

21 DE SEPTIEMBRE DE 01

## Nueva vía ayuda a comprender los ritmos circadianos

Se ha demostrado que un gen involucrado en la enfermedad nerviosa humana neurofibromatosis tipo 1 desempeña una función importante en la vía bioquímica que transmite información crucial sobre el reloj circadiano a varias partes del cuerpo.

Los ritmos circadianos, patrones de actividad que ocurren en un ciclo de 24 horas, son reguladores biológicos importantes en virtualmente todas las criaturas vivientes. En seres humanos y otros animales, el reloj circadiano interno del cerebro regula los ciclos del sueño y la vigilia, así como temperatura corporal, la presión arterial y la liberación de varias hormonas endocrinas.

En un artículo publicado en el número del 21 de septiembre de 2001, de la revista *Science*, la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Amita Sehgal y sus colegas Julie A. Williams, Henry S. Su, Andre Bernards y Jeffrey Field informaron que la proteína producida por la versión del gen *neurofibromatosis-1 (Nf1)* en la mosca de la fruta, relaciona a la maquinaria circadiana del cuerpo con otras células gobernadas por los ritmos circadianos. Los científicos encontraron que la proteína expresada por el gen *Nf1* parece regular al interruptor celular MAP quinasa.

---

"Se sabe muy poco sobre cómo se comunica el reloj circadiano con el resto del organismo. Creemos que este trabajo representa un paso significativo hacia la comprensión de esa comunicación."

- Amita Sehgal

---

Según los investigadores, los resultados revelan una nueva faceta del sistema de control circadiano. "Se sabe muy poco sobre cómo se comunica el reloj circadiano con el resto del organismo", dijo Sehgal, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania. "Creemos que este

trabajo representa un paso significativo hacia la comprensión de esa comunicación. Ahora no sólo tenemos un componente sino toda una vía que parece estar mediando señales provenientes del reloj”.

Los científicos comenzaron a estudiar la función de NF1 en la maquinaria del ritmo circadiano porque evidencias anteriores de otros laboratorios implicaban a una señal afectada por NF1, llamada proteína quinasa A, en vías del ritmo circadiano de moscas. Posteriormente, Sehgal y sus colegas también se interesaron cuando supieron de informes de clínicos que decían que algunos pacientes con neurofibromatosis tipo 1 desarrollan trastornos en el sueño.

*Nf1* es un gen supresor de tumores, y pacientes con mutantes no funcionales del gen *Nf1* presentan manchas marrón claro en la piel y tumores benignos que resultan del crecimiento nervioso anormal. El trastorno está presente en cerca de uno de cada 3.000 recién nacidos.

Sehgal obtuvo las moscas mutantes con versiones no funcionales de *Nf1* del coautor Andre Bernards del Cancer Center del Massachusetts General Hospital. Al seguir los ritmos circadianos de las moscas mutantes, Sehgal y sus colegas encontraron que, en efecto, esos ritmos estaban interrumpidos.

“Así que para cerciorarse de que esta arritmia fuera debido a la ausencia del gen *Nf1*, y no de algún otro factor, realizamos experimentos para ver si podríamos establecer ritmos normales en estas moscas insertando transgenes *Nf1*”, dijo Sehgal. “Y, de hecho, demostramos que podíamos restaurar el ritmo normal”. Experimentos adicionales de los investigadores establecieron que el resto de la maquinaria del reloj circadiano de las moscas mutantes gobernada por proteínas producidas por los genes *per* y *tim* funcionaba normalmente, indicando claramente que *Nf1* es un elemento de control del reloj circadiano.

Las moscas mutantes presentaban otras características asociadas a la neurofibromatosis, como tamaño pequeño y problemas de aprendizaje. En moscas, estos problemas se pueden corregir, o “rescatar”, activando a la proteína quinasa A.

“Sin embargo, encontramos que la capacidad de la proteína quinasa A para rescatar la anomalía en el ritmo circadiano no era tan buena como lo era para otros comportamientos”, dijo Sehgal. “Eso nos sugirió definitivamente que la proteína quinasa A no era el único elemento de la vía de *Nf1*”. Sehgal y sus colegas sabían que otros grupos de investigación habían demostrado en mamíferos que otro interruptor celular, llamado MAP quinasa, tenía una función en la vía de NF1.

“Así que cuando introdujimos las mutaciones que afectaban la vía de la MAP quinasa, ya sea regulando por aumento o por disminución, todas las moscas se comportaron como se esperaba lo hagan si NF1 realizara la señalización a

través de la MAP quinasa”, dijo Sehgal.

Sehgal dijo que los resultados que su laboratorio obtuvo con *Drosophila* son importantes porque harán que la mosca mutante en *Nf1* sea un modelo útil para el estudio de la neurofibromatosis. “Parte de la razón por la que este trabajo es de interés para la comunidad científica que investiga la neurofibromatosis es que valida el modelo mosca”, dijo. “Una de las preocupaciones acerca del modelo mosca era que la vía de señalización parecía ser diferente que en los seres humanos, porque involucraba a PKA en lugar de a la MAP quinasa. Sin embargo, hemos encontrado que para los efectos en el ritmo circadiano, la vía de señalización parece ser la misma.

“De este modo, el trabajo realizado en moscas *Nf1*, en términos de vías de señalización, podría resultar ser más relevante para nuestra comprensión de la neurofibromatosis en seres humanos, porque ahora sabemos que están involucradas las mismas vías de señalización”.