

# **BASES FISIOLÓGICAS DEL RITMO CIRCADIANO Y TRASTORNOS DEL SUEÑO EN MAMIFEROS**

## **PHYSIOLOGICAL FUNDAMENTALS OF THE CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP DISORDERS IN MAMMALS**

Bruno Eduardo Reyes Torres

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Calle 13 Sur 2702, Col. Volcanes. Puebla, Puebla, México

[bruno.reyes@alumno.buap.mx](mailto:bruno.reyes@alumno.buap.mx)

### **RESUMEN**

El ritmo circadiano es un sistema de procesos neuroendócrinos ejecutado a nivel central por el núcleo supraquiasmático y de forma periférica por distintos órganos vitales como el corazón y el pulmón. Se encuentra regulado por los factores de transcripción genética *BMAL1* y *CLOCK* y está asociado con la síntesis de hormonas efectoras como la melatonina para el control endócrino del organismo. Esta hormona puede responder a los cambios luz-obscuridad del medio ambiente en ciclos de 24 horas, y, de forma selectiva, puede regular la secreción hormonal y el comportamiento de los mamíferos. A través de experimentos en ratas, se han desarrollado modelos genéticos que explican la retroalimentación entre la expresión de genes y la regulación endócrina, incluyendo sus fluctuaciones durante la exposición a un fotoperiodo, sin embargo, este tema de la fisiología es poco claro puesto que los avances e investigadores son escasos en esta área. Actualmente se considera que el ritmo circadiano y la melatonina pueden estar vinculados con distintos trastornos del sueño, así que su estudio brinda nuevas oportunidades para comprender la etiología de estas enfermedades y proponer nuevas técnicas terapéuticas. El objetivo de este artículo es describir los componentes genéticos, moleculares y neuroanatómicos del ritmo circadiano en mamíferos para comprender las bases fisiopatológicas de los trastornos del sueño.

**Palabras clave:** Ritmo circadiano, trastornos del sueño, núcleo supraquiasmático, eje fotoneuroendócrino.

### **ABSTRACT**

Circadian rhythms are a set of neuroendocrine processes performed centrally by the suprachiasmatic nucleus and peripherally by various vital organs such as the heart and the lungs. They are regulated by the genetic transcription factors *BMAL1* and *CLOCK* and

associated with the production of effector hormones such as melatonin for an organism's endocrine control. This hormone can respond to light and darkness changes in the environment in a 24-hour cycle and selectively regulate mammals' hormone secretion and behavior. By experimenting with rats, scientists have designed genetic models that explain feedback between gene expression and endocrine regulation, including fluctuations during exposure to a photoperiod. However, this physiological process remains unclear due to the small number of advances and researchers in this area of knowledge. Currently, circadian rhythms and melatonin are thought to be linked to various sleep disorders, so this paper offers an opportunity to understand the etiology of these diseases and poses new therapeutic techniques. Furthermore, this paper aims at describing the genetic, molecular and neuroanatomical components of circadian rhythms in mammals to understand the physiopathological fundamentals of sleep disorders.

**Key words:** Circadian rhythm, sleep disorders, suprachiasmatic nucleus, Photonuroendocrine axis.

## INTRODUCCIÓN

El ritmo circadiano, también llamado reloj biológico, es un conjunto de procesos neuroendocrinos coordinados que se desarrollan en un periodo aproximado de 24 horas, este fenómeno se desarrolla simultáneamente en 2 niveles diferentes: uno central, que involucra al sistema nervioso central, y uno periférico, que se desarrolla de forma independiente en cada tejido del cuerpo humano.

El desencadenante del ritmo circadiano se localiza en regiones específicas del sistema nervioso central, sitio desde donde se regula la producción de hormonas que intervienen en el control de distintos procesos biológicos como el ciclo sueño-vigilia, la regulación del sistema inmunológico y el comportamiento social de los mamíferos. (Sebastian et al., 2013)

Debido a los efectos del ritmo circadiano sobre el organismo con base en los cambios de luz-obscuridad del entorno, este sistema se considera como un ejemplo de adaptación de los mamíferos al medio ambiente. Cualquier variación que modifique los ciclos luz-obscuridad tendrá efectos sobre el sistema endócrino y el comportamiento de los mamíferos, el ritmo circadiano actúa sobre el sistema biológico regulándolo bajo tres niveles diferentes: estilo de vida y comportamiento social, control molecular de procesos intracelulares y el control de los órganos y sistemas.

