

ARTIGOS CIENTÍFICOS - MUSICOTERAPIA

Ampliando a compreensão sobre a relação entre a música e a expressão gênica através de uma revisão sistemática

Romes Bittencourt Nogueira Sousa (Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil)
romesbittencourtsousa@gmail.com

Ana Lidia Alcântara-Silva (Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brasil)
analidia.mas@gmail.com

Arthur Ferreira Vale (Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil)
arthur_vale27@hotmail.com

Tereza Raquel Alcântara-Silva (EMAC/UFG, Goiânia, Goiás, Brasil)
terezaraquel.mas@gmail.com

Resumo: Revisão sistemática sobre Música e expressão gênica, com o objetivo de ampliar conhecimentos sobre o tema. As bases de dados utilizadas foram Scopus, Pubmed e Scielo. Foram incluídas publicações dos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que contivessem no título Música ou Musicoterapia associadas a pelo menos um dos demais descritores: Biologia Molecular ou Celular e Genética. Dos 394 artigos encontrados, 389 foram excluídos. Observamos que o tema é pouco estudado, a maioria dos estudos prioriza a relação música e habilidades musicais e, nenhum deles teve a participação de musicoterapeuta. Novas pesquisas são necessárias para melhorar a compreensão sobre o assunto e, com isso aumentar as contribuições para a clínica musicoterapêutica.
Palavras-chave: Música; Habilidade musical; Musicoterapia; Expressão gênica; Biologia molecular

Expanding the understanding on the music and gene expression related through a systematic review

Abstract: Systematic review of Music and gene expression, which aim to expand knowledge on the subject. The databases used were Scopus, Pubmed and Scielo. They were included in the publications of the last five years in Portuguese, English and Spanish, which contained the title song or music therapy associated with at least one of the other descriptors: Molecular Biology and Genetics and Cell. We found 394 articles and were excluded 389. We observed that the subject is poorly studied, most studies prioritize the relationship music and musical abilities, and music therapist attended none of them. Further research is needed to expanding the understanding of the subject and thereby increase contributions to the music therapy clinic.

Keywords: Music. Musical ability; Music therapy; Gene expression; Molecular biology.

Ampliando la comprensión sobre la relación entre la música y la expresión génica a través de una revisión sistemática

Resumen: Revisión sistemática sobre música y expresión génica, con el objetivo de ampliar conocimientos sobre el tema. Las bases de datos utilizados fueron Scopus, Pubmed, y Scielo. Fueron incluidas publicaciones de los últimos cinco años, en los idiomas portugués, inglés y español, que contuviesen en el título Música o Musicoterapia asociados a por lo menos uno de los demás descriptores: Biología Molecular o Celular y Genética. De los 394 artículos encontrados, 389 fueron excluidos. Observamos que el tema es poco estudiado, la mayoría de los estudios prioriza la relación música y habilidades musicales y, ninguno de ellos tuvo la participación de musicoterapeuta. Esperamos que más investigaciones sean realizadas visando mayor comprensión del asunto y, con eso aumentar las contribuciones para la clínica musicoterapêutica.

Palabras clave: Música; Habilidad musical; Musicoterapia; Expresión génica; Biología molecular.

Introdução

A música sempre se constituiu um recurso amplamente utilizado por todas as sociedades desde os primórdios, incluindo, principalmente, seu uso estético, social, espiritual, relacionados a saúde, dentre outras funções. Talvez, por tal razão ela, há muito se tornou objeto de estudo em vários segmentos, como estudos sobre habilidades musicais e aspectos cognitivos (WANG, et al., 2015; FARRUGIA, et al., 2015; SACHS, DAMASIO, HABIBI, 2015; MELTZER, et al., 2015); bases biológicas e neurofisiológicas da atividade cerebral frente a estímulo musical (PALMIERO, et al., 2015; VERRUSIO, et al., 2015; FARRUGIA, et al., 2015) funcionamento cerebral durante o estado criacional em composi-

tores (LU, et al., 2015); neuroplasticidade (EMBLETON, MORRIS, SLUMING, 2011); mecanismos neurais relacionados a percepção musical (MULLER, et al., 2015; YUSKAITIS, et al., 2015). Outros, estão relacionados, de forma mais específica a alguma doença como associação entre a melhora da memória verbal e prática musical em indivíduos com Síndrome de Williams (DUNNING, MARTENS, JUNGERS, 2014), música e dislexia (YUSKAITIS, et al., 2015) reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer (ALCÂNTARA-SILVA, MIOTTO, MOREIRA, 2014); música e doença de Parkinson (DREU, et al., 2013; ELEFANT, et al., 2012).

