

Matteo Cerri

A MENTE FREDDA

L'ibernazione: dal mondo animale
all'esplorazione spaziale

a cura
di Stefano Dalla Casa e Pietro Bassi

ZANICHELLI

I diritti di elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale su supporti di qualsiasi tipo (inclusi magnetici e ottici), di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), i diritti di noleggio, di prestito e di traduzione sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

Realizzazione editoriale:

- Collana ideata da: Federico Tibone e Lisa Vozza
- Coordinamento editoriale: Elena Bacchilega, Pietro Bassi, Stefano Dalla Casa
- Redazione: Lucia Sanna Bissani
- Collaborazione redazionale: Veronica Vannini
- Progetto grafico: Falcinelli & Co.
- Impaginazione: Francesca Ponti
- Disegni e grafici: Roberto Marchetti
- Ricerca iconografica: Stefano Dalla Casa

Copertina:

- Progetto grafico: Falcinelli & Co.
- Artwork: Falcinelli & Co.
- Immagine di copertina: Mike Kemp/Getty Images

Prima edizione: ottobre 2018

Ristampa:

5 4 3 2 1 2018 2019 2020 2021 2022

Grazie a chi ci segnala gli errori

Segnalate gli errori e le proposte di correzione su www.zanichelli.it/correzioni.
Controlleremo e inseriremo le eventuali correzioni nelle ristampe del libro.
Nello stesso sito troverete anche l'*errata corrige*, con l'elenco degli errori e delle correzioni.

Stampa: Grafica Ragno

Via Lombardia 25 , 40064 Tolara di Sotto - Ozzano Emilia (Bologna)
per conto di Zanichelli editore S.p.A.
Via Irnerio 34, 40126 Bologna

Introduzione	5
1. Ibernazione: dal pop all'etologia	9
La fantascienza ci ha mostrato tante volte come immaginare l'ibernazione, ma di che cosa si tratta in realtà?	
2. Come si scaldano gli animali?	19
La conquista della termoregolazione e la temperatura costante dei mammiferi, la chiave di volta dell'evoluzione.	
3. Come attivare il «risparmio energetico»	49
I mammiferi ibernanti rallentano il metabolismo fin quasi a spegnerlo completamente, ma qual è l'interruttore?	
4. Funzionare al freddo	75
Durante l'ibernazione il corpo intero si modifica. Dalle cellule agli organi, dai microorganismi simbiotici agli apparati.	
5. Il cervello ibernato	99
Il cervello è al comando dell'ibernazione, ma allo stesso tempo deve adattarsi al nuovo stato per sopravvivere senza danni.	
6. Svegliarsi per dormire	119
Durante il letargo un animale ibernante si sveglia periodicamente. Non lo fa per mangiare, ma per dormire.	
7. Verso l'ibernazione umana	129
Come è cambiata la ricerca sull'ibernazione negli ultimi quindici anni.	
8. Le applicazioni dell'ibernazione	153
Se riuscissimo a ibernare un essere umano, a che cosa ci servirebbe? Le applicazioni dalla medicina ai viaggi spaziali.	

Verso l'ibernazione umana

Durante l'ibernazione, l'organismo sembra morire e risorgere ciclicamente. Questo fenomeno ha sempre incuriosito gli scienziati, ma per molto tempo non è stato studiato. Era sì un fenomeno affascinante ma in fondo, diciamo così, perché studiarlo? Gli animali ibernanti erano di scarsa importanza per l'uomo e, soprattutto, a che cosa serviva cercare di comprenderne i meccanismi?

Quest'ultima domanda è una «maledizione» per l'intero ambito delle scienze della vita. A differenza delle scienze fisiche, infatti, l'insieme dei fenomeni biologici è molto ampio e ricchissimo di casi particolari o unici, come la appunto stessa ibernazione. Questa sterminata ricchezza genera a monte una difficile domanda che orienta il cammino della ricerca: quali fenomeni vale la pena studiare?

La scienza è un'attività costosa, il più delle volte finanziata pubblicamente con le tasse, e giu-

stamente si pensa che non debba servire «solo» a soddisfare le curiosità dei ricercatori: in qualche modo dovrebbe portare vantaggi all'intera comunità. Dopo tutto è proprio grazie alla scienza e alla tecnologia che la civiltà ha avuto modo di svilupparsi. Per questi motivi una ricerca dovrebbe avere almeno la parvenza di una possibile applicazione umana per essere sostenibile. Ma nel caso dell'ibernazione, questo vincolo è stato per molto tempo eccessivamente restrittivo. Come pensare di ricavare qualcosa dallo studio dell'ibernazione? A chi importa di quegli animali sonnolenti?

