



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI GUGLIELMO MARCONI
DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

*“SUONO E SILENZIO POSSONO FAR DIVENTARE
UN’ALTRA PERSONA?
PRIME EVIDENZE IN CAMPO EPIGENETICO”*

Relatore:
Chiar.^{ma} Prof.ssa Raffaella Franceschini

Candidata:
Laura Toniutti
Matr. N° 0031117

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

Questo lavoro è dedicato agli idealisti e ai sognatori, a tutti coloro che si dedicano con passione, per passione e con compassione a ciò in cui credono, non per interesse, ma per costruire e lasciare a chi verrà un mondo almeno un po' migliore.

Ringraziamenti

Vorrei innanzitutto ringraziare la Prof.ssa Raffaella Franceschini, che con estrema disponibilità mi ha supportata in questo lavoro, mostrandosi aperta alle mie proposte e fornendomi preziosi spunti e suggerimenti, con quel positivo spirito critico che favorisce il dialogo ed il miglioramento.

Un grazie particolare al mio compagno Fabio, senza di lui questo percorso di studi non avrebbe avuto inizio e con lui ho condiviso i tanti argomenti trattati, che hanno fatto nascere confronti e nuove idee, facendoci crescere assieme.

Grazie a mia madre, che ha dovuto pazientare le tante volte in cui le ho detto “*non adesso, devo studiare*”, perché il tempo e l’impegno dedicati a qualcosa ne sottraggono inevitabilmente ad altre.

Grazie al mio collega Luciano, per la passione con cui si dedica alla professione e che ha cercato di trasmettermi. Con lo sguardo rivolto al benessere del prossimo, perché il lavoro nel pubblico impiego è anche e forse soprattutto un servizio offerto alla collettività, mi ha insegnato ad ascoltare il “*Paesaggio sonoro*”.

Grazie a Stefano per la sua discrezione e per le tante volte in cui mi ha ascoltata.

Grazie a Caterina, per le tante chiacchierate e le passeggiate, sempre troppo brevi, e soprattutto per la fiducia che mi ha dimostrato.

Grazie ad Anna, Andrea, Luca e a tutti coloro con cui ho condiviso e condiviso un comune cammino.

Le esperienze di “suono e silenzio” che ho vissuto mi hanno fatta effettivamente diventare un’*altra persona*”.

Sommario

<i>Introduzione</i>	1
Capitolo 1 - Evoluzione ed epigenetica	4
<i>L'inizio del percorso: studi sull'evoluzione</i>	5
<i>L'evoluzione del concetto di genetica</i>	9
<i>Studi sul genoma</i>	11
<i>Epigenetica</i>	14
<i>Le origini del concetto</i>	15
<i>Due visioni alternative</i>	16
<i>Stato dell'arte</i>	17
<i>Epigenetica: aspetti transgenerazionali</i>	20
<i>Possibili implicazioni</i>	21
<i>Aspetti biologici</i>	23
La regolazione genica	23
Meccanismi epigenetici ad oggi noti	25
Metilazione del DNA	25
Modifica degli istoni	27
MicroRNA (miRNA)	28
Capitolo 2 – Epigenetica e suono	29
<i>La percezione sonora: dalle basi anatomiche alla fisiologia dell'udito</i>	33
<i>Il Paesaggio sonoro</i>	44

<i>Rumore</i>	47
<i>Aspetti epigenetici dell'esposizione al rumore – un campo agli esordi</i>	49
Rumore e ipoacusie	59
<i>Musica e benessere</i>	61
<i>Spunti per il futuro: il “Silenzio” come spazio di benessere</i>	69
Capitolo 3 – Epigenetica e meditazione	73
<i>La meditazione: origini e diffusione in occidente</i>	74
<i>Aspetti neurofisiologici</i>	77
<i>Pratiche meditative e correlati epigenetici</i>	79
Effetti epigenetici della meditazione statica	81
Effetti epigenetici della meditazione in movimento	84
Chigong	85
Yoga	85
Tai Chi	87
<i>Meditazione sonora</i>	89
Conclusioni	90
Bibliografia	97

Introduzione

"*Un suono può farti diventare un'altra persona*", è da queste parole di Albert Mayr (1943-2024), musicologo bolzanino recentemente scomparso, dalle mie esperienze personali e professionali, e dal concetto di epigenetica trattato nel corso di Biologia Applicata, che nasce l'idea di questo elaborato.

La capacità trasformativa del suono di cui parla ed ha fatto esperienza diretta Mayr, può avere un impatto sulla sfera genetica dell'individuo, comportando delle modificazioni a livello epigenetico? Questo è l'interrogativo iniziale dal quale sono partita, ed al quale ho cercato di dare risposta.

Le modificazioni nell'espressione genica costituiscono una forma di adattamento dell'individuo all'ambiente in cui si trova immerso, che è un sistema complesso che coinvolge la sfera fisica, emotiva, relazionale, sociale. In tali aspetti ho intravisto un possibile ponte di collegamento con il "*Paesaggio Sonoro*", ossia l'insieme delle sonorità che caratterizzano un luogo e che costituiscono parte integrante della sua identità culturale. Questo concetto racchiude in sé l'elemento percettivo, intimamente legato alla soggettività del singolo individuo, alla sua emotività, al contesto temporale e spaziale in cui l'esperienza sonora viene esperita. Mayr ha inoltre sperimentato come l'ambiente acustico sia in grado di influenzare il nostro stato d'animo.

A questi aspetti è legato anche il discrimine tra suono e rumore, tra ciò che avvertiamo come gradito, che ci dona sensazioni positive, di serenità e benessere e ciò che invece è un elemento per noi disturbante, sgradevole, che genera fastidio.

È di questo secondo aspetto che da qualche anno ho iniziato ad occuparmi all'interno della pubblica amministrazione. In tale ambito il rumore viene declinato come "*inquinamento acustico*", un fattore ambientale con comprovati effetti negativi sulla salute della popolazione e più in generale dell'ambiente in cui essa si trova immersa. In tale ambito, l'approccio è analogo a quello adottato per le altre matrici ambientali, ossia "*tecnico*". Le valutazioni si basano sulla determinazione di livelli di pressione sonora ai quali la popolazione è potenzialmente esposta, considerando fattori quali i tempi di esposizione, senza tuttavia che venga messa in campo alcuna valutazione inerente la qualità del suono o i fattori contestuali in cui esso viene esperito. Se da un lato questo tipo di approccio può consentire di evitare eccessi e di disporre di procedure standardizzate, in assenza di una visione olistica, difficilmente si arriva a risolvere una situazione di disagio legata all'esposizione a rumore. Un esempio è rappresentato dal suono delle campane, che viene avvertito da alcuni come molto disturbante, mentre per altri è un fondamentale elemento identitario del luogo in cui sono nati e cresciuti. Questo crea spaccature e malanimi, soprattutto nei piccoli centri rurali, particolarmente evidenti tra chi è autoctono e chi in dialetto trentino viene definito come "*forèst*" o "*furesst*", ossia estraneo alla comunità. Un altro esempio molto attuale è quello della cosiddetta "*movida*", dove la diffusione sonora offerta dai locali è per i fruitori fonte di divertimento, mentre per i residenti costituisce spesso una notevole fonte di disagio, soprattutto se prolungata nelle ore destinate al riposo. Ci troviamo quindi di fronte ai limiti di un'azione basata sul mero rispetto dei limiti. Il disturbo, infatti, nella maggior parte dei casi non è legato ad un mero aspetto numerico, ma racchiude in sé componenti profondamente soggettive, che vanno da una diversa sensibilità individuale allo stimolo sonoro, ad elementi che abbracciano la sfera della

psicoacustica, ed indissolubilmente legati alle esperienze di vita e a fattori contestuali.

Entrare nelle case delle persone ed ascoltare le testimonianze di chi subisce un disturbo da rumore, aiuta a comprendere il disagio che esse possono vivere. La persona si vede spesso costretta ad accettare la convivenza con il disturbo o a doversi trasferire in un altro luogo, salvo intraprendere vie legali, che potrebbero tuttavia non risolversi in favore del disturbato. L'individuo può quindi vivere un profondo senso di impotenza ed ingiustizia che può coinvolgere la sfera psicosomatica, arrivando allo sviluppo di condizioni patologiche ed a veri e propri stati depressivi con il ricorso all'uso di psicofarmaci.

Nello sviluppo di questo elaborato e nelle ricerche condotte per la sua realizzazione, ho avuto modo di scoprire quando il suono sia in grado di condizionarci, sia in positivo che in negativo. In quanto parti integranti di un ambiente con il quale siamo in un rapporto di continuo scambio reciproco, credo sia fondamentale, per il suono come per altri campi, non limitarsi ad una visione miope, ma orientarsi ad un approccio multidisciplinare e sistemico che abbracci le varie parti che compongono il tutto.

Sono cattivi esploratori quelli che pensano che non ci sia terra se vedono solo mare.

Francis Bacon, Sull'utilità e il progresso del sapere, 1605

Capitolo 1 - Evoluzione ed epigenetica

L'inizio del percorso: studi sull'evoluzione

Per realizzare il presente lavoro di tesi, gli studi sull'evoluzione sono forse il punto da cui partire, i primi passi condotti dall'uomo per cercare di comprendere la grande variabilità che contraddistingue gli esseri viventi in genere e l'uomo in particolare, ciò che porta al suo sviluppo ontogenetico ed al continuo adattamento al contesto ambientale, sociale, emotivo, in cui è costantemente immerso e con il quale costantemente interagisce.

Considerando una popolazione un gruppo di individui di una data specie che vive nella stessa area geografica nello stesso momento, l'evoluzione di una popolazione può essere definita come l'accumulo nel corso del tempo di cambiamenti ereditabili.

Al concetto di popolazione si affianca quello di specie. Per specie s'intende un gruppo di organismi con struttura, funzione e comportamento simili, che sono capaci di riprodursi (interfecondi) dando luogo a prole fertile. La definizione di tale concetto risulta utile nell'ottica di una classificazione degli organismi viventi in base a criteri logici e facilmente comprensibili, un aspetto che è stato ritenuto di massima importanza fin dall'antichità per comprendere il mondo che ci circonda. Filosofi e naturalisti quali Aristotele hanno creato dei primi sistemi di classificazione basati su caratteristiche morfologiche e funzionali degli organismi, ma questi primi approcci erano caratterizzati da un certo grado di soggettività e variabilità tra i vari autori. Un passo importante in tal senso è stato fatto grazie al contributo apportato da Carlo Linneo nel XVIII secolo, con l'introduzione di un sistema di classificazione molto più preciso, basato essenzialmente su somiglianze somatiche tra gli organismi. Questa suddivisione non era però sempre agevole e risultava in alcuni casi difficoltoso stabilire la collocazione di determinati organismi o distinguere una specie dall'altra, per la presenza di organismi con caratteristiche

atipiche. Linneo non era tuttavia preoccupato di tali aspetti, in quanto partiva dalla teoria della fissità della specie, secondo la quale ogni specie è stata creata da Dio in un determinato momento e destinata successivamente a rimanere un'entità fissa ed immutabile. Ogni organismo deve pertanto appartenere ad una di esse. Il pensiero di Linneo era in sintonia con le credenze del suo tempo, fortemente influenzate dalla visione religiosa.

L'interesse scientifico verso i fossili e la loro "*lettura*" quali resti di organismi antichi, iniziò tuttavia ad incrinare queste convinzioni, in quanto si era di fronte all'evidenza di organismi vissuti nel passato diversi da quelli attuali, ad es. i dinosauri, alla testimonianza materiale che sulla terra erano esistite specie successivamente estinte e che le attuali non erano sempre esistite. Per spiegare queste evidenze iniziò a maturare una nuova idea, ossia che le specie si trasformassero nel tempo, che potessero "*evolvere*".

Il naturalista francese Jean Baptiste de Lamarck (1744-1829) fu il primo scienziato a sostenere questa idea, ed a proporre che gli organismi potessero andare incontro a cambiamenti nel tempo dettati da fenomeni naturali, piuttosto che dall'intervento divino. Secondo Lamarck un cambiamento nell'ambiente poteva determinare una modificazione del comportamento di un organismo, che poteva quindi iniziare ad utilizzare di più alcune parti anatomiche rispetto ad altre. Questo avrebbe portato, attraverso varie generazioni, ad un aumento o ad una riduzione della dimensione o della funzionalità di determinate parti del corpo. Un esempio è quello del collo delle giraffe, Lamarck ipotizzò infatti che questo si fosse evoluto partendo da antenati con un collo più corto che iniziarono a stirare per raggiungere il cibo sui rami più alti degli alberi. La teoria sviluppata da Lamarck, nota come "*lamarckismo*", suggeriva anche che le caratteristiche acquisite nel corso della vita potessero essere trasmesse alle

generazioni successive. La prole delle giraffe avrebbe quindi ereditato colli più lunghi e questi si sarebbero potuti ulteriormente allungare nel tempo. Una visione differente dei meccanismi evolutivi, rispetto a quella ipotizzata da Lamarck, è quella successivamente sviluppata dal biologo, naturalista, geologo, ed esploratore britannico Charles Darwin (1809-1882). Grazie al viaggio di cinque anni, che da Plymouth in Inghilterra lo ha portato a toccare vari luoghi della terra, in particolare lungo le coste del Sud America e presso le isole Galapagos, Darwin ha avuto l'opportunità di studiare varie piante, animali, fossili e formazioni geologiche, raccogliendo così quel prezioso bagaglio di informazioni che sarebbero poi state oggetto del processo di rielaborazione da lui condotto negli anni successivi al suo rientro in patria. Egli si dedicò quindi ad un lavoro di meticolosa analisi e rielaborazione dei dati e dei reperti raccolti e alla ricerca delle possibili spiegazioni della grande diversità biologica che aveva riscontrato tra i vari luoghi visitati, non solo tra continenti differenti, ma persino tra isole adiacenti. Durante questo processo egli fu influenzato da diversi stimoli e idee, che, in quel periodo, si stavano sviluppando in altre branche del sapere. L'opera "*Principles of geology*" (Lyell C., 1830; Lyell C., 1831; Lyell C., 1832) del geologo Charles Lyell (1797-1895), suggeriva che la Terra fosse estremamente antica e non "*giovane*" com'era credenza diffusa all'epoca e questo comportava la disponibilità di un lungo lasso temporale a disposizione degli organismi per poter cambiare. Il prete ed economista inglese Thomas Malthus (1766-1834) aveva ipotizzato che la crescita delle popolazioni non sia sempre desiderabile, in quanto porterebbe ad un conflitto con le risorse disponibili, suggerendo l'esistenza di un costante e forte controllo sulla crescita (Malthus T. R., 1798). Da questa "*lotta per l'esistenza*" Darwin derivò che in natura non tutti gli individui sono destinati alla sopravvivenza e che le variazioni che

risultano favorevoli a tale scopo venivano conservate, mentre quelle sfavorevoli erano destinate ad essere eliminate. Altre importanti informazioni vennero dall'osservazione della selezione artificiale operata dagli allevatori e coltivatori, grazie alla quale essi erano in grado di ottenere una grande varietà di animali e piante in poche generazioni, scegliendo alcuni tratti “*vantaggiosi*” e facendo riprodurre gli individui che erano dotati di tali caratteristiche. Darwin arrivò quindi a sviluppare l'idea che anche in natura avvenisse una forma di selezione in grado di conservare e accumulare attraverso le generazioni varie caratteristiche. In questo caso sarebbe la natura stessa che, nel corso di milioni di anni, avrebbe portato alla creazione di nuove specie attraverso la graduale selezione del “*più adatto*” all'ambiente in cui vive, che non necessariamente coincide con il più forte. Tale individuo ha maggiori probabilità di sopravvivenza e quindi di riproduzione e trasmissione delle proprie caratteristiche alla discendenza. Pur non essendo al corrente delle scoperte che il suo contemporaneo Gregor Mendel (1822-1884) aveva compiuto nel campo dei principi base dell'ereditarietà, Darwin presupponeva infatti che gli individui trasmettessero i propri caratteri alla generazione successiva.

La teoria della Selezione Naturale di Darwin, esposta nel suo saggio “*L'origine delle specie mediante selezione naturale*” nel 1859 (Darwin C. R., 1859), considera quindi che, a fronte della grande variabilità di caratteri manifestati dagli individui di una popolazione, vengano selezionati quelli che garantiscono maggiori probabilità di sopravvivenza e quindi anche di riproduzione. Negli stessi anni, a considerazioni analoghe era giunto in maniera indipendente il naturalista inglese Alfred Russel Wallace (1823-1913 (Solomon E. P., 2021), a seguito degli studi da lui condotti per 8 anni su piante e animali dell'Arcipelago malese, che lo avevano portato ad

osservare la grande varietà di specie presenti e la loro peculiare distribuzione (Wallace A. R., 1869).

Con la sintesi neodarwiniana degli anni 40 del '900 i biologi unirono i principi della genetica mendeliana con la teoria evolutiva di Darwin, al fine di sviluppare una teoria unificata dell'evoluzione. Questo passaggio ha messo in serio dubbio, forse addirittura ridicolizzato, le ipotesi evolutive formulate precedentemente da Lamarck, che fino a quel momento erano state considerate una spiegazione ragionevole. Fu quindi la teoria della selezione naturale ipotizzata da Darwin, il “*Darwinismo*” ad avere la meglio e ad essere assunta come spiegazione principale dei processi evolutivi, almeno fino agli anni '80 e '90 del XX secolo.

L'evoluzione del concetto di genetica

Più di 2300 anni fa Aristotele parlava di una “*causa formale*”, un principio che plasma la materia, che ne determina la natura. Il concetto platonico di “*Idea*”, di una forma perfetta e immutabile a cui ciò che sta nel mondo fisico dovrebbe tendere, ma che è lontana da esso, nel regno dell'iperuranio, si sposta con Aristotele dentro l'uomo. Non c'è più bisogno di un archetipo che stia al di fuori, poiché il modello che consente di realizzare la forma è interno. Le istruzioni che servono affinché l'uomo diventi ciò che “*deve diventare*” sono inscritte all'interno di lui, pur invisibili all'occhio e inconoscibili direttamente, in quanto è possibile vedere solo la materia, la sostanza fisica, ma non la forma, ossia quel “*codice sotteso*” che decide come la materia stessa si deve organizzare.

Pur su un piano più filosofico, nel pensiero di Aristotele si trova un'intuizione di quelle che sarebbero poi state, su un piano più materiale, le scoperte avvenute nel corso del XX secolo sul codice genetico, quale “*programma*” di organizzazione del corpo e dei meccanismi evolutivi.

Il primo ad applicare un metodo quantitativo e rigoroso d'indagine allo studio dell'ereditarietà dei caratteri, che costituisce la base per il successivo sviluppo della genetica come disciplina, fu, come accennato, il monaco Gregor Mendel. Egli svolse numerosi esperimenti utilizzando come materiale le piante di pisello. Il suo innovativo lavoro venne trascurato per diversi decenni e solo nel XX secolo tre botanici, Hugo de Vries nei Paesi Bassi, Carl Correns in Germania ed Erich von Tschermak in Austria, giunsero in maniera indipendente alle sue stesse conclusioni (Gayon J., 2016).

Nel 1902, nel suo libro *“A Defence of Mendel's Principles of Heredity”* (Bateson W., 1902), il biologo britannico William Bateson (1861–1926), uno dei maggiori sostenitori delle teorie di Mendel, ha cercato di ampliare le considerazioni relative all'ereditarietà, contribuendo a porre le basi della genetica moderna. Allo stesso Bateson si deve il termine *“genetica”*, da lui proposto nel 1906 in occasione della terza conferenza internazionale sull'ibridazione vegetale, per designare la nuova scienza dell'ereditarietà basata sulle leggi di Mendel. La definizione venne accolta con entusiasmo e pubblicata nel 1907 nel report della conferenza (Gayon J., 2016). Questo evento segna l'istituzionalizzazione della genetica come disciplina.

Nel 1909 il botanico danese Wilhelm Johannsen, nella sua opera *“Elemente der Exakten Erblichkeitslehre”* (Johannsen W., 1909), ha introdotto il termine di *“gene”*, ma anche quelli di *“fenotipo”* e *“genotipo”*, due concetti molto importanti che si riferiscono rispettivamente alla costituzione genetica di un organismo ed alle sue caratteristiche osservabili, che sono determinate dall'interazione tra genotipo e ambiente.

Studi sul genoma

Nei primi anni del XXI secolo è avvenuta una scoperta di grande importanza, il sequenziamento delle basi del DNA umano. Questo ha dato il via a numerosi studi volti sia alla ricerca di relazioni tra caratteristiche del genoma e aspetti comportamentali, biologici e psicologici dell'individuo, che al legame tra genoma e malattia, con evidenti conseguenze sul piano dell'approccio alla cura. Se da un lato questa scoperta ha aperto le porte a grandi possibilità, dall'altro lato ha dato il via ad un ampio dibattito e a riflessioni, che hanno fatto sentire la necessità di un'analisi critica legata alla visione riduzionista che ha caratterizzato il mondo delle scienze a partire dalla seconda metà del 1800. In tale periodo, infatti, l'approccio tedesco meccanicista fisicalista, per il quale tutto obbedisce alle leggi della chimica e della fisica e non vi è quindi distinzione tra materia inorganica e corpi organici, che possono essere trattati allo stesso modo, ha la meglio su quello filosofico e medico francese che vedeva il metodo scientifico e l'approccio sperimentale in un'ottica sistemica, non perdendo di vista l'unità dell'essere umano nella sua interezza. Va a tal proposito considerato il contesto storico e culturale dell'epoca. Si è infatti in piena rivoluzione industriale, una fase di grande cambiamento, che ha il suo motore nelle scoperte della fisica e della chimica. Il lavoro degli scienziati e degli ingegneri, orientato alla ricerca di risultati pratici e scoperte tecnologiche, si è quindi concentrato sulla scomposizione dei fenomeni complessi in elementi semplici, più facili da studiare e manipolare, un approccio questo che risultava funzionale agli obiettivi dell'epoca. Significativo in tal senso è l'approccio al lavoro proposto da Frederick W. Taylor e che prende il nome di Taylorismo, che puntava alla parcellizzazione dei processi produttivi, in cui ogni singola operazione doveva essere analizzata attraverso metodi scientifici al fine di determinare la “*one best way*”, il modo

“*migliore*” di svolgere una determinata operazione al fine di massimizzare efficienza e produttività.

In questo contesto, le scoperte di Louis Pasteur nel campo della microbiologia, malgrado l’attenzione che egli poneva all’organismo nel suo insieme ed alle capacità riconosciute allo stesso di adattamento e difesa, verranno incorporate nel modello riduzionista e la sua “*teoria dei germi*” trasformerà la ricerca delle cause di malattia in una caccia al microorganismo a cui le stesse sono imputate quale unica causa. Questa visione costituisce un forte stimolo ad orientare la ricerca farmacologica verso sostanze in grado di eliminare “*il responsabile*”.

In quegli anni si va inoltre rafforzando una stretta alleanza tra università ed industria, al fine di applicare le nuove scoperte al miglioramento dei processi produttivi ed allo sviluppo di nuovi materiali. Nel campo della chimica si assiste alla conversione di industrie di coloranti, come la Bayer, in industrie farmaceutiche, che con lo scoppio della Prima guerra mondiale, denominata anche la “*guerra dei chimici*”, diventeranno produttrici di armi chimiche, uno strumento ampiamente utilizzato nel conflitto bellico. Emblematico è il termine utilizzato da Paul Ehrlich, uno dei padri fondatori della moderna immunologia, che definisce la nuova farmacologia come produttrice di “*pallottole magiche*”, capaci di sopprimere la causa di malattia, che viene ora associata a microorganismi visibili in laboratorio dal medico-scienziato. Si passa così dalla tradizione millenaria della congettura al mondo della certezza eziopatogenetica (Bottaccioli F., 2020).

