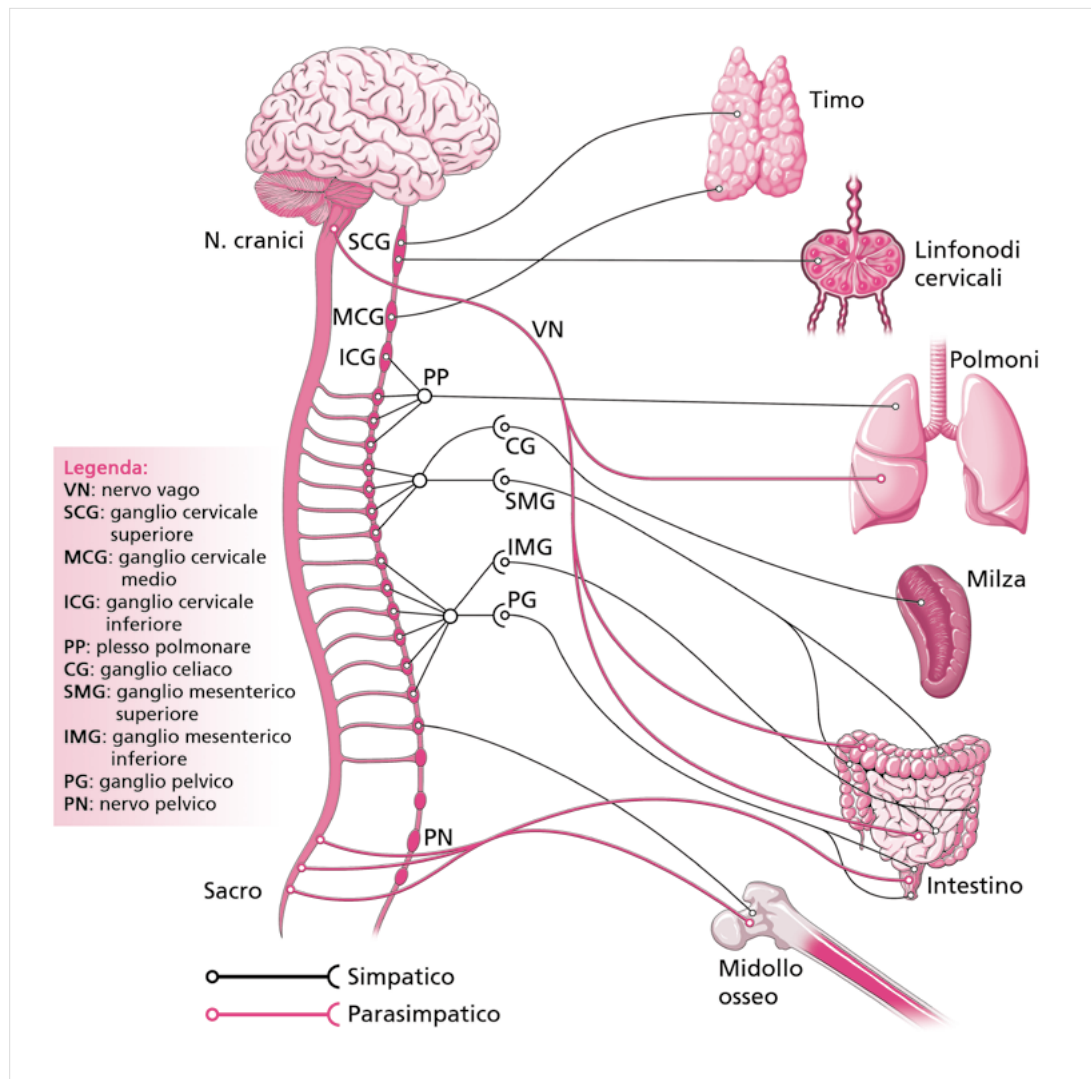


L'INNERVAZIONE DEGLI ORGANI IMMUNITARI



Fonte: C. Godinho-Silva, F. Cardoso, H. Veiga-Fernandes *Neuro-Immune Cell Units: A New Paradigm in Physiology*, 'Annu Rev Immunol', 2019 Apr 26; 37:19-46. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041812. Epub 2018 Oct 31.

Fig. IV-2. Innervazione del simpatico e del parasimpatico degli organi linfoidi.

vo mette in campo diverse funzioni mentali e diverse aree cerebrali per 'vedere' un oggetto, che non è la sua semplice fotografia bensì la sua elaborazione interpretativa, analogamente il sistema immunitario mette in campo diverse cellule e risponde a una pluralità di stimoli per recepire e interpretare lo stimolo (si veda la Fig. IV-1).

