

Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2017

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número, Sillón XXXIX

Los estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young, han sido galardonados con el prestigioso premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2017, por sus descubrimientos relacionados con el “reloj interno” de organismos con vida, el cual puede fluctuar para optimizar su comportamiento y fisiología, como los mecanismos que controlan las respuestas circadianas de un organismo que se expone a la luz y a la oscuridad. Figura 1.

Es importante conocer brevemente, la trayectoria científica de los seleccionados de acuerdo a lo publicado por la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska (1).

Jeffrey C. Hall nació en 1945 en Nueva York, Estados Unidos. Recibió su doctorado en 1971 en la Universidad de Washington en Seattle y fue becario posdoctoral en el Instituto de Tecnología de California en Pasadena de 1971 a 1973. Se unió a la facultad de la Universidad Brandeis en Waltham en 1974. En 2002, se asoció a la Universidad de Maine.

Michael Rosbash nació en 1944 en Kansas City, Estados Unidos. Recibió su doctorado en 1970 en el Massachusetts Institute of Technology en Cambridge. Durante los tres años siguientes, fue becario posdoctoral en la Universidad de Edimburgo en Escocia. Desde 1974, ha sido

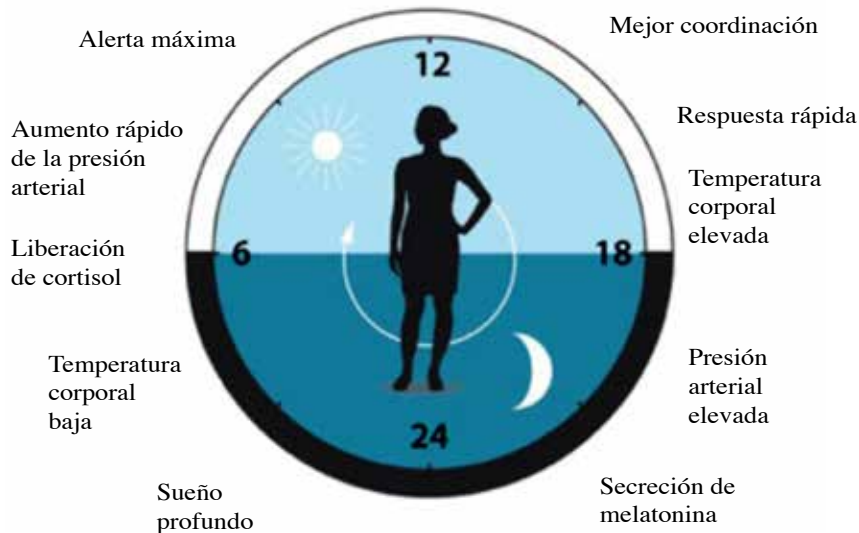


Figura 1. El reloj circadiano anticipa y adapta nuestra fisiología a las diferentes fases del día. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html.

profesor de la Brandeis University en Waltham, Estados Unidos.

Michael W. Young nació en 1949 en Miami, Estados Unidos. Recibió su doctorado en la Universidad de Texas en Austin en 1975. Entre 1975 y 1977, fue becario posdoctoral en la Universidad de Stanford en Palo Alto. A partir de 1978, él ha estado investigando en la universidad de Rockefeller en la ciudad de Nueva York.

La importancia de los trabajos publicados por estos autores, se debe al descubrimiento de como las plantas, los animales y seres humanos adaptan su ritmo biológico de forma que esté sincronizado con las revoluciones de nuestro planeta tierra, por lo que el estudio del mecanismo del sueño es básico por ser un comportamiento animal esencial y conservado al relacionarse con la luz y oscuridad.

En los seres humanos, el sueño ocupa aproximadamente un tercio de nuestra vida, y su importancia se ve por el impulso de obtener el sueño después de un período de vigilia. Durante varias décadas se han dilucidado diversos aspectos neuroanatómicos, neuroquímicos y electrofisiológicos del sueño (2). Un reloj intrínseco permite a un organismo anticiparse a los cambios ambientales y utilizar las fuentes de energía de manera más eficiente, confirmando así una ventaja de adaptación, también vital en la salud del ser humano (3).

Desajustes en este reloj puede generar diversas condiciones médicas y trastornos, así como la desorientación temporal o descomposición horaria del denominado “jet lag” que los viajeros experimentan cuando atraviesan zonas con diferencias horarias.

La enfermedad de Alzheimer, la depresión, el trastorno de déficit de atención o hiperactividad, las enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes y otras disfunciones metabólicas están entre las muchas condiciones que parecen estar relacionadas con los ritmos circadianos fuera de control. Más recientemente, se ha descubierto que el uno por ciento de los seres humanos en el mundo tienen una mutación en los genes del reloj que se asocia a un sueño retrasado o el ser noctámbulo (4).

Los primeros reportes de estos investigadores tuvieron lugar a principio de la década de los

ochenta y para 1984 Hall y Rosbash trabajaron juntos en Brandeis y Young en la Universidad Rockefeller con el fin de aislar el gen denominado “período”, el cual controla el ritmo circadiano de las moscas de fruta (5-7).

Hall y Rosbash demostraron, que el nivel de la proteína codificada por este gen cambiaba en un ciclo de 24 horas, ascendiendo durante el día y bajando por la noche, teorizando que esta proteína bloqueaba la actividad del gen “período”, pero a fin de lograr este efecto la proteína debía alcanzar el material genético en el núcleo celular, sin que nadie hasta ese momento hubiese sido capaz de averiguar como sucedía (8,9).

