

## Ανασκόπηση

# Το κιρκάδιο σύστημα στον άνθρωπο: Φυσιολογία παθοφυσιολογία και αλληλεπιδράσεις με τον ύπνο και την ανταποκρισιμότητα στο στρες

Αγοραστός Αγοραστός,<sup>1</sup> Μιλτιάδης Βασιλειάδης,<sup>1</sup> Γεώργιος Π. Χρούσος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Τομέας Νευροεπιστημών, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

<sup>2</sup>Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας και Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ:** Παραλήφθηκε 22 Μαρτίου 2023/Αναθεωρήθηκε 21 Ιουνίου 2023/Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 17 Ιουλίου 2023

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρυθμική εναλλαγή ημέρας και νύχτας στον πλανήτη μας και οι σχετιζόμενες με αυτή έντονες διακυμάνσεις των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού έχουν οδηγήσει στην αντίστοιχη γεωφυσική εξελικτική ανάγκη για μία πολύ ακριβή χρονική οργάνωση των βιολογικών μηχανισμών σε όλο το φάσμα της φυλογονίας, ώστε να εξασφαλίζεται στον καλύτερο δυνατό βαθμό η ομοιόσταση και η προσαρμογή στο περιβάλλον. Το ενδογενές κιρκάδιο σύστημα (ΚΣ) αποτελεί ένα εξελικτικά άριστα προσαρμοσμένο και ιδιαίτερα περίπλοκο εσωτερικό «ρολόι», το οποίο δημιουργεί και διατηρεί μια κυτταρική και συστηματική ρυθμικότητα που διευκολύνει τον ημερονύκτιο συντονισμό των πολυεπίπεδων φυσιολογικών διεργασιών, από τη γονιδιακή έκφραση μέχρι τη συμπεριφορά. Η πολύπλοκη αυτή κιρκάδια ιεραρχία ενορχηστρώνεται από το κεντρικό ΚΣ, με τον υποθαλαμικό υπερχιασματικό πυρήνα ως τον κύριο βηματοδότη του, και το περιφερικό ΚΣ, ένα παράλληλο σύστημα επιμέρους χρονικών ταλαντώσεων αποτελούμενο από περιφερικούς μοριακούς χρονοδότες μέσα σε κάθε κύτταρο. Διάφοροι εσωτερικοί και εξωτερικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν υπό συγκεκριμένες συνθήκες στην κρίσιμη απώλεια της αρμονικής αυτής χρονικής τάξης σε διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης (χρονοδιάσπαση). Η χρονοδιάσπαση οδηγεί σε κατακερματισμό βιολογικών μηχανισμών τόσο σε μοριακό όσο και σε μακροφυσιολογικό/συμπεριφορικό επίπεδο, με αποτέλεσμα τη δυσπροσαρμοστική ρύθμιση βασικών ομοιοστατικών συστημάτων και την αυξημένη ευαισθησία και ευαλωτότητα σε στρες. Η χρονοδιάσπαση έχει επίσης συνδεθεί με δυσπροσαρμοστικές μεταβολές στο νευροενδοκρινικό, ανοσοποιητικό, μεταβολικό-οξειδωτικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα, με χάλαση των ημερήσιων ρυθμών, διαταραχές στον ύπνο, αρνητικές γνωστικές, συναισθηματικές και συμπεριφορικές επιπτώσεις, αλλά και τροποποίηση της έκφρασης πολλών γονιδίων. Τα παραπάνω παίζουν ένα σημαντικότατο ρόλο στην ανάπτυξη τόσο ψυχικών όσο και χρόνιων σωματικών νοσημάτων. Παρολ' αυτά, οι κιρκάδιες διαταραχές, όπως και οι διαταραχές του ύπνου, συνεχίζουν συχνά να αντιμετωπίζονται ως δευτερεύοντα μόνο συμπτώματα στις περισσότερες νοσολογικές οντότητες, παραβλέποντας έτσι τον σημαντικό και ιεραρχικά πρωτεύοντα ρόλο του ΚΣ στη (παθο-)φυσιολογία του οργανισμού. Η καλύτερη διερεύνηση της χρονικής σχέσης ανάμεσα σε κάθε πρόκληση και προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού και των μικρο- και μακροφυσιολογικών μηχανισμών που επηρεάζονται από τη χρονοδιάσπαση είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την κατανόηση του συστημικού υποστρώματος της παθοφυσιολογίας πολλών νοσημάτων και ιδιαιτέρως των διαταραχών που σχετίζονται με το στρες. Νέες γνώσεις πάνω στην παθοφυσιολογία του ΚΣ θα μπορούσαν να εξελίξουν καλύτερες χρονοβιολογικές θεραπευτικές δυνατότητες και τις στρατηγικές πρόληψης σε πληθυσμιακές ομάδες που βρίσκονται σε ρίσκο.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** Κιρκάδιο σύστημα, κιρκάδια γονίδια, στρες, άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, αυτόνομο νευρικό σύστημα, ύπνος.

## Το κirkάδιο σύστημα στον άνθρωπο

Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της ζωής στον πλανήτη μας, παρουσιάστηκε η εξελικτική ανάγκη του συγχρονισμού των ομοιοστατικών μηχανισμών όλων των οργανισμών με την έντονη διακύμανση των ενεργειακών απαιτήσεων στα πλαίσια της εναλλαγής ημέρας-νύχτας.<sup>1,2</sup> Μέσα από την ανάγκη αυτή, αναπτύχθηκε ένα σύνθετο μοριακό σύστημα χρονισμού στους περισσότερους οργανισμούς, το οποίο διατηρεί μία ενδογενή ρυθμικότητα με περίοδο προσαρμοσμένη στην εικοσιτετράωρη περιστροφή της γης γύρω από τον άξονά της.<sup>3</sup> Αυτό το ενδογενές κirkάδιο (λατ. *circadian*, *circa diem* – περίπου μία ημέρα, συν. κirkαδικό, κirkαδιανό) σύστημα χρονισμού (ΚΣ) δημιουργεί μια εσωτερική αναπαράσταση του εξωτερικού Zeitraum (γερμ. - χωροχρόνος) και βοηθά τους οργανισμούς να ακολουθούν βιολογικά τον χρόνο μέσα από έναν εσωτερικά παραγόμενο κirkάδιο ρυθμό.<sup>4</sup> Το ΚΣ ενορχηστρώνει έτσι μια επαναλαμβανόμενη 24ωρη δυναμική ταλάντωση σε πολλαπλά δομικά επίπεδα του οργανισμού, διασφαλίζοντας μια χρονική οργάνωση όλων των βιολογικών λειτουργιών και ρυθμικών αλλαγών, από τη γονιδιακή έκφραση μέχρι την συμπεριφορά, προετοιμάζοντας τον κάθε οργανισμό για τις αναμενόμενες κirkάδιες προκλήσεις.<sup>5,6</sup> Το ΚΣ προάγει έτσι την ομοιόσταση και την περιβαλλοντική προσαρμογή σε στρεσογόνα ερεθίσματα και δημιουργεί ένα εξελικτικό πλεονέκτημα για την επιβίωση.<sup>7</sup>

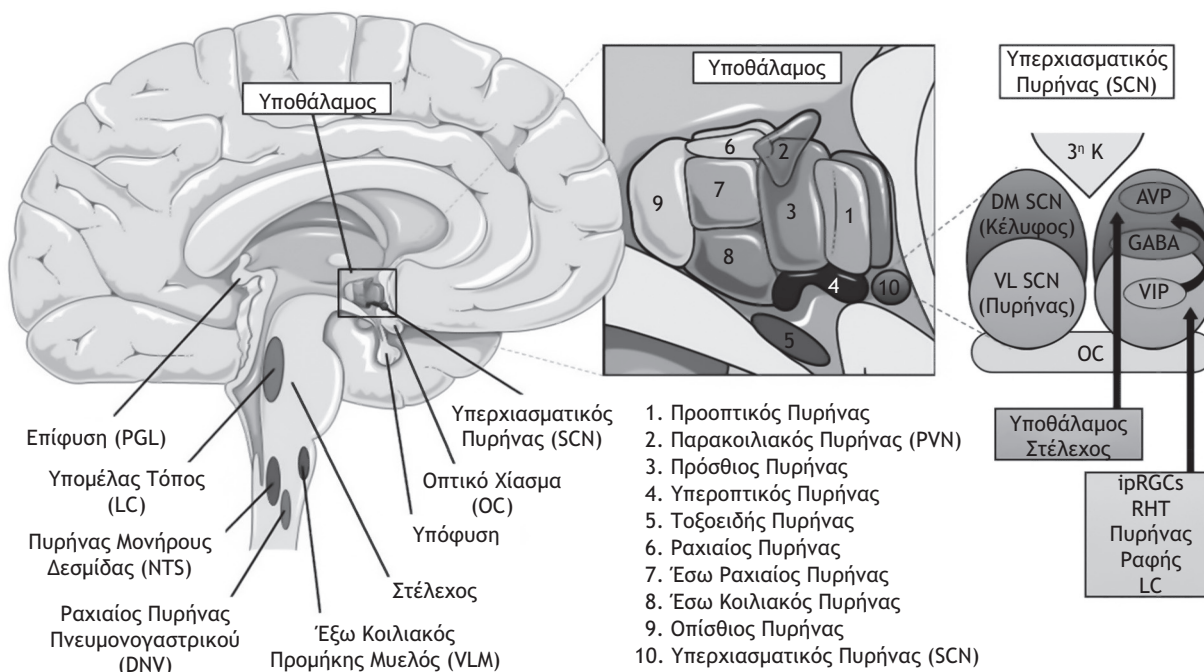
Για να παραμένει συγχρονισμένο με τον γεωφυσικό χρόνο, το ΚΣ λαμβάνει διαρκώς εισερχόμενες πληροφορίες μέσα από συμπεριφορικά, ορμονικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα, μια διαδικασία που ονομάζεται κirkάδια ενσωμάτωση (*circadian entrainment*).<sup>8,9</sup> Έτσι, το ΚΣ έχει 3 βασικές λειτουργίες ως: (α) Βηματοδότης, μέσω ενδογενούς και αυτοδιατηρούμενης παραγωγής βιολογικού ρυθμού, (β) Χρονοδότης (γερμ. - *Zeitgeber*), ο οποίος παράγει έναν διακριτό ρυθμό για περιφερικό συγχρονισμό και (γ) Χρονολήπτης (γερμ. - *Zeitnehmer*), ο οποίος λαμβάνει συνεχώς χρονορρυθμιστικά ερεθίσματα από εξωτερικούς/δευτερογενείς χρονοδότες (π.χ. διατροφή, φως, ύπνος, κοινωνική δραστηριότητα, κ.λπ.) για την ενσωμάτωση της ενδογενούς χρονικής περιόδου στον εξωτερικό περιβαλλοντικό χρόνο.

