



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**  
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente  
Scienze Biologiche



# **Molecole del silenzio: gli effetti della meditazione sull'espressione genica e sull'epigenetica**

Molecules of silence: effects of meditation on gene expression and epigenetic

Candidata:  
Camilla Marinelli



Docente Referente:  
Prof. La Teana Anna

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



# Epigenetica

## Cos'è?

Meccanismi di espressione genica alternativa che mantengono la sequenza DNA inalterata.

**METILAZIONE DEL DNA**  
Meccanismo di silenziamento genico:  
DNMT 5-metilcitosina dei dinucleotidi CpG.

## RIMODELLAMENTO DELLA CROMATINA

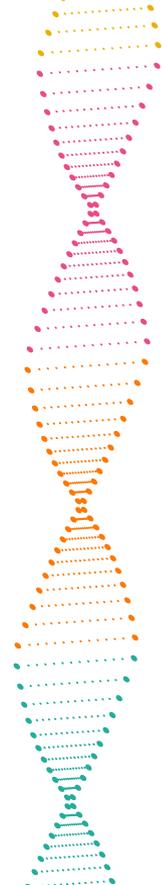
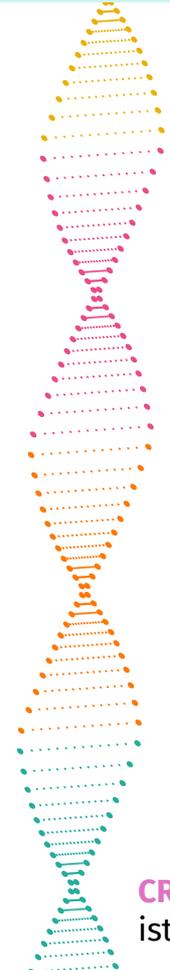
Complessi di rimodellamento dei nucleosomi

Modificatori della cromatina (N-term degli istoni):  
- acetilazione \ deacetilazione  
- metilazione \ demetilazione  
- fosforilazione

## INTERFERENZA DELL'RNA

Meccanismo post-trascrizionale che coinvolge piccoli RNA non codificanti (miRNA e siRNA) in grado di silenziare la trascrizione e l'espressione genica.

**CROMATINA APERTA:** trascrizionalmente attiva, istoni acetilati, demetilati, isole CpG demetilate





# Introduzione

## ● Mindful practices

Attività orientali (Yoga, Thai Chi, sitting meditation) per il raggiungimento di uno stato di inner silence → benefici sullo stato emotivo e sulla salute

## ● Obiettivo

Studi prospettici focalizzati sulla ricerca di cambiamenti epigenetici e molecolari associati a queste attività



## YMBLI

Asanas, Pranayama,  
Dhanya

Analisi dei biomarker coinvolti nell'invecchiamento cellulare (8OH2D, ROS, attività della telomerasi) e marker metabotropici (cortisolo, endorfine, BDNF, IL-6) prima e dopo le 12 settimane.

## RISULTATI

- 8OH2D ↓
- ROS ↓
- Cortisolo e IL6 ↓
- Attività telomerasi ↑
- Endorfina e BDNF ↑
- BMI ↓

## CONCLUSIONI

Lo studio non ha previsto controlli, ma si può comunque confermare un riscontro statisticamente significativo a dimostrazione che YMBLI sia in grado di promuovere salute mentale, fisica e ridurre la velocità di invecchiamento cellulare.



TABLE 3. Change in outcomes in apparently healthy sedentary subjects participating in a Yoga and Meditation based lifestyle intervention (n = 94).

