debolezze e limitazioni degli studi attualmente disponibili in letteratura: scarso numero di partecipanti, effetti generalmente di piccola entità, eterogeneità nelle caratteristiche dei partecipanti inclusi nei gruppi di intervento (individui sani vs malati), difformità dei gruppi di controllo (soggetti impegnati in qualche attività vs soggetti inseriti in liste di attesa), diversità nella durata e frequenza del trattamento e nei periodi di *follow-up*, mancanza di una correlazione chiara con i parametri psicologici, scarso controllo dei fattori confondenti legati allo stile di vita (dieta ed esercizio fisico), differenze nei metodi di analisi dell'espressione genica. Nel complesso, comunque, le evidenze di cui ad oggi disponiamo hanno senz'altro il grande merito di incoraggiare ulteriori studi che, avvalendosi di un approccio multidisciplinare, si pongano l'obiettivo di indagare gli effetti e l'efficacia degli approcci mente-corpo sulla salute dell'uomo.

## **CONCLUSIONI E PROSPETTIVE**

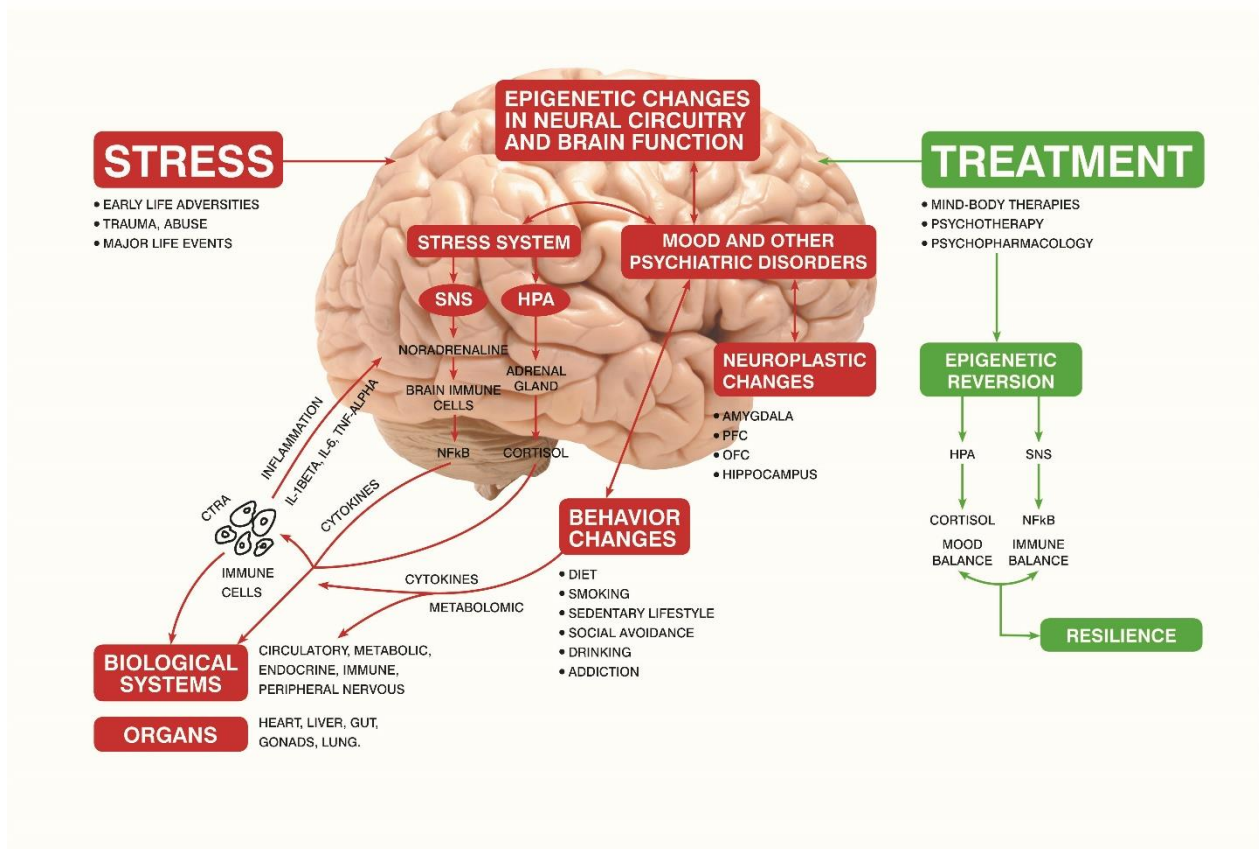
Condizioni di stress psicologico cronico possono indurre un processo di progressiva usura ("*wear and tear*") dei sistemi fisiologici, generando stati di progressivo sovraccarico allostatico. Gli studiosi hanno rivolto grande attenzione allo studio delle reciproche interazioni tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario, ponendole alla base non solo degli stati di stress acuto e cronico, ma anche di molte patologie croniche (Fig. 1). Recenti evidenze forniteci dall'epigenetica stanno facendo luce sui meccanismi che mediano l'influenza dei segnali ambientali sui profili di espressione genica. Oggi sappiamo che le condizioni avverse, in particolare quelle che si verificano nella prima infanzia, si associano ad alterazioni epigenetiche a livello di specifiche regioni cerebrali corticali e sottocorticali, alterazioni che tipicamente si osservano anche in diverse patologie psichiatriche. Ancora, le