## Το κεντρικό και περιφερικό κirkάδιο σύστημα

Καθώς κάθε κύτταρο δημιουργεί ανεξάρτητες μοριακές ταλαντώσεις, οι οποίες εμπλέκονται σε αντίστοιχες βιολογικές διεργασίες κατά την πορεία μίας ημέρας, η

ενορχήστρωση αυτών των πολυποίκιλων και εξειδικευμένων για κάθε ιστό ρυθμών σε μια κεντρική ρυθμική «συμφωνία» είναι ζωτικής σημασίας στους ανώτερους οργανισμούς. Το ΚΣ αποτελείται από ένα εκτεταμένο δίκτυο μηχανισμών καταγραφής και διατήρησης του χρόνου, το οποίο δημιουργεί και διατηρεί μία εσωτερική βιολογική ρυθμικότητα σε πολλαπλά δομικά επίπεδα.<sup>4,5</sup> Το ΚΣ των θηλαστικών παρουσιάζει μια ιεραρχική δομή, με ένα φωτοευαίσθητο βηματοδοτικό «κύριο ρολόι» (*master clock*) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και ένα περιφερικό δευτερεύον σύστημα εξαρτημένων πολλαπλών ταλαντωτών ("slave-clocks", ρολόγια-σκλάβοι).

Το κεντρικό ΚΣ του ανθρώπου περιλαμβάνει: (1) τα ενδογενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells - ipRGCs*), (2) την αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδό (*retinohypothalamic tract - RHT*), (3) τον υπερχιασματικό πυρήνα (*suprachiasmatic nucleus - SCN*), (4) τα άνω αυχενικά γάγγλια (*superior cervical ganglia, SCG*) και (5) την επίφυση.<sup>7,10</sup> Ο SCN είναι μια συμμετρική αμφοτερόπλευρη δομή που βρίσκεται στον πρόσθιο υποθάλαμο, επικαθήμενος στο οπτικό χίασμα, και εμφανίζει υψηλή περιεκτικότητα σε κύτταρα, αποτελούμενος από περίπου 50.000 νευρώνες με έντονα συντονισμένη, ρυθμική ηλεκτρική και μεταβολική δραστηριότητα (εικόνα 1). Ο SCN είναι το «κύριο ρολόι» του οργανισμού, ενσωματώνοντας την δική του ενδογενή χρονοδοτική δραστηριότητα μέσω ρυθμικής ενεργοποίησης νευρώνων, με όλα τα προσλαμβανόμενα δευτερογενή εσωτερικά και εξωτερικά χρονοδοτικά ερεθίσματα σε έναν κύριο κirkάδιο ρυθμό. Ο SCN λαμβάνει κυρίως άμεσα φωτοδιεγερτικά ερεθίσματα (*photo-entrainment*, φωτο-ενσωμάτωση/φωτο-συγχρονισμός) από τα ipRGC (τα οποία δεν παίζουν ρόλο στην όραση όπως τα κωνία και ραβδία).<sup>10</sup> Αυτά τα κύτταρα περιέχουν τη φωτοχρωστική ουσία μελανοψίνη και είναι ευαίσθητα σε μήκη κύματος 460–480 nm (κυανό φως), ενώ είναι δυνατόν να λειτουργούν φυσιολογικά ακόμη και σε τυφλά άτομα, χωρίς την οπτική αίσθηση του φωτός.<sup>10–12</sup> Τα φωτοδιεγερτικά ερεθίσματα εκπέμπονται από τα ipRGC και μεταδίδονται μέσω της RHT στον SCN και από εκεί στα ανώτερα τμήματα του θωρακικού νωτιαίου μυελού, στα SCG και στην επίφυση. Εκτός από αυτή τη βασική RHT, υφίσταται και μία μικρότερης σημασίας δευτερεύουσα οδός, η οποία προωθεί το οπτικό ερέθισμα του φωτός μέσω του οπτικού νεύρου έμμεσα στον SCN. Εκτός από το φως, το οποίο είναι ο κυριότερος εξωτερικός χρονοδότης, άλλα ενδογενή (π.χ. ύπνος, πρόσληψη τροφής, θερμοκρασία σώματος) και εξωγενή (π.χ. κοινωνική δραστηριότητα,



**Εικόνα 1.** Ανατομία του υποθαλάμου και του υπερχιασματικού πυρήνα (SCN).

Ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) είναι μια συμμετρική αμφοτερόπλευρη δομή που βρίσκεται στον πρόσθιο υποθάλαμο, επικαθήμενος στο οπτικό χίασμα. Η έσω ραχιαία περιοχή (κέλυφος) εκκρίνει κυρίως AVP και δέχεται νευρώση κυρίως από τον υποθάλαμο, ενώ η έξω κοιλιακή περιοχή (πυρήνας) εκκρίνει κυρίως VIP και δέχεται εισερχόμενα φωτικά σήματα. 3η Κ: 3η κοιλία, AVP: αργινίνη-βαζοπρεσίνη (arginine-vasopressin), DM SCN: ραχιαίος (dorsomedial) SCN, GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ (γ-aminobutyric-acid), ipRGCs: ενδογενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), RHT: αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδός (retinohypothalamic tract), VL SCN: έξω κοιλιακός (ventrolateral) SCN, VIP: αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide).

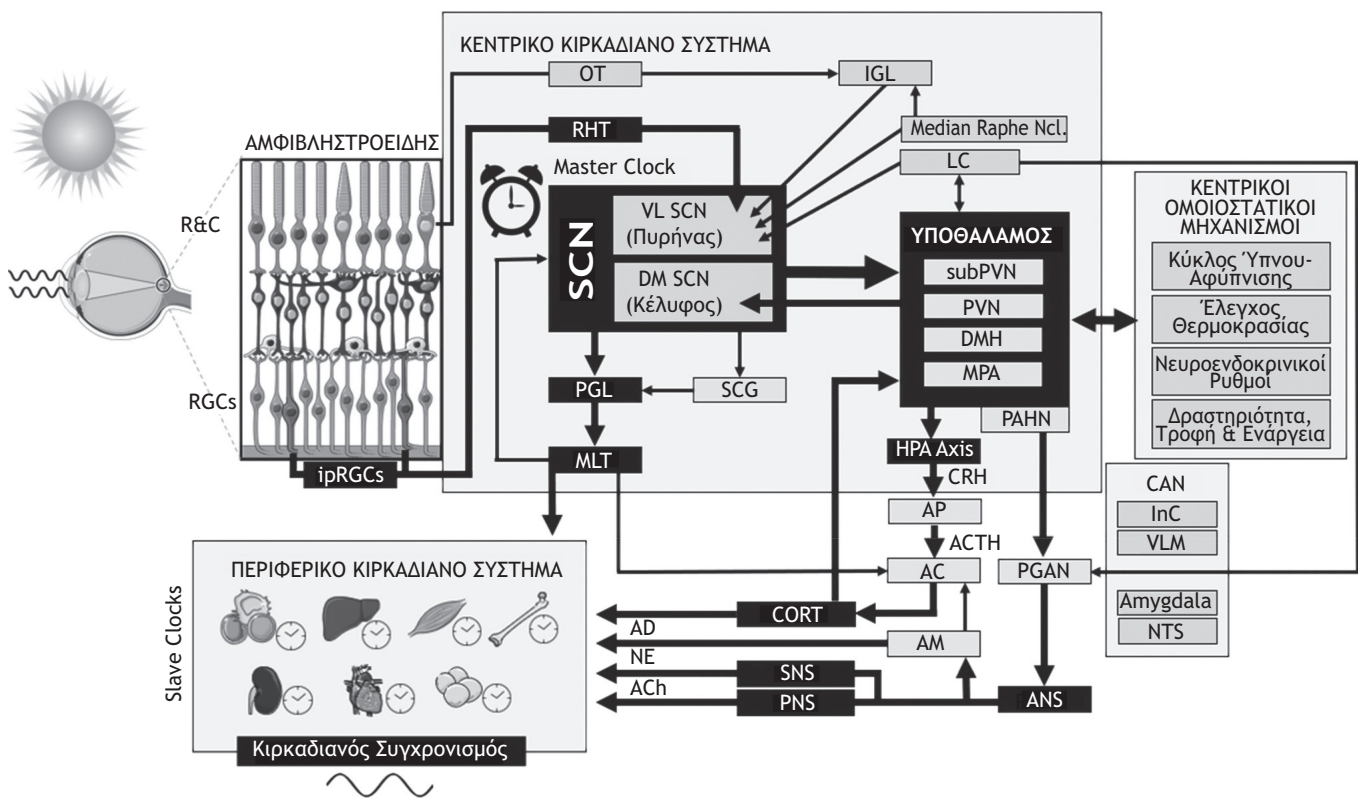
εξωτερική θερμοκρασία) βιολογικά ερεθίσματα όπως ο ύπνος, η διατροφή και η θερμοκρασία επηρεάζουν τη δραστηριότητα του SCN (εικόνα 2).