I segnali quindi sono multipli e sono fortemente dipendenti dal contesto biologico in cui avviene la ricezione dell'antigene¹⁸. Due soli esempi, tra i molti.

- Primo esempio. Il microbiota intestinale in equilibrio produce acidi grassi a catena corta che svolgono funzioni di segnalazione

epigenetica verso le cellule immunitarie. Molto studiato l'acido butirrico (o butirrato) che con un meccanismo epigenetico attiva i macrofagi intestinali in senso antimicrobico. L'assenza o la scarsa concentrazione di butirrato indebolisce l'attività di queste cellule immunitarie e le fa shiftare in senso infiammatorio sterile e cioè incapace di eliminare lo stimolo patogeno pur producendo infiammazione¹⁹.

- Secondo esempio. Nell'ambiente dove si realizza l'incontro con l'antigene, non ci sono solo cellule immunitarie, c'è anche la fibra nervosa che, con neurotrasmettitori e peptidi, entra nella regolazione della risposta immunitaria. La neuroinfiammazione e la neuroregolazione dell'immunità ormai non sono più argomenti di nicchia degli studiosi di Psiconeuroendocrinoimmunologia, sono sempre più temi trasversali a diverse discipline e specializzazioni²⁰.

L'interdipendenza tra sistema nervoso e sistema immunitario

Come già accennato, ai ricercatori più acuti non era sfuggita la stretta somiglianza tra sistema nervoso e sistema immunitario, ma anche una mente del calibro di quella di Jerne si era fermata al di qua di un dogma fortemente radicato: l'impermeabilità della barriera che protegge il cervello (la barriera ematoencefalica) da parte delle cellule e dei prodotti del sistema immunitario.

La ricerca degli ultimi venti anni ha spazzato via la cautela dello scienziato danese sulla non comunicazione tra sistema immunitario e sistema nervoso. Infatti:

- le ricerche di David Felten, della Rochester University, e di Karen Bulloch, della Stony Brook University di New York, a metà degli anni '80 del '900 hanno dimostrato con l'evidenza delle microfotografie

elettroniche lo stretto contatto esistente tra fibre nervose che innervano tutti gli organi linfoidi e le cellule immunitarie, formando delle vere e proprie sinapsi, chiamate anche 'giunzioni neuroimmunitarie'²¹. Come mostra l'immagine (si veda la Fig. IV-2) il sistema neurovegetativo, nei due bracci, simpatico e parasimpatico, innerva gli organi linfoidi, primari (Midollo osseo e Timo) e secondari (Linfonodi e Milza), altri organi linfoidi, in particolare polmoni e intestino e, assieme al sistema nervoso sensoriale, anche la cute, entrando in stretto contatto con le cellule immunitarie, regolandone lo sviluppo, lo stato e l'attività, tramite il rilascio di neuropeptidi. A sua volta, il sistema neurovegetativo e sensoriale è influenzato dalle molecole prodotte dalle cellule immunitarie, citochine, chemochine e altre sostanze²²;

- le ricerche di Candace Pert, di Edwin Blalock e di altri, negli anni '80 del '900, hanno dimostrato che le cellule immunitarie sono dotate di recettori per i principali neurotrasmettitori e neuropeptidi e, al tempo stesso, esse sono in grado di produrre neuroormoni. La Fig. IV-3 rappresenta parzialmente lo stato attuale delle conoscenze sul linfocita come cellula immunitaria e neuroendocrina²³;

- nei primi due decenni del secolo attuale è stato documentato in modo inequivocabile che il cervello è esposto all'azione del sistema immunitario periferico, che è in grado di far arrivare al sistema nervoso centrale non solo citochine ma anche cellule immunitarie. Le vie utilizzano il torrente circolatorio, il sistema nervoso autonomo (segnatamente la via afferente del nervo vago) e il sistema linfatico (la presenza di quest'ultimo sistema nel cervello è stata appurata da studi pubblicati a partire dal 2015). Il cervello quindi non è più un organo 'immunologicamente privilegiato', come generazioni di fisiologi e immunologi hanno insegnato e scritto nei libri di testo di immunologia nel corso del Novecento;

Dormire, mangiare, fare l'amore... e altre condizioni che aumentano la produzione di prolattina

- Sonno
- Alimentazione: in particolare, un pasto proteico a mezzogiorno fa salire insieme cortisolo e prolattina
- Coito: dopo l'orgasmo c'è un aumento di prolattina (verificato nelle donne)
- Esercizio fisico
- Stress fisici ed emotivi
- Ciclo mestruale: si riscontra un aumento dal 10°-12° giorno in poi
- Gravidanza: la produzione di prolattina