avversità sociali inducono un *pattern* di risposta disfunzionale nelle cellule immunitarie, caratterizzato da un'accentuata espressione dei geni pro-infiammatori. Grazie ai risultati delle ricerche nel campo dell'epigenetica stiamo via via affinando la comprensione delle modalità tramite cui il genoma umano e i sistemi biologici vengono modellati dagli eventi, sia fisici che sociali, che si verificano nell'arco della vita. Infatti, numerosi studi oggi evidenziano come le diverse tecniche di gestione dello stress (psicoterapia, meditazione e altre MBT) possano invertire le segnature epigenetiche, in particolare tramite *down-regulation* della cascata di NF-κB, spiegando così gli effetti benefici che tali tecniche hanno sulla salute mentale (Bower & Irwin, 2016; Buric et al., 2017). Inoltre, occorre sottolineare l'importanza della relazione, anche questa bidirezionale, tra disturbi mentali e stili di vita insalubri, come ad esempio seguire una dieta ricca di grassi saturi, fumare o assumere droghe, essere sedentari, isolarsi socialmente: l'eccessiva liberazione di citochine pro-infiammatorie e le modificazioni del profilo metabolico (livelli elevati di colesterolo e di acidi grassi liberi, aumento della glicemia a digiuno e della produzione di ormoni come insulina e leptina) possono infatti alterare le funzioni fisiologiche degli organi bersaglio e dei sistemi biologici di regolazione, influenzando così la salute mentale.

La grande complessità del *network* umano è un pressante invito a considerare e a trattare il paziente psichiatrico nel suo insieme, come un individuo unico e intero, particolarmente vulnerabile agli effetti dello stress cronico. Nell'ottica di una visione integrata della salute e della malattia umana, è necessario quindi "rimettere insieme il paziente", superando il riduzionismo biomedico (Greene & Loscalzo, 2017). Il paradigma PNEI, che integra conoscenze scientifiche derivanti dalle scienze psicologiche e biologiche, è molto cresciuto negli ultimi due decenni, e "da ricerca di nicchia, limitata agli ambiti della psicosomatica e della psichiatria biologica, è oggi divenuto un'area di ricerca *mainstream* a livello traslazionale" (Danese et al., 2007). In futuro, questo paradigma potrebbe fornire ulteriori importanti contributi, non solo nella gestione della salute mentale e nella ricerca nel campo delle neuroscienze, ma anche nell'ambito più generale della salute umana, per la prevenzione e la terapia delle principali patologie.

