

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Filosofia, Sociologia, Pedagogia e Psicologia Applicata
(FISPPA)

Corso di **Laurea Magistrale in
PSICOLOGIA CLINICO-DINAMICA**

Tesi di Laurea Magistrale

**Un possibile sostrato somatico del *p-factor*: rassegna sistematica delle
principali modificazioni epigenetiche nel disturbo borderline di
personalità all'interno di un modello semiotico.**

*A possible somatic substrate of the *p-factor*: systematic review of the main
epigenetic modifications in borderline personality disorder within a
semiotic approach.*

Relatrice

Prof.ssa Arianna Palmieri

Laureanda **Martina Bonini**

Matricola 70050483

Anno Accademico 2022/2023

Coerentemente con le linee guida dell'American Psychological Association, il presente lavoro è stato scritto utilizzando un linguaggio inclusivo e *bias-free*.

In particolare, ho preferito non utilizzare sostantivi e aggettivi al maschile con funzione estensiva e laddove necessario, ho utilizzato il simbolo schwa “ə” come espediente linguistico alternativo.

«...l'amore domanda amore. Non cessa di domandarlo. Lo domanda...ancora. Ancora è il nome proprio della faglia da cui nell'Altro parte la domanda d'amore»

(Lacan, 1983, p. 6).

1. CORNICE EPISTEMOLOGICA **11**

1.1 APPROCCIO PSICODINAMICO-PSICOANALITICO ALLA PSICOPATOLOGIA.....11
 LA TRASVERSALITÀ DELLA DIMENSIONE TRAUMATICA.....15
 TEORIE PSICODINAMICHE..... 18
1.2 LA TEORIA DELL'EMBODIMENT..... 21
1.3 L'IMPATTO SOMATICO DEL TRAUMA..... 28

2. ELEMENTI TEORICI **32**

2.1 IL DISTURBO BORDERLINE DI PERSONALITÀ..... 32
 I DISTURBI DI PERSONALITÀ..... 32
 IL DISTURBO BORDERLINE DI PERSONALITÀ: INQUADRAMENTO E TEORIE EZIOLOGICHE..... 34
2.2 LA "MEMORIA CELLULARE": L'EPIGENETICA..... 39
 ELEMENTI DI GENETICA E BASI EPIGENETICHE..... 40
 ESPERIENZE AMBIENTALI E MODIFICAZIONI EPIGENETICHE..... 43
2.3 LA BASE COMUNE DELLA PSICOPATOLOGIA: LA TEORIA DEL P-FACTOR..... 47
2.4. PROCESSO DI ATTRIBUZIONE SEMIOTICA..... 51

3. RASSEGNA SISTEMATICA **55**

3.1 METODO..... 56
 CRITERI D'INCLUSIONE..... 56
3.2 RISULTATI..... 58
 NR3C1..... 69
 ALTERAZIONI A LIVELLO DI FATTORI NEUROTROFICI (BDNF E MIRNA)..... 71
 SISTEMA SEROTONINERGICO-DOPAMINERGICO.....73
3.3 DISCUSSIONE..... 78

4. PROSPETTIVE FUTURE E LIMITI **84**

IRRIGIDIMENTO COGNITIVO: TRA PROCESSO SEMIOTICO E MECCANISMI DI DIFESA..... 85

INTERGENERAZIONALITÀ DEL TRAUMA..... 87

GFP, G-PD, P-FACTOR E LA LORO POSSIBILE CONVERGENZA..... 90

L'APPROCCIO RDOC..... 92

QUAL È IL RUOLO DELLA PSICOTERAPIA?..... 93

LIMITI..... 96

RIFERIMENTI **98**

ABSTRACT

Il presente lavoro nasce dall'intreccio tra una cornice epistemologica *embodied*, un approccio psicodinamico-psicoanalitico alla psicopatologia e l'epigenetica.

Punto di partenza è il costrutto che Caspi et al. (2014) presenta come *p-factor*, ossia la teorizzazione di un fattore generale alla base di tutte le forme di psicopatologia e che, recentemente, è stato formalizzato in termini di rigidità nel processo di attribuzione semiotica (Venuleo et al., 2020).

A partire da questi elementi, è stata formulata una domanda: è possibile trovare a livello somatico un riscontro di quel sostrato comune, di quella rigidità che costituirebbe la base della psicopatologia? All'interno di un approccio *embodied* è possibile ipotizzare che tutto ciò che accade a livello psichico abbia delle ricadute, lasci tracce anche a livello fisico-somatico perché la psiche riguarda anche il corpo, la psiche è anche corpo. Per questo l'epigenetica: il corrispettivo somatico del *p-factor*, inteso come rigidità nell'attribuire significato alla realtà, può trovare supporto nelle modificazioni epigenetiche di pazienti clinici? Possiamo, cioè, a livello epigenetico riscontrare modificazioni che comportano una maggior rigidità e quindi, in linea con le teorizzazioni di Caspi et al., (2014) e di Venuleo et al., (2020) una maggior predisposizione allo sviluppo di una psicopatologia?

Questi sono i nodi teorici di partenza e le principali domande che sostengono la realizzazione del presente lavoro: una rassegna sistematica sulle modificazioni epigenetiche riscontrabili in pazienti con disturbo borderline di personalità e di come queste possano contribuire a una maggior rigidità semiotica e, quindi, a un maggior *p-factor*.

The present work moves its roots from the link between an embodied epistemological framework, a psychodynamic-psychoanalytic approach to psychopathology and epigenetics.

The starting point is the construct that Caspi et al. (2014) presents as *p-factor*, that is the hypothesis of a general factor underlying all forms of psychopathology and which, recently, has been formalized as rigidity in the semiotic process attribution (Venuleo et al., 2020).

Starting from these elements, a question was formulated: is it possible to find on a somatic level a validation of that general factor, of that rigidity supposed at the basis of psychopathology?

Within an embodied approach it is possible to suppose that everything that happens on a psychic level reflects on a physical-somatic level because the psyche also concerns the body, the psyche is also the body.

Can we find support of the somatic counterpart of the *p-factor*, as rigidity in attributing meaning to reality, in the epigenetic modification of clinical patients?

In other words, at the epigenetic level can we find modifications that accounts for a greater rigidity and therefore, in line with the theories of Caspi et al., (2014) and Venuleo et al., (2020), a greater predisposition to the development of any form of psychopathology?

These are the theoretical starting points and the principal questions that account for the realization of this dissertation: a systematic review about the epigenetic modifications found in patient with diagnosis of borderline personality disorder and how these can contribute to a greater semiotic rigidity and, therefore, to a greater p-factor.

1. CORNICE EPISTEMOLOGICA

Il presente lavoro si struttura a partire dall'intento di ricercare un corrispettivo a livello somatico di quello che in letteratura è stato presentato come *p-factor* (Caspi et al., 2014), ossia un sostrato comune a tutte le forme di psicopatologia recentemente concettualizzato in termini di rigidità nel processo di attribuzione semiotica, come una compromissione nella capacità di modulare i propri processi cognitivi volti ad attribuire un significato alla realtà (Venuleo et al., 2020).

È fondamentale esplicitare e chiarire fin da subito quali sono le coordinate epistemologiche all'interno delle quali si orienta il presente lavoro: un approccio psicodinamico-psicoanalitico alla psicopatologia e l'*embodiment*.

A partire da questa cornice, da questi punti di riferimento si intrecciano, poi, argomenti di più recente e crescente interesse nel panorama della letteratura psicologica: l'epigenetica e l'ipotesi di una base comune a tutta la psicopatologia, di un *p-factor*.

Segue, dunque, una sezione in cui queste coordinate epistemologiche e teoriche vengono esplicitate e ampliate per mostrare l'iter logico che segue il presente lavoro.

1.1 APPROCCIO PSICODINAMICO-PSICOANALITICO ALLA PSICOPATOLOGIA

Fin dagli albori della disciplina psichiatrica che, alla fine del XVIII secolo si stava delineando come alternativa alla medicina, sostitutiva allo sguardo medico nei confronti di quelle "malattie" che non trovavano spiegazione organica, l'intento principale era quello di costruire un apparato teorico e pratico in grado di fornirne una spiegazione e modalità d'intervento che utilizzassero registri diversi da quelli già noti.

Laddove la medicina organicista si trovava limitata, incapace di una presa sul corpo, di una spiegazione organica, era richiesto che qualcos'altro intervenisse, che si potesse delineare una nuova strada da percorrere, una nuova disciplina in grado di formulare ipotesi su quello che si stava osservando ma che non rientrava all'interno delle già note griglie diagnostiche-eziologiche.

Falret (1794-1870), uno dei primi psichiatri del XIX secolo, guidato da Pinel ed Esquirol, sarà uno dei primi a supportare la tesi che le alterazioni organiche cerebrali non potessero bastare "per spiegare scientificamente la diversità così grande e le sfumature così delicate degli alienati¹".

¹ "Dopo avere per lungo tempo cercato nelle alterazioni del cervello degli alienati il fondamento della patologia mentale, noi arrivammo a poco a poco a comprendere che queste lesioni, di qualsiasi importanza esse fossero, non potevano bastare per spiegare scientificamente la diversità così grande e le sfumature così delicate dei fenomeni psichici degli alienati. Cominciammo, da allora, a ricercare nella psicologia i mezzi per supplire all'insufficienza dell'anatomia patologica» (in Semelaigne, 1894, p. 285).

L'intento di fornire una spiegazione, dunque, è eco antica che si riverbera fin dai primi anni della fondazione della disciplina psichiatrica e che, tutt'oggi, a distanza di secoli continua ad essere nucleo di forte dibattito e di divisione teorica all'interno di tutto il mondo disciplinare psicologico-psichiatrico. Laddove, però, non è possibile un riscontro organico, una lesione d'organo o questa sia solo una delle parti in gioco, è necessario trovare strade alternative che possano almeno provare a dare spiegazione ai fenomeni che si osservano.

All'interno di questo scenario si colloca anche un approccio psicoanalitico-psicodinamico alla psicopatologia che trova le sue prime teorizzazioni negli studi e scritti freudiani.

Nel corso dei decenni si è assistito ad una diramazione teorica, a un pluralismo all'interno della psicoanalisi stessa e della psicodinamica, ma nonostante questo tutte sono accomunate da una tesi fondante e fondamentale sulla psicopatologia.

Questo nucleo pulsante comune vede la componente traumatica come cuore delle varie teorizzazioni eziologiche, vede il trauma come variabile di indubbia rilevanza e da cui non si può prescindere nella ricerca delle cause psicopatologiche.

Se la dimensione traumatica è almeno uno dei pilastri su cui poggia la base della psicopatologia guardata secondo un approccio psicoanalitico, allora, cosa può essere definito traumatico, cos'è che fa trauma?

Si deve agli studi di Breuer, al ruolo attribuito al metodo catartico, la prima comprensione dell'importanza della dimensione traumatica in ambito psicologico e del fatto che ci fosse una stretta correlazione tra episodi traumatici e sintomi.

Il metodo catartico si basava, infatti, sull'idea che il sintomo traesse origine da un ingorgo affettivo e che questa componente inespressa potesse e dovesse essere abregita per far rientrare la componente sintomatica.

Freud stesso esplicherà l'importanza dell'eredità teorica degli studi di Breuer: "L'insegnamento più prezioso che abbia ricavato dall'osservazione di Breuer è costituito dai chiarimenti sulla connessione tra sintomi ed esperienze patogene o traumi psichici" (Freud, 1909/2011, p.39).

Oltre alla rilevanza della dimensione traumatica, è un'altra la tesi che si stava delineando a tratti sempre più netti: il trauma è centrale e questo si iscrive nel corpo, "parla", si manifesta attraverso di esso.

Per quanto riguarda il trauma, in tutto il corpus teorico freudiano il perché e cosa possa essere definito tale subirà numerose rivisitazioni e cambiamenti che vanno di pari passo col procedere del suo lavoro clinico.

Inizialmente l'idea di Freud sul trauma ha a che fare con il "trauma ferroviario", con il trauma "reale".

Concezione che, riprendendo le aree della metapsicologia freudiana, può essere definita sia in termini energetici-economici che dinamici e secondo la quale sarebbe traumatico tutto ciò che per sua intensità provoca un afflusso di eccitazione eccessivo rispetto alla capacità del soggetto di rispondervi, di elaborarlo psichicamente.

Inizialmente, il costrutto di trauma è legato ad un episodio isolato e impattante, potente, annichilente, un “troppo” che lacera, che fa breccia nella “barriera protettiva” (Freud, 1920/2014) perché “oggettivamente” perturbante gli equilibri psichici.

Con il procedere del suo lavoro clinico (si veda per esempio il lavoro sulle “nevrosi di guerra”), Freud si rese sempre più conto di come a rendere traumatico un evento non fosse tanto, o almeno non solo l’evento in sé, quanto la possibilità o la capacità dell’apparato psichico coinvolto di rispondervi efficacemente.

Altro passaggio fondamentale nella concettualizzazione del trauma e di cosa sia definibile traumatico, riguarderà il grande ridimensionamento dato alla teoria della seduzione, teoria che associa un evento “reale” all’eziologia della nevrosi e in particolare di quella isterica.

Il trauma non sarà più tanto, o almeno non solo, legato ad un evento traumatico reale di tipo sessuale, ma a una dimensione fantasmatica.

La disillusione dei “neurotica” (Freud, 1896/2008) ridimensiona l’importanza del fattore traumatico “reale” lasciando maggior spazio alla realtà interna: dalla “realtà” del trauma si passa a quella del fantasma.

Il trauma non sta solo in ciò che è “reale” e nemmeno “sta” in esso, non è una questione ontologica: fa trauma, è traumatico tutto ciò che viene vissuto come tale.

Questo sarà uno dei primi passi verso la necessaria accettazione che non è possibile scindere in modo netto la dimensione “reale” da quella fantasmatica, non c’è opposizione e mutua esclusione tra realtà esterna e interna: l’una si avvinghia, si connette, si forma sull’altra (Mangini, 2001).

Certo, però, è che per la psicoanalisi freudiana, è traumatico tutto ciò che si iscrive nel corpo, che si scarica nel somatico perché non riesce o non può accedere ad una dimensione simbolica rimanendo una componente affettiva slegata a qualsiasi forma di rappresentazione.

Qualsiasi cosa che l’individuo non riesce a bordare, delimitare con gli strumenti simbolici, tutto ciò a cui non riesce a dare un nome, una rappresentazione, a inserire all’interno di un discorso, quindi, tutto ciò a cui non riesce a trovare un senso, è potenziale fonte traumatica.

Un trauma che si manifesta nel e/o tramite il corpo come sintomo e, probabilmente, non solo a livello fenotipico.

Questo breve *excursus* sul trauma e sulle sue modificazioni nel corso della storia psicoanalitica ha l'intento di mostrare: a) come il trauma abbia acquisito, nel corso del procedere teorico e clinico, una rilevanza sempre maggiore nell'eziologia psicopatologica, b) la difficoltà e l'inutilità di separare dimensioni intrecciate tra loro, promuovendo una riflessione sul concetto di "confine", c) la rilevanza del corpo nella dimensione traumatica e, in ultima analisi, d) mettere in evidenza come le idee teoriche psicoanalitiche classiche siano state l'*humus* fertile per alcuni degli approcci transdisciplinari che negli ultimi decenni stanno coinvolgendo l'ambito psicologico. Il riferimento, in particolare, è alla teoria dell'*embodiment* e alla ricerca in ambito epigenetico.

Tutti aspetti, questi, che sono centrali per la strutturazione logica ed epistemologica del seguente lavoro e a cui verrà dato maggior respiro successivamente.

Focalizzandosi sul punto a): se l'importanza del trauma a livello eziologico è stata per la prima volta messa in evidenza da argute osservazioni della paziente Anna O. durante il lavoro clinico con Breuer, il destino di queste intuizioni sarà quello di rimanere uno dei pilastri fondanti di qualsiasi approccio si innervi a partire da una prospettiva psicoanalitica-psicodinamica della psicopatologia.

La paziente denominata Anna O. intuisce che i sintomi somatici (conversione isterica) affondavano le loro radici in dimensioni psicologiche, in ricordi traumatici, non elaborati: la paziente di Breuer intuisce il ruolo del corpo, del soma nella sofferenza psicopatologica. Argomento, questo, che verrà ripreso e ampliato successivamente.

Quella di una dimensione traumatica alla base della psicopatologia è una teoria che, per l'intento di questa sezione, ossia esplicitare e argomentare le premesse epistemologiche del presente lavoro, merita di essere presa in esame all'interno dei contributi di altri esponenti della disciplina.

Fin dagli arbori della prospettiva psicoanalitica, quella del trauma, del vissuto traumatico è stata una chiave di lettura della psicopatologia, un filo rosso che collega molte, se non tutte, le sue principali teorie eziopatogenetiche.

La dimensione traumatica viene concettualizzata in parte in modo diverso tra i contributi teorici che si susseguono nel tempo, ma ciascuno non può fare a meno di considerarla come elemento cardine della strutturazione psichica dell'individuo e degli esiti psicopatologici ad essa legati.

Per evitare di divergere eccessivamente dallo scopo di questo lavoro, mi limito a mostrare come la dimensione traumatica, sebbene con sfumature diverse del costrutto, sia centrale e trasversale nell'eziologia psicopatologica di Ferenczi, Bion, Jung, Lacan e delle principali teorie psicodinamiche.

La trasversalità della dimensione traumatica

Il concetto di trauma, nell'ampia produzione teorica di Ferenczi, trova sistematizzazione in *Confusione di lingue tra adulti e bambini* (Ferenczi, 1933/2002) dove viene ripresa un'idea di trauma affine alla teoria della seduzione freudiana.

Le radici del trauma sono, per Ferenczi situate in un "trauma emozionale", in un adulto incapace di cogliere i veri bisogni e desideri del bambino, così costretto a un adattamento coatto alla volontà perversa dell'altro. Un "altro" che in teoria avrebbe dovuto fornire protezione da quella stessa dimensione traumatica di cui, invece, si fa artefice.

Appare evidente come Ferenczi recuperi una concezione economica del trauma: così come già per Freud, la dimensione traumatica ha a che fare con una componente emotiva-affettiva che giunge imprevista, che lascia l'Io annichilito, spiazzato, incapace di opporvisi e dominarlo (Mangini, 2003). Altro punto che pone questo corpus teorico in continuità con l'eredità freudiana del trauma si trova nel concetto di identificazione con l'aggressore. Per Ferenczi, l'abusato tenderebbe a introiettare il proprio aguzzino come parte di sé così da poter interiorizzare, rendere intrapsichico l'evento traumatico subito. In questo modo, rendendo l'evento traumatico "realtà interna", si rende possibile la sua gestione, il suo ridimensionamento, l'attenuazione della portata disarmante e, infine, la sua rimozione.

Quest'ultimo aspetto della teoria di Ferenczi è coerente con il punto b) precedente: anche e, forse, soprattutto all'interno di uno scenario traumatico è pressoché impossibile, utopico, pensare di separare a tratti netti una dimensione esterna da una interna-intrapsichica, distinguere "ciò che è stato" da "ciò che è stato vissuto", paradossalmente anche "ciò che si è fatto" da "ciò che si è subito".

Anche per Ferenczi, così come per Freud, i confini sono più sfumati e permeabili di quanto possiamo pensare, soprattutto se riferiti a una dimensione traumatica.

Dimensione di vissuto traumatico che nella teoria del pensiero di Bion si localizza in quell'ineffabilità provata nel momento in cui la coscienza è pervasa dagli elementi beta, quando si trova in uno stato di "terrore senza nome".

All'interno della teoria bioniana, quelle che Racalbutto (1994) chiamerebbe "affetto-sensazioni pre-rappresentative", ossia i dati grezzi dell'esperienza, gli elementi beta che, se non incontrano un altro apparato psichico in grado di funzione alfa, di sintonizzarsi con essi ed elaborarli, rimangono "indigeriti".

Questi elementi, così, privi di una trasformazione rappresentativa, privi di una qualsiasi forma di simbolizzazione non possono essere resi inconsci e pervadono la coscienza rendendola incapace di

respingarli nella loro portata traumatica, di limitarne l'impatto dando loro, appunto, un nome (Bion, 1962/2009).

Questa totalizzazione della coscienza da parte di elementi beta, di elementi pre-rappresentativi, privi di un bordo simbolico, viene posta da Bion come spiegazione della psicosi come stato della mente pervasa da elementi ingovernabili, privi di legami, sconnessi, caotici.

Il trauma sarebbe, quindi, risultato di un eccesso, di un "troppo" che deflagra nella coscienza senza possibilità di marginarlo, bordarlo con gli strumenti del simbolico, senza possibilità di dotarlo di senso, di elaborarlo.

Incapacità, che secondo la peculiare strutturazione teorica di Bion è data, in primo luogo, dall'incontro con α caregiver assente non tanto, o almeno non solo fisicamente, ma soprattutto psicologicamente.

L'apparato psichico immaturo del bambino dovrebbe, nell'incontro con la propria figura di riferimento, imparare ad essere "compreso" e "contenuto" da essa, figura che dovrebbe essere in grado di fornire un modello per strutturare, per imparare a pensare i pensieri.

Solo grazie alla sintonizzazione, alla rêverie tra apparati psichici, secondo Bion è possibile acquisire la funzione alfa, la capacità di simbolizzare i pensieri, dargli un corpo, una rappresentabilità che non risulti necessariamente traumatica.

Proseguendo, altra teoria che non può fare a meno di tenere conto della componente traumatica in termini non troppo distanti da quelli concettualizzati da Freud nella sua teoria economica del trauma è quella della Psicologia Analitica.

Infatti, anche per Jung sarebbe un "troppo", un'eccedenza ingovernabile che dilaga nella coscienza a porre le basi per l'insorgenza psicopatologica: gli studi con pazienti schizofrenici lo portarono a ipotizzare che, alla base di tale disturbo, potessero esserci dei "complessi a tonalità affettiva".

Questi non sarebbero altro che degli insostenibili stati emotivi, un qualcosa di perturbante la coscienza che interferisce con l'intenzione e la volontà della stessa provocando blocchi, buchi o nuclei autonomi nel pensiero associativo.

Nel corso della strutturazione teorica junghiana, poi, il fattore scatenante della psicosi verrà meglio messo a fuoco nell'irruzione, dall'inconscio collettivo, degli archetipi che, invadendo la coscienza, la fanno implodere, la "inflazionano" (Jung 1939/1999).

L'espressione psicopatologica viene, quindi, associata o a una fragilità di base dell'Io che non riesce a sostenere l'afflusso di materiale archetipico di eccessiva connotazione affettiva o legata a dimensioni traumatiche insostenibili a cui segue un inevitabile abbassamento del livello di coscienza.

Nonostante le divergenze teoriche con la psicoanalisi freudiana, anche per Jung la questione del trauma non può che rimanere perno centrale nella concettualizzazione psicopatologica: naturalmente, in modo peculiare e coerente con la teoria analitica e i suoi concetti teorici fondanti (come quello di psiche complessa e di analisi del profondo).

Per dare completezza all'*excursus* sull'importanza della dimensione traumatica e sulla base degli argomenti che si dipaneranno nel presente lavoro, è interessante prendere in considerazione un altro autore che ha fatto del trauma un nucleo irrinunciabile del suo corpus teorico.

Gran parte dell'insegnamento di Lacan, infatti, ruota attorno al perno della logica del trauma; perno che subisce numerose torsioni e rivisitazioni nel corso dei suoi scritti.

Per parlare in modo esaustivo di tale argomento, sarebbe necessario ampliare ed entrare nel merito di numerosi costrutti introdotti dallo psicoanalista francese, ma questo esulerebbe dall'intento di questa sezione. Pertanto, saranno fornite solo alcune coordinate utili al nostro ragionamento sul trauma senza pretesa di completezza.

Per Lacan, la riflessione sulla costituzione stessa del soggetto è fondata sul trauma: il soggetto viene inteso come effetto dell'incidenza dell'Altro sul vivente, incidenza che produce uno strappo, una lacerazione che altro non è che il trauma (Pagliardini, 2016).

Per Lacan è traumatico tutto ciò che ha a che fare con il Reale, con ciò che causa un buco, una perdita: il trauma scaturisce dall'incontro con un significante che risulta scioccante perché non rinvia a una catena di altri significanti e si solidifica, così, in se stesso diventando un macigno attorno al quale si struttura il soggetto.

Il significante del trauma ha un intrinseco paradosso perché invece che rilanciare il proprio senso, invece che aprire, mostra una frattura, una discontinuità. (Terminio, 2013)

Nella teorizzazione di Lacan è traumatico tutto ciò che si impone come e nel Reale senza la possibilità di essere bordato a livello simbolico dalla parola, dal linguaggio: è trauma tutto ciò che provoca un buco nel discorso.

Potremmo, quindi, dire che secondo questa teoria c'è trauma quando si azzerano le possibilità per la persona di posizionarsi attivamente rispetto a quello che vive, di dotarlo di significato inserendolo all'interno di una catena di significanti.

Il trauma, infatti, tende a far cortocircuitare su se stesso il discorso, a saturarlo su un unico significante che si irrigidisce senza possibilità di essere messo in parola.

Ai fini del presente lavoro è interessante soffermarsi anche su un altro costrutto presentato da Lacan in merito alla dimensione traumatica: quello del fantasma.

Se è trauma tutto ciò che non è simbolizzabile, che non può trovare contenimento, margine, confine, limite nel simbolico, tutto ciò che, invece, riesce ad essere limitato e delimitato dal simbolico entra nella dimensione del fantasma.

Assumendo una posizione, collocandoci simbolicamente rispetto a quello che viviamo, abbiamo la possibilità di costruirci uno schema interpretativo dell'accaduto che, però, tende ad assumere e a stabilizzarsi sullo statuto di spiegazione pacificante.

La dimensione del fantasma, infatti, se da un lato è salvifica, lo è solo illusoriamente perché inserisce l'individuo all'interno di una modalità interpretativa-ripetitiva che tende a irrigidirsi.

La costruzione del proprio fantasma rende il soggetto poco flessibile, rigido nei suoi schemi di lettura della realtà e delle sue successive esperienze. Se da un lato il fantasma protegge dall'impatto traumatico, dell'assenza di una bordatura simbolica del trauma, dall'altro riduce drasticamente il margine di trasformatività e di sorpresa generato dall'incontro.

Ciò che permette al soggetto di difendersi dall'eccesso del reale, ossia la dimensione simbolica, la parola, per Lacan, allo stesso tempo seduce alla ripetitività e alla rigidità di quello schema interpretativo rivelatosi, se non altro, utile (Terminio, 2023).

Questo aspetto della rigidità interpretativa nel dare un significato alla realtà, a ciò che viviamo in relazione ad una componente di trauma, di buco simbolico, ritornerà e verrà ampliata nel proseguimento di questo lavoro.

Teorie Psicodinamiche

Fatto un breve *excursus* all'interno delle teorie di alcuni dei principali esponenti della psicoanalisi e delle sue diramazioni ed evidenziato come ciascuna di esse non possa prescindere dal trovare il suo nucleo costitutivo nella dimensione traumatica, adesso, verrà approfondito come si colloca, a tal proposito, un approccio psicodinamico alla psicopatologia.

Doveroso è ricordare che la psicoanalisi e la psicologia dinamica non sono tra loro in contrapposizione, ma, piuttosto, in continuità l'una con l'altra, l'una la prosecuzione e ampliamento dell'altra.

La psicologia dinamica ha come suo fondamento la teoria psicoanalitica, ma la integra con altri approcci: la psicologia dell'Io, la teoria delle relazioni oggettuali introdotta da Klein, la teoria dell'attaccamento che vede tra i suoi pionieri Bowlby e la psicologia del Sé di Kohut (Gabbard, 2015).

Questa integrazione teorica rende un approccio psicodinamico poliedrico, multidimensionale e multifattoriale: consente di concepire la psicopatologia all'interno di un'ottica complessa, evolutiva, intrinsecamente relazionale e che ne pone alla base una dimensione traumatica.

Quest'ultimo punto può essere argomentato facendo riferimento ad alcune delle tesi presenti nelle principali teorie di coloro che hanno contribuito a questo approccio.

Componente traumatica che, solo per fare alcuni esempi, può essere rintracciata trasversalmente: dal conflitto intrapsichico che porta alla messa in atto di difese primitive e rigide a carico dell'Io, all'attaccamento insicuro e alle relazioni disfunzionali introdotte da Bowlby, alle ferite narcisistiche derivate dalla frustrazione dei bisogni del proprio sé secondo Kohut fino all'iperpresenza del seno cattivo o assenza del seno buono (in entrambi i casi una prevalenza di angoscia di morte) nella teoria di Klein (1946/2006).

Dimensione traumatica relazionale che acquista rilevanza a partire soprattutto dai lavori di Bowlby sull'osservazione delle dinamiche relazionali tra caregiver e bambino: una delle principali conclusioni tratte è che i processi di sviluppo non possono prescindere dall'interazione. Lo sviluppo non è una mera questione individuale-genetica, ma un innegabile intreccio tra questa e il suo ambiente, soprattutto quello relazionale.

Dimensione interattiva che, all'interno della teoria dell'attaccamento, ma, da allora in avanti in ogni teoria psicodinamica, è determinante e discriminante nelle traiettorie di sviluppo e capacità di adattamento del bambino, delle sue future capacità di gestire gli stimoli e, tra questi, anche quelli stressogeni.

Nemmeno la psicoanalisi può scostarsi troppo da tale evidenza: Bion, per esempio, teorizza che alla base della strutturazione dell'apparato per pensare i pensieri e, quindi, anche della futura salute psichica ci sia una necessaria introiezione della funzione alfa di qualcuno capace di rêverie, di sintonizzarsi e simbolizzare, delimitare gli elementi beta pre-rappresentativi.

È nell'interazione che il cervello immaturo e, se vogliamo, la psiche stessa, impara ad acquisire modalità di risposta, modulazione, monitoraggio e regolazione dei propri processi (Feldman, 2020).

La funzione alfa a cui si riferisce Bion non solo è preposta alla formazione della coscienza, alla distinzione tra conscio-inconscio, ma anche a tradurre i dati sensoriali in elementi alfa, ossia caratterizzati da una coerenza e un'integrazione tra pensiero ed esperienza emotiva (Mangini, 2003)

Dunque, all'interno di questa cornice teorica l'ambiente esterno, le relazioni danno un netto contributo alla strutturazione, acquisizione e modulazione di capacità psicologiche complesse.

Componente traumatica che nelle teorie psicodinamiche acquisisce una connotazione prettamente relazionale: in una prospettiva evolutiva-genetica sono le relazioni primarie disfunzionali che influenzano la capacità dell'individuo di strutturarsi adeguatamente a livello psichico ed essere in grado di affrontare efficacemente gli stimoli.

C'è trauma laddove l'individuo si ritrova a doversi interfacciare con l' "altro" di riferimento assente,

non responsive, annichilente, non in grado di sintonizzarsi con i suoi reali bisogni, che costringe ad un *impingement*, a essere come è necessario all'interno di quel particolare contesto relazionale.

Questa necessità di doversi adattare e modellare in funzione dell'ambiente è una dinamica posta alla base di molti costrutti cardine della psicodinamica: dai meccanismi di difesa, ai sintomi *tout court* fino alla dissociazione (Schimmenti & Caretti, 2016).

Quanto argomentato fin qui ha lo scopo di cercare di evidenziare come, in modo trasversale e peculiare, le varie teorie che concorrono alla strutturazione di un approccio psicodinamico, valorizzano la dimensione relazionale sia come variabile fondamentale per lo sviluppo e regolazione di alcune di quelle funzioni psicologiche-neurobiologiche di base, sia come sede traumatica.