Characteristics	Baseline	12 wks	Change from baseline to 12 wks (diff. 95% C.I.)	Effect size <sup>a</sup>	p value
<b>Primary endpoints: cardinal biomarkers of cellular aging</b>					
<i>Oxidative stress</i>					
ROS (IU/min/10 <sup>6</sup> neutrophils)	1215.069 ± 88	1020.81 ± 79	-194.3 (164, 224.5)	0.7	<0.000
TAC (mmol Trolox equiv/L)	5.94 ± 1.52	7.4 ± 2.1	+1.46 (-1.8, -0.40)	0.4	<0.001
<i>DNA damage</i>					
8OH2dG (pg/ml)	1026.23 ± 630	790.98 ± 400	-235.3 (72.73, 972.8)	0.22	<0.01
<i>Telomere attrition</i>					
Telomerase activity (IU/cell)	1.89 ± 1.42	2.94 ± 2.2	+1.05 (-1.68, -0.40)	0.3	<0.001
Telomere length (IU/cell)	2.36 ± 1.6	2.44 ± 1.4	+0.08 (-0.61, 0.65)	0.02	0.009
<b>Secondary endpoints: biomarkers associated with cellular aging</b>					
Cortisol (ng/ml)	118.83 ± 30.50	96.32 ± 34.6	-22.51 (7.6, 37.42)	0.3	<0.01
Interleukin (IL6) (pg/ml)	3.16 ± 2.42	1.94 ± 2.5	-1.22 (0.47, 1.97)	0.3	<0.001
β-Endorphins (ng/ml)	6.2 ± 3.5	8.2 ± 4.2	+2.1 (-3.22, -0.77)	0.3	<0.001
BDNF (ng/ml)	19.7 ± 6.75	37.1 ± 5.6	+17.4 (-18.48, -15.32)	0.7	<0.000
Sirtuin (ng/ml)	26.69 ± 10.42	40.64 ± 11.6	+13.95 (-23.41, -4.49)	0.5	<0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.30 ± 3.40	23.64 ± 3.55	-2.66 (0.56, 3.12)	0.4	<0.01

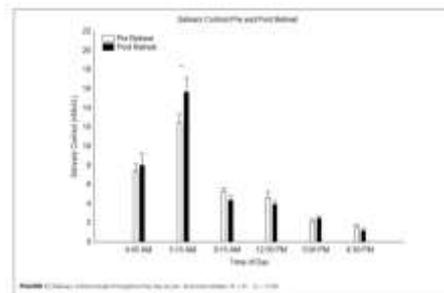
<sup>a</sup>Effect size was calculated by dividing change by standard deviation at baseline of the specific outcomes and interpreted using Cohen's d (small effect: 0.2 to 0.5, medium effect: 0.5, and large effect: 0.8).

# YOGA mediation and mind-body health



↑ **BDNF**

- Plasticità cerebrale
  - Inversamente correlato a depressione, depersonalizzazione
  - Agisce sul recettore TrkB
- Lo yoga ha probabilmente influito sull'aumento del tono vagale, attivazione del sn parasimpatico con aumento di BDNF



↑ **CAR**

- Aumento del picco mattutino
- Miglioramento del sonno
- Resilienza maggiore allo stress



↑ **IL10** ↓ **IL12**

- IL10 prodotta da TH1 ed è antiinfiammatoria
- IL12 proinfiammatoria prodotta da TH2
- Incremento anomalo di altre citochine infiammatorie

TABLE 2 | Psychometrics pre- and post-rest.

N = 34	Pre mean (SD)	Post mean (SD)	t	df	p
BSI-18 Total	10.5 (11.1)	4.12 (6.00)	4.95	33	<0.0001
BSI-Depression	3.09 (4.39)	1.26 (1.96)	2.94	33	<0.01
BSI-Anxiety	3.75 (4.30)	1.21 (2.07)	4.22	33	<0.0001
BSI-Somatic	3.67 (3.62)	1.66 (2.83)	4.66	33	<0.0001
Freiburg mindfulness	39.6 (7.65)	44.5 (7.07)	-4.42	33	<0.0001
Telegen absorption	86.6 (29.4)	91.3 (28.0)	-0.88	33	0.4

TABLE 3 | Biomarkers pre- and post-rest.