((INSERIRE A TUTTA PAGINA CON LA DIDA))



**Figura 1.** Lo stress psicosociale cronico (avversità occorse in fasi precoci della vita, traumi, abusi e altri eventi particolarmente rilevanti durante l'intero arco della vita) può attivare il sistema neuroendocrino dello stress e promuovere, a livello di diversi circuiti neurali, modificazioni epigenetiche capaci di indurre alterazioni dell'umore e di altre funzioni psicologiche e mentali. Alterazioni che, a loro volta, rinforzano le segnature epigenetiche e inducono fenomeni di neuroplasticità in aree cerebrali fondamentali per le funzioni emotive e cognitive (amigdala, corteccia prefrontale e orbito-frontale, ippocampo), aumentando così il rischio di sviluppare depressione e altri disturbi psichiatrici (come disturbi d'ansia e bipolari). I disturbi mentali e le alterazioni comportamentali che ad essi si associano (consumo di una dieta ricca di grassi, fumo, stile di vita sedentario e ritiro sociale), alterando la produzione di citochine pro-infiammatorie e di molecole di rilevanza metabolica (colesterolo, acidi grassi, glucosio, e ormoni come leptina e insulina), possono influenzare negativamente la funzione di vari organi e sistemi biologici, incluso il sistema immunitario. L'attività di quest'ultimo è regolata dall'ormone cortisolo, prodotto finale dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), e anche dalle citochine pro-infiammatorie rilasciate dalle cellule immunitarie del sistema nervoso centrale (SNC), quali ad esempio microglia, monociti e mastociti, tramite *up-regulation* del fattore di trascrizione NF-κB (mediata principalmente dal sistema nervoso simpatico (SNS) e dal suo neurotrasmettitore noradrenalina). L'attivazione cronica del sistema dello stress induce una "risposta

trascrizionale conservata alle avversità" (CTRA) nelle cellule immunitarie periferiche. Tale risposta è caratterizzata da elevata espressione di geni pro-infiammatori (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e ridotta espressione di geni correlati alla risposta antivirale e anticorpale. Le citochine pro-infiammatorie circolanti possono raggiungere il cervello (attraverso la circolazione sanguigna e la branca afferente del sistema nervoso autonomo, non mostrato in figura), aumentando così la neuro-infiammazione, le marcature epigenetiche a livello cerebrale, e i disturbi mentali. Sulla base di questa interazione tra sistemi psichici e biologici, il trattamento per i disturbi mentali potrebbe trarre beneficio non solo dai tradizionali farmaci psichiatrici, ma anche dalla psicoterapia e dalle terapie mente-corpo, tra cui la meditazione, le tecniche di gestione dello stress, lo yoga e il tai-chi. Quando il trattamento funziona, si assiste ad un'inversione delle modificazioni epigenetiche alla base delle anomalie dell'asse HPA e della risposta trascrizionale pro-infiammatoria (con *down-regulation* di NF- $\kappa$ B), e ciò potrebbe rappresentare il principale meccanismo con cui il trattamento integrato consente il recupero dell'equilibrio sia dell'umore che dell'immunità, migliorando così la resilienza e la capacità di rispondere efficacemente alle situazioni stressanti.

Abbreviazioni: **NF- $\kappa$ B**, fattore nucleare  $\kappa$ B; **CTRA**, risposta trascrizionale conservata alle avversità; **PFC**, corteccia prefrontale; **OFC**, corteccia orbito-frontale.

Del Rey, A. & H. Besedovsky. 2014. The immune–neuroendocrine network in health and disease. In *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*. A.W. Kusnekov & H. Anisman, Eds.: 99–119. Chichester: Wiley-Blackwell.

2. Ader, R. 2007. Psychoneuroimmunology. In *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*. 4th ed. A.W. Kusnekov & H. Anisman, Eds.: 99–119. San Diego: Academic Press, Chichester: Wiley-Blackwell.

3. Bottaccioli, F. & A.G. Bottaccioli, Eds. 2017. *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*. Milano: Edra-Elsevier (English edition in preparation).

