

22 DE ABRIL DE 2005

Un reloj interno saludable protege contra la obesidad

Acostarse tarde, saltar comidas, comer bocadillos constantemente genera aumento de peso, hígados grasos y niveles altos de colesterol en un grupo desafortunado de ratones cuyos relojes biológicos internos han sido interrumpidos genéticamente.

Investigadores de la Universidad Northwestern y del Instituto Médico Howard Hughes han identificado vastos cambios moleculares y comportamentales en ratones que tienen un sistema circadiano defectuoso. En las personas, cambios similares en el tejido adiposo del cuerpo y en la actividad metabólica con conocidos como el síndrome metabólico, que puede llevar a enfermedades cardiovasculares y a la diabetes tipo 2.

"Los tejidos importantes en el metabolismo tienen que ser dirigidos correctamente. Pero en el mutante *Clock*, cada tejido toca a su propio ritmo, lo que crea una cacofonía a nivel biológico que prepara al animal para la obesidad y la desregulación metabólica."

— Joseph Bass

El equipo de investigación, que incluyó al coautor Joseph S. Takahashi, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad Northwestern, publicó su informe en la edición del 21 de abril de 2005, en *Science Express*, la cual proporciona la publicación electrónica rápida de artículos seleccionados de la revista *Science*. El estudio sugiere un nuevo y sorprendente punto de vista para comprender y eventualmente prevenir y tratar la obesidad y trastornos relacionados en las personas.

“La sincronización es crítica para mantener la sinfonía metabólica afinada”, dijo el autor corresponsal Joseph Bass, profesor asistente de medicina y neurobiología de la Universidad Northwestern y jefe de la división de endocrinología y metabolismo en Evanston Northwestern Healthcare. Bass agregó, citando a Duke Ellington, “no significa nada si no se tiene ritmo”.

Los ratones tienen genes *Clock* defectuosos que controlan los ritmos diarios en el cerebro y a lo largo del cuerpo, incluyendo el sueño y la alimentación. El gen fue descubierto hace ocho años por el laboratorio de Takahashi. Desde entonces, Takahashi y otros investigadores han demostrado que el gen *Clock* y una media docena de proteínas tienen relojes oscilantes de 24 horas en la mayoría de las células del cuerpo y en una parte específica del cerebro que controla el apetito y la vigilia. Entre un 3 y 10 por ciento de los genes de cualquier tejido se activa y se desactiva con un ritmo circadiano.

El proyecto comenzó cuando el experto en ritmo circadiano Fred Turek, autor principal del artículo y profesor de neurobiología y fisiología en Northwestern, notó que los ratones mutantes *Clock* aumentaban de peso con la edad de forma más notable que otros ratones.

Los experimentos pronto revelaron la causa. Los ratones con el gen *Clock* mutante comían más que los ratones normales, por lo tanto aumentaban más de peso, especialmente con una dieta de alto contenido graso, lo que era evidente en las primeras seis semanas de vida. Los mutantes gordiflones *Clock* aumentaron tanto de peso como ratones normales a los que se les suministró una dieta de alto contenido graso.

Los ratones mutantes *Clock* perdieron sus despertadores y sus campanas indicadoras de la hora de cenar internos. Los ratones duermen típicamente durante el día y después comen una comida al principio y al final de su día nocturno activo, comparable al desayuno y la cena. En cambio, los ratones mutantes *Clock* salteaban comidas, permanecían despiertos hasta mucho más tarde y comían bocadillos con frecuencia.

Los ratones insómnicos también eran un poco más inactivos, según se midió mediante sensores infrarrojos en sus jaulas. Los investigadores quitaron las ruedas de ejercicio usadas normalmente para medir la actividad del ratón, porque las vueltas regulares pueden ayudar a los ratones a reajustar sus relojes biológicos, así como una caminata diaria puede ayudar a una persona a dormir mejor por la noche.

En mediciones repetidas durante las veinticuatro horas del día, los investigadores encontraron signos de problemas adicionales que aparecían en los meses iniciales de la adultez de los ratones. Los ratones cuyo ciclo circadiano había sido trastocado desarrollaron colesterol alto, triglicéridos altos, niveles de azúcar en sangre altos, insulina baja, células adiposas hinchadas y células hepáticas llenas de lípidos. Algunos de estos cambios parecían ser independientes del aumento de peso, dijo Bass.

Utilizando técnicas sensibles en el laboratorio de Takahashi, los investigadores encontraron cambios en las proteínas claves de la región hipotálica del cerebro que maneja la alimentación, el balance energético y la regulación del sueño y la vigilia. Takahashi y sus colegas sospechan que los cambios metabólicos están causados principalmente por genes mal regulados en varios tejidos controlados normalmente por el gen *Clock*, en lugar de por los efectos del aumento de peso.

“Es como una orquesta”, dijo Bass, ex estudiante postdoctoral del HHMI. “Los tejidos importantes en el metabolismo tienen que ser dirigidos correctamente. Pero en el mutante *Clock*, cada tejido toca a su propio ritmo, lo que crea una cacofonía a nivel biológico que prepara al animal para la obesidad y la desregulación metabólica”.

“El descubrimiento de *Clock* refuerza la idea de que existen interacciones importantes entre los ritmos circadianos, el sueño y el metabolismo”, dijo Emmanuel Mignot, investigador del HHMI en la Universidad de Stanford. Él y sus colegas recientemente informaron que incluso la falta de sueño parcial cambia los niveles de sangre de varias hormonas reguladoras del apetito, incluyendo la leptina y la grelina, efecto que probablemente aumente la ingesta de comida y la obesidad en la población en general. “El estudio también muestra la importancia de trabajar utilizando múltiples disciplinas científicas -en este caso, el ritmo circadiano y el metabolismo energético-”, notó Mignot. “De hecho, ¿quién hubiera considerado a *Clock* como a un gen candidato metabólico?”