

Il Tempo della Cura nelle lezioni dei Nobel

Come per le passate edizioni del Festival, tra i protagonisti di queste lunghe e dense giornate vi sono stati i Nobel, tra i quali per la prima volta Bologna ha accolto una donna, May-Britt Moser, che ha condiviso la scena con Robert Lefkowitz e Michael Rosbash. Le lezioni dei tre Nobel hanno fatto il tutto esaurito nelle sale e in alcuni casi, come per la professoressa Moser, è stato necessario aprire una seconda aula. La sua lezione è stata di altissimo livello, un mix di scienza, cultura ma anche grande capacità comunicativa. La scienziata ha catturato l'attenzione di tutti, con un tema – la scoperta che le ha dato l'immortalità, “Neuroni a griglia, spazio e memoria” – non semplice, ma che ha saputo rendere comprensibile a tutti, spiegando con esempi, a volte addirittura mimati, i difficili meccanismi del cervello. La professoressa May-Britt Moser ha vinto il Nobel per la Medicina nel 2014, condividendolo con il marito Edvard Moser e con John O'Keefe.

May-Britt Moser e il nostro GPS interno

I coniugi Moser sono stati i primi norvegesi a vincere il massimo riconoscimento della Scienza. Le ricerche che li hanno consegnati alla Storia riguardano il nostro sistema cerebrale, una sorta di sistema di navigazione interno, che permette al cervello di orientarsi nello spazio, una delle funzioni cognitive più importanti. La scoperta di questo “GPS umano” ha costituito un passo avanti, fondamentale per capire meglio come si organizzano alcune cellule cerebrali molto specializzate, per eseguire determinati compiti. Ha permesso di approfondire le conoscenze su come funzionano i processi cognitivi, la memoria, la capacità di progettare e, in generale, di pensare. E May-Britt ha dato inizio alla sua lezione proiettando il video che la ritrae mentre salta letteralmente di gioia apprendendo la notizia della vittoria:

Ho voluto mostrarvelo – ha detto alla platea – perché voglio raccontarvi come faccio a ricordare esattamente quel momento. Parto da qui per spiegarvi cosa è la memoria episodica...

Fu O'Keefe, all'inizio degli anni Settanta, a scoprire i primi elementi di questa specie di GPS cerebrale. Il ricercatore notò che un tipo di cellula nervosa nell'ippocampo, un'area situata in profondità nel cervello, si attivava ogni volta che una cavia di laboratorio cambiava direzione per dirigersi da qualche parte. O'Keefe arrivò poi a formulare l'ipotesi che quelle "cellule di posizionamento" servissero al cervello per creare una mappa dello spazio in cui si trovava la cavia.

Nei decenni successivi gli studi di O'Keefe furono approfonditi da May-Britt e da suo marito Edvard Moser, che nel 2005 scoprirono un nuovo elemento cardine per il sistema di "localizzazione" del cervello. Identificarono una cellula nervosa, che chiamarono "cellula a griglia", che provvede a costruire una serie di coordinate per permettere a ogni individuo di avere idea non solo del luogo in cui si trova, ma anche del percorso ideale per raggiungere un altro posto. Il loro studio fu integrato con le scoperte di O'Keefe e permise di avere un quadro più chiaro sul funzionamento delle "cellule di posizionamento" e di quelle a griglia.

I due scienziati hanno capito come funziona la nostra bussola interna: come e secondo quale logica ci spostiamo da un luogo all'altro?

[MAY-BRITT MOSER]: L'abilità di sapere dove siamo e dove dobbiamo andare è fondamentale per la sopravvivenza.

Il meccanismo della paura di Robert Lefkowitz

Il secondo Nobel che ha illuminato il Festival della Scienza Medica 2018 è Robert Lefkowitz, che ha vinto il prestigioso premio per la Chimica nel 2012, condiviso con Brian Kobilka, per le sue scoperte sui recettori di membrana. "Noi sapevamo che ogni cellula interagisce con altre e con l'ambiente attraverso recettori. Tutti gli stimoli esterni arrivavano a bersaglio, ma come funziona questo meccanismo?", ha premesso il professor Lefkowitz per spiegare come è arrivato alla sua scoperta, iniziando a studiare l'adrenalina, che è l'ormone della paura. Quando abbiamo paura, infatti, l'adrenalina stimola il cuore e questo determina l'aumento della frequenza cardiaca, i polmoni prendono più aria, i muscoli si contraggono: il nostro corpo si sta preparando alla fuga. Per questo quando abbiamo paura l'istinto spesso ci porta a correre veloci. Ma perché è il cuore ad attivarsi e non, ad esempio, il pancreas? Il Nobel spiega che

organi come il cuore hanno sulla superficie delle cellule con particolari recettori abbinati a proteine denominate G. Questi recettori sulla loro superficie hanno

uno spazio che si combina perfettamente con la molecola dell'adrenalina, come se dovesse aprire una porta: l'adrenalina è la chiave e il recettore la serratura. La chiave gira nella serratura e la cellula esegue il suo compito. Quando ci spaventiamo, il cuore batte più rapidamente perché viene stimolato dall'attivazione dei recettori per l'adrenalina, detta appunto "ormone della paura". Questo recettore è chiamato "recettore beta-adrenergico".