9 Ann. N.Y. Acad. Sci. xxxx (2018) 1–12 C\_ 2018 New York Academy of Sciences. Psychoneuroendocrine immunology of psychiatric diseases Bottaccioli *et al.*

4. Ader, R. & N. Cohen. 1975. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom. Med.* **37**: 333–340.

5. Besedovsky, H.O., A. del Rey & E. Sorkin. 1981. Lymphokine-containing supernatants from con A stimulated cells increase corticosterone blood levels. *J.*

- Immunol.* **126**: 385–387.
6. Besedovsky, H.O., A. del Rey, E. Sorkin, *et al.* 1986. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* **233**: 652–654.
7. Blalock, J.E. 1989. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.* **69**: 1–32.
8. Capuron, L. & A.H. Miller. 2004. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol. Psychiatry* **56**: 819–824.
9. Fink, G. 2016. Stress, definition, mechanisms, and effects outlined: lesson from anxiety. In *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behaviour*. Vol. 1. G. Fink, Ed.: 3–11. London: Academic Press–Elsevier.
10. McEwen, B.S. 2017. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* **1**. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>.
11. Danese, A., C.M. Pariante, A. Caspi, *et al.* 2007. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**: 1319–1324.
12. Khandaker, G.M., L. Cousins, J. Deakin, *et al.* 2014. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* **2**: 258–270.
13. Mondelli, V., A.C. Vernon, F. Turkheimer, *et al.* 2017. Brain microglia in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry* **4**: 563–572.
14. Sterling, P. 2012. Allostasis: a model of predictive regulation. *Physiol. Behav.* **106**: 5–15.
15. McEwen, B.S. & P.J. Gianaros. 2010. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1186**: 190–222.
16. McEwen, B.S., N.P. Bowles, J.D. Gray, *et al.* 2015. Mechanisms of stress in the brain. *Nat. Neurosci.* **18**: 1353–1363.
17. McEwen, B.S., C. Nasca & J.D. Gray. 2016. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* **41**: 3–23.

18. Arnsten, A.F. 2015. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nat. Neurosci.* **18**: 1376–1385.
19. Gianaros, P.J., J.R. Jennings, L.K. Sheu, *et al.* 2007. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage* **35**: 795–803.
20. Vyas, A., R. Mitra, B.S.S. Rao, *et al.* 2002. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci.* **22**: 6810–6818.
21. Tost, H., F.A. Champagne & A. Meyer-Lindenberg. 2015. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat. Neurosci.* **18**: 1421–1431.
22. Ansell, E.B., K. Rando, K. Tuit, *et al.* 2012. Cumulative adversity and smaller gray matter volume in medial prefrontal, anterior cingulate, and insula regions. *Biol. Psychiatry* **72**: 57–64.
23. Schwabe, L., A. Dickinson & O.T. Wolf. 2011. Stress, habits, and drug addiction: a psychoneuroendocrinological perspective. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **19**: 53–63.
24. Cohen, S., P.J. Gianaros & S.B. Manuck. 2016. A stage model of stress and disease. *Perspect. Psychol. Sci.* **11**: 456–463.
25. Rubin, T.G., J.D. Gray & B.S. McEwen. 2014. Experience and the ever-changing brain: what the transcriptome can reveal. *Bioessays* **36**: 1072–1081.
26. Nemeroff, C.B. 2016. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron* **89**: 892–909.
27. Szyf, M., I.C.G. Weaver, F.A. Champagne, *et al.* 2005. Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat. *Front. Neuroendocrinol.* **26**: 139–162.
28. McGowan, P.O., A. Sasaki, A.C. D’Alessio, *et al.* 2009. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci.* **12**: 241–243.
29. Suderman, M., P.O. McGowan, A. Sasaki, *et al.* 2012. Conserved

epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**: 17266–17272.

30. McCrory, E.J., S.A. De Brito, C.L. Sebastian, *et al.* 2011. Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Curr. Biol.* **21**: 947–948.

