

OCCHIO AL TOPO

Il ritmo della vita – Premio Nobel per la medicina per l'orologio biologico

Giorno e notte, estate e inverno, flusso e riflusso – è un eterno andare e venire e, nel ritmo della natura, tutte le creature su questo pianeta si muovono in sincronia. La base di questa «sincronia», di alternanza riposo e attività del mondo vivente, è formata da orologi molecolari che probabilmente risiedono all'interno di ogni singola cellula sulla Terra. Per la loro ricerca su questi piccolissimi orologi, tre ricercatori statunitensi hanno ricevuto il premio Nobel per la medicina lo scorso autunno¹.

Difficoltà a vaccinare

Jeffrey Hall, Michael Rosbash (entrambi della Brandeis University di Waltham, Massachusetts) e Michael Young della Rockefeller University di New York hanno evidenziato il ticchettio di questo orologio biologico intorno alla metà degli anni '80 con

studi sul comune moscerino della frutta, la *Drosophila melanogaster*. I ricercatori hanno per primi isolato un gene dell'insetto che controlla il bioritmo circadiano. Il prodotto di questo gene, la proteina PER, si accumula durante la notte nelle cellule e viene degradato durante il giorno².

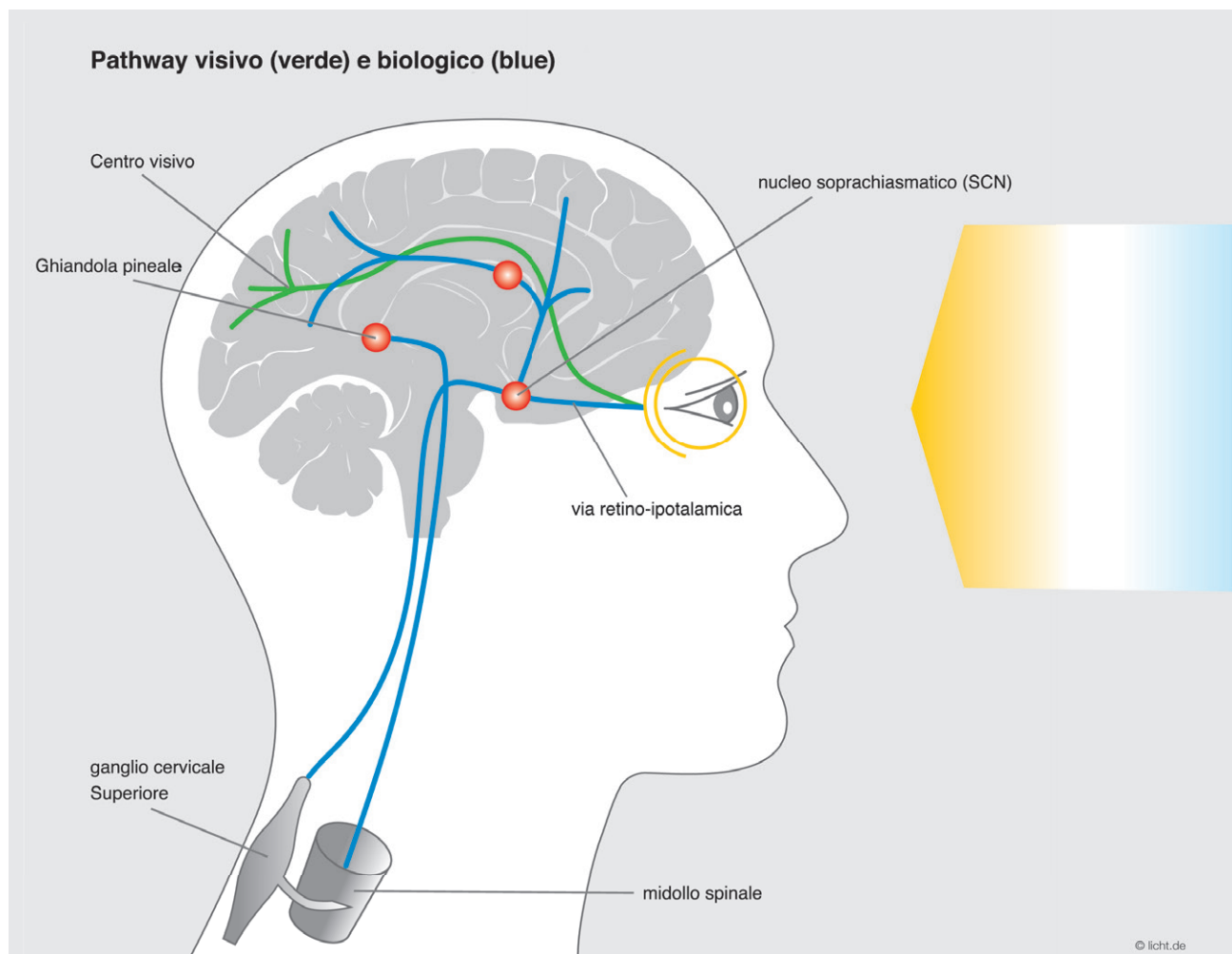


Figura 1: fotorecezione attraverso il nucleo soprachiasmatico (SCN), Fonte: www.licht.de

Sulla base di questi esperimenti sono state scoperte sempre più parti dell'orologio. È venuto alla luce un meccanismo affascinante i cui componenti fondamentali operano in modo identico – sia nelle piante, che nei funghi, negli animali o nell'uomo – e determinano essenzialmente la vita. «Non c'è parte del nostro complesso organismo in cui l'orologio interno non gioca un ruolo», dice Till Roenneberg, cronobiologo dell'Istituto di psicologia medica presso l'Università Ludwig Maximilian di Monaco³.

