

La meditazione yogica inibisce la trascrizione di geni regolati da NF-kB e IRF in leucociti, dei familiari che si prendono cura di pazienti affetti da demenza (di seguito FDC).

Studio randomizzato controllato.

Riassunto

Background: Sebbene yoga e meditazione sono stati usati per ridurre lo stress con riconosciuto miglioramento dell'inflammation, poco si fa circa i meccanismi che regolano questi effetti.

Il presente studio ha esaminato se la meditazione yogica è capace di alterare l'attivazione di meccanismi che controllano la trascrizione di geni infiammatori e antivirali cruciali nella regolazione dell'espressione genica di cellule del comparto immunitario.

Metodi:

55 FDC sono stati randomizzati in Kirtan Kriya Meditation (KKM) o musica di rilassamento (RM), da ascoltare per 12 minuti al giorno per 8 settimane.

39 soggetti hanno completato lo studio. Il profilo del trascritto genico di ogni soggetto è stato analizzato attraverso l'isolamento di leucociti dal sangue periferico all'inizio dello studio e dopo 8 settimane.

L'analisi bioinformatica testava l'ipotesi che le alterazioni trascrizionali osservate fossero collegate alla riduzione dell'attività del gruppo di fattori proinfiammatori (NF-kb) e dall'incremento dell'attività di IRF.

Risultati

IN risposta al trattamento KKM 68 geni erano espressi in maniera differente (19 incrementati, 49 ridotti) come da i risultati dopo gli adeguamenti per le differenze, potenzialmente confondenti relative al sesso, complessità della patologia e indice di massa corporea. I geni aumentati includevano trascritti relativi alle immunoglobuline. I geni ridotti includevano citochine proinfiammatorie (mediatori intercellulari di inflammation). Le cellule detritiche plasmocitoidi ed i linfociti B risultavano essere le cellule più interessate da queste alterazioni trascrizionali.

L'analisi bioinformatica indicava che un ridotto segnale di NF-kB e un' aumentata attività di IRF 1 erano punti cruciali per il verificarsi di questi effetti.

Conclusioni.

Un intervento di breve meditazione yogica quotidiana può ridurre l'incremento della trascrizione di citochine proinfiammatorie indotto da NF-kB e contrastare il decremento della trascrizione di geni legati all' IRF-1, coinvolti nella immunità innata durante la risposta contro i virus come precedentemente osservato in soggetti sani sottoposti a stress significativo.

Prendersi cura di un familiare fragile demente può rappresentare uno stress significativo.

Adulti FDC riportano livelli di stress percepito e depressione più alti e livelli più bassi di soddisfazione nella vita, gioia, vigore, contentezza rispetto ai soggetti non coinvolti in famiglie con malati di demenza.

Inoltre gli FDC mostrano aumentati livelli di markers biologici di inflammation ridotti livelli di immunità cellulare. FDC sono spesso considerati a rischio di malattie collegate allo stress e a un declino della salute generale. Alcune ricerche suggeriscono che interventi psicosociali per FDC

possano ridurre gli effetti avversi dello stress dovuto all'assistenza dei malati, sia sulla salute fisica che su quella mentale.

Comunque i percorsi attraverso i quali tali interventi psicosociali impattano in maniera differente i processi biologici (es: infiammazione) tra gli FDC, restano scarsamente compresi. Di certo alcuni studi pilota suggeriscono che interventi psicosociali sugli FDC possono potenzialmente migliorare la funzione immunitaria.

I segnali di stress interpretati dal sistema nervoso centrale possono modulare l'espressione di geni coinvolti nella risposta immunitaria tramite gli effetti di ormoni e neurotrasmettitori sui meccanismi di controllo della trascrizione genica.

Molteplici studi precedenti hanno dimostrato che diversi tipi di avversità della vita come isolamento sociale, lutto recente o imminente, disturbi da stress post traumatico, solitudine cronica, minaccia sociale, difficoltà socioeconomiche, sono associate con un incremento dei geni proinfiammatori controllati dall'NF-kB e contemporaneamente ad una diminuzione della risposta innata antivirale regolata da IRF.

Nel contesto dello stress dell'assistenza, un precedente studio sul profilo genomico trascrizionale, ha dimostrato che i monociti di FDC esprimono aumentata espressione genica collegata ad NF-kB e ridotta espressione genica degli elementi relativi agli IRF, rispetto ai soggetti di controllo.

Questi FDC avevano anche incrementi nei marker infiammatori come la proteina C-reattiva (PCR) e della Interleuchina 1-RA (antagonista recettoriale). Questa letteratura limita suggerisce che gli stress psicologici provati dagli FDC più anziani può alterare l'espressione genica in modo da promuovere un'infiammazione cronica e minare le difese antivirali.

Comunque resta sconosciuto se gli interventi psicosociali siano in grado di revertire queste alterazioni.

Il presente studio controllato randomizzato è il primo che si propone di testare se un intervento di meditazione yogica quotidiana possa revertire il modello di alterazioni trascrizionali leucocitarie relative all'attivazione infiammatoria e alla risposta antivirale, che è stato precedentemente collegato allo stress cronico e alle avversità.

