



### **Premio Nobel 2017 in Fisiologia e Medicina**

*A Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young, per le loro scoperte di meccanismi molecolari che controllano il ritmo circadiano, 2 ottobre 2017*

La vita sulla Terra è adattata alla rotazione del nostro pianeta. Per molti anni abbiamo saputo che gli organismi viventi, inclusi gli umani, hanno un orologio biologico interno che li aiuta ad anticipare e adattarsi al ritmo regolare della giornata.

Ma come funziona davvero questo orologio? Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young sono stati in grado di sbirciare dentro il nostro orologio biologico e delucidare i suoi meccanismi interni. Le loro scoperte spiegano come le piante, gli animali e gli esseri umani adattano il loro ritmo biologico in modo che sia sincronizzato con le rivoluzioni della Terra.

Usando i moscerini della frutta come un organismo modello, i premi Nobel di quest'anno hanno isolato un gene che controlla il normale ritmo biologico giornaliero. Hanno dimostrato che questo gene codifica una proteina che si accumula nella cellula durante la notte ed è degradata durante il giorno.

Successivamente, hanno identificato ulteriori componenti proteici di questa macchina, esponendo il meccanismo che governa il meccanismo dell'orologio autosufficiente all'interno della cellula. Ora riconosciamo che gli orologi biologici funzionano secondo gli stessi principi nelle cellule di altri organismi multicellulari, inclusi gli umani. Con precisione squisita, il nostro orologio interiore adatta la nostra fisiologia alle fasi drammaticamente differenti della giornata. L'orologio regola funzioni critiche come:

*il comportamento, i livelli ormonali, il sonno, la temperatura corporea e il metabolismo.*

Il nostro benessere è influenzato quando c'è un disallineamento temporaneo tra il nostro ambiente esterno e quest'orologio biologico interno, ad esempio quando viaggiamo attraverso diversi fusi orari e sperimentiamo "jet lag". Ci sono anche indicazioni che il disallineamento cronico tra il nostro stile di vita e il ritmo dettato dal nostro cronometrista interiore è associato a un aumentato rischio per varie malattie.

#### ***Il nostro orologio interno***

La maggior parte degli organismi viventi anticipa e si adatta ai cambiamenti quotidiani nell'ambiente. Durante il XVIII secolo, l'astronomo Jean Jacques d'Ortous de Mairan studiò le piante di mimosa e scoprì che le foglie si aprivano verso il sole durante il giorno e si chiudevano al tramonto. Si chiese cosa sarebbe successo se la pianta fosse stata messa al buio costante. Ha scoperto che indipendentemente dalla

luce solare quotidiana le foglie continuavano a seguire la loro normale oscillazione giornaliera. Le piante sembravano avere il loro orologio biologico.

Altri ricercatori hanno scoperto che non solo le piante, ma anche gli animali e gli esseri umani, hanno un orologio biologico che aiuta a preparare la nostra fisiologia alle fluttuazioni della giornata. Quest'adattamento regolare è indicato come il **ritmo circadiano**. Il termine circadiano, coniato da Franz Halberg, viene dal latino circa diem e significa appunto "intorno al giorno".

### **Identificazione di un gene dell'orologio**

Durante gli anni '70, Seymour Benzer e il suo studente Ronald Konopka hanno chiesto se fosse possibile identificare i geni che controllano il ritmo circadiano nelle mosche della frutta. Hanno dimostrato che le mutazioni in un gene sconosciuto hanno interrotto l'orologio circadiano delle mosche. Hanno chiamato questo periodo genetico. Ma come potrebbe questo gene influenzare il ritmo circadiano?

I Nobel Laureates di quest'anno, che studiavano anche moscerini della frutta, hanno cercato di scoprire come funziona davvero l'orologio. Nel 1984, Jeffrey Hall e Michael Rosbash, lavorando in stretta collaborazione con la Brandeis University di Boston, e Michael Young presso la Rockefeller University di New York, riuscirono a isolare il gene del periodo. Hanno poi scoperto che il PER, la proteina codificata dal periodo, si accumulava durante la notte e si degradava durante il giorno. Pertanto, i livelli di proteina PER oscillano su un ciclo di 24 ore, in sincronia con il ritmo circadiano.

### **Mantenere il tempo sulla nostra fisiologia umana**

L'orologio biologico è coinvolto in molti aspetti della nostra complessa fisiologia. Ora sappiamo che tutti gli organismi multicellulari, inclusi gli umani, utilizzano un meccanismo simile per controllare i ritmi circadiani.

Gran parte dei nostri geni sono regolati dall'orologio biologico e, di conseguenza, un ritmo circadiano accuratamente calibrato adatta la nostra fisiologia alle diverse fasi del giorno.

## **Ritmo circadiano, Scopriamo cos'è e come funziona**

Il ritmo circadiano è una sorta di **orologio biologico**, il cui periodo è di 24 ore. Ogni giorno, infatti, si ripetono periodicamente determinate condizioni nel nostro corpo, come ad esempio il ritmo sonno veglia. L'orologio circadiano è un complesso sistema interno regolato da molteplici fattori e basato su stimoli provenienti dall'esterno. Ad esempio il ritmo di sonno veglia è regolato in base alla luce e alla temperatura dell'ambiente. Questo processo controlla la produzione di determinati ormoni e neurotrasmettitori che regolano direttamente l'attività cerebrale. Il sistema che sta alla base della regolazione di questo ritmo è finemente controllato, nei mammiferi, da un gruppo di cellule situate in una regione dell'ipotalamo.

