

Seminari Interdipartimentali, Università di Ferrara
24 febbraio 2015




I ritmi biologici nel vivere quotidiano



Roberto Manfredini
Scuola di Medicina, Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Ferrara

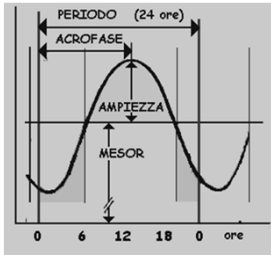
Treccani.it
L'ENCICLOPEDIA ITALIANA



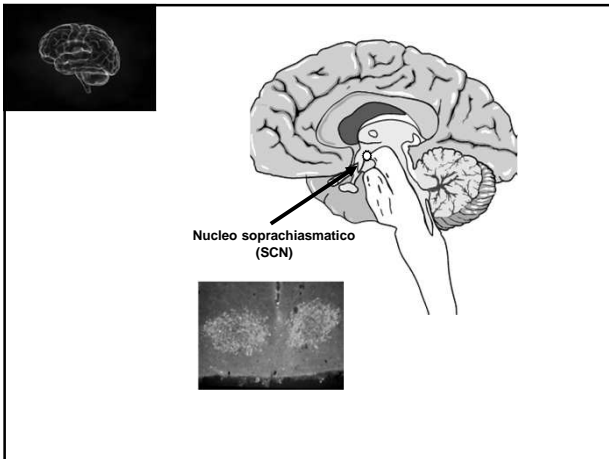
Ritmo biologico

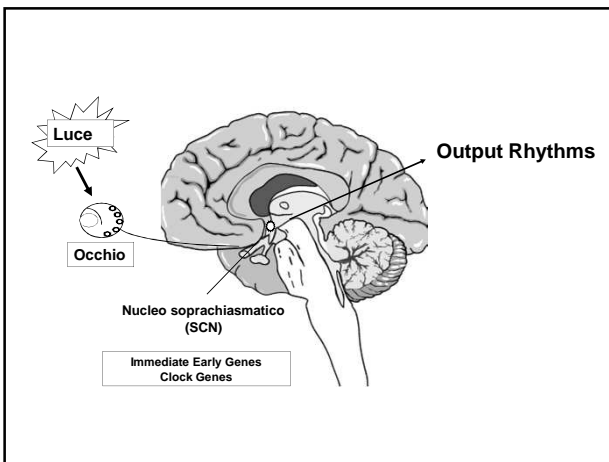
Tutti gli organismi, dai più semplici ai più complessi, sono capaci di organizzare i loro processi non solo in senso spaziale, ma anche temporale, e sono quindi in grado di scandire il tempo. Anche il più semplice costituente di una cellula vivente, infatti, può cambiare, nell'arco delle 24 ore, la sua forma, la sua localizzazione, la sua concentrazione, la sua attività. Queste oscillazioni a cui la cellula va incontro nel tempo non sono distribuite a caso, ma ricorrono a intervalli regolari, seguono cioè un ritmo. L'individuazione dei meccanismi con cui particolari cellule 'misurano' con tanta accuratezza le 24 ore costituisce all'inizio del 3° millennio uno dei problemi più affascinanti e non ancora risolti della biologia.

Ritmo circadiano



The graph shows a sinusoidal wave representing a circadian rhythm. The x-axis is labeled 'ore' (hours) with markers at 0, 6, 12, 18, and 0. The y-axis represents the level of activity. Key features are labeled: 'PERIODO (24 ore)' for the full cycle, 'ACROFASE' for the peak, 'AMPIEZZA' for the height of the wave, and 'MESOR' for the average level.





Fotorecettori circadiani

Esiste un piccolo sottogruppo di cellule gangliari retiniche che non elabora informazioni visive bensì trasporta *informazioni sulla luce*. La luce è un importante indicatore di tempo, in grado di sincronizzare un ritmo endogeno con l'orologio circadiano

