

## Desincronizados: a la hora *no* señalada

### Out of sync

COMENTARIO

#### Diego A. Golombek

Laboratorio de Cronobiología, Universidad Nacional de Quilmes. Contacto:  
dgolombek@unq.edu.ar

*Recibido: abril de 2023*

*Aceptado: mayo de 2023*

Todos tenemos un pedacito de cerebro que mide el tiempo y le dice al cuerpo qué hora es: se trata del reloj biológico central, que en humanos está localizado en un área denominada núcleos supraquiasmáticos (NSQ, que reciben tal nombre por encontrarse justo por encima del quiasma óptico) del hipotálamo. Este reloj controla los ritmos biológicos del organismo, incluyendo el de sueño-vigilia, temperatura, hormonas y muchos otros. Estos ritmos son responsables de las variaciones en nuestro desempeño, así como también de la susceptibilidad a diversas enfermedades.

Sin embargo, el reloj biológico no es perfecto, y sus días no duran exactamente 24 horas, sino un valor aproximado: de ahí su nombre de circadiano (del latín, *circa diem*, aproximadamente un día). Efectivamente, las agujas del reloj circadiano dan una vuelta completa en unos minutos más o menos de 24 horas. Así, el período (la duración) que marca el reloj podría ser de 23.6, 24.1 o 24.5 h, entre muchos valores posibles. Esto podría parecer un mal menor y subsanable, pero imaginemos que esta variación se mantiene durante varios ciclos. A título de ejemplo, un reloj con un período de 24.1 h se retrasará 6 minutos (esto es, 0.1 h) cada día: al cabo de diez días estará desfasado una hora con respecto al día solar, y al cabo de un mes, no menos de tres horas. En otras palabras, se irá desincronizando cada vez más de su ambiente natural, con consecuencias importantes para su adaptación y fisiología. De esta manera, es fundamental que el reloj se sincronice con el ambiente a través de señales que lo pongan en hora. Estas señales (conocidas en la jerga cronobiológica como *zeitgeber*, dador de hora) son muy diversas, aunque la principal para los humanos es el ciclo de luz y oscuridad; así, la luz podrá inducir adelantos o retrasos del reloj biológico para acomodarlo a ciclos de 24 horas precisas (Golombek y Rosenstein, 2010).

De esta manera, la cronobiología puede centrarse en el estudio del reloj en sí o de los mecanismos por los cuales se sincroniza con el ambiente, así como de las situaciones en que esta sincronización se ve comprometida. Entre estas últimas, la sociedad contemporánea, tan orgullosa de autodenominarse como de “24/7” o “sociedad de 24 horas”, presenta numerosos desafíos para el adecuado funcionamiento de los ritmos biológicos; podemos mencionar a la desincronización por vuelos transmeridianos (*jetlag*), el trabajo en turnos rotativos (*shiftwork*), los cambios de huso horario y muchos otros (The times they're a-changing).

En nuestro laboratorio empleamos una estrategia para estudiar los efectos de la luz y la sincronía sobre el comportamiento y la fisiología de organismos modelo: la desincronización crónica (CJL, *chronic jetlag*). Se trata de diseñar un ciclo horario cambiante, en la que la luz se apague y encienda 6 horas más temprano cada 2 días. Esto sería el equivalente de volar hacia el este, atravesando 6 husos horarios, cada 2 días. Una vez establecido el modelo evaluamos las consecuencias sobre diversas variables comportamentales, metabólicas y patológicas.

Una de las primeras sorpresas en este modelo fue que los animales de laboratorio dejaban de expresar un único ritmo de actividad locomotora, sino que tras varios días en jetlag crónico comenzaban a aparecer dos componentes simultáneos de actividad, uno que se mantenía cercano a las 24 horas de período y otro, superpuesto, de una duración notablemente más corta, de entre 20 y 21 horas de duración (Casiraghi et al., 2012). De alguna manera, habíamos encontrado el equivalente cronobiológico de “El jardín de los senderos que se bifurcan”, en el que Jorge Luis Borges propone “*infinitas series de tiempos, en una red creciente y vertiginosa de tiempos divergentes, convergentes y paralelos. Esa trama de tiempos que se aproximan, se bifurcan, se cortan o que secularmente se ignoran, abarca todas las posibilidades*”.