Si pensi, per esempio all'acquisizione della capacità di integrare parte buona e cattiva della propria figura di riferimento per formarsene una rappresentazione unitaria e complessa di cui parla Klein, alla strutturazione di una propria identità dotata di autostima e amore narcisistico grazie "al brillio negli occhi della madre" introdotta da Kohut (1976) e alla possibilità, per la psicologia dell'Io, di mettere in atto meccanismi di difesa più o meno maturi e variabili in relazione al contesto (intesa come capacità di rispondere più o meno efficacemente agli stimoli).

Dunque, le teorie psicodinamiche sono accomunate da una concettualizzazione di trauma come essenzialmente relazionale: se l'individuo è un essere fortemente relazionale e, almeno originariamente, dipendente (fisicamente e psicologicamente) dalle cure di un'altra persona, sono le relazioni stesse, a vari livelli, a essere potenziale fonte traumatica.

Così come l'individuo è in grado di agire attivamente sull'ambiente, questo è in grado di modellare le peculiarità individuali, le risposte che ciascuno impara a dare per sperare di ottenere l'esito migliore o cercare di prevenire quello peggiore.

Già con le teorie psicoanalitiche, ma soprattutto a partire da una rilettura di queste a seguito dello sviluppo e integrazione data dalle teorie psicodinamiche, diventa sempre più assodata la tesi che sia la realtà interna da quella esterna, che l'individuo dal suo contesto (*in primis* relazionale) non siano tra loro nettamente distinguibili, che l'una influenzi inevitabilmente l'altra.

Il seguente capitolo entra nel merito di una delle principali declinazioni di questa inutilità-impossibilità di tracciare un confine tra dimensioni inestricabilmente legate tra loro.

1.2 LA TEORIA DELL'EMBODIMENT

La parola “confine”, questo significant, cela numerosi significati soprattutto se inserita all'interno dell'ambito psicologico.

Etimologicamente rimanda alla preposizione *cum* e al sostantivo *finis* nella duplice accezione di “termine” (=con un termine) e di “fine, scopo” (=con uno scopo), quindi un confine può essere inteso sia come limite di qualcosa sia come sua tensione verso un obiettivo.

Questa duplice accezione sembra essere stata incarnata dall'utilizzo che la psicologia e, soprattutto, la psicoanalisi per prima fa di questo concetto.

Quello di confine è, infatti, un termine caro alla teorizzazione psicoanalitica: dalla necessità di porre un confine tra me e l'altro-da-me di cui parla Freud in merito alla disillusione della propria onnipotenza narcisistica (presupposto per sviluppare la capacità simbolica e quindi il proprio apparato psichico), alla distinzione topica tra istanze fino alla dialettica tra realtà esterna ed endopsichica.

Per la strutturazione psichica, per come teorizzata in ambito psicodinamico-psicoanalitico, i confini sono necessari: sono questi che consentono la strutturazione dell'Io e una differenziazione tra me e altro-da-me, tra soggetto e oggetto.

Tant'è che, volendo fare un parallelismo col livello neurobiologico, la valutazione neuropsichiatrica di un sano sviluppo si basa anche sulla capacità dell'infante di differenziarsi dall'altro, di concepirsi come altro, di delimitare sé, la propria persona dal mondo esterno.

Infatti, è interessante notare che nei primi anni di vita, in cui lo sviluppo psichico viene inferito dallo sviluppo fisico-motorio, viene valutata la presenza o meno di “destrezze sociali” ossia attività indicative del sé e del come il neonato interagisce col suo ambiente.

Tra queste, a 24 mesi di età, indicatore di un sano sviluppo psichico è la “comparsa del no”.

La capacità di dire di no è ritenuta un organizzatore psichico, un indicatore di una progressiva strutturazione dell'apparato psichico, in quanto paragonabile a una primissima capacità di porre dei confini, di delimitare l'io dal mondo esterno.

Quando diciamo “no” è perché tentiamo di definirci per come non siamo, tentiamo di porre un limite tra quello che vuole l'altro e quello che voglio io, di porre un limite al godimento dell'altro, un abbozzo di un primo tentativo di affermazione e separazione da quest'ultimo.

A livello transdisciplinare, quindi, il costrutto di confine è ritenuto indicatore di un sano sviluppo e strutturazione psichica.

Ma, quanto questi confini tra me e l'altro-da-me devono o possono essere rigidi, netti?

Freud, forte della sua esperienza clinica, come già precedentemente riportato, sarà costretto a rivalutare e rinegoziare il grado di rigidità e permeabilità tra molti dei “confini” presenti nel suo corpus teorico.

La riflessione interessò la concettualizzazione dei confini tra Io, Es e Super-Io: confini labili che non consentono una compartimentazione netta, ma una loro costante comunicazione e interazione (fondamento della teoria psicoanalitica è, infatti, il conflitto intrapsichico-intersistemico proprio quando questa comunicabilità è compromessa o irrigidita).

Ma il riferimento è anche al necessario dietrofront teorico rispetto all’esaustività della teoria del trauma sessuale come spiegazione eziologica della nevrosi isterica: venne, infatti, fortemente messa in discussione anche la rigidità dei confini tra realtà interna-esterna, tra realtà fantasmatica e “oggettiva”

Se poteva sembrare chiara e ovvia tale distinzione tra esterno e interno, Freud con la psicoanalisi sarà costretto a mettere in questione l’arbitrarietà di tale separazione.

È la lettera indirizzata a Wilhelm Fliess, relativa all’inesistenza di “un dato di realtà nell’inconscio, dimodoché è impossibile distinguere tra verità e finzione investita da affetto” (Freud, 1896/2008) a scompaginare l’idea di confine all’interno della teoria psicoanalitica.

Infatti, che tipo di confine possiamo pensare che ci sia tra quello che accade “realmente” e quello di cui noi facciamo esperienza? Non è piuttosto l’una disciolta nell’altra senza lasciare residui precipitati? Possiamo, e fino a che punto, distinguere dove inizia l’una e dove finisce l’altra?

A partire da questa nuova rotta teorica vengono poste le fondamenta per un’altra tesi cardine e peculiare dell’approccio psicodinamico-psicoanalitico: un’intricata e inestricabile relazione tra dimensione interna-intrapsichica e realtà esterna.

O piuttosto, la tesi così introdotta da Freud è che non sia tanto importante se o dove collochiamo il confine tra queste due dimensioni, ma come l’individuo vive, fa esperienza dell’illusione di questo confine.

Oltre che a contribuire alla strutturazione della propria identità psichica, o forse proprio a partire da tale differenziazione, quello di confine risulta essere un costrutto necessario per consentirci di fare esperienza del mondo.

Anche uno dei concetti probabilmente più noti della teoria freudiana ha molto a che fare con il costrutto di confine: in *Pulsioni e loro destini* (Freud, 1915/2013), la pulsione viene, infatti, definita come “concetto limite tra lo psichico e il somatico”.

Riprendendo il punto b) elencato precedentemente, le teorie psicodinamiche sulla psicopatologia si aggiungono a quelle psicoanalitiche nel sottolineare non solo quanto la dimensione traumatica sia

centrale, in questo caso con un'accezione maggiormente relazionale, ma anche quanto sia inconcludente nel campo psicologico tentare di scindere e separare.

Per riassumere, alcune coordinate fin qui delineate che caratterizzano un approccio psicodinamico alla psicopatologia sono: 1) l'importanza dell'interazione tra dimensioni diverse, 2) l'impossibilità di una distinzione netta tra queste e 3) la rilevanza della componente traumatica nella messa in atto di una "risposta adattiva", che, però, può portare a un complessivo maggior irrigidimento di tutto il sistema.

Questa riflessione sul costrutto di confine, sulla possibilità (soprattutto all'interno dell'ambito psicologico) di dividere la realtà in modo netto e coerente, consente di introdurre un altro nucleo portante di questo lavoro perché sullo stesso ragionamento si struttura la riflessione filosofica che ha portato allo sviluppo della teoria dell'*embodiment*.

Come premesso, questo lavoro si poggia su una cornice epistemologica e teorica che oltre a prendere le mosse da una prospettiva psicoanalitica-psicodinamica, si fonda su un approccio *embodied*.

Questo implica una visione che tenta di andare al di là di un dualismo ontologico, di accettare e integrare tutta la complessità della disciplina senza ricorrere a semplificazioni riduzioniste organiciste (Fuchs, 2009).

Nella recente letteratura, tesi indubbiamente emergente nel panorama psicologico è quella del riconoscimento sì, di confini, ma della loro difficile collocazione, localizzazione e della loro inequivocabile porosità.

Ritornando alle origini della psichiatria e, poi, della psicologia, di quella disciplina "altra" rispetto alla medicina che si basa sul riscontro organico, il mondo "psi-" si colloca, fin dai suoi arbori, in netta contrapposizione alle problematiche d'organo.

Se non era riscontrabile una lesione, compromissione o malfunzionamento di una parte del corpo, allora, la causa di quel malessere doveva essere altrove.

Non nel corpo, ma in una dimensione separata, indipendente da esso: prima le cause verranno ricercate nell'anima, poi nella psiche e infine nella coscienza.

Questa è la base su cui si poggia l'impalcatura della disciplina psichiatrica, ma le speculazioni sul se e su quali dimensioni potessero esistere oltre a quella meramente fisica, tangibile e il rapporto tra queste sono tematiche trasversali a gran parte del pensiero filosofico occidentale.

Come si deduce dalla distinzione tra il mondo delle idee e il mondo delle cose in Platone o tra la *res cogitans* e la *res extensa* di Cartesio, l'idea prevalente all'epoca era quella di corpo e mente come due mondi, dimensioni nettamente distinte sia a livello ontologico che gnoseologico: era prevalente una tendenza a disincarnare la mente, a renderla altro dal corpo.

Se la medicina dava rilevanza al dato di fatto, a ciò che poteva essere direttamente osservato, al corpo, la filosofia e le nascenti discipline “psi-” sembravano andare nella direzione opposta, in quella di una sistematica svalutazione del corpo ricercando le cause nella psiche.

Ad oggi, nel dibattito e nella ricerca scientifica è stata fatta molta strada da quella visione dicotomica e gerarchizzante predominante nel passato: la relazione mente-corpo non è più ancorata al dualismo. Il corpo, le sensazioni e le emozioni diventano elementi indivisibili per comprendere e fare esperienza cosciente del mondo: coscienza-psiche e soma non sono e non possono essere tra loro scissi perché reciprocamente influenzate l’una dall’altro.

Da questo assunto si sviluppa tutta la corrente filosofica e scientifica che si condensa nell’*embodiment*: prospettiva introdotta dalla filosofia della mente e che si radica in ambiente fenomenologico, con l’intento di superare una visione ontologica e gnoseologica dualista e riduzionista del corpo e della mente.

Si apre la strada alla possibilità di concepire e dimostrare a livello scientifico l’esistenza di una dialettica tra corpo e mente, tra soma e sistemi cognitivi (Gallagher, 2005; Glenberg, 2010; Lakoff & Johnson, 1999).

La dimensione fisica-organica non può prescindere da quella psichica-emozionale-cognitiva e viceversa: si sovverte il fondamento ontologico e gnoseologico del cognitivismo classico degli anni ‘60-‘70.

Se, infatti, quest’ultimo considera una scissione netta tra corpo-psiche e si basa sull’assunto che i processi cognitivi sono procedure computazionali rigide eseguite su rappresentazioni mentali simboliche o astratte, la teoria dell’*embodied cognition* apre a una rivalorizzazione del corpo¹, a una riflessione sugli aspetti corporei e incarnati dei processi cognitivi e mentali: le rappresentazioni mentali vengono concepite come vincolate alla dipendenza dei processi cognitivi al sistema senso-motorio.

Questo emergente approccio teorico, supportato da un crescente numero di ricerche, sostiene che i processi mentali-rappresentazionali sono fortemente legati a una componente somatica-corporea (Varela et al., 1991/2017): così come i fenomeni cognitivi hanno un ruolo nelle sensazioni corporee, queste influenzano il modo in cui percepiamo e rappresentiamo il mondo che abitiamo.

¹ Quella della valorizzazione del corpo, del suo ruolo e significato all’interno della società del XXI secolo è una tematica che, ora più che mai, meriterebbe doverosi approfondimenti, ma la cosa esulerebbe dall’intento di questo lavoro.

Nelle diverse teorie che si sono susseguite sull'*embodied cognition*, la spiegazione dei processi cognitivi è stata di volta in volta associata o alla componente motoria, o a quella percettiva o a una loro interazione.

Diverse polarità che derivano da diversi terreni teorici-filosofici: l'enfasi sull'aspetto percettivo giunge all'*embodied cognition* attraverso l'eredità della fenomenologia e dell'importanza che questa dà alla percezione, al corpo come sede esperienziale, mentre quella sull'aspetto motorio deriva del pragmatismo americano, della psicologia ecologica di Gibson e del comportamentismo logico di Ryle. Teorie, queste, che evidenziano come ogni atto mentale debba essere studiato prestando attenzione alla funzione che esso svolge in quel determinato contesto: la percezione non rispecchia il mondo esterno creandone una copia, i concetti non sono rappresentazioni degli oggetti, ma qualcosa di simile alle istruzioni utili per interagire con quegli oggetti e, quindi, finalizzati all'azione.

All'interno dell'*embodied cognition*, in base anche alla maggiore o minore rilevanza data alla componente motoria o percettiva, possono essere individuate tre principali teorie:

1. Una delle prime è quella sviluppata da Lakoff e Johnson (1999) che si concentra sull'importanza delle metafore linguistiche.

Secondo gli autori, queste non sono semplici modalità espressive, ma risultato del fatto che le persone si rappresentano e pensano i concetti astratti mediante interazioni del corpo col mondo: il linguaggio quotidiano stesso (come dimensione astratta) è ricco di espressioni metaforiche che rimandano a specifici stati corporei che vengono associati a precise sensazioni/concetti mentali (e.g. “saltare di gioia”, “sentirsi giù”) (Gallese & Lakoff, 2005).

È come se i concetti astratti, per essere rappresentati a livello cognitivo dovessero, per lo meno, avere un ancoraggio somatico: per cui rievocare un preciso concetto astratto, una parola dipende dall'attivazione di sistemi senso-motori ad esso associati.

Le metafore del linguaggio rivelano il modo in cui le persone si rappresentano e pensano i concetti astratti, modalità che non possono far a meno di un rimando diretto con l'interazione del corpo col mondo.

Una comprensione maggiore di tali risultati è resa possibile inserendoli all'interno della scoperta dei “neuroni specchio” di Gallese et al. (1996), neuroni la cui attività si registra sia quando un'azione viene effettivamente compiuta, sia quando la stessa è osservata svolta da altri.

La scoperta dei neuroni specchio non solo fonda biologicamente la natura intersoggettiva del cervello umano ma, in quanto, meccanismo automatico non cosciente di simulazione motoria è a sostegno della visione *embodied* della coscienza.

Quindi, per la concettualizzazione che l'*embodied cognition* dà al linguaggio, è come se le parole fossero comprese anche attraverso la simulazione del loro contenuto tramite sistemi neurali solitamente utilizzati per la percezione, l'azione e le emozioni.

2- Glenberg & Kaschak (2002) propongono una teoria di cognizione incarnata che pone il focus sul ruolo della componente motoria: le dinamiche di attribuzione semiotica che coinvolgono la realtà circostante implicano un processo di simulazione non solo delle qualità percettive dello stimolo, ma anche delle azioni associate a quello specifico stimolo.

Tra le numerose ricerche che sostengono questa posizione, quella di Kaschak et al. (2005) evidenzia il ruolo delle informazioni percettive nella comprensione di frasi: se queste sono relative a un movimento, la loro comprensione sottende gli stessi sistemi neurali utilizzati per la percezione del corrispondente stimolo motorio. Inoltre, avere uno stato corporeo coerente con uno stato emotivo facilita la comprensione di frasi con quella stessa componente emotiva.

Dunque, un crescente corpus teorico sostiene, all'interno della cornice dell'*embodied cognition* che la cognizione di concetti astratti trovi il suo perno nell'attività corporea, in stati percettivi e motori che possono essere effettivamente messi in atto o simulati.

3- Infine, acquista particolare rilevanza il modello sviluppato da Barsalou (1999, 2003) perché il presente lavoro si inserisce all'interno di questa specifica concettualizzazione dell'*embodied cognition* (Venuleo et al., 2020): più affine alla tradizione fenomenologica, in contrasto alla nozione classica delle scienze cognitive di simboli come entità astratte, l'autore propone la Teoria dei Sistemi di Simboli Percettivi. Secondo quest'ultima, i simboli sarebbero composti da elementi dell'attività neurale che emergono dalla percezione dello stimolo di riferimento, quindi risultato di un'integrazione delle attività neurali sottostanti alle varie componenti dell'esperienza. Questo consente, in un secondo momento, di riattivare tramite un processo di simulazione le caratteristiche sensoriali dell'oggetto esterno assente: simulazione intesa come recupero off-line delle reti neurali coinvolte in operazioni specifiche come quelle di percepire o agire.

È ormai assodato che tutti i processi mentali sono influenzati dalla morfologia del corpo, dalle emozioni, dai sistemi sensoriali e motori: percepire e rappresentare la realtà non può prescindere dai mezzi con cui ne facciamo esperienza e, *in primis*, dal corpo (Glenberg, 2010).

Nel recente panorama scientifico, un'interessante direzione e declinazione dell'approccio *embodied*, della rilevanza della componente somatica all'interno del processo relazionale terapeutico stesso, ha portato alla riflessione sui fenomeni di transfert e controtransfert somatici.

È possibile, infatti, che talvolta nell'*hic et nunc* della seduta emergano sensazioni fisiche e/o sintomi somatici nella coppia analitica che possano essere ricondotti alle dinamiche affettive e relazionali in gioco all'interno di quella peculiare interazione (per una rassegna sull'argomento si rimanda a Palmieri et al., 2018).

L'ipotesi è quella che, anche a livello fisico, tra la coppia analitica si crei una sintonizzazione, si instauri una comunicazione che fa a meno del mezzo espressivo linguistico.

Dunque, nel panorama scientifico riceve sempre maggiore supporto teorico ed empirico il paradigma dell'*embodiment* che si presenta come nuova prospettiva per un problema di lunga data.

Nucleo di questa potenziale deriva teorica è che il corpo influenza la cognizione in quanto parte integrante di essa e che ogni processo cognitivo, in quanto incarnato è dipendente dalle proprietà corporee dell'agente.

Il corpo, all'interno di questo approccio, smette di essere un ricettore passivo di stimoli e diventa parte integrante della mente in quanto influisce sul modo di valutare la realtà, memorizzare le esperienze vissute ed è anche il riflesso delle convinzioni su sé e sul mondo.

1.3 L'IMPATTO SOMATICO DEL TRAUMA

Se con l'*embodied cognition* si è recentemente aperta la strada sulla riflessione del ruolo del corpo nella dimensione rappresentazionale-simbolica, quella sulla sua centralità nella dimensione traumatica era già ampiamente sostenuta.

Riprendendo il punto c) nella sezione 1.1, il corpo assume un valore primario nella dimensione traumatica perché questa si iscrive anche a livello somatico.

A partire dai primi studi su casi clinici di isteria, Breuer e Freud non poterono fare a meno di constatare la rilevanza del corpo nella sintomatologia psichica: alla radice della sofferenza psichica c'è una dimensione traumatica e questa "parla" anche tramite e nel corpo laddove non può accedere ad altro registro.

Dai sintomi di conversione, ai fenomeni psicosomatici, fino ai processi dissociativi si delinea sempre più come il corpo sia coinvolto nei processi psichici e come la dimensione traumatica abbia ricadute su entrambi i livelli.

I sintomi stessi, nella teoria psicoanalitica classica, sono concettualizzati come modo intrapsichico e/o relazionale-comportamentale che la persona mette in atto per gestire una situazione fantasmatica-reale vissuta come minacciosa, traumatica.

Vissuti, questi, che hanno ripercussioni a breve e lungo termine su molteplici piani e livelli che strutturano la persona: macroaree intaccate dal trauma che riguardano l'attaccamento, la regolazione affettiva, la dissociazione, la regolazione comportamentale, la cognizione, la concezione di sé e la biologia (Cook et al., 2005).

I vissuti traumatici, quindi, hanno ripercussioni non solo a livello psicologico, ma anche a livello fisico-somatico: non solo per il ruolo che il corpo può aver avuto all'interno dello specifico vissuto (si pensi ai casi di abuso sessuale), ma anche per tutta una serie di alterazioni a livello neurobiologico a cui sono associati.

Il coinvolgimento del corpo nelle dinamiche traumatiche e nelle ricadute che queste hanno a lungo termine è, per esempio, evidente nel caso di criticità all'interno della relazione primaria di attaccamento: la sua tipologia influenza non solo il modo con cui la persona si rapporterà ed esperirà anche a livello fisico-corporeo l'"altro" ma anche la regolazione stessa dei propri processi neurobiologici.

Se un attaccamento insicuro è fortemente associato a una perdita, a un buco traumatico nella capacità di sperimentare sicurezza interpersonale, di incontrare l'"altro" senza rimettere in atto dinamiche disfunzionali, anche la modulazione neurobiologica del corpo, la regolazione affettiva-

comportamentale è intaccata da vissuti traumatici (Weaver et al., 2004; Cook et al., 2005; Schimmenti & Caretti 2016; Feldman, 2020).

Disregolazione dei sistemi neurobiologici in seguito ad esperienze traumatiche evidente e, ormai, condivisa a livello scientifico, nel caso di sviluppo di un quadro psicopatologico riconducibile al Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD).

Disturbo caratterizzato, come evidenzia il Criterio E presente nel DSM-5, da “marcate alternazioni dell’arousal e della reattività associati all’evento/i traumatico/i iniziate o peggiorate dopo l’evento/i” e che può essere accompagnato da sintomi di depersonalizzazione, ossia “esperienze di sentirsi distaccato dai, e come se si fosse un osservatore esterno dei, propri processi mentali o dal proprio corpo” (APA, 2014, p.315).

Si delinea, quindi in modo chiaro come la componente somatica, intesa non solo come sede di epifanie sintomatiche, ma anche nei suoi processi neurobiologici e come dimensione dalla quale dissociarsi, distaccarsi per rendere più tollerabile un vissuto annichilente, sia imprescindibile quando si parla di vissuti traumatici.

Le dinamiche dissociative sono, infatti, poste come meccanismo difensivo principale e radicale di fronte a esperienze marcatamente traumatiche: come se ci fosse un “bisogno” evolutivamente e psicologicamente fondato di separarsi dalla consapevolezza del proprio corpo per poter vivere, subire quanto sta accadendo o è accaduto.

Sono le percezioni, le sensazioni corporee che fanno parte e costituiscono, almeno in parte, il vissuto traumatico, ma queste devono essere in qualche modo arginate, contenute in quanto si presentano come un “troppo” non simbolizzabile e, in certi casi, rigidamente riproposte e riesperite.

Questi sono tutti aspetti a sostegno del fatto che le esperienze traumatiche sono anche corporee e hanno ripercussioni a breve e lungo termine sulla dimensione somatica a vari livelli.

Esperienze che ritornano, non necessariamente e non solamente sotto forma rappresentativa, come un tormento che imprigiona la persona all’interno di dinamiche ripetitive disfunzionali: dai meccanismi di difesa patologici, alle modalità relazionali disfunzionali apprese all’interno della relazione primaria fino alle ripercussioni a livello neurobiologico associate all’interazione tra questi piani.

La persona risulta intrappolata all’interno di un *loop* tra attivazione fisiologica e modalità apprese di risposta che, nel caso della dimensione traumatica, non fanno altro che ulteriormente compromettere, disregolare e rendere tendenzialmente inefficace la risposta: arousal fisiologico e ipervigilanza legata a sensazioni e/o ricordi traumatici si alimentano fino al cortocircuito (Bromberg, 2003).

A livello fisico, infatti, l’esito più comune dei vissuti traumatici è un’iperattivazione costante, uno stato di costante allerta e un’incapacità di regolazione e modulazione necessaria per una risposta

efficace.

Quando, però, siamo di fronte a un'esperienza marcatamente traumatica, il tentativo che viene fatto *in extremis* per evitare lo scompensamento psichico o è quello di un corpo che diventa pezzo di carne (come nella dissociazione) o quello di un corpo che si fa carico del peso psichico.

Ogni evento traumatico viene immagazzinato non solo nella sua componente ideativa ma, evolutivamente parlando, primariamente esperito e ricordato in relazione agli stati emozionali e senso-percettivi a esso associati.

L'apparato psichico infantile, infatti, nasce immaturo e necessita di un ambiente relazionale supportivo dove poter apprendere e svilupparsi: dapprima sente e percepisce col proprio corpo e solo in un secondo momento acquisisce capacità cognitive superiori (Bion 1962/2009, Feldman 2020, Weaver et al., 2004).

Un ambiente carente, non stimolante, non sicuro comporta una compromissione nella strutturazione e utilizzo di queste (e.g. dimensione simbolica) con la seguente incapacità di dare un nome a quegli stati traumatici-angosciosi che rimangono a livello somatico.

Questa traiettoria porta a impostare quella somatica come via preferenziale per la gestione di tutto ciò che viene vissuto come traumatico: sarà predominante una componente affettiva-percettiva slegata dalla dimensione semiotica-simbolica-rappresentazionale.

Quindi è come se l'esposizione a un evento traumatico (soprattutto se ripetitivo) portasse allo sviluppo di una struttura rigida di comportamento, di attribuzione di significato e di risposta neurobiologica che coinvolge anche il soma: un'inflessibilità che compromette la necessaria capacità di adattarsi e regolarsi, di volta in volta, in relazione al contesto.

Persone cresciute all'interno di contesti traumatizzanti tendono, infatti, a sperimentare stati corporei impermeabili all'elaborazione cognitiva e i sintomi somatici emergenti testimoniano come il trauma possa essere "incorporato", come il corpo possa diventare deposito di esperienze non simbolizzate per la loro componente traumatica disorganizzante e ineffabile.

Meccanismo difensivo esemplificativo di questo stato "fratturato" tra il sentire col corpo e il nominare con la parola, è quello della dissociazione, di uno strappo tra dimensione cognitiva-simbolica e corporea. La dissociazione è esempio eclatante di come un meccanismo di difesa contro eventi traumatici possa incidere e disorganizzare non solo la psiche ma anche il soma (Bromberg, 2003; Cook et al., 2005; Schimmenti & Caretti, 2016).

Tutti questi elementi evidenziano, coerentemente con un approccio *embodied* della psicologia, come l'essere umano sia risultato dell'inestricabile rapporto tra corpo-psiche, tra dimensione interna-

neurobiologica ed esterna-ambientale-relazionale e di come i vissuti traumatici abbiano effetti sia sull'uno che sull'altra.

La triangolazione psiche-trauma-corpo trova il suo terreno teorico e scientifico nell'epigenetica, disciplina che si occupa dello studio delle influenze che gli eventi esterni possono esercitare sull'individuo.

Le modificazioni epigenetiche, infatti, intrecciano gli eventi contestuali e relazionali a specifici pattern di risposta neurobiologica; nota è, soprattutto, l'evidenza che l'esposizione a esperienze traumatiche sia in grado di alterare i sistemi endocrini coinvolti nella risposta allo stress, *in primis* l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA).

L'epigenetica consente uno sguardo in grado di comprendere come i fattori ambientali, le esperienze di vita possano lasciare una traccia, un marchio sul genoma: ogni evento vissuto come traumatico, che perturba l'omeostasi, soprattutto se prolungato nel tempo, ripetitivo e relativo ai primi anni di vita, ha un impatto sulla dimensione somatica-biologica della persona.

Questa parte ha consentito di delineare e fornire elementi a sostegno del fatto che la dimensione traumatica ha un forte impatto a livello psichico, ma, indubbiamente, anche a livello fisico-neurobiologico.

Gli eventi traumatici possono provocare notevoli squilibri a livello psicobiologico, mettere in crisi i sistemi di credenze della persona, la sua visione del mondo, i significati ad esso attribuiti, possono alterare i modelli relazionali-interpersonali, la concezione del sé e della propria identità personale.

Come verrà approfondito nelle successive sezioni, le esperienze che viviamo ci segnano sia a livello simbolico che letterale perché tutto ciò che è vissuto come traumatico impatta a livello somatico tramite vie epigenetiche.

Chiarite le coordinate, la cornice epistemologica all'interno della quale si colloca il presente lavoro, la prossima sezione entra nel merito degli elementi teorici che lo caratterizzano: il disturbo borderline di personalità, l'epigenetica, la teoria del p-factor e la dimensione semiotica.

2. ELEMENTI TEORICI

A questo punto dovrebbe risultare maggiormente chiaro come un approccio psicoanalitico-psicodinamico strutturi la propria concezione psicopatologica attorno alla logica del trauma e come la teoria dell'*embodiment* declinata a livello psicologico apra nuove strade nella riflessione e nella ricerca sulla relazione tra corpo e mente, su come l'uno sia legato all'altra e viceversa.

Il titolo scelto per il presente lavoro “Un possibile sostrato somatico del *p-factor*: rassegna sistematica delle principali modificazioni epigenetiche nel disturbo borderline di personalità all'interno di un modello semiotico”, consente di evidenziare quattro elementi fondanti: il disturbo borderline di personalità, l'epigenetica, la teoria del *p-factor* e la dimensione semiotica.

Ciascuno di questi nuclei tematici sarà approfondito nelle seguenti sezioni cercando di evidenziare, in modo organico, l'intreccio tra questi fili concettuali e teorici che costituiscono la trama di questo lavoro.

2.1 IL DISTURBO BORDERLINE DI PERSONALITÀ

Nei principali sistemi diagnostici e tassonomici, che se ne tratti con un approccio categoriale (che li considera qualitativamente distinti l'uno dall'altro) o continuo, è prevista una suddivisione tra disturbi clinici e di personalità.

I disturbi di personalità

I disturbi di personalità, per come sono noti oggi, compaiono per la prima volta nel DSM-III dove si delinea un'idea di patologie a esordio tardo-adolescenziale, di lunga permanenza e differenziabili da quelle con aspetti più eclatanti e tipicamente cliniche.

Per come definito dal DSM-5 (APA, 2014) un disturbo di personalità è “un pattern costante di esperienza interiore e di comportamento che devia marcatamente rispetto alle aspettative della cultura dell'individuo, è pervasivo e inflessibile, esordisce nell'adolescenza o nella prima età adulta, è stabile nel tempo e determina disagio o menomazione”.

Si evidenzia, dunque il carattere precoce, stabile e inflessibile dei disturbi di personalità, caratteristiche queste che sono criterio diagnostico necessario e imprescindibile in modo trasversale ai vari approcci e sistemi tassonomici.

Infatti, anche il Manuale Diagnostico Psicodinamico-2 (PDM-2) (Lingiardi & McWilliams, 2020, p.17), nel capitolo relativo alla valutazione della personalità (Asse P), riporta che “ogni essere umano ha uno stile di personalità e il termine “disturbo” è una convenzione linguistica con cui i clinici

indicano un grado di gravità e rigidità che compromette il funzionamento e causa sofferenze o difficoltà”.

Questa definizione sottolinea alcune delle caratteristiche principali dei disturbi di personalità: l’esordio precoce, la stabile compromissione e, soprattutto, l’aspetto di rigidità; una rigidità che è sia posta a premessa che come effetto di tutte le diagnosi di personalità.

All’interno di entrambi i sistemi diagnostici, la personalità e le sue derive patologiche vengono concettualizzate come punto di afferenza di diversi fattori, tra i quali l’ereditarietà genetica, il temperamento, le esperienze di vita precoci e l’attaccamento infantile.

