

23 DE NOVIEMBRE DE 04

## Genes del reloj circadiano también funcionan fuera del cerebro

Unos investigadores han encontrado que los genes del reloj que gobierna los ritmos circadianos de 24 horas del cuerpo también funcionan en ciclos similares en células periféricas que se encuentran fuera del cerebro. Sus resultados sugieren que los órganos de todo el cuerpo, y no sólo el cerebro, marcan el tiempo utilizando sus propios relojes genéticos internos.

El equipo de investigación, que incluye a Joseph S. Takahashi, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad Northwestern, y David K. Welsh y Steve A. Kay del Instituto de Investigación Scripps, publicaron sus resultados en el número del 23 de noviembre de 2004, en una publicación adelantada de la revista *Current Biology*.

---

"Si esto sucede en todos los tejidos, entonces quizás casi todas las células del cuerpo tengan una oscilación circadiana que gobierna su sincronización. Y este es un punto de vista muy diferente del que teníamos antes."

- **Joseph S. Takahashi**

---

Los estudios contrastan notoriamente con los resultados de experimentos anteriores, que indicaban que aunque las células periféricas expresaban los genes del reloj, éstos no parecían funcionar con un ritmo circadiano persistente. "A partir de la primera clonación de los genes del reloj, se supo que éstos estaban expresados extensamente en muchos tejidos", dijo Takahashi. "Y muchos laboratorios habían encontrado que eran expresados rítmicamente en estas células. Sin embargo, estos estudios indicaban que sólo los relojes en el núcleo supraquiasmático del cerebro podrían tener una oscilación persistente; mientras que en el hígado y en otros tejidos, parecían estar amortiguados".

Se creía que el núcleo supraquiasmático (SCN, por sus siglas en inglés) era el sitio del único reloj biológico del cuerpo. La mayoría de los relojes biológicos funcionan con un ciclo de 24 horas o circadiano (del latín, que significa “aproximadamente un día”), que gobierna funciones tales como el dormir y el despertar, el descanso y la actividad, el equilibrio de los fluidos, la temperatura del cuerpo, el rendimiento cardíaco, el consumo de oxígeno y la secreción de las glándulas endocrinas.

Para estudiar si el tal amortiguación existía realmente a nivel de una única célula en las células periféricas, los investigadores utilizaron fibroblastos de ratones en los cuales habían diseñado un gen que producía una proteína luminiscente, luciferasa, para que estuviera bajo el mismo control que el gen *Period2* del reloj.

Según indica Welsh, se eligieron los fibroblastos por tres razones principales: la ritmicidad en células que no pertenecen al SCN se demostró por primera vez en fibroblastos inmortalizados; las células crecen con relativa facilidad en cultivos; y los fibroblastos se encuentran en todo el cuerpo. “Un fibroblasto es lo más parecido a una célula mamífera ‘genérica’ que se puede encontrar”, dijo Welsh, quien era estudiante predoctoral del HHMI en la Universidad de Harvard antes de irse a Scripps. “Por lo tanto, si los fibroblastos tienen relojes autosustentables, es probable que la mayoría de las otras células también los tengan”.

Midiendo el nivel de la bioluminescencia emitida por los fibroblastos durante muchos días, los investigadores pudieron detectar cualquier oscilación en la expresión del gen del reloj. En un artículo anterior, los investigadores habían mostrado que los tejidos periféricos de ratones presentaban oscilación en los genes. Por lo tanto, en los experimentos publicados en *Current Biology*, los investigadores intentaron explorar si esa oscilación persistía a nivel de las células individuales.

“Encontramos que, cuando se observa la señal que proviene del cultivo, esta se amortigua, pero los fibroblastos individuales revelan una oscilación persistente e independiente”, dijo Takahashi. Dijo que, por lo tanto, los resultados indican que en cultivos de células no parece haber evidencia de “acoplamientos” entre las células que coordinan las oscilaciones. Se ha observado tal acoplamiento en tejidos enteros y sería clave para la coordinación de los ritmos circadianos en los órganos, dijo.

“Aunque se sabía que los tejidos periféricos pueden presentar oscilaciones, nunca se había demostrado que esto ocurriera en cada célula”, dijo Takahashi. “Sin embargo, en estos cultivos, cada célula que expresaba el gen *Period2luciferasa* tenía una oscilación circadiana muy fuerte. Si esto sucede en todos los tejidos, entonces quizás casi todas las células del cuerpo tengan una oscilación circadiana que gobierna su sincronización. Y este es un punto de vista muy diferente del que teníamos antes, que sostenía que el cerebro era el oscilador circadiano exclusivo”.

Takahashi dijo que es intrigante la observación de que, aunque cada célula oscila con un período de longitud consistente, esos períodos van de 22 a 30 horas, lo que está significativamente fuera de la escala circadiana normal de 24 horas observadas en el organismo completo.

“Nos gustaría conocer el origen de esta variación”, dijo Takahashi. “Además, sugiere que quizás se necesite estudiar las propiedades de la oscilación a nivel de una única célula para intentar comprender el mecanismo”.

Otra meta importante, dijo Takahashi, es comprender los mecanismos por los cuales los ritmos de las distintas células están acoplados en los tejidos. “Dado que tales ritmos distintivos aparecen en una gran variedad de tejidos, parece probable que hayan distintos mecanismos de acoplamiento para la oscilación en los distintos tejidos -por ejemplo, en células neuronales, fibroblásticas, hepáticas, renales y pulmonares-”, dijo.

Aunque sigue siendo muy pronto para saber si estos resultados podrían tener un impacto en la sincronización de la administración de drogas, por ejemplo, Welsh cree que plantean interrogantes interesantes sobre las posibles diferencias en la ritmicidad de las células de los tejidos. “Se sabe que la sensibilidad de las células tumorales a agentes quimioterapéuticos puede depender de la fase circadiana”, dijo Welsh. “Si las células de un tumor no tienen una fase idéntica, esto podría permitir que algunas células se escapen del efecto de una droga. Quizás la sincronización de las células antes del tratamiento con drogas mejoraría la erradicación del tumor”.