Retinal pigment epithelium

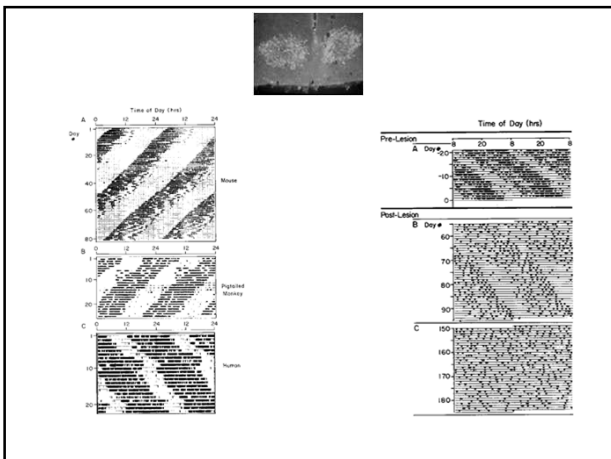
Rods and cones

Optic nerve


SCN

RGC axons to clock-related brain structures

Some large RGCs contain melanopsin



Genetica dei ritmi circadiani



Anni '80: i ricercatori di Cal Tech scoprono, fra la maggior parte di moscerini *Drosophila Melanogaster normali* (RC di 24h: veglia-riposo 12-12h), 3 soggetti con mutazioni che rompono lo schema regolare:


- 1) ciclo di 19 h
- 2) ciclo di 28 h
- 3) nessun ciclo (riposava o entrava in attività apparentemente a caso)

1986: Michael Young (Rockefeller University) scopre che i 3 moscerini sono portatori di altrettante mutazioni diverse in un singolo gene chiamato *period*, o *per*.

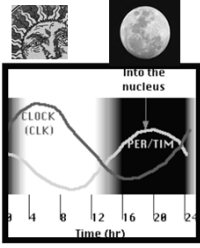
Questo gene (presente sul cromosoma X) era quindi in un qualche modo coinvolto attivamente nel determinare e regolare un ritmo circadiano.

A breve distanza, viene scoperto un altro moscerino privo di qualsiasi ritmo circadiano, portatore di una nuova mutazione, questa volta sul cromosoma 2. Il nuovo gene viene chiamato *timeless*, o *tim*.

Genetica dei ritmi circadiani



Michael Young e Charles Weitz (Harvard Medical School) ottengono dai geni *per* e *tim* le corrispondenti proteine, PER e TIM. Se mescolate insieme, si legano originando un circuito feed-back



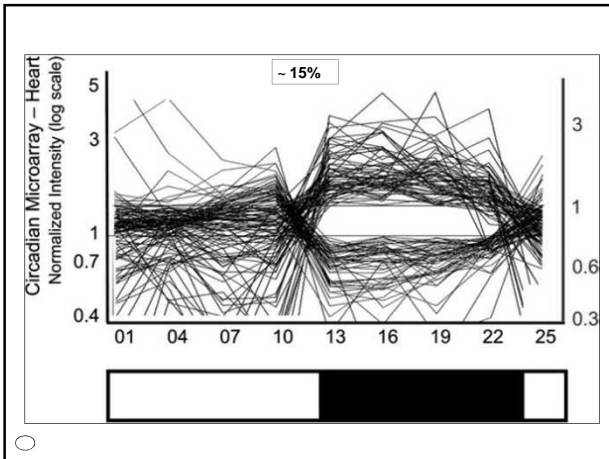
Le proteine PER e TIM (sintetizzate nei ribosomi del citoplasma) formano dei dimeri.

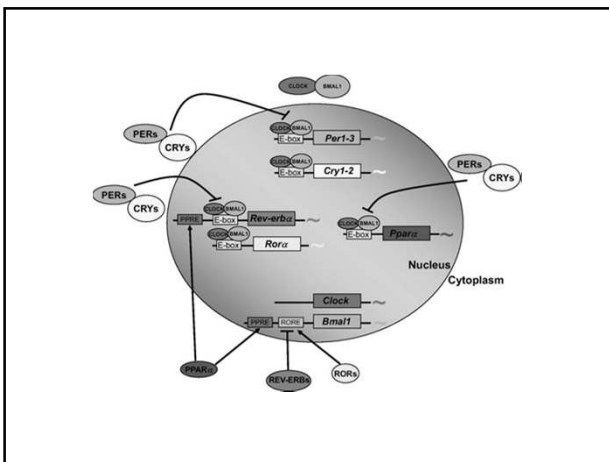
Quando la concentrazione di questi dimeri diventa abbastanza elevata (sera), essi vengono trasportati nel nucleo.

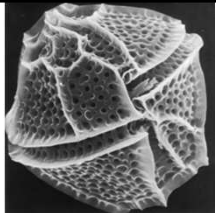

Qui PER si lega ai fattori trascrizionali CLK/CYC, rimuovendoli dai promotori dei geni da essi attivati, e in questo modo bloccano la trascrizione.