Outro tema que tem despertado interesse de pesquisadores são os componentes genéticos da percepção e habilidades musicais (PINHO, et al., 2014); Destacamos uma pesquisa proposta por (LESTARD, et al., 2013) que avaliou a resposta de uma linhagem celular tumoral de células mamárias (MCF7) frente à estímulos musicais. Os resultados deste estudo mostraram que a música pode alterar parâmetros morfofuncionais das células como a granularidade em células em cultura, bem como modular processos fisiológicos e fisiopatológicos além de promover alterações nos componentes hormonais. Importante estudo desenvolvido por Kanduri, et al. (2015), sugere que que ouvir música clássica aumenta a regulação de genes relacionados com a secreção de dopamina. Mostraram, ainda, quanto a percepção musical, que ocorre uma expressão gênica diferenciada no ser humano, após ouvir música. Sugerem, também, que a música pode funcionar como agente neuroprotetor, isto é, regula vários genes indutores de neuroproteção, razão pela qual pode ser utilizada como terapia no tratamento de doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, dentre outras.

Com o objetivo de ampliar conhecimentos sobre as respostas moleculares e expressão gênica relacionadas a música em seres humanos, esta revisão foi proposta.

1. Metodologia

As bases de dados utilizadas para a busca foram Scopus, Pubmed e Lilacs, por meio dos descritores Música ou Musicoterapia e Biologia Molecular; Música ou Musicoterapia e Genética; Música ou Musicoterapia e Biologia Celular e seus correlatos em inglês e espanhol. Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos (janeiro de 2011 a maio de 2015), nos idiomas português, inglês ou espanhol, que contivessem no título ou no resumo Música ou Musicoterapia, associadas a pelo menos um dos descritores mencionados. Foram excluídos artigos de revisão, capítulos de livros e similares, artigos de conferência, aqueles artigos sem resumo disponibilizados na íntegra por meio do convênio de bibliotecas dos Periódicos CAPES.

2. Resultados

Os resultados da busca e o processo de seleção e exclusão dos artigos estão sumarizados na Figura 1. As informações referentes aos artigos incluídos estão expostas no Quadro 1. Para a busca dos artigos estiveram envolvidas duas pessoas, para a seleção e a análise, três.