Con lo scoppio della Seconda guerra mondiale si hanno ulteriori passaggi fondamentali, che hanno portato alla piena definizione del paradigma riduzionista, la cui massima espressione si avrà negli anni 70 e 80 del ‘900 in tutti i campi. Il secondo conflitto mondiale ha coinvolto il lavoro di

fisici per congegnare ordigni di distruzione di massa, ma è stata anche occasione per sperimentare nuovi farmaci all'interno delle trincee. Le esigenze belliche hanno inoltre stimolato la ricerca sui calcolatori. In tale contesto un ruolo centrale è stato svolto dall'ebreo-ungherese János Lajos von Neumann, che introdusse la metafora *“il cervello è come un computer”*, ossia una macchina che elabora informazioni. Il modello è quello della mente disincarnata, i cui processi possono essere quindi equiparati ai programmi di un computer ed analizzati tramite modelli matematici.

Il completo sequenziamento delle basi del DNA umano, nei primi anni 2000, ha dato un forte impulso alle ricerche in quest'ambito. I risultati dei primi studi, usciti agli inizi del XXI secolo, hanno avuto una grande risonanza mediatica, grazie anche all'instaurarsi di un'alleanza tra ricercatori, editori di riviste scientifiche e mass media, a cui si è aggiunto, recentemente, l'effetto di amplificazione dei social media. Nell'ottica riduzionistica che ha ispirato queste ricerche genetiche, si è cercato di far risalire ogni patologia e ogni caratteristica dell'individuo ad un'influenza genetica determinante. Nell'opera di Robert Plomin (R. Plomin, 2013), uno dei più importanti studiosi della genetica comportamentale basata sullo studio dei gemelli, il messaggio che si legge è che *“la genetica gioca un ruolo maggiore del comportamento”*, l'influenza dell'ambiente risulta quindi sottomessa alla genetica e *“le persone creano la propria esperienza per ragioni genetiche”*. Quella di Plomin non è però una visione universalmente condivisa, e qualche dubbio inizia a sorgere; nel suo saggio che tratta la tematica della genetica e dell'epidemiologia comportamentale, ad es., lo studioso Tim Spector scrive *“Compresi che la mia visione tradizionale della genetica e del ruolo dominante dei geni andava modificata”* (Spector. T., 2013). Nella visione riduzionista iniziano quindi a comparire le prime crepe. Si comincia ad intravedere il fallimento di questo approccio, che è

sottolineato dagli studi sulla genetica della depressione condotti dal professor Avshalom Caspi, un affermato ricercatore di psicologia e neuroscienze. Nel 2003 egli pubblicò un lavoro in cui riteneva di aver individuato le basi genetiche della depressione nella variante corta del promotore del gene per il trasportatore della serotonina (Caspi A., 2003), ma le ricerche successive non trovarono evidenze a sostegno di tale ipotesi.

Questo indusse Caspi ad effettuare un bilancio critico della ricerca in campo genetico e del suo stesso lavoro. In una review pubblicata sull'*American Journal of Psychiatry* (Caspi A., 2010), le parole di Caspi mettono in guardia dai pericoli dell'approccio deterministico, che ha dominato la scena a partire dagli inizi del Novecento, ed ha portato la gente a credere che i fattori non genetici abbiano scarsa importanza sulla salute mentale e sul comportamento.

Caspi sottolinea inoltre come gli effetti di alcuni geni sul comportamento dipendano dagli stili di vita, che sono spesso sotto il controllo umano.

Epigenetica

Nelle idee di filosofi e pensatori del passato, pur non dotati degli strumenti d'indagine oggi disponibili, si possono individuare dei precursori di quelle che sono poi diventate le moderne scoperte in ambito epigenetico, in particolare per quanto riguarda una visione dinamica degli organismi viventi, in grado di trasformarsi ed adattarsi continuamente al proprio ambiente ed ai fattori che lo caratterizzano.

Il filosofo greco Eraclito, a cui viene attribuita la famosa frase "*Panta rei?*", tutto scorre, rimanda all'idea di divenire, di una continua trasformazione, di una realtà in eterno mutamento, richiamando i principi epigenetici che sottolineano l'influenza dell'ambiente e delle esperienze di vita

sull'espressione genica, un continuo adattamento dell'organismo alle condizioni in cui è immerso.

Anche alcune idee di Aristotele possono essere associate a concetti moderni. Egli credeva nell'Epigenesi, ossia nella possibilità di sviluppo di forme organiche individuali a partire dal non creato. La materia per Aristotele ha in sé una potenzialità che tende a mettere in atto in virtù di un'entelechia, di una ragione interna che struttura e fa evolvere ogni organismo, portandolo a realizzare la propria essenza in ragione di un "telos" uno scopo o fine, trasformando ciò che è in Potenza, ossia ciò che può divenire, nell'Atto, ossia nella sua realizzazione concreta.

In tempi più recenti, durante il romanticismo tedesco, anche il letterato e filosofo tedesco Johann Wolfgang von Goethe, con la sua visione olistica della natura, e l'idea che gli organismi siano in continua evoluzione e interazione con l'ambiente, può essere considerato un precursore del pensiero epigenetico.

Le origini del concetto

Per quanto le ricerche in campo epigenetico siano fiorite dopo gli anni '90 del secolo scorso, il termine "epigenetica", dal greco "epi" sopra, che precede la parola "genesis" origine, fu coniato già a metà del '900 dal biologo e genetista inglese Conrad Hal Waddington (1905-1975) (Mandrioli M., 2023) assieme a quello di "epigenotipo".

Le sue ricerche erano mosse da una domanda fondamentale dell'embriologia, ossia la comprensione dei meccanismi che portano dal patrimonio genetico contenuto nella cellula fecondata, il cosiddetto genotipo, alla formazione dell'individuo concreto, come appare ai nostri occhi, il cosiddetto fenotipo. Nel 1942 Waddington definisce quindi come epigenetici quei meccanismi che portano al fenotipo, ed epigenotipo "la

concatenazione di processi legati insieme in un network, così che un disturbo in una fase precoce dello sviluppo può causare a più lunga distanza, gradualmente, anomalie in numerosi organi e tessuti? (Bottaccioli F., 2020). Egli coltivava anche interessi nel campo della genetica e fin dall'inizio il suo programma di ricerca fu orientato a connettere embriologia e genetica, partendo dall'idea che le dinamiche che portano allo sviluppo di un essere vivente siano sì guidate dai geni, ma più complesse delle semplici informazioni in essi contenute. Altri concetti sviluppati da Waddington sono quelli di canalizzazione e di paesaggio evolutivo. Il primo aspetto si riferisce alla proprietà ontogenetica di poter seguire varie traiettorie di cammino alternative, relativamente stabili; perturbazioni particolarmente intense possono produrre il passaggio da una traiettoria all'altra e questo potrebbe essere all'origine di cambiamenti di grande impatto evolutivo. Il secondo aspetto, intimamente correlato al primo, descrive la morfologia del panorama ontogenetico nel suo complesso, il quale è composto da una serie di valli con diversa pendenza, ognuna delle quali rappresenta lo sviluppo di un diverso sottosistema dell'organismo. A partire dalla valle in cui si trova, ciascuna parte può seguire percorsi diversi, portando a differenti esiti cellulari e fenotipici.

Due visioni alternative

L'approccio sistemico di Waddington trae spunto dalla filosofia di Whitehead, che enfatizza gli aspetti processuali di una realtà che non è vista come statica e definita, ma soggetta ad un continuo processo evolutivo, la cui direzione è strettamente legata ad aspetti relazionali, all'interconnessione tra gli eventi. Questa visione si poneva all'epoca come alternativa a quella riduzionista sostenuta da biologi quali Francis Crick e Jacques Monod, basata su una filosofia fondata sul realismo empirista.

Crick cercava di ricondurre tutto il ciclo vitale al funzionamento di “*un gruppo di atomi supremamente ben ordinato*”, di spiegare quindi la complessità della vita partendo dalla comprensione degli elementi costitutivi della materia, quali atomi e molecole, e dalle leggi che regolano la loro interazione a livello microscopico. I fenomeni biologici più complessi si possono quindi comprendere partendo dallo studio degli elementi costituenti. Crick, che assieme a Watson ha scoperto la struttura a doppia elica del DNA, parlerà inoltre del “*dogma centrale della biologia molecolare*”, che prevede una direzione del flusso d’informazione che dal DNA va all’RNA e dall’RNA alla Proteina. La possibilità che si possa andare da RNA a DNA o da DNA a Proteina è per Crick rara o del tutto assente, mentre risultano assolutamente improbabili i passaggi da Proteina a DNA e da Proteina ad RNA o relazioni Proteina-Proteina. La sua logica prevede quindi che ogni gene codifichi per una Proteina in base alle informazioni contenute nel DNA, senza alcuna possibilità di retroazione sulle condizioni che l’hanno prodotta. Per Waddington, diversamente, un genotipo può generare più fenotipi, egli afferma, infatti, che “*la coppia di genitori dona alla prole un set di potenzialità, non un set di caratteristiche già formate*” (Waddington C.H., 1961).

Per Monod il genoma è chiuso in sé stesso: “*Non si può concepire alcun meccanismo in grado di trasmettere al DNA una qualsiasi istruzione*” (Monod J., 1971[1970]), per Waddington i singoli geni interagiscono tra loro lungo vie che sono organizzate in sistemi.

Stato dell’arte

Con le scoperte in campo epigenetico si assiste ad un graduale passaggio da una visione riduzionista e determinista, che lega strettamente il

comportamento umano ai geni, ad un nuovo paradigma, che vede il genoma come un dispositivo adattivo che regola l'espressione genica in risposta alle esigenze ambientali (Bottaccioli F., 2020). Le esperienze prenatali e delle prime fasi di vita, l'ambiente in cui è immerso l'individuo, gli stili di vita che conduce, modificano la biologia del suo organismo ed agiscono sulle informazioni contenute nel suo genoma.

Dall'originario pensiero di Waddington si è oggi passati a quella che viene definita "*epigenetica molecolare*", in quanto si cerca di comprendere in maniera più approfondita quali siano i processi molecolari che rendono possibile la plasticità osservata nell'espressione genica in risposta ai fattori ambientali.

Il termine epigenetica è quindi oggi usato per descrivere i fattori molecolari ed i processi che regolano l'attività del genoma indipendentemente dalla sequenza del DNA e che sono mitoticamente stabili, un elemento questo fondamentale per mantenere la specificità e la differenziazione cellulare a seguito del processo di duplicazione. L'epigenetica è un cambiamento adattivo, che prevede un determinato assetto dell'espressione genica, senza mutazioni geniche, che condiziona le attività della cellula in risposta a stimoli ambientali. La modifica che ne consegue può risultare sia fisiologica che patologica e può essere sia reversibile che irreversibile.

Nel processo ontogenetico di sviluppo e differenziazione di un organismo, che porta l'unica cellula iniziale, lo zigote, a dare vita alla grande varietà interna dell'organismo nella sua forma adulta, la segnatura epigenetica risulta permanente e viene ereditata nel processo di divisione mitotica, garantendo la stabilità dei tessuti e degli organi.

Questi meccanismi consentono quindi di mantenere e trasmettere un dato assetto, che può risultare funzionale, ma anche disfunzionale, come nel caso della segnatura epigenetica infiammatoria di un neurone o di una

cellula immunitaria a seguito dell'esposizione a fattori d'inquinamento ambientale, stress emotivo, etc.

Un'ipotesi avanzata dallo zoologo canadese Ryuichi Matsuda in relazione al rapporto tra stimoli ambientali e sviluppo ontogenetico è che il sistema endocrino giochi un ruolo chiave di mediazione (West-Eberhard M. J., 2004). Segnali ambientali connessi al ciclo luce-buio, variazioni di temperatura, modifiche nella dieta, stimoli sensoriali uditivi, visivi, tattili, olfattivi, gustativi, la presenza di predatori, o più in generale di fattori di stress, sono tutti aspetti in cui l'attività ormonale gioca un ruolo decisivo. Il concetto di gene sta quindi via via "*mutando*", tale entità non è infatti più vista come un rigido determinante della storia evolutiva degli organismi, ma come un vincolo generale rispetto al quale vi sono dei gradi di libertà. Alcuni studiosi, quali Gilbert Gottlieb (Gottlieb G., 2001), hanno iniziato a proporre il concetto di "*rete sistemica*" per tenere in considerazione una visione complessiva delle componenti che possono giocare un ruolo nell'ontogenesi individuale. L'evoluzione nel suo complesso è sempre più vista come la combinazione di diversi sistemi, che non si limitano all'aspetto dell'eredità genetica, come suggerirebbe un approccio darwiniano ortodosso. E. Jablonka e M. J. Lamb, ad es., prendono in considerazione 4 sistemi ereditari che possono giocare un ruolo: genetico, epigenetico, comportamentale e simbolico (trasmissione tramite il linguaggio o altre forme di comunicazione) (Jablonka E., 2007). Secondo le autrici, ciascuno di questi sistemi è in grado di fornire delle variazioni su cui può agire la selezione naturale.

Gli attori sulla scena evolutiva sono quindi molteplici e ciascuno ha un suo ruolo all'interno di un processo dinamico in continuo cambiamento.

Epigenetica: aspetti transgenerazionali

Vi sono degli studi che hanno documentato la trasmissione epigenetica transgenerazionale, anche se non risulta del tutto chiarito cosa effettivamente venga trasmesso. Vi sono quindi delle caratteristiche che un soggetto assume in relazione alle proprie esperienze, al contesto storico-culturale, allo stile di vita (alimentazione, attività fisica, etc.), ad esperienze traumatiche subite, che si ripresentano nelle varie generazioni. Queste evidenze hanno portato a rivalutare il pensiero di Jean-Baptiste Lamarck tanto che alcuni autori hanno caldeggiato il passaggio da una visione evolutiva darwiniana ad una neo-lamarckiana.

In realtà ciò che descrive Lamarck sembra più riconducibile, da un punto di vista descrittivo, ad un'assimilazione genica in cui avviene la selezione, insieme al fenotipo, di uno o più genotipi adatti a produrre quel carattere che si è inizialmente espresso in condizioni estreme. La selezione di questi genotipi può quindi aumentare la probabilità che lo specifico fenotipo si manifesti anche in condizioni differenti da quelle che ne avevano originariamente dettato la produzione. Pur corrispondente nella sua manifestazione esterna, il processo descritto non è realmente lamarckiano, in quanto non prevede la trasmissione di caratteri acquisiti, non viene cioè ereditato un fenotipo, ma uno o più genotipi dotati di una specifica norma di reazione, cioè della capacità di produrre fenotipi diversificati in relazione a condizioni ambientali differenti. Non si tratta quindi di ereditare un carattere che è stato modificato dall'ambiente, ma una predisposizione genetica caratterizzata da una norma di reazione elevata, che conferisce una maggiore capacità di adattamento in situazioni diversificate.

Possibili implicazioni

La grande quantità di prodotti chimici che viene immessa incessantemente sul mercato e che interessa tutti gli aspetti della nostra vita, da quella domestica (ad es. prodotti per la pulizia della casa, per la cosmesi), produttiva (ad es. l'uso di pesticidi in agricoltura) a quella sociale (uso di plastiche, in particolare a base di bisfenolo A) ha un impatto sugli esseri viventi. Fatte salve le numerose molecole con azione positiva, se non addirittura salvavita, per altre non si parla solo di un'azione tossica, comunque dannosa, ma di effetti a livello più subdolo e sottile, che vanno ad interessare i sistemi di regolazione dell'organismo, quali il neuroendocrino e l'immunitario. Tali sostanze hanno inoltre un'azione anche a livello epigenetico. I neonicotinoidi, una classe di insetticidi neuroattivi ampiamente utilizzati in agricoltura per la loro attività insetticida ad ampio spettro e la bassa tossicità per i vertebrati, ad es, sembrano influenzare la salute delle api interessando anche i cambiamenti nell'espressione di geni coinvolti nella memoria e nell'apprendimento, inficiando così la loro capacità di reperire cibo e comunicare tra loro (Tsvetkov N., 2017). Altri studi condotti su pesticidi quali il fungicida “*vinclozolina*” hanno mostrato evidenze di attività antiandrogena. L'esposizione animale durante la fase di determinazione sessuale gonadica, in particolare, ha causato un effetto transgenerazionale sulla fertilità maschile e sulla funzionalità testicolare, con una ridotta capacità spermatica. La ripercussione sulla discendenza sembra inoltre interessare la reazione ad eventi stressanti. I soggetti esposti a pesticidi tendono infatti a reagire con maggiore ansia e meno socialità e presentano alterazioni dell'amigdala, dell'ippocampo e dei sistemi metabolici.

Sia a livello animale che umano è stato osservato che l'esposizione ad eventi traumatici o comunque a fattori stressanti produce degli effetti sui

figli. Uno studio in tal senso è quello legato ai “*figli dell’Olocausto*” (Bader H.N., 2014), ossia bambini concepiti dopo la fine del nazismo da madri ebreche che avevano vissuto l’esperienza dell’internamento nei campi di concentramento. I risultati hanno mostrato la presenza di una disregolazione ormonale che portava ad una scarsa produzione di cortisolo sotto stress.

La trasmissione epigenetica ereditaria transgenerazionale può derivare sia da un’alterazione diretta dell’epigenetica delle gonadi con trasmissione per via germinale, sia delle condizioni di sviluppo prenatali, quindi del feto nell’utero materno, e postnatali, ossia durante le prime fasi di vita del bambino. La realizzazione della prima via può apparire di più difficile concezione, in quanto l’epigenoma dello sperma è sottoposto ad un processo di cancellazione e riscrittura epigenetica attraverso tre periodi di reset globale durante la vita degli uomini. Questo elevato grado di protezione dell’epigenoma delle cellule germinali è volta a garantire la totipotenza cellulare e prevenire la trasmissione di epimutazioni attraverso gli spermatozoi. Diversi dati hanno tuttavia mostrato che non tutte le regioni dell’epigenoma vengono cancellate durante le fasi di riprogrammazione, suggerendo che sia in effetti possibile la trasmissione di informazioni epigenetiche tramite gli spermatozoi (Rodríguez J. B., 2019). Sembra inoltre che l’epigenoma dello sperma sia influenzato, durante il processo di differenziazione dei gameti, da fattori ambientali quali la dieta, lo stress e l’esposizione a sostanze tossiche. I meccanismi epigenetici sembrano quindi dei buoni candidati per il trasferimento di informazioni ambientali paterne alla prole.

Aspetti biologici

Dopo l'exkursus storico fin qui condotto, la parte conclusiva di questo capitolo è dedicata a fornire gli elementi utili a comprendere i meccanismi biologici che sono coinvolti nell'espressione genica e che sono quindi i fondamenti di base dell'epigenetica.

La regolazione genica

Le cellule di un organismo pluricellulare sono dotate, salvo poche eccezioni (ad es. le cellule germinali) della stessa informazione genetica. Malgrado ciò, esse devono differenziarsi nei loro ruoli specifici ed organizzarsi in tessuti ed organi, sono quindi diverse tra loro, hanno forme caratteristiche, svolgono diverse funzioni specifiche e producono un insieme distinto di proteine. Cosa le differenzia? L'elemento che entra in gioco è quello dell'espressione genica, solo parte dell'informazione contenuta nel genoma, infatti, viene espressa e questo è il risultato di una serie di processi, ognuno dei quali può essere controllato in molti modi diversi. Questo consente l'espressione differenziale dei geni nei diversi tessuti del corpo ed ogni cellula è caratterizzata dalla presenza di geni che sono attivi e di altri che potrebbero non essere mai usati. Ad esempio, le cellule muscolari hanno geni che codificano per la sintesi delle proteine strutturali che formano i filamenti di actina e miosina, funzionali alla contrazione muscolare, mentre le stesse proteine non sono espresse nelle cellule non muscolari, come quelle del tessuto epiteliale.

I principali meccanismi che controllano l'espressione genica coinvolgono la fase trascrizionale che porta alla formazione dell'RNA messaggero (mRNA), post-trascrizionale, traduzionale, in cui l'mRNA viene tradotto in una proteina e post-traduzionale mediante modifiche chimiche che regolano la sua attivazione per svolgere una specifica reazione cellulare. I

sistemi di controllo coinvolti necessitano di informazioni sotto forma di segnali, che possono avere sia origine intracellulare, che provenire dall'ambiente esterno, ed è fondamentale che essi agiscano in sintonia tra di loro.

Molti enzimi “*di mantenimento*” necessari al funzionamento di tutte le cellule, sono codificati da geni costitutivi che vengono sempre espressi ad un livello stabile. Altri invece sono inducibili, ossia non sono normalmente attivi, ma possono venire “*accesi*” in risposta a specifici stimoli interni o esterni, quali l'esposizione ad elevate temperature, o a farmaci e sostanze chimiche. Alcuni geni sembrano inoltre regolati da meccanismi di tipo temporale, in quanto risultano inducibili solo in particolari periodi della vita.

L'informazione genetica è contenuta principalmente all'interno dei cromosomi, strutture filiformi situate nel nucleo cellulare e costituite da cromatina, un materiale complesso dato dalla combinazione di DNA e proteine. Il DNA ha una lunghezza molto maggiore alle dimensioni del nucleo cellulare (il DNA di uno spermatozoo, ad es., se stirato da un estremo all'altro avrebbe una lunghezza di circa un metro) ed è quindi necessario un processo di compattazione nel quale le proteine svolgono un ruolo chiave. Tra queste, le più abbondanti sono quelle istoniche (H2A, H2B, H3 ed H4), piccole proteine basiche ricche di arginina e lisina in grado di associarsi con il DNA per formare strutture dette nucleosomi, che funzionano come dei piccoli rocchetti che impediscono al DNA di aggrovigliarsi. Queste unità di base si compattano ulteriormente tramite pezzi di DNA chiamati linker e una proteina istonica detta H1. Dal nucleosoma escono inoltre delle code istoniche, che sono sede di attività epigenetica. Il grado di impacchettamento della cromatina è variabile all'interno del cromosoma e costituisce un fattore fondamentale per

stabilirne l'attività genica. Più compatta è la cromatina, infatti, meno attiva risulta essere quell'area e viceversa. L'area attiva del cromosoma viene usualmente designata come eucromatina, mentre quella poco o per niente attiva come eterocromatina.

Il ruolo degli istoni non si limita all'aspetto strutturale, in quanto la loro disposizione influisce sull'attività stessa del DNA a cui sono associati.

Le modificazioni epigenomiche sono cambiamenti chimici dei cromosomi in grado di modificarne profondamente la struttura, pur non alterando la sequenza del DNA. L'epigenoma decide quale gene deve essere "ON" e quale "OFF" in una singola cellula, determinando un segnale di espressione genica. È un sistema dinamico, in cui alcune modificazioni possono essere ereditate dalle generazioni successive di cellule, grazie all'imprinting genomico, salvando lo stesso programma genico, altre possono cambiare.

Meccanismi epigenetici ad oggi noti

I meccanismi di regolazione epigenetica ad oggi noti sono: la metilazione del DNA, il rimodellamento della cromatina tramite la marcatura degli istoni e l'azione dei microRNA. Questi meccanismi agiscono in modo indipendente, ma allo stesso tempo si influenzano reciprocamente e si integrano tra loro per fornire una complessità epigenetica utile per soddisfare le esigenze di sviluppo e differenziazione degli organismi.

