

# INAIL

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE  
CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

**Le nuove applicazioni biotecnologiche:  
laboratorio Inail di Biotecnologie  
e Sicurezza**

**1-2 Ottobre 2020**

*Inail, Auditorium, DCOD  
Via S. Regina degli Apostoli 33,*



**EUROPEAN BIOTECH WEEK**

dal 28 SETTEMBRE AL 4 OTTOBRE 2020



## COMITATO SCIENTIFICO

INAIL- Dipartimento Innovazioni Tecnologiche e Sicurezza degli  
Impianti, Prodotti ed Insedimenti Antropici (DIT)  
Elena Sturchio, Priscilla Boccia, Miriam Zanellato

## ORGANIZZAZIONE

INAIL- DIT  
Sezione tecnico scientifica Trasferibilità delle attività di ricerca  
dit.trasferibilita@inail.it

# REGOLAZIONE CIRCADIANA DI GENI



Prof.ssa Mary Anna Venneri  
Università di Roma, « La Sapienza »



MCEL Lab

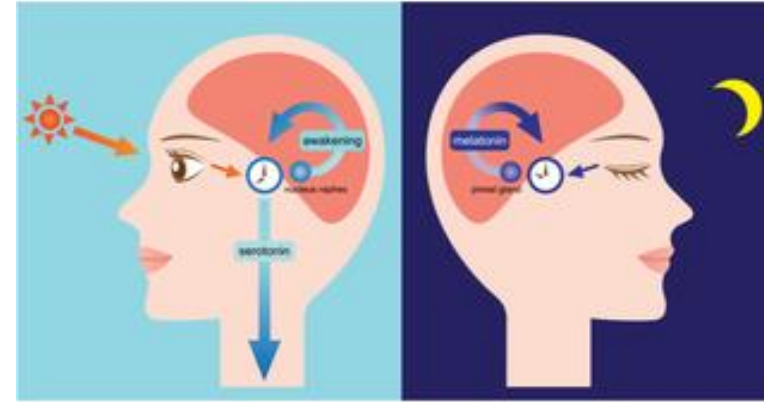
# *Fenomeni ritmici sulla terra*

La vita sulla Terra si è evoluta grazie a imponenti variazioni ambientali, alcune di natura ciclica.

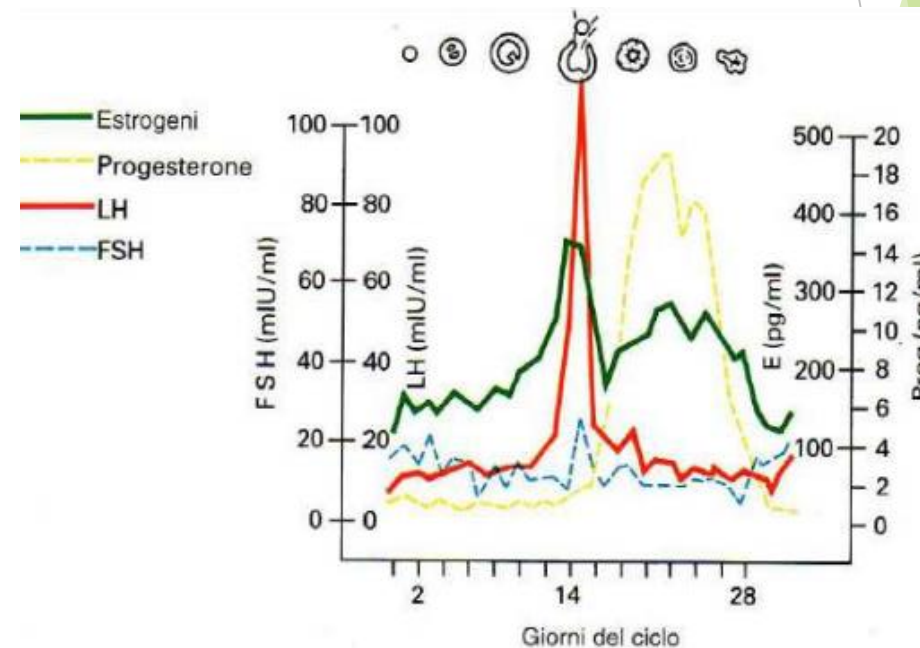


- alternanza del giorno e della notte, dovuta alla rotazione terrestre attorno al proprio asse che si completa ogni ventiquattro ore
- i moti di rivoluzione della Luna attorno alla Terra e della Terra attorno al Sole che generano variazioni cicliche ambientali, come nel caso delle maree o delle stagioni.