Si bien aún no conocemos el mecanismo preciso mediante el cual estos ritmos circadianos se bifurcan, nuestro siguiente objetivo fue el de determinar las consecuencias metabólicas. Así, esta desincronización forzada indujo un aumento significativo de peso en los animales (manteniendo la misma ingesta), así como de tejido graso. Pudimos contrarrestar estos efectos controlando el horario de la alimentación o induciendo mayor actividad locomotora (Casiraghi et al., 2016). Esto nos llevó a establecer un modelo más general sobre el impacto de la alteración de los ciclos de luz y oscuridad en la homeostasis y metabolismo (Plano et al., 2017). Más recientemente encontramos efectos directos de la desincronización crónica en el metabolismo de la glucosa, la colesterolemia y la microbiota de los animales (Trebucq et al., 2023).

Pero los efectos de esta desincronización pueden ir mucho más allá del comportamiento y el metabolismo. Hemos desarrollado toda una línea de investigaciones

referida a cómo la interrupción de los ritmos circadianos altera el curso de un modelo de cáncer experimental. Efectivamente, el crecimiento de un tumor de tipo melanoma se ve notablemente acelerado bajo condiciones cambiantes de iluminación ambiental (CJL). Esto parece deberse a cambios en el microambiente inmune del tumor, lo que contribuye a una mayor proliferación de las células cancerosas (Aiello et al., 2020). No cabe duda de que este hallazgo permite pensar en nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer, que incluyan la consideración de los ritmos circadianos de los pacientes.

En resumen, no solo de ritmos circadianos vive la cronobiología. Es fundamental que estos ritmos estén adecuadamente sincronizados con el medio ambiente para que resulten efectivamente adaptativos y aporten para la salud y el buen funcionamiento del organismo (Golombek et al., 2013; Chiesa et al., 2014). En nuestro laboratorio desafiamos esta noción a través de un modelo de desincronización crónica que supone un constante cambio en las condiciones de iluminación, lo que genera una interrupción circadiana que, a su vez, afecta notablemente el comportamiento, el metabolismo y la susceptibilidad a enfermedades. Ahora que sabemos lo peligroso que puede representar el estar desincronizados, es cuestión de volver a ponernos en hora con el cuerpo y con el mundo. Volver a la hora señalada.

### Referencias bibliográficas

- Aiello I, Mul Fedele ML, Roman F, Marpegan L, Caldart CS, Chiesa JJ, Golombek DA(\*), Finkielstein C, Paladino N. (2020). Circadian disruption promotes tumor immune microenvironment remodelling favoring tumor cell proliferation. *Science Advances*, 6(42), eaaz45302020. DOI: [10.1126/sciadv.aaz4530](https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz4530)
- Casiraghi LP, Alzamendi A, Giovambattista A, Chiesa JJ, Golombek D. A. (2016). Effects of forced circadian desynchronization on metabolism and body weight in mice. *Physiol Rep* 4(8), e12743. DOI: [10.14814/phy2.12743](https://doi.org/10.14814/phy2.12743)
- Casiraghi LP; Oda HA; Chiesa JJ; Golombek DA. (2012). Forced desynchronization of activity rhythms in a model of chronic jet-lag in mice. *J Biol Rhythms* 27, 59-69. DOI: [10.1177/0748730411429447](https://doi.org/10.1177/0748730411429447)
- Chiesa JJ, Duhart JM, Casiraghi LP, Paladino N, Bussi IL, Golombek DA. (2014). Effects of circadian disruption on physiology and pathology: from bench to clinic (and back). En: Aguilar Roblero R (ed.). *Mechanisms of Circadian Systems in Animals and Their Clinical Relevance*. Países Bajos: Elsevier.
- Golombek DA, Casiraghi L, Agostino PV, Paladino N, Duhart J, Plano SA, Chiesa JJ. (2013). The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *J Physiol (Paris)* 107, 310-322. DOI: [10.1016/j.jphysparis.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.007).

Golombek DA; Rosenstein RE (2010). The physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 90, 1063-1102. DOI: [10.1152/physrev.00009.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009)

Plano SA, Casiraghi LP, Moro PG, Paladino N, Golombek DA, Chiesa JJ. (2017). Circadian and metabolic effects of light: Implications in weight homeostasis and health. *Frontiers in Neurology* 8, 558. DOI: [10.3389/fneur.2017.00558](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00558)

Trebucq LL, Lamberti ML, Rota R, Aiello I, Borio C, Bilén M, Golombek DA, Plano SA, Chiesa JJ. (2023). Chronic circadian desynchronization of feeding-fasting rhythm generates alterations in daily glycemia, LDL cholesterolemia and microbiota composition in mice. *Front Nutr* 10, 1154647. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1154647>