Le pratiche di meditazione possono condurre al miglioramento della salute fisica e mentale. Inoltre, studi pilota, indicano che gli FDC che praticano la meditazione manifestano miglioramento in indice di salute mentale come depressione ansietà, che sono comunque associate a markers infiammatori come l'interleuchina-6.

Il nostro studio recente ha dimostrato che la meditazione aumentava l'attività della telomerase, quando paragonata a un'attività comunque rilassante, ed in aggiunta modulava la depressione, la salute mentale e la cognizione negli FDC.

Tra adulti sani e depressi varie forme di meditazione, con movimento (Tai Chi) o senza movimento (Meditazione focalizzata sul respiro) si sono rivelate di migliorare i markers biologici della funzionalità immunitaria, riducendo i livelli circolatori di markers infiammatori (Interleuchina-6 Il-6 e PCR) incremento della risposta immunitaria cellulomediata (immunità cellulare specifica verso il virus della varicella zoster), Cospicuo incremento dei titoli anticorpali in risposta al vaccino antinfluenzale, o al vaccino varicella zoster ed aumentata attività telomerasica delle cellule immunitarie. Comunque gli effetti della pratica della meditazione sui meccanismi dell'espressione genica che regolano la funzione immunitaria, non sono stati esplorati tra gli FDC.

Lo studio presente utilizza una strategia in vivo basata sul genoma per identificare i geni che sono espressi in maniera differenziale nelle cellule immunitarie in risposta alla pratica quotidiana della meditazione Kirtan Kriya contro l'ascolto della musica di rilassamento tra i FDC.

L'obiettivo è quello di definire i meccanismi di controllo trascrizionale a monte che sono capaci di influenzare le differenze del profilo di espressione genica delle cellule immunitarie tra i due gruppi di trattamento. L'ipotesi che è stata testata era quella che KKM rispetto a RM fosse capace di revertire il modello di incremento delle citochine proinfiammatorie regolate da NF-kB e diminuire la soppressione di geni guidati da IRF, come è stato precedentemente osservato in individui sottoposti a stress da assistenza o ad altre forme di traumi significativi. In tal modo abbiamo ipotizzato che nel gruppo trattato con KKM, più che in quello con RM, avvenisse una diminuita espressione dei trascritti regolati da NF-kB e un aumento di quelli regolati da IRF-1

Metodi

Durante un periodo di 12 mesi un totale di 69 FDC sono stati esaminati. Di questi 49 erano eleggibili a partecipare allo studio e 4 non erano interessati. 45 FDC sono stati reclutati e randomizzati alle diverse condizioni di trattamento; di questi 39 hanno completato le 8 settimane del percorso. (Fig. 1) I criteri per l'inclusione nello studio erano:

- Essere FDC principali di una persona anziana
- Essere in contatto con pazienti affetti da demenza almeno tre giorni a settimana
- Accettare la randomizzazione.

I criteri di esclusione erano:

- anamnesi positiva per un disordine depressivo maggiore
- anamnesi positiva per qualsiasi altra malattia psichiatrica
- Essere in trattamento per depressione
- abuso o dipendenza da alcool o stupefacenti
- Assunzione di farmaci psicotropici
- Malattia mentale grave o acuta
- Comportamento violento o suicida
- Qualsiasi altra malattia del sistema nervoso centrale o demenza

Gli strumenti usati per valutare la salute mentale in modo da verificare i criteri di esclusione, includevano:

- un'intervista clinica strutturata prevista dal DMS4R (Sheed), Scala di Hamilton per la depressione (HAM-D >17), e l'esame dello stato minimentale di Folstein (MMSE >= 26).

Procedure

Il comitato etico locale approvava tutte le procedure dello studio. I pazienti reclutati firmavano il consenso informato prima di iniziare lo studio.

Usando una tabella di randomizzazione generata dal computer, uno statistico randomizzava in maniera inconsapevole i partecipanti, dividendoli in gruppi di pratica di KKM o RM, per 12 minuti al giorno per 8 settimane. Tutti i partecipanti venivano sottoposti a 6 visite, compresa la visita iniziale e valutazioni comportamentali ogni due settimane, durante le 8 settimane di trattamento. A supplemento di entrambi i tipi di terapia, tutti i partecipanti ricevevano un manuale educativo circa la prognosi di demenza e il mantenimento di buona salute. L'aderenza al trattamento e il grado di soddisfazione venivano monitorati durante ogni visita attraverso colloqui interpersonali e un diario quotidiano.

Trattamenti

KKM. Il protocollo per KKM è quello standard della pratica del Kundalini Yoga come insegnato da Yogi Bhasan che è stato discusso in studi precedenti condotti tra adulti più anziani e descritto in

dettaglio altrove. KKM è una pratica di meditazione yogica cantata della durata di 12 minuti, guidata da un cd audio che va praticata allo stesso orario ogni giorno per un totale di 8 settimane. Il KKM consiste in un minuto di concentrazione sulla mente e sul corpo, 11 minuti di mudra, ovvero con movimenti delle dita ripetitivi, mentre si canta SA TA NA MA, che significa “Nascita, vita, morte e rinascita” che sono cantati prima a voce alta, poi sussurati e poi silenziosamente. La pratica della meditazione viene completata da respiri profondi e la visualizzazione della luce.

