

## **Molecole del silenzio: Effetti della Meditazione sull'Espressione Genica e sull'Epigenetica**

Sabrina Venditti<sup>1\*</sup>, Loredana Verdona<sup>2</sup>, Anna Reale<sup>3</sup>, Valerio Vetriani<sup>1</sup>, Micaela Caserta<sup>2</sup> and Michele Zampieri<sup>3</sup>

1 Department of Biology and Biotechnology "Charles Darwin", Sapienza University, Rome, Italy,

2 Institute of Molecular Biology and Pathology, National Council of Research (CNR), Rome, Italy, 3 Department of Experimental Medicine, Sapienza University, Rome, Italy

Molti studi hanno dimostrato un legame epigenetico tra stimoli ambientali e risposte fisiologiche e cognitive. I meccanismi epigenetici rappresentano un modo per regolare l'attività genica in tempo reale senza modificare la sequenza del DNA, permettendo così al genoma di adattare le sue funzioni al cambiamento dei contesti ambientali.

Fattori come lo stile di vita, il comportamento e la pratica di attività meditative statiche e di movimento sono stati dimostrati essere mezzi importanti per l'arricchimento ambientale. Tali pratiche, che includono la meditazione mentale, il Vipassana, lo Yoga, il Tai Chi e il Quadrato Motor Training, hanno un impatto positivo sul benessere e tutte sollecitano uno stato di silenzio interiore. Il silenzio interiore può quindi essere considerato un potente strumento per contrastare gli effetti negativi della sovrabbondanza di rumore ambientale, grazie al suo potere di alleviare i sintomi legati allo stress. Poiché i risultati positivi si basano su attività fisiologiche e biochimiche, recentemente si sono iniziati a studiare i meccanismi molecolari ed epigenetici influenzati da pratiche diverse. In questa sede passiamo in rassegna alcune delle scoperte che potrebbero consentirci di scoprire i meccanismi attraverso i quali specifiche pratiche influenzano il benessere.

### **L'epigenetica**

Secondo la più recente definizione data da Cavalli e Heard (2019), l'epigenetica si riferisce allo "studio di molecole e meccanismi che perpetuano stati alternativi di attività genica nel contesto della stessa sequenza di DNA" (Cavalli e Heard, 2019, p. 489). Una particolare modifica epigenetica del DNA viene chiamata **metilazione**. L'attività dei genomi è profondamente influenzata da fattori ambientali e di stile di vita che si interfacciano con le informazioni genetiche. I meccanismi epigenetici non modificano la sequenza del DNA, ma generano stati strutturali diversi e intercambiabili che influenzano l'attività genica.

Molte pratiche di consapevolezza sono state a lungo suggerite per promuovere il benessere, poiché producono uno stato di rilassamento corporeo e di silenzio interiore, cioè uno stato di quiete mentale ed emozionale caratterizzato dall'assenza di pensieri ricorrenti, immagini e fluttuazioni emotive (Ben-Soussan et al., 2019). **L'attenzione all'interiorità contrasta quindi gli effetti negativi del crescente rumore ambientale**, segnalato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (2011). Di conseguenza, nelle società occidentali sono state introdotte una grande varietà di pratiche di consapevolezza che derivano dalle tradizioni orientali, in seguito alla richiesta impellente di aumentare l'autoconsapevolezza, migliorare la salute e la qualità della vita quotidiana. Queste pratiche includono una vasta gamma di meditazioni, sia statiche (ad esempio, la mindfulness, la Vipassana, l'attenzione al respiro) che in movimento (Yoga, Tai Chi e Quadrato Motor Training), che condividono l'obiettivo comune di raggiungere uno stato di silenzio della mente, con ripercussioni positive sulla regolazione emotiva e sulla salute. L'evidenza della loro efficacia sta crescendo e le pratiche mente-corpo stanno emergendo sempre più come complementari agli interventi terapeutici più convenzionali. Infatti, una notevole quantità di letteratura suggerisce che le attività mente-corpo possono alleviare i sintomi dipendenti dallo stress di varie malattie, tra cui disturbi psicologici (ad esempio, disturbi dell'umore e dell'ansia),

malattie infiammatorie, invecchiamento e cancro (Abbott e Lavretsky, 2013; Bower et al., 2015; Chételat et al., 2018).

Le osservazioni di cui sopra sollevano l'intrigante idea che **pratiche di consapevolezza influenzino il corpo attraverso l'epigenetica**. Tuttavia, allo stato attuale, a causa della relativa novità di questo campo, manca ancora una visione unificante dei percorsi molecolari alla base dei benefici veicolati dalla meditazione e una correlazione diretta tra il silenzio interiore e le specifiche firme epigenetiche.

### **Epigenetica, stress e l'importanza delle pratiche di consapevolezza**

Negli ultimi 15 anni, **molti studi hanno correlato le alterazioni epigenetiche con condizioni di stress** fisiologico e psicologico (Szyf, 2012; Provençal et al., 2013; Turecki and Meaney, 2016). Profili alterati di metilazione del DNA nell'intero genoma sono stati trovati in campioni di tessuto cerebrale associati a esperienze di avversità perinatale e in diverse condizioni come il disturbo da stress post-traumatico (PTSD; Roth et al., 2011; Roth and Sweatt, 2011) e alterazione delle cure parentali (Weaver et al., 2004; Naumova et al., 2012) in modelli animali, e in disturbi dell'umore nell'uomo (McGowan e Kato, 2008).