- aumenta di 10 volte in prossimità del termine della gravidanza
- Puerperio: durante le prime 3-4 settimane
- Allattamento: si verifica un rilascio acuto di breve durata
- Feto: vicino alla nascita
- Neonato: fino a 2-3 settimane di vita

Tratto, con lievi modifiche, da S.S.C. Yen, R.B. Jaffe *La prolattina nella riproduzione umana*, in S.S.C. Yen, R.B. Jaffe, R.L. Barbieri *Endocrinologia della riproduzione*, IV ed., Verducci, Roma, 1999.

troppo alte del fattore di crescita. La concentrazione ottimale di IGF-1, secondo questa ricerca, sarebbe attorno ai 180 e i 200 ng/mL. Con due avvertenze: gli anziani sono più a rischio a causa di concentrazioni superiori in particolare perché, e questa è la seconda avvertenza, effettivamente, la curva relativa al cancro è lineare e cioè cresce il rischio al crescere della concentrazione di IGF-1. Resta il fatto che, vedendo la mortalità, la concentrazione di 180 ng/mL sembra essere protettiva¹⁸.

Questo è un esempio importante, che dimostra che se non si ha presente la complessità, il contesto in cui agiscono le molecole, di fatto non si capisce niente.

Non si riesce per esempio a comprendere che l'IGF-1 viene prodotto in sovrappiù durante l'attività fisica e che il cervello si nutre della sostanza che gli arriva con il sangue dopo una camminata impegnativa.

Usando una logica riduzionista, l'IGF-1 è semplicemente un fattore infiammatorio, un marker tumorale, insomma un cattivo e basta. In realtà è cattiva la logica che ispira certe ricerche.

Melatonina, l'ormone della notte con effetti sull'immunità

Una visione molto semplificata collega la produzione di melatonina alla ghiandola pineale. In realtà, l'ormone è prodotto in

modo diffuso (dall'intestino, dal midollo osseo, oltre che naturalmente dal cervello) ed è largamente presente non solo negli esseri dotati di cervello, ma anche nel mondo vegetale.

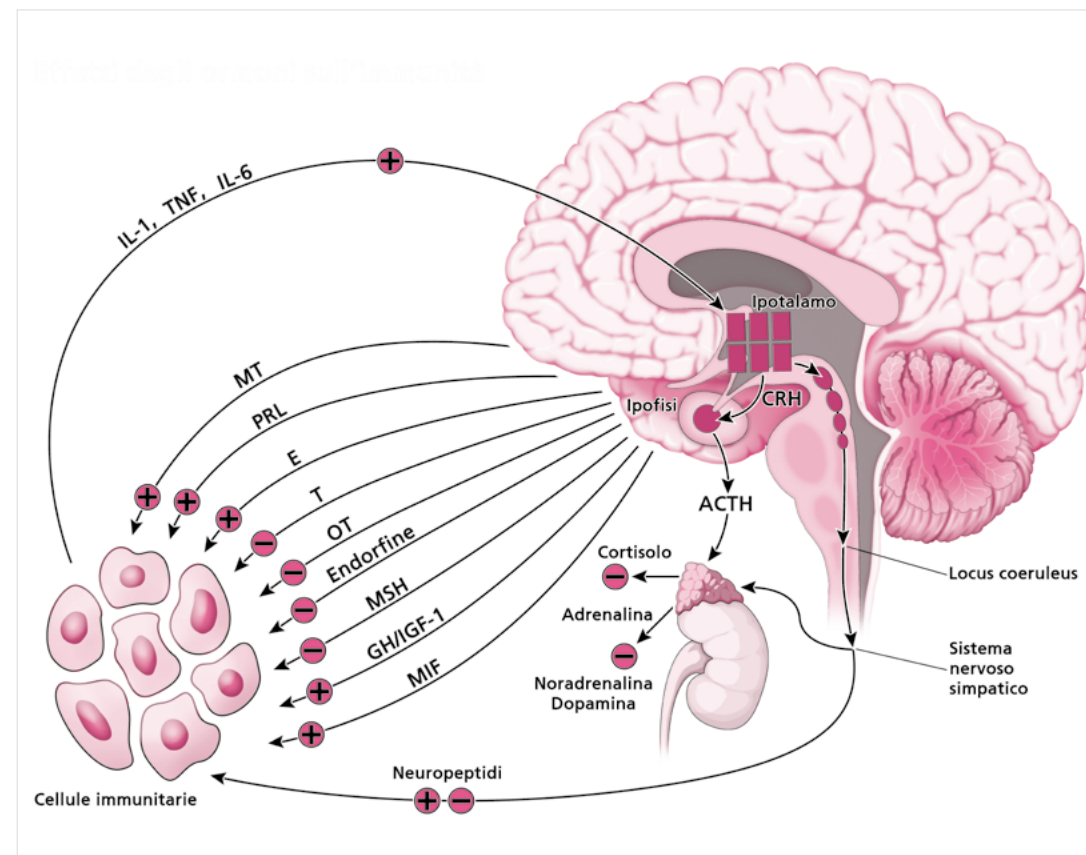
Poiché l'ormone, nell'organismo umano, si forma facilmente a partire dalla serotonina che, nell'intestino, viene sintetizzata in larga quantità a partire dal diffusissimo aminoacido triptofano, è logico pensare a una concentrazione basale di melatonina che non subisce variazioni ritmiche sulle ventiquattro ore.