Si va da ritmi brevi come quelli della respirazione o del battito cardiaco, a fenomeni che durano ore come i cicli sonno/veglia o l'apertura dei fiori, fino ad eventi della durata di mesi o anni, come nel caso del letargo, o degli equilibri preda/predatore.



Esistono poi altri ritmi nascosti all'osservazione diretta: esempi sono i ritmi dell'attività cerebrale, della secrezione di molti ormoni e l'attività dei geni a livello delle singole cellule.





- La maggior parte degli organismi viventi si è quindi evoluta in ambienti che hanno selezionato adattamenti a oscillazioni di parametri ambientali in diversi domini temporali.



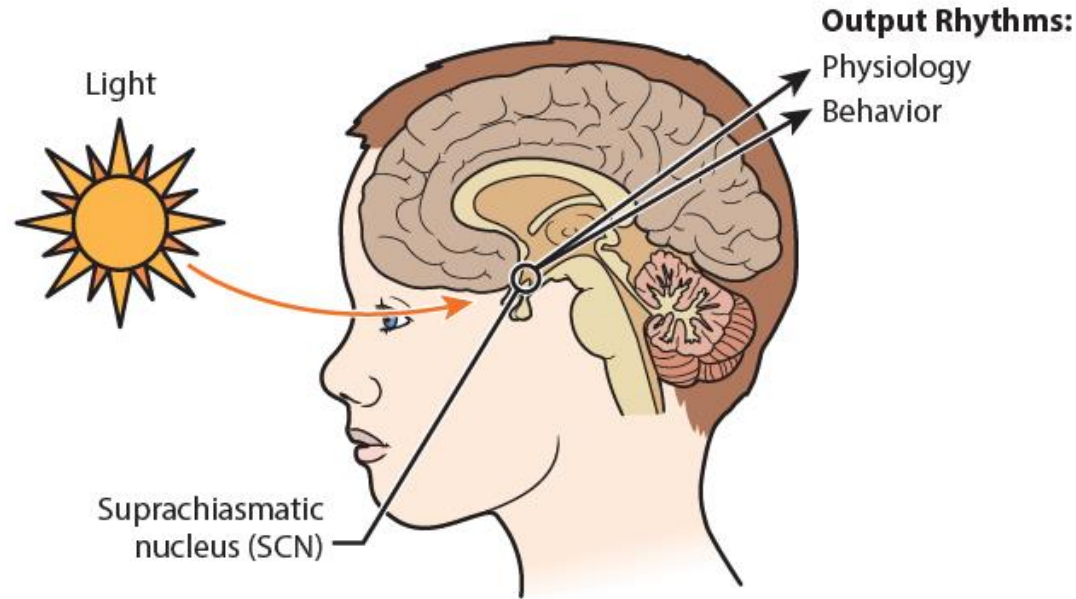
**Cronobiologia** è una branca della scienza che studia la variazione delle funzioni e dei parametri biologici degli organismi viventi in base ai ritmi temporali dal greco χρόνος chrónos 'tempo' e da biologia ('studio della vita'), studia i fenomeni periodici (ciclici) negli organismi viventi e il loro adattamento ai relativi ritmi solare e lunare. Questi cicli sono noti come ritmi biologici.

# Un solo orologio centrale o tanti orologi sparsi nell'organismo?

Il nucleo soprachiasmatico (SCN, dall'inglese *suprachiasmatic nucleus*).

L'SCN fu identificato all'inizio degli anni '70, grazie ad esperimenti che mostrano che, quando questa zona è lesionata, si osserva una perdita dei ritmi circadiani