La peculiarità di un approccio psicoanalitico-psicodinamico alle teorie sui disturbi di personalità è che i tratti e le alterazioni individuali che caratterizzano un disturbo di personalità riflettono caratteristiche patologiche di sottostanti strutture psicologiche (Clarkin & Lenzenweger, 2006).

Il PDM-2, coerentemente, si basa innanzitutto su una valutazione strutturale e continua della personalità, che ha per riferimento il continuum che si dipana tra livello “sano”, “nevrotico” “borderline” e “psicotico” e che risulta progressivamente in una maggiore compromissione in termini di rigidità.

Viene, inoltre, specificato che “in generale, i pazienti che soffrono di una patologia della personalità così grave da ricevere una diagnosi di disturbo di personalità secondo i criteri del DSM funzionano tutti a un livello borderline” (Lingiardi & McWilliams, 2020, p.21).

Quindi, secondo un approccio psicodinamico-psicoanalitico ai disturbi di personalità, essi si collocherebbero all’interno di specifiche strutture di personalità (borderline o psicotica) e concettualizzate come irrigidimento di tratti di personalità

Sulla stessa scia, un approccio continuo e dimensionale è stato presentato anche nella quinta edizione del DSM: nella Sezione III viene proposto un modello diagnostico alternativo per alcuni disturbi di personalità che si basa sulla valutazione del grado di compromissione del funzionamento del sé (identità e autodirezionalità) e interpersonale (empatia e intimità).

Sezione in cui si suppone che i disturbi di personalità “rappresentino varianti disadattive di tratti di personalità che si confondono impercettibilmente con la normalità e tra loro” (APA, 2014, p.748)

Come a dire che, sebbene possa esserci una componente innata-genetica alla base dei disturbi di personalità, questi rimangono pur sempre manifestazione di un tentativo di adattamento a condizioni di vita e relazionali che esita in un irrigidimento integrale e strutturale della persona.

Rimanendo all’interno della cornice epistemologica-teorica di questo lavoro, quindi focalizzandosi sul PDM-2, manuale che esplicita i propri riferimenti teorici ancorati nella psicoanalisi-psicodinamica, i disturbi di personalità vengono ricondotti a una struttura almeno borderline.

Sebbene le possibili e diverse concettualizzazioni che il termine “borderline” può assumere trasversalmente alle diverse teorie, tutte concordano nel conferirgli la caratteristica di struttura di personalità rigida e profondamente legata a una componente traumatica. Concettualizzazioni che, quindi, condividono l’imprescindibile presupposto che così come la psiche stessa, anche la psicopatologia clinica e personologica sia risultato di una costante interazione tra dinamiche interne e influenze esterne.

Kernberg (1976/1980, 1980/1985), infatti, concettualizza l’organizzazione delle strutture psicologiche come derivate dall’interazione di fattori costituzionali e ambientali durante i primi anni di vita e la personalità come integrazione dinamica di pattern comportamentali derivati dal temperamento, dalle capacità cognitive, dal carattere e dal sistema di valori interiorizzato.

Questa concettualizzazione dei disturbi di personalità come “prodotto evolutivo”, come risposta possibile che l’apparato psichico può dare a un’interazione tra fattori ambientali-relazionali disfunzionali e personali è in linea con l’ipotesi che questi siano, piuttosto, “disturbi dell’adattamento” (Svrakic et al., 2008; Svračić & Cloninger, 2010).

I disturbi di personalità, secondo la prospettiva introdotta da Svračić et al. (2008), più che come deriva patologica di una traiettoria “normale” sono concettualizzati come tentativo di adattamento all’ambiente, a modalità relazionali disfunzionali-traumatiche, che se rigido e pervasivo esita nella patologia.

Dunque, secondo questa prospettiva, la personalità e i suoi tratti non sarebbero tanto disfunzionali di per loro, ma lo diventano quando non consentono di adattarsi e modularsi efficacemente in relazione al contesto.

Il disturbo borderline di personalità: inquadramento e teorie eziologiche

All’interno di questa panoramica tracciata di come un approccio psicodinamico-psicoanalitico concepisce i disturbi di personalità nella loro complessità, ai fini del presente lavoro risulta utile approfondire come, all’interno dello stesso, viene concettualizzato il disturbo borderline di personalità e la sua eziologia.

Fin dalla sua origine, il termine “borderline” trova il suo statuto ontologico nel concetto di confine, di stato limite tra la contenuta diagnosi di nevrosi e quella evidente di psicosi: era, infatti, necessaria una categoria diagnostica “di confine”.

Quella borderline è una dimensione caratterizzata da una problematica sui e dei confini: non tanto relativa alla loro assenza, che rimanda a una dimensione più psicotica, quanto a una difficoltà ad

accettarne la loro sfumatura, una difficoltà ad uscire da una visione dicotomica, binaria, “aut-aut”, scissa del mondo.

Questo aspetto peculiare della dimensione borderline come livello di organizzazione di personalità ritorna come caratteristica del disturbo borderline di personalità (DBP).

Incluso all'interno del cluster B, che comprende diagnosi i cui individui si presentano solitamente “amplificativi, emotivi o imprevedibili”, il disturbo borderline di personalità nel DSM-5 viene definito come pattern pervasivo caratterizzato da instabilità delle relazioni interpersonali, dell'immagine di sé, dell'umore e da marcata impulsività.

Pazienti con disturbo borderline di personalità si presentano fenomenicamente caratterizzati da: una centrale incapacità di regolazione della propria componente emotiva e della sua intensità-pervasività (Fonagy et al., 2002/2005), un'instabilità del sé e dell'altro e una profonda difficoltà nel dare a esso un senso di continuità. Sono persone che restano in balia di una costante oscillazione emotiva, e rappresentativa, impigliate tra stati mentali diversi.

Tipiche sono anche l'intolleranza alla frustrazione, la paura del rifiuto e dell'abbandono da parte della figura di riferimento e la tendenza ad agire con rabbia quando viene percepita o minacciata tale possibilità.

Le figure primarie di attaccamento sono vissute con forte ambivalenza: da un lato fonte di sicurezza, ma anche sede di mistero, di paura con una conseguente disperata compresenza di ricerca di vicinanza, attacchi di rabbia e momenti di distacco.

Provano cronici sentimenti di vuoto interiore, difficoltà nello sperimentare un senso di continuità nella propria esperienza, hanno una precaria strutturazione dell'immagine di sé e dell'altro, tendono a entrare in stati di coscienza alterati o dissociati e possono mettere in atto comportamenti impulsivi-autolesivi.

Coloro con disturbo borderline di personalità sono pazienti che hanno bisogno della presenza di un'altra figura per regolare i propri affetti, per avere una maggiore stabilità identitaria ed emotiva: non possono totalmente distaccarsi dall'altro perché ne hanno bisogno e hanno paura di perderlo senza possibilità di ritrovare e potersi riavvicinare ad esso.

Nella sezione III del DSM-5, anche l'approccio dimensionale delinea questo disturbo di personalità come caratterizzato da instabilità identitaria, scarsa autodirezionalità, difficoltà interpersonali, ipersensibilità e disregolazione emotiva, tratti di personalità patologici riconducibili alla sfera emotiva (Affettività negativa), alla disregolazione degli impulsi (Disinibizione) e alla rabbia (Antagonismo).

Prevale, quindi, un focus su una componente emotiva difficilmente regolabile, un'identità instabile e relazioni interpersonali compromesse.

Quando si fa riferimento a come il PDM-2 concettualizza il disturbo borderline di personalità è necessario almeno introdurre la distinzione tra organizzazione e disturbo borderline di personalità (Kernberg, 1967).

Come già accennato, all'interno di un approccio dimensionale alla psicopatologia qualsiasi disturbo di personalità, per essere definito tale, deve essere manifestazione di una sottostante organizzazione (almeno) borderline.

Sebbene sia l'organizzazione borderline di personalità sia l'omonimo disturbo condividano caratteristiche in gran parte sovrapponibili, se per parlare la diagnosi di personalità è necessario collocare la persona all'interno di un'organizzazione borderline, quest'ultima prescinde dal tipo di disturbo (sebbene sia noto come alcune diagnosi di disturbo di personalità si presentino tipicamente all'interno di certe organizzazioni).

Per quanto riguarda l'eziologia ci sono evidenze che correlano il disturbo borderline di personalità con fattori quali la vulnerabilità genetica, un disturbo precoce dell'attaccamento (attaccamento tipicamente disorganizzato), un arresto evolutivo e con la presenza di gravi traumi relazionali.

In letteratura è ormai da tempo noto che l'abuso sessuale è un fattore frequente tra coloro con DBP: fino al 90% di coloro con tale diagnosi di personalità, in anamnesi, riporta di aver vissuto abusi sessuali infantili o neglect; percentuali significativamente maggiori rispetto a quelli registrate in altri disturbi di personalità e che saldano l'associazione tra vissuti traumatici e DBP. Tale variabile anamnesticca si presenta, quindi, come uno dei principali fattori di rischio e valido predittore di quest'ultimo (de Aquino et al., 2018; Bozzatello et al., 2021).

Dati che confermano ulteriormente come, all'unanimità della popolazione scientifica, il DBP sia ascritto tra i disturbi di personalità la cui anamnesi riporta con maggior frequenza associazioni con vissuti traumatici/di abuso sessuale in età infantile.

Il DSM-5 riporta che nella storia infantile delle persone con disturbo borderline di personalità sono più comuni l'abuso fisico e sessuale, l'incuria, il conflitto ostile e la perdita precoce di una figura di attaccamento primario.

Nel panorama psicoanalitico-psicodinamico, oltre all'esemplare corpus teorico sviluppato e proposto da Kernberg sulla dimensione borderline, è stata la teoria di Mahler et al. (1975) a dare all'omonimo disturbo di personalità una delle principali ipotesi eziologiche.

Secondo l'autrice alla base dell'oscillazione tra opposti e della disregolazione affettiva caratterizzanti il disturbo borderline di personalità, ci sarebbe un blocco durante una delle fasi concepite come tappa di un sano sviluppo psichico.

La teoria di Mahler, infatti, considera centrale per la teoria eziologica lo sviluppo psichico e il suo dipanarsi lungo i primi tre anni di vita seguendo alcuni passaggi fondamentali: un'iniziale fase autistica e una fase simbiotica a cui segue quella di separazione-individuazione.

Quest'ultima prevede un'ulteriore quadripartizione: l'acquisizione della differenziazione tra me e l'altro, la possibilità di sperimentazione del mondo esterno e il riavvicinamento necessario per il finale raggiungimento di una costanza oggettuale.

Masterson & Rinsley (1975), sulla scia di tale teoria dello sviluppo psichico di Mahler, ipotizzano che il disturbo di personalità borderline sia strettamente legato a problematiche tipicamente collocabili nella sottofase del riavvicinamento.

In particolare, viene proposto che pazienti con tale diagnosi di personalità abbiano avuto esperienza di una relazione di attaccamento primario fonte di contraddittorietà e non sufficientemente sicura e stabile da consentire un tranquillo riavvicinamento.

È come se tali pazienti fossero cresciuti all'interno di un contesto relazionale dove la presenza della figura di riferimento non era da darsi per scontata nel momento del riavvicinamento a essa dopo una fase di esplorazione.

Non c'è raggiungimento di costanza oggettuale, ma bisogno di presenza dell'oggetto-caregiver col concomitante desiderio di autonomia e distanziamento dallo stesso.

L'oggetto, l'altro, per i pazienti con disturbo borderline ha una duplice natura: incarna da un lato l'ideale onnipotente del desiderio di costante presenza e dall'altro l'essenza di un aguzzino che tiene sotto scacco la propria autonomia; dinamica accompagnata costantemente da angoscia, angoscia sia di perdere definitivamente l'oggetto che la propria separazione da esso.

Sono queste, in tutta la loro contraddittorietà, le dinamiche che starebbero alla base della costante tensione e instabilità tipica dell'organizzazione e del disturbo borderline di personalità.

Emerge chiaramente come sia un disturbo in cui non è concepita la possibilità di compresenza: non essendo raggiunta la costanza oggettuale, la possibilità di separatezza, di indipendenza psicologica, esclude a priori la possibilità di mantenere saldo il legame d'attaccamento.

Una costante paura di essere fagocitati, soffocati, non separati dall'altro che spingerebbe a prenderne le distanze che si accompagna alla paura di non potersi, poi, riavvicinare all'altro, di perderlo senza mai poterlo ritrovare nuovamente (Gabbard, 2015).

Il vissuto di questi pazienti è quello di una scelta obbligata tra sacrificare il proprio desiderio di indipendenza, di sperimentazione o la presenza dell'altro, della propria base sicura.

Infatti, nel PDM-2 viene presentato come disturbo caratterizzato da un "attaccamento caratterizzato dalla paura sia di essere invasi sia di essere abbandonati" e da una tensione/preoccupazione principale legata al contrasto tra coesione e frammentazione del sé.

La figura di attaccamento dei pazienti borderline, viene vissuta o effettivamente caratterizzata da instabilità e, alla luce dell'importanza delle relazioni primarie nella strutturazione dell'apparato psichico, lo sviluppo di quest'ultimo non può che rimanere vincolato, bloccato in modo "stabile nella sua instabilità" (Schmideberg, 1959).

Sono sempre maggiori e trovano riscontro empirico le evidenze che quello del disturbo borderline di personalità affondi la sua eziologia in molteplici fattori tra i quali: una vulnerabilità genetica (Kernberg & Caligor 2005), un disturbo dell'attaccamento, un blocco evolutivo (Bateman & Fonagy, 2004) e la presenza di gravi traumi relazionali (Meares, 2012).

Nel panorama evolutivo dei casi di disturbo borderline di personalità si staglierebbe, quindi, un contesto familiare in cui prevale l'ambivalenza e in cui, facendo riferimento alla teoria di Mahler, non è chiaro che la presenza degli oggetti d'attaccamento sarà garantita nella fase di riavvicinamento. Precondizione, questa, fondamentale per esplorare il mondo, il proprio desiderio senza timore di perdere la propria base sicura.

A livello eziologico è condiviso che il disturbo borderline di personalità sia, almeno in parte, correlato ad aspetti relazionali disfunzionali con la figura d'attaccamento primario che, poi, si ripercuotono sulle dinamiche interpersonali e intrapersonali (strutturazione identitaria, senso di sicurezza, autostima, regolazione neurobiologica...).

Queste dinamiche esemplificano, ancora una volta, quanto l'ambiente, le esperienze di vita, soprattutto quelle di tipo relazionale e nei primi anni di vita, siano in grado di impattare sull'individuo, sulle sue capacità di regolazione e automonitoraggio, sulla strutturazione di un'identità coerente e salda.

Nel panorama scientifico degli ultimi decenni, se e soprattutto come gli eventi esterni siano in grado di impattare, anche a livello somatico sulla strutturazione della persona nella sua globalità, è stato argomento di crescente interesse.

La disciplina scientifica che approfondisce tale tematica è l'epigenetica, materia che costituisce un altro dei pilastri teorici fondamentali del presente lavoro e le cui fondamenta e presupposti necessitano di essere argomentati.

2.2 LA “MEMORIA CELLULARE”: L’EPIGENETICA

Più che tracciare e delimitare i bordi tra corpo e mente, la direzione che la ricerca sembra star percorrendo in modo promettente e indubbiamente stimolante riguarda il concentrarsi sul tipo di interazione che si realizza tra di esse e sulle implicazioni che questa relazione bidirezionale comporta. All’interno di questo approccio una disciplina che, applicata alla psicologia, evidenzia la sostanziale impossibilità di tracciare confini ontologici rigidi tra corpo e mente è l’epigenetica.

Questa studia le alterazioni a livello fenotipico (quindi in termini di espressione) del genoma tramite processi che sono sia “programmati” a livello evolutivo sia indotti dall’ambiente e potenzialmente ereditabili.

La presente sezione entrerà nel merito di come la relazione tra psiche e soma possa essere declinata in ambito psicologico a partire dallo sguardo che ne fornisce questa disciplina.

Riprendendo il punto d) della sezione 1.1, l’*excursus* teorico e logico tracciato fin qui attraverso vari aspetti dell’approccio psicoanalitico-psicodinamico e delle teorie dell’*embodiment*, il primo passo è comprendere quanto il collegamento con l’epigenetica sia piuttosto immediato e intrinsecamente coerente.

Nella storia della teoria psicoanalitica-psicodinamica, infatti, è sempre stato piuttosto chiaro che gli eventi esterni fossero in grado di impattare sulla salute psicologica individuale, ne è esempio la trattazione fatta precedentemente sulla teoria del trauma di Freud e le sue modificazioni-integrazioni nel tempo.

Non veniva messo in dubbio il “se” un impatto ci fosse o meno, tuttavia, è rimasta sempre molto nebulosa e sospesa una teoria sul “come” gli eventi esterni, si pensi soprattutto a quelli traumatici, influenzassero e agissero a livello psicologico.

In questo scenario, l’epigenetica si presenta come uno dei possibili anelli mancanti, di congiunzione perché tra l’ambiente esterno e le relative ricadute a livello psicologico ci sarebbe il tassello centrale delle modificazioni nell’espressione genica e delle loro ripercussioni a livello neurobiologico.

I meccanismi epigenetici si presentano come potenziale modalità con la quale le esperienze di vita vengono incorporate a livello biologico.

Se l’*embodiment* si interroga sulla relazione tra mente e corpo, tra interno-esterno l’epigenetica può essere considerata occuparsi della ricerca del “come”, del correlato fisico-biologico di tale confine.

Con questa branca della genetica si complessifica lo scenario del paradigma riduzionista che concepiva l’essere vivente come determinato dal suo genoma: si passa, progressivamente, da una visione deterministica e meccanicistica a una sistemica e complessa.

Poste le basi per un emergente dialogo tra discipline diverse, prima di entrare nel vivo dell'argomento, prima di trattare l'associazione tra un approccio *embodied* e la psicologia, per una migliore comprensione è opportuno richiamare alcuni fondamenti teorici di genetica.

Elementi di genetica e basi epigenetiche

Il DNA umano è un polimero organico costituito da nucleotidi che si dispongono in modo da formare due filamenti antiparalleli (ossia posizionati in direzioni opposte per cui all'estremità 5' di un filamento corrisponde l'estremità 3' dell'altro) che si spiralizzano a doppia elica.

I nucleotidi sono unità elementari formate da un gruppo fosfato, desossiribosio (zucchero pentoso) e una base azotata; la loro sequenza costituisce il codice genetico che viene tradotto in amminoacidi corrispondenti necessari, poi, per la produzione di proteine, molecole fondamentali per l'organismo.

Nel DNA umano sono quattro le basi azotate presenti e queste si appaiano, secondo una regola ben precisa, in modo complementare: l'Adenina si lega con la Timina e la Citosina con la Guanina.

Per quanto riguarda le loro caratteristiche strutturali, i due filamenti che compongono il DNA sono esternamente formati dal gruppo fosfato e dallo zucchero pentoso mentre le basi azotate si trovano nella parte interna: i legami tra basi azotate complementari, a differenza di quelli esterni, sono piuttosto deboli (legami a idrogeno) e consentono un'agevole separazione dei due filamenti durante la fase di trascrizione.

Per ottimizzare il rapporto tra una grande quantità di sequenze nucleotidiche e disponibilità di spazio all'interno del nucleo cellulare, grazie a proteine istoniche, i due filamenti si avvolgono attorno a esse formando la cromatina (DNA e istoni).

Il trasferimento delle informazioni geniche ai ribosomi, siti dove avviene la sintesi delle proteine, è mediato dagli RNA messaggeri (mRNA), ma la trascrizione da parte di questi presuppone che i filamenti di DNA siano separati e despiralizzati.

Una volta avvenuti questi passaggi, i due filamenti possono fungere ciascuno da stampo per il proprio filamento *ex novo* complementare.

All'interno di questi processi, il grado di compattamento della cromatina e quindi dei due filamenti di DNA è rilevante nella modulazione della facilità di tale iter: maggiore è il livello di ripiegamento e maggiore sarà la difficoltà dell'mRNA ad accedere ai filamenti e attivare i processi di trascrizione per quella porzione genica.

Il grado di compattamento delle porzioni di DNA modula l'attività dell'espressione del gene corrispondente: questa relazione è una delle differenze sostanziali tra genetica ed epigenetica perché, se la prima studia il DNA, la sua struttura, l'altra si interessa del modo in cui i geni si esprimono.

L'epigenetica non si occupa delle alterazioni strutturali del DNA, ma delle sue modificazioni fenotipiche², ossia di quelle che alterano i processi di espressione-trascrizione dei geni senza cambiarne la sequenza nucleotidica.

Attualmente sono tre i meccanismi di regolazione epigenetica noti in letteratura: metilazione del DNA, rimodellamento della cromatina e azione degli mRNA non codificanti; di seguito verrà preso in considerazione solo il primo in quanto quello su cui si è maggiormente concentrata la ricerca.

La metilazione del DNA avviene pressoché esclusivamente a livello del nucleotide Citosina all'interno dei dinucleotidi CpG, porzioni di DNA in cui una Citosina (C) si trova vicino a una Guanina (G) nella sequenza lineare di basi.

I processi di metilazione del DNA riguardano non la porzione di appaiamento di basi azotate di filamenti diversi, ma la zona dove i due nucleosidi (desossiribosio + base azotata) con Citosina e Guanina sono separati da un gruppo fosfato lungo lo stesso filamento.

La metilazione delle Citosine nei dinucleotidi CpG avviene grazie all'enzima DNA metiltransferasi (DNAMT) e consiste nell'aggiunta di gruppi metilici (CH₃) nel carbonio in posizione 5' della base azotata che le trasforma in 5-metilcitosina (Figura 1).

I siti CpG sono solitamente sparsi nel genoma, ma ci sono delle zone chiamate "isole di Citosina", collocate soprattutto nei pressi dei siti in cui inizia la trascrizione genica o all'interno del gene stesso, in cui è più probabile che avvengano i processi di metilazione (Bottaccioli, 2014).

L'aggiunta del gruppo metile comporta, solitamente, una repressione della trascrizione genica perché genera un ulteriore ripiegamento della struttura della cromatina rendendo più difficile o impossibilitando l'accesso di quella sequenza nucleotidica ai fattori di trascrizione.

Il processo di trascrizione del DNA ha, infatti, inizio solo se la porzione presente a livello dei promotori è accessibile all'RNA-polimerasi (enzima in grado di copiare l'informazione genetica) e ai fattori trascrizionali.

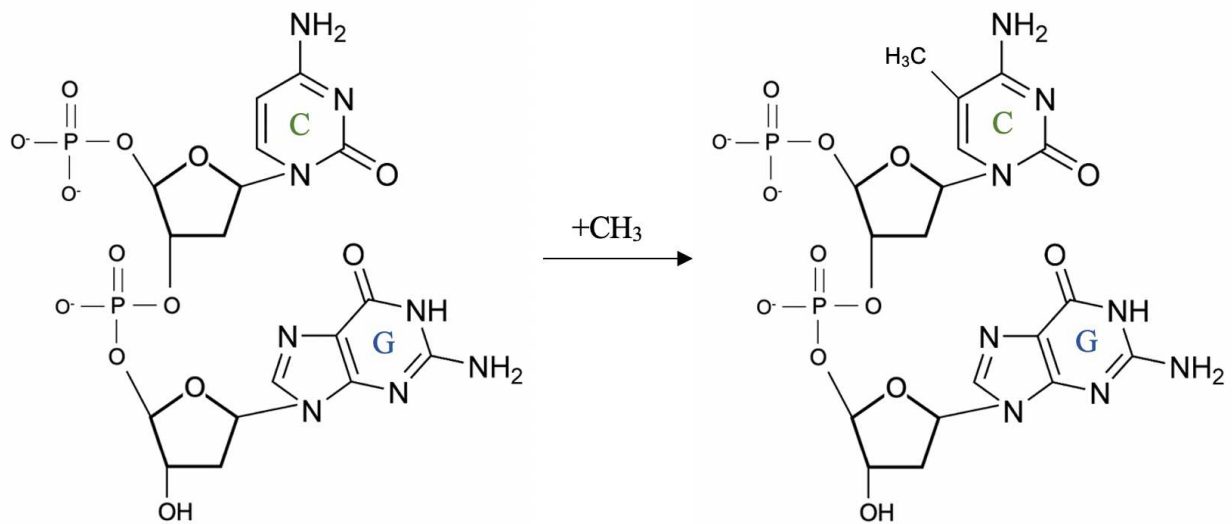
Se tali porzioni sono ulteriormente ripiegate su se stesse a seguito di processi di metilazione, la lettura e codifica della loro informazione genetica sarà complessificata: l'effetto di tale processo epigenetico è, quindi, quello di modulare la probabilità di espressione dell'informazione contenuta nel gene metilato, di non farlo esprimere a livello fenotipico pur non subendo alterazioni strutturali.

È importante ricordare che quelli epigenetici sono processi che riguardano l'intero arco della vita, sono fisiologici e necessari in quanto "istruiscono" le cellule a interpretare correttamente i segnali sia interni che esterni e adattarsi a essi (Hochberg et al., 2011).

² Per fenotipo si intende l'insieme di tutte le caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo ed è il prodotto delle interazioni tra geni e fra geni e ambiente.

Figura 1

Dinucleotide con Citosina e Guanina (sito CpG) che viene metilato (+ CH₃) trasformando la Citosina in 5-metilcitosina.



Nota: Immagine tratta da “Complex roles of CpG in liposomal delivery of DNA and oligonucleotides” di A. Wilson, B. Pitt & S. Li, 2002, *Bioscience reports*, 22(2), 309–322 (<https://doi.org/10.1023/a:1020146924504>)

Questo è possibile perché i processi epigenetici sono sia trasmessi che mantenuti a livello cellulare almeno attraverso tre differenti modalità.

1. A livello evolutivo, una delle prime funzioni necessarie per un sano sviluppo che coinvolge processi epigenetici riguarda la differenziazione cellulare.

Questa consente il passaggio da cellule totipotenti che caratterizzano lo zigote (cellula risultante dall'unione delle cellule gametiche) verso una loro sempre maggiore specializzazione funzionale.

In questo processo, che procede per mitosi³, la trasmissione delle modificazioni epigenetiche consente alle cellule di continuare a mantenere la loro specificità: alterano l'espressione fenotipica dei geni silenziandone alcuni o attivandone altri in ciascuna cellula, garantendo la specificità di ciascuna.

2. Oltre al mantenimento di pattern epigenetici tramite mitosi, le caratteristiche fenotipiche possono essere trasmesse tramite meiosi⁴.

³ Il processo di divisione cellulare tipico delle cellule somatiche in cui la cellula madre dà origine a due cellule figlie con lo stesso patrimonio genetico di quella di partenza.

⁴ Il processo di divisione cellulare dei gameti (spermatozoo e oocita) in cui da una cellula madre si ottengono quattro cellule figlie con metà del patrimonio genetico della cellula di partenza.

Durante la ricombinazione genica, che avviene in caso di fecondazione di un oocita da parte di una cellula spermatica, viene trasmesso un *imprinting* epigenetico alle cellule figlie: poiché il materiale genetico altrimenti sarebbe presente in quantità doppia rispetto al normale (46 cromosomi materni e 46 paterni): è necessario che metà di esso venga silenziato epigeneticamente.

In questo modo alcuni loci omologhi, definiti “geni *imprinted*” subiscono modificazioni epigenetiche che ne determinano un’espressione dipendente dal genitore d’origine: alcuni di questi sono espressi se ereditati dalla madre e altri se dal padre.

La cellula figlia risultante sarà, quindi, caratterizzata da una disuguale espressione degli alleli materni e paterni, da una differente espressione genica rispetto ad entrambe le cellule di partenza ma dipendentemente da esse (Hochberg et al., 2011).

3. In quanto segnature dinamiche e possibili lungo l’intero arco della vita, le modificazioni nell’espressione genica sono in gran parte derivate da stimolazioni ambientali.

Esperienze, relazioni e stili di vita sono in grado di influenzare il mantenimento di processi epigenetici e possono, a loro volta, avere un impatto nell’espressione genica tramite alterazioni dei pattern di metilazione del DNA (Feil & Fraga, 2012).

Le alterazioni fenotipiche così acquisite sono caratterizzate da potenziale reversibilità e, a loro volta, potenzialmente trasmissibili: alcuni tratti epigenetici possono originarsi da esperienze delle precedenti generazioni e trasmesse alla prole (Szyf et al., 2008; Hochberg et al., 2011; Jiménez et al., 2018; Kular & Kular, 2018; Thomas et al., 2018).

Esperienze ambientali e modificazioni epigenetiche

Per il presente lavoro quest’ultima modalità merita particolare attenzione e approfondimento.

Quella che si occupa dello studio della regolazione dell’espressione genica tramite la metilazione della cromatina indotta da fattori esterni è un’area di crescente interesse e supportata da sempre maggiori evidenze.

L’ambiente può avere effetti a lungo termine a livello fenotipico perché l’esposizione a certi stimoli ambientali e contesti, nel corso dell’intera vita, può portare a cambiamenti nell’epigenoma con conseguenti ricadute a livello neurobiologico e psicologico.

Sebbene le prime due modalità di trasmissione e mantenimento dei profili epigenetici per mitosi e meiosi siano piuttosto stabili, l’epigenotipo dovrebbe essere visto come qualcosa di più che una statica acquisizione che definisce e garantisce il mantenimento della differenziazione cellulare.

L’epigenotipo è dinamico e variabile proprio perché può subire costantemente modificazioni epigenetiche nell’interazione con specifici ambienti e stimoli (Liu et al., 2018): è come se i geni

costituissero il foglio bianco su cui, però, la vita prende appunti segnandoli epigeneticamente e influenzandone l'espressione.

All'interno di un'ottica evolutiva, il ruolo delle modificazioni dell'espressione genica sembra essere quello di mantenere un "dinamismo epigenetico" durante l'intero arco della vita, di rendere l'organismo sempre più "specializzato" per l'ambiente in cui vive.

In quest'ottica, l'epigenetica si presenta come una direzione di studio rivoluzionaria nella misura in cui sgretola il mito che la genetica si riferisca a una dimensione deterministica e invariabile, che non può essere influenzata da fattori contestuali (McGowan et al., 2009; Slavich & Cole, 2013; Montag & Reuter, 2014; Neves et al., 2019).

Modificazioni che non solo possono essere indotte dall'ambiente ma che, agendo a livello dell'espressione genica sono in grado di alterare processi neurobiologici fondamentali con conseguenti ripercussioni a lungo termine a livello comportamentale e psicologico.

Studio esemplificativo e apripista a tal proposito è quello di Weaver et al. (2004) che mostra come, nel modello murino, la modalità e la quantità di cure che la prole riceve dalla propria madre modula la loro capacità di reazione allo stress nel corso della vita. Coloro che erano cresciuti all'interno di un ambiente con alti livelli di cura si rivelavano maggiormente in grado di tollerare e rispondere efficacemente a stimolazioni stressogene.

Tale differenza viene ricondotta a un'azione epigenetica dei diversi stili di accudimento sui recettori per i glucocorticoidi (GR) nell'ippocampo: la prole di madri con scarsa cura era caratterizzata da un aumento della metilazione del DNA a livello del promotore del gene che trascrive per i GR.

Questa ipermetilazione del gene ne inibisce la trascrizione andando a ridurre la quantità di recettori per i glucocorticoidi presenti, rendendo più inefficace la risposta neurobiologica allo stress in quanto ne altera il meccanismo di regolazione a *feedback* negativo.

A partire dagli studi di Meaney (2001) e Weaver et al. (2004) sulla relazione tra cure materne, espressione genica e gestione dello stress, sono state sempre maggiori le evidenze relative al ruolo che il contesto di vita precoce, soprattutto relazionale, può avere nell'influenzare epigeneticamente a lungo termine l'individuo.