Dalla fine degli anni '90, la nostra comprensione delle componenti che costituiscono l'orologio interno nei mammiferi è costantemente migliorata, portando ad enormi progressi nel campo della cronobiologia. Sta diventando sempre più chiaro quanto l'orologio interno influenzi il comportamento umano e animale, tutti i processi fisiologici e anche lo sviluppo di malattie e risposte al trattamento⁴. Quando i ricercatori hanno iniziato il loro lavoro sul moscerino della frutta non avrebbero mai immaginato quale «meraviglioso meccanismo sarebbe emerso», come ha affermato il premio Nobel Michael Young⁵.

Piccoli orologi interni completamente autonomi risiedono in ogni cellula del corpo, sebbene siano sincronizzati e coordinati da un pacemaker centrale nel cervello che si trova nell'ipotalamo, direttamente sopra il nervo ottico. Questo conduttore, noto anche come nucleo soprachiasmatico (SCN), è composto da circa 100.000 neuroni e occupa meno di un millimetro di spazio (Figura 1).

La certezza dell'importanza di un orologio centrale nel cervello è stata originariamente stabilita da esperimenti su criceti. Nel 1990, i ricercatori dell'Università della Virginia riuscirono a trasferire, attraverso il trapianto di SCN, il ritmo circadiano specifico per un gruppo di criceti (20 ore anziché 24 ore) ad animali con un bioritmo normale⁶.

Se un essere umano vivesse senza alcuno stimolo esterno, ad esempio nell'oscurità permanente, un giorno durerebbe 24,3 ore e non 24. Per rimanere in sincronia con la durata effettiva del giorno, quindi, l'orologio interno dovrebbe essere leggermente regolato. Questa messa a punto avviene attraverso segnali luminosi, tra le altre cose, che vengono catturati non solo dai fotorecettori ma anche dai neuroni sensibili alla luce sulla retina o dietro di essa.

«Chi vive sulla Terra è schiavo del sole», dice Paul Nurse, direttore del Francis Crick Institute di Londra⁷. Diventa sempre problematico quando le circostanze esterne, il ritmo giorno e notte, cambiano improvvisamente (ad esempio in un viaggio a lunga distanza) o ripetutamente (ad esempio in persone che lavorano su turni alternati). In questi casi, una sincronizzazione dell'orologio interno con il tempo esterno è difficile se non impossibile, e di conseguenza si possono verificare jet lag o disturbi cronici.