La serratura viene utilizzata anche per la funzione contraria, cioè vi sono chiavi che, anziché aprire il recettore, lo bloccano; nel caso dell'adrenalina esistono farmaci che bloccano i suoi recettori e non la rendono attiva: sono i farmaci beta-bloccanti utilissimi e ormai utilizzati da tantissimi anni nelle patologie cardiache e non solo.

Rosbash e il ritmo circadiano

"Il sistema circadiano ha i suoi tentacoli attorno a ogni cosa". Le parole sono dell'ultimo dei Nobel presente al Festival della Scienza Medica, il professor Michael Rosbash, che ha tenuto la sua lezione su "Ritmi circadiani, moscerini della frutta e finanziamento pubblico alla ricerca di base", il 1° giugno, nell'Aula Magna di Santa Lucia, quando ormai il Festival aveva chiuso i battenti. Insieme a Jeffrey C. Hall e Michael W. Young, Rosbash nel 2017 è stato insignito del Nobel per la Fisiologia/Medicina "per le scoperte dei meccanismi molecolari che controllano il ritmo circadiano". In precedenza, nel 2003, era stato nominato membro dell'Accademia Nazionale delle Scienze (Stati Uniti d'America). Rosbash è professore alla Brandeis University, università privata con sede a Waltham, nel Massachusetts, 15 km a ovest di Boston. È inoltre ricercatore presso l'Howard Hughes Medical Institute. L'HHMI è un centro di ricerca che prende il nome dal miliardario e avventuriero Howard Hughes, che ha destinato una parte dei suoi soldi alla scienza e finanziato questo ente, che promuove studi di laboratorio e ricerche biomediche fondamentali per la comunità scientifica. L'HHMI si muove in diversi ambiti, dalla genetica a tutte le branche della medicina, con particolare attenzione alle diverse patologie, alle terapie e alla prevenzione.

Rosbash e i suoi collaboratori, per arrivare alla scoperta che li ha premiati con il Nobel, hanno studiato il moscerino della frutta, la *Drosophila*, da cui hanno clonato il "gene period" che regola il ritmo biologico di tutte le nostre giornate. Questo gene codifica per una proteina, PER, che durante la notte si accumula nelle cellule per venire poi degradata durante l'arco della giornata. I livelli della proteina PER variano durante le 24 ore in armonia con il ritmo circadiano. Tutto ciò, nel 1990, ha permesso ai nostri scienziati di proporre il circuito a feedback negativi di trascrizione e traduzione per gli orologi circadiani.

I progressi fatti studiando la *Drosophila* – ha spiegato Rosbash – sono trasferibili alla ricerca sugli esseri umani. Nel moscerino come nell'uomo, l'orolo-

gio circadiano governa gran parte di tutta l'espressione genica. Ciò spiega come molta parte della fisiologia animale (dalla biochimica al metabolismo, dall'endocrinologia al comportamento e al sonno) risulti sotto il controllo circadiano. Studiare il rapporto tra la funzione circadiana, il cervello e il sonno nel moscerino è ulteriormente facilitato dal fatto che l'orologio circadiano del cervello della *Drosophila* si basa solo su 75 coppie di neuroni rispetto alla ben più complessa struttura del cervello dei mammiferi.

Nel 1998 i due scienziati hanno poi scoperto il “gene cycle”, il “gene clock” e il citocromo fotorecettore, sempre nella *Drosophila*, servendosi di metodiche di genetica avanzata. Questi ulteriori tasselli hanno permesso di conoscere il meccanismo che sovrintende l'autosufficiente orologio presente all'interno delle cellule. Un meccanismo di alta precisione negli uomini e che regola funzioni delicatissime come il sonno, la temperatura corporea, i livelli ormonali e il metabolismo. Questo sistema di sincronizzazione naturale si basa fundamentalmente sull'alternanza luce-buio regolata dal sole, oltre che sulle proprie abitudini socio-professionali, per fare in modo di preparare il corpo a essere attivo al mattino e assennato la sera. Un esempio di quanto sofisticato sia questo sistema e cosa succede se si verifica un'alterazione di questo equilibrio? Il jet lag. Infatti, quando si viaggia attraversando fusi orari diversi, il meccanismo si inceppa e, prima di ritrovare un corretto equilibrio, possono comparire piccoli disturbi come stanchezza e affaticamento durante la giornata, difficoltà ad addormentarsi e/o a svegliarsi al mattino, scarsa qualità del sonno, problemi di concentrazione e memoria per citare i più comuni. Fortunatamente il jet lag è un disturbo temporaneo, ma, come molti di noi sanno, può rovinare le vacanze o i viaggi di lavoro.