Το δευτερεύον περιφερικό ΚΣ με τα υποταγμένα στον κεντρικό κικκάδιο ρυθμό «ρολόγια-σκλάβους» παρουσιάζει έναν παρόμοιο, εξειδικευμένο για κάθε ιστό, αυτοδιατηρούμενο μηχανισμό παραγωγής κικκάδιου σήματος. Τα ρολόγια αυτά ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες των ιστών στους οποίους εδρεύουν, με μία βασική διαφορά από το κεντρικό ΚΣ: Αυτά τα περιφερικά ρολόγια-σκλάβοι δεν ανταλλάσσουν πληροφορίες χρονικής φάσης μεταξύ τους και για αυτό τον λόγο πρέπει να διατηρούνται σε συγχρονισμό με τον κεντρικό ρυθμό του SCN μέσα από διάφορες οδούς,<sup>5</sup> κάτι το οποίο οδηγεί σε μια τετράωρη χρονοκαθυστέρηση συντονισμού του περιφερικού σε σχέση με τον κεντρικό κικκάδιο ρυθμό.<sup>13</sup> Ο συγχρονισμός αυτός χάνεται χωρίς εισροή πληροφορίας από τον SCN, αν και άλλοι δευτερογενείς χρονοδότες όπως ο ύπνος, διατροφικά ή θερμικά ερεθίσματα μπορούν, εν μέρει, να συμπαρασύρουν τα περιφερικά ρολόγια.<sup>14</sup>

## Το μοριακό ρολόι του ανθρώπου

Η μοριακή κατανόηση του ΚΣ άρχισε με την ανακάλυψη του πρώτου ωρολογιακού γονιδίου (period ή PER), το οποίο διατηρείται από τη μύγα δροσόφιλα έως τον άνθρωπο.<sup>15</sup> Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, έχει αρχίσει να διαφαίνεται όλο και περισσότερο ένας πολυσύνθετος μοριακός ωρολογιακός μηχανισμός, ο οποίος λειτουργεί στα περισσότερα εμπύρηννα κύτταρα ενός οργανισμού.<sup>9,16,17</sup> Η ενδογενής κικκάδια ρυθμικότητα του μοριακού αυτού ρολογιού στηρίζεται σε ένα πολύπλοκο σύνολο ωρολογιακών γονιδίων (clock genes), τα οποία σχηματίζουν έναν αυτορρυθμιζόμενο μεταγραφικό/μεταφραστικό μηχανισμό ανατροφοδότησης (transcriptional/translational feedback loop - TTFL).<sup>4,9,17</sup> Μέσω αυτού του TTFL παράγονται πρωτεΐνες, οι οποίες εν τέλει οδηγούν στην αναστολή της λειτουργίας των γονιδίων. Στη συνέχεια, οι πρωτεΐνες αυτές αποδομούνται, με αποτέλεσμα την επανεκκίνηση της μεταγραφικής δραστηριότητας των γονιδίων και την κυκλική επανάληψη της διαδικασίας. Ο TTFL αποτελείται από ένα βασικό και άλλους δευτερογενείς βοηθητικούς μοριακούς μηχανισμούς, με



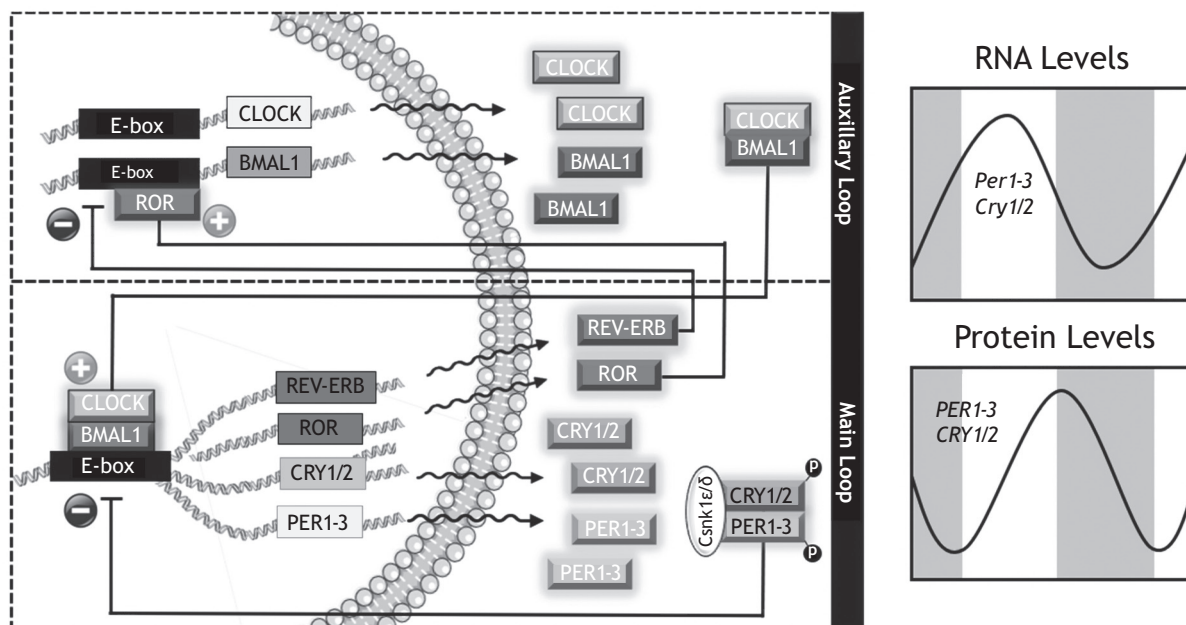


**Εικόνα 2.** Το κεντρικό και περιφερικό κιρκάδιο σύστημα στον άνθρωπο

Το ΚΣ παρουσιάζει μια ιεραρχική δομή, με ένα φωτοευαίσθητο βιολογικό «κύριο ρολόι» (master clock) στο ΚΝΣ και ένα περιφερικό δευτερεύον σύστημα εξαρτημένων πολλαπλών ταλαντωτών („slave-clocks“, ρολόγια-σκλάβοι). Το κεντρικό ΚΣ του ανθρώπου περιλαμβάνει: (1) τα ενδογενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδή (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells - ipRGCs), (2) την αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδό (retinohypothalamic tract - RHT), (3) τον υπερχιασματικό πυρήνα (suprachiasmatic nucleus - SCN), (4) τα άνω αυχενικά γάγγλια (superior cervical ganglia, SCG) και (5) την επίφυση (PGL). Το δευτερεύον περιφερικό ΚΣ με τα υποταγμένα στον κεντρικό κιρκάδιο ρυθμό «ρολόγια-σκλάβους» παρουσιάζει έναν παρόμοιο, εξειδικευμένο για κάθε ιστό, αυτοδιατηρούμενο μηχανισμό παραγωγής κιρκάδιου σήματος. AP: πρόσθια υπόφυση/αδενούπόφυση (anterior pituitary), AC: επινεφριδιακός φλοιός (adrenal cortex), ACh: ακετυλοχολίνη, ACTH: αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη, AD: επινεφρίνη, AM: επινεφριδιακός μυελός (adrenal medulla), ANS: αυτόνομο νευρικό σύστημα, CORT: κορτιζόλη, CRH: κορτικοελευτίνη, DM SCN: έσω ραχιαίος (dorsomedial) SCN, DMH: έσω ραχιαίος υποθαλαμικός πυρήνας (dorsomedial hypothalamic nucleus), HPA Axis: άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamus-pituitary-adrenal axis), InC: φλοιός της νήσου (insular cortex), IGL: μεσογονάτιο φυλλάδιο (intergeniculate leaflet), LC: υπομέλας τόπος, MLT: μελατονίνη, MPA: έσω προοπτική περιοχή (medial preoptic area), NE: νορεπινεφρίνη, NTS: Πυρήνας μονήρους δεσμίδας (nucleus tractus solitarius), OT: οπτική οδός (optic tract), PAHN: προ-αυτόνομοι υποθαλαμικοί νευρώνες (pre-autonomic hypothalamic neurons), PGAN: αυτόνομοι προγαγγλιακοί νευρώνες (preganglionic autonomic neurons), PNS: παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, subPVN: υποπαρακοιλιακή περιοχή (subparaventricular nucleus), VLM: έξω κοιλιακός προμήκης μυελός (ventrolateral medulla), VL SCN: έξω κοιλιακός (ventrolateral) SCN.

τους οποίους έχει σχέση αμοιβαίας ενεργοποίησης ή καταστολής, με τελικό αποτέλεσμα τη διατήρηση μιας προσεγγιστικά 24ωρης κυκλικής επανάληψης της μεταγραφής. Κεντρικό ρόλο μέσα στο βασικό TTFL διαδραματίζει ο ενεργοποιητής της μεταγραφής Circadian Locomotor Output Cycle Karut (CLOCK), ο ετεροδιμερής του σύντροφος Brain-Muscle-ARNT-like protein 1 (BMAL1), τα βασικά γονίδια αρνητικής ανατροφοδότησης PER 1-3 και τα γονίδια Cryptochrome 1 και 2 (CRY 1/2) (εικόνα 3).<sup>18,19</sup>

Οι παράγοντες μεταγραφής των TTFL μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση πολλών γονιδίων, τα οποία είναι ευαίσθητα στο μοριακό ρολόι, σε διάφορους ιστούς. Με αυτόν τον τρόπο επηρεάζουν ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών, όπως αυξομειώσεις ορμονών, ύπνο/εγρήγορηση, σίτιση, ανοσολογική δραστηριότητα, θερμορύθμιση, ενεργειακό απόθεμα και μεταβολισμό γλυκόζης.<sup>4</sup> Επίσης, γονιδιακοί πολυμορφισμοί σε αυτά τα ωρολογιακά γονίδια είναι υπεύθυνοι για την έντονη κατανομή στην ποικιλομορφία χρονό-