Oggi, finalmente, abbiamo la risposta: l'ibernazione deve essere studiata per sviluppare una procedura in grado di far entrare in torpore/ibernazione anche gli esseri umani.

Per molto tempo l'ibernazione umana è stata ritenuta un obiettivo troppo ambizioso, al di là della portata di un progetto di ricerca. Fortunatamente la scienza progredisce, e quello che prima sembrava al di là dei limiti, a un certo punto sembra diventare raggiungibile. Per esempio, è solo negli ultimi anni che abbiamo imparato a «editare» il DNA, mentre le prime manipolazioni genetiche hanno pochi decenni.

Nel caso dell'ibernazione è utile ricordare com'è cambiata la ricerca negli ultimi quindici anni. Le grandi imprese scientifiche richiedono tempi lunghi e multiple generazioni di scienziati. Per far sì che l'obiettivo di un certo ambito di ricerca non si perda col trascorrere del tempo, la società ha creato delle organizzazioni per lo sviluppo di nuove tec-

nologie. Una di queste è l'Agenzia spaziale europea (ESA). Come fanno queste organizzazioni a restare aggiornate sugli ultimi sviluppi delle scienze e a capire quali sono i settori sui quali lavorare per risolvere non tanto i problemi di domani, quanto quelli di dopodomani?

La risposta è che questi enti organizzano periodicamente una serie di conferenze, incontri o seminari, nei quali valutano lo stato dell'arte di un particolare campo del sapere. La domanda principale a cui cercano di rispondere è: che cosa dovremo sapere fra 10-15 anni per sviluppare le tecnologie che serviranno fra 20-30 anni?

Nel 2004 l'ESA studiò il dossier ibernazione e decise che non era ancora il momento di lavorarci; le conoscenze scientifiche disponibili non erano sufficientemente avanzate non solo per sviluppare l'ibernazione umana, ma nemmeno per pianificare un progetto di ricerca con solide basi per poterci arrivare. In altre parole si navigava nel buio. Le cose cambiarono nei successivi dieci anni tanto che, nella successiva serie di incontri sull'ibernazione che si sono svolti nel 2014, l'ESA decise che questa volta c'erano abbastanza elementi per poter intervenire.

Come ipotizzare quindi un programma di ricerca in grado di portare all'ibernazione dell'essere umano? Partiamo dal mattone fondamentale della vita: la cellula.

Cellule fredde

La cellula è l'elemento alla base della vita. In una visione un po' «cellulo-centrica» si potrebbe dire che l'organismo altro non è che una macchina per provvedere al benessere delle cellule che lo compongono. Quando i primi organismi unicellulari comparvero sulla Terra, le risorse necessarie alla sopravvivenza si trovavano nell'ambiente circostante, a diretto contatto con loro.

Con la comparsa degli organismi pluricellulari la vita ha dovuto affrontare il primo di una lunga serie di problemi: alcune cellule, quelle più interne, non erano più a contatto con l'ambiente esterno e c'era bisogno di un sistema di trasporto in grado di portare loro le risorse necessarie. E più gli organismi diventavano complessi, più questo problema si faceva sentire. È questa l'origine degli apparati: cellule che si specializzano per trasformare il flusso di risorse energetiche in entrata in modo che siano utilizzabili dalle cellule interne. Si può dire che lo scopo degli apparati, come anche dei sistemi del corpo umano, sia quello di mantenere adatta alla vita la qualità dell'ambiente che circonda le cellule dell'organismo.

Una cellula non sa di essere all'interno di un organismo multicellulare complesso, ma cerca le risorse nell'ambiente che la circonda, che nel nostro caso specifico è proprio l'organismo. Come abbiamo già visto, il processo con cui l'organismo adatta il suo ambiente interno ai bisogni delle sue cellule si chiama *omeostasi*. La domanda che possiamo

porci quindi è: che cosa succede alle cellule di un animale in ibernazione?

Molti parametri dell'ambiente interno cambiano, prima di tutto la temperatura. Come reagiscono le cellule a questi cambiamenti? Perché non muoiono? Per rispondere a questa domanda R.H. (Rob) Henning, dell'Università di Groningen, decise di condurre un esperimento che nel tempo è diventato un «classico». Si sapeva che le cellule umane in coltura (ossia coltivate in provetta in laboratorio) sono molto sensibili ai cambiamenti di temperatura: se raffreddate e poi riscaldate muoiono. Questo non succede nelle cellule di un animale ibernante. È possibile che queste ultime producano qualche composto protettivo che le difende dallo stress dell'oscillazione termica? Ma se così fosse, come cercarlo? Per fortuna è possibile sperimentare le ipotesi su cellule coltivate in laboratorio, in particolari condizioni di incubazione. È una tecnica piuttosto comune nei laboratori di tutto il mondo, ma il «pollice verde» che serve per crescere le cellule in coltura non è comunque da tutti e richiede una particolare sensibilità.