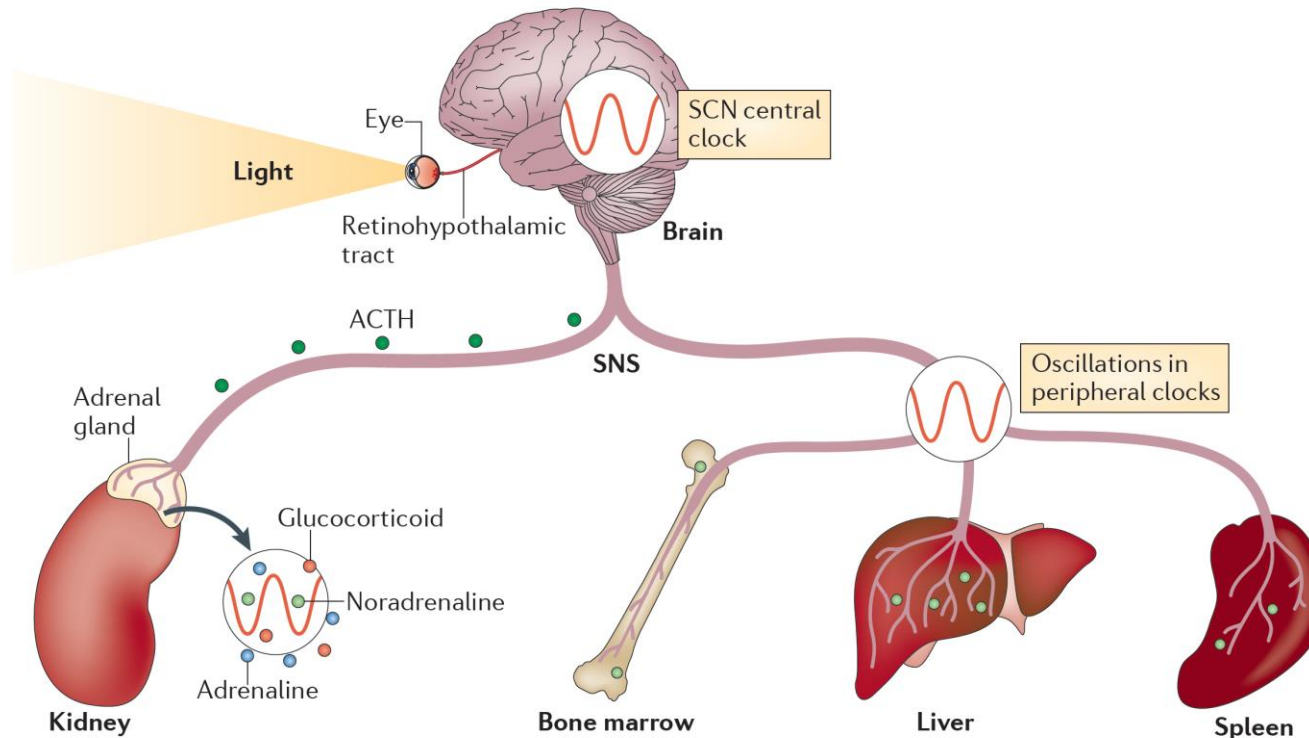
IL SCN E' IL MASTER CIRCADIAN PACEMAKER



Regola le differenti funzioni ogni 24 h

*L'orologio biologico anticipa e adatta la nostra fisiologia alle diverse fasi del giorno, regolando attività come il sonno, la fame, il rilascio di ormoni, la pressione del sangue e la temperatura corporea*

# Un solo orologio centrale o tanti orologi sparsi nell'organismo?



Nei Mammiferi, l'organizzazione degli oscillatori circadiani è gerarchica e consiste di numerosi oscillatori periferici distribuiti in vari organi e di un orologio circadiano centrale, localizzato nel cervello a livello dei nuclei suprachiasmatici dell'ipotalamo, che svolge un ruolo importante di coordinamento delle attività degli oscillatori periferici ed è essenziale per convertire l'input di natura luminosa, provenienti dal tratto retino-ipotalamico, in segnali in cascata che sincronizzano gli oscillatori periferici