E in effetti è così: ognuno di noi ha un tono di base di melatonina.

Il picco notturno, prodotto dalla ghiandola pineale (o epifisi), è certamente rilevante per molti sistemi, tra cui anche l'immunitario, ma non tanto come variazione di quantità dell'ormone circolante nel sangue, quanto come segnale 'centrale'. Recettori per la melatonina sono collocati sui monociti e sui linfociti T e B. È comunque accertato che il picco notturno della melatonina coincide con il picco di IFN- δ . Questo in particolare in autunno-inverno, quando la durata e l'intensità della luce solare sono minime e massima è la produzione notturna di melatonina. L'ormone quindi influenza l'attività immunitaria di tipo Th1 adatta a combattere infezioni virali, molto diffuse in queste stagioni dell'anno.

La melatonina è uno stimolante del sistema

GLI EFFETTI DEGLI ORMONI SULL'IMMUNITÀ



Fonte: F. Bottaccioli, A.G. Bottaccioli *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano 2017.

Fig. VI-2. Il disegno riassume le influenze degli ormoni sull'immunità. Segnala anche l'azione delle citochine sul cervello. I segni +/- indicano, rispettivamente, attivazione e inibizione.

Legenda: MSH = ormone che stimola i

melanociti; GH = ormone della crescita; IGF-1 = fattore di crescita insulinosimile di primo tipo; PRL = prolattina; MIF = fattore inibitorio dei macrofagi; MT= melatonina; E= estrogeni; T=testosterone; OT= ossitocina.

immunitario ma, sembrerebbe, con effetti di regolazione della risposta infiammatoria. Da studi su animali, che quindi attendono conferme sugli umani, emerge che la melatonina, che può essere prodotta anche dalla cellula immunitaria (per esempio da un macrofago), ha l'effetto di bloccare la via intracellulare NF-kB, che sappiamo essere il principale segnale di attivazione dell'infiammazione: questo conferirebbe alla melatonina la capacità di modulare la risposta infiammatoria del sistema immunitario che,

del resto, essa stessa contribuisce a stimolare¹⁹. Per questa sua azione regolatoria è in corso la ricerca di un possibile utile uso della melatonina nelle malattie infiammatorie a base autoimmune^{20, 21}.

Infine, si è scoperto che persino i microrganismi del nostro intestino sono sensibili all'azione regolatoria della melatonina²² e che una condizione di stress o di riduzione del sonno diminuisce la concentrazione di melatonina nell'intestino che si accompagna ad alterazioni intestinali (disbiosi)²³.