Gli ultimi 35 anni hanno segnato un profondo cambiamento nel campo dei ritmi circadiani; [...] questa “era molecolare” si è aperta con gli studi sulla *Drosophila*, un modello di ricerca genetica da oltre 100 anni. Insieme ai miei colleghi abbiamo identificato i meccanismi che regolano la sincronizzazione circadiana, scoprendo che si sono conservati evolutivamente in tutti gli animali.

Rosbash ha anche studiato gli effetti della luce su alcuni gruppi neuronali e ha scoperto che un sottogruppo è sensibile alla luce dell'alba e un altro alla luce del crepuscolo. È stato dimostrato che le cellule attivate dalla luce dell'alba promuovono l'eccitazione, mentre quelle del crepuscolo promuovono il sonno.

Oggi, Rosbash continua a studiare l'elaborazione dell'RNA (RNA messaggero) e i meccanismi genetici alla base dei ritmi circadiani.

Ritratti di Nobel

May-Britt Moser è nata a Fosnavåg, in Norvegia, il 4 gennaio 1963. Ha studiato Psicologia presso l'Università di Oslo, insieme con Edvard Moser, che sarebbe diventato suo marito. Ha conseguito un dottorato in Neurofisiologia nel 1995 e ha insegnato presso le Università di Edimburgo e di Londra, prima di tornare a insegnare in Norvegia. È direttore del Centro di Computazione Neurale a Trondheim. È l'undicesima donna premiata con un Nobel per la Medicina.

Robert Lefkowitz è nato il 15 aprile 1943 a New York, USA, in una famiglia di origine ebreo-polacca. Ha studiato Medicina e Chimica alla Columbia University. Dal 1973 lavora alla Duke University e all'Howard Hughes Medical Institute di Durham, North Carolina. Lefkowitz è sposato e ha cinque figli. Condivide con altri 34 Premi Nobel l'origine ebraica e gli studi nelle scuole pubbliche di NY; tutti discendenti da ebrei dell'Europa dell'Est che arrivarono in America tra il 1881 e il 1924, durante la grande migrazione. I nonni paterni di Lefkowitz, Mariam (Mary) Kremsdorf e Louis Lefkowitz, provenivano da due città del sud-est della Polonia, Częstochowa e Zoloshin, quando emigrarono negli Stati Uniti nel 1903 erano già sposati ed erano genitori di un bambino. Inizialmente si stabilirono nel Lower East Side di Manhattan. Vissero tutta la vita a New York, principalmente nel Bronx, allevando sette figli; il secondogenito, Max, era il padre del Nobel. Il nonno produceva cappelli e la nonna era una casalinga.

I genitori della madre, invece, Bernard e Rivka Levine, erano ebrei russi immigrati a New York City. La madre del Nobel, Rose, era la maggiore delle loro due figlie. Dalla famiglia della nonna materna discendono studiosi e professionisti. Il fratello, Shlomo (Solomon) Polachek, era un rabbino e studioso talmudico, capo del Seminario teologico della Yeshiva University di New York City. Uno dei suoi figli, Harry, era un rabbino e un eminente matematico divenuto direttore tecnico del Naval Applied Mathematics Lab.

Michael Rosbash è nato a Kansas City, Missouri, il 7 marzo 1944. I suoi genitori erano rifugiati ebrei, fuggiti dalla Germania nazista nel 1938 a causa delle persecuzioni antisemite. Il padre era un cantore nella sinagoga Ohabei Shalom. La famiglia si trasferì a Boston quando Michael aveva solo due anni, e fin da allora lui è un fan fedelissimo dei Red Sox.

Inizialmente, Rosbash avrebbe voluto studiare matematica, ma un corso di biologia al California Institute of Technology (Caltech) lo portò a innamorarsi del mondo del DNA, proprio all'indomani della scoperta della doppia elica nel 1953. Così, nel 1965, si laureò in Chimica presso il Caltech, trascorse un anno presso l'Institut de Biologie Physico-Chimique a Parigi e ottenne la laurea in Biofisica nel 1970 al Massachusetts Institute of Technology (MIT). È sposato con la collega Nadja Abovich e ha due figlie.