L'idea di Henning fu piuttosto semplice. Mettere in coltura delle cellule umane e delle cellule di ibernante, più precisamente di criceto siriano, raffreddarle e riscaldarle. Si vedrà che le cellule umane muoiono e quelle di un ibernante no. Se le cellule di criceto hanno prodotto qualcosa che le protegge, questa sostanza dovrà trovarsi anche nel liquido di coltura. Trasferendo quel liquido a una nuova coltura di cellule umane, vedremo se questa

ipotetica sostanza riesce a proteggere anche le cellule umane.

È così è stato. Le cellule umane diventavano capaci di sopravvivere al raffreddamento in modo simile a quelle di criceto. Che risultato fantastico! Bisognava a questo punto mettersi in caccia per cercare di scoprire che tipo di sostanza o sostanze fossero entrate in gioco. La risposta, però, non era affatto scontata. Sono infatti due molecole molto note a mediare l'effetto protettivo, ma nessuno si aspettava di trovarle qui⁸. Si tratta di due neurotrasmettitori: la dopamina e la serotonina. Che cosa ci fanno due neurotrasmettitori in una coltura di cellule che non sono neuroni?

C'è ancora molto da scoprire. Sappiamo però che la serotonina si trova anche in cellule che non appartengono al sistema nervoso centrale, per esempio le piastrine. È possibile che durante il raffreddamento le cellule di criceto si mettano a produrla. L'azione di queste molecole però non è la stessa che esercitano nelle sinapsi del cervello, ma è quella di stimolare le cellule ad attivare la produzione di sostanze che hanno un importante effetto difensivo. Queste sostanze derivano dall'acido solfidrico: un attore importante della nostra storia di cui parleremo più avanti.

Per ibernare un essere umano basterebbe quindi somministrargli dopamina e serotonina? Purtroppo

⁸ Talaei, F. et al. (2011). "Serotonin and Dopamine Protect from Hypothermia/Rewarming Damage through the CBS/H₂S Pathway". *PLoS One*, 6(7), e22568.

po non è così semplice. Queste molecole, infatti, proteggono le cellule, ma non possono indurre l'ibernazione. Inoltre bisogna considerare alcuni importanti aspetti tecnici, che ci invitano a procedere con cautela.

Le cellule coltivate *in vitro*, in questo caso specifico fibroblasti (ossia le cellule del tessuto connettivo), non sono uguali alle cellule che vivono nel nostro corpo. Le loro caratteristiche sono molto diverse, tanto che la composizione chimica del liquido di coltura che le nutre sarebbe tossica per il nostro organismo. Il metabolismo stesso di queste cellule si modifica radicalmente, e questo è molto rilevante per la nostra ricerca. Non sappiamo ancora, infatti, se le cellule degli animali in ibernazione abbiano un'«impronta digitale» molecolare che le possa distinguere da cellule che siano semplicemente state raffreddate. Questa è una delle domande più importanti a cui si sta cercando di rispondere.

Al momento sembrerebbe che le cellule di molti tessuti diversi modifichino il loro metabolismo semplicemente in funzione della temperatura, ma è possibile che qualche tipo cellulare importante e specifico subisca modificazioni particolari che non abbiamo ancora osservato.

Per chiarire la questione bisognerebbe confrontare le molecole prodotte da tutti i tipi di cellule dell'organismo in ibernazione con le molecole che gli stessi tipi di cellule producono in ipotermia. E questo studio andrebbe fatto sia con cellule di un animale ibernante sia con cellule di un animale non

ibernante. Queste cellule, per essere il più possibile vicine a quanto succede nell'organismo, dovrebbero essere coltivate come *colture primarie*, ossia non da linee cellulari che si riproducono da decenni in laboratorio grazie a speciali mutazioni, ma come cellule estratte direttamente dagli organi e tessuti che si vogliono studiare. Tali cellule, però, in coltura vivono poco. Un esperimento come questo sarebbe davvero molto difficile, e quindi costoso. Ma che cosa possiamo dire degli studi in coltura condotti finora?