Metilazione del DNA

Tra i meccanismi più comuni di modificazione epigenetica che avvengono nel DNA vi sono i cosiddetti "marks", ossia l'aggiunta di gruppi funzionali al DNA e agli istoni, le proteine che si associano al DNA per

formare i nucleosomi. La forma più frequente prevede la metilazione del DNA, spesso nella regione del promotore, ossia l'aggiunta di un metile (-CH₃) alla base azotata citosina con formazione di 5-metilcitosina, quasi esclusivamente nel contesto del dinucleotide CpG (“p” indica il gruppo fosfato che lega la citosina alla guanina) ossia delle regioni del DNA dove una citosina si trova vicino ad una guanina nella sequenza lineare di basi. I CpG sono abbastanza dispersi nel genoma e circa il 70% di essi è metilato. Ci sono tuttavia delle regioni “strategiche”, chiamate “isole di citosina”, dove il dinucleotide si presenta con frequenza più elevata e che normalmente non sono metilate. Tali aree coincidono spesso con quelle vicine, o corrispondenti, a quelle dove inizia la trascrizione (regione del promotore: area della sequenza nucleotidica che, ricevendo il segnale da un fattore di trascrizione, attiva il DNA). La metilazione influenza la struttura della cromatina dando origine ad un DNA più compatto e meno accessibile; questo può impedire l'accesso delle proteine necessarie alla trascrizione, contribuendo a stabilire e mantenere uno stato trascrizionalmente inattivo (eterocromatina). I geni metilati tendono ad essere silenti o meno attivi. Vi è tuttavia un'importante eccezione, se la metilazione delle isole avviene all'interno delle regioni di DNA codificanti, il significato è opposto, viene cioè stimolata la trascrizione, ed il gene è indotto ad esprimersi. La metilazione può quindi avere effetti opposti di attivazione o repressione a seconda di dove sono collocate le citosine metilate.

Dalle ricerche in tale ambito sembra inoltre accertato che la metilazione non è un processo permanente, può essere ereditata durante la divisione cellulare, ma anche venire rimossa o modificata da enzimi chiamati demetilasi, ripristinando l'espressione genica.

Modifica degli istoni

Un secondo meccanismo individuato di regolazione epigenetica è quello della modifica degli istoni, le proteine che aiutano a compattare il DNA all'interno del nucleo cellulare. La conformazione della cromatina, che influenza l'espressione genica, è infatti regolata da una serie di modificazioni dei residui di lisina e di arginina nelle code istoniche. Vi sono diversi meccanismi di modificazione delle code istoniche, tra i quali l'acetilazione-deacetilazione, la metilazione-demetilazione, la fosforilazione-defosforilazione, l'ubiquitinazione (deposito di ubiquitina, proteina di 76 aminoacidi, che trae il nome dalla sua presenza ubiquitaria in tutti i tessuti) e sumoilazione (deposito di SUMO piccole proteine simili all'ubiquitina). L'acetilazione si realizza con il trasferimento di un gruppo acetile da una molecola di acetil-coenzima A sui residui delle lisine della coda istonica e tende a rendere la cromatina più aperta e accessibile, lavorando in rapporto con la demetilazione. La deacetilazione, che consiste nella rimozione del gruppo acetile, ha invece un significato opposto, ossia il blocco dell'espressione genica, in accordo a quanto avviene nella metilazione. La fosforilazione, che consiste nel trasferimento di un gruppo fosfato (PO_4) da parte di enzimi della famiglia delle chinasi sui residui di serina, treonina e tirosina della coda istonica, ha un effetto di attivazione genica analogo a quello dell'acetilazione e anche in questo caso vi è un processo inverso di defosforilazione tramite l'enzima fosfatasi. La metilazione delle proteine istoniche è il processo più complicato, sia per il fatto che il trasferimento del gruppo metilico può avvenire sia sui residui di lisina che di arginina, sia in quanto può anche raddoppiare o triplicare (coda istonica mono- bi- o trimetilata). Questo comporta la possibilità di ottenere significati diversi, che possono prevedere sia l'attivazione che l'inibizione genica. Il deposito di ubiquitina sulle code istoniche ha

generalmente l'effetto di rendere la struttura della cromatina più compatta e quindi i geni meno accessibili alla trascrizione, mentre la sumoilazione può avere effetti più variabili che possono comportare sia l'attivazione che il silenziamento genico a seconda del contesto specifico e dal tipo di istoni coinvolti.

MicroRNA (miRNA)

Il terzo meccanismo ad oggi noto che può regolare l'espressione genica è quello legato all'RNA non codificante. A differenza dell'RNA messaggero (mRNA) la finalità non è quindi quella di tradurre l'informazione genetica in proteine. Si tratta di piccoli RNA, detti per questo microRNA (miRNA) scoperti nel 1993, composti da poche decine di nucleotidi ed il cui compito è essenzialmente quello di interagire con l'attività genica, bloccando gli mRNA ed impedendo quindi la sintesi proteica. Sono stati successivamente scoperti (2013) anche RNA non codificanti a catena più lunga (> 200 nucleotidi) detti long noncoding RNA (lncRNA). Gli RNA non codificanti non hanno tuttavia solo funzioni inibitorie, ma possono anche risultare attivanti per il DNA, rivestendo quindi un ruolo di modulazione dell'espressione genica, rendendo la cromatina più o meno ricettiva all'azione dei fattori di trascrizione e possono anche legarsi a questi ultimi e traslocarli in altri siti.

Coloro che furono visti danzare vennero ritenuti pazzi da coloro che non potevano sentire la musica.

Attribuita a Friedrich Nietzsche

Capitolo 2 - Epigenetica e suono

L'uomo è in contatto con il mondo che lo circonda attraverso i sensi, sensi che gli consentono di rivelare gli stimoli che provengono dell'ambiente circostante, di elaborarli e ricavarne informazioni utili alla sopravvivenza e all'interazione con esso e con gli altri esseri umani, rappresentando anche un canale emozionale.

L'ambiente influisce sull'espressione genica e, con il tramite della sfera percettiva ed emotiva, provoca ripercussioni sul sistema fisiologico nel suo complesso.

Recettori dedicati permettono di rilevare gli stimoli ambientali e di convertirli in segnali elettrici, che vengono trasmessi al cervello per la successiva elaborazione. A questo livello l'informazione viene interpretata applicando dei filtri che sono legati a molteplici aspetti quali le esperienze pregresse, la situazione contingente, il contesto culturale in cui gli individui sono cresciuti. Lo stesso evento o segnale fisico, assume quindi un diverso significato per ciascun individuo, in virtù delle sue caratteristiche di base, della sua storia di vita, che ne ha progressivamente strutturato gli schemi mentali, del particolare contesto ambientale e sociale all'interno del quale vive una data esperienza. La percezione è una dimensione soggettiva, che viene vissuta in un sistema collettivo, in una rete relazionale che la condiziona e su di essa retroagisce. L'informazione sonora che viene captata dall'apparato uditivo segue questa via e, a parità di stimolo fisico, restituisce al singolo uditore un'esperienza personale ed unica.

Il suono è un fattore ambientale presente fin dalle origini della vita sulla terra ed è stato da sempre un tramite informativo e comunicativo.

Attraverso il suono si viene allertati di una possibile minaccia, o della vicinanza di un'importante risorsa, come una fonte d'acqua. Alcune piante, quali la *Camissoniopsis cheiranthifolia*, una primula, sono in grado di percepire il suono di animali impollinatori. Questa specie usa il suo fiore per

amplificare e concentrare i rumori e reagisce al ronzio dell'ape aumentando, in meno di tre minuti, la secrezione di zucchero nel proprio nettare, attirando così verso di sé l'insetto (Henderson C., 2024). L'uomo, fin nel grembo materno, inizia ad avvertire i primi suoni, ed i ritmi regolari del respiro e del battito cardiaco della madre. Nei primi anni di vita entra in contatto con i suoni del mondo che lo circonda, ed impara a riconoscerli e ad attribuire loro un'origine ed un significato. Attraverso il suono ci si può orientare nello spazio, valutare le distanze, e sviluppare il senso dell'equilibrio. Tramite la parola si comunica e si interagisce con la società in una costante costruzione, ma anche distruzione, di connessioni all'intero di una rete relazionale.

Il suono ha inoltre da sempre rivestito un fascino particolare nelle varie culture, diventando un elemento generativo in molte cosmogonie e miti. Nella Bibbia si trova il celebre verso "*in principio fu il verbo*". Nella mitologia egizia il suono e la parola erano considerati strumenti di potere e in testi sacri come il Libro dei Morti si trovano riferimenti alla loro valenza primigenia. Secondo il Rigveda, uno dei testi sacri dell'India, gli Angiras – i grandi Deva – hanno creato la luce e il mondo con i loro canti. Nell'immaginario umano il suono e la vibrazione hanno quindi un forte potere evocativo e simbolico; sono inoltre spesso associati alla danza, a suggerire un'idea di movimento, evoluzione e armonia.

Risulta significativa in tale ambito l'opera di David Bellatalla (Bellatalla D., 2022), un antropologo attualmente impegnato nell'insegnamento e nella ricerca in ambito antropologico culturale e cognitivo, che per molti anni ha studiato il fenomeno dello sciamanesimo in Mongolia, realtà che ha sperimentato in prima persona in un'esperienza al contempo corporea e psichica. Il frutto delle sue ricerche e dei suoi vissuti personali lo ha portato ad esplorare in profondità questo fenomeno culturale, ricercandone le

connessioni con gli aspetti neurologici. In tutte le tradizioni, lo stato non ordinario di coscienza che si raggiunge nella trance sciamanica, è accompagnato da una combinazione armonica di musica, voce recitata o cantata e danze. Pare che tali imprescindibili elementi non abbiano in sé il potere fisiologico di scatenare la trance, ma siano funzionali alla sua interiorizzazione e socializzazione, a renderla più efficace per le finalità volute: sarebbero dunque il principale strumento per intensificare gli stati alterati di coscienza. L'induzione sciamanica della trance si avvale quindi della capacità omeostatica della musica, dell'influenza riequilibrante che essa può generare, nonché della capacità attraverso il canto e la danza di attivare moduli cerebrali specifici dedicati alle emozioni. Si tratta di un sistema comunicativo, che precede il linguaggio articolato e che è strettamente correlato al sistema emotivo, ai sentimenti, ed alla cooperazione con il gruppo, alla sua coesione. Attraverso questa forma comunicativa vengono trasmesse informazioni empatiche che superano le diversità culturali, utilizzando una rappresentazione dotata di un comune denominatore biologico. La musica attiva meccanismi di riconoscimento e associazione di significati, influenzando sia il nostro stato psicologico che il nostro stato di coscienza.

Le pratiche sciamaniche si avvalgono quindi del suono, prevalentemente mediante l'utilizzo di tamburi. I ritmi percussivi, la voce e il canto, oltre a favorire lo scatenamento della trance, creano un effetto di coinvolgimento degli astanti durante la cerimonia.

I tamburi usati nei rituali, così come gli altri parafernalia, sono oggetti sacri. I disegni che adornano la pelle del tamburo hanno una forte valenza simbolica, spesso con significato ascensionale, come la figura dell'Albero del Mondo. Sovente viene raffigurato un microcosmo nelle sue tre zone:

Cielo, Terra e Inferi. Il suono, il ritmo, sono qui dei tramiti per la connessione con il divino.

Mentre nello sciamanesimo la funzione del tamburo è intesa come “*magia musicale*”, il suo suono ritmico e ipnotico ha cioè la funzione di favorire uno stato alterato di coscienza, uno stato di trance, esso è stato usato in altri contesti con valore apotropaico, ossia per scacciare gli spiriti maligni. In questo caso si ha a che fare con la “*magia del rumore*”, che serve a spaventare ed allontanare il male, ad esorcizzare i demoni (Eliade M., 2005). Allo stesso modo campane e campanelle sono state usate in varie tradizioni sia per richiamare divinità protettrici, che per allontanare gli spiriti maligni.

Seppur in forme diverse, legate alle specificità dei luoghi, l’universalità di queste pratiche testimonia il grande potere da sempre attribuito dall’uomo al suono.

Per usare le parole di Einstein “*Il corpo umano sembra concepito per vibrare*”, è un sistema allo stesso tempo emettitore e ricettore, che produce suoni come emanazione di sé e riceve dalla musica informazioni estetiche che vengono trasformate in emozioni.

La percezione sonora: dalle basi anatomiche alla fisiologia dell’udito

Risulta utile a questo punto, al fine di migliorare la comprensione dei possibili effetti “*dell’ambiente sonoro*” sull’essere umano, fornire alcuni elementi di base sulla struttura ed il funzionamento dell’apparato uditivo umano e sulla ricezione ed elaborazione del segnale sonoro a livello cerebrale. Le modificazioni che possono intervenire a livello epigenetico a seguito dell’esposizione a stimoli sonori possono infatti interessare vari

elementi del sistema uditivo, da quelli che contribuiscono alla ricezione e trasmissione del segnale al cervello, alla parte più propriamente associativa, dedicata all'attribuzione di significato e fortemente connessa al sistema limbico, che gestisce la regolazione emotiva, influenzando successivamente il rilascio ormonale con modificazioni del sistema fisiologico dell'organismo nel suo complesso.

L'udito riveste un ruolo molto importante nella comunicazione e, a differenza di altri sensi, non richiede un contatto diretto con la fonte dello stimolo, né la necessità di doverla vedere, infatti, il suono può essere percepito da qualsiasi direzione esso provenga e fornisce informazioni anche sulla posizione e la distanza delle sorgenti sonore.

Il segnale che arriva all'orecchio è costituito da onde di pressione, un'alternanza di condensazioni e rarefazioni di particelle originata dalla vibrazione di un oggetto e che si propagano nello spazio circostante. Questo presuppone che vi sia un mezzo di propagazione di natura solida, liquida o gassosa. Nell'aria, la velocità di trasmissione delle onde sonore è pari a 340 m/s. L'orecchio umano è in grado di percepire solo le frequenze, numero di oscillazioni al secondo, capaci di stimolare i recettori interni, ossia quelle comprese nell'intervallo tra 20 Hz a 20000 Hz.

Vi sono tre dimensioni percettive legate al suono: il tono, l'ampiezza e il timbro. Il tono è associato alla frequenza di vibrazione, l'ampiezza all'intensità dello stimolo sonoro, mentre il timbro fornisce informazioni sulla natura di un suono. Quest'ultimo aspetto è legato alla complessità degli stimoli naturali, che sono composti da una combinazione di più onde sovrapposte, la cui unione conferisce a ciascun suono un'impronta unica. Questo permette, ad esempio, di distinguere la stessa nota prodotta da un violino piuttosto che da un pianoforte. Il sistema uditivo è quindi in grado

di ricevere ed elaborare queste vibrazioni, di discriminarne l'origine e conferirgli una collocazione spaziale.

L'apparato uditivo può essere suddiviso in tre parti (Figura 1), l'orecchio esterno o padiglione auricolare, l'orecchio medio e l'orecchio interno.

L'orecchio medio è costituito da una regione cava contenente tre ossicini, i più piccoli del corpo umano: il martello, collegato alla membrana timpanica che trasmette le vibrazioni che incidono su di essa e ne consente l'amplificazione attraverso gli altri due ossicini, l'incudine e la staffa. La base di quest'ultima preme sulla membrana lasciata scoperta dall'apertura nella struttura ossea che circonda la coclea, detta finestra ovale. L'orecchio interno è costituito dalla coclea, così denominata per la sua struttura a chiocciola (dal greco "*kokhlos*" chiocciola), formata da un cilindro lungo 35 mm, che si avvolge a spirale per due giri e tre-quarti, e riempita di un mezzo liquido, l'endolinfa (Figura 2). È divisa longitudinalmente in tre sezioni: la scala vestibolare, la scala media, all'interno della quale è alloggiata la parte recettoriale detta "*organo del Corti*", e la scala timpanica. L'organo del Corti è costituito da una membrana basilare ed una membrana tettoria, che vengono messe congiuntamente in vibrazione dalle onde sonore, producendo così una flessione delle stereociglia dalle cellule ciliate, la vera e propria parte recettoriale, e la conseguente generazione di potenziali d'azione. La coclea è dotata anche di un'altra apertura, detta finestra rotonda, coperta da una membrana, che permette al fluido in essa contenuto di muoversi avanti e indietro. La membrana basilare non ha una struttura uniforme, ma varia in ampiezza e rigidità lungo la sua lunghezza e questo comporta una diversa risposta delle varie porzioni in funzione della frequenza, un fenomeno detto tonotopia (da "*tonos*" che significa tono e "*topos*" che significa luogo) e che è fondamentale per la capacità di distinguere le diverse tonalità di un suono.

La parte della membrana più vicina alla finestra ovale è più sottile e rigida e risponde meglio alle alte frequenze, mentre quella più lontana è più larga e flessibile e risponde meglio alle basse frequenze.

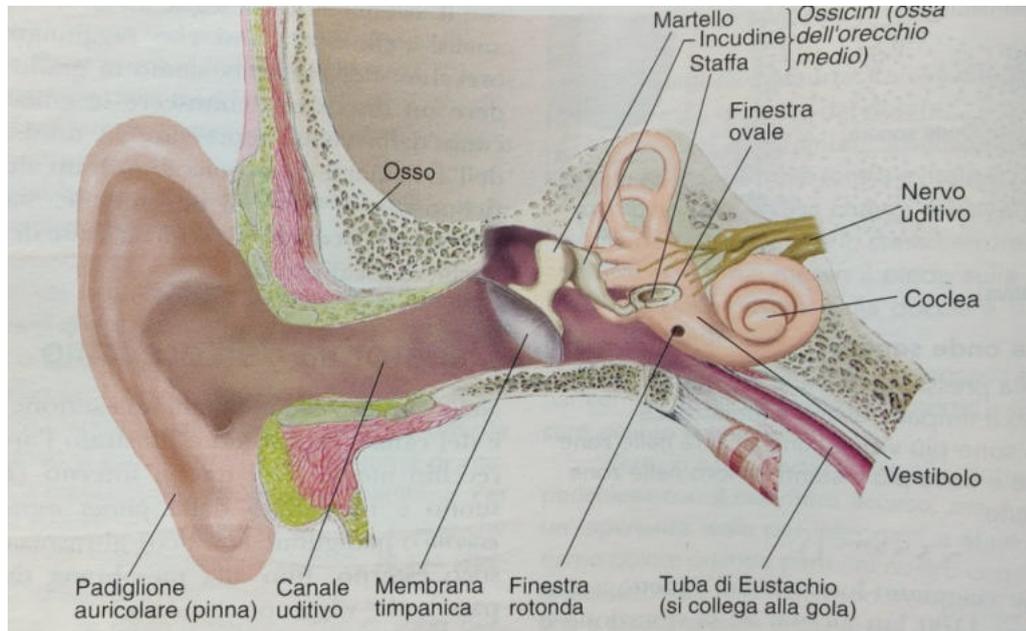


Figura 1 Schema dell'apparato uditivo umano (Carlson, 2014)

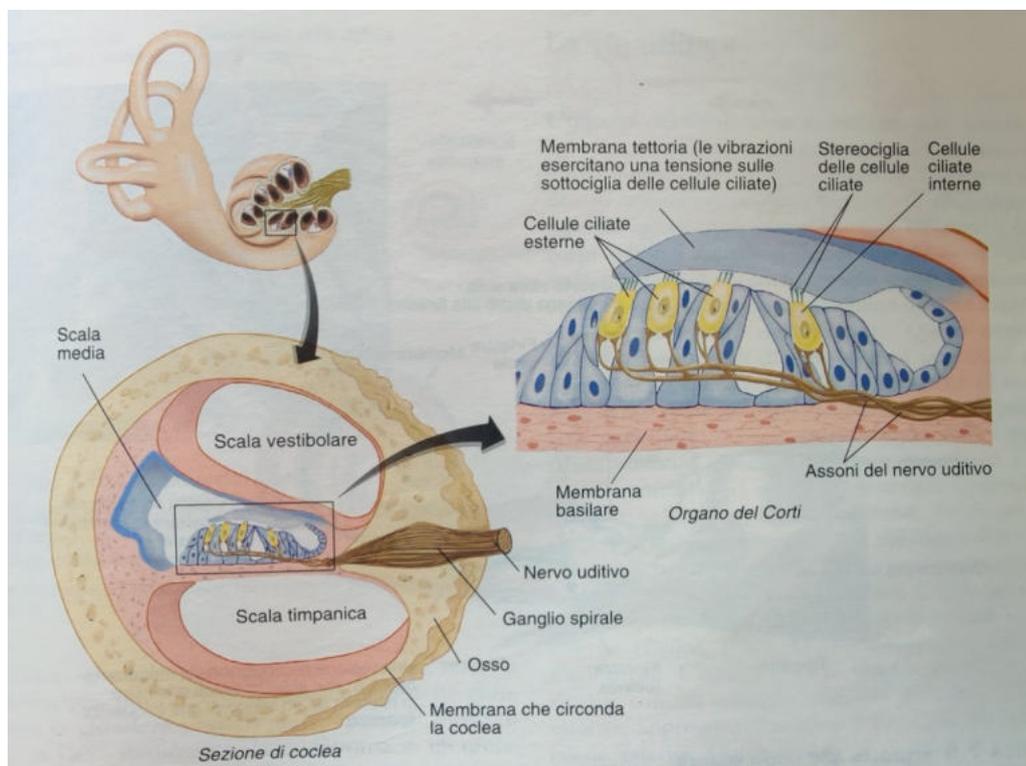


Figura 2 Sezione trasversale della coclea, in cui è visibile l'organo del Corti (Carlson, 2014)

Dalle cellule ciliate dell'organo del Corti, mediante un complesso sistema di connessioni, il segnale viene trasmesso al cervello per la successiva elaborazione dell'informazione. Le cellule ciliate formano sinapsi con i dendriti di neuroni bipolari, i cui assoni afferenti viaggiano attraverso il nervo cocleare, un ramo del nervo uditivo (ottavo nervo cranico), ed il cui corpo è situato nel ganglio spirale. Il nervo cocleare contiene anche assoni efferenti, che originano dall'oliva superiore, un gruppo di neuroni situati nel bulbo, e portano l'informazione verso le cellule ciliate, con un'azione di modulazione della percezione uditiva. Questo meccanismo è fondamentale sotto vari aspetti, quali la protezione dell'orecchio interno da suoni molto forti e la modulazione del rumore di fondo al fine di filtrare il suono e selezionare suoni specifici in ambienti rumorosi.

Dal nervo uditivo gli assoni fanno sinapsi nel nucleo cocleare ventrale del bulbo. Da qui la maggior parte dei neuroni invia assoni al complesso dell'oliva superiore, sempre nel bulbo, da cui partono assoni che, attraverso il largo fascio di fibre detto lemnisco laterale, situato nel mesencefalo dorsale, si dirigono al collicolo inferiore. Da qui i neuroni inviano i loro assoni al nucleo genicolato mediale del talamo che proietta quindi alla corteccia uditiva posta nel lobo temporale. Lungo questa via ci sono inoltre ulteriori sinapsi a complicare ulteriormente un percorso già di per sé complesso. Ogni emisfero riceve informazioni da entrambe le orecchie, anche se principalmente da quella controlaterale, e le ritrasmette al cervelletto e alla formazione reticolare.

Gli assoni che partono da punti successivi lungo la membrana basilare, che, come è stato visto, sono sensibili a frequenze differenti, raggiungono punti successivi lungo la superficie della corteccia uditiva primaria; l'estremità della membrana (più vicina alla finestra ovale), che risponde alle frequenze più alte, è rappresentata nella parte più mediale della corteccia

uditiva, mentre l'apice della membrana, che risponde alle frequenze più basse, è rappresentato nella parte più laterale. Questa organizzazione consente una rappresentazione tonotopica, una mappa topograficamente organizzata, nella quale si ha una precisa rappresentazione spaziale delle cellule che rispondono alle diverse frequenze.