Una **caratteristica chiave dell'informazione epigenetica è la sua potenziale reversibilità**. Ad esempio, gli interventi volti a migliorare le condizioni di vita e il comportamento (come l'educazione, l'esercizio fisico, la dieta, il sonno) sono stati associati a cambiamenti nei profili di metilazione del DNA (Naumova et al., 2012; Quach et al., 2017).

**Negli esseri umani, oltre agli effetti benefici di uno stile di vita appropriato come sopra riportato, la salute mentale ed emotiva può essere migliorata dall'esperienza del silenzio interiore**, che induce uno stato di equanimità e porta ad una migliore attenzione e un maggiore rilassamento. A questo scopo, molti tipi di tecniche di meditazione che aiutano a raggiungere la consapevolezza e la riflessività si sono dimostrate molto efficaci. È quindi di grande importanza indagare se queste pratiche possono riprodurre nell'uomo gli effetti epigenetici generati dall'arricchimento ambientale osservati negli animali.

### **Effetti molecolari ed epigenetici delle meditazioni in movimento**

Lo Yoga può migliorare l'attenzione, l'autocontrollo e la consapevolezza aiutando a raggiungere il silenzio interiore attraverso il movimento. Diversi studi hanno affrontato gli effetti fisiologici di queste pratiche a livello molecolare. **Lo yoga ha dimostrato di migliorare lo stato redox del corpo riducendo i livelli di ROS, che causano l'infiammazione e l'invecchiamento accelerato** (Dada et al., 2015; Mohammad et al., 2019). Inoltre, lo yoga può aiutare a far fronte a condizioni di stress, come dimostrato dalla riduzione del cortisolo sierico (Tolahunase et al., 2017).

Questi risultati suggeriscono che lo Yoga può contrastare i processi neurodegenerativi scatenati da vari tipi di stress, riducendo l'invecchiamento cellulare e preservando la neuroplasticità del cervello.

### **Quadrato Motor Training**

Trattiamo qui del Quadrato Motor Training (QMT) come un caso separato per una sua caratteristica, per quanto ne sappiamo, unica, ovvero **la prerogativa di inibizione della risposta**

**secondo per secondo.** Il QMT è una *meditazione in movimento* specificamente strutturata, sviluppata con lo scopo di **bilanciare le tre componenti fondamentali dell'essere umano - corpo, cognizione ed emozione** (Dotan Ben-Soussan et al., 2013; Paoletti et al., 2017). Il QMT consiste in una serie di istruzioni orali registrate che guidano l'individuo a muoversi all'interno degli angoli di un quadrato di 50 cm disegnato sul pavimento, rendendo possibili 12 movimenti. **È stato dimostrato che il QMT aumenta l'attenzione, la capacità di riflessione e la creatività**, e questi risultati sono stati correlati con l'aumento della neuroplasticità, come descritto di seguito (Dotan Ben-Soussan et al., 2013; Ben-Soussan et al., 2014). La riflessività è la capacità di esercitare l'introspezione in modo consapevole e richiede la sospensione del pensiero abituale, l'attenzione interiore e la ricettività verso l'esperienza (Depraz et al., 2000). Ogni passo compiuto nel quadrato è seguito da un tempo di attesa della successiva istruzione registrata, che obbliga il soggetto a sospendere la tendenza al movimento abituale (inibizione della risposta); pertanto, la pratica richiede e rafforza uno stato di attenzione sostenuta e divisa tra l'elaborazione cognitiva e la risposta motoria, per prendere la direzione corretta ad ogni passo. Durante il periodo di attesa silenziosa tra due movimenti, questo tipo unico di attenzione la qualità della consapevolezza nell'esperienza del movimento stesso.

Gli studi elettrofisiologici e di risonanza magnetica hanno dimostrato che il QMT può migliorare la riflessività e la creatività stimolando i processi di neuroplasticità che portano ad una maggiore connettività inter- ed intra-emisferica (Dotan Ben-Soussan et al., 2013; Ben-Soussan et al., 2014, 2015a; Lasaponara et al., 2017; Piervincenzi et al., 2017). Studi successivi hanno suggerito un collegamento tra i processi di neuroplasticità guidati dal QMT e i cambiamenti nei livelli salivari di proBDNF e proNGF, i due fattori neurotrofici principali responsabili della neuroplasticità cerebrale (Ben-Soussan et al., 2015b; Venditti et al., 2015; Caserta et al., 2019).

È concepibile che questi cambiamenti rappresentino il collegamento tra i risultati cognitivi e psicologici e la neuroplasticità crescente grazie alla pratica del QMT. Ulteriori studi sono ora in corso per rispondere alla domanda se questi cambiamenti riflettono l'espressione differenziale e/o le variazioni della metilazione del DNA dei geni corrispondenti.