Le cellule in coltura che si comprano, come abbiamo accennato, sono molto diverse da quelle naturali. Questo significa che non possiamo fidarci dei dati degli esperimenti condotti su tali modelli? Dipende. Le funzioni alla base della vita della cellula, come la replicazione del DNA o la sua riparazione da eventuali danni, sono probabilmente così essenziali per la vita che non possono essere modificate. Ma se cerchiamo di studiare funzioni cellulari più complesse bisogna usare i risultati di questi esperimenti come un «suggerimento», e poi ricorrere a modelli di studio più aderenti alla realtà per procedere.

A caccia dell'ormone dell'ibernazione

Come abbiamo già visto, l'evento chiave dell'ibernazione è l'inibizione del metabolismo, ossia la riduzione del consumo di ossigeno. L'ossigeno, senza il quale noi mammiferi non potremmo avere un metabolismo così alto, è utilizzato da quell'or-

ganulo cellulare chiamato mitocondrio, spesso definito (fin quasi alla nausea) per chi ha studiato biologia, «la centrale energetica della cellula». Non ci può essere riduzione del metabolismo senza che i mitocondri lavorino di meno. Ecco quindi che le prime ipotesi che cercavano di spiegare il fenotipo degli ibernanti si basavano sull'esistenza di una molecola circolante che potesse inibire e quindi ridurre l'attività dei mitocondri. Quello che si cercava era l'ormone dell'ibernazione, o per lo meno qualche molecola che potesse agire come se esistesse un ormone dell'ibernazione.

Il 2005 fu l'anno in cui la ricerca sull'ibernazione, o per meglio dire la ricerca su metodi per simularla in mammiferi non ibernanti, ricevette un grande impulso. Il biochimico Mark Roth, insieme al suo gruppo di ricerca, pubblicò un articolo diventato molto famoso, dove si mostrava che l'acido solfidrico (H₂S) in bassissime quantità (80 parti per milione, o ppm) poteva indurre uno stato di animazione sospesa nei topi.

L'articolo, pubblicato su *Science*⁹, ebbe l'effetto di un sasso lanciato in uno stagno. Da un lato la comunità di ricercatori che aveva studiato l'ibernazione dal punto di vista etologico o fenomenologico si trovò quasi scavalcata, dall'altro si mostrava che forse era possibile simulare l'ibernazione, con il risultato di attrarre nell'arena molti altri ricercatori.

⁹ Blackstone, E., Morrison, M., & Roth, M.B. (2005). "H₂S Induces a Suspended Animation Like State in Mice". *Science*, 308(5721), 518-519.

Gli *ibernologi* puristi, ossia quelli che storicamente rappresentavano il settore degli esperti di ibernazione, ebbero subito dei sospetti, che poi si rivelarono fondati. I dati di Roth mostravano qualcosa di diverso dal torpore che avviene in natura, e queste differenze andavano valutate attentamente. Ma anche così lo studio sembrava in accordo con le previsioni teoriche: H_2S è infatti un inibitore reversibile di uno degli enzimi chiave usati dai mitocondri per produrre energia. Bloccarlo avrebbe dovuto portare proprio alle conseguenze che Roth aveva previsto. Le prime cautele quindi furono travolte dalle straordinarie possibilità applicative che la scoperta di Roth aveva generato. L' H_2S è inoltre un gas, e quindi è estremamente semplice somministrarlo e usarlo al di fuori dei contesti ospedalieri.

L'esperimento fece così tanto notizia che nel 2007 fu addirittura messo in scena in un episodio della serie CSI: NY¹⁰. Contemporaneamente, per vie diverse, altri ricercatori erano giunti a osservazioni simili a quelle di Roth, usando però altre sostanze. Mentre Mark Roth aveva lavorato per cercare proprio quello che aveva trovato, testando molte sostanze e finendo per trovarne una apparentemente efficace, altri ricercatori arrivarono a conclusioni simili partendo da altre strade.

Jianfa Zhang, Krista Kaasik, Michael R. Blackburn e Cheng Chi Lee dell'UT Health Scien-

¹⁰ Il titolo dell'episodio, il ventesimo della terza stagione, è «Incidente di percorso»

ce Center di Houston, si occupavano di studiare il modo in cui i ritmi circadiani influenzano l'attività dell'organismo. Nel 2006 pubblicarono i risultati dei loro studi sulla rivista *Nature*¹¹, che conteneva fra i tanti dati un grafico molto importante per chi lavora nel campo dell'ibernazione.

Questo grafico era la curva della temperatura corporea di un topo: dopo la somministrazione di particolare sostanze la curva passava da 37 °C a circa 20 °C. Era un effetto simile a quello ottenuto da Roth con H_2S , ma questa volta la molecola era il 5'-AMP. Che cos'è questa sostanza?