**Εικόνα 3.** Ο μοριακός ωρολογιακός μηχανισμός.

Βασικός και βοηθητικός/σταθεροποιητικός αυτορρυθμιζόμενος μεταγραφικός/μεταφραστικός μηχανισμός ανατροφοδότησης (transcriptional/translational feedback loop - TTFL) έκφρασης ωρολογιακών γονιδίων στο μοριακό ρολόι. Κεντρικό ρόλο μέσα στο βασικό TTFL διαδραματίζει ο ενεργοποιητής της μεταγραφής Circadian Locomotor Output Cycle Kaput (CLOCK), ο ετεροδιμερής του σύντροφος Brain-Muscle-ARNT-like protein 1 (BMAL1), τα βασικά γονίδια αρνητικής ανατροφοδότησης PER 1-3 και τα γονίδια Cryptochrome 1 και 2 (CRY 1/2). Το ενεργοποιημένο ετεροδιμερές CLOCK/BMAL1 συνδέεται με μια ειδική αλληλουχία βάσεων, το σύμπλεγμα ενίσχυσης Enhancer Box (E-Box), το οποίο βρίσκεται στην περιοχή υποκινητή και ενεργοποιεί τη μεταγραφή των PER1-3 και CRY1/2 κατά την κिरκάδια αυγή (κικράδια ώρα μηδέν, circadian time 0 - CT0). Τα PER 1-3 και CRY1/2 mRNA μεταφράζονται σε πρωτεΐνες, οι οποίες συσσωρεύονται μέχρι το τέλος της κικράδιας ημέρας (CT12). Κατά τη διάρκεια της κικράδιας νύκτας (CT12 - CT0), ανασταλτικά σύμπλοκα των PER1-3 και CRY1/2 φωσφορυλιώνονται και μετακινούνται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα και αναστέλλουν τη μεταγραφική δραστηριότητα του CLOCK/BMAL1, απενεργοποιώντας τη μεταγραφή των PER1-3 και CRY1/2. Μετά από την αποδόμηση των συμπλόκων PER1-3 και CRY1/2 στον πυρήνα, το επόμενο πρωί (CT0) απο-αναστέλλεται η μεταγραφική δραστηριότητα του CLOCK/BMAL1 και ξεκινά ένας νέος κύκλος διάρκειας περίπου 24 ωρών. Κατά τη διάρκεια της κικράδιας ημέρας, η έντονη μεταγραφή των PER1-3 και CRY1/2 στα κύτταρα του SCN προκαλεί έντονη ηλεκτρική δραστηριότητα στον SCN. Επιπρόσθετα, επιπλέον βοηθητικοί μηχανισμοί ανατροφοδότησης, σταθεροποιούν τη μεταγραφική δραστηριότητα του κύριου ρυθμιστικού κύκλου. Για παράδειγμα, το CLOCK/BMAL1 πλειορρυθμίζει την έκφραση άλλων πρωτεϊνών σχετικών με τους ωρολογιακούς μηχανισμούς, όπως τα Reverse Viral Erythroblastosis oncogene products α/β (RV-ERB α/β) και ο ορφανός υποδοχέας α ρετινοϊκού οξέος (Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor α, RORα) και οι πρωτεΐνες αυτές με τη σειρά τους ρυθμίζουν την έκφραση του BMAL1.

τυπων, δηλαδή φάσεων ενσωμάτωσης στον περιβαλλοντικό κύκλο ημέρας νύχτας. Οι δύο ακραίες μορφές χρονότυπων είναι ο «Κορυδαλλός» ("lark", ξυπνά νωρίς το πρωί, κοιμάται νωρίς τη νύχτα) και «Κουκουβάγια» ("owl", ξυπνά αργά το πρωί, κοιμάται αργά τη νύχτα) και οι περισσότεροι άνθρωποι κατανέμονται ανάμεσα σε αυτούς τους δύο τύπους.<sup>20</sup>

### Νευροενδοκρινικές διασυνδέσεις του κικράδιου συστήματος

Νευρωνικές διασυνδέσεις

Η ισχυρή ανθεκτικότητα της ενδογενούς ρυθμικής δραστηριότητας του SCN διατηρείται μέσα από τη

στενή σύνδεση των νευρώνων του SCN μεταξύ τους, η οποία επιτρέπει την άμεση μετάδοση δυναμικού ενέργειας και τον συγχρονισμό τους στο ίσως πιο δυνατό βιοσήμα του οργανισμού μας. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι νευρώνων στον SCN, όπως νευρώνες εμπειρόχοντες αργινίνη-βαζοπρεσίνη (arginine-vasopressin, AVP), αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide, VIP), γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), γλουταμινικό, γαστρινοεκκριτικό πεπτίδιο και σωματοστατίνη. Αυτή η πληθώρα νευροπεπτιδίων στον SCN εξασφαλίζει μια αντίστοιχη ποικιλία σηματοδότησης σε λειτουργικούς στόχους.<sup>21</sup> Οι κυριότεροι στόχοι του SCN περιλαμβάνουν: (1) υποθαλαμικά κέντρα σχετιζόμενα

με την εγρήγορση, τη θερμορύθμιση και τον ύπνο, όπως η υποπαρακοιλιακή περιοχή (subparaventricular nucleus, subPVN) και ο έσω ραχιαίος πυρήνας του υποθαλάμου (dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH),<sup>22</sup> (2) προ-αυτόνομοι υποθαλαμικοί νευρώνες (pre-autonomic hypothalamic neurons, PAHN), οι οποίοι επηρεάζουν συμπαθητικά και πνευμονογαστρικά κέντρα στο στέλεχος και στον νωτιαίο μυελό, ασκώντας κιρκάδιο έλεγχο σε ολόκληρο το σώμα μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ),<sup>23</sup> (3) νευροενδοκρινικά υποθαλαμικά κέντρα, υπεύθυνα για έκκριση ορμονών, όπως ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (paraventricular nucleus, PVN). Ο PVN είναι ένα σημαντικό πολυδύναμο κέντρο ενεργειακής ομοιοστασίας και κέντρο κατανομής της κιρκάδιας ρυθμικότητας σε ολόκληρο τον οργανισμό,<sup>5</sup> καθώς προβάλλει μικροκυτταρικούς (parvocellular) νευρώνες στη μέση προεξοχή της υπόφυσης για τον έλεγχο της έκκρισης ορμονών όπως η αδρενοκορτικοτρόπος (ACTH) και η θυροειδοτρόπος ορμόνη (TSH) στην πρόσθια υπόφυση (άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ΥΥΕ; άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυροειδούς) και ακόμη συμμετέχει στη νεύρωση του συμπαθητικού σκέλους του ΑΝΣ.<sup>24</sup>

### Ενδοκρινικές διασυνδέσεις

Εκτός από τις νευρωνικές διασυνδέσεις, το κεντρικό ΚΣ ασκεί τη συγχρονιστική του δράση χρησιμοποιώντας χυμικά (δηλ. ενδοκρινικά/παρακρινικά) ερεθίσματα. Η θεμελιώδης χυμική ουσία συγχρονισμού του κεντρικού ΚΣ είναι η επιφυσιακή ορμόνη μελατονίνη (MLT), της οποίας η έκκριση ελέγχεται από τον SCN και τις συμπαθητικές ίνες προερχόμενες από τα SCG.<sup>25,26</sup> Αντιστρόφως, η MLT είναι και άμεσος ρυθμιστής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του SCN,<sup>27</sup> καθώς στον SCN ανευρίσκεται μεγάλος αριθμός μελατονεργικών υποδοχέων (MT),<sup>28</sup> ενώ η MLT αλληλοεπιδρά και με ωρολογιακά γονίδια στα TTFL του SCN, επηρεάζοντας έτσι τους κιρκάδιους ρυθμούς σε σχέση με τις αλλαγές της φωτοπεριόδου.<sup>29</sup> Η MLT ασκεί τη ρυθμιστική της δράση σε κεντρικά και περιφερικά ρολόγια και στις συνδεδεμένες με αυτά μοριακές οδούς κυρίως μέσω των συνδεδεμένων με πρωτεΐνη G υποδοχέων MT1 και MT2<sup>27</sup> και μέσω οδών του GABA.<sup>30</sup> Οι MT είναι ευρέως διασκορπισμένοι στον οργανισμό και είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, του καρδιαγγειακού, του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος, την καρκινογένεση και τη γήρανση. Επιπλέον, η MLT αλληλεπιδρά με κυτταροπλασματικούς παράγοντες και πυρηνικούς υποδοχείς, ενώ πολλές άλλες λειτουργίες της είναι ανεξάρτητες από υποδοχείς (π.χ. δέσμευση ελευ-

θέρων ριζών).<sup>26</sup> Η έκκριση της MLT παρουσιάζει σχεδόν αντίστροφο νυκτερινό προφίλ από της κορτιζόλης, με τα επίπεδα της MLT να κορυφώνονται τη νύχτα (μέγιστες τιμές στο πλάσμα μεταξύ 02:00 και 04:00 π.μ.), με ταυτόχρονη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος, της εγρήγορσης και των σωματικών επιδόσεων.<sup>25</sup> Η απότομη άνοδος της MLT στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασκεί προστατευτική δράση και είναι υπεύθυνη για τη νυκτερινή ιστική αποκατάσταση μετά από την επιβλαβή δράση των ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της ημέρας.<sup>31</sup> Αυτές οι πολυποικίλες ρυθμιστικές χρονοβιολογικές της ιδιότητες, έχουν οδηγήσει στην αναγνώριση της MLT ως έναν από τους πιο πλειοτρόπους βιολογικούς σηματοδότες στα φωτοπεριοδικά είδη.<sup>26,32</sup>

### Ύπνος και κιρκάδιο σύστημα

Η ομοιοστάση του ύπνου έχει συνεργική και αμφίδρομη σχέση με το κεντρικό ΚΣ, αλλά μπορεί να λειτουργήσει και αυτόνομα για να επαναφέρει την αποκατάσταση και τη βελτιστοποίηση της εσωτερικής χρονικής τάξης.<sup>33</sup> Η τάση για ύπνο και ο χρονισμός των σταδίων του ύπνου, λειτουργίες ρυθμιζόμενες από τη subPVN και τον DMH, ελέγχονται στενά από το ΚΣ και σχετίζονται αμφίδρομα με τη φάση έκφρασης ωρολογιακών γονιδίων στον SCN (π.χ. CLOCK),<sup>34</sup> ενώ επηρεάζονται έντονα και από τα επίπεδα της MLT.<sup>27,35</sup>