La corteccia uditiva è organizzata in una serie di regioni strutturate in modo gerarchico, che prevedono l'elaborazione del suono a diversi livelli. La prima area a ricevere informazioni è quella della corteccia uditiva primaria (A1), contenuta nella regione centrale (core) e nascosta sul bordo più alto della scissura laterale. A1 è in realtà costituita da tre sottoregioni, ciascuna delle quali riceve una mappa tonotopica separata delle informazioni uditive dalla porzione ventrale del corpo genicolato mediale e svolge ruoli specifici nell'elaborazione dell'informazione uditiva; la sottoregione AA1, ad es., ha un ruolo importante nell'elaborazione di suoni legati alla comunicazione, come il linguaggio e la musica. Da A1 l'informazione viene passata al primo livello della corteccia associativa, la regione della cintura (belt), così detta in quanto circonda la corteccia uditiva primaria. Quest'area riceve informazioni anche dalla zona dorsale e da quella mediale del corpo genicolato mediale, ed è ulteriormente suddivisa in sette regioni. Il secondo livello della corteccia uditiva associativa è costituito dalla regione della paracintura (parabelt), che riceve informazioni sia dall'area della cintura, che dalle zone del nucleo genicolato mediale.

La corteccia uditiva associativa è organizzata in due vie, quella anteriore comincia nella regione anteriore della paracintura ed è implicata nell'analisi dei suoni complessi, mentre quella posteriore comincia nella regione posteriore della paracintura ed è implicata nella localizzazione dei suoni.

Relativamente alla percezione, quella del tono è legata alla dimensione fisica della frequenza, che risulta inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda. La coclea analizza le frequenze mediante due diversi meccanismi di codifica del segnale: attraverso la posizione e attraverso la scarica. Il primo sistema si basa sulle caratteristiche meccaniche della coclea e della membrana basilare, grazie alle quali frequenze diverse sono in grado di produrre movimenti avanti e indietro di parti diverse di quest'ultima, con le frequenze più alte che producono una maggiore deformazione all'estremità più vicina alla staffa. La scarica derivante da assoni del nervo cocleare provenienti da una data regione, forniscono quindi informazioni al cervello sulla presenza di determinate frequenze sonore. Esistono due tipi di cellule ciliate. Le prime sono quelle esterne, le cui estremità sono a diretto contatto con la membrana tettoria e sono quindi direttamente coinvolte nel suo movimento, sono effettrici e non contribuiscono direttamente al senso dell'udito. Le seconde sono quelle interne, le cui stereociglia non toccano direttamente la membrana tettoria sovrastante; in questo caso è il liquido in cui sono immerse che, messo in movimento dagli spostamenti delle membrane, trasmette alle cellule ciliate interne il suo moto. Quando la membrana basilare è messa in vibrazione dalle onde sonore, il movimento delle stereociglia delle cellule ciliate esterne produce l'apertura e la chiusura di canali ionici, con modificazioni del potenziale di membrana in risposta alle quali le cellule ciliate esterne si accorciano o si allungano. Essendo l'estremità delle stereociglia immersa nella membrana tettoria, questi cambiamenti producono vibrazioni anche a livello della membrana basilare, esaltando il segnale ricevuto dalle cellule ciliate interne. Le cellule ciliate esterne giocano quindi un ruolo cruciale per la sensibilità e selettività in frequenza di quelle interne.

Il secondo tipo di meccanismo riguarda principalmente le frequenze più basse, al di sotto dei 1000 Hz, che non sembrano essere rilevate in relazione alla posizione, ma con la codifica della scarica, ossia da neuroni che scaricano in sincronia con il movimento dell'apice della membrana basilare.

La percezione dell'ampiezza del suono risulta invece legata alla dimensione fisica dell'intensità. La coclea è un organo molto sensibile, in grado di rilevare vibrazioni molto deboli, con una soglia minima che corrisponde a movimenti dell'apice delle cellule ciliate tra 1 e 100 picometri (10^{-12} m), mentre la massima risposta si ha per movimenti di 100 nm (Corwin J. T., 1991). Le informazioni sull'ampiezza di uno stimolo sembrano associate al ritmo di scarica dei segnali che arrivano dagli assoni del nervo cocleare. I suoni più intensi producono infatti una vibrazione più elevata della membrana timpanica, che si riflette in una maggior forza esercitata sulle stereociglia e quindi in un maggior rilascio di neurotrasmettitore, con l'aumento della percentuale di scariche lungo l'assone. Questo meccanismo sembra funzionare bene per gli assoni coinvolti nella codifica posizionale della frequenza. Per quelli che si basano invece sulla codifica della scarica, la maggior parte dei ricercatori ritiene che l'ampiezza dei suoni di bassa frequenza sia rilevata dal numero di assoni provenienti da questi neuroni che sono stati attivati in un certo momento. Per un suono di bassa frequenza si avrebbe quindi un diverso numero di neuroni attivati in funzione della sua intensità.

Per ciò che riguarda la percezione del timbro, si può affermare che nell'esperienza quotidiana raramente si è in presenza di toni puri, ossia di suoni caratterizzati da un'unica frequenza. Quella che arriva all'orecchio è invece una composizione di diverse frequenze, che vanno a creare timbri complessi. Considerando la forma d'onda di una nota fissa prodotta da

uno strumento musicale, al suo interno è possibile riconoscere una frequenza fondamentale, ossia la forma d'onda che si ripete regolarmente e che corrisponde al tono percepito della nota, ma anche le sue armoniche, ossia i multipli di tale frequenza. Ogni strumento produce armoniche di una determinata intensità, e questa peculiare combinazione ci consente di identificarlo e distinguerlo dagli altri. Ciascuna armonica che compone il suono produce la stimolazione di parti diverse della membrana basilare, generando un pattern di attivazione codificato in maniera univoca negli assoni del nervo cocleare, che trasmettono al cervello informazioni sulle specifiche frequenze e relative intensità, successivamente identificate nelle aree della corteccia uditiva associativa.

Un ultimo aspetto da prendere in considerazione risulta quello relativo alla localizzazione spaziale. Infatti, oltre alle dimensioni del suono appena descritte, il sistema uditivo è in grado di rispondere anche ad altre caratteristiche degli stimoli acustici, che ci consentono di localizzarne la provenienza nello spazio. Anche senza la vista dell'oggetto è possibile quindi determinare con una buona accuratezza da dove proviene lo stimolo. Questo è reso possibile dalla combinazione di diversi meccanismi, che si basano sulle differenze di tempo d'arrivo dello stimolo e di fase, per le frequenze al di sotto approssimativamente dei 3000 Hz, e sulla differenza di intensità, per quelle più elevate, nonché sull'analisi del timbro.

Il primo meccanismo è legato ai differenti tempi di arrivo dell'onda sonora all'orecchio destro e a quello sinistro. Se lo stimolo proviene da destra sarà l'orecchio destro ad essere stimolato per primo e ad originare prima i potenziali d'azione, rispetto all'orecchio sinistro. Solo nel caso in cui la sorgente sia posta frontalmente, la stimolazione sarà contemporanea. Alcuni neuroni del sistema uditivo, soprattutto quelli del complesso

dell'oliva superiore del bulbo, rispondono ai diversi tempi di arrivo di un'onda presentata binauralmente (ad entrambe le orecchie).

Per i suoni continui di bassa intensità il meccanismo di localizzazione è legato alla differenza di fase, ossia la diversa parte dell'oscillazione dell'onda sonora che arriva alle due orecchie nel medesimo istante di tempo. Una sorgente che genera un'onda sonora con frequenza di 1000 Hz, ad es., corrispondente ad una lunghezza d'onda di circa 31 cm (approssimativamente il doppio rispetto alla distanza tra le due orecchie), se posta ad un lato della testa genererà una spinta verso l'interno di uno dei due timpani e contemporaneamente una verso l'esterno dell'altro timpano. Se la sorgente è invece posta frontalmente le membrane timpaniche avranno dei movimenti in fase.

Ma da quale momento l'individuo inizia a percepire il suono? A tale proposito sono stati effettuati studi specifici prenatali. La capacità uditiva è un aspetto precoce, che si manifesta nel feto già dopo poche settimane di vita, consentendogli di udire i suoni che vengono dall'organismo materno e dall'ambiente esterno. L'orecchio interno completa la sua formazione alla sedicesima settimana di gestazione, ma si riteneva che la funzionalità del sistema uditivo e la capacità di rispondere agli stimoli sonori, partisse dalla ventiseiesima settimana. Uno studio condotto dall'Istituto Marquès (López-Teijón M., 2015), ha invece mostrato evidenze a sostegno di una capacità del feto di percepire i suoni che arrivano dall'esterno e dall'interno del ventre materno già a partire dalla sedicesima settimana di gestazione, quando misura appena 11 cm. Questi stimoli contribuiscono allo sviluppo neurologico e comportamentale del bambino e a creare una relazione con la madre. Lo studio ha evidenziato come i suoni che giungono dall'esterno e la voce materna, vengano attenuati e distorti dai tessuti molli della parete addominale e uterina e

giungano al feto come ovattati. Inoltre, vengono percepite prevalentemente le frequenze più basse, che meglio si propagano attraverso il liquido amniotico.

Per valutare la risposta del feto agli stimoli sonori sono state quindi utilizzate sia la trasmissione per via addominale, che quella per via vaginale consentendo di individuare un'assenza di reazioni del feto fino alla sedicesima settimana di gestazione; successivamente, invece, lo studio ha dimostrato come ad una stimolazione per via vaginale con un brano musicale di Johann Sebastian Bach, ad un'intensità media di 54 decibel, equivalenti ad una conversazione a voce moderata o a musica ambientale, siano corrisposti movimenti non specifici della testa e degli arti e movimenti specifici della bocca e della lingua. Nel 50% dei casi, la reazione è inoltre stata quella di aprire la bocca e tirare fuori la lingua. Questo comportamento è stato interpretato dai ricercatori come una risposta di movimento e vocalizzazione, preludio del canto e del linguaggio, indotta dalla stimolazione di circuiti cerebrali primitivi implicati nella comunicazione. È interessante notare che stimolazioni musicali trasmesse per via addominale, oppure vibrazioni non musicali trasmesse per via vaginale, non hanno mostrato evidenze di variazioni nell'espressione facciale del feto. L'ipotesi avanzata dagli autori dello studio, in relazione alla reazione fetale di movimento in risposta alla musica, è quella di un'attivazione di circuiti cerebrali di stimolazione del linguaggio e della comunicazione. Dopo la sedicesima settimana, quando l'orecchio interno risulta formato, attraverso la coclea lo stimolo uditivo può essere inviato al cervello. Questo segnale, che include ritmo e melodia, produrrebbe l'attivazione di centri molto primitivi, come quelli presenti nel tronco encefalico, che contiene nuclei e vie nervose coinvolti nella fonazione e nei movimenti orali. È stato inoltre ipotizzato un coinvolgimento della

sostanza grigia periacqueduttale (SGP) del mesencefalo, che forma connessioni con centri nella formazione reticolare implicati nella generazione di schemi di vocalizzazione. La SPG è inoltre associata ai sistemi motori della muscolatura linguale, laringea e faringea, ed è coinvolta nell'elaborazione del linguaggio. Gli autori hanno quindi ipotizzato che negli esseri umani la SPG possa funzionare come un centro sottocorticale responsabile dell'integrazione tra udito e fonazione. È stata inoltre proposta come un nodo della rete dei comportamenti sociali, fondamentale dal punto di vista evolutivo per la valutazione degli stimoli esterni e per l'adattamento comportamentale.

Dopo aver analizzato la struttura del sistema uditivo, ossia di quell'insieme di elementi che consentono all'essere umano di rilevare gli stimoli sonori e di elaborare cognitivamente l'insieme di informazioni contenute in questi segnali, risulta fondamentale definire e comprendere il panorama sonoro che caratterizza l'ambiente in cui si è immersi e come esso si è andato modificando nel tempo, con cambiamenti radicali a seguito delle modificazioni introdotte dai processi di meccanizzazione ed elettrificazione, che hanno caratterizzato la prima e seconda rivoluzione industriale. Gli aspetti epigenetici sono infatti strettamente legati ad un adattamento dell'organismo al suo ambiente, anche quello sonoro.

Il Paesaggio sonoro

Il suono è un'esperienza immersiva, avvolgente, e non basta, come per la vista, girarsi dall'altra parte per eliminare la sua percezione. Accanto ad un panorama di suoni che possono regalare sensazioni piacevoli, aiutare a ristabilire uno stato di equilibrio psicofisico, accompagnare i momenti di rilassamento, corrispondono suoni che risultano sgraditi e disturbanti, che

vengono comunemente definiti come “*rumore*”. Per quanto vi siano alcuni suoni che più facilmente possono rientrare in una categoria piuttosto che nell’altra, generalmente la classificazione presenta degli aspetti fortemente soggettivi, ad esempio, il suono dovuto al passaggio di un aereo può rappresentare per alcuni fonte di disagio, o persino di preoccupazione e paura, per altri un sogno, un’idea di libertà o un possibile futuro percorso lavorativo. Vi è quindi un filtro che entra in gioco nella percezione del suono e che contribuisce al discrimine tra “*suono*” e “*rumore*”, rendendo difficile applicare dei rigidi criteri tassonomici (Calanchi A., 2024).

Il concetto che forse meglio rappresenta l’insieme complesso dei suoni ambientali sia di origine naturale che antropica, a cui l’individuo è esposto, con il quale interagisce, ed al quale è portato ad adattarsi, è quello di paesaggio sonoro. Questa definizione deriva dalla traduzione del termine inglese “*Soundscape*”, un’unione di “*sound*” e “*landscape*”, ed è stato inizialmente introdotto dal compositore canadese Raymond Murray Schafer (1933-2021), il quale ha condotto studi volti alla ricerca di un rapporto armonico tra la comunità umana ed il suo ambiente sonoro, un’“*ecologia sonora*”. Il suono è in questa visione parte integrante del contesto culturale di un dato luogo e le ricerche in quest’ambito mirano a far cadere le barriere fra diverse discipline, quali musica, architettura, urbanistica, acustica, scienze sociali, psicologia, ed anzi a porle in contatto e farle dialogare tra loro, quali elementi compresenti ed interconnessi dell’esperienza umana. Iniziano da qui anche dei progetti, tra cui il World Soundscape Project (WSP), di cui lo stesso Schafer fa parte, nato al fine di attirare l’attenzione e sensibilizzare la popolazione verso l’ambiente sonoro ed il suo progressivo degrado, attraverso la registrazione delle sonorità di vari ambienti ed aree geografiche, una “*banca sonora*” in grado di conservare la testimonianza, la fotografia sonora, di un luogo, che

l'epoca attuale sta rapidamente trasformando, con particolare riferimento all'impatto dell'industrializzazione e dell'inquinamento acustico (Strobino E., 2023).

Il paesaggio sonoro che per secoli ha caratterizzato il contesto culturale dei nostri antenati ha subito profondi e rapidi cambiamenti a partire dalla prima rivoluzione industriale. La progressiva meccanizzazione ed elettrificazione degli ambienti di lavoro e di vita, ha introdotto nuovi suoni, rumori meccanici, continui e artificiali, che sono diventati pervasivi. I ritmi della fabbrica hanno imposto nella vita e nelle consuetudini delle persone una nuova temporalità, scandita dal rumore penetrante delle sirene e dal ticchettio delle lancette dell'orologio, e non più dal rintocco delle campane e dai ritmi del canto (Accornero A., 2013). L'essere umano si è quindi dovuto adattare rapidamente a questi nuovi fattori ambientali, con una prevedibile ripercussione a livello epigenetico.

Come visto in precedenza, è possibile effettuare una distinzione tra “*suono*” e “*rumore*”, dove il secondo termine è inteso con quella connotazione negativa che non è nella sua genesi, ma che gli è stata progressivamente attribuita e che è stata adottata dalla normativa in campo ambientale in materia d'inquinamento acustico. Di seguito queste due “*facce*” del fenomeno sonoro saranno trattate singolarmente, in quanto gli effetti prodotti sull'individuo sono diametralmente opposti. Il rumore rappresenta infatti un pericolo riconosciuto a livello internazionale per la salute umana e per l'ambiente e gli effetti sull'espressione genica risultano di natura disfunzionale. Il suono rappresenta invece un potenziale strumento terapeutico e di benessere, già largamente impiegato in ambito clinico in associazione a trattamenti più convenzionali.

Rumore

Negli ultimi decenni si è assistito ad un peggioramento delle sonorità ambientali, sia in termini di intensità che di qualità. Questo ha comportato un'esposizione individuale sempre maggiore, soprattutto nei centri urbani, tanto da iniziare a parlare di un vero e proprio "inquinamento acustico", al pari dell'inquinamento che ha interessato altre matrici ambientali quali aria, acqua e suolo. A livello normativo, questo termine compare per la prima volta in Italia con la Legge n.447 del 26 ottobre 1995 (*Legge quadro sull'inquinamento acustico*), dove viene definito come: "*l'introduzione di rumore nell'ambiente abitativo o nell'ambiente esterno tale da provocare fastidio o disturbo al riposo ed alle attività umane, pericolo per la salute umana, deterioramento degli ecosistemi, dei beni materiali, dei monumenti, dell'ambiente abitativo o dell'ambiente esterno o tale da interferire con le legittime fruizioni degli ambienti stessi*". Come si può osservare, questa definizione non si limita ad una visione strettamente antropocentrica, ma abbraccia anche l'ambiente all'interno del quale l'essere umano stesso si trova immerso, di cui fa parte integrante e con il quale costantemente interagisce.

In un recente studio pubblicato su Scientific report (Balaresque P., 2025) è stato indagato come l'ambiente plasmi la capacità dell'orecchio di elaborare il suono. La ricerca si è concentrata sull'influenza di fattori sia endogeni (età, sesso e lato dell'orecchio), che esogeni (etnia, ambiente e linguaggio) sulla sensibilità cocleare, sia in termini di ampiezza che di intervallo di frequenze percepite.

I risultati emersi hanno evidenziato che, mentre l'ampiezza sembra influenzata sia da fattori esogeni che endogeni, lo spettro in frequenza è legato esclusivamente a fattori esogeni. L'elemento ambientale, in particolare, sembra rivestire un ruolo cruciale. Tra le ipotesi prese in esame per spiegare questo fenomeno vi sono:

- un adattamento complessivo dell'individuo a fattori quali altitudine e quota, con un'influenza indiretta sulla coclea;
- un adattamento a lungo termine a paesaggi sonori variabili, che comportano l'esposizione a diverse intensità sonore, diversi tipi di suono e di propagazione in relazione all'architettura dei luoghi;
- l'esposizione a fonti d'inquinamento antropico, quali composti chimici ototossici.

Un aspetto messo in luce dallo studio riguarda la differenza significativa tra le popolazioni urbane e quelle rurali, con uno spostamento delle capacità recettoriali delle prime verso le alte frequenze. Un'ipotesi è che questa sia una risposta alle componenti in bassa frequenza generate dal traffico veicolare, similmente a quanto è avvenuto nella vocalizzazione degli uccelli, che hanno modificato il proprio canto per contrastare l'effetto di mascheramento acustico. Lo sviluppo degli ambienti urbani sembra tuttavia troppo recente per pensare al coinvolgimento di un adattamento genetico e la spiegazione più plausibile del fenomeno sembra proprio legata alla plasticità fenotipica.

Risulta a questo punto utile focalizzare l'attenzione su due aspetti chiave della trattazione finora sviluppata: da un lato, la rilevanza del paesaggio sonoro quale fattore caratterizzante l'ambiente di vita; dall'altro, le evidenze sempre più numerose dell'influenza esercitata da quest'ultimo sull'espressione genica. Pare quindi plausibile ipotizzare una correlazione tra questi due aspetti, sia in relazione a possibili implicazioni patologiche, sia nella prospettiva di un impiego del suono quale elemento terapeutico.

Aspetti epigenetici dell'esposizione a rumore - un campo agli esordi

Come introdotto nel primo capitolo di questo elaborato, le modificazioni di fattori ambientali si riflettono a livello epigenetico, producendo delle variazioni più o meno apprezzabili dell'espressione genica.

In relazione all'esposizione ad inquinanti ambientali quali il particolato atmosferico, i metalli pesanti e i pesticidi, diversi studi hanno evidenziato alterazioni nella metilazione del DNA, correlate all'insorgenza di diverse patologie. Al contempo, anche fattori di stress psicologico e fisiologico possono andare ad alterare i modelli epigenetici, come riscontrato nella carenza di cure materne nei ratti (Chen J., 2012) o nello stress prenatale causato dalla carestia olandese del 1944-45 (Heijmans B.T., 2008). Queste evidenze portano a supporre che analoghe implicazioni possano essere generate a seguito dall'esposizione a stress di natura acustica. In tempi recenti, diverse ricerche hanno quindi cercato una possibile correlazione tra esposizione al rumore ambientale e modificazioni a livello epigenetico. L'importanza di stabilire questo tipo di legame risiede nei possibili risvolti positivi in termini di strategie di monitoraggio biologico, di diagnosi e trattamento, con un conseguente ritorno economico legato alla riduzione della spesa pubblica in campo sanitario.

Sono molteplici le sorgenti di rumore che possono influenzare l'ambiente di vita e di lavoro: infrastrutture di trasporto, attività industriali, commerciali, artigianali, o a carattere sportivo e ricreativo, attività di carattere temporaneo quali cantieri o manifestazioni, solo per citare alcuni esempi. Vi è poi il grande mondo dei “*rumori di vicinato*”, che possono spaziare dal classico calpestio, all'impiego di elettrodomestici quali

aspirapolveri, lavatrici, trapani, condizionatori, all'abbaiare dei cani. Una presenza pervasiva, con la quale si è spesso costretti a convivere.

Il rumore costituisce un significativo fattore di rischio ambientale, secondo solo all'inquinamento atmosferico. Per avere un'idea dell'entità dell'impatto generato, basti pensare che nel rapporto 2020 sul rumore ambientale in Europa, la European Environment Agency (EEA) ha stimato che almeno il 20% della popolazione dell'Unione Europea risulta esposta a livelli nocivi di inquinamento acustico, principalmente legati alle infrastrutture di trasporto stradale (EEA, 2019). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inoltre stimato (WHO, 2018) che questa esposizione causa 12000 morti premature e 48000 nuovi casi di cardiopatie ischemiche ogni anno; inoltre, 6.5 milioni di individui sperimentano disturbi cronici del sonno e 22 milioni avvertono disturbi significativi. Nei soli Paesi dell'Europa occidentale verrebbero persi 1.6 anni di vita in buona salute a causa del rumore ambientale. Numeri forse poco noti, ma che danno un'idea dell'entità di un fenomeno di cui si ha probabilmente poca consapevolezza.