I due studi sono i primi di una lunga serie che evidenziano come stimoli esterni (e.g. le caratteristiche del comportamento d'accudimento), possano segnare epigeneticamente meccanismi neurobiologici di primaria importanza per l'acquisizione di alcune capacità adattive fondamentali.

Anche nel modello umano sono stati, poi, numerosi gli studi che hanno indagato il legame tra stimoli esterni, modificazioni epigenetiche, alterazioni neurobiologiche e ricadute a livello comportamentale-

psicologico, fino ad associare tali peculiari profili epigenetici con quelli tipicamente riscontrati nella psicopatologia andando a modularne il rischio d'incidenza.

Esperienze precoci traumatiche di abuso sessuale o maltrattamento, modalità di accudimento trascuranti o abusanti sono associate ad alterati profili epigenetici che, almeno in parte, coincidono con quelli riscontrati in casi di psicopatologia (Beach et al., 2013; Slavich & Cole, 2013; Lutz et al., 2015; Liu et al., 2018; Watkeys et al., 2018).

Se ad oggi non sono stati individuate alterazioni genetiche specifiche che riescano a spiegare le diverse manifestazioni psicopatologiche, direzione ampiamente sostenuta è quella che concepisce l'origine psicopatologica legata alle interazioni tra genoma e ambiente, interazioni il cui sostrato somatico è costituito dai meccanismi epigenetici (Heim & Binder, 2012).

Come per il modello murino, il gene principalmente indagato negli studi epigenetici relativi al maltrattamento infantile è quello che codifica per il recettore dei glucocorticoidi (GR): il dato maggiormente riscontrato è che coloro che riportano vissuti di abuso infantile e maltrattamenti, hanno livelli di metilazione di questo gene significativamente maggiori, con una conseguente alterata reattività agli stimoli stressogeni (McGowan et al., 2009; Watkeys et al., 2018)

Coerentemente, Perroud et al., (2011) mostra che un aumento del livello di metilazione del DNA a livello del gene promotore dei GR è associato con un complessivo maggior livello di maltrattamenti infantili e che il grado di metilazione era positivamente associato alla gravità dei maltrattamenti riportati.

Questi risultati convergono verso l'idea che la metilazione del DNA medi gli effetti delle esperienze e degli ambienti di vita precoci sulla vita adulta e che un aumento della metilazione del promotore dei GR può rappresentare un indicatore epigenetico generale di precoci eventi di vita stressanti-traumatici, nonché di predisposizione allo sviluppo di una qualche forma di psicopatologia (come verrà argomentato di seguito).

Si delinea, così, una strada verso una migliore comprensione del processo neurobiologico attraverso il quale gli eventi traumatici vissuti in età infantile possono non solo essere incorporati in una sorta di "memoria epigenetica", ma anche avere ripercussioni a lungo termine sulla vita e salute in età adulta andando a incrementare la suscettibilità allo sviluppo di certe patologie nel corso della vita adulta.

Quindi, le precoci esperienze di vita, le dinamiche relazionali con la propria figura d'attaccamento, i vissuti traumatici influenzano le caratteristiche comportamentali e psicologiche individuali perché i processi neurobiologici alla base di queste sono soggetti a cambiamenti indotti dall'ambiente per via di modificazioni epigenetiche (Depue & Fu, 2012).

Fondamentale a questo punto è ribadire ulteriormente che i processi epigenetici, all'interno della cornice epistemologica di questo lavoro, si presentano come potenziale *trait d'union* tra ambiente e modulazione dei propri sistemi neurobiologici e quindi anche delle peculiarità comportamentali e psicologiche individuali.

Sebbene possa esserci una certa predisposizione genetica, come dovrebbe risultare più chiaro, i tratti di personalità non sono ontologicamente disfunzionali, ma possono venir costantemente influenzati dalle esperienze e stimoli esterni per vie epigenetiche.

Quelli che vengono manifestati sono un proprio peculiare profilo di strategie per interagire con l'ambiente in ottica adattiva: i processi epigenetici hanno evolutivamente il ruolo di rendere l'organismo in grado di interagire e modularsi in funzione dell'ambiente in cui vive, ma questi possono esitare in espressioni comportamentali e psicologiche disadattive.

Quando queste strategie vengono assunte come modalità univoche, rigide di risposta agli stimoli ambientali, quando viene persa la capacità di modularle, allora, possono associarsi a dimensioni di pertinenza clinica.

A questo punto è possibile introdurre un ulteriore costrutto, recentemente proposto in letteratura, che costituisce il punto di partenza dal quale, a ritroso, è stato costruito il percorso logico di questo lavoro; costrutto che riprende questo possibile aspetto di rigidità.

Quella che verrà presentata è la teoria del *p-factor* (Caspi et al., 2014), cercando di chiarirne il nesso con l'indagine epigenetica applicata alla psicopatologia.

2.3 LA BASE COMUNE DELLA PSICOPATOLOGIA: LA TEORIA DEL P-FACTOR

Uno dei principali scopi delle discipline in ambito “psi-”, fin dalle origini dalla psichiatria e di certi approcci della psicologia, è stato quello di differenziare la “normalità” dalla “patologia” per comprendere le cause di quella sofferenza che non rientrava nelle classiche nosologie mediche e che non mostrava alcuna causa organica evidente.

Così, nel tempo la necessità è stata quella di categorizzare, classificare e stilare criteri per discriminare i disturbi mentali (Caspi & Moffitt, 2018): ad oggi è questo uno dei principali scopi dei sistemi diagnostici.

Una nosologia psichiatrica è uno strumento pratico perché consente di integrare e guidare gli studi empirici sulla base di un vocabolario comune ed è una linea guida per decidere sul trattamento e sulla prognosi. Quella attualmente più utilizzata in ambito psichiatrico è sistematizzata nel DSM-5 in cui i disturbi mentali sono stati concettualizzati all’interno di un approccio nosografico che li distingue in modo categoriale-discreto.

Questa visione, però, è sempre più criticata (Insel, 2013): le principali obiezioni sollevate riguardano l’inefficacia discriminante dei criteri diagnostici individuati, la variabilità fenomenica di uno stesso disturbo, l’arbitrarietà delle soglie diagnostiche e l’alto tasso di comorbidità.

L’evidenza sempre più chiara di tali limiti, nel corso degli anni ha stimolato la formulazione di nuovi e potenziali modalità per accostarsi alla salute mentale e alla psicopatologia, approcci in grado di andare oltre e al di là delle categorie diagnostiche classiche.

Uno dei tentativi forse più noti e indubbiamente promettente è la direzione intrapresa dal National Institute of Mental Health con la formulazione dell’approccio di ricerca RDoC che si basa su una concettualizzazione complessa dell’individuo e che pone alla base dello sguardo psicopatologico i maggiori domini del funzionamento neuro-comportamentale di base.

L’assunto fondante è quello che per comprendere sia lo sviluppo che il trattamento dei disturbi mentali, sia necessaria una panoramica comprensiva delle dinamiche tipiche e atipiche sia dello sviluppo cerebrale che comportamentale durante l’intero arco della vita.

Tentativo, questo, che per le sue premesse e implicazioni diagnostiche risulta coerente su vari livelli con il presente lavoro (argomento che verrà ripreso nella sezione dedicata alle prospettive future).

Il dibattito sulla psicopatologia è lontano dal concludersi perché ogni tentativo di definizione lascia inevitabilmente scoperto o incompleto qualche aspetto ed esita in una pluralità teorica che finisce per definire fenomeni che sembrano, talvolta, diversi tra loro (Venuleo et al., 2020).

Questo ha portato a suggerire che ci potessero essere strutture più sintetiche per l'intero spettro psicopatologico rispetto a quelle discrete della nosografia classica, strutture, però, che concepissero la psicopatologia all'interno di un approccio continuo.

La teoria del *p-factor* nasce proprio dall'intento di proporre un sistema diagnostico che tenga conto della complessità e peculiarità dei vari disturbi, ma anche dell'alto tasso di comorbidità tra di essi.

Se ad oggi sono stati pressoché deludenti i tentativi di trovare cause, *biomarker* e trattamenti specifici per i singoli disturbi, una possibile spiegazione è che questi possano essere manifestazioni diverse che condividono una sottostante dimensione comune.

Classicamente sono tre i cluster fondamentali ai quali vengono ricondotti tutti i principali disturbi mentali: una dimensione internalizzante, una esternalizzante (Achenbach, 1966; Krueger, 1999; Krueger & Markon, 2006a) e la più recente relativa ai disturbi del pensiero (Kotov et al., 2011).

La struttura dei disturbi mentali è stata riassunta in tre dimensioni centrali, ma l'alta correlazione tra le prime due ha fatto avanzare l'ipotesi che potesse esserci un altro fattore generale di psicopatologia che consentisse un modello strutturale più parsimonioso ed efficace (Lahey et al., 2012).

Quella di un unico fattore generale della psicopatologia è l'ipotesi portata avanti da Caspi et al. (2014) introducendo il costrutto di *p-factor*, variabile presentata come riassuntiva della propensione individuale a sviluppare una qualche forma di psicopatologia.

L'evidenza di correlazioni positive all'interno e tra i disturbi non dimostra l'esistenza di un unico fattore sovraordinato che possa essere causa di essi, ma che ci sia un fattore in grado di spiegare la significativa varianza tra le maggiori forme di psicopatologia.

Questo implica che le varie diagnosi mantengano una loro specificità eziologica, ma che siano tra loro accomunate da un fattore comune: il modello statistico che consente di rappresentare graficamente queste relazioni è stato individuato in un Modello Bifattoriale Gerarchico (Figura 2).

Inserendo il *p-factor* all'interno della struttura psicopatologica, si apre la possibilità di una dimensione continua della stessa: un continuum tra bassa/alta gravità che ha al suo apice i disturbi del pensiero (Caspi et al., 2014).

Maggiori punteggi di tale variabile sono associati a una maggior compromissione di vita, familiarità psicopatologica, peggiori storie di vita e funzioni cerebrali maggiormente compromesse fin dalla nascita. Livelli di *p-factor* che rimangono piuttosto stabili nel tempo: quelli misurati in età infantile risultano predittivi di esiti psicopatologici in età adulta e sembrano avere almeno una componente ereditabile (Neumann et al., 2016; Lahey et al., 2017; Smith et al., 2020).

Interessante è anche l'associazione trovata tra i livelli di *p-factor*, in termini di predisposizione a sviluppare una qualche forma di psicopatologia, e i tratti di personalità del BIG-5.

Elevati punteggi di *p-factor* sono, infatti, associati a bassa coscienziosità (alta impulsività), bassa piacevolezza (evitamento sociale) e alto nevroticismo (iperreattività allo stress), ossia a profili di personalità tipicamente ricondotti a difficoltà nella regolazione e controllo di sé, degli altri e del contesto (Caspi et al., 2014; Gluschkoff et al., 2021).

L'articolo di Gluschkoff et al. (2021), in particolare, ha poi proseguito su questa nuova strada evidenziando che le caratteristiche di personalità associate a elevati livelli di *p-factor* sono fortemente sovrapponibili a quelle tipicamente ricondotte alla diagnosi di DBP.

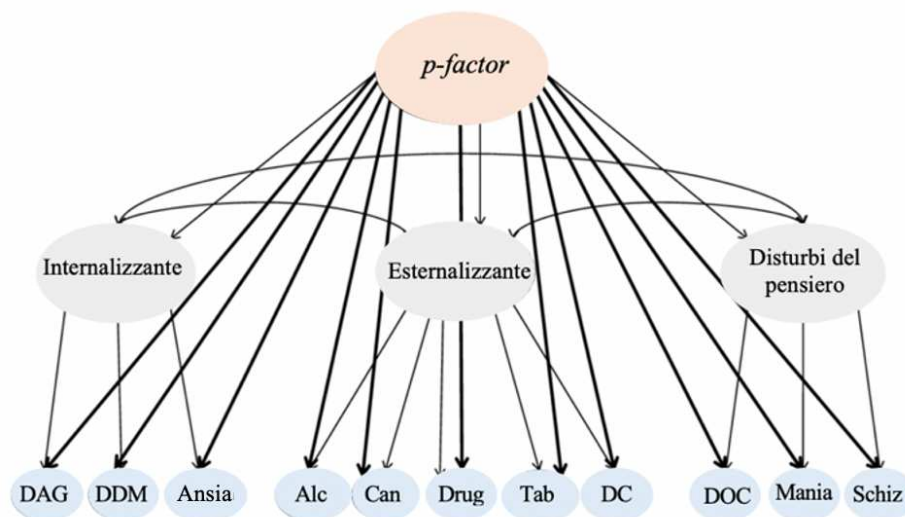
Infatti, la varianza condivisa tra il fattore generale di psicopatologia e il DBP è tra il 56-71% suggerendo che tale disturbo di personalità possa, effettivamente, corrispondere al *p-factor* e quindi riflettere una variabile di generale predisposizione a sviluppare una qualche psicopatologia.

A oggi non c'è una teoria univoca su quale costrutto possa effettivamente rappresentare il *p-factor*, questa base comune a tutte le forme di psicopatologia e misura del livello di gravità psicopatologica generale.

Il presente lavoro, però, si basa sulla recente proposta di concettualizzare il *p-factor* come indicatore del livello di rigidità nel processo di attribuzione semiotica dell'esperienza (Venuleo et al., 2020).

Figura 2

La struttura che consente il miglior fit dei dati è un Modello Bifattoriale Gerarchico: le forme di psicopatologia possono essere organizzate in tre cluster subordinati ad un unico fattore comune (*p-factor*).



Nota: DAG= disturbo d'ansia generalizzato; DDM= disturbo depressivo maggiore; Ansia= disturbi fobici e ansiosi; Alc= disturbo da uso d'alcool; Can= disturbo da uso di cannabis; Drug= Disturbo da uso di droghe; Tab= Disturbo da uso di tabacco; DC= disturbi della condotta; DOC= disturbo ossessivo-compulsivo; Mania= episodi maniacali; Schiz= schizofrenia.

Immagine tratta da "The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders?" di A. Caspi, R. M. Houts, D. W. Belsky, S. J. Goldman-Mellor, H. Harrington, S. Israel, M. H. Meier, S. Ramrakha, I. Shalev, R. Poulton & T.E. Moffitt, 2014, *Clinical Psychological Science*, 2(2), 119–137 (<https://doi.org/10.1177/2167702613497473>).

Il modello proposto da Venuleo et al. (2020), attraverso una concettualizzazione semiotica, *embodied* e psicoanalitica sostiene che il fattore generale predisponente a una qualsiasi forma di psicopatologia possa essere la rigidità con la quale il sistema cognitivo si dispone ad attribuire senso alla realtà vissuta.

Il contesto in cui viviamo offre costantemente una miriade di stimoli ed è necessario che avvenga una continua selezione e filtraggio di quelli sui quali ci focalizziamo: se per i processi cognitivi consideriamo come variabili discriminanti la quantità di informazioni e l'accuratezza delle stesse, queste non possono che essere inversamente proporzionali.

Solo un equilibrio nella quantità delle informazioni raccolte consente un'efficace attribuzione di senso delle stesse: è necessaria una costante modulazione tra le due variabili in funzione dello specifico contesto.

All'interno di quest'ottica la psicopatologia, non viene concepita come una compromissione della capacità di funzionamento della mente, ma un suo peculiare modo di farlo: una modalità caratterizzata da rigidità, incapace di modularsi in funzione del contesto fallendo, di conseguenza, nell'attribuirgli un senso e nell'adattarsi ad esso.

L'aspetto centrale del modello proposto nel lavoro di Venuleo et al. (2020) è la concettualizzazione del *p-factor* come grado di rigidità del sistema cognitivo, un'incapacità di modulazione che porta a fallire nell'adattamento alla variabilità del contesto.

Concepire le forme di psicopatologia come fortemente legata a una dimensione di rigidità, concepirle come risultato della riproposizione di un certo pattern di funzionamento mentale indipendentemente dalla variabilità del contesto che si presenta non è una tesi nuova all'interno del panorama psicoanalitico e psicologico in generale.

Infatti, anche il DSM-5 riserva un ruolo strutturante alla dimensione della rigidità all'interno della concettualizzazione della psicopatologia in generale e di quella personologica in particolare: in merito ai disturbi di personalità, infatti, viene riportato che “i tratti di personalità vengono diagnosticati come disturbo di personalità solo quando sono *inflexibili*, disadattivi, persistenti e causano una significativa compromissione funzionale o un disagio soggettivo” (p.751; corsivo mio).

In questo modo l'aspetto di rigidità-inflessibilità e di seguente compromissione del funzionamento globale sembra caratterizzare tutta la categoria dei disturbi di personalità.

Data l'importanza che all'interno di questo lavoro assume la dimensione semiotica, per come inserita all'interno del ragionamento sul *p-factor* da Venuleo et al. (2020) e sul DBP è opportuno concludere l'iter logico e la sezione relativa agli elementi teorici strutturanti con alcune suggestioni sul processo di attribuzione di senso alla realtà.

2.4. PROCESSO DI ATTRIBUZIONE SEMIOTICA

Il seguente capitolo cerca di approfondire quanto, all'interno della disciplina psicologica in generale e di un approccio psicodinamico-psicoanalitico in particolare, quello di confine sia un argomento tanto rilevante quanto scivoloso e di difficile definizione.

All'interno del presente lavoro, questo costrutto acquisisce un'importanza particolare perché strettamente connesso in modo trasversale alla cornice epistemologica fin qui delineata.

Dall'approccio *embodied* e l'impossibilità di distinguere in modo netto una dimensione fisica da una psicologica, una dimensione interna da una esterna, alla concettualizzazione che viene data del DBP (diagnosi che, come ricordato nella sezione 2.1, nasce proprio a partire da una riflessione sui confini) fino all'epigenetica come disciplina fondata sull'evidenza dell'influenza che l'ambiente può indurre a livello dell'espressione genetica.

L'esperienza umana è caratterizzata da un'incessante attività semiotica di costruzione di senso, siamo costantemente coinvolti in un processo di significazione e interpretazione.

Attribuire un significato consiste nel delimitare, bordare, produrre una discontinuità di quell'elemento rispetto a uno sfondo omogeneo: tracciare un confine è un atto di differenziazione (De Luca Picione, 2021).

Quella dei confini è una natura molteplice: anche se segnano una discontinuità, almeno in ambito psicologico, sono essi stessi che consentono di mantenere una relazione con l'esterno perché ogni differenziazione avviene sempre all'interno di una dimensione relazionale.

A livello linguistico si parla pur sempre di un "differenziarsi da" qualcosa o qualcun e questo conferma la duplice essenza di questa azione: una separazione ma non netta, una separazione che continua a salvare la relazione.

Anche a livello percettivo la dinamica è la stessa: dotare di senso uno stimolo presuppone produrre una discontinuità, far emergere quell'elemento da uno sfondo, sfondo di cui, al contempo, fa parte ma rispetto al quale manifesta una certa resistenza a venirne omogeneizzato.

Come già trattato nella sezione relativa alla concezione traumatica all'interno del corpus teorico psicoanalitico-psicodinamico, Freud (1896/2008) stesso, guidato dalle evidenze cliniche e dalla propria autoanalisi, aveva dovuto ammettere l'impossibilità di tracciare un confine netto tra realtà esterna e interna.

Queste, infatti, non sono e non possono essere mutualmente escludentesi: sebbene le due siano differenti, tra di esse non è possibile tracciare una discontinuità netta, c'è sempre un elemento relazionale che le lega.

L'intento è quello di porre l'attenzione sul fatto che nel processo di attribuzione semiotica sono presenti dei confini che differenziano e distanziano (innanzitutto quello tra me e altro-da-me) ma, l'atto stesso di significazione mantiene pur sempre in relazione.

Per esemplificare questo aspetto ambivalente De Luca Picione (2021), sulla base degli studi sulla topologia di Lacan, prende come supporto iconografico il Nastro di Möbius (Figura 3), una figura geometrica peculiare perché non consente di distinguere una porzione di spazio interna da una esterna.

Figura 3



Nota: Le superfici classiche hanno due facce che rendono sempre possibile percorrerne una senza mai raggiungere l'altra se non attraversando una linea di demarcazione o bucadone la superficie. A differenza di queste, il nastro di Möbius può essere percorso totalmente con continuità sia sulla faccia "esterna" sia su quella "interna" senza attraversare bordi o superfici.

Immagine ripresa da "Models of semiotic borders in psychology and their implications: From rigidity of separation to topological dynamics of connectivity" di R. De Luca Picione, 2021, *Theory & Psychology*, 31(5), 729–745. (<https://doi.org/10.1177/0959354320947184>).

Due aspetti relativi ai confini che meritano di essere approfonditi sono la loro natura evolutiva e relazionale.

A livello evolutivo imparare a porre dei confini è un'attività necessaria per, poi, costruire, dare coerenza e compattezza alla propria esperienza come incessante attività semiotica.

A sostegno dell'importanza strutturale di questa capacità è il fatto che, come già citato nella sezione 1.2, tra i parametri indicativi di un sano sviluppo, per la neuropsichiatria infantile, è compresa la "comparsa del no" a 24 mesi.

Presupposto di questo organizzatore psichico è proprio la capacità di differenziare sé dal contesto in quanto indicatore di un primo abbozzo identitario.

Identità che, quindi, sembra svilupparsi in funzione di "ciò che non è": una differenziazione dall' "altro da me", un delineamento di confini tra esterno-interno.

Quindi anche la propria "identità" non è ciò che rimane costante e immutato nel tempo, ma una permanente tensione tra identificazione e differenziazione: una costante modificazione e aggiustamento dei propri confini.

Questo, però, presuppone che per dare un senso a ciò che accade, che vediamo, sentiamo, che viviamo si siano presentate, nei primissimi anni di vita, le condizioni relazionali per poter dare una struttura solida, ma porosa ai propri confini.

Sulla natura relazionale della capacità di attribuire senso alla realtà, il lavoro di Tronick & Beeghly (2011) propone la tesi centrale che il processo che rende in grado di attribuire senso alla realtà con una certa necessaria flessibilità, affondi le sue radici in dinamiche relazionali precoci.

La stabilità, la possibilità-capacità di modulare o meno i propri processi di attribuzione di senso sarebbe, quindi, fortemente legata alla sintonizzazione, allineamento con la figura di attaccamento primario.

Se questa relazione o l'ambiente vengono perturbati, se vengono scambiati messaggi incoerenti, o bambino può entrare in uno stato di disequilibrio disorganizzante e se questa alterazione diventa cronica o prolungata nel tempo, il sistema di attribuzione di significati perde progressivamente stabilità e flessibilità.

Discriminante all'interno di queste dinamiche è la capacità della figura d'attaccamento di favorire e ristabilire un equilibrio laddove interrotto, di fornire nuove possibilità di significato.

Il sistema di attribuzione di senso che si sviluppa nel bambino grazie al supporto e alla complicità con la figura di riferimento sarebbe, quindi, un processo diadico, regolato da processi comunicativi in cui vengono scambiati e co-costruiti reciproci significati, interpretate intenzioni e obiettivi relazionali.

All'interno di questa visione i problemi psicopatologici emergono quando i significati che derivano dall'infanzia, diventano modalità stabili, automatiche e rigide di organizzazione e interpretazione del mondo, significati che limitano la possibilità di future e diverse esperienze.

Questa concezione della psicopatologia che ingloba e fa proprio il costrutto di rigidità è coerente con la posizione di Venuleo et al. (2020): anche qui la differenza tra un sistema psicopatologico o non è sostenuta dalla capacità di modulare i propri processi di attribuzione di senso.

Nel caso di strutture psicopatologiche, di fronte all'incertezza del contesto, la soluzione di *default* è quella di interpretarlo in funzione delle categorie di significato già disponibili (solitamente di matrice traumatica) indipendentemente da una lettura sul momento della situazione.

Pur di garantire una risposta viene sacrificata la sua capacità informativa, la sua efficacia semantica: il sistema cognitivo riproduce se stesso, le proprie strutture in modo rigido senza considerare la possibilità di altre soluzioni. Entrambi gli studi convergono verso una visione della psicopatologia che consiste nella tendenza, di chi attribuisce significato, a identificarsi con un pattern interpretativo costante, invariante indipendentemente dalla particolare situazione, evento, stato del sé e del mondo.

Il modello proposto da Venuleo et al. (2020) compie un ulteriore passo in avanti suggerendo di considerare il *p-factor* come riprova empirica del grado di rigidità nel processo di attribuzione di significato alla propria esperienza.

Suggerimento, questa, che ha dato spunto per la parte centrale del presente lavoro: una rassegna sistematica delle principali modificazioni epigenetiche nel disturbo borderline di personalità e l'ipotesi che queste rappresentino un possibile sostrato somatico del *p-factor* così concettualizzato.

3. RASSEGNA SISTEMATICA

Presentate e argomentate la cornice epistemologica e le premesse teoriche all'interno delle quali si muove il presente lavoro di tesi, possiamo entrare nel merito del suo intento centrale.

Questo, infatti, avvalendosi della letteratura disponibile sull'argomento, si struttura come rassegna sistematica sulle modificazioni epigenetiche riscontrate nei casi di diagnosi di disturbo borderline di personalità (DBP).

La motivazione è quella di verificare innanzitutto se, trasversalmente ai vari articoli di ricerca, possono essere riscontrati loci genici la cui alterazione epigenetica è ricorrente all'interno di questa diagnosi di personalità, per poi inserire i risultati all'interno della recente teoria del *p-factor*, fattore generale della psicopatologia.

L'ipotesi avanzata e discussa è, infatti, quella di valutare se eventuali modificazioni epigenetiche ricorrenti possano essere associate a una modulazione dell'espressione genica tale da conferire maggiore rigidità all'intero sistema.

Rigidità che, per come recentemente concettualizzata da Venuleo et al. (2020), potrebbe essere il potenziale fattore con il quale concettualizzare il *p-factor*, inteso come generale predisposizione a sviluppare una qualche forma di psicopatologia.

Inoltre, alla luce delle principali teorie eziologiche del Disturbo Borderline di Personalità, che concordano nel porre alla sua base una componente evolutiva-traumatica (soprattutto all'interno della cornice psicoanalitica-psicodinamica di questo lavoro), del ruolo della componente traumatica come variabile moderatrice e della sua relazione con la diagnosi di DBP è stata fatta un'ulteriore considerazione.

Per dare completezza e maggiore complessità a questa prima parte di rassegna relativa alle alterazioni dei pattern di metilazione nel caso di DBP, è stato ritenuto opportuno svolgere un confronto tra i risultati così emersi e le modificazioni epigenetiche che le più recenti review forniscono nel caso di forti e pervasivi vissuti traumatici.

Questo secondo passaggio è motivato dal fatto che, all'unanimità della popolazione scientifica, il DBP è ascritto tra i disturbi di personalità la cui anamnesi riporta con maggior frequenza associazioni con vissuti traumatici/di abuso sessuale in età infantile, presentandosi come uno dei principali fattori di rischio e valido predittore di tale disturbo di personalità (de Aquino et al., 2018; Bozzatello et al., 2021).

L'aspettativa è, quindi, quella di trovare una parziale sovrapposizione, una corrispondenza tra le modificazioni epigenetiche riscontrate in pazienti con diagnosi di DBP e in coloro che riportano significativi e pervasivi vissuti traumatici/di abuso.

3.1 METODO

La presente rassegna sistematica viene svolta seguendo le linee guida PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) che, sulla base di specifici criteri, hanno lo scopo di supportare e incentivare la sistematicità dei lavori di revisione e di meta-analisi (Page et al., 2021).

La ricerca è stata svolta utilizzando trasversalmente i principali database per articoli scientifici in ambito psicologico: PubMed, Scopus, Web of Science e PsycInfo; l'ultima data di revisione della letteratura è il 22 febbraio 2023. All'interno di ciascuna banca dati, le parole e gli operatori booleani utilizzati per l'output della ricerca sono stati ((*epigenetic*) OR (*gene x environment*)) AND ((*"borderline personality disorder"*) OR (*borderline*)) da riscontrare a livello di titolo, abstract e parole chiave. Dai risultati così ottenuti, per affinare ulteriormente la ricerca sono stati applicati i seguenti filtri: la disponibilità degli articoli in lingua inglese, la pubblicazione nell'arco temporale compreso dal 2000 al 2023, che fossero articoli di ricerca e basati sul modello umano.

Dei risultati complessivi, la prima fase di selezione degli articoli si è basata sulla presenza o meno delle parole chiave negli stessi, nel titolo e nell'*abstract*; gli articoli idonei hanno poi visto una successiva fase di cernita basata su una loro analisi integrale.

Criteri d'inclusione

Dai dati ottenuti seguendo il metodo sopra esplicitato e applicando i filtri per una ricerca più mirata della letteratura disponibile è importante precisare che sono stati esclusi, nel processo di ricerca e selezione, tutti quegli articoli relativi a modificazioni epigenetiche in disturbi clinici o che non dichiarano di considerare la diagnosi di DBP o la sintomatologia borderline tra i criteri di inclusione nei gruppi clinici.

La scelta di non prendere in considerazione le modificazioni epigenetiche dei disturbi clinici è legata al fatto che, sebbene sia riconosciuta l'incidenza di una componente ambientale-traumatica a livello eziologico, difficilmente questa viene riconosciuta come fattore dominante.

Per i disturbi di personalità, invece, l'incidenza dei fattori esterni, soprattutto se di tipo traumatico e all'interno della cornice teorica condivisa e argomentata a premessa di questo lavoro, è strutturalmente fondante soprattutto per quello borderline.

Le teorie dinamiche sul disturbo di personalità borderline lo concettualizzano come risultato di un'interazione tra vulnerabilità temperamentali su base biologica ed esperienze stressanti in età infantile (Linehan, 1993/2021) e anche in letteratura sono sempre più consistenti le evidenze che

questa diagnosi di personalità sia , tra quelle non cliniche, associata a una maggior incidenza di vissuti traumatici gravi in età infantile (Battle et al., 2004; Bozzatello et al., 2021; Wilson et al., 2021).

A sostegno di questa scelta metodologica che porta a focalizzare il presente lavoro sull'indagine epigenetica del disturbo borderline di personalità ci sono anche fattori di tipo epidemiologico.

Questo disturbo di personalità, infatti, è quello che viene diagnosticato e rilevato con maggior frequenza sia nella popolazione clinica che in quella generale (Bozzatello et al., 2021; Newton-Howes et al., 2021; Collins et al., 2020; Mainali et al., 2020) e tale prevalenza, unita al costo delle indagini in ambito epigenetico, viene utilizzata per giustificare il netto maggior interesse scientifico per questa diagnosi di personalità.

Pertanto, i criteri utilizzati a priori e in itinere per la selezione e inclusione degli articoli qui utilizzati sono:

- studi che riguardano il modello umano;
- articoli di ricerca;
- disponibilità in lingua inglese;
- pubblicazione compresa tra il 01/01/2000 e il 22/02/2023;
- inclusione della popolazione con DBP o con sintomatologia borderline;
- focus sulle modificazioni epigenetiche (sono stati esclusi gli articoli in cui si indagavano variazioni genetiche).

3.2 RISULTATI

La Figura 4 fornisce un supporto grafico per il processo di ricerca, selezione e inclusione degli articoli presentati in questo lavoro: dei 509 articoli analizzati in partenza, 15 sono stati selezionati e 14 inclusi nel presente lavoro in quanto coerenti con i parametri esplicitati.

Durante la fase di selezione a seguito della lettura integrale degli articoli, sono via via stati esclusi tutti quelli che non consideravano modificazioni epigenetiche e/o che riguardavano campioni senza diagnosi/sintomatologia riconducibile al DBP.

Quello delle modificazioni epigenetiche in generale e, soprattutto, di quelle associate alla psicopatologia è un ambito ancora ai suoi arbori, ma indubbiamente di crescente interesse nel panorama scientifico.