31. Dannlowski, U., A. Stuhrmann, V. Beutelmann, *et al.* 2012. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry* **71**: 286–293.

32. Marusak, H.A., K.R. Martin, A. Etkin, *et al.* 2015. Childhood trauma exposure disrupts the automatic regulation of emotional processing. *Neuropsychopharmacology* **40**: 1250–1258.

33. Gold, A.L., M.A. Sheridan, M. Peverill, *et al.* 2016. Childhood abuse and reduced cortical thickness in brain regions involved in emotional processing. *J. Child Psychol. Psychiatry* **57**: 1154–1164.

34. Hanson, J.L., D. Albert, A.M. Iselin, *et al.* 2016. Cumulative stress in childhood is associated with blunted reward-related brain activity in adulthood. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **11**: 405–412.

35. Liston, C., B.S. McEwen & B.J. Casey. 2009. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**: 912–917.

36. McEwen, B.S. 2016. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1373**: 56–64.

37. Gray, J.D., T.G. Rubin, R.G. Hunter, *et al.* 2014. Hippocampal gene expression changes underlying stress sensitization and recovery. *Mol. Psychiatry* **19**: 1171–1178.

38. Bloss, E.B., W.G. Janssen, D.T. Ohm, *et al.* 2011. Evidence for reduced experience dependent dendritic spine plasticity in the aging prefrontal cortex. *J. Neurosci.* **31**: 7831–7839.

39. Reader, B.F., B.L. Jarrett, D.B. McKim, *et al.* 2015. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience* **289**: 429–442.

**10** Ann. N.Y. Acad. Sci. xxxx (2018) 1–12 C\_ 2018 New York Academy of Sciences.

Bottaccioli *et al.* Psychoneuroendocrineimmunology of psychiatric diseases

40. Weber, M.D., J.P. Godbout & J.F. Sheridan. 2017. Repeated social defeat, neuroinflammation, and behavior: monocytes carry the signal. *Neuropsychopharmacology* **42**: 46–61.
41. Irwin, M.R. & S.W. Cole. 2011. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat. Rev. Immunol.* **11**: 625–632.
42. Cole, S.W. 2014. Human social genomics. *PLoS Genet.* **10**: e1004601.
43. Gaye, A., G.H. Gibbons, C. Barry, *et al.* 2017. Influence of socioeconomic status on the whole blood transcriptome in African Americans. *PLoS One* **12**: e0187290.
44. Cole, S.W., M.E. Levine, J.M.G. Arevalo, *et al.* 2015. Loneliness, eudaimonia, and the human conserved transcriptional response to adversity. *Psychoneuroendocrinology* **62**: 11–17.
45. Antoni, M.H., L.C. Bouchard, J.M. Jacobs, *et al.* 2016. Stress management, leukocyte transcriptional changes and breast cancer recurrence in a randomized trial: an exploratory analysis. *Psychoneuroendocrinology* **74**: 269–277.
46. Kohrt, B.A., C.M. Worthman, R.P. Adhikari, *et al.* 2016. Psychological resilience and the gene regulatory impact of posttraumatic stress in Nepali child soldiers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**: 8156–8161.
47. Eisenberger, N.I., M. Moieni, T.K. Inagaki, *et al.* 2017. In sickness and in health: the co-regulation of inflammation and social behavior. *Neuropsychopharmacology* **42**: 242–253.
48. Moieni, M., M.R. Irwin, I. Jevtic, *et al.* 2015. Trait sensitivity to social disconnection enhances pro-inflammatory responses to a randomized controlled trial of endotoxin. *Psychoneuroendocrinology* **62**: 336–342.
49. Maes, M. 1999. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv. Exp. Med. Biol.* **461**: 25–46.
50. Dantzer, R., J.C. O'Connor, M.A. Lawson, *et al.* 2011. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology* **36**: 426–436.
51. Pariante, C.M. 2017. Why are depressed patients inflamed?