In linea con il cambio di paradigma introdotto nel primo capitolo, che viene ben espresso dalla frase attribuita al genetista statunitense Francis Collins *“la genetica carica la pistola, ma l'ambiente preme il grilletto”*, sono state recentemente avanzate ipotesi relativamente al fatto che i fattori di rischio ambientale possano avere un'influenza più rilevante rispetto alla predisposizione genetica (familiarità) in relazione all'insorgenza di malattie non trasmissibili. Altro stimolo importante è venuto dall'introduzione del concetto di esposoma, inteso come l'insieme di tutte le esposizioni ambientali (chimiche, fisiche, biologiche, sociali, etc.) alle quali una persona è sottoposta nel corso della vita, e della sua associazione con alterazioni biochimiche ed effetti negativi sulla salute. Da qui l'interesse

verso uno studio ambientale a tutto campo, che ha animato anche il lavoro di Hahad et al. (Hahad O., 2022). Gli autori osservano che mentre è stato riconosciuto l'impatto di fattori chimici di inquinamento ambientale sul carico di malattia e sulla mortalità, quello legato allo stress mentale ed ai fattori fisici ambientali che lo generano, specialmente il rumore da traffico, è stato molto meno studiato. D'altro canto, come risulta dalla dettagliata trattazione contenuta nelle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalla successiva revisione delle stesse, risulta ben documentato che l'esposizione cronica al rumore ambientale costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di condizioni patologiche sia cardiovascolari che mentali. Studi epidemiologici hanno evidenziato che esposizioni al rumore, sia croniche che di breve periodo, possono provocare alterazioni significative sul sistema cardiovascolare e sulla risposta allo stress.

Per avere quindi un quadro più completo sull'impatto dei fattori ambientali, che includa anche l'effetto generato dall'esposizione a sorgenti di rumore, gli autori hanno operato una sintesi delle conoscenze attuali in tale ambito, con particolare riferimento alle alterazioni prodotte sul cervello e alla loro relazione con esiti neuropsichiatrici. Sono state, ad esempio, riscontrate influenze sul deterioramento del sistema nervoso centrale conseguenti ad un incremento dello stress ossidativo, squilibri nei livelli di neurotrasmettitori, deterioramento delle funzioni molecolari, compromissioni cognitive e modificazioni a livello epigenetico. In relazione tali aspetti, gli autori hanno evidenziato come la comprensione dei meccanismi molecolari attraverso i quali il rumore porta allo sviluppo di malattie cardiovascolari e neuropatie non sia ancora stato chiarito. Partendo dall'idea originale di Babisch del 2002 (Babisch W., 2002), di due possibili vie attraverso le quali il rumore può influenzare la fisiologia

umana, è stato raffinato un possibile schema di reazione, che prevede il coinvolgimento di una via diretta ed una indiretta. La prima riguarda esposizioni a livelli di rumore elevati (in Tabella 1 sono riportati esempi di intensità di suoni provenienti da sorgenti comuni (Hahad O., 2022)), tali da produrre il danneggiamento delle cellule ciliate, aspetto che causa circa il 16% delle ipoacusie negli adulti a livello mondiale. Un altro effetto legato alla via diretta è inoltre il disturbo del sonno, un riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare.

La via indiretta coinvolge invece la risposta cognitiva ed emotiva allo stimolo sonoro. Il rumore va infatti a stimolare la regione limbica del cervello, generando una reazione emotiva che a sua volta porta ad un'attivazione neuroendocrina, che influenza lo stato metabolico.

Examples	Loudness
Threshold of hearing	0 dB
Rustling leaves	10 dB
Ticking of a watch	20 dB
Whisper	30 dB
Quiet living room	40 dB
Rain	50 dB
Conversation	60 dB
Passenger car	70 dB
Telephone ringing	80 dB
Truck	90 dB
Jackhammer	100 dB
Rock band	110 dB
Aircraft on take off	120 dB
Threshold of pain	130 dB

Tabella 1 Esempio di livelli di rumore in relazione a sorgenti convenzionali

Uno stato metabolico alterato rappresenta un fattore di rischio noto in relazione allo sviluppo di problematiche cardio-cerebrovascolari e neurodegenerative, quali modificazioni nel metabolismo del glucosio, disfunzioni lipidiche e variazioni emodinamiche.

Entrambi i percorsi (Figura 3) provocano delle alterazioni fisiologiche che attivano risposte di reazione allo stress, che attivano il sistema nervoso autonomo e quello endocrino.

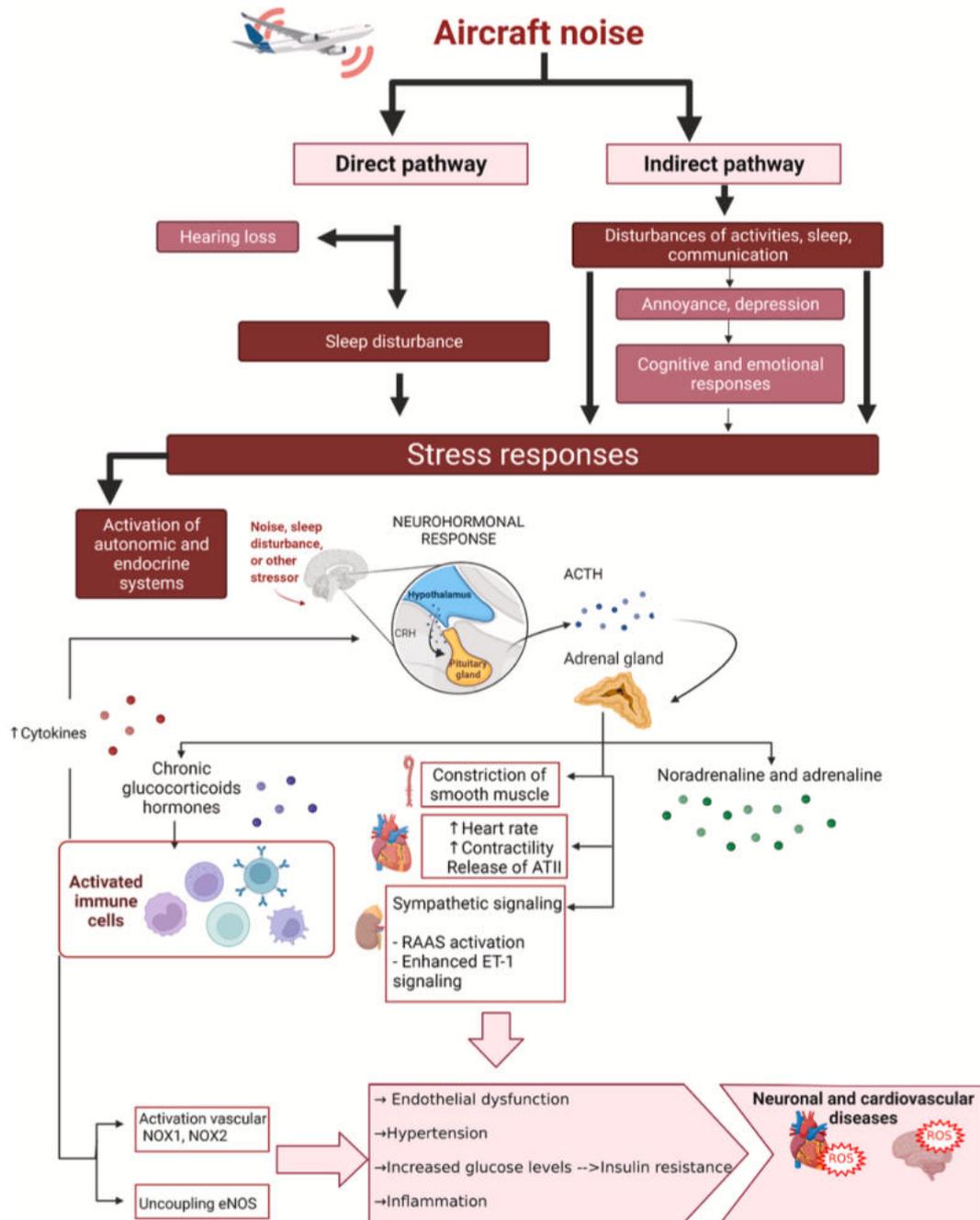


Figura 3 Percorsi di risposta fisiologica al rumore (Hahad O., 2022)

La risposta elicitata include un incremento nella produzione di catecolamine, la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e di cortisolo, alterazioni del ritmo circadiano, riduzione della produzione di melatonina, diminuzione della sensibilità all'insulina e dei livelli di leptina, aumento della grelina e dell'appetito, sovra regolazione di proteine infiammatorie quali il *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), interleuchine (IL) (es. IL-1 β o IL-6) e proteina C-reattiva (CRP). L'esposizione al rumore promuove inoltre la produzione di specie reattive dell'ossigeno, che causano stress ossidativo.

La parte conclusiva della review mette in luce la necessità di effettuare studi esposomici, che indaghino gli effetti del rumore sul cervello e sulla mente, considerando la compartecipazione dei vari fattori di rischio ambientale. Tra i futuri studi suggeriti si sottolinea inoltre l'importanza di approfondire aspetti meccanicistici, con particolare riferimento all'interessamento di alterazioni epigenetiche. Risulta interessante a tal proposito rilevare che vi sono evidenze circa il coinvolgimento di fenotipi infiammatori. In particolare, in una ricerca condotta nel 2021 in relazione all'esposizione di topi al rumore da traffico aereo (Eckrich J., 2021), è stato dimostrato il collegamento tra un fenotipo plasmatico pro-infiammatorio, l'attivazione di leucociti e disfunzioni microvascolari. In un altro studio del 2021, Frensis et al. (Frensis K., 2021) hanno osservato, specialmente nel cervello, la comparsa di un fenotipo neuroinfiammatorio a seguito di esposizione acuta a rumore, caratterizzato dall'attivazione di astrociti e microglia, da una maggiore espressione di marcatori infiammatori e dall'aumento dello stress ossidativo. Gli autori hanno preso in esame anche i meccanismi molecolari coinvolti nell'equilibrio redox, ossia nel bilanciamento tra specie reattive dell'ossigeno (ROS) e specie antiossidanti, nelle risposte allo stress indotte dal rumore. Poiché i

cambiamenti dell'assetto epigenetico sono in larga misura regolati proprio dallo stato redox, è verosimile supporre che lo stato ossidativo indotto dal rumore possa alterare il panorama epigenetico su più livelli. A tal proposito, a seguito dell'esposizione a rumore sono state osservate, attraverso l'utilizzo di tecniche di sequenziamento in parallelo, sia evidenze di alterazioni dell'RNA codificante, sia modifiche dei pattern di espressione degli RNA non codificanti, come i miRNA (modifiche dei miRNA sono indotte anche da privazione del sonno e stress mentale), che hanno un impatto rilevante sulla salute. La disregolazione di questi ultimi può avvenire sia tramite la via diretta, come nel caso di ipoacusia da danno meccanico all'orecchio, che tramite quella indiretta, attraverso la risposta allo stress. Livelli elevati di miR-134 e miR-183, ad esempio, sono stati osservati sia nell'amigdala centrale, a seguito dell'esposizione acuta a stress, sia in pazienti affetti da malattie coronariche e depressione, suggerendo un loro impatto significativo sulla salute. Numerosi miRNA associati a fattori di rischio ambientale sono regolati dallo stress ossidativo e possono a loro volta influenzare la trascrizione di geni implicati nella codifica di proteine coinvolte nella difesa antiossidante o nella produzione di specie pro-ossidanti.

Altro meccanismo epigenetico coinvolto è la metilazione delle basi del DNA, che può avere un impatto significativo sul rischio cardiovascolare. Alterazioni del metiloma, modello di metilazione del genoma che ha un impatto significativo sull'attività trascrizionale, sono state ad es. riscontrate nel cervello di ratti esposti cronicamente al rumore, ulteriore indice di una regolazione epigenetica dei processi metabolici che sono mediati dai segnali di stress indotti dall'esposizione al rumore.

Va sottolineato che gli effetti del rumore non possono essere valutati solo in relazione ad una misura di livello sonoro, in quanto vi è una forte

dipendenza della risposta da caratteristiche dello stimolo quali lo spettro in frequenza, la periodicità dell'evento, la sua impulsività, l'interessamento del periodo diurno piuttosto che notturno, etc.

A questo si collega un altro aspetto interessante evidenziato nello studio, ossia quello legato alle differenze interindividuali osservate; a parità di esposizione, alcune persone risultano, infatti, più resistenti di altre alle risposte fisiologiche da stress indotto dal rumore. Vi sono quindi aspetti soggettivi rilevanti che entrano in gioco e che potrebbero essere oggetto di approfondimento, tra i quali i potenziali correlati epigenetici.

Oltre ai più noti ed indagati effetti dell'esposizione al rumore ambientale sul sistema cardiovascolare, sono stati presi in esame anche i possibili effetti avversi sul cervello e le conseguenti implicazioni neuropsichiatriche. Sono sempre più numerose, infatti, le prove a sostegno di un'influenza dell'esposizione al rumore, specialmente quello da traffico veicolare, sul sistema nervoso centrale, che contribuisce ad aumentare il rischio di disturbi neuropsichiatrici quali ictus, demenze e declino cognitivo, disturbi del neuro sviluppo, depressione e disturbi d'ansia. Le prime evidenze in tale ambito sembrano suggerire il coinvolgimento di stress ossidativo e cammini infiammatori.

In uno studio pilota pubblicato nel 2017 (Guo L., 2017) e condotto su animali (ratti Wistar maschi), sono stati in particolare indagati gli effetti che l'esposizione al rumore ambientale può produrre sulla metilazione del DNA in diverse regioni cerebrali. La ricerca ha considerato 5 geni, legati rispettivamente a stress, risposta ormonale, fattori di crescita nervosa e funzione cerebrale: fattore neurotrofico derivato dal cervello (Bdnf), catechol-O-metiltransferasi (Comt), recettore 1 dell'ormone di rilascio della corticotropina (Crhr1), recettore della melanocortina 2 (Mc2r) e sinucleina alfa (Snca). Sono state inoltre valutate eventuali correlazioni tra

cambiamenti nelle metilazioni e salute metabolica, mediante il confronto con marcatori di salute metabolica quali pressione sanguigna e peso corporeo. Le esposizioni del gruppo sperimentale sono state eseguite con livelli di rumorosità moderata (70-75 dB), in un intervallo di frequenze tra 20 e 4000 Hz e nel periodo notturno. In tali condizioni, sia nel caso di esposizioni di breve (3 giorni), che di lungo periodo (3 settimane), sono state riscontrate evidenze di un'alterazione nella metilazione del DNA nel cervello dei ratti.

In campo ambientale, la sorgente ad oggi più studiata in relazione ai suoi possibili impatti negativi sulla salute umana e sull'ecosistema in genere è il traffico veicolare. Questa attenzione è dovuta alla diffusione capillare delle infrastrutture di trasporto, la cui ubiquitaria presenza sul territorio comporta l'esposizione di ampie fasce di popolazione, sia in contesti urbani che suburbani, arrivando ad interessare anche le aree rurali. La tendenza è inoltre quella di un continuo incremento, non solo del traffico stradale, ma anche di quello ferroviario, aereo e marittimo, prospettando uno scenario poco incoraggiante di convivenza forzata con questa fonte di inquinamento ambientale. Diversi studi in campo epidemiologico hanno comprovato come un'esposizione prolungata a livelli elevati di rumorosità stradale sia associata a numerosi effetti avversi sulla salute. Essendo infatti in grado di innescare alterazioni fisiologiche quali stress ossidativi, stati infiammatori, disfunzioni endoteliali e distruzione dei ritmi circadiani, può condurre ad esiti clinici rilevanti, tra i quali morti premature, cardiopatie ischemiche, disturbi del sonno e una generale condizione di disagio, nota in inglese come *annoyance*.

Uno studio pubblicato nel 2025 (Münzel T., 2025) ha indagato questi aspetti, focalizzando l'attenzione sugli effetti dell'esposizione al rumore generato dal traffico veicolare sulla salute cardiovascolare e metabolica, le

cui variazioni possono condurre a rischio di diabete e incrementi di adiposità fino a rischio obesità, prendendo in esame anche le modifiche epigenetiche ad esse correlate. Studi di coorte trasversali hanno evidenziato un possibile impatto del rumore stradale sul sistema immunitario, sebbene l'entità degli effetti prodotti non sia uniforme in tutti gli studi. Due di essi (Thiesse L., 2020; Kim A., 2017) hanno in particolare osservato un aumento dei livelli di interleuchina-12 (IL-12), una citochina fondamentale del sistema immunitario, e del marcatore infiammatorio proteina C-reattiva ad alta sensibilità (proteina rilasciata dal fegato a seguito di infiammazione). Contemporaneamente è stata registrata una riduzione nella popolazione e nell'attività delle cellule natural killer. Queste alterazioni del sistema immunitario sono state a loro volta correlate ad elevati livelli di cortisolo nel sangue, che acuisce la sensibilità al rumore. Un aumentato rilascio di cortisolo può inoltre essere dovuto all'esposizione al rumore nel periodo notturno, che compromette i ritmi circadiani. Uno studio basato sulla popolazione adulta svizzera denominato SAPALDIA (EZE I. C., 2020) ha mostrato che l'esposizione a lungo termine al rumore legato al traffico e all'inquinamento atmosferico, conducono a degli specifici pattern di metilazione del DNA, che risultano condivisi nei due casi e interessano principalmente cammini biologici legati all'infiammazione (ad es. Proteina C-reattiva), allo sviluppo cellulare e alla risposta immunitaria. Osservazioni effettuate sullo stesso campione (Foraster M., 2017) hanno inoltre suggerito che esposizioni croniche al rumore del traffico veicolare o a quello intermittente del trasporto ferroviario durante il periodo notturno, producono un aumento della rigidità delle arterie (un riflesso della disfunzione endoteliale). Questo risultato è supportato anche da uno studio di coorte tedesco, che avvalora

la correlazione dell'esposizione nel periodo notturno ad aterosclerosi subclinica, specialmente in pazienti con calcificazione arteriosa precoce.

Rumore e ipoacusie

L'esposizione a rumore è una delle principali cause di perdita dell'udito neurosensoriale acquisita, un tipo di ipoacusia che coinvolge la coclea e il nervo acustico. Questa è una condizione medica spesso correlata agli ambienti di lavoro, all'interno dei quali i lavoratori si trovano spesso in presenza di elevati livelli di rumore. L'esposizione prolungata o ripetuta a suoni di intensità superiore agli 85 dB può causare perdita dell'udito, inducendo la morte o l'apoptosi delle cellule sensoriali specializzate, poste sulla membrana basilare dell'organo del Corti all'interno della coclea. Lo stesso effetto può essere prodotto a seguito dell'esposizione per tempi brevi ad impulsi con livelli sonori di 100-150 dB. Una review del 2020 (Leso V., 2020) ha preso in esame studi precedenti che hanno affrontato gli effetti indotti dall'esposizione al rumore in relazione ai 3 meccanismi epigenetici ad oggi noti: metilazione del DNA, miRNA e modificazioni degli istoni. L'obiettivo della ricerca era quello di valutare il possibile ruolo delle alterazioni epigenetiche nella patogenesi del danno indotto da rumore. La presenza di correlazioni potrebbe consentire di disporre di biomarcatori di danno precoce, di strumenti diagnostici, e di elementi su cui intervenire con trattamenti mirati volti a prevenire o quantomeno migliorare la condizione di ipoacusia neurosensoriale. Gli studi presi in esame fanno riferimento a condizioni sperimentali eterogenee, che considerano il rumore in campo lavorativo ed ambientale, ed esperimenti sull'uomo ed in vivo. Oltre ad effetti uditivi, sono stati inoltre presi in esame possibili risvolti extrauditivi, quali influenze su processi cerebrali come attenzione e memoria. Per quanto siano emerse evidenze

incoraggianti di correlazione tra esposizione a rumore e modifiche nell'espressione genica, la ricerca non trae conclusioni definitive e sottolinea la necessità di ulteriori studi, fornendo indicazioni per pianificare indagini metodologicamente adeguate, quali un campione statistico più rappresentativo ed una migliore definizione delle caratteristiche del rumore, il cui impatto è fortemente dipendente dall'ambiente e da parametri quali intensità, frequenza, periodicità, impulsività. L'elevato numero di persone esposte al rumore, ed il rischio sanitario che ciò comporta, è un aspetto di grande rilevanza in relazione ai costi per la sanità pubblica. Questo rende urgente e rilevante l'individuazione dei fattori di rischio e le costellazioni rilevanti e pone la riduzione dell'esposizione un potenziale obiettivo delle strategie di prevenzione.

Negli studi fin qui presi in esame in relazione all'esposizione a rumore è emersa una stretta correlazione tra questo fattore e l'insorgenza di condizioni di neuroinfiammazione e stress ossidativo. Queste alterazioni fisiologiche vanno ad esacerbare condizioni di demenza, ed accelerare quindi l'insorgenza e la progressione di malattie neurodegenerative quali il morbo di Alzheimer. Vale forse la pena a questo punto fare una riflessione su questo aspetto, ed in generale su tutte le forme patologiche o di disturbo fino ad oggi associate all'esposizione all'inquinamento acustico. Nei paragrafi successivi verrà quindi presa in esame l'altra faccia della medaglia, ossia l'esposizione a quei suoni che sono in grado di generare effetti positivi sulla salute umana e di andare ad esercitare un'azione benefica proprio in relazione agli aspetti che il suo *"fratellastro"* va ad influenzare negativamente. Si potrebbe dire che il suono possa al contempo *"far ammalare"* e *"curare"* e che la linea di demarcazione tra queste due facce

della stessa medaglia non sia così ben definita, in quanto intimamente legata ad aspetti emotivi, contestuali, relazionali, sociali, culturali.

Musica e benessere

I suoni offrono un ampio ventaglio di possibilità, possono essere combinati in infiniti modi, agendo su frequenze, intensità, melodia, timbro, ritmo. Si possono creare infiniti diorama acustici, paesaggi sonori in grado di interagire in modi differenti con il sistema percettivo del singolo individuo.

La musica esercita un profondo effetto sulla sfera emotiva, sulle esperienze soggettive ed il funzionamento psicologico. Questo comporta un grande interesse da parte del singolo individuo e dei professionisti sanitari verso l'impiego di tale forma espressiva a fini terapeutici e quale veicolo di benessere. L'esperienza musicale può inoltre essere di ascolto passivo o di creazione attiva, con un coinvolgimento a livello multisensoriale, stimolando diverse aree cerebrali dedicate, ad es., alla coordinazione motoria e al linguaggio. Gli effetti prodotti sul sistema nervoso centrale possono quindi, a seconda della modalità e del contesto con le quali l'esperienza viene esperita, essere sia di inibizione che di stimolazione, influenzando in vario modo il sistema cognitivo, emotivo e fisiologico di ciascun individuo. Gli studi condotti nel campo delle neuroscienze e delle scienze cognitive hanno dimostrato che l'ascolto e la pratica musicale hanno diversi effetti misurabili sulla struttura e le funzionalità cerebrali, tra i quali un aumentato rilascio di dopamina (Kanduri C., 2015), ma i meccanismi biochimici alla base dei cambiamenti osservati, quali l'impatto sull'espressione genica, sono un campo ancora poco esplorato.

Va sottolineato che l'ascolto di musica, assieme ad altre esperienze sensoriali ed estetiche, come quella visiva, è intrinsecamente soggettivo

(Gallazzi M., 2024), ed influenzato in maniera significativa da differenze individuali, culturali e relazionali. La fruizione di opere artistiche può inoltre originare una varietà di risposte emotive, sia positive, quali gioia, meraviglia, serenità, che negative, come tristezza, paura e persino rabbia. Gli aspetti epigenetici legati alle esperienze estetiche sono un ambito d'indagine ancora agli inizi, ma alcune ricerche hanno iniziato ad esplorare la plausibilità biologica di una risposta in quest'ambito.

In una rassegna di Brigati et al. (Brigati C., 2012) è stato introdotto il concetto di epigenetica sociale, utile per comprendere l'impatto profondo delle esperienze musicali. Poiché la musica è intimamente connessa alle emozioni e alla salute umana, il suo ascolto potrebbe produrre cambiamenti biochimici e riverberare a livello di espressione genica. L'ipotesi proposta è quella di un "*cambiamento biochimico trasmissibile*" ossia l'idea che gli effetti della musica vadano oltre i momenti transitori di piacere uditivo, lasciando un'impronta epigenetica, ed avviando una cascata di eventi molecolari che plasmano le nostre risposte emotive e le connessioni interpersonali.