	Pre Mean (SD)		Post Mean (SD)		t	df	p
	Raw	Ln	Raw	Ln			
BM (µg/m <sup>2</sup> )	22.1 (3.7)		21.2 (3.1)		4.37	36	<0.0001
BDNF (pg/ml)	2513 (1484)	7.55 (0.54)	7039 (3274)	8.44 (1.12)	-4.03	31	<0.001
IFN-γ (pg/ml)	0.85 (0.56)	-0.32 (0.68)	1.11 (0.62)	-0.06 (0.25)	-2.62	31	<0.05
TH1 (pg/ml)	3.99 (1.00)	1.35 (0.70)	4.09 (0.89)	1.5 (0.2)	-6.37	30	<0.000001
L-1β (pg/ml)	0.28 (0.12)	-1.37 (0.47)	0.35 (0.23)	-1.19 (0.48)	-2.39	31	<0.05
L-6 (pg/ml)	0.79 (0.59)	-0.41 (0.59)	1.18 (0.79)	-0.01 (0.61)	-5.13	30	<0.0001
L-8 (pg/ml)	0.11 (0.05)	1.1 (0.28)	0.62 (0.93)	1.25 (0.26)	-3.30	30	<0.01
L-10 (pg/ml)	0.46 (0.57)	0.98 (0.72)	4.25 (5.70)	1.07 (0.73)	-4.65	29	<0.0001
L-12 (pg/ml)	12.05 (41.8)	0.36 (1.5)	12.05 (42.8)	0.23 (1.4)	-2.36	31	<0.05

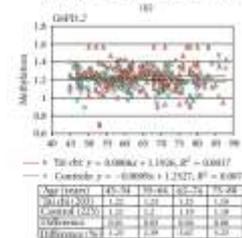
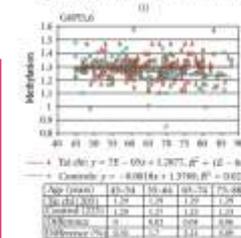
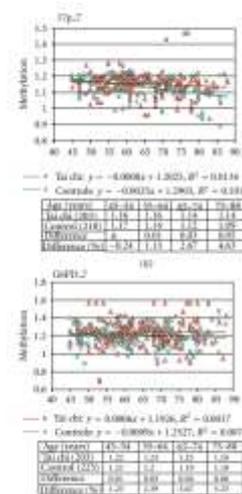
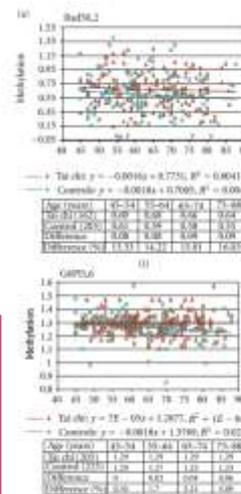
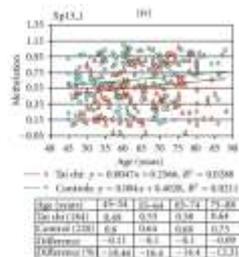
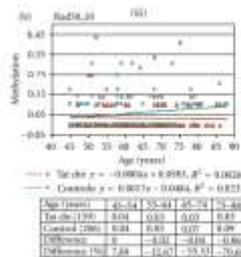


# Epigenetic changes in response to Thai Chi practice

## Risultati

### Obiettivo, materiali e metodi

Analisi comparativa dei profili di metilazione di 60 CpG di 7 loci di 6 diversi cromosomi tra praticanti di thai chi (almeno 3 anni) e non praticanti, al fine di valutare non solo il verificarsi di tali cambiamenti ma soprattutto comprendere i loro possibili benefici.



### THAI CHI

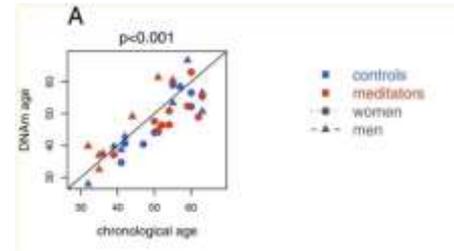
Disciplina olistica, meditazione in movimento che mira al raggiungimento della salute e del benessere, e a cui si pensa siano associati cambiamenti epigenetici.