Nel terzo capitolo abbiamo visto che quando la cellula consuma ATP per produrre energia si producono prima ADP e poi AMP. La presenza di AMP indica quindi che, in termini energetici, stiamo raschiando il fondo del barile. È a tutti gli effetti un segnale d'emergenza, che dice alle cellule di ridurre tutti i consumi perché non c'è più energia.

Il risultato della sua somministrazione era quindi l'induzione di uno stato di animazione sospesa. Il meccanismo con cui il 5'-AMP funziona non è ancora noto, e oggi si ritiene che possa agire trasformandosi in adenosina. Ancora una volta però c'era qualcosa che non sembrava corretto agli occhi della comunità degli ibernologi. La fisiologia che si osservava era diversa da quella del torpore naturale. Questo potrebbe però anche essere irrilevante.

¹¹ Zhang, J., Kaasik, K., Blackburn, M.R., & Lee, C.C. (2006). "Constant darkness is a circadian metabolic signal in mammals". *Nature*, 439(7074), 340-343.

Gli aerei non volano imitando il volo degli uccelli: l'importante è che volino.

Un terzo articolo, anch'esso pubblicato su una rivista molto importante, *Nature Medicine*¹², mostrava nello stesso periodo un risultato simile iniettando 3-iodotironamina. Si ritiene che questa molecola vada a interferire con l'attività di un ormone molto simile che è fondamentale per il metabolismo: l'ormone tiroideo prodotto dalla tiroide. Le disfunzioni della ghiandola tiroide sono abbastanza comuni, e non è difficile che qualcuno fra i nostri parenti o conoscenti soffra di ipotiroidismo. Queste persone non hanno abbastanza ormone tiroideo e, prima della terapia, presentano tutti i sintomi di un ipometabolismo, come insofferenza al freddo, sonnolenza e stanchezza. L'ormone tiroideo agisce infatti come un «pungolo» che stimola le cellule a lavorare. Senza di esso, la «pigritia molecolare» prende il sopravvento.

Topi trattati con la 3-iodotironamina andavano effettivamente in animazione sospesa, anche se in una maniera meno spettacolare rispetto ai due casi precedenti. C'era molta attesa riguardo gli sviluppi di queste ricerche, e tutti i gruppi di ricercatori si misero al lavoro per traslare la loro scoperta ad altre specie animali, per poi arrivare all'uomo. Ma non tutto andò come si sperava.

¹² Scanlan TS et al (2004). "3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone". *Nature Medicine*, 10(6), 638-642.

I motivi di un fallimento

Sia l' H_2S sia il 5'-AMP furono testati su altri animali. Per primi i ratti, poi maiali e pecore. Per quale motivo, ci si potrebbe chiedere, era necessario testarli su altri animali visto che queste molecole si erano rivelate efficaci già sui topi?

L'induzione di uno stato di torpore sintetico è una procedura altamente sperimentale, e per prima cosa bisogna essere sicuri che non sia dannosa. Per questo motivo è meglio usare più specie. In questo caso in particolare, la dimensione e il metabolismo degli animali su cui questi farmaci sono stati testati è un fattore molto importante. L'uomo è un animale di grandi dimensioni, e come abbiamo visto la diminuzione del metabolismo, così come il raffreddamento, avvengono in funzione delle dimensioni. Era necessario capire se gli effetti visti nei topi erano conservati anche in animali grandi. Le cose non andarono molto bene.

Già nei ratti gli effetti apparvero molto modesti. I ratti sono animali molto diversi dai topi, con cui tendiamo a confonderli. Un topo è un animaletto che pesa circa 20 grammi, mentre un ratto ne pesa 300. I ratti hanno anche una struttura sociale molto più complessa e organizzata rispetto ai topi.

Così come gli effetti non si ripeterono nei ratti, lo stesso avvenne anche nei maiali e nelle pecore. I motivi di questo fallimento non furono immediatamente chiari. Bisognò tornare ad alcune delle osservazioni che gli ibernologi classici avevano fatto grazie ai dati ottenuti da Roth e Zhang. Nei cor-

ridoi dei congressi, infatti, dove i colleghi si scambiano le opinioni più personali, si faceva notare che un fatto sembrava essere stato dimenticato: i topi sono animali in grado di andare in torpore.