Orologio interno e cancro

È noto da esperimenti su roditori che il jet lag cronico accelera la crescita delle cellule tumorali. Tuttavia, in un esperimento effettuato su topi con cancro al pancreas, il ripristino di una routine quotidiana con conseguente allineamento dei ritmi interno ed esterno attraverso un'alimentazione regolare ha evidenziato una riduzione della crescita tumorale in questi animali di circa il 40%⁸.

Infermiere che hanno lavorato con turni di servizio notturno per 15 anni o più mostrano un aumento di rischio di cancro al polmone del 28% rispetto alle donne che non devono lavorare di notte – come osservato da Eva Schernhammer e da altri ricercatori della Harvard Medical School in uno studio epidemiologico che ha raccolto dati da 78.612 donne. Ma l'aumento del rischio di cancro ai polmoni è stato riscontrato solo in chi fumava. Nei non fumatori che lavorano con turni notturni, la prevalenza del cancro al polmone non è superiore a quella dei non fumatori che hanno periodi di sonno regolari⁹.

Non c'è dubbio che il fumo sia il principale fattore di rischio per il cancro al polmone, ma le osservazioni dello Studio sulla Salute degli Infermieri suggeriscono che il lavoro a turni agisce come un «second hit», fornendo un ulteriore impulso alla crescita del tumore. Gli indizi per il meccanismo alla base di questo processo sono stati ottenuti da studi sui topi. Il recettore arilico per gli idrocarburi (AhR) aumenta la produzione di enzimi detossificanti e gli studi condotti su topi mostrano che il numero di recettori di AhR sulle cellule dei tessuti polmonari varia a seconda dell'ora del giorno. È quindi possibile che ci siano momenti del giorno sia nel topo che nell'uomo in cui il corpo risulti più sensibile alle sostanze tossiche presenti nel fumo di sigaretta¹⁰.

La conoscenza della diversa capacità di far fronte alle sostanze tossiche in base all'ora del giorno potrebbe anche alterare la terapia del cancro. Sono stati effettuati studi iniziali per somministrare la chemioterapia prendendo in considerazione le attività ritmiche del corpo. Negli studi su modelli animali, ad esempio, è emerso chiaramente che gli agenti chemioterapici sono meglio tollerati e più efficaci se si tiene conto delle differenze nella biodisponibilità del farmaco, delle funzioni detossificanti del corpo e delle attività di divisione cellulare/ciclo cellulare delle cellule tumorali e sane dell'organismo. Nello studio, la terapia che era in sincronia con il bioritmo per la forma classica del cancro del colon si è dimostrata superiore, almeno in pazienti di sesso maschile¹¹.

Orologio interno e nutrizione

«Colazione come un imperatore, pranzo come un re e cena come un povero». Almeno per un aspetto, questo consiglio del filosofo ebreo Maimonide (1135-1204) incontrerebbe l'approvazione dei nutrizionisti di oggi, il cui lavoro è incentrato sulla cronobiologia: cioè, che non conta cosa e quanto si mangia, ma quando si mangia. I topi alimentati con una dieta ricca di grassi, per esempio, sono protetti contro il sovrappeso, il fegato grasso e valori di in-

fiammazione elevati quando l'assunzione di cibo è limitata a otto ore al giorno. Ma se i topi hanno accesso costante alla ciotola di alimentazione, ingrassano in base allo stesso apporto calorico¹².

In un altro esperimento, i topi che sono stati nutriti all'inizio e alla fine della loro fase attiva hanno mostrato valori del sangue molto migliori rispetto ad altri animali che hanno ricevuto la stessa quantità di calorie in un singolo pasto durante il giorno¹³. Questi studi non possono essere estrapolati tal quali per l'uomo per vari motivi: i roditori, a differenza degli umani ad esempio, sono più attivi durante la notte, ma possono comunque fornire un'indicazione sull'importanza per gli esseri umani di concentrarsi su una alimentazione sana.