### **Meditazione statica**

Esistono molteplici approcci alla meditazione, tra cui la Meditazione Trascendentale (TM), la meditazione Zen, Vipassana, la meditazione buddista, e altri. Nonostante questa varietà, condividono l'obiettivo comune di raggiungere la consapevolezza, uno stato di consapevolezza non giudicante dell'esperienza reale, possibilmente raggiunto attraverso uno stato di silenzio interiore. Essi influenzano i livelli di diversi metaboliti e biomarcatori come ormoni e neurotrasmettitori, così come i fattori immunitari e neuroendocrini influenzati dallo stress e rilevanti per lo sviluppo e la progressione di diverse patologie ad esso associate (Daube e Jakobsche, 2015; Robert-McComb et al., 2015; Twal et al., 2016).

### **Conclusioni e prospettive**

Crescenti prove suggeriscono che i cambiamenti epigenetici siano un meccanismo chiave attraverso il quale un ambiente stressante agisce sul genoma, causando cambiamenti stabili nell'espressione genica e nel comportamento che possono mediare le risposte disadattative. All'altro estremo, la pratica volontaria della meditazione può essere considerata una forma di arricchimento ambientale, una stimolazione esterna positiva equivalente. Quindi, sembra fondamentale capire se la meditazione possa suscitare eventi epigenetici in grado di prevenire le malattie e promuovere la salute. Esempi rilevanti di deregolazione epigenetica legati allo stress sono i geni coinvolti nella segnalazione dei glucocorticoidi, nella segnalazione serotoninergica e

nelle neurotrofine. Sorprendentemente, le pratiche di meditazione sembrano agire sugli stessi target genici e promuovere le funzioni endocrine, neuronali e comportamentali. Questo suggerisce che il raggiungimento di uno stato di silenzio interiore attraverso la pratica della meditazione può prevenire o invertire gli effetti negativi di un ambiente stressante (vedi Tabella 1).

**TABLE 1** | Side-by-side summary of the effects of different meditations.

	Moving meditations				Sitting meditations		Multiple meditation protocols
	Yoga	Tai Chi	Qigong	QMT	TM/SK/KK Pranayama	Mindfulness	MBSR
Epigenetics	↓ DNAm at CpGs of TNF gene CS, Blood  Harkess et al., 2016	Slower age-related DNAm at CpGs. CS Saliva  Ren et al., 2012	N/A	N/A	N/A	↓ DNAm at CpGs ≠ DMR L, CS PBMCs Lymphocytes Chaix et al., 2017, 2020; Garcia-Campayo et al., 2018	↓HDAC 2,3, 9 ↑DNA met at FKBP5 gene L, CS PBMCs Kaliman et al., 2014; Bishop et al., 2018
Differential gene expression (Pathways affected)	Inflammation pathways L PBMCs Qu et al., 2013; Bower et al., 2014	Inflammation pathways, antiviral response L PBMCs Irwin et al., 2014, 2015; Kinney et al., 2019	↑Immunity, ↓Cell metabolism, delayed cell death, CS PBMCs Li et al., 2005	N/A	Oxidative stress, cell death, aging, cell cycle, immune response L, CS Blood Sharma et al., 2008; Kumar and Balkrishna, 2009; Black et al., 2013	N/A	Inflammation pathways, metabolism, oxidative stress, DNA damage L, CS Creswell et al., 2012; Ho et al., 2016
Biomolecules	↓ROS levels ↓Cortisol ↓Inflammation markers  CS Blood Reviewed in: Dada et al., 2015; Mohammad et al., 2019	↓Inflammatory cytokines ↓Cortisol  L Saliva Campo et al., 2015	↓ACTH ↓Cortisol ↑Endorphins  CS, L Plasma Ryu et al., 1996; Lee et al., 2004	N/A	↓Cortisol ↑DHEA ↑Serotonin ↑Melatonin ↓Epinephrine ↓Norepinephrine L, CS Various fluids Reviewed in: Daube and Jakobsche, 2015 Kasala et al., 2014	Markers of inflammation, Markers of stress, Cytokines	Markers of inflammation, Markers of stress, Cytokines  L, CS Various fluids Reviewed in Black and Slavich, 2016
Neurotrophins	↑BDNF  L Serum Naveen et al., 2013, 2016; Cahn et al., 2017; Tolahunase et al., 2017	N/A	N/A	↑BDNF (3 mo.) ↓NGF (1 mo.) ↑NGF (3 mo.) L Saliva Ben-Soussan et al., 2015; Venditti et al., 2015; Caserta et al., 2019	↑BDNF ↑NGF CS, L Saliva, Serum Pan et al., 2006 (SK/KK) Balasubramanian et al., 2015 (Pranayama)	N/A	↑BDNF  CS Serum Dada et al., 2018; Gagrani et al., 2018

MBSR, Mindfulness-based stress reduction; QMT, Quadrato Motor Training; TM, Transcendental Meditation; SK, Sudarshan Kriya; KK, Kirtan Kriya; L, Longitudinal; CS, Cross-sectional; DMR, Differentially methylated regions; HDAC, Histone deacetylase; PBMC, Peripheral blood mononuclear cell; ROS, Reactive oxygen species.