Può sembrare irrilevante, ma in realtà questa era l'osservazione che sarebbe stato più utile fare. Prendiamo per esempio l' H_2S , che è un inibitore dell'attività dei mitocondri e come tale va considerato, cioè una molecola molto pericolosa. Il più famoso inibitore dell'attività mitocondriale è il cianuro, il cui effetto di blocco del metabolismo non è certo quello che vorremmo sperimentare su noi stessi, essendo un veleno letale. L' H_2S non ha la potenza del cianuro, ma se proviamo a considerarlo come una sostanza tossica invece che come un farmaco, il quadro diventa un po' più chiaro. I topi infatti sono molto abili a difendersi dai veleni, e per farlo usano una strategia molto lineare. Il veleno danneggia l'organismo se viene incorporato nei processi metabolici; se riduciamo tali processi, avremo il tempo necessario per espellere cioè che è tossico e sopravvivere. Quindi di fronte a un'intossicazione i topi sono in grado di entrare in torpore per difendersi dalla sostanza assunta.

I ratti, purtroppo per loro, non possono fare la stessa cosa.

Ecco quindi che cosa è probabilmente successo nell'esperimento di Mark Roth: l'organismo dei topi ha percepito la presenza dell' H_2S ; l'ha interpretata come un potenziale veleno e per difendersi è entrato in torpore. Un evento simile può spiegare gli effetti del 5'-AMP, con una piccola aggiunta.

Fra le differenze che gli ibernologi avevano rilevato fra il torpore sintetico indotto da 5'-AMP e quello naturale, c'era un'osservazione che aveva a che fare con il cuore.

La frequenza cardiaca diminuisce moltissimo durante il torpore, ma tale diminuzione sembra andare in parallelo al calo di temperatura. Dopo un'iniezione di 5'-AMP, invece, la frequenza cardiaca scendeva subito in maniera drastica. Oltre all'effetto biochimico del 5'-AMP vi era quindi anche un effetto circolatorio. Se il sangue non circola quasi più, anche il calore non circolerà quasi più nell'organismo, riducendo la quantità di ossigeno nei tessuti (un fenomeno detto *ipossia tissutale*). Anche questo sintomo può essere interpretato come l'effetto di una molecola tossica, innescando la risposta del torpore.

In entrambi i casi accadeva quindi che la molecola somministrata generasse una reazione dell'organismo basata sulla sua capacità intrinseca di ridurre il metabolismo. Animali che non possedevano questa capacità, non potevano attivarla.

Gli esperimenti non avevano funzionato come previsto, ma avevano impartito un'importante lezione: non si possono usare specie di animali che entrano in torpore per studiare metodi che indagano l'induzione del torpore sintetico. Il campo di studi era, ed è tuttora, molto giovane: è ragionevole quindi che si possano compiere degli errori.

Grazie a questi errori la ricerca sull'ibernazione è uscita più forte, acquisendo metodi più chiari ed efficace. Era quindi tutto finito? Al contrario,

avevamo appena cominciato, e nuove idee erano pronte per essere testate.

Una via alternativa

L'ipotesi di agire su tutte le cellule con una molecola che potesse ridurre l'attività dei mitocondri si era rivelata poco praticabile. D'altra parte, se ripensiamo alla teoria del *Channel Arrest*, bisognerebbe prima ridurre il lavoro delle cellule e solo dopo abbassarne la produzione di energia. Inoltre, osservando l'andamento del consumo di ossigeno in animali in ibernazione, si può notare che prima di ogni periodo di torpore si assiste a un'impennata nel consumo di ossigeno.

Questa interessante osservazione fu presentata nel 2012 da Gerhard Heldmaier, uno dei più famosi ibernologi del mondo, al quattordicesimo simposio internazionale sull'ibernazione¹³ (Semmering, Austria). Non si conosce ancora bene il motivo di questo picco di attività che precede l'entrata in torpore, ma sembra che si tratti di un evento fondamentale. È quindi chiaro che, anche assumendo che in cricolo ci sia una molecola il cui scopo è inibire i mitocondri, sarebbe difficile spiegare tale incremento. In ogni caso la ricerca di sostanze che siano in grado di agire per via siste-

¹³ Ruf, T., Bieber, C., Arnold, W., & Millesi, E. (2012). *Living in a Seasonal World*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

mica, ossia in tutto il corpo, non si è certo fermata. Altre molecole hanno mostrato delle capacità promettenti. Per esempio la *greлина*, un ormone secreto dallo stomaco che dice al nostro cervello che è necessario mangiare, o il *2-desossi-glucosio* (2-DG), un analogo del glucosio che però non può essere metabolizzato, oppure il *neuropeptide Y* (NPY), un neurotrasmettitore molto particolare prodotto da una specifica regione del cervello.