Il risultato è un feedback negativo, per cui i livelli crescenti di dimeri PER/TIM stoppano la propria stessa sintesi.

Al sorgere del sole, i complessi PER/TIM si degradano e inizia un nuovo ciclo.

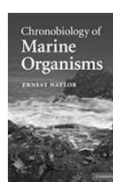


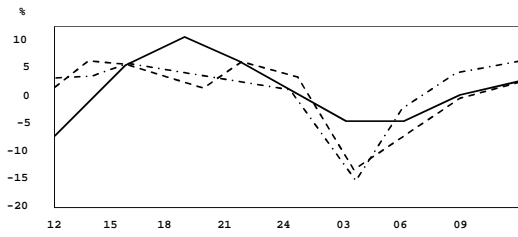
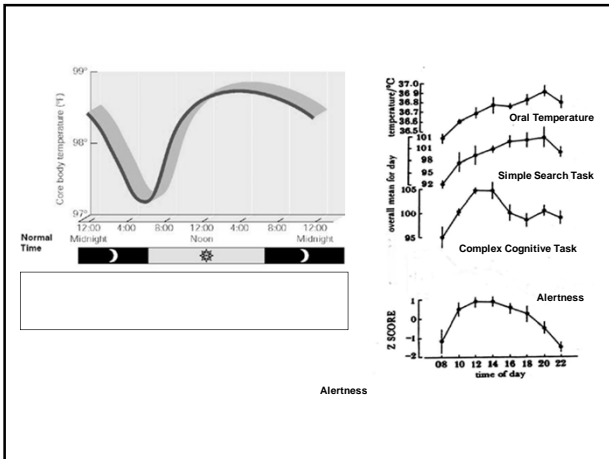


Gonyaulux polyedra

Fotosintesi	metà mattina
Luminiscenza	metà notte
Divisione cellulare	poco prima dell'alba





Ritmi circadiani e performance sportiva



Esiste un significativo picco circadiano nelle ore tardo-pomeridiane/serali sia per il salto in lungo che per il salto in alto (variazione circa 3%)



Ritmi circadiani e performance sportiva

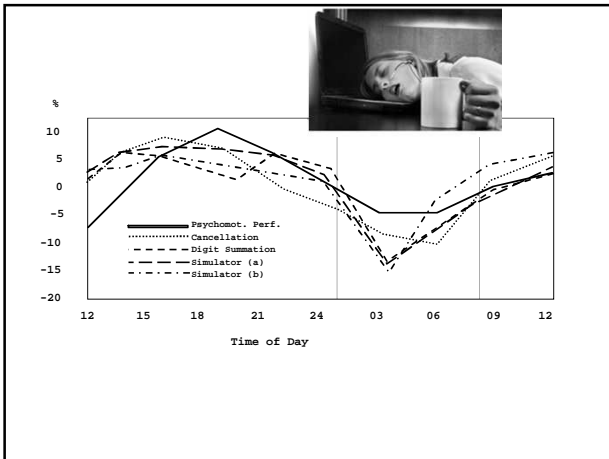



Anche la performance nel nuoto ha un picco serale, con una ampiezza che va dall'11 al 14% dei valori medi delle 24 h

Ritmi circadiani e performance sportiva




Esiste invece una relazione inversa fra velocità e accuratezza, con quest'ultima che peggiora progressivamente verso sera. Per attività sportive che richiedano precisione e accuratezza, le ore del mattino sono le più favorevoli





- **Desincronizzazione rapida**
- **Desincronizzazione lenta**

Sintomi



- Mal di testa, irritabilità, perdita di concentrazione
- Poca voglia di mangiare, sensazione di "gonfiore"
- Fatica a digerire, disturbi dell'intestino
- Sonnolenti di giorno, svegli la notte

**Desincronizzazione *lenta*
"shift work"**



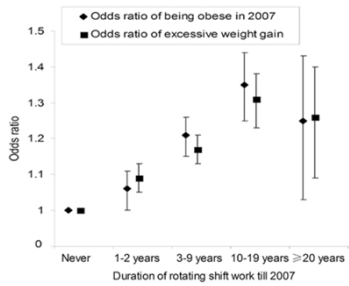
- Insonnia/Ipersomnia
- Astenia
- Disturbi gastrointestinali
- Basso livello di performance
- Disturbi medici/psichiatrici
- Abuso di farmaci
- Impatto sociale