L'intersezione tra indagine epigenetica e disturbi di personalità, nucleo di questo lavoro, è di ancora più recente interesse e il numero complessivo degli articoli di ricerca disponibili in letteratura conferma quanto detto.

Non secondario è il fatto che la complessità di questo tipo di studi unita alla prevalenza dei disturbi di personalità e alle loro caratteristiche strutturali abbiano fatto sì che solo recentemente questa relazione sia diventata oggetto d'interesse in letteratura.

Per onestà scientifica ho scelto di selezionare e riportare, ma non includere, l'articolo di Flashbeck & Brüne (2021): esso, pur rispettando i criteri sopra citati, è l'unico articolo disponibile in letteratura che porta dati controcorrente rispetto al resto del panorama scientifico disponibile.

Ritengo sia dovere di un lavoro di rassegna rigoroso selezionare e presentare tutti gli articoli disponibili in letteratura indipendentemente dall'utilità dei loro risultati, tuttavia, essendo l'unico articolo trovato con conclusioni divergenti, per questioni numeriche, sono stati inclusi gli articoli tra loro coerenti.

La Tabella 1 fornisce una panoramica degli articoli di ricerca selezionati evidenziandone i principali dati estratti: tecnica di isolamento del DNA e metodo di misurazione dei livelli di metilazione, le principali caratteristiche dei campioni clinici e di controllo, le conclusioni rilevanti e le modificazioni significative riscontrate a livello epigenetico.

A fronte della ricerca sistematica svolta, prima di procedere nell'analisi dei dati riscontrati, è opportuno esplicitare alcune delle caratteristiche degli articoli di ricerca così individuati:

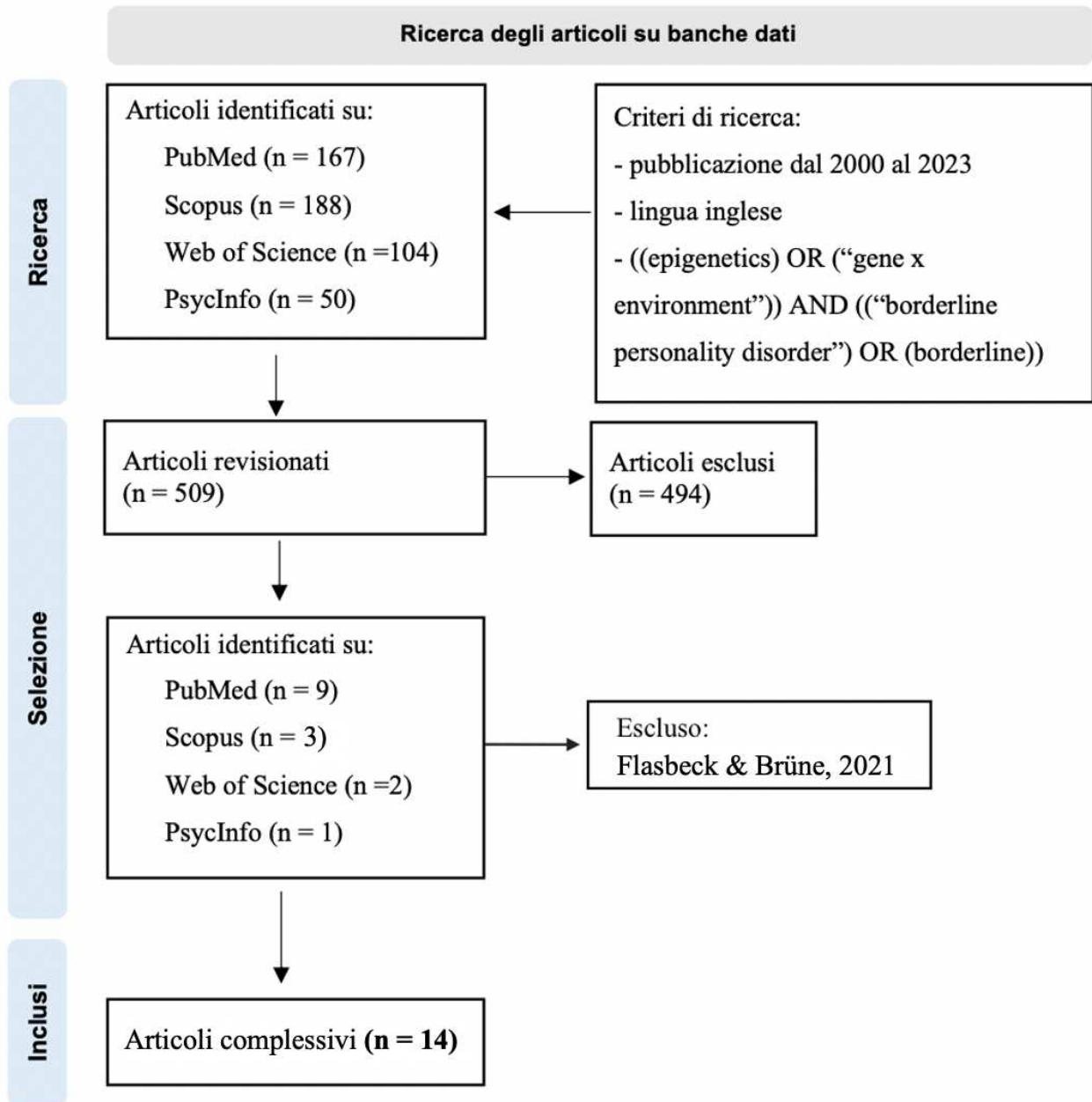
- le indagini epigenetiche si sono focalizzate esclusivamente sull'analisi dei livelli di metilazione del DNA o di specifici loci genici: non sono presenti in letteratura articoli scientifici che considerano altre modalità note con le quali l'espressione genica può venire modificata a livello fenotipico;

- i gruppi clinici e di controllo sono frequentemente circoscritti a persone di sesso femminile vista la peculiarità del DBP di essere diagnosticato in percentuale nettamente maggiore tra la popolazione di questo sesso;
- l'isolamento del DNA avviene sia tramite campioni ematici (globuli bianchi-linfociti) sia salivari; in ogni caso sono campioni di DNA estratti perifericamente e non a livello cerebrale. Questo perché l'analisi tissutale cerebrale è limitata ai soli studi svolti su pazienti post-mortem;
- coerentemente con l'eziologia e la peculiarità di questo disturbo di personalità, la dimensione traumatica viene frequentemente posta come variabile trasversale e moderatrice dei livelli di metilazione del DNA e della gravità sintomatologica.

Nella Tabella 2 sono riportate le modificazioni epigenetiche che con maggior frequenza sono state riscontrate nei casi di DBP, disponibili nella letteratura degli ultimi 23 anni; queste verranno successivamente ampliate e commentate.

Figura 4

Schema riassuntivo del processo di revisione, selezione e inclusione adottato nel presente lavoro



Nota: Immagine tratta da “The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews” di M. J. Page, J. McKenzie, P. Bossuyt, I. Boutron, T. Hoffmann, C. Mulrow, L. Shamseer, J. Tetzlaff, E. Akl, S. E. Brennan, R. Chou, J. Glanville, J. Grimshaw, A. Hróbjartsson, M. M. Lalu, T. Li, E. Loder, E. Mayo-Wilson, S. McDonald & D. Moher, 2021, *BMJ*, 71, 1-9 (<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>).

Tabella 1

Dati riassuntivi degli articoli di ricerca presenti in letteratura relativamente alle modificazioni epigenetiche che è possibile riscontrare nei casi di diagnosi di DBP.

(*) BN: bulimia nervosa; (**) DDM: disturbo depressivo maggiore; (***) BD: disturbo bipolare; (****) NED: non eating disorder.

	Isolamento del DNA-Metodo di analisi del livello di metilazione	Campione	Conclusioni	Gene	Stato nel campione clinico
Arranz et al., 2021	Campioni ematici PCR e Infinium Methylation Assay	96 pazienti con DBP, 46 con traumi infantili 44 nel gruppo di controllo	Pazienti con DBP mostrano livelli di metilazione inferiori rispetto al gruppo di controllo a livello di geni localizzati nel cromosoma X. Il trauma infantile modula l'ampiezza delle alterazioni epigenetiche riscontrate nel caso di DBP: le differenze, rispetto al gruppo di controllo, risultano maggiori se alla diagnosi di disturbo di personalità sono associate esperienze infantili traumatiche.	PQBP1 (Crom. X)	Ipometilato
				ZNF41 (Crom. X)	Ipometilato
				RPL10 (Crom. X)	Ipometilato
				TAP2 (Crom. 6)	Ipometilato
Dammann et al., 2011	Campioni ematici Combined Bisulfite Restriction Analysis (COBRA) e pirosequenziamento	26 pazienti diagnosticati con DBP 11 di controllo	Nei pazienti con DBP si riscontrano livelli di metilazione significativamente maggiori in 5 regioni geniche diverse. Regioni la cui metilazione è stata tipicamente associata a disturbi clinici.	HTR2A	Ipermetilato
				S-COMT	Ipermetilato
				MAOB	Ipermetilato
				MAOA	Ipermetilato
				NR3C1	Ipermetilato
Flasbeck & Brüne, 2021	Isolamento del DNA da collutorio Estrazione dei pattern di metilazione con bisolfito	45 donne con DBP (DSM-5) 44 donne nel gruppo di controllo	Non emerge alcuna differenza significativa nei livelli di metilazione dell'esone 1 _F di NR3C1 e dell'introne 7 dell'FKBP5 tra il gruppo clinico con DBP e di controllo.	NR3C1 (esone 1 _F)	Ipometilato (non significat.)
				FKBP5 (introne 7)	Nessuna differenza significativa

<p>Groleau et al., 2014</p>	<p>Isolamento del DNA da linfociti (campioni ematici)</p> <p>Pirosequenziamento con bisolfito</p>	<p>206 donne con diagnosi di BN*; di queste selezionate le 26 con forme più estreme di maltrattamento infantile e le 26 senza alcun vissuto traumatico.</p> <p>102 donne nel gruppo di controllo (NED****).</p> <p>Post-hoc, SCID-II per la valutazione DBP nei gruppi.</p>	<p>Risultano differenze significative nei livelli di metilazione del promotore di DRD2 se confrontati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il gruppo di controllo col gruppo BN+DBP; - pazienti con BN vs BN+DBP; - gruppo di controllo vs pazienti con BN+trauma sessuale infantile. <p>Nel gruppo clinico con BN, coloro che riportano anche in comorbidità esperienze di abuso sessuale infantile o DBP, mostrano livelli di metilazione del promotore di DRD2 significativamente maggiori rispetto al gruppo di controllo.</p>	<p>DRD2</p>	<p>Ipermetilato (se DBP o trauma comorbide)</p>
<p>Martín-Blanco et al., 2014</p>	<p>Campioni ematici</p> <p>Pirosequenziamento con bisolfito</p>	<p>281 persone con DBP</p> <p>Valutazione self-report dei traumi vissuti in età infantile</p>	<p>In coloro con DBP che riportano di aver subito esperienze traumatiche infantili si riscontrano livelli di metilazione significativamente maggiori a livello della regione del promotore di NR3C1.</p> <p>Il grado di metilazione di NR3C1 è positivamente associato sia a vissuti traumatici (in termini di gravità e frequenza) che alla gravità sintomatologica. A maggior metilazione di NR3C1 corrispondono maggiori vissuti traumatici e severità clinica.</p>	<p>NR3C1</p>	<p>Ipermetilato</p>

<p>Perroud et al., 2011</p>	<p>Isolamento del DNA da campioni ematici (globuli bianchi)</p> <p>Pirosequenziamento con bisolfito</p>	<p>101 con DBP e un alto tasso di maltrattamenti infantili (prevalenza femminile)</p> <p>99 con diagnosi di DDM** e bassi livelli di maltrattamenti + 15 in comorbidità con PTSD</p>	<p>Associazione positiva significativa tra la gravità del trauma/abuso infantile subito (in termini di tipo, gravità e frequenza) e il grado di metilazione del promotore e dell'esone 1_F del gene NR3C1 (gene per i GR): a maggior gravità di abuso, corrisponde una maggiore percentuale di metilazione.</p> <p>I maggiori livelli e gravità di abuso sono riscontrati nei pazienti con DBP</p> <p>Inoltre, pazienti con DBP senza abusi sessuali nell'infanzia mostrano livelli di metilazione di NR3C1 maggiori rispetto al gruppo di controllo. Quindi il DBP può essere di per sé legato ad una maggiore metilazione.</p>	<p>NR3C1 (promotore ed esone 1_F)</p>	<p>Ipermetilato</p>
<p>Perroud et al., 2013</p>	<p>Campioni ematici (campionamento DNA da leucociti)</p> <p>PCR (Polymerase Chain Reaction) e high resolution melt assay</p>	<p>115 pazienti ambulatoriali con DBP</p> <p>52 nel gruppo di controllo</p>	<p>Persone con DBP mostrano livelli di metilazione significativamente maggiori a livello di BDNF rispetto al gruppo di controllo.</p> <p>Maggiore è il numero di traumi infantili e maggiore è la percentuale di metilazione a livello del gene BDNF.</p> <p>Coloro che rispondono al trattamento (I-DBT) riportano livelli di metilazione inferiori rispetto a quelli di partenza a livello di BDNF.</p>	<p>BDNF (I e IV regione)</p>	<p>Ipermetilato</p>

<p>Perroud et al., 2016</p>	<p>Estrazione del DNA da campioni ematici; amplificazione del campione con PCR.</p> <p>Pirosequenziamento</p>	<p>Campione composto da tre gruppi clinici: 122 persone con DB*** (DSM-IV), 116 con DBP (DSM-IV) e 111 con ADHD.</p>	<p>L'aver subito abusi infantili si associa a maggior gravità del disturbo psichiatrico in età adulta.</p> <p>Pazienti con DBP riportano i livelli più alti di maltrattamento infantile rispetto agli altri gruppi clinici; questi si differenziano significativamente a livello dei pattern di metilazione di numerosi siti CpG.</p> <p>A livello epigenetico, un diverso stato di metilazione è stato osservato in persone con diagnosi psichiatrica sulla base della loro storia di maltrattamenti infantili e della gravità sintomatologica</p> <p>In particolare, l'abuso fisico in età precoce ha un impatto ad ampio spettro sui livelli di metilazione di 5-HT_{3A}R e queste alterazioni epigenetiche possono essere legate alla gravità psicopatologica.</p>	<p>5-HT_{3A}R</p>	<p>Ipermetilato (soprattutto nei casi di DBP e/o di abuso infantile)</p>
<p>Prados et al., 2015</p>	<p>Campioni ematici</p> <p>Pirosequenziamento con bisolfito</p>	<p>96 pazienti con DBP con alti tassi di maltrattamenti infantili</p> <p>93 con DDM*** e basso indice di esperienze traumatiche precoci (gruppo di controllo)</p>	<p>La gravità dei maltrattamenti infantili e il DBP sono associati a modificazioni epigenetiche in numerosi siti CpG localizzati in o nelle vicinanze di geni coinvolti in molteplici funzioni biologiche.</p> <p>Una minor metilazione di miR124-3 è stata riscontrata in pazienti con DBP; gene che codifica per miRNA 124 che ha come target alcuni geni associati al DBP (NR3C1 e NR3C2).</p>	<p>miR124-3 (miRNA 124)</p>	<p>Ipometilato</p>

Radtke et al., 2015	Campioni ematici (estrazione del DNA dai linfociti) Pirosequenziamento con bisolfito	46 partecipanti (prevalenza femminile) con grado variabile di esperienze traumatiche infantili; valutazione con la Borderline Symptoms Checklist-23.	Correlazione positiva tra il grado di metilazione di NR3C1 e i maltrattamenti infantili; questi sono significativamente e positivamente correlati alla sintomatologia del DBP. L'associazione tra esperienze traumatiche precoci e ipermetilazione di NR3C1 aumenta la vulnerabilità a sviluppare una qualche forma di psicopatologia in generale e di un DBP in particolare.	NR3C1	Ipermetilato
Steiger et al., 2013	Linfociti (campioni ematici) Amplificazione con PCR e spettrometria di massa con bisolfito	64 donne con BN (DSM-IV-TR): la metà con una storia di abusi gravi e 14 con un DBP. 32 donne nel gruppo di controllo. Valutazione di DBP con SCID-II.	Pazienti con BN e diagnosi di DBP hanno livelli significativamente maggiori di metilazione a livello di NR3C1 (esone 1c) rispetto al gruppo di controllo. Differenza non significativa dei livelli di metilazione se si confrontano coloro con BN vs. controllo e BN con abusi vs. BN senza abusi.	NR3C1	Ipermetilato
Teschler et al., 2013	Campioni ematici Pirosequenziamento con bisolfito	24 donne con DBP 11 nel gruppo di controllo	Una maggiore metilazione di siti CpG associati a specifici geni è significativamente presente in pazienti con DBP. Una disregolazione epigenetica può essere attribuita alla patogenesi del DBP.	APBA2	Ipermetilato
				APBA3	Ipermetilato
				KCNQ1	Ipermetilato
				MCF2	Ipermetilato
				NINJ2	Ipermetilato

Teschler et al., 2016	Campioni ematici Pirosequenziamento con bisolfito	24 donne con DBP	In pazienti con DBP si riscontra un aumento dei livelli di metilazione a livello del promotore di PRIMA1 e una loro riduzione a livello del promotore dell'rDNA (che codifica per l'rRNA ribosomiale-rRNA).	PRIMA1	Ipermetilato
		11 nel gruppo di controllo		rDNA	Ipometilato
Thaler et al., 2014	Campioni ematici (analisi dei linfociti) Spettrometria di massa con bisolfito e amplificazione del campione con PCR	64 donne con BN (DSM-5), metà con gravi forme di abuso infantile e le altre senza esperienze di qualsiasi abuso. 32 donne nel gruppo di controllo	Pazienti con BN quando in comorbidità con esperienze di abuso infantile o con diagnosi di DBP sono caratterizzati da significativa ipermetilazione a livello del BDNF rispetto al gruppo di controllo.	BDNF	Ipermetilato
Thomas et al., 2018	Campioni ematici e salivari Pirosequenziamento con bisolfito e amplificazione del campione con PCR	41 pazienti con DBP 41 nel gruppo di controllo	Significativa ipermetilazione del gene BDNF nel campione salivare dei pazienti con DBP. Sempre a livello salivare la metilazione di BDNF si riduce significativamente in pazienti con DBP a seguito di un percorso psicoterapeutico.	BDNF	Ipermetilato (solo campione salivare)

Tabella 2

Modificazioni epigenetiche riscontrate con maggior frequenza negli articoli di ricerca disponibili in letteratura tra il 2000-2023. (> = ipermetilato nel campione clinico; < = ipometilato nel campione clinico)

Dammann et al., 2011 Martín-Blanco et al., 2014 Perroud et al., 2011 Radtke et al., 2015 Steiger et al., 2013	> NR3C1
Perroud et al., 2013 Prados et al., 2015 Thaler et al., 2014 Thomas et al., 2018	Alterazione di processi coinvolti nella regolazione della plasticità cerebrale e neurogenesi: - ipermetilazione di BDNF; - ipometilazione di miRNA che hanno come geni target NR3C1 e NR3C2.
Dammann et al., 2011 Groleau et al., 2014 Perroud et al., 2016	Ipermetilazione di geni a livello del sistema serotoninergico e dopaminergico (HTR2A; DRD2; 5-HT _{3A} R).

Nel complesso è piuttosto evidente come, oltre all'esiguità numerica degli articoli disponibili in letteratura (le cui probabili motivazioni sono già state esplicitate) i dati siano tra loro piuttosto eterogenei.

Questi, però, concordano nel presentare come all'interno del DBP ci siano significative alterazioni nei pattern di metilazione genica e indicandole come potenziali elementi rilevanti per una migliore comprensione di tale disturbo di personalità.

Per quanto riguarda il secondo step di questo lavoro, relativo all'analisi e confronto dei dati disponibili in merito alle modificazioni epigenetiche ricorrenti in coloro che riportano vissuti traumatici/di abuso con quelli che ha consentito di individuare la prima parte di rassegna sistematica, una sintesi è presentata nella Tabella 3.

Tutte le review prese in considerazione evidenziano delle differenze significative nei profili di metilazione di coloro che riportano di aver vissuto traumi infantili se confrontati con il gruppo di controllo (Gladish et al., 2022; Jiang et al., 2019; Nöthling et al., 2019; Thumfart et al., 2022).

Inoltre, facendo riferimento alle più recenti review disponibili in merito è possibile riscontrare che i risultati più frequenti e sostenuti in modo trasversale sono coerenti con quelli argomentati in relazione alla diagnosi di DBP.

In linea con le teorie psicoanalitiche-psicodinamiche sulla strutturazione traumatica dei disturbi di personalità in generale e del DBP in particolare, si riscontra una parziale corrispondenza tra le principali modificazioni epigenetiche individuate nel caso di vissuti traumatici e di tale disturbo di personalità.

Tabella 3

Confronto tra modificazioni epigenetiche riscontrate nei casi di vissuti traumatici e nel caso di DBP.

Modificazioni epigenetiche nel trauma	Modificazioni epigenetiche nel DBP	Geni coinvolti	
Gladish et al., 2022 Jiang et al., 2019 Nöthling et al., 2020 Parade et al., 2021 Thumfart et al., 2022	Dammann et al., 2011 Martín-Blanco et al., 2014 Perroud et al., 2011 Radtke et al., 2015 Steiger et al., 2013	> NR3C1	
Jiang et al., 2019 Nöthling et al., 2020 Thumfart et al., 2022	Perroud et al., 2013 Thaler et al., 2014 Thomas et al., 2018	> BDNF	
Thumfart et al., 2022	Groleau et al., 2014	> DRD2	
Jiang et al., 2019 Parade et al., 2021 Thumfart et al., 2022	Dammann et al., 2011 Perroud et al., 2016	> SLC6A4	> 5-HTR _{3A} > 5-HTR _{2A}
Jiang et al., 2019 Thumfart et al., 2022	Dammann et al., 2011	> MAO-A	
Parade et al., 2021 Thumfart et al., 2022	/	< FKBP5	
Jiang et al., 2019 Nöthling et al., 2020 Parade et al., 2021 Thumfart et al., 2022	/	> OXTR	
/	Arranz et al., 2021	< PQBP1, ZNF41, RPL10, TAP2	
/	Dammann et al., 2011	> COMT	
/	Teschler et al., 2016	> PRIMA1	
/	Teschler et al., 2016	< rDNA	

Nel complesso, la rassegna sistematica svolta consente di evidenziare come gli articoli di ricerca disponibili e inclusi presentino, in pazienti con DBP, alcune modificazioni epigenetiche ricorrenti.

In particolare, risulta una certa convergenza nell'identificare alcuni geni d'interesse: NR3C1, geni coinvolti nella neurogenesi-plasticità cerebrale (come il BDNF) e geni coinvolti nella regolazione del sistema serotoninergico-dopaminergico (HTR2A, DRD2, 5-HT_{3A}R).

Geni, questi, che nel gruppo clinico con DBP, per gli articoli di ricerca inclusi, risultano significativamente ipermetilati rispetto al campione di controllo.

Segue una breve trattazione del ruolo svolto da questi geni e sistemi biologici in quanto riscontrati essere significativamente alterati nei pattern di metilazione in pazienti con DBP e sovrapponibili con quelli riportati in pazienti con pervasivi e impattanti vissuti traumatici/di abuso in anamnesi.

Vengono, inoltre, evidenziate le possibili ricadute che tali alterazioni epigenetiche hanno a livello neurobiologico e come si inseriscono all'interno delle manifestazioni sintomatologiche tipiche di questa diagnosi di personalità.

NR3C1

Il coinvolgimento del gene NR3C1 nei pattern di metilazione peculiari del DBP, evidenzia la stretta relazione tra questo disturbo di personalità e il sistema di risposta allo stress, in particolare con la regolazione dell'asse HPA.

Quest'ultima si attiva quando l'organismo è sottoposto a stimoli stressogeni e consiste in una cascata molecolare che parte dai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo.

Questi secernono l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) che stimola la produzione e il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) a livello dell'ipofisi anteriore che, a sua volta, stimola il rilascio di glucocorticoidi (cortisolo) a livello delle ghiandole surrenali (Carrasco & Van de Kar, 2003).

Gli effetti a livello locale e periferico del cortisolo sono mediati da due sottotipi di recettori intracellulari per i glucocorticoidi: i recettori per i mineralcorticoidi e i recettori per i glucocorticoidi (GR) caratterizzati, a differenza dei primi, da bassa affinità.

L'asse HPA è regolato da un meccanismo a *feedback* negativo mediato dal cortisolo stesso: questo, di fronte a uno stimolo stressogeno, viene secreto in grandi quantità e prima si saturano i legami con i recettori ad alta affinità (mineralcorticoidi), poi il cortisolo inizia a legarsi ai GR.

L'attivazione dei GR è essenziale per una risposta efficace allo stress: una volta saturati anche i legami con tali recettori, in una condizione di funzionamento fisiologico, la cascata ormonale viene inibita e vengono ristabiliti i livelli omeostatici.

Poiché GR/NR3C1 è uno dei geni noto che codifica per i recettori per i glucocorticoidi, sue modificazioni epigenetiche, comportano delle alterazioni nei meccanismi di funzionamento dell'asse HPA (Martín-Blanco et al., 2014; Palma-Gudiel et al., 2015; Perroud et al., 2011; Radtke et al., 2015, Steiger et al., 2013).

Il gene NR3C1 è, infatti, coinvolto nella risposta infiammatoria, nella proliferazione cellulare e nella differenziazione dei tessuti: i glucocorticoidi sono essenziali per la maturazione embrionale, lo sviluppo, il metabolismo e per la sopravvivenza.

La trascrizione ed espressione di recettori per i glucocorticoidi (a carico del gene NR3C1) è di fondamentale importanza perché è la loro presenza o meno che consente una corretta modulazione dell'attivazione dell'asse HPA: è la saturazione dei GR che tramite un loop a *feedback* negativo interrompe la cascata ormonale.

Questo meccanismo può risultare, però, compromesso sotto condizioni di costante e prolungata attivazione a seguito di vissuti stressogeni-traumatizzanti.

Un potenziale meccanismo attraverso il quale lo stress cronico e/o prolungato può alterare la sensibilità ai glucocorticoidi è proprio tramite modificazioni epigenetiche di geni coinvolti nell'asse HPA, in primis proprio l'NR3C1.

Alterazione, questa, che nella letteratura disponibile sembra essere ampiamente condivisa all'interno di studi sui profili di metilazione genica in gruppi con diagnosi di disturbo borderline di personalità. Questo potrebbe implicare che modificazioni epigenetiche a livello del gene che codifica per i recettori dei glucocorticoidi (GR/NR3C1), non solo legano esperienze precoci di trauma-stress a un'attivazione disfunzionale dell'asse HPA in età adulta (McGowan et al., 2009; Oberlander et al., 2008; Radtke et al., 2011), ma che tale alterazione caratterizza il DBP.

All'interno della presente rassegna, gli articoli di ricerca inclusi che prendono in considerazione il grado di metilazione del gene NR3C1 in pazienti con DBP concordano nell'evidenziarne un significativo stato di ipermetilazione rispetto al gruppo di controllo (Dammann et al., 2011; Martín-Blanco et al., 2014; Perroud et al., 2011; Radtke et al., 2015; Steiger et al., 2013).

Ci sono ampie evidenze che collegano un incremento dei livelli di metilazione della regione del promotore di NR3C1 con una ridotta espressione di questo gene, con un suo silenziamento, con seguente riduzione dei livelli di GR disponibili (Watkeys et al., 2018).

Questa inibizione, sulla base di quanto detto, altererebbe la fisiologica risposta e modulazione a *feedback* negativo a carico dell'asse HPA: l'esito più probabile è quello di un'iperattivazione o ipersensibilità costante agli stimoli stressogeni, con grande difficoltà nel regolare la risposta ormonale-comportamentale elicitata.

Questo profilo è coerente con la sintomatologia tipicamente associata al DBP soprattutto per quanto riguarda l'instabilità affettiva e la difficoltà nella propria regolazione emotiva-comportamentale.

Alterazioni a livello di fattori neurotrofici (BDNF e miRNA)

Il gene BDNF (fattore neurotrofico cerebrale) codifica per una proteina appartenente alle neurotrofine, quindi fondamentale per i processi di differenziazione, sviluppo, plasticità e apprendimento a livello neurale.

Questa ha rilevanti funzioni soprattutto nei processi di neurogenesi in cui promuove la sopravvivenza dei neuroni periferici durante lo sviluppo (a maggiori livelli di BDNF corrisponde una maggior ramificazione dendritica), nella plasticità cerebrale (sia a livello pre che post-sinaptico), nella risposta infiammatoria, immunitaria e nel metabolismo dei lipidi.

Il fattore neurotrofico cerebrale è stato anche identificato come proteina fondamentale nei processi di apprendimento e memoria a lungo termine e neurogenesi; ridotti livelli di BDNF sono stati, infatti, associati a molteplici disturbi neurodegenerativi (Parkinson, Alzheimer, Sclerosi Multipla) (Bathina & Das, 2015)

Oltre che nelle malattie neurodegenerative, questo gene è stato riscontrato essere coinvolto nello sviluppo e nel trattamento di molti disturbi psichiatrici: la metilazione del gene BDNF è stata associata con un ampio range di sintomi psichiatrici riconducibili al DBP, al disturbo bipolare, depressione, schizofrenia e comportamento suicidario (Zheleznyakova et al., 2016; Thomas et al., 2018).

Primo fra tutti, sono numerosi gli studi relativi al profilo di metilazione di BDNF in persone con diagnosi di PTSD in quanto importante fattore nei processi di consolidamento ed estinzione di ricordi legati alla paura nonché nella modulazione della capacità di resilienza e di vulnerabilità allo stress della persona (Matsuoka et al., 2013; Kim et al., 2017).

Relativamente al PTSD, gli articoli convergono nel delineare un'ipermetilazione del promotore del fattore neurotrofico cerebrale che, solitamente, riduce l'accessibilità del DNA, riduce l'attività di trascrizione e, quindi, l'espressione genica.

In quanto gene coinvolto anche nella regolazione dell'introito alimentare e nell'omeostasi energetica, il grado di metilazione di BDNF è stato valutato anche in gruppi clinici composti da persone con disturbi del comportamento alimentare (McDonald, 2019).

Alcune regioni del promotore di questo gene, rispetto al gruppo di controllo, risultano significativamente ipermetilate in donne con BN e tale differenza è ancora più marcata se in comorbidità vengono riportati vissuti infantili traumatici o una diagnosi di DBP (Thaler et al., 2014).

Coerentemente, Perroud et al. (2013) riscontra non solo che la metilazione del gene BDNF è significativamente maggiore in pazienti con DBP se confrontata col gruppo di controllo, ma anche un'associazione positiva tra la percentuale di metilazione del gene BDNF e il numero dei traumi infantili.

In questo modo identifica il grado di metilazione di tale gene come potenziale ponte di collegamento tra l'abuso infantile e la psicopatologia in età adulta.

Quindi sia Thaler et al. (2014) che Perroud et al. (2013) evidenziano un'associazione positiva tra la percentuale di metilazione delle regioni del promotore del BDNF, l'esposizione infantile a vissuti traumatici e la comorbidità con una psicopatologia.

Infine, anche Thomas et al. (2018), analizzando campioni sia salivari che ematici, fornisce dati che corroborano il fatto che pazienti con DBP presentano una percentuale di metilazione significativamente maggiore del gene BDNF (a livello salivare).