Esistono quindi ancora delle possibilità che venga trovato un ormone dell'ibernazione, sia esso sintetico o naturale, anche se i risultati ottenuti da queste nuove molecole non sembrano al momento in grado di risolvere il problema. Confrontando però le molecole che sembrano avere un effetto sul torpore, si può notare che molte di esse agiscono o provengono dal cervello, che si tratti di ormoni come la grelina o di neurotrasmettitori come il NPY. Questo può indicare un altro modo di affrontare al problema dell'induzione del torpore sintetico. Il cervello infatti possiede tutte le chiavi necessarie per modulare il metabolismo in ogni modo. Può farlo aumentare, come quando siamo al freddo o abbiamo fatto un pasto molto calorico, così come può farlo diminuire, come quando ci addormentiamo.

Se il cervello possiede le chiavi per regolare la spesa energetica dell'organismo, non sarebbe più efficace trovare un modo di agire su di esso? Questa strategia avrebbe alcuni vantaggi rispetto alla messa a punto di un ormone dell'ibernazione. Il vantaggio più importante riguarda il modo in cui

le cellule e gli organi del corpo possono reagire all'induzione del torpore sintetico. Usando un farmaco che blocchi l'attività dei mitocondri di tutte le cellule, le si mette in condizioni di potenziale sofferenza metabolica. Il loro lavoro non diminuirebbe, ma si troverebbero a vedersi tagliate le risorse energetiche.

Se invece fosse il cervello a comandare una riduzione del metabolismo, quest'ordine ridurrebbe proprio il lavoro cellulare, come avviene nel torpore naturale.

Inoltre non è detto che sia necessario agire su tutte le cellule dell'organismo. Molte cellule contribuiscono in modo marginale al consumo di ossigeno e alla spesa energetica, mentre altre contribuiscono molto di più. Ecco quindi che il cervello dovrebbe essere in grado di mandare comandi mirati ai diversi tessuti per ottenere una riduzione del lavoro cellulare prima, e della spesa energetica poi, in modo proporzionale all'impegno metabolico di quei tessuti.

Se quindi agire sul cervello sembrerebbe essere una via migliore, perché non si è partiti da lì? La risposta è semplice: agire sul cervello è più complicato tecnicamente. Il cervello è un organo terribilmente complesso, forse l'oggetto più complesso che esista nell'Universo. Modificare la funzione di alcune sue parti potrebbe avere gravi conseguenze sull'organismo. Non era quindi il caso di procedere a tentoni; bisognava sapere esattamente cosa fare. In aiuto a chi cercava di sfruttare questa via venne un decennio di studi mirati a studiare e capire pro-

prio come il cervello controlla il metabolismo e la temperatura.

Come abbiamo spiegato nei capitoli precedenti, i circuiti neuronali che controllano la temperatura corporea, e di conseguenza il metabolismo, sono stati studiati a fondo negli ultimi quindici anni. Fra le tante regioni identificate, una spicca per importanza: quella del *raphe pallidus* (RPa). È stato il professor Shaun Morrison, della Oregon Health & Science University di Portland, a scoprire il ruolo chiave di questa regione nel controllo termico. Il suo studio era nato per ottenere un effetto opposto a quello che stiamo descrivendo: aumentare il metabolismo. L'idea era di far aumentare il consumo energetico nei pazienti obesi per ridurre il loro peso. Al momento, nonostante diversi tentativi, una terapia dell'obesità basata su questo principio non è disponibile ma, mentre si cercava di raggiungere quest'obiettivo, le vie della termoregolazione venivano descritte in sempre maggior dettaglio. Si sapeva che l'attivazione dell'RPa faceva aumentare il metabolismo e che la sua inibizione provocava una riduzione della temperatura. Ma, forse per uno di quei preconcetti che a volte si annidano anche nella mente degli scienziati, si credeva che fosse una conseguenza potenzialmente pericolosa e quindi da evitare. Erano tempi in cui i fisiologi e gli ibernologi non si erano ancora incontrati e nessuno pensava a studiare i meccanismi dell'ibernazione. Ci volle un po' di tempo perché si capisse che l'ipotermia prodotta dall'inibizione dell'RPa non era affatto un rischio, ma un'opportunità.

Il cervello al comando

Nel 2013 venne pubblicato il primo articolo che mostrava come fosse effettivamente possibile indurre uno stato di torpore molto simile a quello naturale in animali che in natura non erano in grado di farlo¹⁴. La notizia ebbe un certo rilievo nell'ambiente e contribuì ad attrarre l'attenzione di enti come l'ESA. L'idea era semplice alla sua radice: si proponeva di capire se, fermando il comando di produrre calore che il cervello manda agli organi, si poteva ottenere il torpore. Per farlo si provò a «ingannare» i neuroni dell'RPa, facendo credere loro che l'ambiente esterno fosse molto caldo. In questo modo il cervello impartì il comando che ci si aspettava: fermare la produzione di calore.