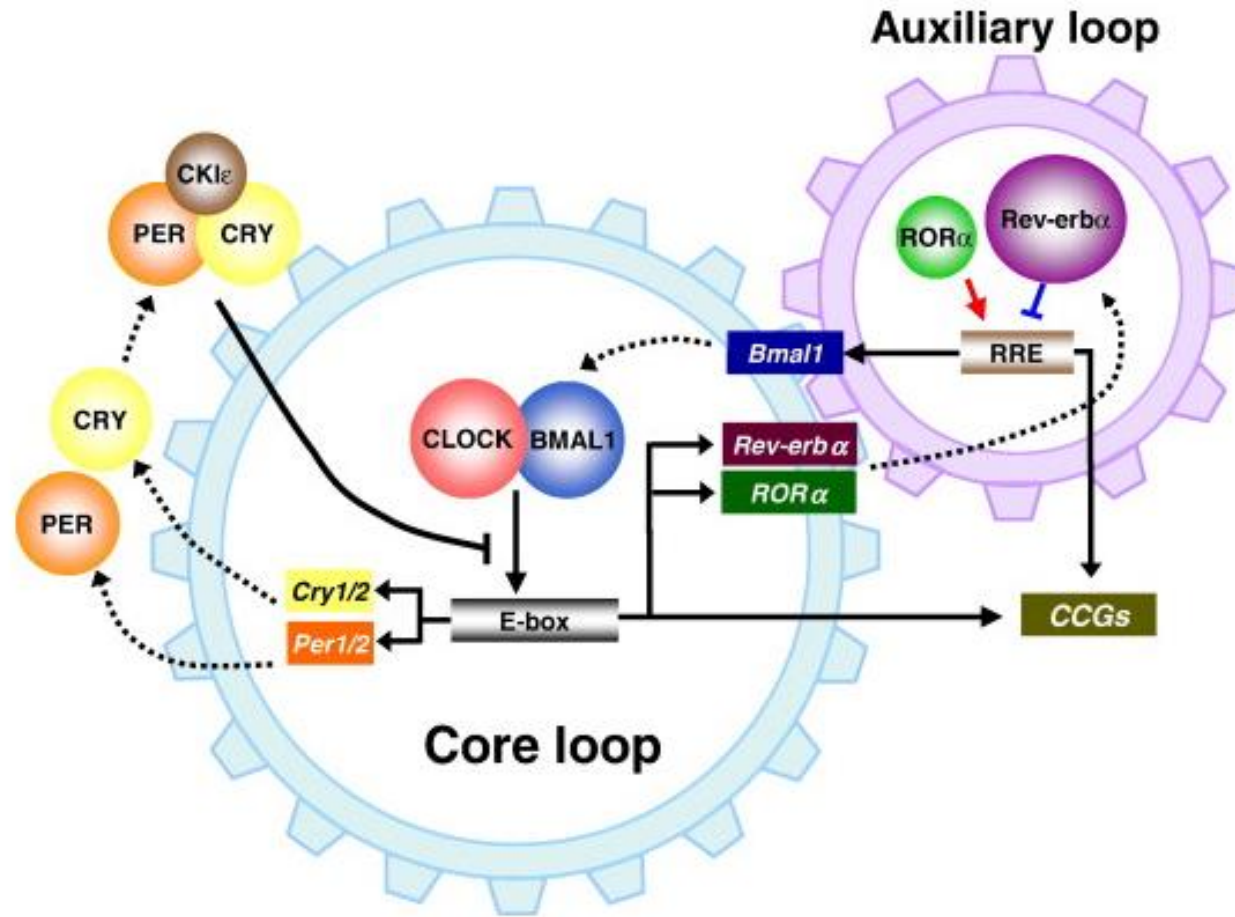
# *PREMIO NOBEL 2017 in Medicina*



**Jeffrey Hall, Michael Rosbash and Michael Young**

per la scoperta del meccanismo molecolare del ritmo circadiano

# L'organizzazione del sistema circadiano

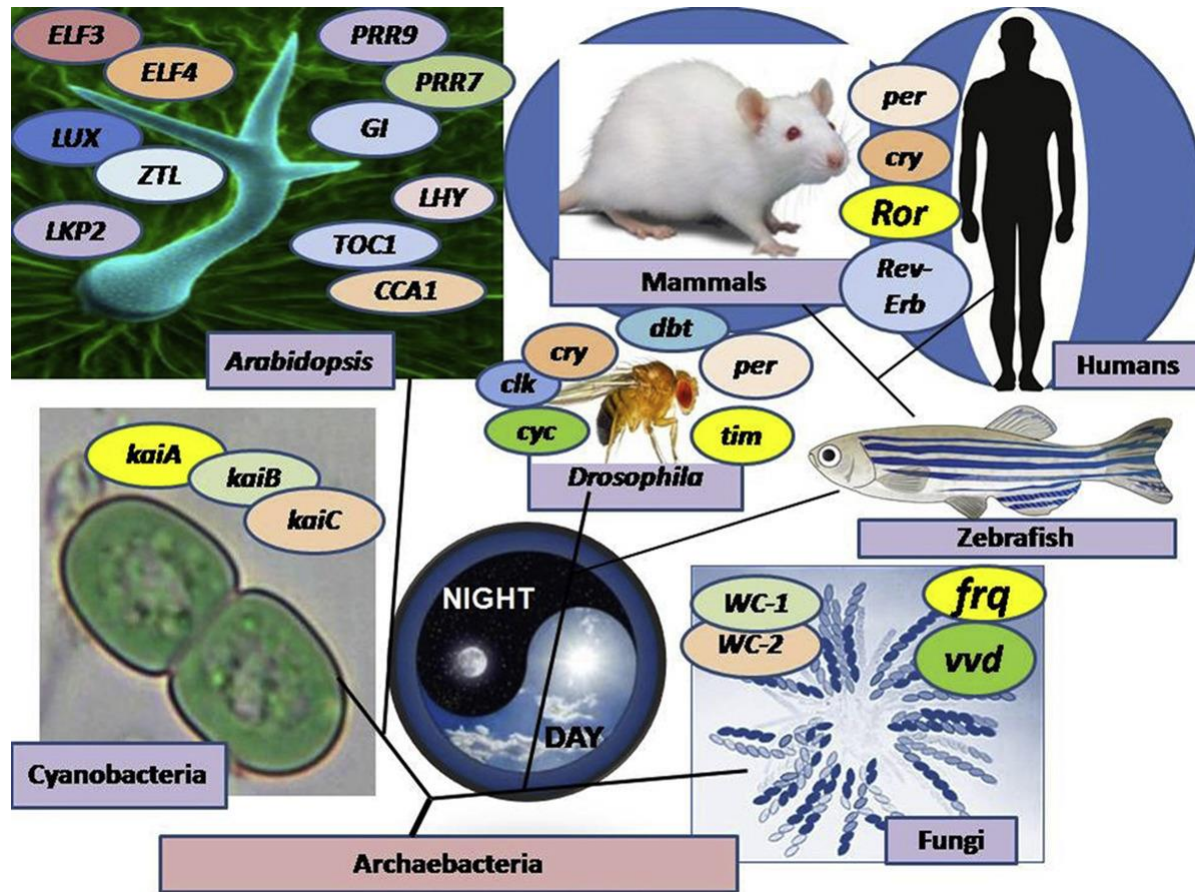