### **Come funziona?**

Ma come funziona effettivamente questo orologio? Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash

e Michael W. Young, vincitori del premio Nobel 2017 per la Medicina e la fisiologia, grazie ai loro studi su questo interessante tema, sono riusciti a studiare il nostro organismo per capire la funzionalità del ritmo circadiano.

Secondo i loro studi, ogni giorno è suddiviso in cicli di 3 ore, durante i quali il nostro organismo è portato a fare certi esercizi o attività piuttosto che altri. Ecco ogni fase del ritmo circadiano e la sua specificità.

### **I cicli di 3 ore**

**Ore 6:00-8:59:** è il ciclo in cui il corpo gradualmente si rimette in moto. La produzione di melatonina, l'ormone che regola il sonno, cessa, e aumentano i livelli di cortisolo, che induce nell'organismo uno stato di allerta. In questo orario è sconsigliato fare attività fisica intensa, perché danneggerebbe l'organismo.

**Ore 9.00-11.59:** in questo ciclo il cortisolo raggiunge il suo picco e lo stato di concentrazione e attivazione dell'organismo è massimo. È il momento migliore per svolgere le incombenze più impegnative della giornata, uno stato di grazia che durerà solo fino alla pausa pranzo; ovviamente qui è sconsigliato... dormire!

**Ore 12.00-14:59.** in queste 3 ore l'attività digestiva determina un generale senso di sonnolenza. Cerca di non bere alcolici in questo ciclo, e concediti invece una passeggiata per digerire, o una breve siesta.

**Ore 15.00-17:59.** sono le ore ideali per concentrarsi sull'attività fisica, perché la temperatura corporea aumenta naturalmente, e cuore e polmoni raggiungono il massimo della loro efficienza. È un orario ottimale se vuoi godere dei benefici dello sport, senza rischiare di interferire con il riposo notturno.

**Ore 18.00-20:59.** è l'orario adatto per la cena, ma senza eccedere: fegato e intestino fanno più fatica a digerire grassi e zuccheri. Ma ti puoi concedere un drink: a quest'ora il fegato lo sopporterà meglio. È anche l'orario ideale per partorire le idee creative, in quanto si interrompe le attività stressanti del pomeriggio.

**Ore 21.00-23:59.** in questo ciclo s'inizia a produrre la melatonina, la temperatura corporea inizia a scendere, ed è giunto il momento di infilarsi a letto. Evita di fare sport o di stare sullo smartphone, se vuoi regalarti un sano sonno ristoratore.

**Ore 3.00-5:59.** è l'ultimo ciclo, durante il quale è consigliato di mettersi sotto le coperte e godere di un sano sonno ristoratore: buonanotte.

### ***Sonno, cosa succede quando si altera il ritmo circadiano?***

*Lara Fratticci, 11 ottobre 2017*

C'è il disturbo della fase del sonno ritardata e anticipata, come spiega la dottoressa Lara Fratticci, neurologa di Humanitas. Affinché non ci siano disturbi del ritmo circadiano il nostro orologio biologico deve procedere in armonia con l'alternarsi delle ore di luce e di buio:

*Il ritmo circadiano va a sovrintendere la distribuzione temporale della veglia e del sonno e interagisce con il processo omeostatico dell'organismo che segnala*

*quante ore di sonno sono necessarie in base alla veglia precedente. Il ritmo circadiano è una sorta di pacemaker che si trova nell'ipotalamo in particolare nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo.*

Oltre al sonno il ritmo circadiano regola altre funzioni biologiche come la produzione ormonale o il metabolismo e risente sia di fattori esterni che di fattori interni:

*Ad esempio la stimolazione luminosa o i livelli di melatonina nel sangue. Quando c'è una disincronizzazione di questo ritmo rispetto all'alternanza tra giorno e notte ecco che il ritmo sonno/veglia si altera e sorgono insonnia, difficoltà a concentrarsi, facile irritabilità.*

Ecco due tra i più comuni disturbi del ritmo circadiano:

### **Disturbo della fase del sonno ritardata**

Il soggetto che lo presenta ha difficoltà ad addormentarsi:

*L'addormentamento è dunque ritardato rispetto agli schemi convenzionali di sonno e veglia. Il paziente si addormenta con difficoltà fra le 3 e le 6 del mattino svegliandosi alle 12-15. E quando è tenuto ad alzarsi a orari convenzionali per motivi di studio o di lavoro il soggetto risente della privazione del sonno e le prestazioni cognitive ne risentono.*

Le fasce d'età interessate sono quelle giovanili:

*È comune in adolescenza, per questioni ormonali ma anche perché con lo stile di vita si tende a posticipare la messa a letto, oppure se l'individuo abusa di sostanze alcoliche o di sedativi.*

### **Disturbo della fase del sonno anticipata**

Lo scenario è opposto al precedente:

*Si sviluppa sonnolenza nelle prime ore serali, anche dopo le 18, e si tende a risvegliarsi intorno all'1-3 del mattino. È un disturbo che riguarda più gli anziani.*

In che modo si può aiutare a regolare il ritmo sonno/veglia?

*Dopo aver condotto una valutazione clinica si possono definire delle variazioni dello stile di vita oppure si possono sfruttare gli elementi naturali per la sincronizzazione dell'orologio biologico con l'alternarsi del giorno e della notte. Tra questi l'esposizione alla luce solare nelle ore di veglia o l'assunzione di melatonina nelle ore serali. Il medico potrà anche prescrivere dei farmaci ipnoinducenti a breve emivita per non avere ripercussioni sulle prestazioni lavorative o scolastiche,*

conclude la dottoressa Fratticci.