Uno dei primi approcci allo studio degli effetti della musica sul trascrittoma (totalità degli RNA trascritti a partire da un genoma) umano è stato condotto dal gruppo di ricerca di Kanduri et al. (Kanduri C., 2015), che ha indagato il profilo di espressione genica nel sangue periferico di soggetti prima e dopo l'ascolto di musica classica (concerto per violino in Re maggiore K 211 di Mozart), confrontandolo con un gruppo di controllo senza esposizione. Lo studio ha inoltre confrontato soggetti con esperienza musicale, sia derivante da attitudine che da educazione musicale, con soggetti senza esperienza. I risultati della ricerca hanno mostrato che effettivamente l'ascolto di musica classica produce degli effetti sul trascrittoma umano. Nei pazienti con esperienza musicale è stata

osservata l'espressione differenziata di 45 geni, 27 sovraregolati e 18 sottoregolati, mentre nei casi di attitudine musicale di 97 geni, 75 sovraregolati e 22 sottoregolati. Non sono stati invece osservati risultati significativi nei partecipanti senza esperienza musicale. I geni sovraregolati erano principalmente connessi con la secrezione ed il trasporto della dopamina, un neurotrasmettitore implicato nei circuiti del piacere, della ricompensa, del rinforzo comportamentale e della motivazione, la proiezione neuronale, la sumoilazione proteica (modifica in fase post-traduzionale che regola le funzioni proteiche), il potenziamento a lungo termine (LTP), che è implicato nei processi di memorizzazione, e la defosforilazione, che è invece un processo importante della segnalazione cellulare e nella plasticità sinaptica. I geni risultati sottoregolati sono invece coinvolti nel trasporto protonico accoppiato alla sintesi di ATP, nella citolisi e nella regolazione positiva delle attività di caspasi, peptidasi ed endopeptidasi, elementi associati ai processi di apoptosi e rinnovamento cellulare.

Uno dei geni più sovraregolati è risultato essere l'alfa-sinucleina (SNCA), coinvolto nell'omeostasi dei neuroni dopaminergici. Questo gene si trova sul cromosoma 4, nella regione 4q22.1, che risulta associata a diverse caratteristiche neurologiche, tra le quali l'attitudine musicale. L'SNCA è inoltre regolata dal fattore di trascrizione GATA2, a sua volta associato all'attitudine musicale. Questi dati sono confermati sia da studi sul DNA che sull'RNA, che forniscono evidenze convergenti sulle basi molecolari dei tratti musicali. In generale, vista la relazione nota tra l'ascolto di musica e la secrezione e segnalazione dopaminergica, è possibile immaginare che l'azione dei geni sovraregolati, legati ad esocitosi vescicolare sinaptica, endocitosi, neurotrasmissione e plasticità neuronale, sia proprio quella di facilitare la neurotrasmissione dopaminergica.

Vi sono inoltre evidenze che diversi geni espressi in modo differenziale siano responsabili dell'apprendimento del canto e connessi a quelli degli uccelli canori. Questo suggerisce una possibile conservazione evolutiva nei processi biologici legati alla percezione e produzione del suono. A tali aspetti risulta inoltre coerente la sovraregolazione di geni associati all'attivazione corticale uditiva umana e all'orecchio assoluto, entrambi coinvolti nell'ascolto musicale.

È documentata l'azione neuroprotettiva di alcuni geni sovraregolati, così come l'impatto neurodegenerativo di diversi geni sottoregolati. Queste evidenze supportano il ruolo neuroprotettivo della musica e sostengono l'impiego della musicoterapia nel trattamento delle malattie neurodegenerative.

Un altro aspetto interessante messo in luce dallo studio è la relazione tra risposte trascrizionali significative e l'esposizione degli individui a lunghi periodi di educazione/allenamento musicale, o al possesso di attitudini innate in tale ambito. A tal proposito, studi precedenti hanno evidenziato che l'acquisizione di una familiarità dell'ascolto ne influenza gli aspetti gratificanti, stimolando il rilascio di dopamina.

Lo stesso gruppo di ricerca (Kanduri C., 2015) ha condotto degli studi su musicisti professionisti, indagando i meccanismi molecolari coinvolti nella performance musicale. Quest'ultima è una funzione cognitiva complessa, che coinvolge abilità percettive uditive e visuali, attenzione, coordinazione motoria, senso del ritmo, memoria, oltre che componenti emotive. Diverse evidenze scientifiche hanno inoltre confermato che il cervello dei musicisti professionisti differisce strutturalmente e funzionalmente rispetto ai non musicisti e che il training musicale incrementa le facoltà cognitive. Le analisi sono state condotte sul trascrittoma prima e dopo una performance musicale, confrontando i risultati con un gruppo di controllo.

Lo studio ha evidenziato una sovraregolazione dei geni associati alla neurotrasmissione dopaminergica, in particolare dell'alfa-sinucleina (SNCA), al comportamento motorio (principalmente controllato dalla neurotrasmissione dopaminergica), alla crescita di neuriti, neurogenesi e neurotrasmissione, a funzioni cognitive quali l'apprendimento e la memoria. Gli autori non escludono tuttavia che nei musicisti professionisti giochi un ruolo una componente innata, che può influenzare l'espressione genica. Altre variazioni osservate sono legate ai geni coinvolti nell'aumento della concentrazione di calcio nel citosol e nell'omeostasi del calcio. Questo elemento chimico gioca infatti un ruolo nel rilascio di neurotrasmettitori, nella trasmissione sinaptica, nella plasticità sinaptica indotta dall'attività e nell'espressione genica.

Un altro studio condotto sempre su musicisti professionisti (Nair P. S., 2019) ha indagato un altro aspetto connesso a fattori epigenetici, ossia l'espressione dei miRNA. Nell'esperimento condotto è stato analizzato il sangue periferico di musicisti professionisti dopo due ore di esecuzione di un brano classico, confrontandolo con un gruppo di controllo che aveva svolto un'attività non musicale per lo stesso intervallo di tempo. I risultati emersi hanno mostrato una differente regolazione di 7 miRNA, 5 dei quali sovraregolati mentre 2 sottoregolati.

I mi-RNA sovraregolati risultano implicati in vie e funzioni coinvolte nella sopravvivenza cellulare e nella proliferazione cellulare legata alla plasticità neuronale. Sono inoltre interessati aspetti connessi alla formazione della memoria, alle funzioni motorie striatali, alla proliferazione delle cellule del sistema uditivo, all'inibizione dell'apoptosi cellulare e al rimodellamento vascolare. Alcuni di questi risultano fondamentali per lo sviluppo del linguaggio umano e per l'apprendimento del canto negli uccelli. Questo aspetto appare coerente con le osservazioni dello studio di Kanduri e

avvalora l'ipotesi di una conservazione evolutiva dei meccanismi di percezione e produzione del suono.

Come osservano gli autori, è comunque necessario un ulteriore approfondimento in relazione ad aspetti potenzialmente interferenti legati a fattori non intrinseci della musica, quali la gradevolezza dell'evento, la familiarità con i brani e l'umore dei musicisti.

Lo stesso gruppo di ricerca ha successivamente indagato anche gli effetti dell'ascolto di musicale sulla regolazione genica (Nair P. S., 2020). In questo caso è stata osservata una differente regolazione di 8 miRNA, 6 dei quali sovraregolati mentre 2 sottoregolati.

Alcuni dei miRNA sovraregolati sono legati all'attività neuronale, rispondendo immediatamente alla sua stimolazione, in particolare alla modulazione della plasticità neuronale. Sono inoltre coinvolti miRNA legati alla mielinizzazione del sistema nervoso centrale ed a funzioni cognitive quali il potenziamento a lungo termine, che entra in gioco nei processi di memorizzazione. Il miR132, in particolare, previene l'aggregazione della proteina TAU, un fattore chiave nello sviluppo della malattia di Alzheimer, che esercita inoltre un effetto protettivo sui neuroni dopaminergici e contribuisce al mantenimento dei livelli di dopamina nello striato.

In linea con quanto emerso negli studi precedenti, diversi dei miRNA osservati sono anche coinvolti nei circuiti del canto, dell'apprendimento vocale e della plasticità stagionale negli uccelli canori, una forma specifica di plasticità neuronale che interviene ciclicamente durante l'anno, in risposta a stimoli stagionali. Anche in questo caso è stata inoltre riscontrata l'importanza dell'attitudine musicale innata nella risposta biologica all'ascolto della musica. Soggetti con educazione musicale, ma bassa

attitudine musicale, non hanno infatti mostrato cambiamenti significativi nell'espressione dei miRNA.

Tra gli effetti documentati legati all'ascolto di musica, vi è quello dei benefici apportati in pazienti affetti da disturbi cognitivi legati all'età (ACD). Uno studio del 2023 (Gómez-Carballa A., 2023) ha analizzato questo aspetto dal punto di vista dei meccanismi molecolari coinvolti, in particolare sull'influenza esercitata sul trascrittoma.

La ricerca ha previsto l'esposizione di pazienti ACD ad un concerto di musica classica della durata di 50 minuti, in un ambiente ecologicamente valido. È stato inoltre operato il confronto con un gruppo di controllo di soggetti sani, analizzando i trascrittomi di entrambi prima e dopo l'esposizione alla sessione musicale. È stata inoltre operata una comparazione con i principali geni e percorsi coinvolti nei casi di lievi compromissioni cognitive e morbo di Alzheimer. Nei soggetti ACD le modificazioni nell'espressione genica prodotte dall'ascolto sono risultate 2.3 volte maggiori rispetto ai controlli, con un coinvolgimento significativo dei geni legati alla neurodegenerazione. Nei pazienti ACD è stata inoltre osservata, mediamente, una tendenza alla sovraregolazione, mentre nei soggetti sani alla sottoregolazione.

L'analisi condotta sui campioni di sangue capillare dopo l'ascolto, ha evidenziato un'influenza della musica in processi biologici come l'autofagia e il trasporto vescicolare e degli endosomi, che risultano comunemente disregolati nelle compromissioni cognitive lievi (MCI) e nel morbo di Alzheimer (AD).

Un aspetto degno di nota emerso dai dati è la forte correlazione negativa tra i geni ed i cammini modificati dalla musica nei pazienti ACD e quelli che risultano disregolati nelle MCI/AD. Tra i diversi geni interessati vi sono, ad es., quelli implicati in meccanismi neurodegenerativi o associati

ad ansia e deficit cognitivi. Questi risultati evidenziano un effetto compensatorio della musica sui geni/processi biologici alterati nelle MCI/AD, offrendo nuovi tasselli per la comprensione sui meccanismi molecolari alla base dei benefici della musica su questi disturbi.

Rispetto ai soggetti sani, nei pazienti ACD risulta inoltre attivato il metabolismo dell'L-glutammato, un'alterazione nota per il suo coinvolgimento nella genesi del morbo di Alzheimer; è stata osservata anche una differenza di espressione nel metabolismo degli sfingolipidi, molecole complesse che sono state associate a processi neurodegenerativi. Le modifiche dei miRNA osservate da Nair et al. in associazione all'ascolto e alla performance musicale, sono stati incrociati in uno studio successivo di Gallazzi et. al (Gallazzi M., 2024) con i 47 geni appartenenti al percorso del segnale delle chemochine (hsa04062), dei messaggeri chimici del sistema immunitario. Dal confronto è emerso che 22 di questi geni potrebbero essere influenzati dai miRNA la cui espressione risulta modificata nell'ascolto musicale. Sembra quindi che tali miRNA esercitino un controllo significativo nella regolazione dei percorsi infiammatori.

Un altro collegamento interessante tra arte ed epigenetica riguarda lo stress. La fruizione artistica risulta infatti spesso associata ad una riduzione dei livelli di cortisolo, noto anche come "*ormone dello stress*", nel sangue. Questo ormone ed il relativo recettore, quello dei glucocorticoidi, sono influenzati in maniera rilevante dai meccanismi epigenetici, in particolare dalla metilazione del DNA. Lo stress è associato a un ampio spettro di modificazioni epigenetiche, più o meno durature, ed il cortisolo esercita un effetto di modulazione sul metiloma, programmando la reattività del cervello a situazioni potenzialmente stressanti.

Per quanto sia un campo ancora agli esordi, lo studio degli aspetti epigenetici legati al suono e più in generale all'esperienza estetica, sta

aprendo interessanti prospettive. Per una conoscenza del fenomeno che possa trovare un'utile applicazione in campo terapeutico e più in generale affinché esso possa contribuire al benessere individuale e collettivo, vi sono due aspetti sui quali pare utile fare una riflessione. Il primo riguarda l'importanza di un approccio multidisciplinare, che tragga spunti non solo dal mondo delle neuroscienze, ma anche da altri ambiti di ricerca, quali quello psicologico, artistico, storico e antropologico, in quanto il contatto con le espressioni creative è un fenomeno complesso, che coinvolge l'individuo su più piani e necessita quindi di quella visione olistica di cui anche in campo scientifico si inizia a valutare l'importanza. Il secondo aspetto è relativo al ruolo giocato dall'educazione individuale nel modulare le risposte agli stimoli sensoriali, che il suono e le arti in genere sono in grado di elicitare. Le prime evidenze scientifiche emerse sembrano infatti confermare che gli effetti benefici prodotti dall'esposizione alle varie forme artistiche sono legati, oltre che ad una componente innata, anche allo sviluppo di una sensibilità specifica, di una maggior ricettività, frutto di un percorso di alfabetizzazione artistica, che permette di cogliere significati più profondi e risonanze emotive più intense.

Spunti per il futuro: il “*Silenzio*” come spazio di benessere

Come descritto nei paragrafi precedenti, i danni sulla salute causati dall'inquinamento acustico costituiscono un forte impatto per la spesa pubblica nell'ambito della salute, determinando un fattore di rischio per lo sviluppo di molte patologie o creando comunque una situazione di disagio che compromette varie funzioni cognitive ed emotive, riflettendosi, ad es.,

in difficoltà di concentrazione e apprendimento, nervosismo e ansia. A livello di ricerca, l'approccio adottato è allineato a quello di altri fattori d'inquinamento ambientale, quali particolato atmosferico e campi elettromagnetici, ossia stabilire delle soglie limite di accettabilità, al di sotto delle quali l'inquinante non è assente, ma rientra in limiti considerati per l'appunto "*accettabili*". In condizioni di incertezza sui possibili rischi per la salute legati all'esposizione, gli elementi fondanti di tale approccio sono infatti il principio di precauzione e lo stato attuale delle conoscenze scientifiche. L'obiettivo al quale le politiche di governo locali, nazionali e sovranazionali dovrebbero tendere, è quindi quello di una progressiva riduzione del numero di persone esposte, al fine di migliorare il benessere collettivo.

Tale obiettivo è perseguito dall'Unione Europea anche attraverso l'adozione delle misure di contenimento e gestione del rumore ambientale definite dalla Direttiva 2002/49/CE, recepita a livello italiano dal D.Lgs. n. 194/2005, la quale riconosce l'importanza della preservazione delle peculiarità sonore di specifici luoghi, quali le zone silenziose negli agglomerati e quelle in aperta campagna, ambienti sonori preziosi, che stanno via via scomparendo, vista la presenza sempre più pervasiva dei "*rumori della modernità*". Su questo input dell'Unione Europea, con il Decreto Ministeriale n. 16 del 24 marzo 2022, sono state definite le regole per l'individuazione e gestione di tali "*Zone silenziose*". Con particolare riferimento a quelle in aperta campagna, non si tratta di ambienti dove vi è un'assenza di suoni, ma la presenza di sonorità corrispondenti ai valori identitari del luogo, caratterizzati da biofonie e geofonie, non contaminati dal rumore antropico generato dalle infrastrutture di trasporto, dalle attività industriali o da quelle ricreative. Questi luoghi devono inoltre risultare fruibili, in quanto pensati come ambienti di rigenerazione e

riequilibrio per chiunque desideri immergersi in quello spazio di “*silenzio*” che altrove è precluso, indipendentemente dalla fascia di età o da eventuali limitazioni di movimento.

La permanenza in ambienti “*silenziosi*” non risulta un aspetto preso in considerazione nelle ricerche fino ad oggi condotte in relazione alle modificazioni dell’espressione genica legate agli effetti benefici del suono, che si sono concentrate più sull’aspetto sull’ascolto musicale. Va a tal proposito evidenziato che le “*Zone Silenziose*” sono luoghi che possono risultare di particolare interesse anche per le persone neurodivergenti (Bettarello F., 2024), che vivono l’ambiente in modo diverso da quelle neurotipiche. Soggetti che rientrano nello spettro autistico, ad esempio, possono dimostrare un’elevata sensibilità sensoriale, in particolare nel campo sonoro. L’esposizione a rumori intensi, improvvisi, o continui, quali traffico, clacson, schiamazzi, fischi, rumore degli elettrodomestici, etc., possono generare stati negativi quali ansia e agitazione e condurre a comportamenti critici. Suoni naturali quali lo scorrere dell’acqua, il fruscio delle foglie, il canto degli uccelli, sembrano invece esercitare un’azione calmante e riequilibrante, con una riduzione dell’attivazione fisiologica.

Indagare se e quali modificazioni intervengono nell’individuo a seguito della permanenza all’interno di “*Zone Silenziose*” potrebbe essere un interessante e promettente ambito d’indagine delle future ricerche in campo epigenetico. Evidenze di effetti benefici di tali luoghi potrebbero inoltre aiutare a migliorare la progettazione degli ambienti di vita e di cura.

La scienza moderna è figlia dello stupore e della curiosità: queste due molle segrete le assicurano sempre progressi incessanti.

Louis de Broglie

Capitolo 3 - Epigenetica e meditazione

Nel capitolo precedente è stato preso in esame il rumore quale componente d'inquinamento ambientale e l'impatto che esso può avere sul benessere e sulla salute delle persone, sia a livello di singoli individui che di collettività. Questo è solo uno dei fattori che caratterizza l'ambiente fisico in cui l'individuo è immerso e che condiziona gli stili di vita ed i comportamenti che costituiscono le radici di molte patologie della "modernità". Nel lavoro di Francesco e Anna Giulia Bottaccioli (Bottaccioli F., 2020) questi aspetti vengono ben descritti, sottolineando come gli studi epidemiologici e sperimentali mirati evidenzino che gran parte dei malanni che affliggono l'umanità traggono origine dalle relazioni che gli esseri umani instaurano tra di loro e con l'ambiente.

In tale contesto s'inserisce la pratica di tecniche meditative, quali strumenti in grado di agire sulla regolazione della dimensione psichica e quindi indirettamente su quei sistemi biologici, in primis il cervello, che da essa sono influenzati e con i quali instaura una comunicazione bidirezionale. Tale approccio è rivolto a ristabilire una condizione di equilibrio interno e favorire un rapporto più armonico con sé stessi e con l'ambiente.

La meditazione: origini e diffusione in occidente

Studiosi quali Michael Foucault prima e Pierre Hadot successivamente hanno dimostrato che la filosofia antica, quale quella greca e romana, non erano solo speculazioni teoriche e teorie astratte, ma pratiche di vita, che miravano a comprendere come "*vivere bene*", mediante l'adozione di buone pratiche, volte a promuovere una forma di saggezza pratica. Le ricerche di Hadot hanno anche esplorato le filosofie orientali, evidenziando delle

analogie con quelle greca e romana, in particolare per quanto riguarda l'uso delle tecniche della vita, tra le quali rientra la meditazione.

Il termine greco usato per indicare la pratica meditativa era “*meléte*”, che letteralmente significa “*meditare*” e “*contemplazione*”. In latino è stato poi tradotto come “*meditatio*”, a sua volta associato al verbo “*mēdītor*” pensare. Sia il termine “*meléte*”, che “*meditatio*”, si riferiscono inoltre all'aspetto del prendersi cura. La meditazione aveva quindi lo scopo di prendersi cura di sé, di guidare verso una via di saggezza, accrescendo la propria autoconoscenza al fine di liberare la mente dagli automatismi e dalla schiavitù delle passioni (Bottaccioli F., 2020). La radice della parola meditazione, *med-*, è peraltro condivisa con quella della parola medicina, non si parla quindi solo della cura di sé, ma anche degli altri, due aspetti che sono intimamente connessi e forse il secondo non può prescindere dal primo.

L'uso a questi fini di tecniche di respirazione e meditazione è ampiamente documentato. Pensatori romani quali Seneca e Marco Aurelio, che hanno ripreso e adattato i principi dello stoicismo greco, promuovevano la riflessione e l'introspezione, come suggerisce il titolo dell'opera di Marco Aurelio “*Colloqui con sé stesso*”.

Nell'immaginario comune la meditazione è tuttavia legata alla tradizione orientale e la sua ampia diffusione in occidente, quale pratica per il benessere, è avvenuta negli ultimi decenni grazie all'impulso di figure di rilievo della tradizione indiana e buddista, che hanno attirato l'attenzione di molte persone, inclusi personaggi famosi ed intellettuali. Nell'epoca moderna, è però grazie alle missioni dei gesuiti in Cina nel XVI secolo, che l'occidente entra in contatto con le pratiche meditative orientali, suscitando un interesse che, seppur con alterne vicende, si manterrà vivo nel corso del 1800. Nel 1881 avviene la prima traduzione della parola

“*sati*”, un termine in Pali, la lingua indiana usata per scrivere il canone classico del buddismo Theravada, detto anche “*dell’antico o del piccolo veicolo*”, una delle tradizioni buddiste più antiche, che si rifà agli insegnamenti originali del Buddha. Il “*piccolo veicolo*” è un messaggio più volto alla pratica individuale e all’illuminazione personale e si differenzia dal “*grande veicolo*” (Mahayana), che prevede invece un approccio più comunitario e l’idea di aiutare gli altri a raggiungere l’illuminazione. La migrazione in occidente ha comportato dei riadattamenti di questa antica filosofia, per renderla compatibile con una differente cultura ed il contesto moderno. Per tradurre in inglese il concetto buddista di *sati* è stato scelto il termine di *mindfulness*, che richiama significati di consapevolezza, memoria, concentrazione. Negli anni ’90 il biologo newyorkese Jon Kabat-Zinn ha sviluppato un metodo per la riduzione dello stress basato proprio sulla *mindfulness*, il Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR), presso l’Università del Massachusetts e da allora il termine ha iniziato ad essere identificato con il metodo.

Quando si parla di meditazione quale via per favorire un percorso di vita che porti alla serenità e alla saggezza, la “*mente illuminata*” degli orientali, non ci si riferisce in realtà a un’unica tecnica o stile, ma ad un ampio ventaglio di possibili approcci. Questo appare evidente considerando le radici profonde da cui la pratica meditativa trae origine e la lunga tradizione che ha alle spalle, con tutte le contaminazioni che da questo derivano. Pur essendo quindi comunemente utilizzato come sinonimo di meditazione, il termine *mindfulness* si riferisce solo ad alcuni aspetti della tradizione Theravada e non comprende in sé il vasto panorama della tradizione meditativa orientale, né gli altri metodi basati su di essa che si sono sviluppati successivamente in occidente. La pratica della *mindfulness* è intesa a condurre la persona a prestare attenzione al momento presente,

senza giudizio, ad essere pienamente consapevoli della propria esperienza e dei pensieri, delle emozioni, delle sensazioni che essa comporta e che influenzano azioni e relazioni (Bottaccioli F., 2020).

