

12 DE ENERO DE 2001

Se ha identificado el primer gen del ritmo circadiano humano

Unos investigadores que exploran las bases genéticas de un raro síndrome que hace que la gente se duerma y despierte más temprano de lo normal, han localizado el primer gen humano que controla el ritmo circadiano. El descubrimiento establece una relación entre el sistema circadiano humano y el de modelos animales tales como *Drosophila*, ratón y hámster, dicen los investigadores. También abre la posibilidad de tratar tanto los problemas del sueño acarreados por los viajes en avión como los problemas del sueño en adolescentes, ancianos y trabajadores de turnos.

Un equipo de investigación que incluía al investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Louis J. Ptacek publicó que una mutación en un gen llamado *hPer2* es responsable del síndrome familiar de la fase de sueño avanzada (FASPS, por sus siglas en inglés) presente en los miembros de una familia de Utah. Este síndrome comúnmente causa el inicio del sueño alrededor de las 7 de la tarde y el despertar espontáneo alrededor de las 2 de la mañana, en los miembros afectados de la familia. La investigación fue publicada en Internet por la revista *Science*, el 12 de enero de 2001. El artículo también aparecerá impreso en un próximo número de *Science*.

"A pesar de que el síndrome de la fase de sueño avanzada es común entre los ancianos-que tienden a dormirse y despertarse más temprano a medida que envejecen-no se había identificado un síndrome familiar hasta 1999."

— Louis J. Ptáček

"A pesar de que el síndrome de la fase de sueño avanzada es común entre los ancianos-que tienden a dormirse y despertarse más temprano a medida que envejecen-no se había identificado un síndrome familiar hasta 1999", dijo Ptacek, quien se encuentra en la Universidad de Utah. La primer familia con FASPS fue identificada por Christopher Jones, quien comparte la primer autoría con Kong Toh en el artículo de *Science*, ambos se encuentran en la Universidad de Utah.

"Esta fue una observación original, y nadie había reconocido el síndrome previamente", dijo Ptacek. "Un problema que existe para distinguir un desorden circadiano familiar es que normalmente existe una amplia variación en los patrones de sueño, siendo algunos de nosotros madrugadores, otros noctámbulos y muchos otros nos encontramos en el medio. Es probable que estas variaciones sean complejas, impliquen contribuciones de múltiples genes y también sean influenciadas por factores ambientales".

Según Ptacek, algunos miembros de la familia de Utah, que fue identificada por Jones, presentaban síntomas importantes de un patrón de sueño tipo ASPS característico-de acuerdo a lo revelado por sus respuestas a un cuestionario sobre los hábitos y las preferencias del momento del día para realizar actividades tales como tomar un examen y hacer ejercicio.

Una vez que los investigadores identificaron a los miembros de la familia que estaban afectados, utilizaron análisis de enlace genético para procurar encontrar el gen mutante subyacente al síndrome. En estos estudios procuraron localizar la región del cromosoma, o locus, que llevaba la rara mutación genética de los miembros afectados de la familia, basándose en su localización relativa a marcadores genéticos conocidos. En el análisis inicial, el único enlace significativo que encontraron resultó ser un falso positivo que no generó ningún gen relevante cerca del marcador que parecía haber sido heredado más frecuentemente con la mutación. Sin embargo, luego decidieron concentrarse en enlaces con marcadores ubicados cerca de las extremidades de los cromosomas, llamados telómeros.

"Los telómeros de los cromosomas son lugares en los que existe un alto índice de recombinación entre cromosomas", dijo Ptacek. "Así que un marcador podría estar muy cerca del locus que contiene el gen y aún tener recombinaciones entre el marcador y el locus".

La corazonada rindió sus frutos, dijo Ptacek, y el análisis reveló que los miembros afectados de la familia compartían un locus cerca del telómero del cromosoma 2q. Estudios posteriores revelaron que el gen candidato era homólogo a los genes de *Drosophila* y ratón, previamente conocidos, que cuando mutan aceleran el ritmo circadiano.

Estudios detallados de secuencias del gen candidato humano, *hPer2*, en los miembros afectados de la familia, revelaron un cambio clave en un único aminoácido-serina por glicina-en la posición 662 de la proteína *hPer2*. Los científicos encontraron que esta única alteración ocurría en la porción de la proteína *hPer2* que gobierna la unión a una enzima llamada caseína quinasa uno epsilon (CK1ε). En los modelos animales se demostró que esta enzima regula las proteínas involucradas en el control de la extensión de los ritmos circadianos.

Sus experimentos también demostraron que la mutación interrumpía la fosforilación de la proteína *hPer2* por parte de CK1ε. "Estábamos muy excitados de haber encontrado que esa serina 662 era absolutamente necesaria para la fosforilación por la caseína quinasa epsilon uno", dijo Ptacek. No sabemos a ciencia cierta cómo esa fosforilación controla en última instancia a

los ritmos circadianos, pero esperamos encontrar la respuesta con estudios más detallados de la fosforilación en esta parte de la proteína", dijo. Según Ptacek, la supresión de la fosforilación de la proteína *hPer2* puede evitar que la proteína actúe como un tipo de reóstato que ayuda a ajustar la extensión del ritmo circadiano, según la cantidad de fosforilación.

"El ritmo circadiano probablemente sea gobernado por un equilibrio entre la fosforilación de diversas proteínas", dijo Ptacek. "Y en un reloj normal y sano de veinticuatro horas, muchas proteínas están siendo fosforiladas por la caseína quinasa ϵ uno, y el equilibrio entre una y otra proteína es lo que produce el ritmo normal".

El descubrimiento de la función del gen *hPer2* mutando en la alteración del ritmo circadiano humano representa sólo el primer descubrimiento de este tipo, y probablemente habrá muchos otros por venir, dijo Ptacek. Como indicio, Ptacek hace notar que muchas otras familias que ahora han sido identificadas con FASPS, no presentan la misma mutación. Futuros estudios de tales síndromes raros probablemente provean de claves importantes sobre la maquinaria circadiana humana, dijo, que tendrán beneficios clínicos potencialmente prácticos.

"Mucha gente mayor presenta esta clase de problemas", dijo. "Y muchos adolescentes tienen el problema opuesto-síndrome de la fase de sueño retardada-, es decir que el insomnio evita que consigan dormir en un tiempo razonable". Además, dijo, una profunda comprensión del sistema circadiano humano podría llevarnos a producir drogas que permitirían que los viajeros y trabajadores de turnos nocturnos eviten la fatiga potencialmente peligrosa.

"Si pudiéramos cambiar nuestro reloj interno tan fácilmente como podemos cambiar nuestros relojes, nos ajustaríamos mucho mejor cuando, por ejemplo, volamos de Salt Lake City a París o Londres", dijo. "Y es bien sabido que la soñolencia causa muchos accidentes de tráfico fatales y accidentes laborales".