OPEN ACCESS Freely available online PLoS MEDICINE

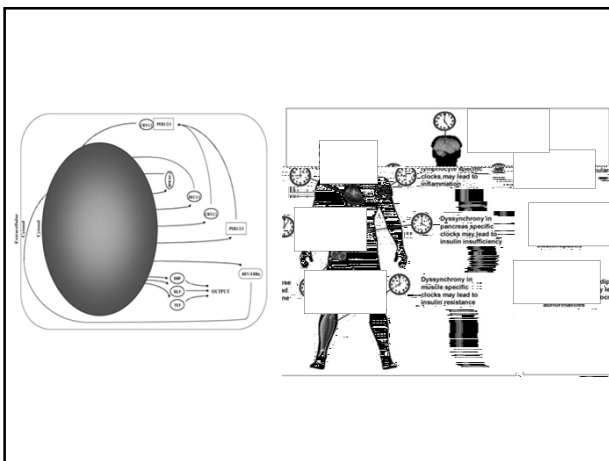
Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women

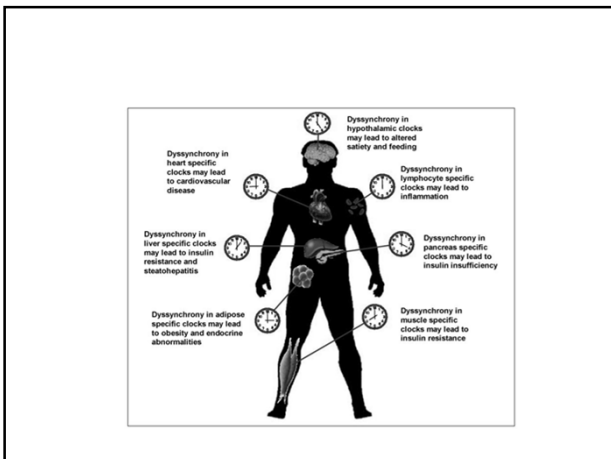
An Pan¹, Eva S. Scheenhammer², Qi Sun³, Frank B. Hu^{1,2,3,4}

¹Department of Medicine, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America, ²Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America, ³Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America



Pan et al, PLoS Med 2011

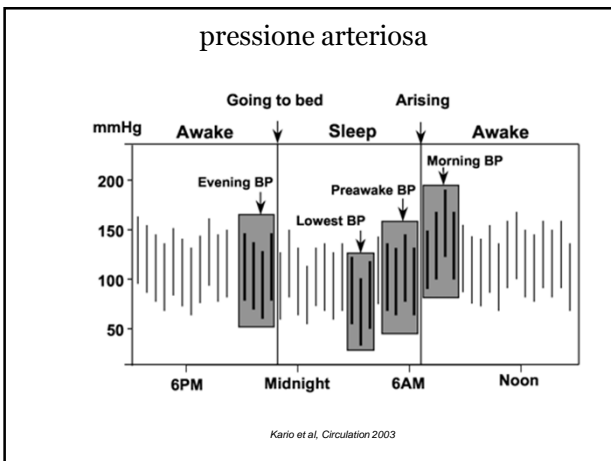




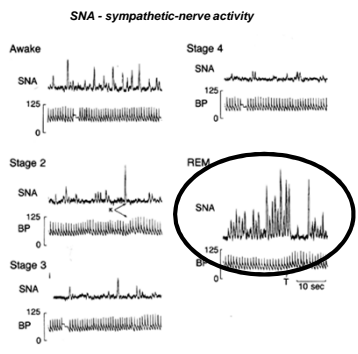
Rischio *quantistico* e rischio *temporale*: il "cronorischio"

- L'epidemiologia definisce alcune condizioni come "fattori di rischio" per via della loro associazione con lo sviluppo di una certa malattia.
- L'aspettativa e la predicibilità di una certa malattia è valutata sulla base della presenza o assenza di uno o più FR (rischio QUANTISTICO).
- La coincidenza di più variabili con propria oscillazione ritmica può facilitare l'insorgenza di un certo quadro patologico in un determinato momento piuttosto che in un altro (rischio TEMPORALE o CRONORISCHIO).