CLOCK e BMAL1 con il loro legame regolano l'espressione di geni

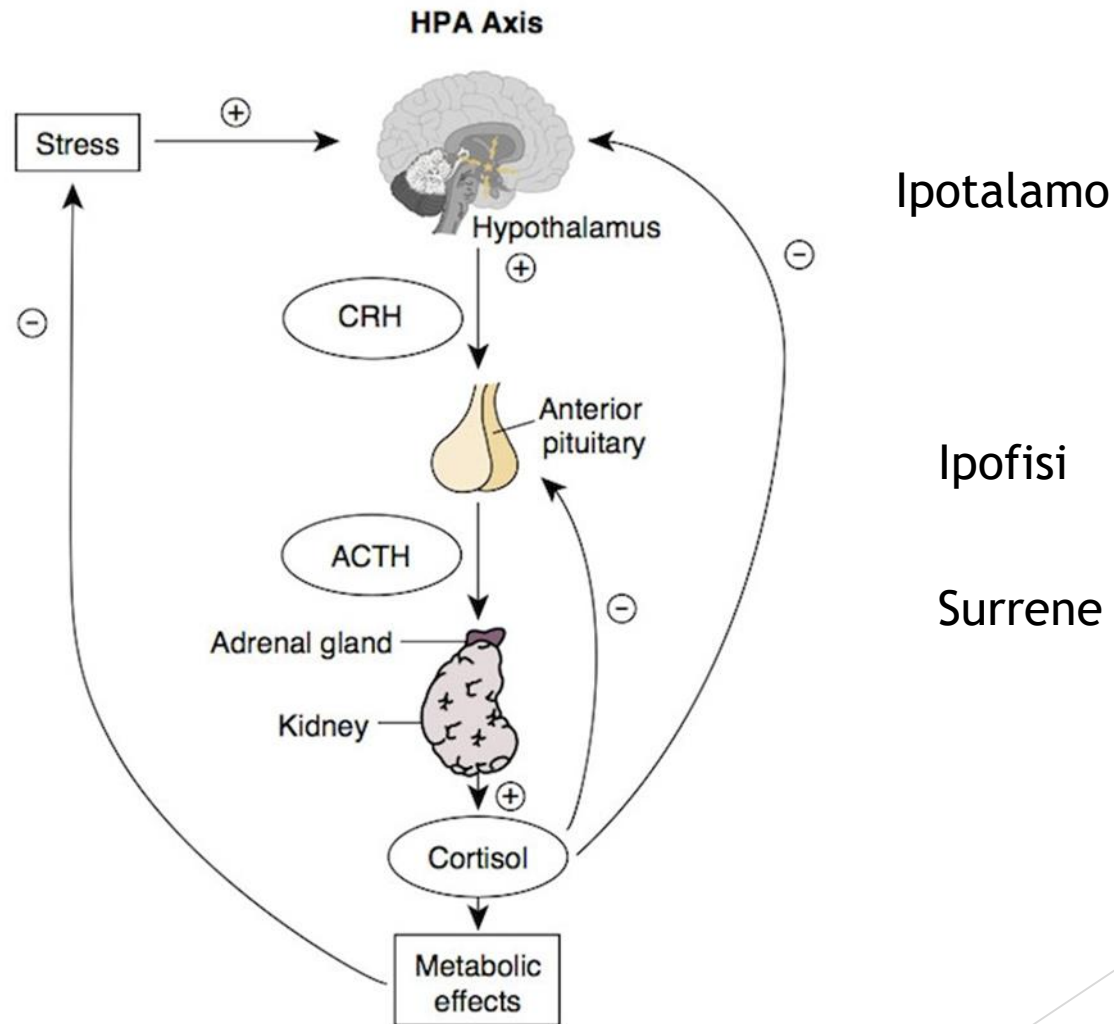
Rev-erb $\alpha$  and ROR $\alpha$  regolano l'espressione di BMAL1 reprimendo o attivando la sua trascrizione