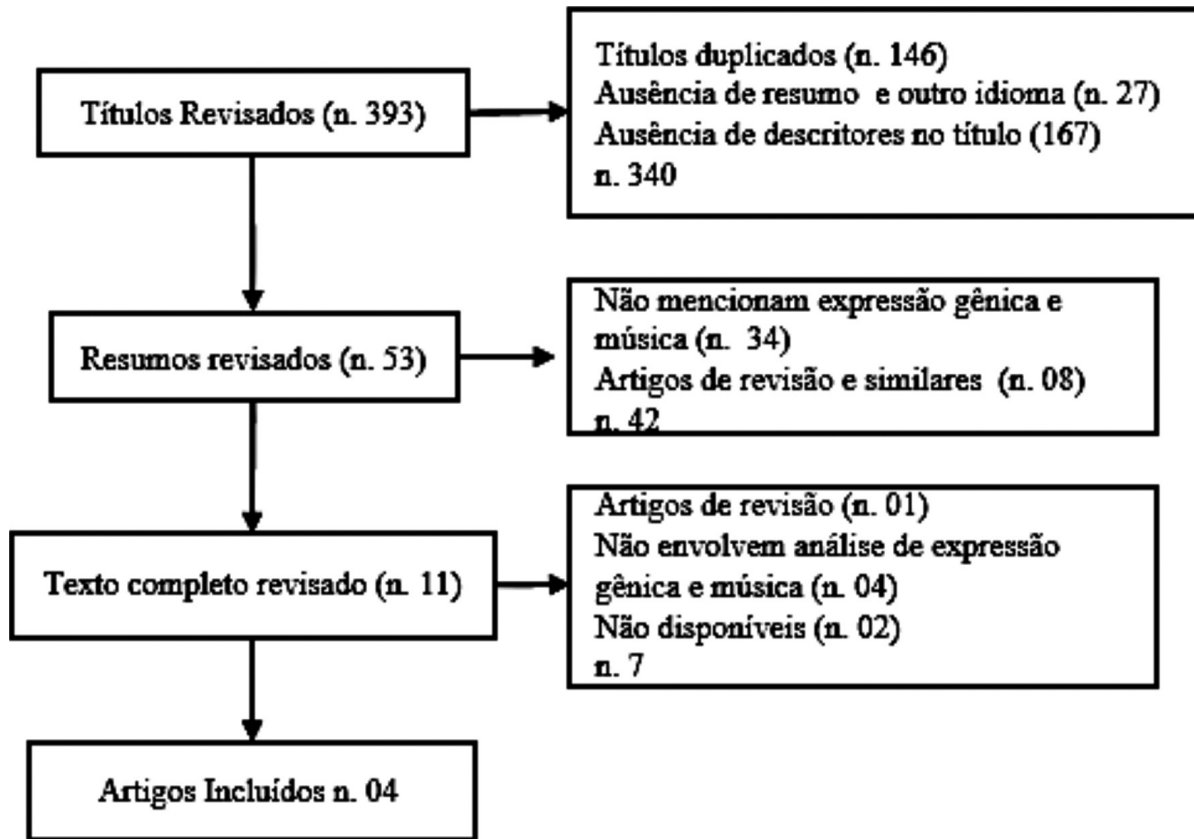


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Quadro 1: Descrição por autor, ano, título e periódico de publicação dos artigos selecionados para a presente revisão.

Autores/Datas	Título do artigo	Periódico publicado
Morley, A. P. et al., 2012	AVPR1A and SLC6A4 Polymorphisms in Choral Singers and Non-Musicians: A Gene Association Study	PLoS ONE
Park, H. et al., 2012.	Comprehensive genomic analyses associate UGT8 variants with musical ability in a Mongolian population	J MedGenet
Ukkola-Vuoti, L. et al., 2013	Genome-Wide Copy Number Variation Analysis in Extended Families and Unrelated Individuals Characterized for Musical Aptitude and Creativity in Music	PlosOne
Bittman, B. et al., 2013	Recreational music-making alters gene expression pathways in patients with coronary heart disease	Medical Science Monitor

Morley et al (2012) estudaram a associação de polimorfismos genéticos do AVPR1A e SLC6A4 entre cantores de coral e não músicos. AVPR1A, SLC6A4, TPH1 são proteínas relacionadas com a neurotransmissão, influenciados pelo sistema serotoninérgico. Polimorfismos em AVPR1A, SLC6A4 aparentemente podem influenciar traços sociais e musicais. Para investigar essa associação, os pesquisadores utilizaram testes de música que avaliavam a percepção e habilidade musical. O objetivo da pesquisa foi determinar, através de um estudo de associação genética, a variabilidade genética bem como a comparação genotípica entre os dois grupos em um conjunto de marcadores de polimorfismos para AVPR1A, SLC6A4. A hipótese deste estudo foi a de que variantes alélicas nos genes AVPR1A, SLC6A4, conhecidos por estarem associados com a aptidão musical, também estariam relacionadas a resultados comportamentais, principalmente no que se referia a adesão ao coro. Foi possível observar que existe alguma evidência de associação entre o polimorfismo e dependência de

recompensa. Encontraram, ainda, associação destes genes com a habilidade musical, mas não ficaram convencidos se essa relação estava vinculada mais a habilidade musical em si ou à capacidade de compreender os sinais não verbais do regente.

No estudo de Park et al (2012) os autores investigaram os determinantes gênicos da capacidade musical em um grupo de indivíduos da Mongólia. Descreveram a habilidade musical como sendo uma característica complexa e multifatorial (ambientais e genéticos), isto é, além de envolver a capacidade cognitiva vinculada a habilidade musical, envolve também uma variedade de genes. Os autores confirmaram também, a hipótese da hereditariedade da habilidade musical, verificadas de forma significativa em grupos de familiares. O estudo encontrou uma associação da região cromossômica 4q22 com aptidão musical. Finalmente, afirmaram que variantes genéticas comuns na UGT8 estão associados com a habilidade musical.