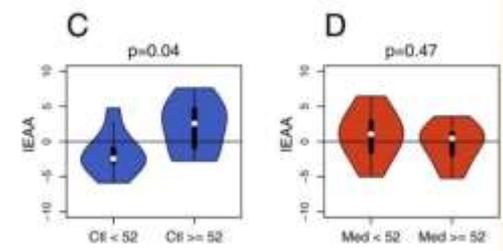
### Discussione

Il tasso minore di decremento della metilazione evidenziato da questo studio, ha portato ad affermare come il Thai Chi sia in grado di proteggere le cellule dal decadimento delle funzioni epigenetiche.

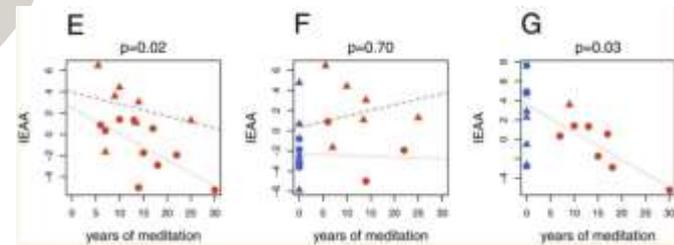
## Risultati e discussione



### In che modo l'invecchiamento influenza IEAA



### Correlazione tra IEAA e anni di meditazione



## Materiali e metodi

Analisi di campioni di sangue per identificare pattern di metilazione.  
Indagine statistica per stimare IEAA

## Obiettivo

Verificare se meditatori professionisti mostrino un tasso di invecchiamento minore rispetto a un gruppo di controllo.

## Metilazione DNA

- Marcatore dell'età biologica
- 353 siti CpG
- Correlato all'età cronologica



# Effects of multiple-meditation protocol: mindfulness-based stress reduction



## SLC6A4

- trasportatore della serotonina
- Metilazione comporta un decremento nella sua espressione



## FKBP5

codifica per una proteina regolatrice del recettore dei glucocorticoidi. Attivata dall'interazione tra i glucocorticoidi con elementi di regolazione intronica dei glucocorticoidi (GREs)



## OBIETTIVO



Analisi dello stato di metilazione di geni SLC6A4 e FKBP5, prime e dopo 9 settimane di MBSR, scelto come trattamento per PTSD su un gruppo di veterani (Vietnam)



## Analisi della metilazione

- 42 siti CpG nel promotore di SLC6A4
- 7 CpG nella regione 7 dell'introne FKBP5

## Risultati, discussione e conclusioni

PTSD checklist dei sintomi prima e dopo le 9 settimane

Responder

Non responder

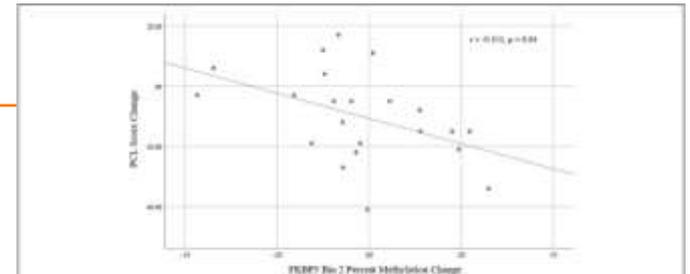
### SLC6A4

Nessuna differenza osservata.  
Basso numero di trasportatori di ser nei globuli bianchi.