Orologio interno e vaccinazioni

Temperatura corporea, pressione sanguigna, rilascio di ormoni e attività renale seguono tutti l'orologio interno (Figura 2). È noto da studi su topi che l'attività del sistema immunitario è determinata dal ritmo circadiano. Una serie di campanelli d'allarme nel sistema immunitario congenito, ad esempio, può essere trovata in particolare nelle cellule somatiche e può innescare reazioni difensive quando gli animali sono più attivi¹⁴. Nell'uomo alcuni



Figura 2: L'orologio interno dell'uomo. Fonte: www.nobel.se; copyright: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Illustratore: Mattias Karlén

messaggeri immunitari, come il fattore di necrosi tumorale, vengono rilasciati verso la fine della notte. Nei pazienti con malattie reumatiche, questo si manifesta con dolori e rigidità articolari, specialmente al mattino. Nel trattamento dell'artrite reumatoide, buoni risultati sono già stati raggiunti con una compressa appositamente sviluppata, da assumere la sera, ma in grado di rilasciare il suo principio attivo solo dalle 2 del mattino. I pazienti così sembrano presentare meno sintomi, anche a basse concentrazioni della sostanza attiva utilizzata¹⁵.

In un clinical trial dell'Università di Birmingham con 276 soggetti con più di 65+ anni, le vaccinazioni influenzali somministrate al mattino hanno provocato una risposta anticorpale più marcata rispetto alle vaccinazioni pomeridiane¹⁶. Gli autori dello studio inglese suggeriscono quindi che, specialmente nei soggetti più anziani, i risultati della vaccinazione potrebbero essere migliorati mediante una semplice variazione delle tempistiche di vaccinazione.

La speranza dei cronobiologi come Till Roenneberg di Monaco è che il premio Nobel per l'orologio interno aumenterà la consapevolezza del problema. La società e i decisori sono chiamati ad apportare dei cambiamenti: «La pratica medica, la diagnostica e il trattamento dovrebbero essere in sincronia con l'orologio interno dell'individuo e non con quello sulla torre della chiesa», afferma Roenneberg. Primi passi, seppur modesti, sono stati comunque già fatti. Tra gli studi clinici registrati nel 2016, solo 348 a livello mondiale (lo 0,16% del totale) si sono focalizzati su trattamenti che possano essere adeguati al bioritmo del paziente¹⁷.

Fonti:

- ¹ <http://www.sciencemag.org/news/2017/10/timing-everything-us-trio-earns-nobel-work-body-s-biological-clock>
- ² https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/
- ³ <http://www.zeit.de/2017/41/innere-uhr-nobel-preis-medizin-faulheit-muedigkeit>
- ⁴ <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.13984>
- ⁵ <https://www.nytimes.com/2017/10/02/health/nobel-prize-medicine.html>
- ⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305266>
- ⁷ <https://www.theguardian.com/science/2017/>

oct/02/nobel-prize-for-medicine-awarded-for-insights-into-internal-biological-clock

⁸ <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/8/3351.long>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813313/>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=aryl+hydrocarbon+ohdo+kusunose>

¹¹ <https://academic.oup.com/annonc/article/23/12/3110/175871>

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608008>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=differential+bigger+tahara+lipid>

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=circadian+clock+toll-like+fikring>

¹⁵ <http://ard.bmj.com/content/72/2/204.long>

¹⁶ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16301736>

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082589/>

Sarebbe ideale se potessimo comprendere i complicati meccanismi del corpo umano senza stressanti esperimenti sugli animali. Sfortunatamente oggi non è ancora possibile. Ma il dilemma rimarrà per lungo tempo: la ricerca di base senza esperimenti sugli animali vorrebbe dire abbandonare ogni progresso medico. Mice Times si pone l'obiettivo di spiegare il perché e per questo motivo racconta storie di successi medici che sono stati possibili solo grazie alla sperimentazione animale.

INFORMAZIONI EDITORIALI

Editori:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Autore: Dr. Ulrike Gebhardt

Editorial staff: Dr. Sabine Schrimpf, direttore amministrativo