- A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance, and inflammation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **27**: 554–559.
52. Roy, T. & L. Ce. 2012. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J. Affect. Disord.* **142**: S8–S21.
53. Vancampfort, D., C.U. Correll, B. Gallinger, *et al.* 2016. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* **15**: 166–174.
54. Adelborg, K., M. Schmidt, J. Sundbøll, *et al.* 2016. Mortality risk among heart failure patients with depression: a nationwide population-based cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* **5**: e004137.
55. York, K.M., M. Hassan & D.S. Sheps. 2009. Psychobiology of depression/distress in congestive heart failure. *Heart Fail. Rev.* **14**: 35–50.
56. Kop, W.J., N.I. Weissman, J. Zhu, *et al.* 2008. Effects of acute mental stress and exercise on inflammatory markers in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Am. J. Cardiol.* **101**: 767–773.
57. World Health Organization (WHO). 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO. Accessed December 1, 2017. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates).
58. Khan, A., K. Fahl Mar, J. Faucett, *et al.* 2017. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987–2013. *World Psychiatry* **16**: 181–192.
59. Cook, S.C., A.C. Schwartz & N.J. Kaslow. 2017. Evidencebased psychotherapy: advantages and challenges. *Neurotherapeutics* **14**: 537–545.
60. Speca, M., L.E. Carlson & E. Goodey. 2000. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom. Med.* **62**: 613–622.
61. Brooks, J.M., V. Muller, J. S´anchez, *et al.* Mindfulness as a



- protective factor against depressive symptoms in people with fibromyalgia. *J. Ment. Health* **22**: 1–7.
62. Huhn, M., M. Tardy, L.M. Spineli, *et al.* 2014. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* **71**: 706–715.
63. Cuijpers, P., M. Sijbrandij, S.L.Koole, *et al.* 2013. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* **12**: 137–148.
64. van Hees, M.L., T. Rotter, T. Ellermann, *et al.* 2013. The effectiveness of individual interpersonal psychotherapy as a treatment for major depressive disorder in adult outpatients: a systematic review. *BMC Psychiatry* **13**: 22.
65. Wilkinson, S.T., D. Wright, M.K. Fasula, *et al.* 2017. Cognitive behavior therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression. *Psychother. Psychosom.* **86**: 162–167.
66. Guidi, J., E. Tomba & G.A. Fava. 2016. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. *Am. J. Psychiatry* **173**: 128–137.
67. Gillies, D., F. Taylor, C. Gray, *et al.* 2013. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents (Review). *Evid. Based Child Health* **8**: 1004–1116.
68. Bisson, J.I., N.P. Roberts, M. Andrew, *et al.* 2013. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003388.
69. Meerwijk, E.L., A. Parekh, M.A. Oquendo, *et al.* 2016. Direct versus indirect psychosocial and behavioural interventions to prevent suicide and suicide attempts: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* **3**: 544–554.
70. Demarzo, M.M., J. Montero-Marin, P. Cuijpers, *et al.* 2015. The efficacy of mindfulness-based interventions in primary care: a meta-analytic review. *Ann. Fam. Med.* **13**: 5735–5782.
71. Goldberg, S.B., R.P. Tucker, P.A. Greene, *et al.* 2018.

Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* **59**: 52–60.

72. Teasdale, J.D., Z.V. Segal, J.M. Williams, *et al.* 2000. Prevention of relapse/recurrence in major depression by  
**11** Ann. N.Y. Acad. Sci. xxxx (2018) 1–12 C\_ 2018 New York Academy of Sciences. Psychoneuroendocrinology of psychiatric diseases Bottaccioli *et al.* mindfulness-based cognitive therapy. *J. Consult. Clin. Psychol.* **68**: 615–623.

73. Kuyken, W., F.C. Warren, R.S. Taylor, *et al.* 2016. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry* **73**: 565–574.

74. Ahmadpanah, M., T. Akbari, A. Akhondi, *et al.* 2017. Detached mindfulness reduced both depression and anxiety in elderlywomenwith major depressive disorders. *Psychiatry Res.* **257**: 87–94.