## ANATOMÍA DEL RITMO CIRCADIANO

El sistema nervioso central está constituido por estructuras celulares sumamente diferenciadas que desempeñan actividades específicas: el control de la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca, la percepción de colores y las formas a través de la retina (visión), el control del movimiento y la postura, entre otros. Al igual que para las funciones fisiológicas antes mencionadas, existe una región específica en el cerebro donde yace el centro del ritmo circadiano, que es el núcleo supraquiasmático (NSQ). (Figura 1).

El núcleo supraquiasmático se localiza en el hipotálamo, y ha sido objeto de estudio para muchos investigadores desde hace muchos años, entre ellos, M. R. Ralph y R. G. Foster quienes en 1990 demostraron que la extirpación quirúrgica de este núcleo en ratones suprimía su capacidad rítmica de activación endócrina y por otro lado, la implantación de nuevas células nerviosas en el sitio quirúrgico podía restaurar parcialmente la actividad del ritmo circadiano. Estos estudios demuestran que cada célula nerviosa que se alberga en el NSQ puede desarrollar un ritmo circadiano de manera individual (Ralph, Foster, Davis, & Menaker, 1990).

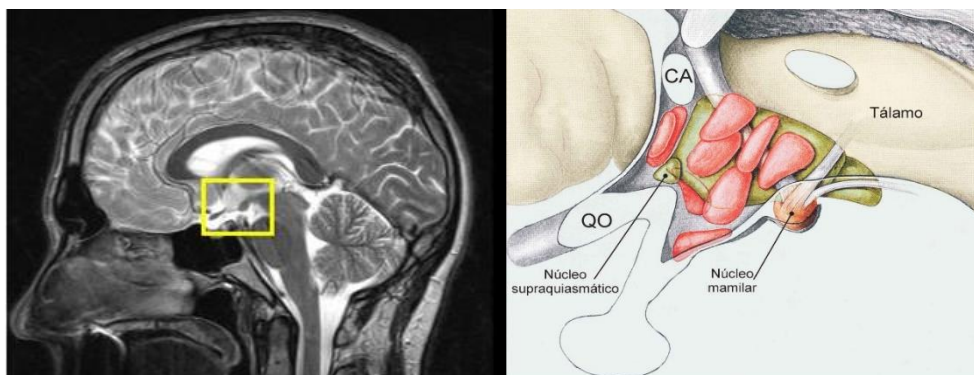


Figura 1. Núcleo supraquiasmático. **A.** Corte sagital de una resonancia magnética cerebral, el rectángulo amarillo muestra el hipotálamo. **B.** Esquema de los núcleos que componen el hipotálamo.

El NSQ no es una estructura nerviosa aislada ya que trabaja en conjunto con otros sistemas para ejecutar una retroalimentación constante con el medioambiente y otros sistemas hormonales. Por ejemplo, el haz retinohipotalámico forma parte fundamental del sistema receptor del ritmo circadiano, se localiza en las células de la retina y transmite información sobre la cantidad de luz que existe en el medioambiente, esta información se transporta en forma de potenciales de acción a través de fibras nerviosas que terminan sobre el NSQ modificando la actividad de las células que lo componen. De este modo, los ciclos de exposición luz-obscuridad del ambiente tienen la capacidad de modificar la actividad neuroendócrina de los mamíferos.(Dunlap & Loros, 2004). Figura 2.