RM.

Il protocollo dell'RM richiedeva ai partecipanti di rilassarsi in un posto tranquillo con gli occhi chiusi, durante l'ascolto di musica strumentale rilassante fornita loro in un audio cd per 12 minuti, ogni giorno per 8 settimane. Studi precedenti, sia attraverso autodichiarazione dei pazienti, che da misurazione di parametri biologici, indicano che l'ascolto della musica può indurre rilassamento. Dato che KKM comprende canti melodici e la focalizzazione dell'attenzione che può indurre rilassamento, abbiamo voluto utilizzare RM come un controllo sperimentale per l'induzione del relax o di qualsiasi altra risposta psicosomatica sconosciuta, scatenata dalla sensazione ritmica auditiva.

Analisi

Analisi di statistica generale in SPSS per Windows 20. Le differenze tra i gruppi all'inizio dello studio su dati demografici, problemi medici e sulla salute mentale, venivano valutate usando il T-Test per le misure continue e il Chi-quadro per misure categoriche. Valori di $P < 0,05$ venivano considerati statisticamente significativi.

Profilo dell'espressione genica e analisi.

Un prelievo di sangue venoso, veniva effettuato tra le 10 e le 11 di mattina, all'inizio dello studio e dopo 8 settimane, alle fine del trattamento. Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) venivano isolate tramite centrifugazione per gradiente di densità su Ficoll. L'identificazione del profilo trascrizionale di tutto il genoma, veniva quindi praticato come descritto in precedenza in 39 individui che completavano lo studio. In breve l'RNA totale veniva estratto e la sua concentrazione veniva testata con lo spettrofotometro; di seguito veniva convertito in cRNA fluorescente per essere ibridizzato con HT-12 Bead Chips seguendo il protocollo standard del produttore nella sigla UCLA Southern California Genotyping Consortium Core Laboratory.

Risultati

la tabella 1 presenta caratteristiche cliniche e demografiche all'inizio dello studio dei 39 soggetti che lo completato. I gruppi erano statisticamente equivalenti all'inizio per quanto riguarda i valori misurati, eccetto per il BMI; Quelli nel gruppo RM rispetto al KKM mostravano un valore medio di BMI più alto. (29.4 vs 23.5; $P=0,001$).

Come riportato precedentemente, il gruppo KKM ha manifestato livelli significativamente più bassi di sintomi depressivi e un miglioramento molto più marcato nella salute mentale rispetto al gruppo RM. In KKM 65.2% dei partecipanti hanno manifestato il 50% di miglioramento sulla scala di Hamilton. 52% dei partecipanti hanno manifestato il 50% di miglioramento sulla scala del Mental Health Composite Summary Score della scala SHORT FORM 36.

Nel gruppo RM il 32% dei partecipanti ha mostrato 50% del miglioramento sulla scala di Hamilton, mentre il 19% ha riportato il 50% di miglioramento sulla scala del Mental Health Composite Summary Score della scala SHORT FORM 36 ($p<0,05$). Per determinare se il KKM rispetto all'RM potesse revertire il modello legato allo stress dell'incremento dell'espressione dei geni proinfiammatori e della riduzione dei geni anti virali, analisi aggiustate co-variate, hanno paragonato la magnitudine dell'espressione genica di geni prima e dopo il trattamento.

La tabella 2 elenca un gruppo di 68 geni che mostrano una differenza di espressione superiore a una 1,2 volte durante il periodo (49 geni erano relativamente sottoregolati e 19 geni erano relativamente sovraregolati in KKM vs RM).

I geni sovraregolati in KKM rispetto a RM includevano dei trascritti relativi ad immunoglobuline e molteplici altri geni, sconosciuti per nome e funzione, mentre i trascritti sottoregolati includevano: citochine proinfiammatorie (ad esempio l'interleuchina-8 e geni relativi all'attivazione precoce. Oltre all'interleuchina-8 altri due mediatori (interleuchina-1 beta e interleuchina-6) erano ridotti di 0,94 volte in KKM rispetto ad RM, li dove uno solo (TNF) mostrava un incremento di 1.07.

I risultati dell'analisi bionformatica indicavano che i partecipanti trattati con KKM rispetto a quelli trattati con RM avevano una riduzione dell'espressione di geni legati all'NF-kB (P=0.006) e un aumento di quelli IRF-1 (P=0.040). Tali geni derivavano soprattutto da cellule dendritiche plasmocitoidi (P=0.002) e infociti-B (p=0.002)

- Articolo tradotto da Fatehbir Singh con la supervisione scientifica della Dott.ssa Serena Lembo -

Articolo originale in Inglese:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3494746/>