Aspetti neurofisiologici

Nel precedente capitolo di questo elaborato si è accennato a come l'avvento della rivoluzione industriale abbia introdotto nuovi paesaggi sonori, caratterizzati, soprattutto negli ultimi anni, da suoni sintetici e nevrotici, che il compositore canadese Schafer definisce “*schizofonie*”, che disorientano la dimensione uditiva ed hanno condizionato e rimodellato la cultura (Strobino E., 2023). L'essere umano è quindi costantemente immerso in un brusio di fondo, che sta diventando sempre più pervasivo, non limitandosi all'ambiente urbano, dove risulta certamente più evidente ed impattante, ma estendendosi anche alle zone rurali non fosse altro che per la presenza di un traffico veicolare in continua crescita, fino ad entrare nelle nostre stesse abitazioni con l'impiego massivo di dispositivi elettrici ed elettronici (elettrodomestici, impianti di condizionamento, computer, etc.). Questo comporta un perenne stato di stimolazione sensoriale ed affaticamento mentale, in quanto il segnale sonoro viene comunque registrato, elaborato e valutato dal nostro cervello, anche quando non vi è una consapevolezza a livello cosciente.

In questo contesto, l'esercizio di pratiche meditative, sia in stato di quiete (mindfulness, Vipassana, attenzione al respiro, etc.), che in movimento (Yoga, Tai Chi, Quadrato Motor Training, etc.), si è rivelato uno strumento efficace e potente per contrastare pensieri ricorrenti, immagini mentali, instabilità emotive, ed anche gli effetti negativi di un rumore ambientale sempre più pervasivo. Durante lo stato meditativo il cervello si trova in uno stato di “*allerta rilassata*”, in cui è in grado di sviluppare

capacità attentive anche in stato di rilassamento, quando è dominante il cosiddetto Default Mode Network (DMN), un'estesa rete cerebrale che si attiva durante una condizione non attentiva e viene disattivata quando si focalizza l'attenzione, coinvolgendo aree cerebrali laterali, mediali prefrontali, parietali e temporali (Bottaccioli F., 2020). Le tecniche meditative possono essere considerate come attività di regolazione emotiva e attentiva, in quanto capaci di indurre una condizione di maggior silenzio interiore, di quiete della mente, che aumenta il livello di autoconsapevolezza ed allevia i sintomi legati allo stress (Venditti S., 2020). All'interno di una società dove diventa sempre più difficile trovare degli spazi di quiete dove rigenerarsi e ritrovare il proprio equilibrio, risulta quindi evidente l'interesse sempre maggiore che queste pratiche del benessere stanno riscuotendo. Un ampio ventaglio di discipline della tradizione orientale è stato quindi introdotto nelle società occidentali, per rispondere alla crescente esigenza di accrescere il proprio stato di consapevolezza, migliorare la salute e la qualità della vita in generale. I crescenti riscontri positivi sulla loro efficacia nell'alleviare i sintomi correlati allo stress di diverse condizioni patologiche, quali disturbi dell'umore e d'ansia, malattie infiammatorie, invecchiamento e cancro (Abbott R. A., 2013; Bower J. E., 2015; Chételat G., 2018), stanno inoltre incoraggiando l'applicazione sempre più diffusa di tali tecniche in ambito terapeutico, quali trattamenti complementari in affiancamento ad interventi clinici più convenzionali.

Tutto questo ha inoltre comportato la nascita di ricerche in campo scientifico rivolte ad indagarne le basi neurofisiologiche e le possibili applicazioni in campo clinico della mindfulness e delle altre pratiche meditative, con una crescita esponenziale delle pubblicazioni sul tema. All'interno di questo panorama, in tempi più recenti alcuni ricercatori

hanno iniziato ad indagare anche gli effetti prodotti sull'espressione genica, le cui prime evidenze verranno prese in esame nei successivi paragrafi.

Pratiche meditative e correlati epigenetici

Le pratiche meditative riescono ad integrare elementi cognitivi, emotivi e comportamentali. Sono utilizzate in tutto il mondo al fine di prevenire le malattie, promuovere la salute e quali tecniche complementari ai trattamenti clinici convenzionali, al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti, ridurre gli effetti collaterali di alcune terapie e i tempi di recupero. I benefici si estendono a persone di tutte le fasce di età, dai bambini agli anziani e in diverse condizioni di salute. Secondo il *National Health Interview Survey* e l'*American Academy of Pediatrics* (McClafferty H., 2016), rientrano tra le prime dieci pratiche di medicina integrativa che si sono dimostrate sicure ed efficaci nel ridurre l'ansia e gli stati di disagio, tensivi e dolorosi e nel migliorare i sintomi di vari disturbi come lo stress post-traumatico e la fibromialgia. Oltre alle evidenze a sostegno di un effetto positivo su stati d'ansia e stress, le ricerche nell'ambito delle tecniche MBT hanno riscontrato un effetto sulla fisiologia umana a livello epigenetico (Kripalani S., 2022). Queste tecniche sembrano quindi possedere la capacità di influenzare la struttura del DNA in una direzione di miglioramento dello stato di benessere. In linea con queste evidenze Kaufman (Kaufman J. A., 2018) sottolinea la capacità innata di guarigione del sistema mente-corpo. Evidenzia inoltre come, attraverso i due assi dell'attenzione e del rilassamento, la natura sia in grado di agire sui sistemi biologici come una fonte fondamentale di benessere, una “*finestra*” di guarigione.

È stata già evidenziata nei precedenti capitoli la stretta relazione tra alterazioni in marcatori epigenetici e condizioni di stress a livello fisiologico e psicologico. Modificazioni nel profilo di metilazione dell'intero genoma sono state riscontrate nel tessuto cerebrale di campioni animali a seguito di esposizioni precoci a condizioni avverse, quali cure parentali carenti, ed in soggetti umani con disturbi dell'umore. Nella depressione sono state inoltre osservate alterazioni nei profili di acetilazione degli istoni e nell'attività dei miRNA. I geni coinvolti da queste espressioni differenziali interessano modulatori della risposta immunitaria (citochine) e dei glucocorticoidi legati all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), implicata nella regolazione dello stress, nonché neurotrofine come il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e il fattore di crescita nervoso (NGF), coinvolti nella neuroplasticità e in processi cognitivi quali apprendimento e memoria (Venditti S., 2020). In tutti questi processi risulta fondamentale l'elemento di potenziale reversibilità dei meccanismi epigenetici. Agendo quindi su fattori ambientali quali i propri comportamenti quotidiani in termini di esercizio fisico, dieta, relazioni sociali, allenamento mentale, etc., è possibile produrre alterazioni orientate nella direzione di un maggiore benessere. A conferma di tale possibilità, sono stati condotti studi su roditori, sottoposti in età precoce ad una combinazione di stimolazioni multisensoriali/cognitive e di attività fisica, che favoriscono la socialità e il comportamento esplorativo. Gli effetti osservati hanno mostrato un'associazione positiva tra un aumento nell'acetilazione degli istoni nell'ippocampo e nella neocorteccia ed una maggior produzione del fattore neurotrofico cerebrale, con il miglioramento del comportamento sociale e della capacità di affrontare lo stress (Baroncelli L., 2010). Stimoli e condizioni ambientali positive risultano associate anche ad una diminuzione della metilazione del DNA

nel promotore del gene del recettore dei glucocorticoidi (Gapp K., 2016) e a una regolazione positiva del BDNF mediata da miRNA (McCreary J. K., 2016). Tra le opportunità disponibili all'essere umano per migliorare il proprio benessere fisico e mentale, vi è anche l'esperienza del silenzio interiore, che è possibile esperire attraverso le tecniche meditative, sia in forma statica che in movimento, e più in generale attraverso le cosiddette terapie basate sulla consapevolezza (MBTs), che includono ipnosi, preghiera e biofeedback. Gli effetti positivi riscontrati nelle pratiche meditative sono strettamente connessi a modificazioni di carattere fisiologico e biochimico e potrebbero coinvolgere fattori umorali, immunitari e neurologici. Analisi condotte su tessuti umani periferici hanno mostrato come varie pratiche meditative siano in grado di produrre una riduzione dei livelli di cortisolo e delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), nonché stimolare citochine antinfiammatorie, endorfine e neurotrofine. Ulteriori ricerche hanno inoltre fatto risalire tali cambiamenti a meccanismi di regolazione dell'espressione genica e questo apre le porte all'idea che l'influenza esercitata sul corpo dalle pratiche meditative avvenga tramite meccanismi epigenetici (Venditti S., 2020). Considerando la pratica volontaria della meditazione come una forma di arricchimento ambientale, di stimolo esterno con valenza positiva, appare a questo punto fondamentale comprendere se essa sia in grado di suscitare processi epigenetici tali da prevenire le malattie e promuovere la salute.

Effetti epigenetici della meditazione statica

Al fine di muovere i primi passi nella comprensione del legame tra la pratica della meditazione e l'espressione genica, i primi studi sono stati rivolti a specifici gruppi di popolazione e tecniche meditative al fine di ridurre le variabili intervenienti.

Nell'ambito delle forme di meditazione statica, la review del 2022 del gruppo di Kripalani (Kripalani S., 2022), ha preso in esame i risultati di studi precedenti che, partendo da coorti con caratteristiche simili, hanno indagato gli effetti della Mindfulness su diversi marker epigenetici (Kaliman P., 2014; Chaix R., 2107; Chaix, 2109 R.).

Nell'esperimento di Kaliman (Kaliman P., 2014), sono stati messi a confronto un gruppo sperimentale costituito da praticanti di Yoga esperti (30 minuti di pratica quotidiana in posizione seduta da almeno tre anni e la partecipazione ad un minimo di tre ritiri intensivi della durata di cinque o più giorni) ed un gruppo di controllo senza esperienza.

L'analisi è stata condotta su cellule mononucleate del sangue periferico implicate in attività circadiane, modulazione della cromatina e infiammazione.

I praticanti esperti sono stati quindi sottoposti ad una sessione intensiva di meditazione, mentre il gruppo di controllo partecipava ad attività ricreative nello stesso ambiente. In aggiunta, i due gruppi sono stati sottoposti a test in cui venivano indotte condizioni stressanti.

In relazione ai fattori epigenetici presi in esame, mentre i livelli basali dei due gruppi sono risultati comparabili, le due diverse condizioni sperimentali hanno prodotto effetti differenti. In particolare, il gruppo di praticanti di meditazione ha mostrato una ridotta espressione dei geni che codificano per gli enzimi istone deacetilasi (HDAC 2, 3 e 9), un aumento nella modificazione globale degli istoni H4ac e H3K4me3 ed una diminuzione dell'espressione di geni pro-infiammatori, come RIPK2 (Receptor Interacting Pro-Kinase 2) e COX2, rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo. Tali modificazioni sono tutte orientate ad un effetto protettivo sull'organismo, in quanto agiscono positivamente sui tempi di recupero conseguenti a situazioni stressanti, sulla riduzione

dell'infiammazione e sulla risposta immunitaria. Non sono state inoltre evidenziate influenze dalla sessione di pratica meditativa sui ritmi circadiani.

Questi primi risultati rappresentano una conferma delle potenzialità offerte dalle tecniche meditative quali strumenti complementari per la prevenzione e gestione dello stress e degli stati infiammatori cronici.

Gli studi condotti dal gruppo di Chaix (Chaix R., 2017; Chaix R., 2019), hanno invece preso in esame l'effetto della meditazione sui processi d'invecchiamento. Il primo, in particolare, ha indagato la sua influenza sul cosiddetto "*orologio epigenetico*" (Chaix R., 2017), una misura del livello di metilazione del DNA di un individuo, che costituisce un marcatore biologico dell'invecchiamento, ed è incrementato degli stress subiti nel corso della vita e dalle malattie croniche legate all'età. Come nello studio precedente, il gruppo sperimentale era costituito da praticanti esperti di meditazione, mentre quello di controllo da soggetti senza esperienza di meditazione. L'analisi in questo caso è stata condotta confrontando il metiloma del DNA di cellule mononucleate del sangue periferico dei due gruppi, al fine di stimare l'accelerazione intrinseca dell'età epigenetica (IEAA), ossia se l'età epigenetica è maggiore o minore rispetto a quella anagrafica, in relazione ai soli fattori interni. I risultati hanno evidenziato valori simili nei due gruppi. Tuttavia, mentre i controlli più anziani hanno mostrato, come ci si aspetterebbe, valori più elevati rispetto a quelli più giovani (soglia a 52 anni), nel gruppo dei meditatori è stata osservata una correlazione negativa tra l'IEAA ed il numero di anni di pratica regolare. Questi risultati suggeriscono un effetto protettivo della pratica meditativa sui processi d'invecchiamento, che si manifesta in maniera progressiva e cumulativa, quindi come risultato di una pratica regolare. Questa evidenza

avvalora l'utilizzo, nella tradizione orientale, della meditazione quale buona pratica per mantenere la salute.

Il secondo studio di Chaix (Chaix R., 2019), condotto su gruppi con caratteristiche simili alle precedenti, prevedeva in questo caso l'analisi dei profili di metilazione del DNA prima e dopo la pratica meditativa o attività ricreative nello stesso ambiente per il gruppo sperimentale e quello di controllo rispettivamente. I profili iniziali di metilazione basale non presentavano differenze significative tra i due gruppi. Dopo la pratica sono stati invece osservati 61 siti metilati in modo differenziato. Questi erano localizzati in geni associati principalmente al metabolismo delle cellule immunitarie e all'invecchiamento e correlati a siti di legame di vari fattori di trascrizione coinvolti nella risposta immunitaria e nell'infiammazione, quali COX2, ed in funzioni come i meccanismi di riparazione del DNA, la via dell'anemia di Fanconi (malattia causata dalla mutazione di geni che regolano la riparazione del DNA) e la modulazione dell'attività della telomerasi, un enzima che svolge un ruolo cruciale per la stabilità genomica e nello stabilire la longevità cellulare. Questi risultati suggeriscono che l'integrazione di pratiche meditative nella vita quotidiana, può agire sull'epigenoma, influenzando, con effetti positivi, i siti coinvolti nella regolazione immunitaria e nella stabilità del genoma.

Effetti epigenetici della meditazione in movimento

Nella tradizione cinese, si ritiene che le tecniche di meditazione in movimento, quali Yoga, Tai Chi e Qigong, siano in grado migliorare la qualità della vita ed il benessere fisico e mentale. Tali pratiche incrementano le capacità attentive, l'autocontrollo e l'autoconsapevolezza, aiutando a raggiungere il silenzio interiore attraverso il movimento.

Diverse ricerche hanno mostrato che la pratica dello Yoga può contrastare i processi infiammatori e di invecchiamento accelerato, favorire la neuroplasticità cerebrale e aiutare a far fronte a condizioni stressanti, contrastando i processi neurodegenerativi da esse innescati. Analogamente, la pratica del Tai Chi e del Qigong hanno dimostrato di migliorare la funzione immunitaria, riducendo le citochine infiammatorie plasmatiche (Campo R. A., 2015) e di produrre un aumento dei livelli ematici di endorfine e un impatto positivo sulla regolazione dell'asse HPA, con la conseguente riduzione dei livelli di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e cortisolo (Ryu H., 1996).

Qigong

In relazione alla pratica del Qigong, nel 2005 è stato condotto uno studio pilota nel quale sono state analizzate le cellule neutrofile isolate da sangue fresco di praticanti con almeno 1 anno di esperienza, confrontate con quelle di un gruppo di controllo di soggetti in buona salute, ma non praticanti (Li Q.-Z., 2005). Le variazioni nell'espressione genica del primo gruppo hanno mostrato un aumento dell'immunità, una sottoregolazione del metabolismo cellulare e un'alterazione nei geni apoptotici, in favore di una rapida risoluzione dell'infiammazione. Nei praticanti, inoltre, i neutrofilii normali (condizioni non infiammatorie) hanno mostrato una vita cellulare più lunga, mentre quelli infiammatori una morte cellulare accelerata e la fagocitosi dei neutrofilii era significativamente maggiore.

Yoga

La pratica dello Yoga ha mostrato risultati positivi in relazione alla riduzione dei livelli di ROS, causa d'infiammazione ed invecchiamento accelerato (Dada R., 2015; Mohammad A., 2019).

L'effetto della pratica Yoga sull'espressione genica è stato indagato in due diversi studi. Il primo ha riguardato l'analisi di cellule mononucleate del sangue periferico di soggetti prima e dopo una pratica Yoga completa, comprensiva di posizioni dolci, respirazione e meditazione di quattro giorni consecutivi. Il gruppo di controllo era invece sottoposto ad un programma con passeggiate nella natura e ascolto di musica rilassante. Nei praticanti sono state riscontrate variazioni rapide (entro 2 ore dall'inizio della pratica) e significative dell'espressione genica ed è risultato influenzato un numero circa 3 volte più alto di geni rispetto ai controlli. Entrambi i regimi sembrano interessare processi biologici simili, il programma di Yoga potrebbe tuttavia avere effetti aggiuntivi rispetto all'esercizio fisico ed al semplice rilassamento, inducendo benefici per la salute attraverso effetti differenziali a livello molecolare. L'analisi di ontologia genetica non ha mostrato un arricchimento di specifici pattern molecolari, suggerendo che i primi effetti prodotti sulle cellule circolanti siano piuttosto globali e non rivolti solo a particolari percorsi. Considerato tuttavia il coinvolgimento globale di più cellule immunitarie e quindi la sovrapposizione di diversi meccanismi di espressione genica, gli autori non escludono un possibile effetto di mascheramento di schemi sottostanti. A tal proposito vi sono evidenze derivanti da studi precedenti, che mostrano effetti a lungo termine delle pratiche yogiche e meditative sui livelli basali di espressione genica, che sono caratterizzati dall'arricchimento di classi specifiche di ontologia genica.

Il secondo studio (Bower J. E., 2014) ha valutato l'efficacia della pratica dello "*Yoga Iyengar*", una tecnica yoga pensata appositamente per donne sopravvissute ad un tumore al seno ed affette da una condizione di affaticamento persistente, sulla riduzione dell'espressione genica correlata all'infiammazione e dei marcatori dell'attività delle citochine pro-

infiammatorie. A seguito di 12 settimane di pratica yoga, è stata osservata una riduzione dell'espressione genica legata all'infiammazione (ad es. una riduzione dell'attività del fattore di trascrizione pro-infiammatorio NF-kB ed un incremento dell'attività del recettore antinfiammatorio dei glucocorticoidi), rispetto ad un gruppo di controllo, sottoposto ad un intervento di educazione sanitaria per lo stesso periodo.

Tai Chi

Un'altra pratica che rientra tra le forme di meditazione in movimento è quella del Tai Chi, caratterizzata da movimenti lenti e fluidi. Nata come arte marziale, è stata ampiamente utilizzata nella tradizione cinese, dove si crede che essa sia in grado di aumentare il Chi, l'energia vitale che scorre all'interno del corpo.

Gli studi che hanno preso in esame gli effetti benefici del Tai Chi, dal punto di vista dei meccanismi molecolari coinvolti, si sono concentrati principalmente su una variante più moderna, il Tai Chi Chih (TCC), introdotta nel 1974 da Justin Stone e basata su 19 movimenti ed una posa. In uno studio pilota del 2012 (Ren H., 2012), sono stati confrontati i profili di metilazione di 60 siti CpG-dinucleotidici di donne che praticavano Tai chi da almeno tre anni, con un gruppo di controllo di donne che non avevano mai praticato. In particolare sono state considerate le modificazioni nella metilazione del DNA, in relazione ai potenziali effetti sul rallentamento dei cambiamenti legati all'età. Differenze tra i 2 gruppi sono state riscontrate in 6 siti, localizzati su 3 cromosomi. 4 di questi siti sono caratterizzati da una perdita di metilazione legata all'età, mentre gli altri 2 ad un aumento. Per tutti è stato osservato, nelle praticanti di Thai chi, un rallentamento delle variazioni rispetto al gruppo di controllo. È stata inoltre riscontrata la presenza di due schemi temporali distinti, due

siti mostravano infatti variazioni tra i due gruppi già dopo i 45 anni, mentre le altre differenze significative nella metilazione iniziavano a comparire solo dopo i 50-55 anni.

In studi successivi, le modificazioni riscontrate nei profili trascrizionali di cellule mononucleate del sangue periferico, a seguito dalla pratica del Tai Chi, hanno evidenziato il coinvolgimento di meccanismi legati all'infiammazione, alla risposta antivirale, al metabolismo energetico e all'attivazione adrenergica (M. R. Irwin, 2014) (Irwin M. R., 2015) (A. Y. Kinney, 2019).

Le ricerche di Irwin et al. si sono focalizzate su problematiche d'insonnia in donne sopravvissute a tumore al seno ed in pazienti anziani. In entrambi i casi i disturbi del sonno risultavano associati a condizioni infiammatorie sistemiche e cellulari ed a profili trascrizionali pro-infiammatori nei leucociti circolanti.

Nelle donne sopravvissute al tumore al seno, il gruppo sperimentale che ha seguito la pratica TCC è stato confrontato con un gruppo di controllo sottoposto a terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBT-I). I risultati hanno mostrato, nel gruppo TCC, una riduzione delle citochine pro-infiammatorie interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale- α (TNF) attivati dal recettore toll-like 4 (TLR4), e una ridotta espressione genica dei marcatori pro-infiammatori.

Nello studio condotto sui pazienti anziani (Irwin M. R., 2015) è stato osservato che la CBT-I ha agito principalmente sull'infiammazione sistemica, riducendo i livelli di proteina C-reattiva (CRP), mentre la pratica del TCC ha diminuito le risposte infiammatorie a livello cellulare. Entrambe hanno inoltre mostrato la capacità di contrastare l'espressione di geni che codificano per mediatori pro-infiammatori.

Meditazione sonora

In tempi più moderni, sta diventando sempre più diffuso l'uso di suono e vibrazione per creare una forma di meditazione sonora, che favorisce stati di rilassamento. In questo trattamento, definito “*Bagno di suoni*”, l'individuo si trova immerso e permeato da un insieme di sonorità prodotte da strumenti provenienti da varie tradizioni, unendo anche elementi contemporanei. Tamburo sciamanico, sonagli, flauti, Didgeridoo, campane tibetane e di cristallo, gong, fino al più moderno Handpan. L'ascolto ricettivo può inoltre essere abbinato con una pratica di produzione attiva di suoni, quali Mantra.

La meditazione può quindi essere una pratica che avviene nel “*silenzio*” o immersi in ambienti “*sonori*”, che si avvalgono della proprietà di certi suoni di influenzare positivamente i nostri stati mentali.

Conclusioni

Nella parte introduttiva sono state descritte le motivazioni che hanno portato alla scelta del tema trattato nel presente elaborato, il cui intento è stato quello di ricercare evidenze di una possibile correlazione tra percezione sonora ed espressione genica.

A tal fine è stato inizialmente introdotto il concetto di epigenetica, ripercorrendo i passaggi storici che dai primi studi nel capo dell'evoluzione e dell'ereditarietà dei caratteri, hanno condotto alle recenti scoperte sull'espressione genica.

La visione riduzionista e meccanicista che, in linea con il contesto storico e culturale dell'epoca, ha dominato la scena a partire dalla seconda metà del 1800, era orientata a scomporre la materia e l'essere umano nei suoi costituenti elementari alla ricerca di relazioni causali, che potessero, partendo dal micro e dalle interazioni fra i suoi elementi, spiegare il macro nella sua complessità.

Questo approccio, che in alcuni campi può portare ad ottenere soluzioni pratiche a problemi complessi, ha tuttavia mostrato in maniera più evidente i suoi limiti quando l'oggetto di studio è l'individuo, come entità fisica, psichica e relazionale. L'analisi critica di questi aspetti ha portato, nel corso del XXI secolo, ad una visione più olistica e sistemica ed a creare sempre più interconnessioni tra le varie discipline, che non lavorano più a comparti stagni, ma si aprono alle “*contaminazioni?*”, ad una visione sempre più allargata e interrelata, volta ad un arricchimento reciproco e complessivo.