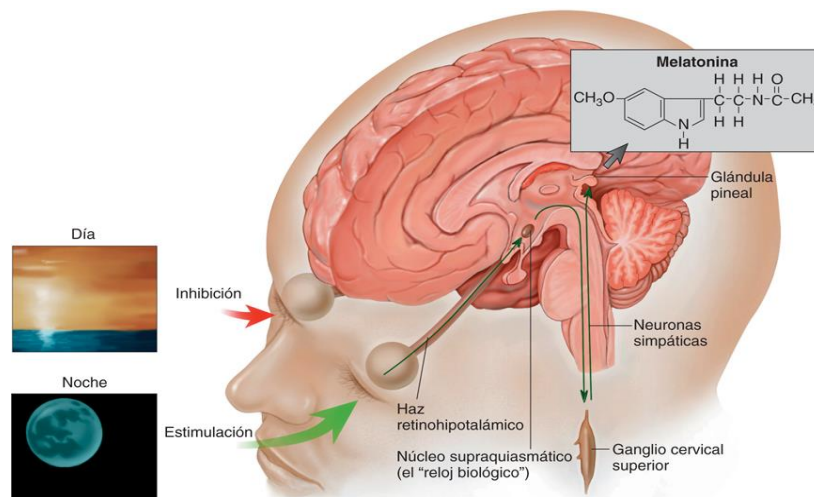


Figura 2. Haz retinohipotalámico y núcleo supraquiasmático. (Ganong, 2010)

La información que recibe y genera el NSQ es enviada a otras regiones cerebrales para interferir en los circuitos de diferentes neurotransmisores y generar una respuesta coordinada. La información que emerge del NSQ hacia sitios clave del sistema nervioso central, a través de su comunicación con el eje hipotálamo hipófisis, permite el control endócrino de todas las glándulas del organismo. La glándula pituitaria, surge como un sistema efector a través del cual el NSQ transforma su información en Melatonina, una hormona reguladora del ritmo circadiano. (Dunlap, 1999).

#### COMPONENTE GENETICO DEL RITMO CIRCADIANO

La base de la actividad del reloj biológico se centra en la activación de factores genéticos a que regulan la señalización celular desde el NSQ hacia los sistemas neurohormonales y los órganos periféricos (Goldbeter, Gérard, Gonze, Leloup, & Dupont, 2012). Las células nerviosas poseen un conjunto de genes que tienen la capacidad de activarse o inhibirse con la finalidad de generar un sistema coordinado que hace posible sintetizar proteínas y hormonas en momentos adecuados del día. (Ko & Takahashi, 2006).

Los factores genéticos de transcripción *CLOCK* y *BMAL1*, son considerados los factores que inician el control del ritmo circadiano (Gekakis et al., 2013). En conjunto, estos dos factores, permiten la formación del complejo *CLOCK:BMAL1* que actúa sobre regiones específicas de otros genes para la formación de proteínas denominadas *Period* (*Per 1*, *Per 2* y *Per 3*) y *Cryptochrome* (*Cry 1* y *Cry 2*). La unión de estos heterodímeros genera un complejo de retroalimentación negativa llamado *PER:CRY*, que, al ser vinculado con una molécula de fosfato, adquiere la capacidad de entrar al núcleo celular interfiriendo en la transcripción de los genes *clock* y *bmal1* anulando la formación del complejo *CLOCK:BMAL1*. (Gregson, Sparrowhawk, Mauskopf, & Paul, 2005).

El complejo *CLOCK:BMAL1* también estimula la transcripción de los receptores nucleares huérfanos de ácido retinoico *Rev-erba* y *Rora* los cuales desempeñan una función reguladora sobre los genes que codifican para *BMAL1*. La actividad de los receptores *Rev-erba* y *Rora* inicia al acoplarse sobre sus elementos de respuesta ubicados en sitios específicos del gen *bmal1*, cuando *Rora* localiza su elemento de respuesta, estimula la activación de *bmal1*, y de modo contrario, cuando *Rev-erba* se acopla, la transcripción de *bmal1* disminuye. (Griffett & Burris, 2013).