Demetilazione = aumento della trascrizione del gene dello stress

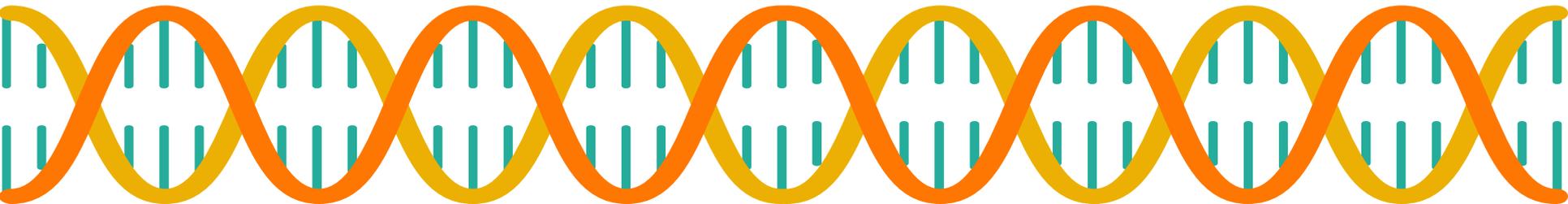
### FKBP5

- variazione dei pattern di metilazione post trattamento (3/7 siti)
- Incremento nei responder, decremento nei non responder
- Correlazione tra questi cambiamenti e quelli relativi al punteggio delle checklist



## Conclusioni generali e prospettive future

Dagli studi appena citati, dai risultati ottenuti è possibile evidenziare come la meditazione, in particolare il raggiungimento di uno stato di silenzio interiore, possa prevenire, rallentare o invertire gli effetti negativi associati allo stress. Tuttavia, si tratta di un campo di ricerca relativamente nuovo e per tale motivo queste evidenze non sono ancora sufficienti per dimostrare la relazione di causa-effetto tra la meditazione e cambiamenti epigenetici e molecolari. Sono, pertanto, necessari più studi focalizzati su cambiamenti epigenetici per comprendere al meglio i meccanismi con i quali la meditazione agisce al fine di introdurre queste tecniche come validi approcci non farmacologici per la cura di malattie da stress e disturbi psicologici.



# BIBLIOGRAFIA

Venditti S, Verdone L, Reale A, Vetriani V, Caserta M, Zampieri M. Molecules of Silence: Effects of Meditation on Gene Expression and Epigenetics. *Front Psychol.* 2020 Aug 11;11:1767. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01767. PMID: 32849047; PMCID: PMC7431950.

Tolahunase M, Sagar R, Dada R. Impact of Yoga and Meditation on Cellular Aging in Apparently Healthy Individuals: A Prospective, Open-Label Single-Arm Exploratory Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7928981. doi: 10.1155/2017/7928981. Epub 2017 Jan 16. Erratum in: *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2784153. PMID: 28191278; PMCID: PMC5278216.

Cahn BR, Goodman MS, Peterson CT, Maturi R, Mills PJ. Yoga, Meditation and Mind-Body Health: Increased BDNF, Cortisol Awakening Response, and Altered Inflammatory Marker Expression after a 3-Month Yoga and Meditation Retreat [published correction appears in *Front Hum Neurosci.* 2022 Apr 08;16:868021]. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:315. Published 2017 Jun 26. doi:10.3389/fnhum.2017.00315



Ren H, Collins V, Clarke SJ, Han JS, Lam P, Clay F, Williamson LM, Andy Choo KH. Epigenetic changes in response to tai chi practice: a pilot investigation of DNA methylation marks. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:841810. doi: 10.1155/2012/841810. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22719790; PMCID: PMC3375016.

Chaix R, Alvarez-López MJ, Fagny M, Lemee L, Regnault B, Davidson RJ, Lutz A, Kaliman P. Epigenetic clock analysis in long-term meditators. *Psychoneuroendocrinology.* 2017 Nov;85:210-214. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.08.016. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28889075; PMCID: PMC5863232.

Bishop JR, Lee AM, Mills LJ, Thuras PD, Eum S, Clancy D, Erbes CR, Polusny MA, Lamberty GJ, Lim KO. Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry.* 2018 Sep 18;9:418. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00418. Erratum in: *Front Psychiatry.* 2021 Mar 04;12:642245. PMID: 30279666; PMCID: PMC6153325.

# GRAZIE