STRESS, INTESTINO, PSICHE E CERVELLO

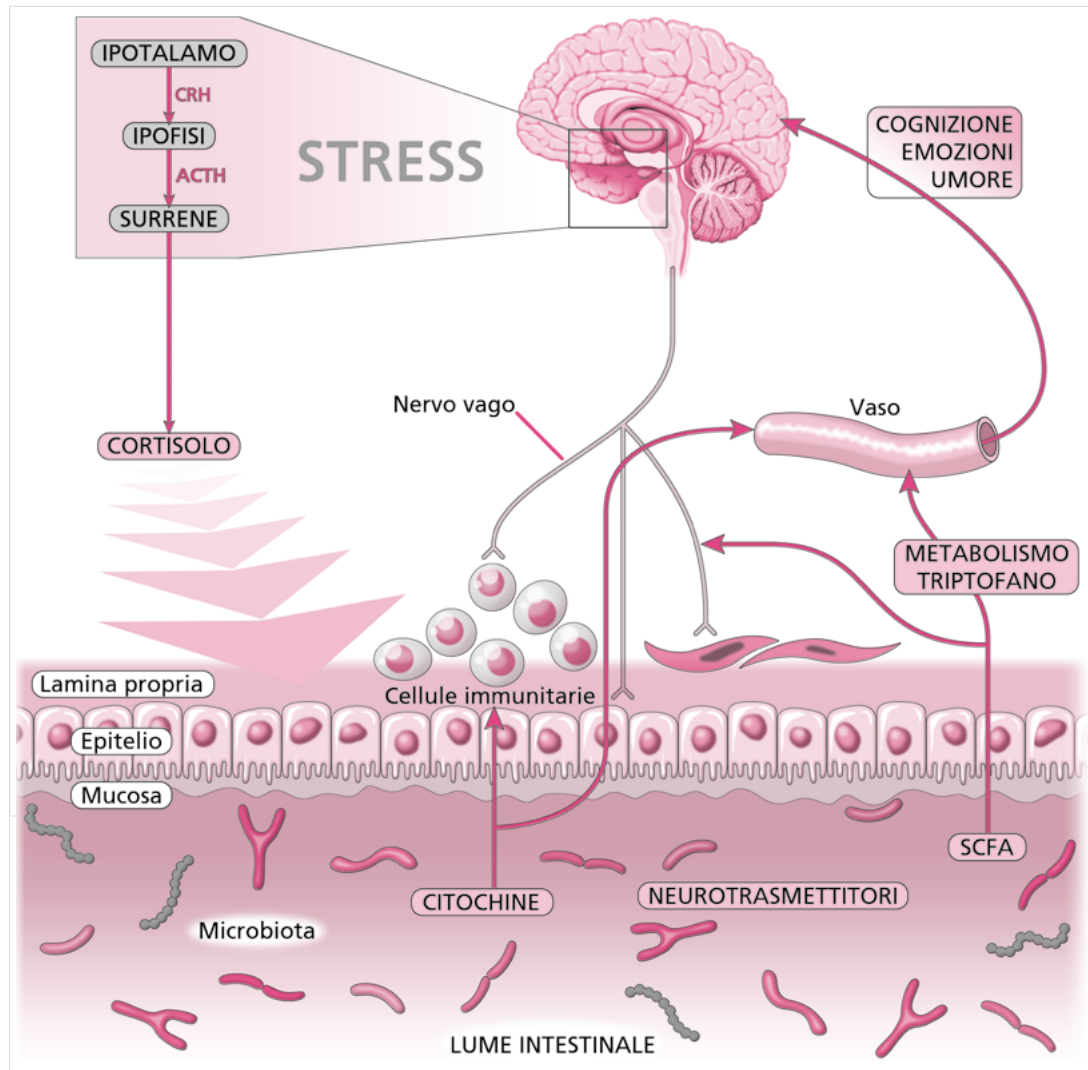


Fig. IX-2. L'immagine mostra le relazioni tra lo stress e l'intestino. L'asse dello stress, che parte dall'ipotalamo con liberazione di CRH, giunge all'ipofisi che rilascia ACTH, che a sua volta induce il rilascio di cortisolo dalla corteccia delle surrenali. L'incremento di cortisolo danneggia l'epitelio intestinale rendendolo permeabile alle popolazioni microbiche che colonizzano la mucosa. Il trasloco di quantità significative di microbi attiva il sistema immunitario presente sia nell'epitelio sia nella lamina propria. Di conseguenza si ha produzione di citochine infiammatorie che, da un lato, possono causare infiammazione intestinale e, dall'altro, tramite il nervo

vago e la circolazione sanguigna, possono raggiungere il cervello, il quale subisce anche l'influenza di prodotti diretti del microbiota come neurotrasmettitori e acidi grassi a catena corta (SCFA in sigla), nonché delle fibre nervose intestinali. Infine, l'infiammazione intestinale causa un'alterazione del metabolismo dell'aminoacido triptofano determinando una riduzione nel cervello della concentrazione di serotonina e un aumento dell'attività del glutammato. L'esito finale può essere un'alterazione dell'umore in senso ansioso depressivo e anche della funzionalità cognitiva.