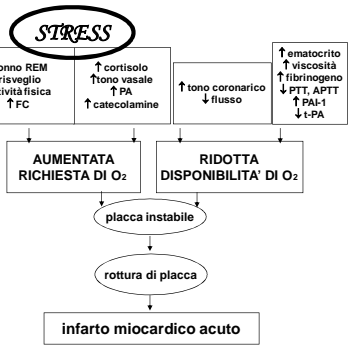
Manfredini et al, Ann N Y Acad Sci 1996



attività simpatica

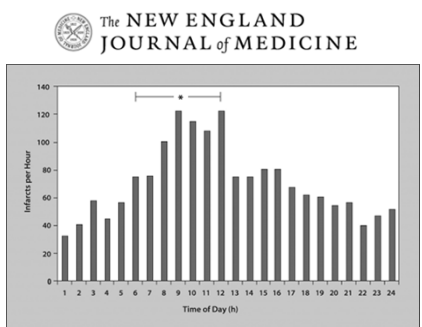


Samers et al, N Engl J Med 1993

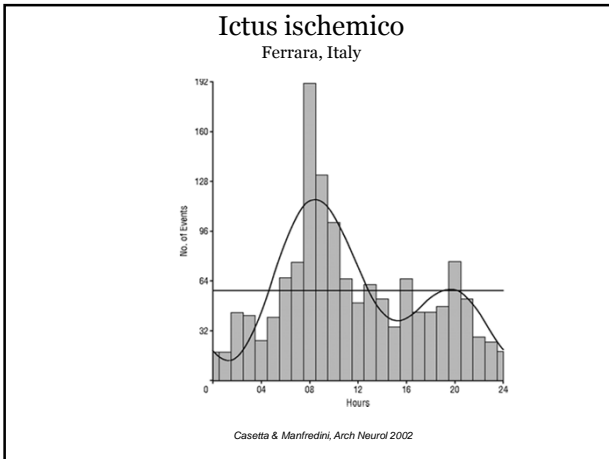


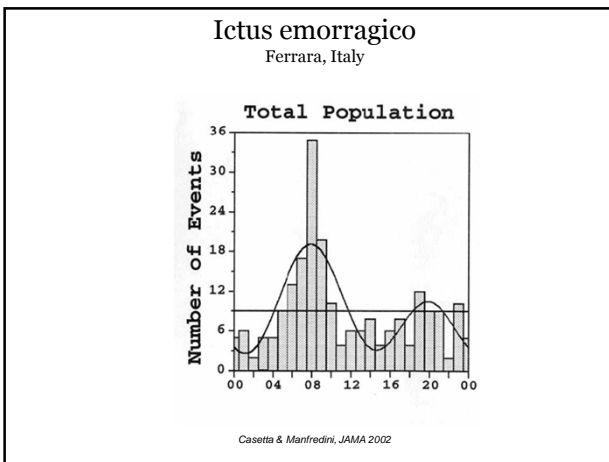
Manfredini et al, Encyclopedia Stress, Elsevier 2007

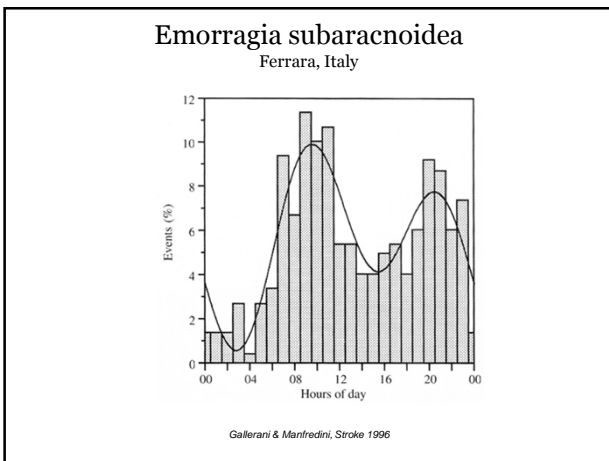
Infarto miocardico acuto (IMA)