75. Ahmadpanah, M., M. Nazaribadie, E. Aghaei, *et al.* 2018. Influence of adjuvant detached mindfulness and stress management training compared to pharmacologic treatment in primiparae with postpartum depression. *Arch. Womens Ment. Health.* **21**: 65–73.

76. Wetherell, J.L., T. Hershey, S. Hickman, *et al.* 2017. Mindfulness-based stress reduction for older adults with stress disorders and neurocognitive difficulties: a randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **78**: e734–e743.

77. Hoge, E.A., E. Bui, L. Marques, *et al.* 2013. Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. *J. Clin. Psychiatry* **74**: 786–792.

78. Sundquist, J., A°. Lilja, K. Palme´r, *et al.* 2015. Mindfulness group therapy in primary care patientswith depression, anxiety and stress and adjustment disorders: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* **206**: 128–135.

79. Garland, E.L., A. Roberts-Lewis, C.D. Tronnier, *et al.* 2016. Mindfulness-oriented recovery enhancement versus CBT for co-occurring substance dependence, traumatic stress, and psychiatric disorders: proximal outcomes from a pragmatic

- randomized trial. *Behav. Res. Ther.* **77**: 7–16.
80. Khusid, M.A. & M. Vythilingam. 2016. The emerging role of mindfulness meditation as effective self-management strategy, part 1: clinical implications for depression, posttraumatic stress disorder, and anxiety. *Mil. Med.* **181**: 961–968.
81. Chu, C.S., B. Stubbs, T.Y. Chen, *et al.* 2018. The effectiveness of adjunctmindfulness-based intervention in treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **225**: 234–245.
82. Louise, S., M. Fitzpatrick, C. Strauss, *et al.* 2018. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: our current understanding and a meta-analysis. *Schizophr. Res.* **192**: 57–63.
83. Cramer, H., R. Lauche, J. Langhorst, *et al.* 2013. Yoga for depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress. Anxiety* **30**: 1068–1083.
84. Prathikanti, S., R. Rivera, A. Cochran, *et al.* 2017. Treating major depression with yoga: a prospective, randomized, controlled pilot trial. *PLoS One* **12**: e0173869.
85. Gong, H., C. Ni, X. Shen, *et al.* 2015. Yoga for prenatal depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **15**: 14.
86. Bottaccioli, F., A. Carosella, R. Cardone, *et al.* 2014. Brief training of psychoneuroendocrinology-based meditation (PNEIMED) reduces stress symptom ratings and improves control on salivary cortisol secretion under basal and stimulated conditions. *Explore* **10**: 170–179.
87. Miller, C.W.T. 2017. Epigenetic and neural circuitry landscape of psychotherapeutic interventions. *Psychiatry J.* **2017**: 5491812.
88. Shou, H., Z. Yang, T.D. Satterthwaite, *et al.* 2017. Cognitive behavioral therapy increases amygdala connectivity with the cognitive control network in both MDD and PTSD. *Neuroimage Clin.* **14**: 464–470.
89. Fonzo, G.A., M.S. Goodkind, D.J. Oathes, *et al.* 2017. Selective effects of psychotherapy on frontopolar cortical function in PTSD. *Am. J. Psychiatry* **174**: 1175–1184.

90. Lopresti, A.L. 2017. Cognitive behaviour therapy and inflammation: a systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **51**: 565–582.
91. Strawbridge, R., D. Arnone, A. Danese, *et al.* 2015. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**: 1532–1543.
92. Bower, J.E. & M.R. Irwin. 2016. Mind–body therapies and control of inflammatory biology: a descriptive review. *Brain Behav. Immun.* **51**: 1–11.
93. Buric, I., M. Farias, J. Jong, *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.
94. Greene, J.A. & J. Loscalzo. 2017. Putting the patient back together—socialmedicine, networkmedicine, and the limits of reductionism. *N. Engl. J. Med.* **377**: 2493–2499.