### Κιρκάδια νευροενδοκρινική δραστηριότητα και απαντητικότητα

Το ΚΣ έχει έντονη επίδραση στην ημερήσια δραστηριότητα και απαντητικότητα των κύριων σηματοδοτικών σκελών του ανθρωπίνου συστήματος στρες (ΣΣ),<sup>24,36-39</sup> δηλαδή στο ΑΝΣ και τον άξονα ΥΥΕ, προετοιμάζοντας τον οργανισμό για τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες που σχετίζονται με συνήθεις εξωτερικούς και εσωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες της πρωινής φάσης εγρήγορσης.<sup>17,40</sup>

### Περιφερική κιρκάδια νευροενδοκρινική δραστηριότητα

Κύριοι βιοδείκτες του ΑΝΣ όπως η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (δείκτης λειτουργίας πνευμονογαστρικού), τα επίπεδα επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης (δείκτες λειτουργίας συμπαθητικού), η αρτηριακή πίεση, τα αντανακλαστικά των τασεοϋποδοχέων, κ.ά. παρουσιάζουν έντονη κιρκάδια μεταβλητότητα με ζενίθ της συμπαθητικής και ναδίρ της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας στις πρωινές ώρες.<sup>41,42</sup> Παρομοίως, ο άξονας ΥΥΕ παρουσιάζει μία εξαιρετικά ευδιάκριτη κιρκάδια λειτουργία σε φυσιολογικές συνθήκες με την



έντονη ημερήσια κυκλική αυξομείωση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών (GCs, π.χ. στον άνθρωπο η κορτιζόλη) στην κυκλοφορία, τα οποία παρουσιάζουν οξεία άνοδο στο μέσο της βιολογικής νύχτας και κορύφωση νωρίς το πρωί, φτάνοντας το ναδίρ πριν την έναρξη της συνηθισμένης ανενεργού φάσης του οργανισμού.<sup>36,39,43</sup> Οι κιρκάδιες ιδιότητες του άξονα ΥΓΕ είναι μάλιστα τόσο ιδιαίτερες που τα γλυκοκορτικοειδή (GCs), μαζί με τη μελατονίνη, έχουν εδραιωθεί σαν δείκτες της λειτουργίας του ΚΣ, ενώ μπορούν να προσφέρουν κιρκάδια ανατροφοδότηση σε πολλαπλά επίπεδα και να επηρεάσουν από μόνα τους τον κιρκάδιο ρυθμό.<sup>24,36–39,43,44</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η γωνία φάσης ανάμεσα στην έναρξη έκκρισης μελατονίνης και κορτιζόλης θεωρείται ένας σημαντικός κιρκάδιος βιοδείκτης.<sup>45</sup>

Η ενορχήστρωση της κιρκάδιας δραστηριότητας του άξονα ΥΓΕ και του ΑΝΣ ρυθμίζεται μέσα από 4 βασικές νευροορμονικές και μοριακές οδούς, που σχετίζονται με τις βιοχημικές οδούς παραγωγής, έκκρισης και σηματοδότησης των GCs: (1) άμεσες νευρικές προβολές του SCN στο επίπεδο του υποθαλάμου (subPVN, DMH, PVN) και κεντρική κιρκάδια ρύθμιση της έκκρισης κορτικοεκλυτίνης (CRH) και AVP,<sup>21,37,46</sup> (2) άμεσες νευρικές προβολές του SCN προς τα επινεφρίδια μέσω του ΑΝΣ και κεντρική κιρκάδια ρύθμιση της ημερήσιας ευαισθησίας του επινεφριδιακού φλοιού στην ACTH και της έκκρισης GCs σε συνθήκες φωτός,<sup>44</sup> (3) ενδογενείς περιφερικοί κιρκάδιοι ρυθμοί των τοπικών επινεφριδικών μοριακών ρολογιών<sup>44,47,48</sup> και περιφερική κιρκάδια ρύθμιση της παραγωγής και έκκρισης GCs, όπως και της μεταγραφικής δραστηριότητας των υποδοχέων τους (GR)<sup>49</sup> και (4) μελατονεργική ρύθμιση της επινεφριδικής παραγωγής και έκκρισης GCs, όπως και του ρυθμού ακετυλίωσης του GR και της μεταγραφικής τους δραστηριότητας μέσω υποδοχέων MT1 (άμεση καταστολή της παραγωγής κορτιζόλης).<sup>48</sup>

### Κιρκάδια νευροενδοκρινική ευαισθησία και απαντητικότητα στο στρες

Εκτός από τις φυσιολογικές αυξομειώσεις στην κιρκάδια δραστηριότητα του ΑΝΣ και του άξονα ΥΓΕ, και η συνολική απαντητικότητα του ΣΣ σε στρεσογόνα ερεθίσματα παρουσιάζει επίσης ημερήσιες μεταβολές στην ευαισθησία του σε κεντρικό και περιφερικό επίπεδο,<sup>46</sup> η οποία διαφέρει ανάλογα με το είδος του στρες (εικόνα 4). Είναι αξιοσημείωτο ότι το οξύ ψυχολογικό στρες, το οποίο επιδρά σε ανώτερες εγκεφαλικές δομές και το μεταιχμιακό σύστημα, όπως και το οξύ σωματικό στρες εξωτερικής προέλευσης, ασκούν τη μέγιστη επιρροή τους κατά την ανενεργό φάση (νύκτα),<sup>37, 50</sup> ε-

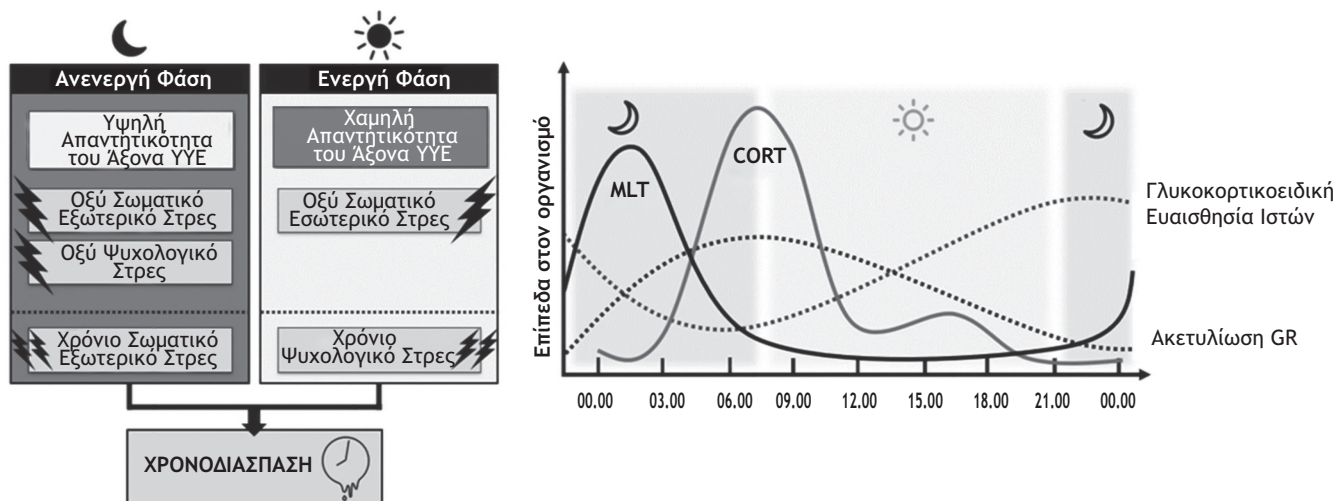
νώ το οξύ σωματικό στρες από εσωτερικές λειτουργίες (π.χ. οξειδωτικό στρες, υπογλυκαιμία, αιμορραγία) που κατευθύνεται στον PVN και στο στέλεχος προκαλεί μέγιστη απόκριση κατά την αρχή της ενεργού φάσης (ημέρα).<sup>51</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τα πειραματικά ευρήματα σε ζώα υποδεικνύουν ότι η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε χρόνιο εξωτερικό στρες έχει καταστροφικότερα αποτελέσματα όταν συμβαίνει στην ανενεργό φάση,<sup>52–54</sup> ενώ το χρόνιο ψυχοκοινωνικό στρες (π.χ. μοντέλο κοινωνικής ήττας) έχει, αντιστρόφως, χειρότερα αποτελέσματα κατά την ενεργό φάση.<sup>53,55</sup> Αυτά τα αποτελέσματα συνολικά παραπέμπουν στο ότι το αποτέλεσμα ενός στρεσογόνου παράγοντα δεν εξαρτάται μόνο από την κιρκάδια φάση κατά την έκθεση, αλλά και από την αλληλεπίδραση της κιρκάδιας φάσης με τον τύπο του στρεσογόνου παράγοντα και από τη χρονιότητά του.<sup>56,57</sup>

### Κιρκάδια αποδιοργάνωση και χρονοδιάσπαση

Το ανθρώπινο ΚΣ καθιστά δυνατή την πολυεπίπεδη ημερονύκτια οργάνωση και το χρονικό συντονισμό πολλών βασικών φυσιολογικών λειτουργιών.<sup>7</sup> Η αποδιοργάνωση του ανθρώπινου κιρκάδιου ρυθμού σχετίζεται με την κρίσιμη απώλεια αυτής της βιολογικής χρονικής τάξης σε πολλαπλά επίπεδα οργάνωσης και ονομάζεται χρονοδιάσπαση (chronodisruption).<sup>58,59</sup> Ο βασικός μοριακός μηχανισμός της χρονοδιάσπασης σχετίζεται με την απόζευξη της δραστηριότητας του άξονα ΥΓΕ και της γλυκοκορτικοειδικής ευαισθησίας των περιφερικών ιστών.<sup>39,60</sup> Η χρονοδιάσπαση μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις θεμελιώδεις ιδιότητες των εγκεφαλικών συστημάτων που ρυθμίζουν νευροενδοκρινικές, ανοσιακές και αυτόνομες λειτουργίες και να οδηγήσει σε κατάρρευση κατάλληλων βιοσυμπεριφορικών προσαρμογών σε προκλήσεις, αυξημένη ευαισθησία σε στρες και ιδιαίτερη ευαλωτότητα σε διαταραχές σχετιζόμενες με στρες,<sup>61,62</sup> και εν τέλει αυξημένο αλλοστατικό φορτίο με βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες παθοφυσιολογικές και επιγενετικές επιπτώσεις στον οργανισμό.<sup>6,59,63–67</sup>