PER, CRY e CK1 $\epsilon$  con il loro legame bloccano l'espressione di geni

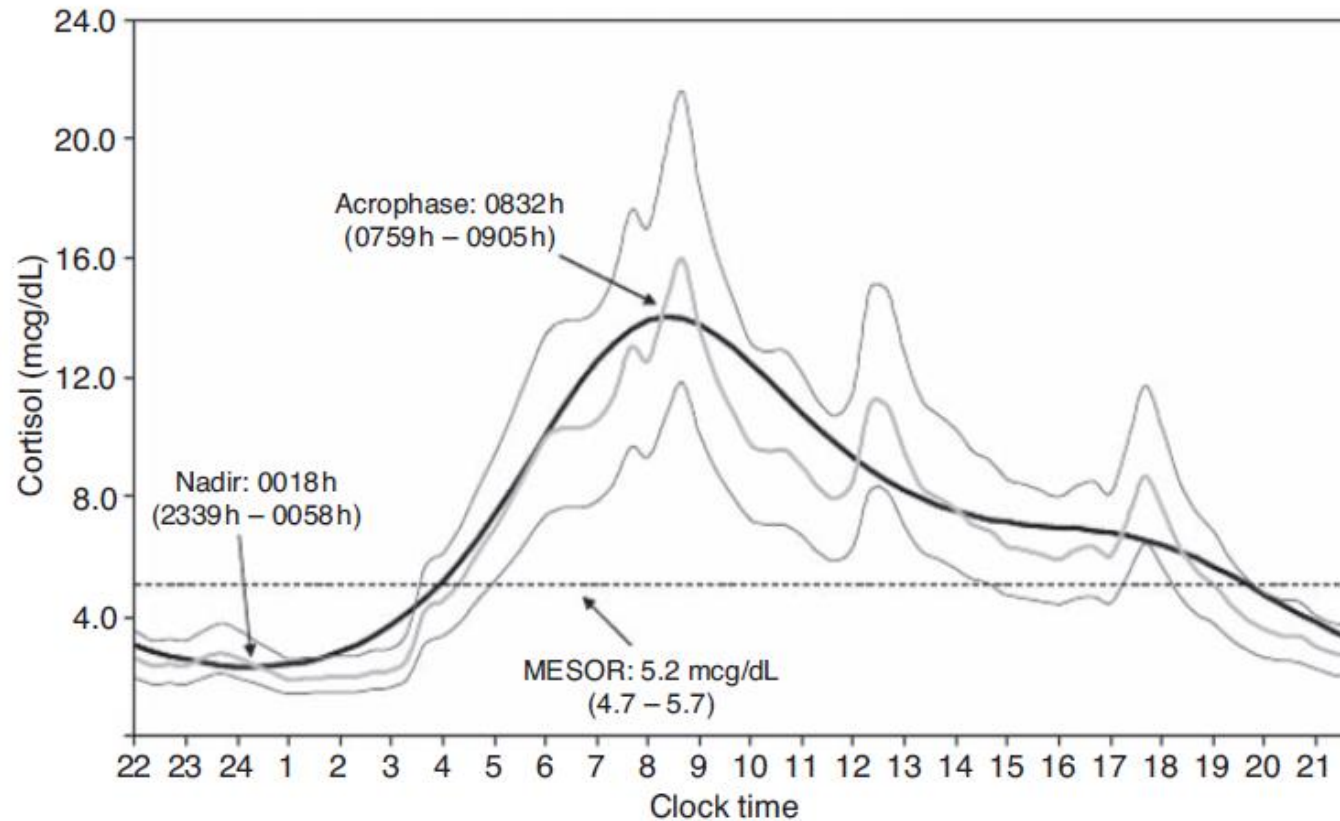
# *Gli orologi sono presenti in tutti gli organismi e in tutte le sue cellule*