Ma che cosa succede durante il torpore sintetico? In un ambiente con una temperatura moderatamente fredda, si interrompono gli ordini con i quali il cervello attiva gli organi termoregolatori e la produzione di calore non bilancia più la sua dispersione. Essendo l'ambiente esterno generalmente più freddo rispetto alla temperatura corporea, esiste un flusso costante di calore che il corpo disperde nell'ambiente. Al freddo questa perdita aumenta, e viene compensata con l'aumento della produzione di calore. Come abbiamo visto, in condizioni nor-

¹⁴ Cerri, M. et al. (2013). "The Inhibition of Neurons in the Central Nervous Pathways for Thermoregulatory Cold Defense Induces a Suspended Animation State in the Rat". *Journal of Neuroscience*, 33(7), 2984-2993.

mali l'organismo tende anche a ridurre sia la quantità di sangue che manda alla cute sia la superficie che espone al freddo. Cerca così facendo di diminuire le perdite. Inibendo però i neuroni dell'RPa anche questo meccanismo si interrompe, per cui il sangue torna a fluire alla superficie e la postura cambia, passando da una postura raccolta, di difesa dal freddo, simile a quella che assumiamo quando dormiamo per la prima volta in un letto freddo, a una più adatta alla termodispersione, come quella che assumiamo nelle notti di agosto in città quando si è rotta l'aria condizionata (figura 22). In questo modo si riduce la produzione di calore e se ne aumenta la dispersione. Ci si può chiedere se questo non generi una qualche risposta da parte dell'organismo. Com'è possibile che non si accorga di raffreddarsi? E per quale motivo durante il raffreddamento non viene attivata una postura raccolta?

Un'ipotesi riguarda il rapporto fra la temperatura cutanea e quella cerebrale. In condizioni normali la nostra temperatura cerebrale è sempre superiore a quella cutanea. La differenza di temperature cute-cervello è più elevata quando siamo al freddo, mentre quando siamo al caldo la differenza si riduce. Nel torpore sintetico la differenza si riduce anche al freddo, ed è quindi possibile che il cervello interpreti questo dato come se fuori ci fosse molto caldo, contribuendo ulteriormente a ridurre il metabolismo.

Nei primi esperimenti pubblicati su questa tecnica, la temperatura corporea era stata portata fino a circa 22 °C. Non ci sono in realtà limiti teorici



Figura 22. Al freddo una postura rannicchiata riduce la superficie esposta e disperde meno calore; al caldo invece ci distendiamo per raffreddarci più velocemente. Foto: Twin Design/Shutterstock

che indichino quale sia la temperatura ottimale per il torpore sintetico, e più di un esperto del settore ritiene che potrebbe essere preferibile attestarsi su temperature non troppo basse: una specie di «ibernazione calda». Esclusa la postura, che nel topo è naturale e comunque raccolta, per molti altri aspetti il torpore sintetico non differisce da quello naturale. L'attività cerebrale è infatti uguale a quella osservata in natura, con un rallentamento progressivo dei ritmi della corteccia.

Il ruolo dell'adenosina

Dopo l'inibizione dei neuroni del RPA, una nuova procedura è stata presentata alla fine del 2013. Si usava una molecola molto nota nel mondo degli ibernologi e che si sapeva essere coinvolta nel processo, ma senza sapere come: l'adenosina.

L'adenosina è, come abbiamo già detto nel terzo capitolo, uno dei mediatori che segnalano alla cellula quando c'è carenza di energia, e richiede di ridurre l'attività cellulare. Questo però nel cervello sembra avvenire con modalità particolari. Gli scoiattoli artici sono in grado di entrare in ibernazione se viene loro somministrata adenosina, ma solo durante l'inverno. Gli stessi animali sembrano invece essere immuni a questo farmaco durante il periodo estivo.

Si è visto che questa insensibilità dipende da un particolare ciclo circannuale di espressione dei recettori. In parole più semplici, questi recettori sono presenti nel cervello durante l'inverno, ma non durante l'estate. Il legame che unisce adenosina e ibernazione non si limita a questo. Un'osservazione molto interessante riguardava l'uso di un farmaco antagonista dell'adenosina. Un antagonista è una molecola che è in grado di legarsi a un recettore senza attivarlo: in altre parole si lega al recettore, occupandolo, ma non lo mette in funzione. In questo modo impedisce che le molecole in grado di attivarlo vi si leghino.

Quando durante il torpore viene somministrato un antagonista dell'adenosina, si induce un risve-