### Ύπνος και χρονοδιάσπαση

Στον άνθρωπο, η χρονοδιάσπαση και η κιρκάδια αποδιοργάνωση σχετίζεται στενά με διαταραχές στη διάρκεια, οργάνωση και κιρκάδια φάση του ύπνου (διαταραχές ύπνου, ΔΥ) και αντιστρόφως.<sup>33,6,68–70</sup> Ακόμη και η έκφραση των ωρολογιακών γονιδίων και των πολυμορφισμών τους συχνά εκδηλώνονται συμπεριφορικά ως ΔΥ,<sup>71</sup> ενώ αντιστρόφως οι ΔΥ μπορούν να



**Εικόνα 4.** Κιρκάδια χαρακτηριστικά της γλυκοκορτικοειδικής ευαισθησίας σε στρες ανάλογα με την κιρκάδια φάση.

τροποποιήσουν την έκφραση των γονιδίων αυτών.<sup>72</sup> Οι ΔΥ σχετίζονται με αλλαγές στη φυσιολογική κυκλική διακύμανση της κιρκάδιας γονιδιακής έκφρασης στον άνθρωπο.<sup>73</sup> Επιπλέον, οι ΔΥ οδηγούν και σε χρονική αποδιοργάνωση του άξονα ΥΓΕ, με επιπέδωση της ημερήσιας καμπύλης κορτιζόλης και μεταβολές της ενδοκρινικής απόκρισης σε στρες (π.χ. εξασθένηση της υποφυσιακής απόκρισης, αυξημένη φλοιοεπινεφριδική ευαισθησία).<sup>61,74,75</sup> Οι ΔΥ προκαλούν επίσης και μεταβολές στο ΑΝΣ με αυξημένη συμπαθητικο-επινεφριδική δραστηριότητα και μειωμένη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού αλλά και κυρίως άμβλυνση των κιρκάδιων μεταβολών στην ημερήσια δραστηριότητα και ανταποκρισιμότητα του ΑΝΣ σε συνθήκες στρες.<sup>61,76,77</sup> Αντίστοιχα, η χρονοδιάσπαση στον άνθρωπο σχετίζεται και με αυξημένο καρδιαγγειακό ρίσκο, μεταβολικές διαταραχές, χρόνια φλεγμονή, ανοσιακή δυσλειτουργία, ψυχιατρικές διαταραχές, ακόμη και αυξημένο καρκινικό ρίσκο.<sup>78-81</sup> Ενδιαφέρον προκαλεί ότι συγκεκριμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί ωρολογιακών γονιδίων έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία σε χρονοδιάσπαση και με κάποιες από τις παραπάνω νοσολογικές συνέπειες.<sup>82-84</sup>

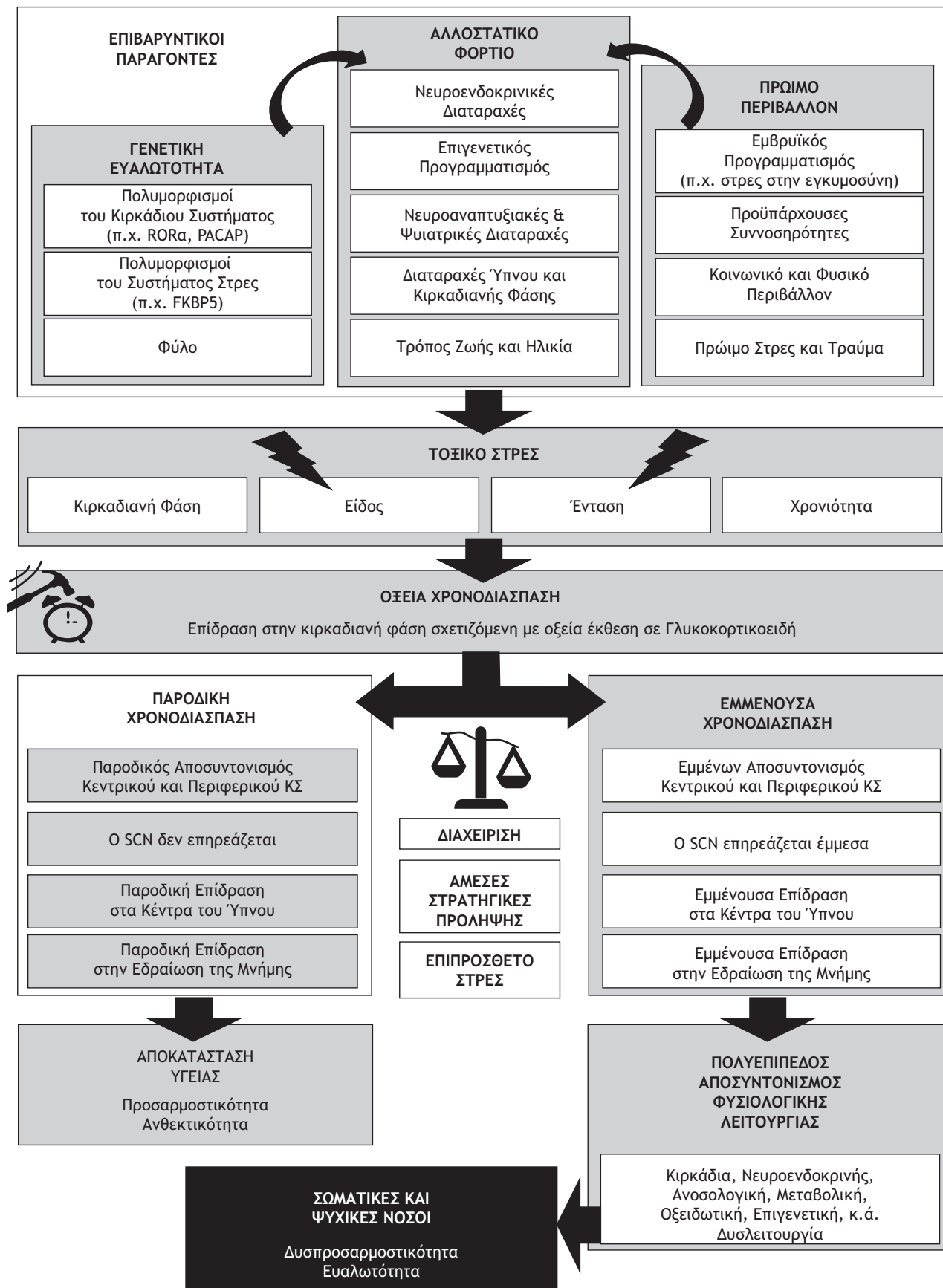
### Στρες και χρονοδιάσπαση

Εκτός από άλλα κρίσιμα κιρκάδια ερεθίσματα, τα οποία μπορούν να αποδιοργανώσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς (π.χ. ΔΥ, διατροφή, φως), μία σημαντική έκθεση σε στρες μπορεί επίσης να οδηγήσει σε οξεία/αναστρέψιμη ή και χρόνια χρονοδιάσπαση (εικόνα 5).<sup>6,85-87</sup> Φυσιολογικά, μετά από έκθεση σε μέτριας έντασης ή χρονικά περιορισμένα στρεσογόνα ερεθίσματα, το σύ-

στημα στρες του ανθρώπου (ΣΣ) μπορεί παροδικά να απορρυθμίσει το ΚΣ, αποσυνδέοντας τον περιφερικό κιρκάδιο ρυθμό από τον κεντρικό μέσω του ΑΝΣ και της ενεργοποίησης των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (GR) μέσω της κορτιζόλης, προκαλώντας μετατόπιση της φάσης μεταγραφής των ωρολογιακών γονιδίων στην περιφέρεια.<sup>88,89</sup> Οι GR ρυθμίζουν τη μεταγραφική δραστηριότητα ωρολογιακών γονιδίων (π.χ. PER1/2) και γονιδίων που εκφράζουν άλλους πρωτεϊνικούς μεταγραφικούς παράγοντες που συμμετέχουν σε δευτερεύοντες TTFL (όπως τα γονίδια Rev-ERBa, RORa).<sup>90-92</sup> Ο SCN, καθώς δεν εκφράζει υποδοχείς GR στη μεμβράνη των κυττάρων του,<sup>89</sup> υφίσταται έτσι μόνο μία έμμεση επιρροή και μπορεί έτσι να διατηρήσει τον βασικό ρυθμό του και να τον επαναφέρει στην περιφέρεια μετά την πάροδο της αντίδρασης στρες του οργανισμού.<sup>54,88,93</sup>

Μετά όμως από έκθεση σε εξαιρετικά έντονο (π.χ. τραυματικό), χρονίως επαναλαμβανόμενο ή παρατεταμένο σωματικό, ψυχικό, μεταβολικό ή φλεγμονώδες στρες, η σταθερότητα του ωρολογιακού μηχανισμού του SCN φαίνεται να χάνεται σταδιακά.<sup>56</sup> Έρευνες σε ζώα επιβεβαιώνουν ότι ακόμη και το χρόνιο ήπιο στρες αποδιοργανώνει όχι μόνο τη ρυθμική γονιδιακή έκφραση ωρολογιακών γονιδίων σε ποικίλους περιφερικούς ιστούς,<sup>94,95</sup> αλλά και στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων θεμελιωδών δομών όπως του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής, του προμετωπιαίου φλοιού (άμεσα μέσω GR),<sup>93,96,97</sup> αλλά και του SCN (έμμεσα).<sup>54,88,98</sup> Χρόνια έκθεση σε στρες μπορεί επίσης να επιδράσει στις κιρκάδιες ιδιότητες του άξονα ΥΓΕ, της έκκρισης MLT και κορτιζόλης και της θερμορύθμισης. Επιπλέον, αρκετές μελέτες σε ζώα αλλά και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι οξύ αλλά