All'interno di questo panorama, le moderne scoperte in ambito epigenetico hanno aperto le porte ad una visione dinamica dell'essere umano, nella quale il codice genetico non è più un rigido “*programma?*” di organizzazione del corpo e dei suoi meccanismi evolutivi. L'organismo è

infatti in grado di trasformarsi ed adattarsi continuamente al contesto in cui è immerso e con il quale interagisce, attraverso modificazioni fenotipiche che, pur non coinvolgendo mutazioni geniche, risultano comunque in grado di condizionare le attività della cellula in risposta a stimoli ambientali.

In tale ambito, il suono è stato considerato quale elemento e parte integrante nonché caratterizzante del contesto, che viene inizialmente rilevato come informazione fisica e successivamente trasformato in un segnale elettrico elaborato a livello cerebrale. In questo passaggio all'interno delle aree associative della corteccia uditiva, entrano in gioco degli elementi di carattere fortemente soggettivo, legati alle esperienze del singolo individuo ed alla sfera dei ricordi. Tale aspetto prevede il coinvolgimento del sistema limbico, con conseguenti ripercussioni sul rilascio ormonale e modificazioni del sistema fisiologico dell'organismo nel suo complesso.

A sostegno del significativo impatto che il suono può esercitare sull'essere umano, si possono inoltre considerare le evidenze scientifiche a supporto di uno sviluppo precoce delle capacità uditive, fin dallo stadio fetale, e l'importanza che il suono ha da sempre rivestito nelle diverse culture, quale elemento evocativo e simbolico.

Per comprendere i possibili effetti epigenetici del suono esperito in un dato contesto ambientale, è stato introdotto il concetto di "*Paesaggio sonoro*", inteso come l'insieme delle sonorità che caratterizzano un luogo, sia di origine naturale che antropica, e che l'uomo è in grado di percepire. Tale termine prende infatti in considerazione l'ambiente acustico nel quale l'individuo è immerso nella sua complessità, con la quale si troverà ad interagire, ed alla quale sarà portato ad adattarsi.

Si è ritenuto opportuno operare un discrimine tra due diversi aspetti del suono. Il primo, che conserva appunto l'accezione di “*suono*” è inteso come ciò che è avvertito come piacevole e gradito e che ci dona sensazioni positive, di serenità e benessere; il secondo, definito come “*rumore*” rappresenta invece un elemento disturbante, fastidioso e sgradevole. Una trattazione separata di questi due aspetti risulta utile sia per quanto concerne i diversi ambiti applicativi, che in relazione agli effetti sull'organismo. Il suono costituisce infatti un potenziale elemento di benessere, largamente impiegato anche in ambito medico quale forma di terapia complementare, mentre il rumore rappresenta un noto fattore di rischio degli ambienti di vita e di lavoro.

Gli effetti nocivi dell'esposizione cronica al rumore ambientale, quali cardio e neuropatie, in particolare a quello legato alle infrastrutture di trasporto stradale, sono ben noti e documentati, tanto da costituire un fattore di rischio fortemente attenzionato da parte dell'Unione Europea, che ha provveduto ad emanare direttive e raccomandazioni rivolte agli stati membri, con l'obiettivo di una progressiva riduzione dell'esposizione. Per quanto sia un campo ancora poco esplorato, alcuni gruppi di ricerca hanno iniziato ad indagare i possibili meccanismi molecolari attraverso i quali il rumore può influenzare la fisiologia umana, compresi quelli epigenetici. Sono state in tale ambito individuate due possibili vie d'interazione. La prima, quella diretta, è legata ad esposizioni a livelli di rumore elevati, in grado di produrre un disturbo del sonno, ed il danneggiamento delle cellule ciliate, con conseguenti effetti di ipoacusia. Quest'ultimo aspetto interessa principalmente gli ambienti di lavoro e gli studi condotti in tale ambito con l'obiettivo di valutare il possibile ruolo delle alterazioni epigenetiche nella patogenesi del danno indotto da rumore, hanno mostrato delle evidenze incoraggianti, sottolineando

tuttavia la necessità di compiere ulteriori studi, che tengano in considerazione anche la forte dipendenza dell'impatto generato da caratteristiche dello stimolo sonoro quali intensità, frequenza, periodicità ed impulsività.

La seconda via, quella indiretta, interessa invece la risposta cognitiva ed emotiva allo stimolo sonoro. In tale ambito, le ricerche in campo epigenetico hanno preso in esame sia campioni animali che umani, riscontrando il coinvolgimento di fenotipi infiammatori ed alterazioni nella risposta allo stress a seguito di modificazioni dell'equilibrio redox prodotte dall'esposizione al rumore. In generale, sono state riscontrate evidenze di alterazioni sia dell'RNA codificante, che dei pattern di espressione dei miRNA, che della metilazione delle basi del DNA.

Un aspetto interessante che è stato osservato è quello legato alle differenze interindividuali, alcune persone risultano, infatti, più resistenti di altre alle risposte fisiologiche da stress indotto dal rumore.

In relazione ai possibili effetti avversi dell'esposizione al rumore ambientale sul cervello, ed alle conseguenti implicazioni neuropsichiatriche, uno studio pilota condotto su animali, ha offerto evidenza di un'alterazioni nella metilazione del DNA in diverse regioni cerebrali di ratti esposti al rumore in diverse condizioni sperimentali.

Studi epidemiologici mirati, volti ad indagare l'impatto generato dall'esposizione cronica a traffico veicolare e a quella intermittente a trasporto ferroviario, hanno evidenziato il coinvolgimento di pattern specifici di metilazione del DNA, che interessano cammini biologici legati all'infiammazione, allo sviluppo cellulare e alla risposta immunitaria.

Per quanto concerne l'aspetto del suono, tale filone risulta indagato essenzialmente in relazione all'ascolto ed alla pratica musicale, che esercitano un profondo effetto sulla sfera emotiva, sulle esperienze

soggettive ed il funzionamento psicologico, con effetti benefici misurabili sulla struttura ed il funzionamento cerebrale. Risultano quindi evidenti le potenzialità d'impiego di tale forma espressiva a fini terapeutici e quale veicolo di benessere.

Per quanto il sensibile impatto generato sulla sfera emotiva e sulla salute dall'esposizione all'esperienza musicale ed a quella estetica in genere, portino a ritenere plausibile il coinvolgimento di meccanismi epigenetici, questo è un campo ancora poco esplorato.

Gli studi fino ad oggi condotti in tale ambito, hanno indagato gli effetti dell'ascolto e della pratica musicale sul trascrittoma, considerando anche l'influenza esercitata dalla presenza di un'educazione o un'attitudine in tale campo. A seguito di ascolto musicale è stata osservata l'espressione differenziata di diversi geni, in parte sovraregolati e in parte sottoregolati. I primi risultano associati ad un'azione neuroprotettiva, interessando, in particolare, meccanismi coinvolti nella regolazione dopaminergica (circuiti del piacere, della ricompensa, del rinforzo comportamentale e della motivazione), e processi di memorizzazione, segnalazione cellulare e plasticità sinaptica. I secondi risultano invece associati a processi neurodegenerativi, e coinvolgono processi di apoptosi e rinnovamento cellulare. Va tuttavia evidenziato che tali effetti non sono stati osservati in soggetti privi di educazione\attitudine musicale, aspetto che sottolinea l'importanza di un processo di alfabetizzazione artistica, che favorisca lo sviluppo di una sensibilità specifica.

In relazione agli effetti della performance musicale, gli studi condotti su musicisti professionisti hanno mostrato una regolazione differenziale di geni associati alla trasmissione dopaminergica, alla plasticità neuronale e ad aspetti connessi alle funzioni mnemoniche e motorie, alla proliferazione delle cellule del sistema uditivo, all'inibizione dell'apoptosi

cellulare e al rimodellamento vascolare. Effetti confermati anche in relazione ai pattern di espressione dei miRNA.

L'ascolto di musica ha mostrato benefici incoraggianti anche in relazione a pazienti affetti da disturbi cognitivi legati all'età. Gli effetti riscontrati in questo caso sul trascrittoma hanno mostrato il coinvolgimento di geni associati a processi neurodegenerativi o ad ansia e deficit cognitivi., con una forte correlazione negativa rispetto a quelli che risultano disregolati nelle compromissioni cognitive lievi e nel morbo di Alzheimer. Queste evidenze supportano il ruolo neuroprotettivo della musica e sostengono l'impiego della musicoterapia nel trattamento delle malattie neurodegenerative.

In relazione al suono e al rumore è stato preso in esame anche l'aspetto della meditazione, quale pratica capace di generare una forma di “*silenzio interiore*”, uno stato di quiete delle mente e di maggior consapevolezza, in grado di contrastare gli effetti del rumore, sia quello ambientale, sia quello presente al nostro interno in forma di rimuginii, pensieri ricorrenti, immagini mentali intrusive.

L'esercizio di varie forme meditative, sia statiche che in movimento, nasce nella tradizione orientale quale buona pratica per mantenere la salute, una via per prendersi cura di sé e, indirettamente, anche degli altri, aiutando a ripristinare uno stato di equilibrio interiore ed un rapporto più armonico con sé stessi e con l'ambiente.

I crescenti riscontri positivi sull'efficacia dell'esercizio di pratiche meditative nell'alleviare i sintomi correlati allo stress associato a diverse condizioni patologiche, oltre ad incoraggiare la loro applicazione quali trattamenti complementari in affiancamento ad interventi clinici più convenzionali, hanno stimolato l'avvio di ricerche volte ad indagare possibili effetti sull'espressione genica. I primi studi condotti in tale ambito

hanno fornito evidenze incoraggianti di un'influenza sull'espressione genica che va nella direzione di un miglioramento dello stato di benessere. In particolare, sia nella meditazione in forma statica, che in quella in movimento (Yoga, Tai Chi, Qigong) è stata riscontrata un'azione positiva che interessa principalmente i meccanismi di regolazione dello stress, gli stati infiammazione ed il sistema immunitario, con un rallentamento dei processi di invecchiamento cellulare e neurodegenerativi ed un miglioramento della neuroplasticità cerebrale.

La domanda iniziale “*Suono e silenzio possono far diventare un'altra persona?*” sembra quindi aver trovato una risposta affermativa anche dal punto di vista epigenetico. Gli effetti che il suono può avere sull'essere umano possono essere sia benefici e curativi, come può essere per la musica, che fonte di malessere e malattia, quando siamo in presenza di rumore. Le modificazioni indotte a livello epigenetico sono dei processi potenzialmente reversibili e questo aspetto risulta di importanza fondamentale in quanto ci consente di orientare l'espressione genica in una direzione di maggior benessere, agendo sui nostri comportamenti quotidiani ed immergendoci in ambienti per noi positivi.

Proprio a tal fine è stato portato l'esempio delle “Zone silenziose”, ambienti preziosi e meritevoli di tutela, in quanto luoghi di rigenerazione e riequilibrio per chiunque desideri immergersi in quello spazio di “*silenzio*” che altrove è inibito.

Bibliografia

ABBOTT R. A. & LAVRETSKY H., *Tai Chi and Qigong for the treatment and prevention of mental disorders*, in *Psychiatr. Clin. North Am.* 36 (2013), pp. 109-119.

ACCORNERO A., *Il mondo della produzione: sociologia del lavoro e dell'industria*, Bologna, il Mulino, 2013.

BABISCH W., *The Noise/Stress Concept, Risk Assessment and Research Needs*, in *Noise Health* 4-16 (2002), pp. 1-11.

BADER H.N. et al., *Maternal age at holocaust exposure and maternal PTSD independently influence urinary cortisol levels in adult offspring*, in *Front Endocrinol* 5-103 (2014).

BALARESQUE P. et al., *Music-listening regulates human microRNA expression*, in *Epigenetics*. 16-5 (2020), pp. 554–566.

BARONCELLI L. et al., *Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment*, in *Cell Death Diff.* 17 (2010), p. 1092–1103.

BATESON W. & MANDEL G., *Mendel's Principles of Heredity*, London, Cambridge University Press, 1902;

BELLATALLA D. & R. BALDISSONE, *Alle origini della guarigione sciamanesimo e neuroteologia*, Trento, Montura editing, 2022.

BETTARELLO F. & SCAVUZZO G., *Predisposizione di spazi per individui neurodivergent*, 50° Convegno Nazionale, Taormina, Associazione Italiana di Acustica (2024).

BOTTACCIOLI F. & BOTTACCIOLI A. G., *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata: il manuale*, Konin, Edra, 2020.

BOWER J. E. et al., *Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: a randomized controlled trial*, in *Psychoneuroendocrinology* 43 (2014), p. 20-29.

BOWER J. E. et al., *Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized control trial*, in *Cancer*. 121 (2015), p. 1231–1240.

BRIGATI C. et al., *Toward an epigenetic view of our musical mind*, in *Front. Genet.* 2-111 (2012).

CALANCHI A. & MONARI M., *Piedi a terra e orecchie al cielo: storia, teoria e pratica del paesaggio sonoro*, Giulianova, Galaad edizioni, 2024.

CAMPO R. A. et al., *Blood pressure, salivary cortisol, and inflammatory cytokine outcomes in senior female cancer survivors enrolled in a tai chi chih randomized controlled trial*, in *J. Cancer Surviv.* 9-1 (2015), pp. 15-25.

CARLSON N.R., *Fisiologia del comportamento*, Padova, Piccin, 2014.

CASPI A. et al., *Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene*, in *Science* 301-5631 (2003), pp. 385–389.

CASPI A. et al., *Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits*, in *Am. J. Psychiatry.* 167-5 (2010), pp. 509–527.

CHAIX R. et al., *Differential DNA methylation in experienced meditators after an intensive day of mindfulness-based practice: implications for immune-related pathways*, in *Brain Behav. Immun.* 84 (2019), pp. 36–44.

CHAIX R. et al., *Epigenetic clock analysis in long-term meditators*, in *Psychoneuroendocrinology* 85 (2017), pp. 210–214.

CHEN J. et al., *Maternal deprivation in rats is associated with corticotrophin-releasing hormone (CRH) promoter hypomethylation and enhances CRH transcriptional*

responses to stress in adulthood, in *J. Neuroendocrinol*, 24 (2012), pp. 1055-1064.

CHÉTELAT G. et al., *Why could meditation practice help promote mental health and well-being in aging?*, in *Alzheimers Res. Ther.* (2018), pp. 10-57.

CORWIN J. T. & WARCHOL M. E., *Auditory hair cells: structure, function, development, and regeneration*, in *Annual review of Neuroscience* 14 (1991), pp. 301-333.

DADA R. et al., *Yoga and Meditation as a Therapeutic Intervention in Oxidative Stress and Oxidative DNA Damage to Paternal Genome*, in *Journal of Yoga & Physical Therapy* 5-4 (2015).

DARWIN C. R., *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*, London, John Murray, 1859.

ECKRICH J. et al., *Aircraft noise exposure drives the activation of white blood cells and induces microvascular dysfunction in mice*, in *Redox Biology* 46 (2021).

ELIADE M., *Lo sciamanesimo e le tecniche dell'estasi*, Milano, Edizioni Mediterranee, 2005.

EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY (EEA), *Environmental noise in Europe-2020*, in *EEA Report-22* (2019).

EZE I. C. et al., *Genome-wide DNA methylation in peripheral blood and long-term exposure to source-specific transportation noise and air pollution: the SAPALDIA Study*, in *Environ. Health Perspect.* 128-6 (2020).

Foraster M. et al., *Exposure to road, railway, and aircraft noise and arterial stiffness in the SAPALDIA study: annual average noise levels and temporal noise characteristics*, in *Environ. Health Perspect.* 125-9 (2017).

FRENIS K. M. et al., *Redox Switches in Noise-Induced Cardiovascular and Neuronal Dysregulation*, in *Frontiers in Molecular Biosciences* 8 (2021).

GALLAZZI M. et al., *Wonder symphony: epigenetics and the enchantment of the arts*, in *Environmental epigenetics* 10-1 (2024).

GAPP K. J. et al., *Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma*, in *Neuropsychopharmacology* 41-11 (2016), pp. 2749–2758.

GAYON J., *From Mendel to epigenetics: History of genetics*, in *C. R. Biologies* 339 (2016), pp. 225–230.

GÓMEZ-CARBALLA A. et al., *Music compensates for altered gene expression in age-related cognitive disorders*, in *Scientific Reports* 13 (2023).

GOTTLIEB G., *A developmental psychobiological systems view: early formulation and current status*, *Cycles of Contingency: Developmental Systems and Evolution*, S. Oyama, P. E. Griffiths, & R. D. Gray (Eds.), Cambridge, MIT Press, 2001, pp. 41–54.

GUO L. P. et al., *Effects of environmental noise exposure on DNA methylation in the brain and metabolic health*, in *Environmental Research*. 153 (2017), pp. 73-82.

HAHAD O. et al., *Cerebral consequences of environmental noise exposure*, in *Environment International* 165 (2022).

HEIJMANS B.T. et al., *Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans*, in *PNAS* 105-44 (2008), pp. 17046-17049.

HENDERSON C., *Cosmofonia, un libro di fragori, scoppi, bisbigli, ronzii, silenzi e altri suoni di animali, esseri umani, macchine e pianeti*, Utet, 2024.

IRWIN M. R. et al., *Tai chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: a randomized controlled trial*, in *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 50 (2014), pp. 295-301.

IRWIN M. R. et al., *Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial*, in *Biol. Psychiatry*. 78-10 (2015), pp. 721-729.

JABLONKA E. & LAMB M. J., *L'evoluzione in quattro dimensioni. Variazione genetica, epigenetica, comportamentale e simbolica nella storia della vita*, Torino, UTET, 2007.

JOHANNSEN W., *Elemente der Exakten Erblichkeitslehre*, Jena, Gustav Fisher, 1909.

KALIMAN P. et al., *Rapid changes in histone deacetylases and inflammatory gene expression in expert meditators*, in *Psychoneuroendocrinology* 40 (2014), pp. 96–107.

KANDURI C. et al, *The effect of listening to music on human transcriptome*, in *PeerJ* 3 (2015).

KANDURI C. et al, *The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians*, in *Sci. Rep.* 5 (2015).

KAUFMAN J. A., *Nature, Mind, and Medicine: A Model for Mind–Body Healing*, in *Explore* 14-4 (2018), pp. 268-276.

KIM A. et al., *Effects of self-reported sensitivity and road-traffic noise levels on the immune system*, in *PLoS ONE* 12-10 (2017).

KINNEY A. Y. et al., *Biobehavioral effects of Tai Chi Qigong in men with prostate cancer: Study design of a three-arm randomized clinical trial*, in *Contemp. Clin. Trials Commun.* 16 (2019).

KRIPALANI S. et al., *The potential positive epigenetic effects of various mind-body therapies (MBTs): a narrative review*, in *J. Complement Integr Med.* 19-4 (2022), p. 827–832.

- LESO V. et al., *Noise Induced Epigenetic Effects: A Systematic Review*, in *Noise & Health* 22-107 (2020), p. 77-89.
- LI Q.-Z. et al., *Genomic profiling of neutrophil transcripts in Asian Qigong practitioners: a pilot study in gene regulation by mind-body interaction*, in *J. Altern. Complement. Med.* 11-1 (2005), pp. 29-39.
- LÓPEZ-TEIJÓN M. et al., *Fetal facial expression in response to intravaginal music emission*, in *Ultrasound* 23-4 (2015), pp. 216-223.
- LYELL C., *Principles of geology - Volume 1*, Londra, John Murray, 1830.
- LYELL C., *Principles of geology - Volume 2*, Londra, John Murray, 1831.
- LYELL C., *Principles of geology - Volume 3*, Londra, John Murray, 1832.
- MALTHUS T. R., *An Essay on the Principle of Population, as it Affects the Future Improvement of Society with Remarks on the Speculations of Mr. Godwin, M. Condorcet, and Other Writers*, Londra, J. Johnson, 1798.
- MANDRIOLI M., *From Environmental Epigenetics to the Inheritance of Acquired Traits: A Historian and Molecular Perspective on an Unnecessary Lamarckian Explanation*, in *Biomolecules* 13-7 (2023).
- MCCLAFFERTY H. et al., *Mind-Body Therapies in Children and Youth*, in *Pediatrics* 138-3 (2016).
- MCCREARY J. K. et al., *Environmental Intervention as a Therapy for Adverse Programming by Ancestral Stress*, in *Sci. Rep.* 6 (2016).
- MOHAMMAD A. et al., *Biological markers for the effects of yoga as a complementary and alternative medicine*, in *J. Complement. Integr. Med.* 16-1 (2019).
- MONOD J., *Il caso e la necessità. Saggio sulla filosofia naturale della biologia contemporanea a cura di Traduzione italiana di Le hasard et la nécessité. Assai sur la*

philosophie naturelle de la biologie moderne Edition du Seuil, Paris - Milano, Mondadori, 1971[1970].

MÜNZEL T. et al., *Noise causes cardiovascular disease: it's time to act*, in *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 35 (2025), pp. 24–33.

NAIR P. S. et al., *Music-performance regulates microRNAs in professional musicians*, in *PeerJ* 29-7 (2019).

NAIR P. S. et al., *Music-listening regulates human microRNA expression*, in *Epigenetics* 16-5 (2021).

PLOMIN R. et al., *Behavioral genetics, VI ed.*, New York, Worth publisher, 2013.

REN H. et al., *Epigenetic changes in response to tai chi practice: a pilot investigation of DNA methylation marks*, in *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012 (2012).

RYU H. et al., *Acute effect of qigong training on stress hormonal levels in man*, in *Am. J. Chin. Med.* 24-2 (1996), pp. 193-198.

RODRÍGUEZ J. B. & SÁNCHEZ C. C., *Epigenetic Transgenerational Inheritance*, in *Adv. Exp. Med. Biol.* 1166 (2019), p. 57-74.

SAENZ-OYHÉRÉGUY N. et al., *Sex and environment shape cochlear sensitivity in human populations worldwide*, in *Scientific reports.* 15 (2025).

SOLOMON E. et al., *Elementi di biologia*, Napoli, EdiSES, 2021.

SPECTOR T., *Traduzione Italiana Uguali ma diversi. Quello che i nostri geni non controllano*, Torino, Bollati Boringhieri, 2013.

STROBINO E. & VITALI M., *Il paesaggio sonoro come teatro educativo: Ecologia, Etica, Estetica*, Mercellato sul Metauro, Progetti Sonori, 2023.

- THIESSE L. et al, *Transportation noise impairs cardiovascular function without altering sleep: the importance of autonomic arousals*, in Environ. Res. 182 (2020);
- TSVETKOV N. et al., *Chronic exposure to neonicotinoids reduces honey bee health near corn crops*, in Science. 356-6345 (2017), pp. 1395-1397.
- VENDITTI S. et al., *Molecules of Silence: Effects of Meditation on Gene Expression and Epigenetics*, in Frontiers in Psychology 11 (2020).
- WADDINGTON C. H., *The nature of life*, New York, Arheneum, 1961.
- WALLACE A. R., *The Malay Archipelago: The land of the orang-utan, and the bird of paradise. A narrative of travel, with studies of man and nature*, London, Macmillan and Co. Volume 1, 1869.
- WEST-EBERHARD M. J., *Ryuichi Matsuda: a tribute and a perspective on pan-environmentalism and genetic assimilation* in Hall B. K et al. (Eds.), *Environment, Development, and Evolution: Toward a Synthesis*, Cambridge, MIT Press, 2004, pp. 109–116.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS), *Environmental noise guidelines for the European Region*, Regional office for Europe, 2018.