Finalmente, el cierre del ritmo circadiano se genera con la fosforilación e inactivación de las proteínas *PER* y *CRY* en el citoplasma de las células a través de un grupo de proteínas denominadas *quinasas*. La actividad de estas *quinasas* ejercen un efecto esencial en el control de la progresión del ritmo circadiano en periodos de 24 horas, por un lado favorece la formación del complejo *CLOCK:BMAL1* al estimular a actividad de la proteína *Per* generando el inicio de un nuevo ritmo circadiano. Además, a nivel citoplasmático la fosforilación de *PER* genera su rápida degradación lo que le impide entrar al núcleo celular e inhibir el complejo *CLOCK:BMAL1*. (Akashi, Tsuchiya, Yoshino, & Nishida, 2002). (Figura 3).

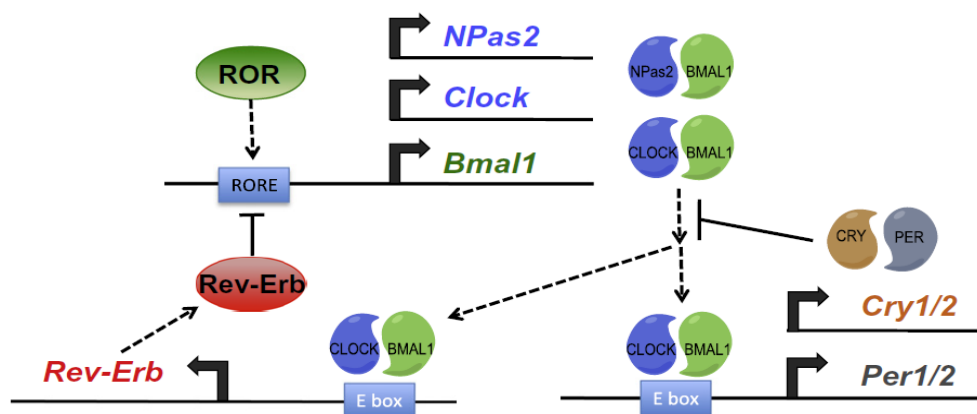


Figura 3. Genes implicados en el ritmo circadiano y sus interacciones. (Griffett & Burris, 2013)

## MELATONINA Y EL RITMO CIRCADIANO

La melatonina es una hormona reguladora sintetizada por la glándula pineal que permite ajustar la sincronización de los ritmos endocrinos a través de un fotoperiodo, es decir, a través de la exposición cíclica de luz-obscuridad. Su producción a lo largo de la vida es variable teniendo picos de secreción en la pubertad y un declive hacia los 60 años de edad. Además, la síntesis de melatonina es variable en un lapso de 24 horas: su producción es máxima durante la noche entre las 12 am y 7 am, y los picos diurnos se asocian a la estimulación del Haz retinohipotalámico (HRH).

El HRH surge de células especiales en la retina que no tienen una función de detectar imágenes ya que para su actividad emplean una proteína diferente al de las células visuales (conos y bastones) y es llamada melanopsina. La estimulación de estas células comunica al NSQ el cual a través del ganglio simpático cervical superior estimula a la glándula pineal a producir melatonina.

Como ya se mencionó previamente, el ritmo circadiano tiene una base genética a través de la cual surgen cadenas de retroalimentación que permiten una actividad coordinada en procesos de 24 horas, en este contexto, la melatonina juega un papel importante sobre estos genes ya que su actividad puede influir sobre la activación de los genes reloj. Los efectos de la melatonina están mediados por sus receptores M1 y M2 los cuales al ser activados inhiben la expresión de algunos genes por supresión de AMPc (Adenosin Monofosfato cíclico). Otros efectos de la melatonina son la inhibición de la actividad eléctrica de determinadas áreas cerebrales a través de neurotransmisores GABA, este efecto es el que asocia a la Melatonina a la inducción del sueño. (Escames & Acuña-Castroviejo, 2009)

Por este motivo, la melatonina es considerada como la hormona efectora del CC ya que sus funciones inhibitorias permiten realizar una retroalimentación negativa sobre los componentes genéticos del ritmo circadiano y al mismo tiempo responde a las modificaciones de lumínicas del medio ambiente modificando el comportamiento de los mamíferos.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO Y EL RITMO CIRCADIANO