In generale, come per il gene NR3C1, anche per il BDNF, gli articoli disponibili in letteratura e inclusi all'interno di questa rassegna sembrano convergere verso una significativa ipermetilazione di tale gene in pazienti con DBP.

L'articolo di ricerca di Prados et al. (2015), sebbene in modo indiretto, fornisce dati a sostegno della tesi di alterazioni a livello non solo di sistemi che regolano la risposta stressogena, ma anche di sistemi neurotrofici e coinvolti nella plasticità cerebrale in pazienti con DBP.

Esso, infatti, evidenzia differenze significative, in termini di ipometilazione dei geni miRNA-124 nel campione clinico.

I miRNA sono RNA non codificanti che regolano la sintesi proteica attraverso la repressione della traduzione o la degradazione dell'mRNA: regolano negativamente l'espressione genica di specifici geni target degradandoli o reprimendone la traduzione.

Recentemente è stato mostrato come un'alterata espressione di miRNA è riscontrabile in pazienti con disturbi psichiatrici e che l'epigenetica può avere un ruolo nella loro regolazione (Chuang & Jones 2007; Smalheiser et al. 2014). A loro volta, i miRNA sono in grado di modulare l'espressione di regolatori epigenetici andando, quindi, indirettamente ad influenzare l'espressione genica (Sato et al. 2011).

I miRNA sono, inoltre, ampiamente espressi a livello neurale e considerati alcuni dei principali regolatori della plasticità e neurogenesi, quindi, forti potenziali candidati per i disturbi psichiatrici (Dwivedi, 2014)

Prados et al. (2015) riscontra una significativa ipometilazione a livello del gene promotore di miRNA124 in pazienti con DBP, quindi una maggiore facilità di trascrizione del gene: questo miRNA è rilevante per la differenziazione neuronale, per la neurogenesi e soprattutto perché ha come target, con effetto inibitorio, geni cruciali per la regolazione dell'asse HPA. Tra questi NR3C1 e NR3C2, geni il cui stato di metilazione, si è già mostrato essere modificato in relazione sia al DBP che ai precoci eventi di vita traumatici.

Sistema serotoninergico-dopaminergico

Oltre al gene che codifica per i recettori dei glucocorticoidi (NR3C1) e ai fattori neurotrofici, anche alcuni geni coinvolti nell'attività e regolazione del sistema serotoninergico-dopaminergico sono stati individuati come potenziali siti la cui modificazione epigenetica può essere rilevante nell'eziologia di disturbi psichiatrici e del DBP.

Nello specifico, la presente rassegna ha consentito di individuare 3 articoli di ricerca relativi all'alterazione epigenetica di geni coinvolti nel complesso serotoninergico-dopaminergico in pazienti con diagnosi di DBP.

Nello specifico, nel campione clinico, sono risultati significativamente ipermetilati sia alcuni recettori per la serotonina (5-HT_{3A}R: recettore 3A per la serotonina, 5-HT_{2A}R: recettore 2A per la serotonina) che per la dopamina (DRD2, recettore 2 per la dopamina) (Dammann et al., 2011; Groleau et al., 2014; Perroud et al., 2016).

La serotonina (5-HT) è uno dei principali neuromodulatori del nostro organismo, ed è in grado di agire sia come ormone che come neurotrasmettitore.

È difficile individuare un comportamento umano non mediato, più o meno direttamente, dalla serotonina in quanto essa modula praticamente tutti i processi comportamentali umani (Berger et al., 2009), tra questi: il controllo dell'umore e degli impulsi (Carrasco & Van de Kar, 2003), la percezione, il senso di ricompensa, la rabbia, l'aggressività, la fame, la memoria, la sessualità e l'attenzione.

All'interno dell'organismo umano ci sono almeno 7 tipologie diverse di recettori per la serotonina (5-HT₁₋₇R), ciascuno con localizzazioni piuttosto peculiari, ma diffuse (tutte le regioni cerebrali esprimono per più recettore per la serotonina) e ruoli diversi (lo stesso neurone può esprimere diversi recettori per la serotonina).

Il recettore 5-HT₃ media trasmissioni sinaptiche rapide di tipo eccitatorio ed è composto da 5 subunità tra cui la 5-HT_{3A}.

La serotonina è anche coinvolta in attività come quelle legate al metabolismo (controllo del bilanciamento energetico), alla modulazione dell'attivazione dell'asse HPA (Berger et al., 2009) e la disregolazione della trasmissione serotoninergica è stata associata a numerosi disturbi psichiatrici.

Tra questi: disturbi dell'umore, depressione, ansia, disturbi d'attacco di panico, disturbo ossessivo compulsivo e disturbi del comportamento alimentare (Carrasco & Van de Kar, 2003).

In letteratura le ricerche disponibili sul ruolo dei sistemi serotoninergici e dopaminergici nell'eziologia psichiatrica si sono a lungo focalizzati su modificazioni genetiche (uno fra tutti il lavoro di Caspi et al., 2003) cercando di individuarne di patognomoniche per ciascun disturbo.

Reinserendosi all'interno dell'argomento centrale di questo lavoro, però, sono sempre maggiori i dati che portano a evidenziare che più che le modificazioni genetiche, o oltre ad esse, sarebbero i precoci processi epigenetici a giocare un ruolo cruciale nel definire le traiettorie di comportamento interindividuali con evidenti implicazioni sulla salute mentale in età adulta (Dammann et al., 2011).

Coerentemente a questa direzione, Perroud et al. (2016) individua un'associazione positiva tra i livelli di maltrattamenti infantili subiti durante l'infanzia e la gravità psicopatologica in età adulta.

Nello specifico, riscontra che modificazioni epigenetiche del gene 5-HT_{3A}R sembrano coinvolte nel meccanismo sottostante alla relazione tra il maltrattamento infantile e la gravità di disturbi psichiatrici in età adulta.

Infatti, il gruppo clinico con DBP non solo registra livelli di metilazione significativamente maggiori rispetto agli altri gruppi, ma è anche quello con i più alti livelli di traumi/abuso infantile (Perroud et al., 2016).

I recettori 5-HT₃, a differenza degli altri recettori per la serotonina, sono canali ionici ligando dipendenti e la loro distribuzione è sia a livello del sistema nervoso centrale (SNC) che periferico.

A livello del SNC la loro concentrazione è maggiore a livello del tronco encefalico e stimolano il rilascio di una varietà di altri neurotrasmettitori (dopamina, colecistochinina e GABA) svolgendo un ruolo centrale nella sensazione di vomito, nella cognizione e nell'ansia. L'attivazione a livello periferico, invece, suggerisce un loro coinvolgimento in una varietà di funzioni simpatiche, parasimpatiche e sensoriali (Thompson & Lummis, 2006).

Recettore 5-HT₃ che, nel modello murino, è stato associato a comportamenti legati alla depressione all'ansia, apprendimento, memoria e gestione del dolore (Sharp & Barnes, 2020); antagonisti di tali recettori sono, infatti, legati ad un ampio range di effetti ansiogeni ed è ormai noto il ruolo della serotonina nel trattamento psicofarmacologico dei disturbi dell'umore (5-HT₃), della schizofrenia e psicosi (5-HT_{2A}) e disturbi del comportamento alimentare.

Dammann et al. (2011) riporta sia un'associazione positiva tra la diagnosi di DBP e l'aver vissuto traumi/abusi durante l'infanzia sia che, in tali pazienti, i livelli di metilazione del recettore 5-HT_{2A} per la serotonina erano significativamente maggiori se confrontati col gruppo di controllo.

Sembrerebbe, quindi, esserci una complessa relazione tra esperienze precoci traumatiche, modificazioni epigenetiche e un'ipermetilazione dei geni che codificano per vari recettori serotoninergici: aumento dei livelli di metilazione solitamente associato a una riduzione nell'espressione del gene.

Ci sono evidenze che la stimolazione del recettore 2A per la serotonina possa causare l'attivazione di una cascata biochimica in grado di alterare l'espressione di alcuni geni, tra cui il BDNF; cambiamenti che potrebbero essere almeno in parte legati all'aumento dell'espressione di questo gene solitamente positivamente associato con i livelli di serotonina.

Ma nei pazienti con DBP, i livelli di BDNF sono risultati significativamente ridotti e questo sembra coerente col fatto che Dammann et al. (2011) riscontrano un'ipermetilazione anche a livello del recettore 2A per la serotonina in questo gruppo clinico.

Nel complesso, se lo studio di Perroud et al. (2016) evidenzia un'associazione positiva tra esperienze di vissuti traumatici/abusanti con maggior gravità sintomatologica del DBP in età adulta e se quello di Dammann et al. (2011) riscontra un pattern di metilazione significativamente maggiore in coloro con DBP, entrambi convergono verso l'ipotesi che modificazioni epigenetiche, in termini di ipermetilazione e quindi di ipoespressione a livello di alcuni recettori per la serotonina possano contribuire all'eziopatogenesi di questo disturbo di personalità.

Se la serotonina interviene nel controllo dell'appetito, regola i ritmi circadiani sincronizzando il ciclo sonno-veglia, è associata a sentimenti di felicità, concentrazione e calma, un altro neuromodulatore fondamentale che, invece, è associato alla motivazione e all'autodirezionalità è la dopamina.

I recettori dopaminergici noti nell'organismo umano sono classificati da D1 a D5 e fin dal momento della loro scoperta, la ricerca ha tentato di indagarne il ruolo nell'eziopatologia psichiatrica.

All'interno della potenziale relazione tra modificazioni epigenetiche a livello di tali recettori e psicopatologia, Groleau et al. (2014) riporta che donne con BN in comorbidità con un DBP, mostrano livelli di metilazione significativamente maggiori a livello della regione del promotore di DRD2 (recettore 2 per la dopamina) rispetto ai gruppi di controllo.

Se l'ipermetilazione dei geni promotori è solitamente associata al silenziamento o ad una ridotta espressione del gene coinvolto, questi dati sono coerenti con quelli che associano un ridotto funzionamento del sistema dopaminergico con tratti relativi alla disregolazione emotiva e degli impulsi. Aspetti comportamentali, questi, che sono caratteristici sia della BN che del DBP.

A livello clinico, alterazioni dei profili di metilazione a livello dei geni che codificano per i recettori della dopamina e della serotonina vengono confermate da Frieling et al. (2010): donne con AN e con BN mostrano un'ipermetilazione a livello di DRD2 e, nel primo caso, anche del trasportatore della serotonina (SLC6A4) e nell'altro della regione del promotore del gene per il trasportatore della dopamina (DAT).

Nell'articolo di Groleau et al. (2014), incluso nella presente rassegna, vengono analizzati i pattern di metilazione del gene DRD2 in due diversi gruppi clinici, tra i quali anche il DBP, utilizzando come variabile moderatrice l'esposizione infantile a vissuti traumatici.

Se non viene riscontrata alcuna differenza significativa nei pattern di metilazione nel confronto tra gruppo con BN e di controllo, la significatività viene raggiunta utilizzando per il confronto coloro che presentano, oltre al disturbo clinico, una comorbidità con DBP e/o vissuti traumatici infantili.

Quindi, confrontando pazienti con BN comorbide a DBP e/o a vissuti traumatici infantili, i pattern di metilazione a livello del promotore genico che codifica per i recettori D2 risultavano significativamente maggiori.

Inoltre, anche il recettore 5-HT₃ per la serotonina, che Perroud et al. (2016) riscontra significativamente ipermetilato in coloro con DBP, è legato all'attività dopaminergica: somministrando un antagonista di tale recettore, l'attività dopaminergica a livello neuronale viene ridotta (Barnes & Sharp, 1999).

Dati, questi, a sostegno sia del fatto che le esperienze di maltrattamento infantile possono impattare a livello epigenetico alterando l'espressione genica sia che, più che tentare di spiegare le specifiche modificazioni epigenetiche tramite un singolo disturbo (in questo caso BN), la strada da percorrere sia quella di farlo tramite fattori aspecifici-trasversali come i maltrattamenti infantili e la diagnosi di DBP.

Sebbene non in modo ricorrente trasversalmente agli articoli di ricerca selezionati e inclusi in questo lavoro, sono state rilevate altre alterazioni epigenetiche oltre a quelle sopra riportate che meritano un approfondimento.

Teschler et al. (2016), per esempio, in pazienti con DBP, riscontra dei pattern di metilazione peculiari nelle aree del promotore dei geni PRIMA1 e rDNA che risultano, rispettivamente, ipermetilate e ipometilate nel campione clinico.

Il gene PRIMA1 codifica per una proteina che organizza l'acetilcolinesterasi (AChE) in tetrameri e li ancora alla membrana cellulare a livello neurale. L'AChE idrolizza, degrada l'acetilcolina e poiché l'ipermetilazione del promotore di PRIMA1 si associa ad una sua ipoespressione, anche i livelli di

AChE risulteranno ridotti. Minor livelli di AChE, comportano una minor attività di degradazione dell'acetilcolina e quindi una potenziale iperattività della trasmissione colinergica.

Interessante è notare che numerosi articoli di ricerca riportano alterazioni ai circuiti mediati dall'acetilcolina in diversi disturbi psichiatrici (Siever & Weinstein, 2009; Sabunciyan et al., 2012).

Nell'articolo di Teschler et al. (2016), poiché PRIMA1 codifica per un enzima con effetto inibente per l'acetilcolina, l'aver evidenziato un'ipermetilazione di tale gene in pazienti con DBP, consente di suggerire che tale diagnosi sia associata a un'alterazione, in termini di iperattivazione dei circuiti a carico dell'acetilcolina.

Quest'ultima, in quanto uno dei principali neurotrasmettitori, ha un ruolo fondamentale in molti circuiti, tra i quali quelli coinvolti a livello limbico.

Il sistema limbico è responsabile di funzioni cognitive superiori come l'apprendimento, la memoria, il controllo emotivo e delle reazioni comportamentali di paura, attacco-difesa e attività sessuale; sistema che può risultare iperattivato a seguito di un'iperstimolazione a carico del glutammato e dell'acetilcolina (soprattutto se associata ad un'ipoattività inibitoria da parte del GABA).

È interessante notare che l'instabilità affettiva tipica del DBP e di altri disturbi di personalità del cluster B (APA, 2014), l'ipersensibilità e l'aumentata responsività agli stimoli esterni, può essere mediata da circuiti neurali a carico dell'acetilcolina (Siever & Weinstein, 2009).

L'articolo di Teschler et al. (2016), rileva anche un'ipoattività nel gruppo con DBP nel promotore del gene rDNA; questo codifica per l'RNA ribosomiale (rRNA), un RNA non codificante centrale per la produzione di ribosomi, organuli cruciali per la traduzione proteica.

3.3 DISCUSSIONE

La presente rassegna ha consentito di raccogliere evidenze scientifiche che tendono a convergere verso tre principali elementi che risultano significativi quando si cerca di individuare potenziali modificazioni epigenetiche ricorrenti all'interno della diagnosi di DBP.

I principali geni o sistemi coinvolti sono risultati significativamente ipermetilati e quindi silenziati/ipoespressi a livello fenotipico nel campione clinico rispetto al gruppo di controllo trasversalmente alla maggior parte degli articoli di ricerca inclusi.

Ad aver ricevuto maggior attenzione e conferma nel panorama scientifico nel presentarsi come potenziali candidati per una maggiore comprensione della base epigenetica della psicopatologia in generale e del disturbo borderline di personalità in particolare, sono: il gene NR3C1 (che codifica per i recettori dei glucocorticoidi), alcuni geni coinvolti nei processi di neurogenesi e plasticità cerebrale (BDNF; miRNA) e alterazioni a livello del sistema serotonergico-dopaminergico.

Sulla base di quanto argomentato e presentato fino a qui, potremmo riassumere che le alterazioni epigenetiche riscontrate in modo ricorrente in pazienti con DBP siano riconducibili a:

- alterazione dell'asse HPA con una tendenza ad avere difficoltà nel processo di automodulazione dell'attivazione stressogena che esita in una costante iperattivazione e allerta;
- compromissione dei processi di neurogenesi e plasticità neuronale (aspetti coinvolti, per esempio, nell'apprendimento e nella consolidazione di memorie a lungo termine);
- alterazione di alcuni sistemi serotonergici-dopaminergici in termini di una loro ipoespressione.

Aspetti neurobiologici-epigenetici che sono coerenti con il principale profilo sintomatologico che caratterizza il disturbo borderline di personalità: instabilità affettiva, difficoltà nella propria regolazione comportamentale-emotiva, rigidità cognitiva e inflessibilità.

La metilazione di NR3C1 è stata ripetutamente associata ad eventi traumatici e disturbi mentali (DDM, PTSD, disturbi d'ansia e di personalità) suggerendo che un'alterazione epigenetica di questo gene possa svolgere un ruolo nelle psicopatologie legate allo stress.

Il silenziamento di NR3C1 potrebbe essere associato ad una compromessa regolazione del meccanismo a *feedback* negativo dell'asse HPA e a un corrispondente incremento dei livelli basali di cortisolo circolanti: non potendosi legare ai GR, il cortisolo rimane in circolo e l'asse HPA, compromessa la propria capacità di auto-regolazione, rimane iperattiva (Steiger et al., 2013).

Questa alterazione fenotipica di NR3C1 potrebbe avere effetti a lungo termine sull'asse HPA ed essere, potenzialmente, uno dei meccanismi con il quale le esperienze traumatiche precoci possono avere un impatto sulla probabilità di sviluppare in età adulta una qualche psicopatologia in generale e un DBP in particolare (Perroud et al., 2011).

Interessante è notare come la maggior parte degli articoli inclusi nella presente rassegna non possa fare a meno di considerare, almeno come variabile moderatrice, la componente traumatica: la presenza o meno e il grado di esperienze infantili di tipo traumatico è associata a una diversa modulazione dei livelli di metilazione nel gruppo clinico.

Già dagli studi di Weaver et al. (2004) era noto che le esperienze precoci di vita soprattutto se traumatiche, incluso lo stile di accudimento materno, tramite meccanismi epigenetici potessero essere associate a un'alterazione dell'espressione di geni coinvolti nel controllo dell'asse HPA (NR3C1) e, di conseguenza, a disregolazioni del sistema neurobiologico coinvolto nella risposta cortisonica agli stressor.

Coerentemente, sulla scia della relazione tra pattern epigenetici ed eventi stressanti, è stato evidenziato che nell'89% degli studi sul modello umano l'ipermetilazione dell'esone 1_F di NR3C1 è stata associata a vissuti traumatici precoci (Turecki & Meaney, 2016).

Per questo è coerente che la maggior parte degli articoli di ricerca che indagano i pattern di metilazione epigenetica in pazienti con DBP considerino come variabile moderatrice la presenza e il grado di vissuti traumatici.

Così facendo, alcuni studi riscontrano che solo includendo tale variabile le differenze nei pattern di metilazione nel gruppo clinico sono maggiori rispetto al gruppo di controllo (Groleau et al., 2014; Perroud et al., 2011; Steiger et al., 2013).

Nello specifico, l'articolo di Groleau et al. (2014) non riscontra differenze significative a livello dei pattern di metilazione se il confronto è tra gruppo clinico (con BN) e di controllo, ma queste raggiungono la significatività se il gruppo clinico era confrontato con la sua porzione avente in comorbidità un DBP e se il gruppo di controllo era paragonato al gruppo clinico avente in comorbidità o vissuti traumatici o un DBP.

Quindi, tra gli articoli inclusi è altresì evidente che a risultare discriminante, non è solo la variabile relativa ai vissuti traumatici, ma anche la sua relazione positiva con il DBP.

Perroud et al. (2011), infatti, non solo evidenzia come il grado di metilazione del gene considerato (NR3C1) è positivamente associato al livello di abusi/traumi infantili e che erano i pazienti con DBP a riportare i più gravi tipi di abusi/traumi, ma anche che pazienti con DBP e bassi livelli di traumi/abusi presentavano comunque livelli di metilazione maggiori se paragonati al gruppo di controllo.

Così come Steiger et al. (2013), rispetto al gruppo di controllo, riscontra differenze significative nei pattern di metilazione solo se il gruppo clinico considerato aveva un DBP in comorbidità.

Evidenze, queste, che suggeriscono che le alterazioni nei pattern di metilazione a livello di specifici geni, siano legate e modulate sia dalla presenza o meno di vissuti traumatici, ma soprattutto alla presenza o meno della diagnosi di DBP in comorbidità.

Sembra, dunque, che la diagnosi di DBP sia maggiormente associata a vissuti infantili traumatici e che maggiori livelli di quest'ultimi siano associati non solo a maggiori differenze nei pattern di metilazione, ma anche a più gravi forme psicopatologiche in età adulta.

Questo a suggerire che l'associazione tra esperienze traumatiche precoci e alterazioni epigenetiche aumenta la vulnerabilità a sviluppare una qualche forma di psicopatologia in generale e di un DBP in particolare (Radtke et al., 2015).

La seconda parte di questo lavoro consente di suggerire che i profili epigenetici di coloro che riportano vissuti profondamente traumatici e di coloro che ricevono una diagnosi di DBP condividono alcuni peculiari pattern di metilazione.

Quadri, quello del DBP e di chi ha subito traumi/abusi, che non sono totalmente sovrapponibili né a livello clinico né a livello epigenetico a indicare che non siano tra loro corrispondenti, ma che possono condividere una base comune, che l'una a livello eziologico è strettamente legata all'altra.

Con questo lavoro se ne dà un possibile riscontro non solo teorico, ma anche somatico a conferma che le esperienze traumatiche vissute nell'infanzia possono interferire con un ampio spettro di processi neurobiologici attraverso modificazioni epigenetiche, tramite processi di alterazione dei livelli di metilazione di specifici loci genici.

Modificazioni fenotipiche, anche quelle associate ai vissuti traumatici, che riguardano l'espressione dei geni e non la loro struttura, ma che possono avere ricadute durature in grado di influenzare lo stato di salute mentale in età adulta (Nöthling et al., 2020).

Nel complesso, i risultati ottenuti da questa rassegna sostengono la tesi che il DBP sia anche risultato di precoci esperienze di vita avverse-traumatiche e associato con un ampio spettro di segnature epigenetiche che coinvolgono geni che interagiscono tra di loro (Dammann et al. 2011; Groleau et al. 2014; Perroud et al. 2011, 2013; Prados et al., 2015; Steiger et al. 2013; Teschler et al. 2013; Thaler et al. 2014).

A questo punto è possibile argomentare ulteriormente la scelta di svolgere una rassegna sistematica sulle principali modificazioni epigenetiche riscontrate in pazienti con DBP tentando di inserirle all'interno della teoria del *p-factor*, come fattore comune e predisponente alla psicopatologia e della sua concettualizzazione come rigidità nel processo di attribuzione semiotica (Venuleo et al., 2020).

Caspi et al. (2014), infatti, propone che la psicopatologia, piuttosto che essere una questione

dicotomica di presenza/assenza, sia il risultato di un processo progressivo di peggioramento fino a forme estreme di psicosi (ossia punteggi massimi di *p-factor*).

L'associazione positiva tra livelli di metilazione e maltrattamenti infantili in pazienti con DBP e tra gravità sintomatologica e livelli di abuso sembra avere tutti i presupposti per poter rispecchiare questa visione evolutiva-progressiva.

Naturalmente sono necessari ulteriori specifici studi in merito, ma questo potrebbe portare a speculare su una sorta di “stratificazione epigenetica” che va di pari passo ai traumi infantili vissuti, che è associata a maggiore severità psicopatologica e che trova il suo punto di convergenza nel DBP.

Questo coerentemente con la concettualizzazione del *p-factor* e della sua associazione col DBP, presentate nella sezione dedicata.

Riprendendo i lavori di Caspi et al. (2014) e Gluschkoff et al. (2021), infatti, vengono forniti dati a supporto della tesi che il profilo di personalità di coloro che hanno elevati livelli di *p-factor* è lo stesso di quello tipicamente riscontrato nel DBP.

Il profilo che caratterizza questa diagnosi di personalità è caratterizzato dall'essere “stabile nella sua instabilità” (Schmideberg, 1959), da ipersensibilità agli stimoli/emozioni, disregolazione emotiva e comportamentale: tutte caratteristiche le cui basi neurobiologiche potrebbero effettivamente essere da ricercarsi, almeno, a livello epigenetico.

Il presente lavoro ha, infatti, consentito di evidenziare geni il cui profilo di metilazione è ricorrente nel DBP e la cui ipermetilazione sembra comportare alterazioni neurobiologiche le cui ricadute a livello comportamentale-emotivo si presentano coerenti con le caratteristiche di tale diagnosi.

Tutto ciò acquista ulteriore coerenza considerando la tesi recentemente introdotta nel panorama scientifico che concettualizza il *p-factor* come una forma di rigidità nel processo di attribuzione semiotico (Venuleo et al., 2020).

Il disturbo borderline di personalità può essere, infatti, concettualizzato come rigido nella sua costante incapacità nel regolare e modulare i propri processi emotivi-comportamentali come, per esempio, sembrano fornire prova le alterazioni epigenetiche a livello di NR3C1 e dei sistemi serotoninergici-dopaminergici precedentemente argomentati.

Così come anche l'ipoespressione di geni coinvolti nei processi neurotrofici e di plasticità cerebrale, riscontrata con ricorrenza, potrebbero avere un ruolo nel conferire a pazienti con DBP una rigidità cognitiva per come ne parla Venuleo et al. (2020).

Infatti, riprendendo l'importanza della dimensione semiotica, è utile ricordare che in contesti ad alto tasso di incertezza (si veda per esempio la disregolazione emotiva-comportamentale tipicamente borderline) i significati di natura affettiva funzionano da stabilizzatori del sistema cognitivo.

Quindi quest'ultimo tenderebbe a ricercare e mantenere una capacità d'adattamento mettendo in secondo piano le componenti più complesse e discriminanti, prediligendo i significati più "emotivi", immediatamente disponibili, ma con effetto omogeneizzante.

È come se, in questi casi, il processo di attribuzione di significato si limitasse ad un primo step, alle informazioni che è possibile ricavare nel più breve tempo possibile anche a costo che la risposta rimanga invariata nonostante la dinamicità del contesto.

In quest'ottica la psicopatologia è concettualizzata come un peculiare pattern di funzionamento mentale incapace a modulare i propri processi semiotici rimanendo chiuso in rigidi schemi di lettura di sé, dell'altro e del contesto: tutti aspetti che possono essere facilmente ricondotti ad un pattern di funzionamento borderline in cui a fare da padrona è la componente di disregolazione.

Concludendo, da quanto è possibile evidenziare sulla base degli articoli di ricerca inclusi in questa rassegna sistematica sembra che possano essere delineati coerenti e promettenti punti di partenza per una migliore comprensione del disturbo borderline di personalità.

Non solo a livello clinico, ma anche nel suo presentarsi come potenziale fattore comune e predisponente a una qualsiasi forma psicopatologica e di come questa sua relazione col *p-factor* possa trovare un proprio sostrato somatico nelle alterazioni neurobiologiche associate agli alterati pattern di metilazione che questa rassegna ha tentato di evidenziare e chiarire.

Profili di metilazione che, coloro con diagnosi di DBP, almeno in parte condividono con coloro che riportano profondi e pervasivi vissuti traumatici/di abuso.

La presente rassegna sistematica identificando e valutando gli articoli di ricerca disponibili, consente di evidenziare come ci sia comune accordo nell'affermare che ci sono differenze significative a livello dei profili di metilazione di numerosi geni (alcuni di questi già noti all'interno delle indagini epigenetiche di alcuni disturbi clinici) tra la popolazione clinica con DBP e di controllo.

La domanda di partenza era relativa alla possibilità di riscontrare a livello somatico un corrispettivo di quello che in letteratura è stato presentato come *p-factor*, come base comune a tutte le forme psicopatologiche e che recentemente è stato concettualizzato in termini di rigidità nel processo di attribuzione semiotica.

Il percorso tracciato dal presente lavoro ha lo scopo di fornire dei primi intriganti e promettenti punti di partenza relativi all'effettiva possibilità che il sostrato somatico del *p-factor* inteso come rigidità del processo semiotico possa essere riscontrato a livello epigenetico, soprattutto considerando le modificazioni ricorrenti nel DBP.

Sperando di aver contribuito nell'incoraggiare il nascente e promettente dialogo tra indagine epigenetica e le peculiarità strutturali dei disturbi di personalità, l'ipotesi che tale lavoro tenta di argomentare e sostenere scientificamente è che il nucleo traumatico e la peculiare caratteristica di rigidità del DBP, possano trovare ancoraggio a livello somatico, a livello epigenetico.

4. PROSPETTIVE FUTURE E LIMITI

La consapevolezza crescente grazie anche agli studi in ambito epigenetico, come tenta di argomentare il presente lavoro, è che l'ambiente, le esperienze di vita all'interno di uno specifico contesto sono in grado di influenzare, modulare l'espressione fenotipica di quanto contenuto a livello genico (Bottaccioli, 2014).

La ricerca in ambito epigenetico sta, quindi, sovvertendo la prospettiva monistica-biologica-deterministica della psicopatologia: un esempio tra tanti è il lavoro di Zhao et al. (2013) che ridimensiona l'importanza di investire e focalizzarsi sulla ricerca di specifici geni ritenuti responsabili di precise psicopatologie.

L'articolo evidenzia come, a differenza di quanto ampiamente discusso in ambito scientifico, non ci sia una relazione tra la variante corta del trasportatore per la serotonina (modificazione genetica del gene 5-HTTLPR/SLC6A4) e depressione, ma che, piuttosto, sussiste una relazione diretta tra la metilazione del gene che codifica per esso e depressione.

Nello specifico lo studio riporta che un maggiore livello di metilazione del gene corrisponde a una maggiore gravità sintomatologica depressiva.

Queste conclusioni aprono alla possibilità che la strada da seguire in ambito eziologico-psicopatologico non sia tanto quella delle modificazioni genetiche, che chiuderebbero l'indagine al campo medico-biologico, ma una in grado di dare rilievo alle segnature epigenetiche del genoma in risposta agli eventi di vita.

Quello degli studi in ambito epigenetico applicato alla psicologia-psicopatologia è un campo indubbiamente promettente sebbene ancora ai suoi arbori, tuttavia il panorama scientifico si presta a essere terreno fertile per questa direzione di ricerca intrapresa.

Uno dei primi segnali favorevoli nel proseguire in questa direzione è la recente mappatura dell'intero genoma umano grazie anche al progresso nelle tecnologie utilizzate: se una sua mappatura integrale era stata annunciata più di 20 anni fa, tuttavia, questa doveva fare i conti con i limiti imposti dalle tecnologie dell'epoca.

Per questo, se per più di due decenni gli sforzi di costruire una mappatura completa dell'epigenoma sono stati resi vani, oggi è resa possibile grazie all'intera mappatura del genoma umano recentemente resa disponibile (Gershman et al., 2022).

Oltre ad evidenziare la portata innovativa degli studi epigenetici nel e per l'ambito psicologico e sulla scia tracciata dal presente lavoro di rassegna sistematica, è ora interessante almeno tentare di ampliare alcuni argomenti accennati qua e là e stimolati nel corso dell'iter fin qui fatto.

In particolare, gli argomenti che qui, e in futuro, meritano di essere approfonditi per dare maggiore completezza e tridimensionalità al presente lavoro sono:

1. proporre una riflessione sul parallelismo tra rigidità cognitiva, processo semiotico e meccanismi di difesa patologici;
2. ampliare l'argomento dell'intergenerazionalità del trauma;
3. introdurre gli altri due fattori globali, oltre al *p-factor*, individuati in letteratura (g-PD, GFP) ed evidenziarne la loro convergenza;
4. inserire il presente lavoro all'interno dell'approccio RDoC;
5. discutere sul ruolo che la psicoterapia può avere nei confronti delle modificazioni epigenetiche.