# *Cortisolo, l'ormone dello stress, controlla ritmo circadiano nel cervello*



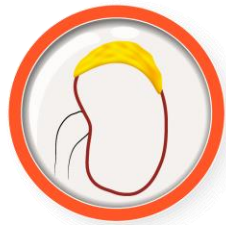
# Il rilascio del cortisolo



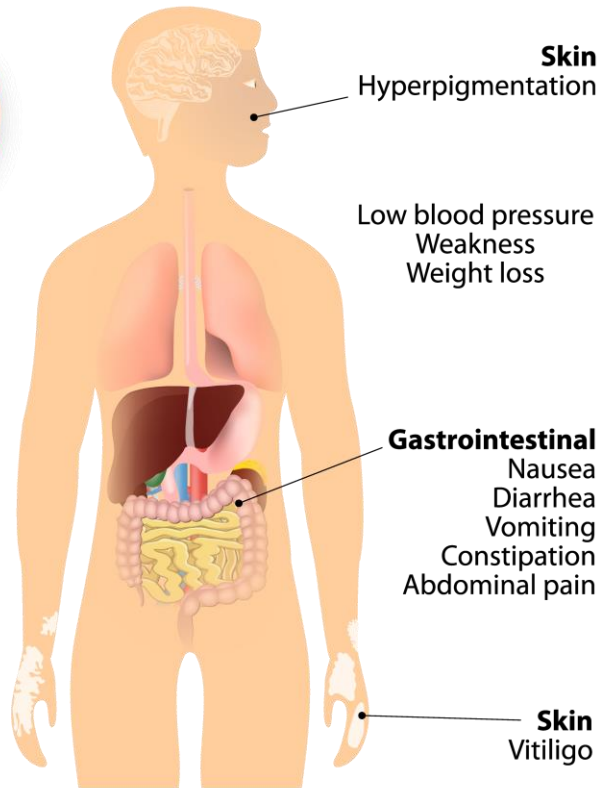
In condizioni fisiologiche, senza condizioni di stress, i GC sono rilasciati dalle ghiandole surrenaliche nel flusso sanguigno con un ritmo circadiano e ultradiano caratterizzato da livelli di picco la mattina

# Il rilascio non fisiologico del cortisolo

## La sindrome di Addison



**Adrenal glands**  
not produce  
sufficient steroid  
hormones



### Skin

Hyperpigmentation

Low blood pressure  
Weakness  
Weight loss

### Gastrointestinal

Nausea  
Diarrhea  
Vomiting  
Constipation  
Abdominal pain

### Skin

Vitiligo

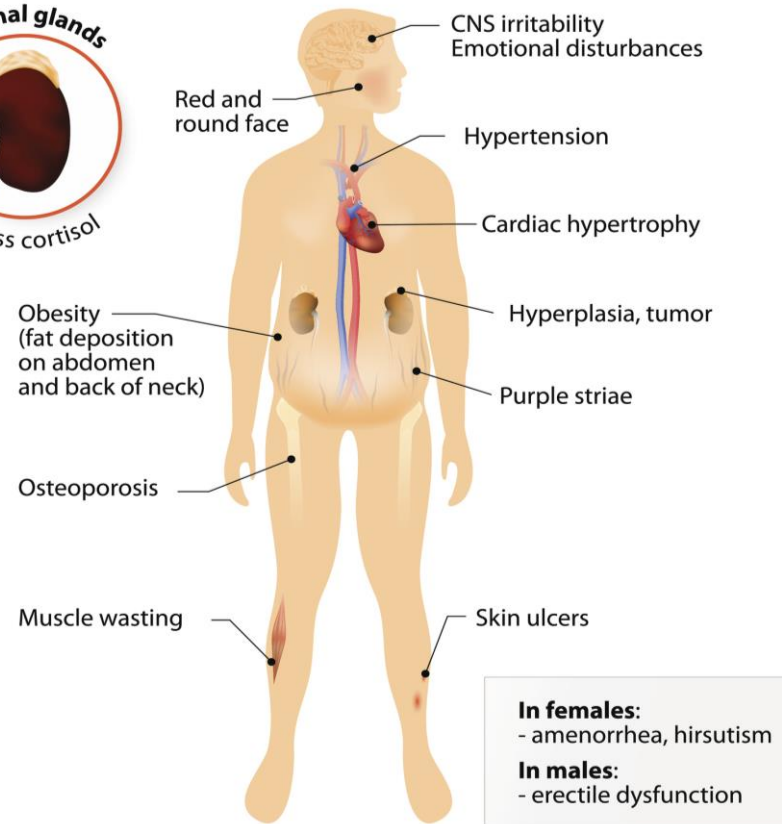
### Adrenal crisis:

- fever;
- syncope;
- convulsions;
- hypoglycemia;
- hyponatremia;
- severe vomiting and diarrhea.