Ukkola-Vouti et al, 2013 avaliaram a base genético-molecular de fenótipos relacionados com a música. O estudo teve como objetivo obter uma maior compreensão sobre a base biológica da percepção musical. Para tanto, foi realizado um levantamento de todo o genoma de CNVs (número de cópias de segmentos de DNA) em cinco famílias multigeracionais e em 172 indivíduos não relacionados, que foram caracterizados por aptidão e criatividade musical. Esta, foi definida, neste estudo, como a capacidade para compor e improvisar e foi verificada através de um questionário de música. Os resultados mostraram uma deleção no 5q31.1, presente no gene *Pcdha* que está associado a baixos escores nos testes. Esse gene está envolvido na migração neural, diferenciação e formação sináptica. Criatividade musical está relacionado a uma duplicação no 2p22 no gene *GALM*. Ambos os genes citados estão envolvidos com o sistema serotoninérgico, que influencia funções motoras e cognitivas. Tais funções são importantes na percepção e na prática musical. Esse estudo contribuiu para a descoberta de novos genes relacionados à prática musical.

Estudo randomizado sobre avaliação da expressão genética em pacientes com doença cardíaca, por meio de atividade musical recreacional, foi proposto por Bittman et al (2013). Foram incluídos indivíduos com histórico de isquemia cardiovascular. Inicialmente, todos os participantes foram submetidos a um “momento de estresse” que compreendia montar um quebra-cabeça, com nível alto de dificuldade, em um tempo determinado pelos pesquisadores. No segundo momento, aleatoriamente o grupo controle foi para leitura de revista ou jornais de livre escolha e, o grupo de intervenção musical participaram de sessões com teclados eletrônicos individuais, tendo por perto o médico facilitador. O protocolo RMM (“recreational making music”), para o grupo de intervenção, seguiu uma base algorítmica de melhoria de estresse multifacetada bio-comportamental que incluía: a) chegada: uma canção era tocada enquanto o facilitador desejava boas vindas aos participantes; b) Bem-estar mente-corpo: aquecimento com música relaxante (não especificada no artigo sobre o critério utilizado para definir), movimento, imagem e expressão melódica pentatônica à base de um fundo calmante de sons da natureza; c) Roda de tambores: uma simulação de comunicação através dos teclados baseado em improvisação rítmica; d) Percepção musical utilizando uma breve discussão de um conceito musical/metáfora pertinente ao contexto; e) Canção do dia: execução de uma canção, pelos participantes, guiada por luzes do teclado; f) Bem-estar mente-corpo de arrefecimento; g) Reflexão – discussão do grupo sobre consciência e progresso pessoal e; h) Canção de despedida. A coleta do sangue ocorreu em três momentos: a primeira antes do início de todos os procedimentos, a segunda após o “momento de estresse” e a terceira ao final do relaxamento.

Este estudo mostrou mudanças na expressão gênica dos componentes sanguíneos do sangue periférico durante uma experiência de duas fases: estresse e relaxamento subse-

quente, para investigar vias moleculares relevantes para modulação de tensão-relaxamento. Os integrantes do grupo controle, que estavam sentados lendo silenciosamente mostraram regulação diferencial de apenas duas vias, enquanto os participantes randomizados para o protocolo RMM demonstraram mudanças na expressão de 12 caminhos que regem a função imunológica e processamento da informação genética.