Irrigidimento cognitivo: tra processo semiotico e meccanismi di difesa

Come già accennato, l'idea che la psicopatologia sia caratterizzata da pattern di funzionamento che rimangono invariati indipendentemente dalla dinamicità del contesto con un seguente fallimento di sintonizzazione con esso, ha solide basi nella teoria e ricerca clinica (Cierpka et al., 1998; Kashdan & Rottenberg, 2010; Morris & Mansell, 2018; Kleinbub et al., 2021).

All'interno di questo lavoro la rigidità cognitiva assume un ruolo fondante in quanto aspetto centrale della concettualizzazione che Venuleo et al. (2020) dà del *p-factor*.

Questo fattore generale di predisposizione alla psicopatologia viene, infatti, inteso come grado di rigidità nell'attribuire significato alla realtà, nell'interpretarla in modo rigido senza possibilità di modulazione, indipendentemente dalla variabilità del contesto; conseguenza è l'incapacità di adattarsi e agire efficacemente all'interno di esso.

Un po' a riecheggiare quello che all'inizio di questo lavoro è stato presentato come nucleo centrale del lavoro teorico di Lacan: quel costrutto di "fantasma" inteso come strategia interpretativa pacificante, perché dà una soluzione interpretativa, ma racchiude in sé la tendenza a chiudersi, a irrigidirsi diventando l'unica modalità possibile.

Nel panorama psicologico, la relazione tra basse capacità di adattamento e bassa variabilità individuale nel percepire gli altri o relazionarsi ad essi è posta alla base di numerose teorie. Nella teoria cognitivo-comportamentale classica il riferimento è alle credenze di base, ossia proposizioni assolute e durature su sé, le altre persone e il mondo, credenze che strutturano l'identità dell'individuo e che portano facilmente a mettere in atto e vivere all'interno di distorsioni cognitive.

Nelle teorie psicoanalitiche-psicodinamiche, invece, la rilevanza della dimensione di inflessibilità nei processi psicopatologici potrebbe risultare evidente per le ricadute che, a livello relazionale, possono avere sia i meccanismi di difesa che la coazione a ripetere.

Dei meccanismi di difesa Freud (1925/2012), in *Inibizione, Sintomo e Angoscia* dirà che sono “tecniche di cui l’Io si serve nei suoi conflitti”, funzionali per “la protezione dell’Io contro le pretese pulsionali” (p.154, 156)

Il PDM-2 (Lingiardi & McWilliams, 2020) li presenta come:

...risposte psicologiche, prevalentemente automatiche a stressor interni o esterni e a conflitti di natura emotiva, hanno lo scopo di proteggere l’individuo da stati ansiosi eccessivamente intensi di consentirgli di gestire desideri e affetti, idee, ricordi e altre esperienze interne conflittuali così come promuovere l’adattamento al mondo esterno. (p.112)

Della coazione a ripetere, Freud (1914/2012) parla in *Al di là del principio di piacere* definendola come una dinamica che porta l’individuo a ripetere e a ricercare, inconsciamente, quelle situazioni che precedentemente avevano causato dolore: una tendenza a ripetere rigidamente il passato, senza possibilità di andare avanti.

Nel dipanarsi del presente lavoro, il modello proposto da Venuleo et al. (2020) ha suscitato una riflessione sul potenziale parallelismo tra la rigidità cognitiva di cui parla e la rigidità propria dei meccanismi difensivi e della coazione a ripetere che si riscontra a livello patologico.

Infatti, sebbene di per loro rientrino all’interno di un funzionamento psichico fisiologico, sia i meccanismi di difesa sia la coazione a ripetere, possono diventare di pertinenza patologica proprio quando acquistano particolare rigidità e inefficacia andando a compromettere la flessibilità, l’armonia e la capacità di adattamento globale.

Tanto più le difese sono rigide tanto minore è la possibilità che la seguente interpretazione di sé e del mondo circostante consenta l’adattamento e la sintonizzazione con lo specifico contesto.

L’irrigidimento, la pervasività dei meccanismi di difesa, quindi, non consente interpretazioni basate sulle caratteristiche del contesto presente, ma modalità di lettura di sé e del mondo frutto di una tendenza a riproporre in modo quasi automatico quanto già vissuto.

Quello su cui qui, viene proposta una riflessione è la tesi che la rigidità cognitiva di cui parla Venuleo et al. (2020) come spiegazione del *p-factor*, del fattore comune a tutta la psicopatologia, non si discosti, poi, così tanto da quella rigidità psichica fornita da meccanismi di difesa rigidi o dalla coazione a ripetere di cui parla Freud.

In entrambi i casi l'esito è un'inefficacia nell'adattarsi al contesto presente a causa dell'incapacità di modulare, calibrare le informazioni in ingresso (Kleinbub et al., 2021): pur di dare una risposta, per quanto disallineata dal contesto sia, si tende a darne una di default, quasi automatica, che non considera le peculiarità del momento presente, ma che si presenta come ripetizione di altre già vissute.

Per le stesse ragioni, sarebbe interessante anche aprire la riflessione sulla potenziale coerenza tra la concettualizzazione continua del *p-factor* che vede nel suo apice di intensità i disturbi del pensiero, la sua concettualizzazione in termini di rigidità cognitiva e la non criticabilità delle convinzioni deliranti patognomoniche della dimensione psicotica.

Rilevanza della dimensione di rigidità che, in realtà, è indipendente dall'approccio teorico adottato: anche il DSM-5 gli riserva un ruolo cruciale all'interno della concettualizzazione della psicopatologia personologica.

Nel manuale, in merito ai disturbi di personalità, viene riportato che “i tratti di personalità vengono diagnosticati come disturbo di personalità solo quando sono *inflexibili*, disadattivi, persistenti e causano una significativa compromissione funzionale o un disagio soggettivo” (p.751; corsivo mio). In questo modo l'aspetto di rigidità-inflessibilità e di seguente compromissione del funzionamento globale sembra caratterizzare tutta la categoria dei disturbi di personalità e accomunare trasversalmente vari approcci diagnostici.

Intergenerazionalità del trauma

Evidenze che la dimensione comportamentale e fisiologica della prole sia fortemente influenzata non solo dal contesto ambientale, ma soprattutto dalle precoci dinamiche relazionali, sono ormai numerose e consolidate: lo studio di Weaver et al. (2004) è uno dei primi che evidenzia come lo stile di accudimento da parte della figura primaria sia associato a modificazioni neurobiologiche e a una diversa capacità di regolazione della risposta stressogena a lungo termine.

Le caratteristiche neurobiologiche-comportamentali e psicologiche della prole, quindi, possono e sono costantemente modulate e modificate dagli stimoli esterni; influenze che possono essere responsabili di una maggiore o minore predisposizione, in età adulta a sviluppare un qualche disturbo (Van den Bergh et al., 2008; Yehuda et al., 2014).

Come evidenzia la ricerca in ambito epigenetico, le modificazioni indotte dall'ambiente si dipanano lungo tutto l'arco della vita e, addirittura, in un certo senso, la precedono.

Infatti, ad avere un'influenza non sono solo variabili che coinvolgono direttamente la persona, collocabili nella fase post partum, ma anche quelle relative alla fase intrauterina e al concepimento.

In questi due ultimi casi, risulta evidente come non solo le esperienze direttamente vissute dalla persona sono in grado di modularne e modificarne i processi neurobiologici-comportamentali-psicologici, ma anche quelle "indirettamente vissute", ossia quelle che coinvolgono i genitori.

La maggior parte delle teorie del panorama psicoanalitico-psicodinamico, come è stato possibile argomentare nella sezione 1.1, non ha potuto prescindere dalla dimensione relazionale come variabile discriminante per un sano sviluppo neuropsicologico.

Una relazione che, evidentemente, va al di là delle classiche modalità comunicative: arriva a coinvolgere uno scambio di tipo neurobiologico-ormonale fino a uno di tipo epigenetico, che va letteralmente al di là della parola come canale comunicativo.

Anzi, sarebbe proprio questa componente di "indicibilità", di "non detto" a essere discriminante.

I vissuti stressogeni esperiti dai genitori possono, durante e dopo il concepimento, essere fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi neurologici-neuropsichiatrici nella prole tramite ripercussioni indirette su di essa: possono non solo essere associati a modificazioni epigenetiche nel DNA dei genitori che viene, poi, duplicato e ricombinato nello zigote, ma anche alterare i livelli ormonali della placenta.

Se è sempre più consolidato lo stretto e inestricabile legame tra individuo e contesto relazionale-sociale, in primis con la madre, in ogni momento che va dal concepimento fino alla perinatalità e oltre, non è mai risultato altrettanto chiaro il "come".

Il come a livello somatico le esperienze di vita, sia direttamente che indirettamente vissute, sia positive che negative, possano ripercuotersi sulla traiettoria di sviluppo individuale.

Già Freud aveva avuto a che fare con questo nodo concettuale: ipotizzando la possibilità di una trasmissione del "non detto" traumatico e che questo si depositasse sotto forma di marchio, non solo in coloro che ne avevano fatto esperienza diretta, ma anche nelle successive generazioni, rimaneva aperta la questione della modalità con la quale ciò potesse manifestarsi.

In *Totem e Tabù* (Freud, 1913/2011) scrive:

In particolare, facciamo sopravvivere per molti millenni il senso di colpa causato da un'azione, e lo facciamo restare operante per generazioni e generazioni che di questa azione non potevano sapere niente. Facciamo proseguire un processo emotivo, quale poteva sorgere in generazioni di figli maltrattati dal padre, in nuove generazioni che proprio l'accantonamento del padre aveva sottratte a simile trattamento. [...] in che misura si può fare affidamento sulla continuità psichica

nell'ambito della successione di generazioni? E di quali mezzi e vie si serve una generazione per trasferire alla successiva le sue condizioni psichiche?

[...] Il problema apparirebbe ancora più difficile se potessimo ammettere che vi sono moti psichici tali da poter essere repressi senza lasciare traccia... Ma moti del genere non esistono. Anche la repressione più violenta è costretta a lasciare spazio a moti sostitutivi deformati e alle reazioni che ne conseguono. Ma allora dobbiamo ammettere che nessuna generazione è in grado di nascondere alla successiva processi psichici piuttosto importanti. (pp.179-180)

Quindi, può accadere che la prima generazione viva esperienze traumatiche, ma riesca a elaborare e mettere in atto una serie di meccanismi difensivi utili ad allontanare/mascherare questi vissuti per tentare di continuare a vivere.

Come suggerisce Freud stesso, però, il dolore, permane nella persona che lo ha vissuto direttamente e se non viene adeguatamente elaborato, rimane silente, ma pur sempre presente e può essere trasmesso alla successiva generazione, come se fosse a tutti gli effetti parte del corredo genetico.

Infatti, i traumi irrisolti della figura primaria d'attaccamento non solo causano in essa alterazioni nell'umore, nella gestione dello stress, nella capacità di regolare i propri scambi relazionali e sintonizzarsi con $\text{\textcircled{a}}$ $\text{\textcircled{b}}$ $\text{\textcircled{c}}$, ma questi, formano un imprinting anche nelle funzioni regolatorie del cervello prematuro di quest'ultima.

Dunque, $\text{\textcircled{a}}$ $\text{\textcircled{b}}$ $\text{\textcircled{c}}$ possono ricevere il fardello delle "condizioni psichiche" (Freud, 1913/2011) della precedente generazione, ossia identificazioni inconscie dei e ai propri caregiver.

Queste non sono dinamiche di esclusiva pertinenza delle scienze dell'attaccamento e delle neuroscienze affettive, ma anche dell'epigenetica.

Le prime due discipline aiutano a capire come i traumi e le esperienze negative vissute da $\text{\textcircled{a}}$ $\text{\textcircled{b}}$ $\text{\textcircled{c}}$ possano alterare tutta una serie di processi neurobiologici-psicologici e comportamentali che, nell'hic et nunc, si ripercuotono nel tipo di relazione con $\text{\textcircled{a}}$ $\text{\textcircled{b}}$ $\text{\textcircled{c}}$ (e.g. la "riattivazione" della memoria implicita relativa ai propri sistemi d'attaccamento e modelli operativi interni vissuti a loro volta).

L'epigenetica, invece, permette di capire come queste precoci esperienze di accudimento, che hanno alle fondamenta nuclei traumatici, per quanto inconsci/inespressi o non elaborati siano, possano avere effetti a lungo termine sulle successive generazioni.

Difatti ad essere trasmesso non è tanto il ricordo in sé dell'esperienza traumatica, quanto il marchio somatico, le deformazioni che quel vissuto ha causato nell'apparato psichico di chi ne ha fatto esperienza diretta: un'alterazione, a questo punto potremmo dire, epigenetica che compromette la

modulazione di specifici processi neurobiologici (potenzialmente) anche nelle successive generazioni.

L'epigenetica, applicata alla psicologia consente di presentarsi come possibile anello di congiunzione, come quel mezzo di cui “si serve una generazione per trasferire alla successiva le sue condizioni psichiche” (Freud, 1913/2011).

La questione qui brevemente presentata e discussa consentirebbe e meriterebbe di aprire numerosi e suggestivi spunti che, però, per l'intento del presente lavoro rischierebbero di rimanere argomentati in modo solo parzialmente esaustivo.

Concludendo, se le modificazioni epigenetiche di origine traumatica sono potenzialmente trasmissibili da una generazione all'altra è opportuno ricordare che sono anche caratterizzate da reversibilità: è questa la differenza sostanziale rispetto alle modificazioni genetiche.

Queste complesse, ma affascinanti dinamiche epigenetiche, che nel panorama psicoanalitico-psicodinamico rimandano a un impastamento tra identificazioni, coazione a ripetere ed elaborazione del trauma, meriterebbero indubbiamente di essere approfondite, soprattutto per quanto riguarda il ruolo che la psicoterapia potrebbe avere all'interno di tale triangolazione.

GFP, g-PD, p-factor e la loro possibile convergenza

Il presente lavoro di tesi ha come suo punto di partenza la recente teorizzazione di un unico fattore generale alla base della psicopatologia: il *p-factor* (Caspi et al., 2014) e la domanda se questo, concettualizzato in termini di rigidità semiotica, potesse essere riscontrato a livello somatico-epigenetico in pazienti con DBP.

In letteratura, però, esistono altri due differenti filoni che indagano i fattori generali della psicopatologia oltre a quello già presentato del *p-factor*: dagli studi di Musek (2007) deriva la teoria del fattore generale di personalità (GFP) e da quelli di Sharp et al. (2015) il fattore generale dei disturbi di personalità (g-PD).

Il ragionamento alla base della teorizzazione di questi altri due fattori generali è lo stesso di quello presentato per il *p-factor*: l'alto tasso di variabilità intradiagnostica e l'alto tasso di comorbidità interdiagnostica (con un tasso di almeno il 50% per i DP, disturbi di personalità) seguendo l'utilizzo di un approccio categoriale come il DSM-5.

Musek (2007) fornì l'ipotesi di partenza per un interesse nel valutare la possibilità di un fattore generale di personalità: egli aveva ottenuto una significativa correlazione tra i cinque domini del FFM (*Five Factor Model*) di una struttura generale di personalità.

Subito dopo il lavoro e la tesi introdotta da Caspi et al. (2014) sul *p-factor*, anche nella ricerca sui disturbi di personalità fu crescente l'interesse nel considerare dei modelli che facessero riferimento a un fattore generale in grado di spiegare sia la comune varianza condivisa tra le diverse diagnosi sia le singole fonti di varianza che possono rappresentare una più specifica forma di psicopatologia.

Infatti, venne poi proposta e validata statisticamente l'ipotesi di un fattore generale dei disturbi di personalità (g-PD) sulla base di misure fornite dal modello dimensionale per i disturbi di personalità nella sezione III del DSM-5*.

Questo è stato interpretato sia come misura del livello di compromissione a livello del sé e interpersonale, in riferimento al criterio A della diagnosi dimensionale per i disturbi di personalità sia, direttamente, come disturbo borderline di personalità (Sharp et al., 2015).

A livello sintomatico, infatti, il g-PD era largamente se non esclusivamente spiegato da quelli del DBP, suggerendo quindi che il fattore generale dei disturbi di personalità sia definito da tale specifico disturbo.

Altra suggestione è quella che possibile interpretazione del g-PD sia che esso rifletta l'organizzazione di personalità borderline (Kernberg, 1984/1987) con livelli di compromissione centrale a livello di rappresentazioni disadattive di sé e degli altri (Wright et al., 2016).

A sostegno di questa tesi, i tratti di personalità associati a elevati livelli di *p-factor*, inteso come predisposizione psicopatologica, sono: bassa coscienziosità (quindi alta impulsività), bassa piacevolezza (evitamento sociale) e alto nevroticismo (iperreattività allo stress).

Un profilo tipicamente associato a difficoltà nella regolazione e controllo di sé, degli altri e del contesto, ossia una personalità tipicamente associata alla dimensione psicopatologica in generale e a quella borderline in particolare (Caspi et al., 2014; Gluschkoff et al., 2021)

Studi che sembrerebbero confermare il fatto che il DPB “comprende i tratti che definiscono l'universo dei DP” (Turkheimer et al., 2008, p. 1617).

Queste sono teorie introdotte recentemente, ma che stanno ricevendo crescente interesse all'interno del panorama scientifico, soprattutto per le implicazioni che comporterebbe a livello diagnostico un tale approccio.

Per il presente lavoro è, inoltre, interessante esporre il fatto che sono sempre maggiori anche gli studi che indagano sulla possibile convergenza di questi tre fattori, studiati sempre indipendentemente l'uno dall'altro.

Primo fra tutti è il lavoro di Oltmanns et al. (2018) in cui viene evidenziata una sostanziale correlazione tra g-PD, *p-factor* e GFP, correlazione che consente di suggerire che, in realtà, sia

* “Moderata o più grave compromissione del funzionamento (del sé e interpersonale) della personalità” (p.883)

probabile o una loro ulteriore convergenza verso un unico fattore o, addirittura, che siano la stessa variabile (McCabe et al., 2022).

Così come anche il lavoro di Smith et al. (2020) sottolinea una rilevante relazione tra *p-factor* ed entrambi gli altri due fattori: gli alti tassi di correlazione portano a suggerire che *p-factor*, g-PD e GFP siano potenzialmente forme alternative l'uno dell'altro.

Per Caspi et al. (2104) un'alternativa ad un'interpretazione specifica del *p-factor*, sembra essere che esso sia un indice generale e aspecifico di compromissione; ipotesi che accomuna tutte e tre i fattori generali presentati: alti livelli di *p-factor* sono fortemente associati con elevati punteggi in una generale compromissione di personalità e con bassi livelli di un fattore che valuta la personalità.

Da quanto emerge, sembra che non solo il *p-factor* sia concettualizzato come predisposizione generale a sviluppare una qualche forma di psicopatologia (Caspi et al., 2014) e che rifletta i “fattori eziologici che sono condivisi dai disturbi mentali” (Lahey et al., 2012) ma anche che g-PD e GFP convergano verso di esso.

Inoltre, se i tre fattori generali sopra descritti risultano non solo tra loro convergenti, ma anche sovrapponibili alle caratteristiche sintomatologiche del DBP, allora possibile suggestione da proseguire è che tutta la psicopatologia condivida una base comune e che questa sia da ricercarsi a livello della dimensione borderline.

Conclusione esaltante se inserita all'interno di un'ottica dinamica.

L'approccio RDoC

Come in parte già anticipato, il progetto *Research Domain Criteria* (RDoC), risale al 2009 su iniziativa del National Institute of Mental Health sulla base delle numerose critiche rivolte ai classici sistemi diagnostici (si veda la sezione 2.3).

Questo ha lo scopo di strutturare un sistema transdiagnostico, multilivello e dimensionale basato su una classificazione dei disturbi mentali non fondata sulla sintomatologia, ma sulla biologia, sulla genetica e sul comportamento osservabile, consentendo una progressiva distinzione dai sistemi diagnostici attualmente più utilizzati, come il DSM-5 (Vilar et al., 2019).

L'iniziativa promossa dal progetto RDoC è quella di “sviluppare, a fini di ricerca, un nuovo modo di classificare i disturbi mentali basato su dimensioni di comportamento osservabili e su misure neurobiologiche” (Cuthbert & Insel, 2013).

Questa prospettiva si basa su tre assunti:

1. Le malattie mentali riguardano il sistema nervoso centrale, ma a differenza delle patologie neurologiche, non presentano lesioni organiche identificabili e sono piuttosto frutto di perturbazioni, più o meno strutturali e transitorie, di reti neurali coinvolte in processi cerebrali di base.
2. Tali disfunzioni dei circuiti cerebrali possono essere identificate con strumenti di neuroimaging, neuromodulazione e neurofisiopatologia.
3. L'integrazione dei dati provenienti dalla genetica e dalle neuroscienze cliniche consentiranno di identificare dei *biomarker* utili nella gestione clinica dei pazienti.

L'intento è quello di rovesciare il processo diagnostico: come punto di partenza della diagnosi non si utilizza più un complesso sintomatologico, ma, partendo dall'individuazione di processi psicobiologici fisiologici si considera la psicopatologia come disfunzione di vario tipo ed entità di questo funzionamento di base; solo in un secondo momento il focus si sposta sulla sintomatologia.

Un tale tipo di approccio riconosce che lo sviluppo della patologia mentale coinvolge numerosi livelli: da quello genetico, neurale, psicologico a quello familiare e sociale. Tutti livelli che interagendo tra di loro influenzano sviluppo, decorso e prognosi dei disturbi mentali (Jiménez et al., 2018).

Se il nascente approccio RDoC, quindi, considera la psicopatologia come una disregolazione a livello funzionale, biologico e/o comportamentale del funzionamento fisiologico del sistema nervoso, allora il presente lavoro può avere il diritto di inserirsi all'interno di questo nascente approccio, un approccio che stravolge la concettualizzazione della patologia mentale considerandola in tutta la sua complessità.

Qual è il ruolo della psicoterapia?

Sempre più evidente è che per comprendere la psicopatologia in tutta la sua complessità è necessaria una prospettiva che includa molteplici livelli di analisi (Kendler, 2012) che vanno dalla dimensione genetica a quella comportamentale, dalla struttura e funzionamento di specifiche aree cerebrali a processi cognitivi ed emotivi. Si tratta di abbracciare un pluralismo epistemologico e di non cedere alla seduzione dei riduzionismi.

Tentazione rispetto alla quale, inizialmente, il panorama psichiatrico-psicologico non è rimasto in disparte: basta pensare al tentativo freudiano di strutturare una psicologia scientifica-neurologica che, però, come argomentato nelle sezioni precedenti, ha dovuto fare i conti con l'irriducibilità della materia psicologica a quella biologica.

Come emerge chiaramente anche dal presente lavoro, è ormai dato condiviso che le origini della psicopatologia siano almeno in parte legate a un'interazione tra genoma e ambiente e che questa si manifesti tramite meccanismi epigenetici.

Ma se il trauma infantile può essere incarnato a livello biologico, come evidenziano gli studi sull'epigenetica, può essere iscritto lasciando una traccia a livello somatico, che tipo di ruolo possono avere gli interventi psicoterapeutici nei confronti di tale impatto molecolare-biologico?

Sempre maggiori sono anche le evidenze che la psicoterapia ha degli effetti in grado di produrre cambiamenti a livello del SNC e che questi si basano principalmente su fattori non specifici legati alla dimensione interpersonale.

L'aspetto relazionale è centrale non solo nel processo terapeutico ma anche a livello evolutivo e psicologico: sono le interazioni primarie e le relazioni che si dipanano nel corso della vita che consentono la progressiva acquisizione di strategie sempre più efficaci per analizzare, interpretare e vivere nel contesto sociale.

Ipotesi proposta è allora quella che, se le esperienze di vita traumatiche negative sono in grado, tramite processi epigenetici, di modificare e modulare processi neurobiologici a lungo termine, fino ad incrementare la probabilità di sviluppare una psicopatologia, allora anche i contesti "positivi" possono avere un ruolo in tale dinamica.

Se i processi epigenetici sono associati a vissuti negativi, allora dovrebbero esserlo anche per esperienze "protettive-riparative" come, per esempio, il contesto relazionale psicoterapeutico.

Nel corso della presente rassegna sistematica, in effetti, sono emersi anche alcuni studi di ricerca in cui viene indagata l'associazione tra pattern di metilazione di specifici geni in pazienti con DBP pre e post percorso psicoterapeutico, nel tentativo di evidenziarne una potenziale associazione.

Infatti, se è noto che i processi epigenetici sono in larga parte modificazioni reversibili (si veda nel dettaglio la sezione 2.2) non è ancora chiaro a seguito di quali stimoli, in che modo questo processo inverso possa avvenire.

Gli articoli di Perroud et al. (2013), Quevedo et al. (2022) e Thomas et al. (2018) consentono un primo passo in avanti verso questa comprensione all'interno di gruppi clinici con disturbo borderline di personalità.

Questi consentono di evidenziare come intraprendere un percorso psicoterapeutico possa essere associato a modificazioni dei profili epigenetici: in tutti e tre gli studi viene riscontrata una riduzione dei livelli di metilazione post trattamento in coloro che rispondevano efficacemente alla DBT (la terapia dialettico-comportamentale sviluppata da Linehan (1993/2021) è quella più nota e utilizzata per questa popolazione clinica).

Il lavoro di Quevedo et al. (2022) suggerisce, infatti, che la psicoterapia possa essere considerata alla pari di un “regolatore ambientale”, come fattore in grado di riequilibrare l’espressione genica, in grado di alterare le funzioni biologiche in modo stabile e a lungo termine.

Come se essa fosse un elemento di discontinuità, un’interruzione non solo dei pattern ripetitivi relativi al contesto sociale esterno ma anche della percezione soggettiva di questo e delle loro ripercussioni a livello dei processi biologici di base, in primis a livello di espressione genica.

La psicoterapia focalizzata sui disturbi di personalità può apportare cambiamenti a livello della metilazione del DNA comportando non solo una riduzione sintomatica, ma anche una riprogrammazione dell’adattamento fenotipico-epigenetico al contesto interpersonale.

I cambiamenti epigenetici emergono, dunque, come possibili meccanismi per trasformare queste nuove informazioni apprese nel contesto relazionale, anche psicoterapeutico, in configurazioni più o meno stabili del sistema neurale e, così, raggiungere una miglior adattabilità fenotipica.

I processi epigenetici possono essere compresi come un modo per codificare biologicamente l’impatto che gli eventi della vita hanno sull’organismo, come un ponte molecolare tra natura e cultura: sono la strada somatica con la quale l’ambiente è, letteralmente, interiorizzato ed è questa stessa strada che può essere percorsa a ritroso in presenza di contesti “altri” come quello psicoterapeutico.

Già Kandel (1998, 1999) aveva dimostrato come le connessioni sinaptiche possano essere potenziate a lungo termine attraverso la regolazione dell’espressione genica legata ai costanti processi di apprendimento ed essendo la psicoterapia una forma di apprendimento dipendente dal contesto, aveva postulato che essa, a livello cerebrale, potesse avere effetti simili tramite cambiamenti neurobiologici sottesi a modificazioni epigenetiche (Gabbard, 2015).

Sebbene esistano numerose evidenze sugli effetti biologici della psicoterapia sono ancora pochi gli studi a oggi condotti che hanno indagato i meccanismi epigenetici che sottostanno a tali cambiamenti. Infine, ulteriore tesi che meriterebbe di essere approfondita, è che le modificazioni epigenetiche potenzialmente promosse dalla psicoterapia possano, a loro volta, essere trasmesse alle successive generazioni (Jiménez et al., 2018).

La prole, infatti, non eredita solo i geni dai genitori, ma anche una codifica del loro ambiente: dato che ci sono sia evidenze della trasmissione transgenerazionale dei pattern epigenetici a seguito di esperienze traumatiche (Yehuda et al., 2016), sia evidenze che intraprendere un percorso psicoterapeutico è associato a modificazioni epigenetiche è possibile ipotizzare che anche quelle seguenti a un percorso psicoterapeutico possano potenzialmente passare alla prole (Jiménez et al., 2018).

Ancora, però, l'esplorazione dei meccanismi epigenetici che potrebbero sottendere al cambiamento seguente a un percorso psicoterapico è un'area di ricerca ai suoi arbori: molti limiti dovrebbero essere superati, primo tra tutti la durata del percorso psicoterapeutico considerato (che non supera le 12 settimane), tempo che potrebbe essere insufficiente per evidenziare cambiamenti duraturi.

Sebbene i dati disponibili siano ancora esigui, la strada che sembra aprirsi va verso la direzione di considerare i livelli di metilazione epigenetica come una sorta di *biomarker* non solo della gravità sintomatologica (Thomas et al., 2018), ma anche del successo di trattamento (Knoblich et al., 2018; Mehlum, 2021; Yehuda et al., 2013).

Le esperienze traumatiche precoci, dunque, lasciano tracce epigenetiche a livello di geni coinvolti in processi neurobiologici fondamentali e sono legate alla probabilità di sviluppo di una qualche psicopatologia in età adulta (si veda la precedente trattazione relativa al DPB). Modificazioni che, però, sembrano poter essere alterate da “contesti riparativi” come quello psicoterapeutico e, almeno sul piano teorico, a loro volta trasmesse alle successive generazioni (Jiménez et al., 2018).

Limiti

Interpretare i dati così ricavati deve avere a premessa i limiti di questo lavoro, nella consapevolezza che non hanno pretesa di esaustività, ma di presentare delle possibili aperture verso l'associazione tra la dimensione epigenetica e psicopatologica all'interno di una precisa cornice teorica-epistemologica. A tal proposito credo sia doveroso specificare che le criticità di questo lavoro, sebbene sia stato curato e ricercato il maggior livello possibile di rigore, riguardano numerose caratteristiche intrinseche degli articoli di ricerca disponibili in merito allo specifico argomento della presente rassegna sistematica. Tra gli elementi critici vengono inclusi: l'esiguità del materiale disponibile; l'eterogeneità dei campioni clinici e di controllo; l'utilizzo di diverse tecniche di estrazione-amplificazione del DNA e di misurazione dei livelli di metilazione; l'impossibilità, per la natura stessa degli studi, di stabilire nessi di tipo causale tra le variabili considerate.

Fin dalla sezione in cui vengono esplicitati i criteri del processo di selezione e inclusione degli articoli è evidente come l'indagine dell'associazione tra disturbi di personalità e modificazioni epigenetiche sia un argomento di recente interesse (il primo articolo qui selezionato e incluso, infatti, risale al 2011) con conseguente inevitabile esiguità di materiale complessivamente disponibile.

Oltre che alle caratteristiche quantitative degli articoli scientifici considerati è doveroso indicare come limitante anche l'eterogeneità degli stessi, soprattutto in riferimento alle caratteristiche dei campioni clinici e di controllo, ma anche in merito alle tecniche biologiche utilizzate non solo per l'estrazione

e amplificazione dei campioni di DNA, ma anche per la seguente tecnica di misurazione dei livelli di metilazione degli stessi (come riportato nella Tabella 2). Campioni di DNA che, tra l'altro, in tutti gli articoli vengono estratti a livello periferico (ematico e/o salivare), ma questo è un aspetto ormai noto per la ricerca epigenetica in ambito psicologico.

Altresì, è necessario ricordare ed esplicitare che gli studi presentati consentono di evidenziare nessi di tipo correlazionale tra le variabili considerate: nessuno degli articoli inclusi prevede un disegno di ricerca che consenta di valutare nessi causali tra pattern di metilazione, vissuti infantili traumatici e gravità sintomatologica.

Inoltre, gli stessi parametri di ricerca e criteri di inclusione utilizzati possono presentarsi come potenziale limite di questo lavoro.