## La sindrome di Cushing



Excess cortisol



CNS irritability  
Emotional disturbances

Red and  
round face

Hypertension

Cardiac hypertrophy

Obesity  
(fat deposition  
on abdomen  
and back of neck)

Hyperplasia, tumor

Purple striae

Osteoporosis

Muscle wasting

Skin ulcers

### In females:

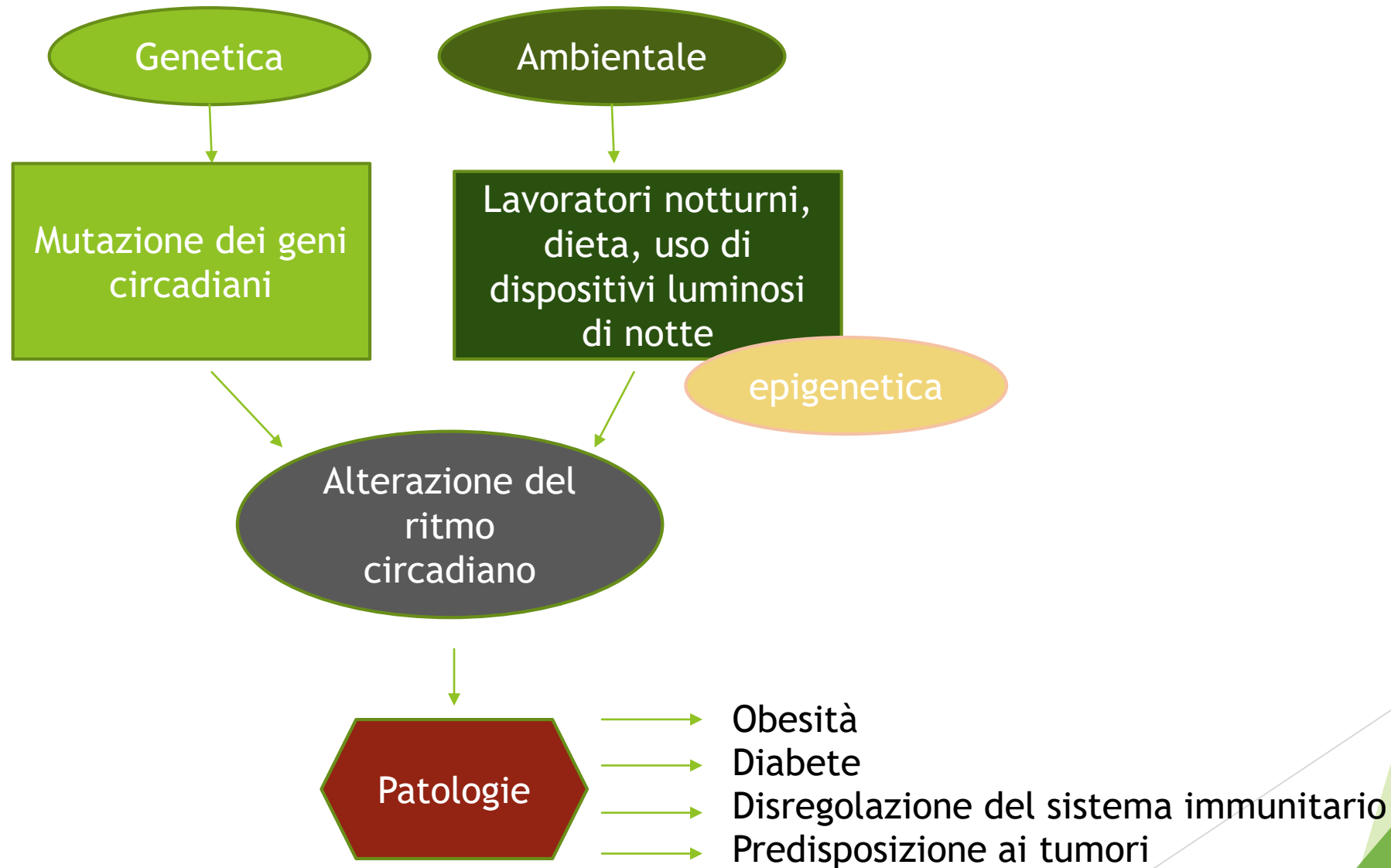
- amenorrhea, hirsutism

### In males:

- erectile dysfunction



# Alterazione ritmo circadiano



# *Conclusione*

La comprensione dei meccanismi d'azione degli orologi circadiani e dei loro effetti fisiologici e metabolici riveste oggi un'importanza sempre maggiore nei trattamenti farmacologici di molte malattie, per le quali vengono individuati gli intervalli temporali ottimali, nel corso delle ventiquattro ore, per la somministrazione dei farmaci, in modo da aumentare la loro efficacia e, contestualmente, di ridurre al minimo eventuali effetti tossici per l'organismo.

*Grazie per l'attenzione*