Young en 1994, descubrió un segundo gen del reloj, ahora conocido como “atemporal”. Él demostró que cuando la proteína codificada “atemporal” se ligaba a la proteína formada por el gen período, era capaz de entrar al núcleo de la célula, logrando además identificar un tercer gen denominado “double tiempo”, que parecía controlar la frecuencia de las oscilaciones en un período de 24 horas (10).

Durante los últimos 30 años, los trabajos de estos investigadores se centraron en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, demostrando que los relojes circadianos de la mosca se forman a través de las acciones de un pequeño grupo de genes incluyendo PER (período), TIM (atemporal), DBT (doble quinasa 1), CLK (reloj), CYC (ciclo), SGG (peluda), PDP1 (proteína del dominio PAR 1), VRI (vrille), CRY (criptocromo) y CK2 (caseína quinasa 2). Seis de estos genes se caracterizaron por primera vez en el laboratorio de Young, y las mutaciones en cualquiera de estos genes “reloj” pueden alargar o acortar el período de los ritmos circadianos conductuales, fisiológicos y moleculares, o pueden abolir los ritmos por completo. La abundancia de genes PER, TIM, VRI, PDP1 y CLK ARN y sus proteínas codificadas cambian rítmicamente con un período circadiano en moscas de tipo salvaje. Además de estos ARN y ritmos de proteínas, TIM y PER rítmicamente cambian su ubicación subcelular (11).

Young y sus colegas encontraron que estas dos proteínas se acumulan, se emparejan en el citoplasma de la célula y luego migran al núcleo, donde a su vez desactivan su propia producción cerrando los genes PER y TIM. Sin embargo,

estos eventos se cronometran de modo que PER y TIM se conserven en el citoplasma durante un intervalo fijo de varias horas. Este retraso promueve el ARN, los ritmos de proteínas y determina el período del reloj (10).

A partir de 2011, aparecen reportes de miembros del laboratorio de Young quienes identificaron genes que afectan la regulación homeostática del sueño en la *Drosophila*. Esta investigación permitió descubrir neuronas específicas cuya actividad promueve el sueño. De igual forma, han comenzado a estudiar el sueño y los ritmos circadianos en los niveles genéticos y moleculares de los seres humanos. Este último trabajo, involucra estudios de colaboración de ritmos circadianos conductuales y fisiológicos que están acoplados, a fin de evaluar las actividades rítmicas de genes y proteínas establecidas en células cultivadas derivadas de pacientes con ciertos trastornos del sueño y depresivos (12).

Es importante resaltar que nuestro sistema inmunológico no se aísla del reloj biológico, según Fikrig Erol, investigador de la Universidad de Yale en Estados Unidos quien estudia si el momento u horario en que se suceden las picaduras por insectos en nuestro cuerpo, afecta la capacidad para combatir enfermedades tales como el dengue o la enfermedad de Lyme, exponiendo de esta forma la influencia del ritmo circadiano y su capacidad de combatir infecciones (13).

La importancia de los descubrimientos de estos tres científicos galardonados por el Comité del Nobel 2017, se debe a los resultados relacionados con los mecanismos moleculares que regulan los ritmos circadianos. Los autores lograron identificar los engranajes de este sistema complejo, que permite a las células desarrollar funciones de forma cíclica generando cambios cada 24 horas y que a su vez se repiten diariamente durante toda la vida de forma sincronizada con las revoluciones de nuestro planeta tierra sin desestimar al movimiento del universo.

REFERENCIAS

1. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html. Consultado el 13 de octubre de 2017.
2. Dement WC. History of sleep physiology and medicine. En: R. Kryger MH, T, Dement WC, editores. Principles and Practice of Sleep Medicine. (Philadelphia: Elsevier Saunders); 2005.p.1-12.
3. Zhang E, Kay S. Clocks not winding down: Unravelling circadian networks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(11):764-776.
4. Auger R, Burgess H, Emens J, Deriy L, Thomas S, Sharkey K. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1199-1236.
5. Zehring W, Wheeler D, Reddy P, Konopka R, Kyriacou C, Rosbash M, et al. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell.* 1984;39:369-376.
6. Bargiello T, Jackson F, Young M. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature.* 1984;312:752-754.
7. Siwicki K, Eastman C, Petersen G, Rosbash M, Hall J. Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron.* 1988;1:141-150.
8. Price J, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young M. Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell.* 1998;94:83-95.
9. Liu X, Zwiebel L, Hinton D, Benzer S, Hall J, Rosbash M. The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. *J Neurosci.* 1992;12:2735-27.
10. Vosshall L, Price J, Sehgal A, Saez L, Young M. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science.* 1994;263:1606-1609.
11. Hardin P, Hall J, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature.* 1990;343:536-540.
12. Stavropoulos N, Young M. Insomniac and Cullin-3 regulate sleep and wakefulness in *Drosophila*. *Neuron.* 2011;72:964-976.
13. Narasimhan S, Schuijt T, Abraham N, Rajeevan N, Coumou J, F, Graham M, et al. Modulation of the tick gut milieu by a secreted tick protein favors *Borrelia burgdorferi* colonization. *Nat Commun.* 2017;8(1):184.