Em conclusão, os autores observaram maior mudança molecular no grupo de intervenção quando comparado ao grupo de leitura, sugerindo que o RMM pode diminuir o nível de estresse com importantes implicações para o tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares. Os autores sugeriram que o sangue periférico, por ser de fácil acesso, pode ser importante para o exame dos processos biológicos relacionados à saúde e doença. Outra observação, foi a de que episódios de estresse psicológico, mesmo que de curta duração, mostrou ser fator desencadeante de respostas metabólicas agudas no sangue periférico. Os autores se fundamentaram em dois trabalhos publicados anteriormente (MORITA, et al., 2005; KAWAI, et al., 2007) sobre genes responsivos ao estresse dos quais ascitocinas, moléculas de adesão, proteínas de choque térmico, genes de crescimento ou apoptose com uma ampla gama de funções biológicas, incluindo a sinalização celular, inflamação, imuno-modulação, e neuroproteção. A pesquisa mostrou, ainda, que o treino de relaxamento provoca mudanças na expressão gênica dos componentes do sangue periférico. Durante a fase de relaxamento do estudo, observou-se a expressão do gene de modulação em vias moleculares que regulam a função imune semelhantes, processamento de informação genética, a sinalização celular e citotoxicidade. Finalmente os autores afirmaram que o envolvimento ou participação em atividade musical expressiva-criativa pode vir a desempenhar um papel importante na redução do estresse no tratamento e administração de doenças crônicas.

Considerações finais

Esta revisão nos possibilitou concluir que ainda são escassos os trabalhos que envolvem a avaliação de alterações da expressão gênica relacionadas ao estímulo musical. Foi possível observar que não houve a participação de um musicoterapeuta na realização das pesquisas em nenhum dos trabalhos incluídos. À exceção do estudo desenvolvido por Bittman et al (2013), os demais tiveram por objetivo identificar a relação entre música e expressão gênica, que fortaleceu a inegabilidade da relação entre habilidade musical e regulação genética e que há hereditariedade genética para música e criatividade musical, muito embora necessite de estudos para isolar e caracterizar os genes que predispõem a aptidão musical, conforme afirmaram os autores.

A identificação de genes ou variantes genéticas envolvidas na mediação da percepção musical e performance musical pode favorecer a compreensão do papel da música e a neurofisiologia humana. Fato é que estes estudos nos incitaram a refletir, ainda mais, sobre a participação do musicoterapeuta em pesquisas relacionadas sobre o tema, que poderia abrir a possibilidade de ampliar conhecimentos não apenas da música como um estímulo biogenético, mas da sua contribuição, de forma evidenciada em processo musicoterapêutico, assim como seus possíveis efeitos benéficos como terapia complementar integrativa no tratamento de várias doenças a partir do conhecimento sobre as expressões gênicas relacionadas à música, tanto como efeito biológico físico e cognitivo como emocional sobre o ser humano, para proporcinar uma prática clínica musicoterapêutica cada vez mais científica e com maiores ganhos ao paciente.

Referências

- ALCÂNTARA-SILVA, T. R. M.; MIOTTO, E. C.; MOREIRA, S. V. Musicoterapia, Reabilitação Cognitiva e doença de Alzheimer: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Musicoterapia*, Ano XIV n.17 ano 2014. p. 56-68.
- DREU, M. J.; van der WILK, A. S. D.; POPPE, E.; KWAKKEL, G.; van WEGEN, E. E. H. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability balance and quality of life. *Parkinsonism and Related Disorders*, v.1851, 2012 p. 114-119.
- DUNNING, B. A.; MARTENS, M. A.; JUNGERS, M. K. Music lessons are associated with increased verbal memory in individuals with Williams syndrome. *DevDisabil.* 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462517>. Acesso em: 20/07/2015.
- ELEFANT, C.; LOTAN, M.; BAKER, F. A.; SKEIE, G. O. Effects of music therapy on facial expression of individual with Parkinson's disease: A pilot study. *Music Scientia*. v.16 (3), 2012, p. 392-400.
- EMBLETON, K.; MORRIS, D.; SLUMING, V. Plasticity of the superior and middle cerebellar peduncles in musicians revealed by quantitative analysis of volume and number of streamlines based on diffusion tensor tractography. *Cerebellum*. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503593>. Acesso em: 20/07/2015.
- FARRUGIA, N.; JAKUBOWSKI, K.; CUSACK, R.; STEWART, L. Tunes stuck in your brain: The frequency and affective evaluation of involuntary musical imagery correlate with cortical structure. *Consciousness and Cognition*. 35. 2015, p. 66-77.
- KANDURI, C.; RAIJAS, P.; AHVENAINEN, M.; PHILIPS, A. K.; UKKOLA, L.; AKI, H. L.; JARVËL, I. *The effect of listening to music on human transcriptome*. PEERJ 3:e830 DOI 10.7717/peerj.830. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789207>, acesso em 11/12/2015.
- KAWAI, T.; MORITA, K.; MASUDA, K. et al. Gene expression signature in peripheral blood cells from medical students exposed to chronic psychological stress. *BiolPsychol*, 2007; 76: p 147-55
- LESTARD, N. R.; VALENTE, R. C.; LOPES, A. G.; CAPELLA, M. A. M. Direct effects of music in no-auditory cells in culture. *Noise & Health: a Biomonthly Inter-disciplinary International Journal*, 2013. v.15 (66) p. 307-314.
- LU, J.; YANG, H.; ZHANG, X.; LUO, C.; YAO, D. et al. The Brain Functional State of Music Creation: An fMRI Study of Composers. *Scientific Reports*. 5, 12277. 2015. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep12277>. Acesso em: 10/08/2015.
- MELTZER, B.; REICHENBACH, C. S.; BRAIMAN, C.; (...); HUDSPETH, A. J.; REICHENBACH, T. The steady-state response of the cerebral cortex to the beat of music reflects both the comprehension of music and attention. *Frontiers in Human Neuroscience*. 436. 2015, p. 1-11.
- MORITA, K.; SAITO, T.; OHTA, M. et al. Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukocytes. *Neurosci Lett*, 2005; 381: 57-62.
- MUELLER, K.; FRITZ, T.; MILDNER, T.; SCHROETER, M. L.; MÖLLER, H. E. Investigating the dynamics of the brain response to music: A central role of the ventral striatum/nucleus accumbens. *NeuroImage*. 116. 2015, p. 68-79.