esemplificato dagli studi sul GLP-1, glucan-like protein-1. Questo ormone viene prodotto da una particolare classe di cellule intestinali chiamate cellule L dopo un pasto sotto stimolo del microbiota. Gli effetti di GLP-1 sono sia locali, regolando l'assorbimento del glucosio e migliorando la sensibilità dell'insulina, sia generali. I recettori per l'ormone sono diffusi in vari organi, tra questi anche nel cervello. GLP-1 nel cervello svolge una funzione antinfiammatoria e neuroprotettiva, oltre che di regolazione dell'asse dello stress. Ricerche recenti suggeriscono che in alcune malattie neurodegenerative, come il Parkinson, ci sia un deficit di GLP-1 conseguente a un'alterazione del microbiota intestinale⁹. La formazione di un equilibrato microbiota intestinale è quindi molto importante. Numerosi sono i fattori che fin dalle prime fasi della vita possono influenzare l'assetto del microbiota. La modalità del parto (se naturale o cesareo), l'allattamento (se al seno o in bottiglia), l'uso di antibiotici e di altri farmaci, lo stress, gli interventi chirurgici sono tutti fattori di equilibrio o squilibrio del microbiota. Ma soprattutto è la dieta che influenza pesantemente la composizione del microbiota in senso eu- o dis-biotico. Uno dei più attivi ricercatori nel campo, il neuroscienziato irlandese John F. Cryan, dell'Università di Cork, nel chiudere una lunga *review* sulla rivista della American Physiological Society, usa queste parole: «Di Ippocrate si riporta il detto 'lascia che il cibo sia la tua medicina'. Forse oggi dovremmo considerare una versione modificata: lascia che il cibo per i tuoi microbi sia la medicina per il tuo cervello». Conseguentemente egli propone di rinominare l'asse cervello-intestino in asse 'dieta-microbiota-intestino-cervello'¹⁰.

L'asse microbiota-intestino-cervello e l'umore

Il modello medico tradizionale mette alquanto in secondo piano le influenze della psiche e del cervello sull'apparato gastrointestinale.

Preferisce andare a caccia di batteri o di geni, piuttosto che indagare le relazioni complesse che strutturano l'esistenza umana determinandone la salute e la malattia. Certo, nei manuali di gastroenterologia trovate che lo stress, la depressione, l'ansia possono essere fattori che concorrono alle malattie dello stomaco (gastriti, ulcere) e dell'intestino (ulcere duodenali, malattie infiammatorie, intestino irritabile). Quindi, anche l'ortodossia, talvolta obtorto collo, riconosce che l'umore può avere un'influenza sulla salute della pancia, ma, fino a poco tempo fa, nessun gastroenterologo si sarebbe sognato di affermare il contrario: cioè che un'alterazione intestinale possa produrre un disturbo dell'umore. È quello che invece viene sempre più chiaramente emergendo dalla ricerca e che è riassunto nella Fig. IX-2. Una condizione stressante causa non solo un malessere psicologico, ma anche disturbi intestinali che, a loro volta, tramite l'attivazione del sistema immunitario e l'alterazione del microbiota, concorrono ad approfondire il malessere psichico trasformandolo in disturbi ansioso-depressivi, emozionali e cognitivi. Le molecole che mediano la comunicazione tra l'asse microbiota-intestino-cervello e la psiche sono: le citochine rilasciate dall'immunità intestinale; i neurotrasmettitori rilasciati sia dal secondo cervello sia dal microbiota, il quale ultimo rilascia anche acidi grassi a catena corta (*short chain fatty acids*, SCFAs in sigla). Tutte queste molecole, per giungere al cervello, usano sia una via nervosa, basata sul neurovegetativo e in particolare sul nervo vago, sia la via del torrente circolatorio. Infine, la Fig. IX-2 segnala anche un altro fenomeno di grande rilievo per la salute mentale: in corso di infiammazione intestinale si attiva un enzima (IDO indolamina 2,3 ossigenasi) che riduce la disponibilità di triptofano per il cervello, che quindi sintetizza meno serotonina (perché il neurotrasmettitore deriva dal triptofano), mentre aumenta la concentrazione di metaboliti infiammatori che alla fine della catena incrementano l'attività cerebrale del glutammato. Quindi, avremo meno seroto-