Muller et al, N Engl J Med 1985

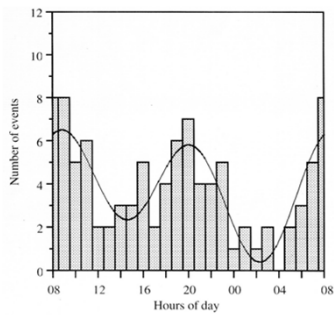






Rottura di aneurisma dell'aorta addominale

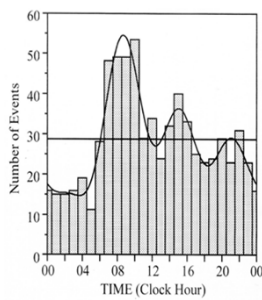
Ferrara, Italy



Manfredini et al, Lancet 1999

Dissecazione di aneurisma dell'aorta toracica

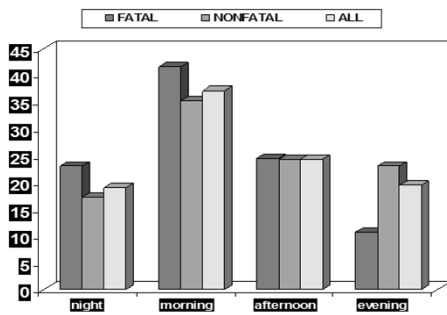
International Registry Aortic Dissections (IRAD), Ann Arbor, MI, USA



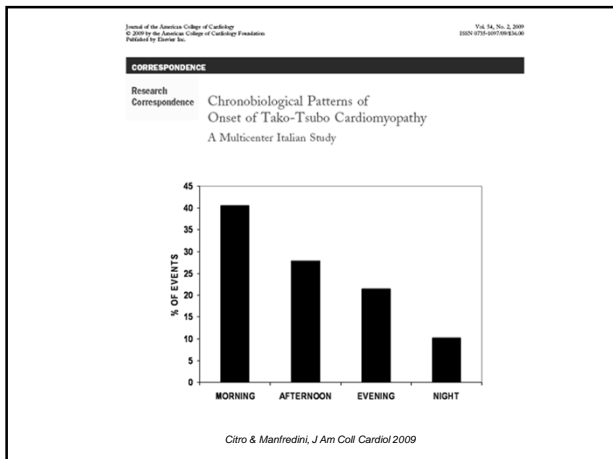
Mehta, Manfredini et al, Circulation 2002

IMA mattutino e prognosi

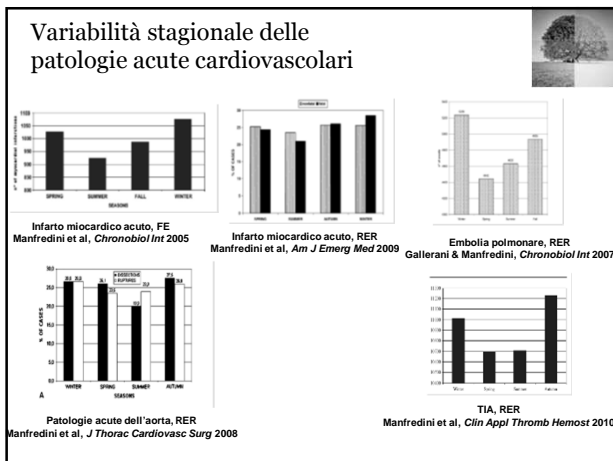
Ferrara, Italy



Manfredini et al, Am J Emerg Med 2004





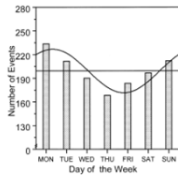


Giorno della settimana e patologie acute cardiovascolari



Monday Preference in Onset of Ischemic Stroke

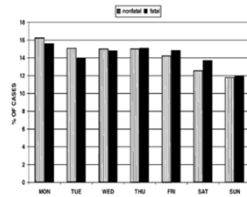
Roberto Manfredini, MD, Ilaria Casetta, MD, Ezio Paolino, MD, Olga la Cecilia, MD, Benedetta Boari, MD, Elisa Fallica, MD, Enrico Granieri, MD



Manfredini et al, Am J Med 2001

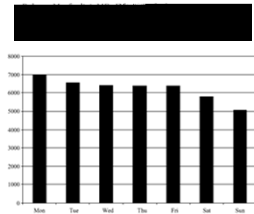
Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction

Roberto Manfredini MD^{1,2}, Fabio Manfredini MD³, Benedetta Boari MD⁴, Elisabetta Bergami MD⁵, Elisa Mari MD⁶, Susanna Gamberini MD⁷, Raffaella Salani MD⁸, Massimo Gallerani MD⁹



Manfredini et al, Am J Emerg Med 2009

Temporal Patterns of Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack: A Retrospective Population-based Study in the Emilia-Romagna Region of Italy



Manfredini et al, Clin Appl Thromb Hemost 2010