**Εικόνα 5.** Μοντέλο σύνοψης εμπλεκόμενων μηχανισμών στη χρονοδιάσπαση οφειλόμενη στο στρες.

και χρόνια στρες μπορούν να επηρεάσουν μείζονα κέντρα ύπνου στο ΚΝΣ και έτσι να επιδράσουν στη φυσιολογία του ύπνου, οδηγώντας τόσο σε άμεσες όσο και μακροπρόθεσμες ΔΥ.<sup>96,99,100</sup>

Οι επιπτώσεις αυτές υποστηρίζουν τον ρόλο της χρονοδιάσπασης στην εμφάνιση βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών του τοξικού στρες στον οργανισμό και οδηγούν στην υπόθεση ότι η χρονοδιάσπαση μπορεί να αποτελεί ένα πιθανό υποκείμενο συνδεδεμένο νευροβιολογικό κρίκο μεταξύ έκθεσης σε στρες και μετέπειτα παθοφυσιολογίας.<sup>59,61,62,64-67</sup> Για παράδειγμα, πολλές μελέτες στον άνθρωπο καταλήγουν στο επαναλαμβανόμενο εύρημα ότι η έκθεση σε τραυματικό στρες κατά τα πρώτα στάδια της ζωής σχετίζεται με ΔΥ χρόνια αργότερα, κατά την ενήλικη ζωή. Τέτοιου τύπου κερκάρδια αποδιοργάνωση μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια διαταραχή της νευροενδοκρινικής, ανοσιακής, μεταβολικής και αυτόνομης νευρικής ομοιοστατικής ισορροπίας, με την οποία συνδέεται το μεγάλο ποσοστό συννοσηρότητας των διαταραχών σχετιζόμενων με το στρες.

## Συμπεράσματα

Η περιοδική κίνηση του πλανήτη μας έχει συμβάλλει στην εξέλιξη του ΚΣ, ενός θεμελιώδους εσωτερικού μηχανισμού τήρησης του χρόνου, ο οποίος δημιουργεί και διατηρεί τη μοριακή και συστημική ρυθμικότητα μέσα από τη χρονική οργάνωση των φυσιολογικών διεργασιών σε πολλαπλά δομικά επίπεδα του οργανισμού. Η ενδογενής ρυθμικότητα αυτού του συστήματος βασί-

ζεται σε ένα σύνολο ωρολογιακών γονιδίων, τα οποία εμπλέκονται σε έναν αυτορυθμιστικό TTFL. Το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής 2017 στους J.C. Hall, M. Rosbash και M.W. Young για τις ανακαλύψεις των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τον κερκάρδιο ρυθμό είναι μια ακόμη απόδειξη της θεμελιώδους σημασίας του ΚΣ και της μοριακής πολυπλοκότητας στη ρύθμιση της συμπεριφοράς.

Παρόλ' αυτά, κατά τις τελευταίες επτά δεκαετίες (δηλ. από την έναρξη της μαζικής ηλεκτροδότησης και μετά), η σύγχρονη κοινωνία υιοθετεί όλο και περισσότερο έναν νέο, 24ωρο τρόπο ζωής, ο οποίος επιτείνει τη χρονική αποδιοργάνωση ανάμεσα στον βιολογικό και το γεωφυσικό κερκάρδιο ρυθμό. Ο εσωτερικός αποσυγχρονισμός μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη μεγαλύτερης ευαλωτότητας σε βιολογικές διαταραχές και σε αυξημένη συνολική νοσηρότητα και θνητότητα. Η κατανόηση της χρονικής σχέσης ανάμεσα στο στρεσογόνο ερέθισμα και στη φυσιολογική απόκριση του οργανισμού, καθώς και των ευπαθών σε χρονοδιάσπαση παθοφυσιολογικών μηχανισμών και του ρόλου τους σε ένα χρόνια αποδιοργανωμένο κεντρικό και περιφερικό ΚΣ είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση της μοριακής φυσιολογίας και της παθογένεσης των νοσημάτων. Αυτό θα μπορούσε να προσφέρει νέα οπτική στους μηχανισμούς πολλών διαταραχών και νοσολογικών οντοτήτων και να προωθήσει παράλληλα πλείστες ψυχοχρονολογικές θεραπευτικές δυνατότητες όπως και την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών σε πληθυσμούς υψηλού ρίσκου.

## Βιβλιογραφία

- Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature* 2002, 417:329–335, doi: 10.1038/417329a
- Paranjpe DA, Sharma VK. Evolution of temporal order in living organisms. *J Circadian Rhythms* 2005, 3:7, doi: 10.1186/1740-3391-3-7
- Weinert D. Ontogenetic development of the mammalian circadian system. *Chronobiol Int* 2005, 22:179–205, doi: 10.1081/cbi-200053473
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci* 2018, 19:453–469, doi: 10.1038/s41583-018-0026-z
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 2010, 72:517–549, doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821
- Agorastos A, Nicolaidis NC, Bozikas VP, Chrousos GP, Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Front Psychiatry* 2019, 10:1003, doi: 10.3389/fpsy.2019.01003
- Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol* 2013, 23:747–751, doi: 10.1016/j.conb.2013.04.004
- Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010, 330:1349–1354, doi: 10.1126/science.1195027
- Roenneberg T, Meroz M. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol* 2003, 13:R198–207, doi: 10.1016/S0960-9822(03)00124-6
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002, 295:1070–1073, doi: 10.1126/science.1067262
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002, 295:1065–1070, doi: 10.1126/science.1069609
- Panda S, Nayak SK, Campo B, Walker JR, Hogenesch JB, Jegla T. Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science* 2005, 307:600–604, doi: 10.1126/science.1105121
- Schibler U, Gotic I, Saini C, Gos P, Curie T, Emmenegger Y, et al. Clock-Talk: Interactions between Central and Peripheral Circadian Oscillators in Mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2015, 80:223–232, doi: 10.1101/sqb.2015.80.027490

14. Stratmann M, Schibler U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. *J Biol Rhythms* 2006, 21:494–506, doi: 10.1177/0748730406293889
15. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971, 68:2112–2116, doi: 10.1073/pnas.68.9.2112
16. Zhang EE, Kay SA. Clocks not winding down: unravelling circadian networks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010, 11:764–776, doi: 10.1038/nrm2995
17. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008, 9:764–775, doi: 10.1038/nrg2430
18. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002, 418:935–941, doi: 10.1038/nature00965
19. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 2001, 107:855–867, doi: 10.1016/S0092-8674(01)00610-9
20. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003, 18:80–90, doi: 10.1177/0748730402239679
21. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001, 2:521–526, doi: 10.1038/35081582
22. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 2001, 4:732–738, doi: 10.1038/89522
23. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 2003, 177:17–26, doi: 10.1677/joe.0.1770017
24. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol* 2014, 52:R1–16, doi: 10.1530/JME-13-0118
25. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006, 23:21–37, doi: 10.1080/07420520500464361
26. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin - a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011, 93:350–384, doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004
27. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Traht I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci* 2009, 119:821–846, doi: 10.1080/00207450802328607
28. Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 1988, 242:78–81, doi: 10.1126/science.2845576
29. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res* 2015, 58:1–11, doi: 10.1111/jpi.12189
30. Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev* 1996, 20:403–412, doi: 10.1016/0149-7634(95)00052-6
31. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Cruz MH. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow-Robin perivascular spaces. *Brain Struct Funct* 2014, 219:1873–1887, doi: 10.1007/s00429-014-0719-7
32. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006, 273:2813–2838, doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
33. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 2007, 64:1174–1186, doi: 10.1007/s00018-007-6529-9
34. Lee ML, Swanson BE, de la Iglesia HO. Circadian timing of REM sleep is coupled to an oscillator within the dorsomedial suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol* 2009, 19:848–852, doi: 10.1016/j.cub.2009.03.051
35. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2007, 8(Suppl 3):34–42, doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007
36. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009, 200:3–22, doi: 10.1677/JOE-08-0415
37. Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Enderit E, Buijs M, Fliers E. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 349:20–29, doi: 10.1016/j.mce.2011.06.042
38. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci* 2014, 1318:71–80, doi: 10.1111/nyas.12464
39. Nader N, Chrousos GP, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 2010, 21:277–286, doi: 10.1016/j.tem.2009.12.011
40. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10:466–475, doi: 10.1038/nrendo.2014.78
41. Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SM Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J et al. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res* 2007, 16:148–155, doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00581.x
42. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev* 2012, 16:151–166, doi: 10.1016/j.smrv.2011.04.003
43. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res* 2010, 181:111–126, doi: 10.1016/S0079-6123(08)81007-2
44. Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006, 4:163–173, doi: 10.1016/j.cmet.2006.07.002
45. Buckley TM, Schatzberg AF. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression - a potential biomarker? *J Psychiatr Res* 2010, 44:69–74, doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.012
46. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE, Scheer FAJL, Perreau-Lenz S, Ruiters M, et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms* 2006, 21:458–469, doi: 10.1177/0748730406293854
47. Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms* 2006, 21:350–361, doi: 10.1177/0748730406293053
48. Torres-Farfan C, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, Valenzuela GJ, Seron-Ferre M. A circadian clock entrained by melatonin is ticking in the rat fetal adrenal. *Endocrinology* 2011, 152:1891–1900, doi: 10.1210/en.2010-1260
49. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol* 2007, 19:127–137, doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01510.x
50. Bernatova I, Key MP, Lucot JB, Morris M. Circadian differences in stress-induced pressor reactivity in mice. *Hypertension* 2002, 40:768–773, doi: 10.1161/01.hyp.0000036405.27562.02



51. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005, 34:271–292, vii, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.003
52. Aslani S, Harb MR, Costa PS, Almeida OFX, Sousa N, Palha JA. Day and night: diurnal phase influences the response to chronic mild stress. *Front Behav Neurosci* 2014, 8:82, doi: 10.3389/fnbeh.2014.00082
53. Bartlang MS, Oster H, Helfrich-Forster C. Repeated psychosocial stress at night affects the circadian activity rhythm of male mice. *J Biol Rhythms* 2015, 30:228–241, doi: 10.1177/0748730415576192
54. Bartlang MS, Savelyev SA, Johansson AS, Reber SO, Helfrich-Förster C, Lundkvist GBS. Repeated psychosocial stress at night, but not day, affects the central molecular clock. *Chronobiol Int* 2014, 31:996–1007, doi: 10.3109/07420528.2014.940085
55. Koch CE, Bartlang MS, Kiehn JT, Lucke L, Naujokat N, Helfrich-Förster C, et al. Time-of-day-dependent adaptation of the HPA axis to predictable social defeat stress. *J Endocrinol* 2016, 231:209–221, doi: 10.1530/JOE-16-0163
56. Helfrich-Forster C. Interactions between psychosocial stress and the circadian endogenous clock. *Psych J* 2017, 6:277–289, doi: 10.1002/pchj.202
57. Kalsbeek A, Ruiters M, La Fleur SE, Van Heijningen C, Buijs RM. The diurnal modulation of hormonal responses in the rat varies with different stimuli. *J Neuroendocrinol* 2003, 15:1144–1155, doi: 10.1111/j.1365-2826.2003.01112.x
58. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009, 46:245–247, doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00665.x
59. Zelinski EL, Deibel SH, McDonald RJ. The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body. *Neurosci Biobehav Rev* 2014, 24:80–101, doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.007
60. Charmandari E, Chrousos GP, Lambrou GI, Pavlaki A, Koide H, Ng SSM, et al. Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. *PLoS One* 2011, 6:e25612, doi: 10.1371/journal.pone.0025612
61. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev* 2008, 12:197–210, doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.007
62. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecul Cellul Endocrinol* 2012, 349:91–104, doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003
63. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int* 2016, 33:1101–1119, doi: 10.1080/07420528.2016.1184678
64. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep Med Clin* 2015, 10:1–10, doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.007
65. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:1657–1662, doi: 10.1073/pnas.1018375108
66. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:4453–4458, doi: 10.1073/pnas.0808180106
67. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: Linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience* 2014, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.043
68. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(Suppl 9):3–9; quiz 42–43, PMID: 16336035.
69. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016, 354:1004–1008, doi: 10.1126/science.aah4968
70. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005, 437:1257–1263, doi: 10.1038/nature04284
71. Laposky A, Easton A, Dugovic C, Walisser J, Bradfield C, Turek F. Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep* 2005, 28:395–409, doi: 10.1093/sleep/28.4.395
72. Mongrain V, La Spada F, Curie T, Franken P. Sleep loss reduces the DNA-binding of BMAL1, CLOCK, and NPAS2 to specific clock genes in the mouse cerebral cortex. *PLoS One* 2011, 6:e26622, doi: 10.1371/journal.pone.0026622
73. Ackermann K, Plomp R, Lao O, Middleton B, Revell VL, Skene J, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol Int* 2013, 30:901–909, doi: 10.3109/07420528.2013.784773
74. Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29:1184–1191, doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.01.010
75. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:3787–3794, doi: 10.1210/jcem.86.8.7778
76. Ruge M, Scheer FA. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord* 2009, 10:245–260, doi: 10.1007/s11154-009-9122-8
77. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med* 2007, 8:668–680, doi: 10.1016/j.sleep.2006.11.011
78. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006, 164:128–135, doi: 10.1093/aje/kwj185
79. Sookoian S, Gemma C, Fernandez Gianotti T, Burgueno A, Alvarez A, Gonzalez CD, et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med* 2007, 261:285–292, doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01766.x
80. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of adian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011, 68:154–162, doi: 10.1136/oem.2009.053512
81. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med* 2012, 18:1249–1260, doi: 10.2119/molmed.2012.00077
82. Maire M, Reichert CF, Gabel V, Viola AU, Strobel W, Krebs J, et al. Sleep ability mediates individual differences in the vulnerability to sleep loss: evidence from a PER3 polymorphism. *Cortex* 2014, 52:47–59, doi: 10.1016/j.cortex.2013.11.008
83. Chellappa SL, Viola AU, Schmidt C, Bachmann V, Gabel V, Maire M, et al. Light modulation of human sleep depends on a polymorphism in

- the clock gene *Period3*. *Behav Brain Res* 2014, 271:23–29, doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.050
84. Liberman AR, Halitjaha L, Ay A, Ingram KK. Modeling Strengthens Molecular Link between Circadian Polymorphisms and Major Mood Disorders. *J Biol Rhythms* 2018, 33:318–336, doi: 10.1177/0748730418764540
85. Agorastos A, Kellner M, Baker DG, Otte C. When time stands still. An integrative review on the role of chronodisruption in PTSD. *Curr Opin Psychiatry* 2014, 27:385–392, doi: 10.1097/YCO.0000000000000079
86. Agorastos A, Olf M. Traumatic stress and the circadian system: neurobiology, timing and treatment of posttraumatic chronodisruption. *Eur J Psychotraumatol* 2020, 11:1833644, doi: 10.1080/20008198.2020.1833644
87. Agorastos A, Olf M. Sleep, circadian system and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol* 2021, 12:1956746, doi: 10.1080/20008198.2021.1956746
88. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* 2017, 67:1–10, doi: 10.1007/s12576-016-0450-7
89. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000, 289:2344–2347, doi: 10.1126/science.289.5488.2344
90. So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:17582–17587, doi: 10.1073/pnas.0909733106
91. Cheon S, Park N, Cho S, Kim K. Glucocorticoid-mediated *Period2* induction delays the phase of circadian rhythm. *Nucleic Acids Res* 2013, 41:6161–6174, doi: 10.1093/nar/gkt307
92. Torra IP, Tsibulsky V, Delaunay F, Saladin R, Laudet V, Fruchart JC, et al. Circadian and glucocorticoid regulation of *Rev-erbalpha* expression in liver. *Endocrinology* 2000, 141:3799–3806, doi: 10.1210/endo.141.10.7708
93. Tahara Y, Shiraishi T, Kikuchi Y, Haraguchi A, Kuriki D, Sasaki H et al. Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. *Sci Rep* 2015, 5:11417, doi: 10.1038/srep11417
94. Razzoli M, Karsten C, Yoder JM, Bartolomucci A, Engeland WC. Chronic subordination stress phase advances adrenal and anterior pituitary clock gene rhythms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014, 307:R198–205, doi: 10.1152/ajpregu.00101.2014
95. Takahashi K, Yamada T, Tsukita S, Kaneko K, Shirai Y, Munakata Y, et al. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013, 304:E301–309, doi: 10.1152/ajpendo.00388.2012
96. Koresh O, Kozlovsky N, Kaplan Z, Zohar J, Matar MA, Cohen H. The long-term abnormalities in circadian expression of *Period 1* and *Period 2* genes in response to stress is normalized by agomelatine administered immediately after exposure. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012, 22:205–221, doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.012
97. Weber GF, Johnson BN, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Effects of Stress and MDMA on Hippocampal Gene Expression. *Biomed Res Int* 2014, 2014:141396, doi: 10.1155/2014/141396
98. Jiang WG, Li SX, Zhou SJ, Sun Y, Shi J, Lu L. Chronic unpredictable stress induces a reversible change of *PER2* rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2011, 1399:25–32, doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.001
99. Lavie P. Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *N Engl J Med* 2001, 345:1825–1832, doi: 10.1056/NEJMr012893
100. Philbert J, Pichat P, Beeske S, Decobert M, Belzung C, Griebel G. Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav Brain Res* 2011, 221:149–154, doi: 10.1016/j.bbr.2011.02.039

## Review

# The human circadian system: physiology, pathophysiology and interactions with sleep and stress reactivity

Agorastos Agorastos,<sup>1</sup> Miltiadis Vasiliadis,<sup>1</sup> George P. Chrousos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Psychiatry, Division of Neurosciences, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki,

<sup>2</sup>University Research Institute of Maternal and Child Health and Precision Medicine and UNESCO Chair on Adolescent Health Care, National and Kapodestrian University of Athens, Athens, Greece

**ARTICLE HISTORY:** Received 22 March 2023/Revised 21 June 2023/Published Online 17 July 2023

## ABSTRACT

The dramatic fluctuations in the energy demands of living organisms by the rhythmic succession of night and day on our planet has prompted a geophysical evolutionary need for a biological temporal organization necessary for maintenance of homeostasis and adaptation to environmental changes across phylogeny. The intrinsic circadian system (CS) represents a highly conserved and complex internal biological “clock”, adjusted to the 24-hour rotation of the earth about itself. This system creates and maintains cellular and organismal rhythmicity and enables a nyctohemeral coordination of multi-level physiologic processes, ranging from gene expression to behaviour. The suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus is the primary pacemaker of the circadian system of the organism, while a ubiquitous peripheral oscillating network of cellular molecular clocks participates in a complex circadian hierarchy. A critical loss of this harmoniously timed circadian order at different organizational levels is defined as “chronodisruption”, a condition that may alter the fundamental properties of basic homeostatic systems at molecular, cellular and organismal levels, and lead to a breakdown of biobehavioral adaptive mechanisms, resulting in maladaptive stress regulation and increased sensitivity and vulnerability to stress. Chronodisruption has been linked to neuroendocrine, immune, cardiometabolic and autonomic dysregulation, with blunted diurnal rhythms, specific sleep pattern pathologies and cognitive deficits, as well as with altered circadian gene expression. This condition may, thus, play a central role in the development of mental and somatic disease. Nevertheless, circadian and sleep disturbances are often clinically considered as “secondary” manifestations in most disorders, neglecting the potentially important pathophysiological role of CS. Understanding the pathophysiological mechanisms of circadian dysregulation and their role in stress-related, systemic disease could provide new insights into disease mechanisms and could help advance chronobiological treatment possibilities and preventive strategies in populations at risk.

**KEYWORDS:** Circadian system, clock genes, stress, HPA axis, autonomic nervous system, sleep.