7	Questo libro	42	Il sistema nervoso umano: come è fatto
7	Cosa hanno detto i professionisti	45	Asimmetrico, sessuato, plastico e variabile
8	Cosa hanno detto i lettori	52	All'interno del cervello
11	Prefazione	60	La rete nervosa fuori dal cervello. Vecchie idee se ne vanno in soffitta
	LA GRANDE CONNESSIONE	68	III. Il sistema endocrino
15	I. Trent'anni. Il racconto di una rivoluzione	68	Gli ormoni: da sostanze eccitanti a infortori intercellulari
15	Persone e libri	69	Gli ormoni non agiscono da soli
17	Il crollo delle vecchie idee	71	Sotto stress si attivano i principali sistemi endocrini
19	Stress, selezione clonale, network immunitario, neuropeptidi: la nascita della nuova scienza della cura	74	Stress e fertilità umana
21	Il nuovo secolo: conferme, novità, avanzamenti	75	Gli ormoni del piacere
25	La PNEI come paradigma sistemico a base molecolare che orienta nuovi modelli di prevenzione e cura	85	Gli ormoni del dolore
27	II. Il sistema nervoso	93	Il controllo cerebrale del sistema endocrino: la lunga battaglia per edificare gli assi endocrini
28	Il neurone: che cos'ha di tanto speciale?	95	Gli assi vacillano
32	Non solo neuroni, l'altra faccia del cervello	96	La nascita della cronobiologia scientifica
32	Astroцити, ménage a trois	113	IV. Il sistema immunitario
35	Il cervello è un prodotto relativamente recente, ma i suoi componenti sono antichissimi	114	Dinamicità ed equilibrio
39	Cervello umano e cervello di scimmia	115	Una storia ricca di divergenze
		121	L'interdipendenza tra sistema nervoso e sistema immunitario
		122	L'immunità come sistema oscillante e adattativo

125	Yin e Yang: immunità naturale e immunità acquisita	168	Il contributo della PNEI al fermento nelle neuroscienze e in psicologia
127	Il sistema immunitario riconosce l'estraneo solo riconoscendo il self	170	Le emozioni
128	Tutti gli organi sono sotto il controllo immunitario, cervello compreso	178	La cognizione
128	L'immunità come sistema oscillante in equilibrio: Th1/Th2/Th17 e regolatori	190	VI. Il linguaggio interno del corpo: la comunicazione PNEI
132	La rete informatica del sistema: citochine e chemochine	190	Il 'salto' dallo psichico al somatico non è più un salto mortale scientifico
132	Le citochine: le parole del sistema	192	Dal sistema nervoso all'immunità
139	Le chemochine: la rete di segnalazione	193	Dagli ormoni all'immunità
142	Il sistema immunitario delle mucose	204	Dagli ormoni al cervello
144	Immunità sessuata	205	Dall'immunità al sistema nervoso
147	V. La psiche	207	Sistemi integrati alla continua ricerca dell'equilibrio
148	Cartesio, qualche notazione politicamente scorretta	211	Individualità del sistema dello stress
150	Darwin, l'espressione delle emozioni e il controllo del corpo tramite la mente	213	L'epigenetica e il suo ruolo nelle prime fasi della vita
152	La neurofisiologia ottocentesca alla ricerca delle attività inconscie	216	La psiche nella rete
153	Con Freud l'inconscio e la terapia della parola fanno il loro ingresso nella scienza e nella cultura moderne	217	Il nuovo paradigma biomedico consente di vedere cose nuove guardando vecchie malattie
154	Jung: la psiche come individualità che emerge da un contesto storico evolutivo		LA MODULAZIONE DEL NETWORK UMANO
156	James: le emozioni radicate nel corpo e la coscienza come flusso	223	VII. Sostenere e promuovere la saggezza dell'organismo
157	La Gestalt: l'olismo in psicologia e in neuroscienza	225	VIII. La modulazione del network: ambiente fisico e sociale
159	La scuola russa: complessità e autonomia della psiche biologicamente fondata	226	Ambiente fisico e salute
160	Comportamentismo e cognitivismo: dal cervello scatola nera al cervello computer	226	Il cambiamento climatico minaccia le basi della vita
162	Il terzo decennio del XXI secolo: i cambiamenti in corso nelle neuroscienze e nella psicologia	233	Ambiente sociale
166	I cambiamenti in corso nelle scienze psicologiche	237	IX. La modulazione del network: alimentazione e attività fisica
		237	La medicina nasce con l'uso sapiente del cibo
		238	Cibo e cervello
		252	Residui chimici nel cibo e network PNEI