PALMIERO, M.; NORI, R.; ROGOLINO, C.; D'AMICO, S.; PICCARDI, L. Situated navigational working memory: the role of positive mood. *Cognitive Processing*. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216759>. Acesso em: 20/07/2015.

PINHO A.L., DE MANZANO Ö., FRANSSON P., ERIKSSON H., ULLÉN F. Connecting to create: expertise in musical improvisation is associated with increased functional connectivity between premotor and prefrontal areas. *Neurosci*. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790186>. Acesso em: 21/07/2015.

PULLI, K. A.; KARMA, K. B.; NORIO, R. C.; SISTONEN, P. D.; GORING, H. H. H. E.; JARVELA, I. A. F. Sex, Drugs, and Rock 'N' Roll: Hypothesizing common mesolimbic activation as a function of reward gene polymorphisms. *Journal of Psychoactive Drugs*. 44 (1). 2012, p. 38-55.

SACHS, M. E.; DAMASIO, A.; HABIBI, A. The pleasures of sad music: A systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 404. 2015, p. 1-12.

VERRUSIO, W.; ETTORRE, E.; VICENZINI, E.; (...); CACCIAFESTA, M.; MECARELLI, O. The Mozart Effect: A quantitative EEG study. *Consciousness and Cognition*. 35. 2015, p. 150-155.

WANG, X.; OSSHER, L.; REUTER-LORENZ, P. A. Examining the relationship between skilled music training and attention. *Consciousness and Cognition*. vol 36. 2015, p. 169-179.

YUSKAITIS, C. J.; PARVIZ, M.; LOUI, P.; WAN, C. Y.; PEARL, P. L. Neural Mechanisms Underlying Musical Pitch Perception and Clinical Applications Including Developmental Dyslexia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15 (8), 51. 2015.

Romes Bittencourt Nogueira Sousa - Acadêmico do Curso de Musicoterapia da Escola de Música e Artes Cênicas da Universidade Federal de Goiás - EMAC/UFG, em Goiânia - GO - Brasil.

Ana Lidia Alcântara-Silva - Acadêmica do curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS, Brasília, DF, Brasil.

Arthur Ferreira Vale - Acadêmico do curso de Biomedicina do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás - ECB/UFG, Goiânia - GO - Brasil.

Tereza Raquel Alcântara-Silva - Professora do Curso de Musicoterapia EMAC/UFG, Doutora em Ciências da Saúde - UFG, Mestre em Música - UFG, Especialista em Reabilitação Cognitiva - USP, certificação em Musicoterapia Neurológica pelo Center for Biomedical Reserch in Music - Colorado State University - EUA.