È evidente che la presente rassegna non ha pretese di esaustività di un argomento fortemente complesso e che si insinua all'interno dell'intreccio tra discipline diverse e anche tra approcci diversi all'interno della stessa disciplina.

Questo spera di essere solo un punto d'inizio, un contributo per un ulteriore slancio e rilancio di una relativamente nuova, ma indubbiamente promettente prospettiva sulla psicopatologia: una visione epigenetica che, a differenza di quella deterministica fornita dalla genetica, apra alla speranza della possibilità di cambiamento.

RIFERIMENTI

- Achenbach, T. M. (1966). The classification of children's psychiatric symptoms: A factor-analytic study. *Psychological Monographs: General and Applied*, 80(7), 1–37. doi:10.1037/h0093906
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. (5th ed.). Raffaello Cortina Editore.
- Arranz, M.J., Gallego-Fabrega, C., Martín-Blanco, A. et al. (2021). A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder. *Translational Psychiatry* 11(5), 1-10, <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01139-z>
- Barnes, N. M., & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8), 1083–1152. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00010-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00010-6)
- Barsalou L. W. (1999). Perceptual symbol systems. *The Behavioral and brain sciences*, 22(4), 577–660. <https://doi.org/10.1017/s0140525x99002149>
- Barsalou, L. W., Simmons, W. K., Barbey, A. K., & Wilson, C. D. (2003). Grounding conceptual knowledge in modality-specific systems. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(2), 84–91. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)00029-3](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)00029-3)
- Bateman, A., & Fonagy, P. (2004). *Psychotherapy for borderline personality disorder: Mentalization-based treatment*. Oxford University Press
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science*, 11(6), 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Battle, C. L., Shea, M. T., Johnson, D. M., Yen, S., Zlotnick, C., Zanarini, M. C., Sanislow, C. A., Skodol, A. E., Gunderson, J. G., Grilo, C. M., McGlashan, T. H., & Morey, L. C. (2004). Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Journal of personality disorders*, 18(2), 193–211. <https://doi.org/10.1521/pedi.18.2.193.32777>
- Beach, S. R., Brody, G. H., Lei, M. K., Gibbons, F. X., Gerrard, M., Simons, R. L., Cutrona, C. E., & Philibert, R. A. (2013). Impact of child sex abuse on adult psychopathology: a genetically and epigenetically informed investigation. *Journal of family psychology*, 27(1), 3–11. <https://doi.org/10.1037/a0031459>
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*, 60, 355–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>

- Bion, W. R. (2009). *Apprendere dall'esperienza*. Armando Editore. (Originale pubblicato nel 1962).
- Bottaccioli, F., (2014). *Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia. Le due facce della Rivoluzione in corso nelle scienze della vita*. Edra.
- Bozzatello, P., Rocca, P., Baldassarri, L., Bosia, M., & Bellino, S. (2021). The Role of Trauma in Early Onset Borderline Personality Disorder: A Biopsychosocial Perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.721361>
- Bromberg, P. M. (2003). Something wicked this way comes. Trauma, dissociation, and conflict: The space where psychoanalysis, cognitive science, and neuroscience overlap. *Psychoanalytic Psychology*, 20(3), 558–574. <https://doi.org/10.1037/0736-9735.20.3.558>
- Carrasco, G. A., & Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 235–272. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01285-8](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01285-8)
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., Meier, M. H., Ramrakha, S., Shalev, I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2014). The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clinical Psychological Science*, 2(2), 119–137. <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2018). All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *The American journal of psychiatry*, 175(9), 831–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121383>
- Chuang, J. C., & Jones, P. A. (2007). Epigenetics and microRNAs. *Pediatric research*, 61(5 Pt 2), 24R–29R. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180457684>
- Cierpka, M., Strack, M., Benninghoven, D., Staats, H., Dahlbender, R., Pokorny, D., Frevert, G., Blaser, G., Kächele, H., Geyer, M., Körner, A., & Albani, C. (1998). Stereotypical relationship patterns and psychopathology. *Psychotherapy and psychosomatics*, 67(4-5), 241–248. <https://doi.org/10.1159/000012286>
- Clarkin, J. F., & Lenzenweger, M. F. (Eds.). (2006). *I disturbi di personalità. Le principali teorie* (2nd ed.). Raffaello Cortina Editore.

- Collins, A., Barnicot, K., & Sen, P. (2020). A Systematic Review and Meta-Analysis of Personality Disorder Prevalence and Patient Outcomes in Emergency Departments. *Journal of Personality Disorders*, 34(3), 324–347. https://doi.org/10.1521/pedi_2018_32_400
- Cook, A., Spinazzola, J., Ford, J., Lanktree, C., Blaustein, M., Cloitre, M., DeRosa, R., Hubbard, R., Kagan, R., Liataud, J., Mallah, K., Olafson, E., & van der Kolk, B., (2005). Complex Trauma in Children and Adolescents. *Psychiatric Annals*, 35(5), 390-398. <https://doi.org/10.3928/00485713-20050501-05>
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, 11, 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Dammann, G., Teschler, S., Haag, T., Altmüller, F., Tuzcek, F., & Dammann, R. H. (2011). Increased DNA methylation of neuropsychiatric genes occurs in borderline personality disorder. *Epigenetics*, 6(12), 1454–1462. <https://doi.org/10.4161/epi.6.12.18363>
- de Aquino Ferreira, L. F., Queiroz Pereira, F. H., Neri Benevides, A. M. L., & Aguiar Melo, M. C. (2018). Borderline personality disorder and sexual abuse: A systematic review. *Psychiatry research*, 262, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.043>
- De Luca Picione, R. (2021). Models of semiotic borders in psychology and their implications: From rigidity of separation to topological dynamics of connectivity. *Theory & Psychology*, 31(5), 729–745. <https://doi.org/10.1177/0959354320947184>
- Depue, R. A., & Fu, Y. (2012). Modeling borderline personality disorder based on the neurobehavioral foundation of major personality traits. *Psychodynamic psychiatry*, 40(1), 131–180. <https://doi.org/10.1521/pdps.2012.40.1.131>
- Dwivedi Y. (2014). Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*, 16(1), 43–61. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.1/ydwivedi>
- Feil, R., & Fraga, M. F. (2012). Epigenetics and the environment: Emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(2), 97–109. <https://doi.org/10.1038/nrg3142>
- Feldman R. (2020). What is resilience: an affiliative neuroscience approach. *World psychiatry*, 19(2), 132–150. <https://doi.org/10.1002/wps.20729>
- Ferenczi, S. (2002). Confusione di lingue tra adulti e bambini. In Carloni G. (Ed.), *Opere. 1927-1933. Vol. 4* (pp. 91-100). Raffaello Cortina Editore. (Originale pubblicato nel 1933).

- Flasbeck, V., & Brüne, M. (2021). Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder. *PLoS ONE*, 16(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248514>
- Fonagy, P., Gergely, G., Jurist, E. L., & Target, M. (2005). *Regolazione affettiva, mentalizzazione e sviluppo del se*. (R. Williams, trad.) Raffaello Cortina Editore. (Opera originale pubblicata nel 2002).
- Freud, S. (2008). *Lettere a Wilhelm Fliess. 1887-1904*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicata nel 1896).
- Freud, S. (2011). *Cinque conferenze sulla psicoanalisi, L'Io e l'Es, Compendio Di psicoanalisi*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1909).
- Freud, S. (2011). *Totem E tabù*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1913).
- Freud, S. (2012). *Al di là del principio di piacere*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1914).
- Freud, S. (2012). *Inibizione, sintomo e angoscia*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1925).
- Freud, S. (2013). *Pulsioni e loro destini*. In *Metapsicologia*. Bollati Boringhieri (Originale pubblicato nel 1915).
- Freud, S. (2014). *La teoria psicoanalitica. Raccolta di scritti 1911-1938*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1920).
- Frieling, H., Römer, K. D., Scholz, S., Mittelbach, F., Wilhelm, J., De Zwaan, M., Jacoby, G. E., Kornhuber, J., Hillemacher, T., & Bleich, S. (2010). Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *The International journal of eating disorders*, 43(7), 577–583. <https://doi.org/10.1002/eat.20745>
- Fuchs, T. (2009). Embodied cognitive neuroscience and its consequences for psychiatry. *Poiesis & Praxis*, 6(3–4), 219–233. <https://doi.org/10.1007/s10202-008-0068-9>
- Gabbard, G. O. (2015). *Psichiatria psicodinamica* (5th ed.). Raffaello Cortina Editore.
- Gallagher, S. (2005). *How the body shapes the mind*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/0199271941.001.0001>.
- Gallese V., Fadiga L., Fogassi L., Rizzolatti G. (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119, 593 – 609. doi: 10.1093/brain/119.2.593.
- Gallese, V., Lakoff, G. (2005). The Brain's concepts: the role of the sensory-motor system in conceptual knowledge. *Cognitive Neuropsychology*, 22(3), 455–479. doi: 10.1080/02643290442000310

- Gershman, A., Sauria, M. E. G., Guitart, X., Vollger, M. R., Hook, P. W., Hoyt, S. J., Jain, M., Shumate, A., Razaghi, R., Koren, S., Altemose, N., Caldas, G. V., Logsdon, G. A., Rhie, A., Eichler, E. E., Schatz, M. C., O'Neill, R. J., Phillippy, A. M., Miga, K. H., & Timp, W. (2022). Epigenetic patterns in a complete human genome. *Science*, 376(6588), eabj5089. <https://doi.org/10.1126/science.abj5089>
- Gladish, N., Merrill, S. M., & Kobor, M. S. (2022). Childhood Trauma and Epigenetics: State of the Science and Future. *Current Environmental Health Reports*, 9(4), 661–672. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00381-5>
- Glenberg, A. M., & Kaschak, M. P. (2002). Grounding language in action. *Psychonomic bulletin & review*, 9(3), 558–565. <https://doi.org/10.3758/bf03196313>
- Glenberg, A. M. (2010). Embodiment as a unifying perspective for psychology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 1(4), 586–596. <https://doi.org/10.1002/wcs.55>
- Gluschkoff, K., Jokela, M., & Rosenström, T. (2021). General psychopathology factor and borderline personality disorder: Evidence for substantial overlap from two nationally representative surveys of U.S. adults. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 12(1), 86–92. <https://doi.org/10.1037/per0000405>
- Groleau, P., Joobar, R., Israel, M., Zeramdini, N., DeGuzman, R., & Steiger, H. (2014). Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: Associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *Journal of Psychiatric Research*, 48(1), 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.003>
- Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental neurology*, 233(1), 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
- Hochberg, Z., Feil, R., Constancia, M., Fraga, M., Junien, C., Carel, J. C., Boileau, P., Le Bouc, Y., Deal, C. L., Lillycrop, K., Scharfmann, R., Sheppard, A., Skinner, M., Szyf, M., Waterland, R. A., Waxman, D. J., Whitelaw, E., Ong, K., & Albertsson-Wikland, K. (2011). Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocrine reviews*, 32(2), 159–224. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0039>
- Howie, H., Rijal, C. M., & Ressler, K. J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), 417–428. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>

- Insel, T. (2013, 29 Aprile). *Transforming diagnosis*. NIMH. <https://psychrights.org/2013/130429NIMHTransformingDiagnosis.htm>
- Jiang, S., Postovit, L., Cattaneo, A., Binder, E. B., & Aitchison, K. J. (2019). Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated With Childhood Trauma. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 808. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00808>
- Jiménez, J. P., Botto, A., Herrera, L., Leighton, C., Rossi, J. L., Quevedo, Y., Silva, J. R., Martínez, F., Assar, R., Salazar, L. A., Ortiz, M., Ríos, U., Barros, P., Jaramillo, K., & Luyten, P. (2018). Psychotherapy and genetic neuroscience: An emerging dialog. *Frontiers in Genetics*, 9:n257, 1-19. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00257>
- Jung, C. G. (1999). Psicogenesi della schizofrenia. In Aurigemma L. (Ed.) *Opere, Vol. 3: Psicogenesi delle malattie mentali*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1939).
- Kandel, E. R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 155(4), 457–469. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.4.457>
- Kandel E. R. (1999). Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *The American Journal of Psychiatry*, 156(4), 505–524. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.505>
- Kaschak, M.P., Madden, C. J., Therriault, D.J., Yaxley, R. H., Aveyard, M., Blanchard, A. A., Zwaan R. A. (2005). Perception of motion affects language processing. *Cognition*, 94(3), 79–89. doi: 10.1016/j.cognition.2004.06.005.
- Kashdan, T. B. & Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical Psychological Review*, 30, 865–878. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.03.001>
- Kendler, K. (2012). Levels of explanation in psychiatric and substance use disorders: implications for the development of an etiologically based nosology. *Molecular Psychiatry*, 17, 11–21. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.70>
- Kernberg, O. F. (1967). Borderline personality organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 15(3), 641-685. <https://doi.org/10.1177/000306516701500309>
- Kernberg, O. F. (1980). *Teoria della relazione oggettuale e clinica psicoanalitica*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1976).
- Kernberg, O. F. (1985). *Mondo interno e realtà esterna*. Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1980).
- Kernberg, O. F. (1987). *Disturbi gravi di personalità*. (S. Stefani, Trans). Bollati Boringhieri. (Originale pubblicato nel 1984).

- Kernberg, O. F., & Caligor, E. (2005). A psychoanalytic theory of personality disorders. In M. F. Lenzenweger & J. F. Clarkin (Eds.), *Major theories of personality disorders* (2nd ed., pp. 114–156). The Guilford Press.
- Kim, T. Y., Kim, S. J., Chung, H. G., Choi, J. H., Kim, S. H., & Kang, J. I. (2017). Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *135*(2), 170–179. <https://doi.org/10.1111/acps.12675>
- Klein, M. (1946). *Note su alcuni meccanismi schizoidi*. In *Scritti 1921-1958*. (2006). Bollati Boringhieri.
- Knoblich, N., Gundel, F., Brückmann, C., Becker-Sadzio, J., Frischholz, C., & Nieratschker, V. (2018). DNA methylation of APBA3 and MCF2 in borderline personality disorder: Potential biomarkers for response to psychotherapy. *European neuropsychopharmacology*, *28*(2), 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.010>
- Krueger, R. F. (1999). The structure of common mental disorders. *Archives of general psychiatry*, *56*(10), 921-926. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.921>
- Krueger, R. F., & Markon, K. E. (2006a). Reinterpreting Comorbidity: A Model-Based Approach to Understanding and Classifying Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, *2*(1), 111–133. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095213
- Kohut, H. (1976). *Narcisismo e analisi del sé*. Bollati Boringhieri.
- Kotov, R., Chang, S. W., Fochtmann, L. J., Mojtabai, R., Carlson, G. A., Sedler, M. J., & Bromet, E. J. (2011). Schizophrenia in the internalizing-externalizing framework: A third dimension? *Schizophrenia Bulletin*, *37*(6), 1168–1178. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq024>
- Kular, L., & Kular, S. (2018). Epigenetics applied to psychiatry: clinical opportunities and future challenges. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *72*(4), 195-211. <https://doi.org/10.1111/pcn.12634>
- Lacan, J. (1983). *Il seminario. Libro XX. Ancora 1972-1973*. Einaudi Editore.
- Lahey, B. B., Applegate, B., Hakes, J. K., Zald, D. H., Hariri, A. R., & Rathouz, P. J. (2012). Is there a general factor of prevalent psychopathology during adulthood? *Journal of abnormal psychology*, *121*(4), 971–977. <https://doi.org/10.1037/a0028355>
- Lahey, B. B., Krueger, R. F., Rathouz, P. J., Waldman, I. D., & Zald, D. H. (2017). A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychological Bulletin*, *143*(2), 142–186. <https://doi.org/10.1037/bul0000069>
- Lakoff, G., & Johnson, M. (1999). *Philosophy in the Flesh: The Embodied Mind and its Challenge to Western Thought*. Basic Books.

- Linehan, M. (2021). *Trattamento cognitivo-comportamentale del disturbo borderline. Il modello DBT*. Raffaello Cortina Editore. (Originale pubblicato nel 1993).
- Lingiardi, V. & McWilliams, N. (Eds.). (2020). *Manuale diagnostico psicodinamico. PDM-2*. (2nd ed.). Raffaello Cortina Editore.
- Liu, C., Jiao, C., Wang, K., & Yuan, N. (2018). DNA Methylation and Psychiatric Disorders. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 157, 175–232. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.01.006>
- Lutz, P. E., Almeida, D., Fiori, L. M., & Turecki, G. (2015). Childhood maltreatment and stress-related psychopathology: the epigenetic memory hypothesis. *Current pharmaceutical design*, 21(11), 1413–1417. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150105124928>
- Mahler, M. S. et al. (1975). *La nascita psicologica del bambino*. Bollati Boringhieri.
- Mainali, P., Rai, T., & Rutkofsky, I. H. (2020). From Child Abuse to Developing Borderline Personality Disorder Into Adulthood: Exploring the Neuromorphological and Epigenetic Pathway. *Cureus*, 12(7), e9474. <https://doi.org/10.7759/cureus.9474>
- Mangini, E. (2001). *Lezioni sul pensiero freudiano e sue iniziali diramazioni*. LED Edizioni Universitarie.
- Mangini, E. (2003). *Lezioni sul pensiero post-freudiano. Maestri, idee, suggestioni e fermenti della psicoanalisi del Novecento*. LED Edizioni Universitarie.
- Martín-Blanco, A., Ferrer, M., Soler, J., Salazar, J., Vega, D., Andi3n, O., Sanchez-Mora, C., Arranz, M. J., Ribases, M., Feliu-Soler, A., P3rez, V., & Pascual, J. C. (2014). Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 57, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.011>
- Masterson, J. F., & Rinsley, D. B. (1975). The borderline syndrome: The role of the mother in the genesis and psychic structure of the borderline personality. *The International Journal of Psychoanalysis*, 56(2), 163–177.
- Matsuoka, Y., Nishi, D., Noguchi, H., Kim, Y., & Hashimoto, K. (2013). Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 68(1), 44–50. <https://doi.org/10.1159/000350950>
- McCabe, G. A., Oltmanns, J. R., & Widiger, T. A. (2022). The General Factors of Personality Disorder, Psychopathology, and Personality. *Journal of personality disorders*, 36(2), 129–156. https://doi.org/10.1521/pedi_2021_35_530

- McDonald S. (2019). Understanding the genetics and epigenetics of bulimia nervosa/bulimia spectrum disorder and comorbid borderline personality disorder (BN/BSD-BPD): a systematic review. *Eating and weight disorder*, 24(5), 799–814. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00688-7>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- Meaney M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual review of neuroscience*, 24, 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>
- Meares, R. (2012). *A dissociation model of borderline personality disorder*. Norton.
- Mehlum L. (2021). Mechanisms of change in dialectical behaviour therapy for people with borderline personality disorder. *Current opinion in psychology*, 37, 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.08.017>
- Montag, C., & Reuter, M. (2014). Disentangling the molecular genetic basis of personality: From monoamines to neuropeptides. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 43, 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.04.006>
- Morris, L. & Mansell, W. (2018) A systematic review of the relationship between rigidity/flexibility and transdiagnostic cognitive and behavioral processes that maintain psychopathology. *Journal of Experimental Psychopathology*, 9(3). <https://doi.org/10.1177/2043808718779431>
- Musek, J. (2007). A general factor of personality: Evidence for the big one in the five-factor model. *Journal of Research in Personality*, 41(6), 1213-1233. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2007.02.003>
- Neumann, A., Pappa, I., Lahey, B. B., Verhulst, F. C., Medina-Gomez, C., Jaddoe, V. W., Bakermans-Kranenburg, M. J., Moffitt, T. E., van IJzendoorn, M. H., & Tiemeier, H. (2016). Single Nucleotide Polymorphism Heritability of a General Psychopathology Factor in Children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(12), 1038–1045.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.09.498>
- Neves, I., Dinis-Oliveira, R. J., & Magalhães, T. (2019). Epigenomic mediation after adverse childhood experiences: a systematic review and meta-analysis. *Forensic sciences research*, 6(2), 103–114. <https://doi.org/10.1080/20961790.2019.1641954>

- Newton-Howes, G., Cunningham, R., & Atkinson, J. (2021). Personality disorder prevalence and correlates in a whole of nation dataset. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 56(4), 679–685. <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01876-y>
- Nöthling, J., Malan-Müller, S., Abrahams, N., Hemmings, S. M. J., & Seedat, S. (2020). Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 21(7), 493–512. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1583369>
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>
- Oltmanns, J. R., Smith, G. T., Oltmanns, T. F., & Widiger, T. A. (2018). General Factors of Psychopathology, Personality, and Personality Disorder: Across Domain Comparisons. *Clinical psychological science*, 6(4), 581–589. <https://doi.org/10.1177/2167702617750150>
- Page, M. J., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, c., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 71, 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pagliardini, A. (2016). Trauma: dalla dialettica al significante. In F. Leoni, & R. Panattoni (Eds.), *Transfert, amore, trauma. - (Le parole della psicoanalisi)* (pp. 143-157). Orthotes Editrice. <http://digital.casalini.it/4212019>
- Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Leza, J. C., & Fañanás, L. (2015). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 520-535. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.016>
- Palmieri A, Palvarini V, Mangini E, Schimmenti A. (2018). Transfert e controtransfert somatico: rassegna critica e integrazione con la prospettiva. neuroscientifica. *Rivista di Psichiatria*, 53(6), 281-289. doi :10.1708/3084.30761
- Parade, S. H., Huffhines, L., Daniels, T. E., Stroud, L. R., Nugent, N. R., & Tyrka, A. R. (2021). A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: Candidate gene and epigenome-wide approaches. *Translational Psychiatry*, 11(134), 1-33. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01207-y>

- Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olié, E., Salzmann, A., Nicastro, R., Guillaume, S., Mouthon, D., Stouder, C., Dieben, K., Huguelet, P., Courtet, P., & Malafosse, A. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1(12), 1–9. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.60>
- Perroud, N., Salzmann, A., Prada, P., Nicastro, R., Hoepli, M.-E., Furrer, S., Ardu, S., Krejci, I., Karege, F., & Malafosse, A. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*, 3(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.140>
- Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., Adouan, W., Bavamian, S., Prada, P., Nicastro, R., Hasler, R., Nallet, A., Piguet, C., Paoloni-Giacobino, A., Aubry, J.-M., & Dayer, A. (2016). Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depression and Anxiety*, 33(1), 45–55. <https://doi.org/10.1002/da.22406>
- Prados, J., Stenz, L., Courtet, P., Prada, P., Nicastro, R., Adouan, W., Guillaume, S., Olié, E., Aubry, J.-M., Dayer, A., & Perroud, N. (2015). Borderline personality disorder and childhood maltreatment: A genome-wide methylation analysis. *Genes, Brain and Behavior*, 14(2), 177–188. <https://doi.org/10.1111/gbb.12197>
- Pulvermüller F., Fadiga L. (2010). Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 351-360. doi: 10.1038/nrn2811
- Quevedo, Y., Booij, L., Herrera, L., Hernández, C., & Jiménez, J. P. (2022). Potential epigenetic mechanisms in psychotherapy: a pilot study on DNA methylation and mentalization change in borderline personality disorder. *Frontiers in human neuroscience*, 16, 955005. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.955005>
- Racalbuto, A. (1994). *Tra il fare e il dire*. Raffaello Cortina Editore.
- Radtke, K. M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A., & Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational psychiatry*, 1(7). <https://doi.org/10.1038/tp.2011.21>
- Radtke, K. M., Schauer, M., Gunter, H. M., Ruf-Leuschner, M., Sill, J., Meyer, A., & Elbert, T. (2015). Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Translational Psychiatry*, 5(5), 1–7. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.63>

- Sabunciyan, S., Aryee, M. J., Irizarry, R. A., Rongione, M., Webster, M. J., Kaufman, W. E., Murakami, P., Lessard, A., Yolken, R. H., Feinberg, A. P., Potash, J. B., & GenRED Consortium (2012). Genome-wide DNA methylation scan in major depressive disorder. *PloS one*, 7(4), e34451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034451>
- Sato, F., Tsuchiya, S., Meltzer, S. J., & Shimizu, K. (2011). MicroRNAs and epigenetics. *The FEBS journal*, 278(10), 1598–1609. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08089.x>
- Schimmenti, A., & Caretti, V. (2016). Linking the overwhelming with the unbearable: Developmental trauma, dissociation, and the disconnected self. *Psychoanalytic Psychology*, 33(1), 106–128. <https://doi.org/10.1037/a0038019>
- Schmideberg, M. (1959). The borderline patient. In S. Arieti (A cura di) *American Handbook of Psychiatry*. (pp. 398-416). Basic Books.
- Semelaigne, R. (1894). *Les grands aliénistes français*. G. Steinheil.
- Sharp, T., & Barnes, N. M. (2020). Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
- Sharp, C., Wright, A. G., Fowler, J. C., Frueh, B. C., Allen, J. G., Oldham, J., & Clark, L. A. (2015). The structure of personality pathology: Both general ('g') and specific ('s') factors? *Journal of abnormal psychology*, 124(2), 387–398. <https://doi.org/10.1037/abn0000033>
- Siever, L. J., & Weinstein, L. N. (2009). The neurobiology of personality disorders: implications for psychoanalysis. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 57(2), 361–398. <https://doi.org/10.1177/0003065109333502>
- Slavich, G. M., & Cole, S. W. (2013). The Emerging Field of Human Social Genomics. *Clinical psychological science*.1(3), 331–348. <https://doi.org/10.1177/2167702613478594>
- Smalheiser, N. R., Lugli, G., Zhang, H., Rizavi, H., Cook, E. H., & Dwivedi, Y. (2014). Expression of microRNAs and other small RNAs in prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and depressed subjects. *PloS one*, 9(1), e86469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086469>
- Smith, G. T., Atkinson, E. A., Davis, H. A., Riley, E. N., & Oltmanns, J. R. (2020). The General Factor of Psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 16, 75–98. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-071119-115848>
- Steiger, H., Labonté, B., Groleau, P., Turecki, G., & Israel, M. (2013). Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *International Journal of Eating Disorders*, 46(3), 246–255. <https://doi.org/10.1002/eat.22113>

- Svrakic, D. M., Lecic-Tosevski, D., & Divac-Jovanovic, M. (2008). DSM axis II: Personality disorders or adaptation disorders? *Current Opinion in Psychiatry*, 22(1), 111-117. <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e32831a4763>
- Svrakic, D. M., & Cloninger, R. C., (2010). Epigenetic perspective on behavior development, personality, and personality disorders. *Psychiatria Danubina*, 22(2), 153-166.
- Szyf, M., McGowan, P., & Meaney, M. J. (2008). The social environment and the epigenome. *Environmental and molecular mutagenesis*, 49(1), 46–60. <https://doi.org/10.1002/em.20357>
- Terminio, N. (2013). Recensione a Alex Pagliardini, Jacques Lacan e il trauma del linguaggio (introd. di Rocco Ronchi). *Vite dai Filosofi. Filosofia e autobiografia*, 11(1), 473-478. http://www.losguardo.net/public/archivio/num11/articoli/2013_11_Filosofia_e_Autobiografia.pdf.
- Terminio, N. (2023, 16 Maggio). *Declinazioni del trauma (2023) Di Laura Porta – Recensione*. State of Mind. <https://www.stateofmind.it/2023/05/declinazioni-trauma-recensione/>
- Teschler, S., Bartkuhn, M., Künzel, N., Schmidt, C., Kiehl, S., Dammann, G., & Dammann, R. (2013). Aberrant Methylation of Gene Associated CpG Sites Occurs in Borderline Personality Disorder. *PLoS One*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084180>
- Teschler, S., Gotthardt, J., Dammann, G., & Reinhard Dammann. (2016). Aberrant DNA Methylation of rDNA and PRIMA1 in Borderline Personality Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), 67. <https://doi.org/10.3390/ijms17010067>
- Thaler, L., Gauvin, L., Joober, R., Groleau, P., de Guzman, R., Ambalavanan, A., Israel, M., Wilson, S., & Steiger, H. (2014). Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.010>
- Thomas, M., Knoblich, N., Wallisch, A., Glowacz, K., Becker-Sadzio, J., Gundel, F., Brückmann, C., & Nieratschker, V. (2018). Increased BDNF methylation in saliva, but not blood, of patients with borderline personality disorder. *Clinical Epigenetics*, 10(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0544-6>
- Thompson, A., & R. Lummis, S. (2006). 5-HT3 Receptors. *Current Pharmaceutical Design*, 12(28), 3615–3630. doi:10.2174/138161206778522029
- Thumfart, K. M., Jawaid, A., Bright, K., Flachsmann, M., & Mansuy, I. M. (2022). Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 1049–1066. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.042>

- Tronick, E., & Beeghly, M. (2011). Infants' meaning-making and the development of mental health problems. *American Psychologist*, 66(2), 107–119. <https://doi.org/10.1037/a0021631>
- Turecki, G., & Meaney, M. J. (2016). Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, 79(2), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022>
- Turkheimer, E., Ford, D. C., & Oltmanns, T. F. (2008). Regional Analysis of Self-Reported Personality Disorder Criteria. *Journal of Personality*, 76(6), 1587–1622. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2008.00532.x>
- Van den Bergh, B. R., Van Calster, B., Smits, T., Van Huffel, S., & Lagae, L. (2008). Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 536–545. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301450>
- Varela, F. J., Thompson, E., & Rosch, E. (2017). *The embodied mind: Cognitive science and human experience*. Mit Press. (Originale pubblicato nel 1991).
- Venuleo, C., Salvatore, G., Andrisano Ruggieri, R., Marinaci, T., Cozzolino, M., & Salvatore, S. (2020). Steps towards a unified theory of psychopathology: The Phase Space of Meaning model. *Clinical Neuropsychiatry*, 17(4), 236–252. <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20200405>
- Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., Alonso, J., Serrano-Blanco, A., & Forero, C. G. (2019). Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 12(3), 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>
- Watkeys, O. J., Kremerskothen, K., Quidé, Y., Fullerton, J. M., & Green, M. J. (2018). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 95, 85–122. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.017>
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>
- Wilson, A., Pitt, B., & Li, S. (2002). Complex roles of CpG in liposomal delivery of DNA and oligonucleotides. *Bioscience reports*, 22(2), 309–322. <https://doi.org/10.1023/a:1020146924504>

- Wilson, N., Robb, E., Gajwani, R., & Minnis, H. (2021). Nature and nurture? A review of the literature on childhood maltreatment and genetic factors in the pathogenesis of borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 137, 131–146. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.025>
- Wright, A. G., Hopwood, C. J., Skodol, A. E., & Morey, L. C. (2016). Longitudinal validation of general and specific structural features of personality pathology. *Journal of abnormal psychology*, 125(8), 1120–1134. <https://doi.org/10.1037/abn0000165>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2016). Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biological psychiatry*, 80(5), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A. L., Koch, E., Flory, J. D., Buxbaum, J. D., Meaney, M. J., & Bierer, L. M. (2013). Epigenetic Biomarkers as Predictors and Correlates of Symptom Improvement Following Psychotherapy in Combat Veterans with PTSD. *Frontiers in psychiatry*, 4:118, 1-14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Lehrner, A., Desarnaud, F., Bader, H. N., Makotkine, I., Flory, J. D., Bierer, L. M., & Meaney, M. J. (2014). Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *The American journal of psychiatry*, 171(8), 872–880. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121571>
- Zhao, J., Goldberg, J., Bremner, J. D., & Vaccarino, V. (2013). Association between promoter methylation of serotonin transporter gene and depressive symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 75(6), 523-529. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3182924cf4>
- Zheleznyakova, G. Y., Cao, H., & Schiöth, H. B. (2016). BDNF DNA methylation changes as a biomarker of psychiatric disorders: literature review and open access database analysis. *Behavioral and brain functions*, 12(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0101-4>