- 253 Cibo pronto, bevande zuccherate e depressione
- 255 La dieta come prevenzione e terapia dell'immunità
- 259 Gli effetti epigenetici del cibo
- 262 L'attività fisica attiva i geni del cervello
- 264 Dieta e attività fisica, quando lo stress moderato fa bene alla salute
- 269 X. La modulazione del network: tecniche per la mente**
- 269 Psicoterapie
- 271 L'ipnosi
- 274 Tecniche meditative
- 279 Gli effetti della meditazione sulla salute
- 284 XI. La modulazione del network: le terapie naturali**
- 286 La medicina tradizionale cinese
- 292 Padroneggiare l'energia: Tai Chi Chuan e Qi Gong
- 293 L'omeopatia
- 297 La fitoterapia
- 301 L'osteopatia
- 303 Dalla medicina complementare alle cure integrate
- NUOVE IDEE PER VECCHIE MALATTIE**
- 309 XII. Le malattie infettive**
- 310 L'influenza: epidemie e pandemie
- 312 Pandemia da nuovo coronavirus e Covid-19: che cosa sappiamo del virus e della malattia che hanno sconvolto il mondo intero
- 326 La vaccinazione antinfluenzale
- 327 Emozioni negative ed efficacia del vaccino antinfluenzale
- 328 Stress emozionale, malattie infettive e guarigione delle ferite
- 334 XIII. Le malattie infiammatorie**
- 334 L'infiammazione come mezzo di difesa e come fonte di guai per l'organismo
- 335 I meccanismi infiammatori
- 341 L'infiammazione come fenomeno sistemico
- 345 I difetti nel controllo dell'infiammazione e la proposta di un nuovo paradigma scientifico
- 346 L'infiammazione nella cute
- 347 L'infiammazione nel sistema nervoso: il caso della sclerosi multipla
- 348 Il ruolo dell'intestino e dell'alimentazione
- 351 L'infiammazione nel connettivo: l'artrite reumatoide
- 352 Il ruolo delle mucose nella genesi delle malattie autoimmuni
- 353 Stress, infiammazione, malattie dei vasi sanguigni: l'aterosclerosi e l'infarto come infiammazioni
- 355 Il cuore non è solo una pompa, è anche una ghiandola endocrina
- 356 Il cuore come organo immunitario
- 359 Emozioni e malattie cardiovascolari
- 361 Nuovi orizzonti terapeutici per il cardiologo
- 364 XIV. Depressione e ansia**
- 365 La depressione
- 371 Linee di condotta per il trattamento integrato
- 377 L'ansia
- 382 Psicofarmaci o medicina integrata?
- 386 XV. I disordini alimentari**
- 386 La regolazione della fame e della sazietà
- 387 L'alimentazione, comportamento complesso che coinvolge diverse aree cerebrali e peptidi
- 388 Fame, sazietà, i meccanismi che legano cervello e corpo

- 392 Stress, colesterolo e peso
- 395 La crescita dell'obesità
- 399 Terapie dell'obesità: farmaci poco efficaci e poco sicuri
- 402 L'anoressia, quadro e ipotesi sulle cause
- 404 La bulimia nervosa
- 405 Terapie integrate
- 407 XVI. Il cancro**
- 407 La crescita del cancro nel mondo
- 409 Le cause del cancro
- 416 Dal tumore alle metastasi
- 418 La fisiologia del cancro: la grande connessione e la crescita tumorale
- 421 Sistema endocrino e cancro: quando gli ormoni attivano oncogeni e fattori di crescita
- 423 Sistema immunitario e cancro
- 424 Il sistema immunitario riconosce i tumori?
- 427 La mente e il cancro
- 429 Stress ed evoluzione del cancro, lo stato delle evidenze
- 431 Prevenzione
- 437 Terapie integrate del cancro
- 443 XVII. La grande sconnessione: l'invecchiamento e la morte**
- 443 Il marcato invecchiamento della specie umana è un fatto recente
- 444 Non tutti gli esseri viventi invecchiano
- 445 Che cosa vuol dire essere vecchi?
- 445 Perché invecchiamo?
- 445 La lenta sconnessione interna
- 447 La sconnessione a livello cellulare
- 452 Specie reattive, dette anche radicali liberi
- 454 I danni dei radicali liberi al DNA mitocondriale
- 454 Il network dei sistemi di difesa a livello cellulare
- 456 La sconnessione a livello dei grandi sistemi di regolazione: il cervello che invecchia
- 459 Immunità: chi non perde l'equilibrio campa cent'anni
- 461 Strategie antinvecchiamento
- 462 Proteggere e riparare il cervello
- 467 Le pillole della giovinezza: un vicolo cieco, ma soprattutto un grave errore epistemologico
- 469 La menopausa come cambiamento
- 471 Ma c'è anche l'andropausa
- 471 La morte
- 472 Conclusioni. Un nuovo paradigma per comprendere l'invecchiamento umano
- CONCLUSIONI**
- 479 XVIII. La scienza delle cure integrate**
- 480 La PNEI e le altre proposte di superamento della crisi del modello riduzionista
- 480 La medicina personalizzata e la 'network medicine'
- 481 La medicina complementare e la medicina narrativa
- 483 La medicina quantistica
- 486 Psiconeuroendocrinoimmunologia e fisica teorica
- 491 I limiti e i guasti del modello terapeutico vigente
- 497 Verso una nuova sintesi
- 499 Una nuova scienza ha bisogno di una nuova filosofia
- 503 Le sigle usate in questo libro**