Los ciclos sueño-vigilia son un componente biológico de los mamíferos que permite sincronizar el despertar y la inducción del sueño a través de exposición a fotoperiodos. Para lograrlo, es congruente pensar que se requiera de la integración del CC y un adecuado funcionamiento de todos los neurocomponentes que lo forman, no obstante, esto no siempre es necesario. En un estudio realizado con pacientes ciegos se determinó que la prevalencia de los desórdenes del sueño era menor a la estimada, se demostró que muchos de estos pacientes no padecían alteraciones sobre el ritmo circadiano y que no existe alguna diferencia estadísticamente significativa que determine alguna modificación sobre el CC entre pacientes con ceguera adquirida y congénita. (Skene & Arendt, 2007). Los resultados de este estudio establecen que las bases de algunos trastornos del sueño no tienen su origen sobre la actividad del HRH en relación a las variaciones de los ciclos luz-obscuridad, por lo que su origen podría restringirse al nivel celular.

Las alteraciones en el ciclo sueño-vigilia se han estudiado desde hace un par de décadas y aunque muchos resultados hasta este momento son poco relevantes, se ha concluido que los trastornos del sueño pueden tener origen en el control genético del CC. En estudios realizados sobre *Drosophilla melanogaster* se ha determinado que la mutación sobre las *cinasas* que regulan la fosforilación del heterodimero *Per*, se relacionan con un acortamiento de sus ciclos circadianos y alteración en su comportamiento social. (Akashi et al., 2002).

Por otro lado, la actividad cíclica de la expresión de las proteínas PER y CRY es paralela a la formación de melatonina con un ritmo que cambia en distintos momentos del día, por ejemplo, la máxima actividad de PER ocurre durante el día y se reduce en el anochecer y CRY tiene un pico de expresión en el crepúsculo. Estudios experimentales sobre el uso de melatonina exógena en el tratamiento de desórdenes del sueño han puesto en manifiesto la actividad simbiótica que la melatonina ejerce sobre los heterodimeros CRY y PER y se ha demostrado que su administración inhibe la formación de estos heterodimeros y anula su actividad cíclica. (Dunlap, 1999).

Tras considerar al déficit de melatonina como piedra angular en los trastornos del sueño, se han desarrollado distintos fármacos análogos que pretenden simular su actividad. El primer fármaco sintetizado y lanzado al mercado fue el RAMELTEÓN (TAK-375, Rozerem®, Take- da Pharmaceutical Company, Japón) y fue aprobado para el tratamiento del insomnio crónico del adulto mayo en el 2005. Su empleo muestra resultados satisfactorios ya que reduce el tiempo necesario para iniciar el sueño y mejora la calidad del mismo. Hasta el momento se han sintetizado más de 20 análogos de la melatonina diseñados para terapias exógenas sustitutivas y no se ha determinado la presencia de algún efecto adverso mayor a la somnolencia diurna por lo que son considerados como un tratamiento seguro y efectivo en los desórdenes del sueño.

## CONCLUSIÓN

Los trastornos en el ritmo circadiano son considerados de origen genético y endócrino por lo que el conocimiento sobre sus componentes permite desarrollar nuevas opciones para sus tratamientos. Actualmente, la síntesis de cronobióticos análogos a la melatonina han demostrado seguridad para su uso en pacientes geriátricos que desarrollan trastornos del sueño, sin embargo, el acceso limitado a estos fármacos representa el principal obstáculo para su uso como tratamiento de primera línea. Un nuevo enfoque en la terapéutica de los

trastornos del sueño son las terapias de resincronización circadiana, son métodos psicológicos que permiten asignar las actividades diarias a un horario específico con la finalidad de adaptar el ritmo circadiano a un patrón de 24 horas y favorecer el sueño. El uso de estos métodos evita que el paciente con trastornos del sueño requiera de una terapia farmacológica. A pesar de los potenciales beneficios, su efectividad aún no ha sido demostrada.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la maestra María Yadira Rosas Bravo y al Dr. Enrique González Vergara por su invaluable guía en el proceso de la elaboración de este artículo.

## REFERENCIAS

- Akashi, M., Tsuchiya, Y., Yoshino, T., & Nishida, E. (2002). Control of Intracellular Dynamics of Mammalian Period Proteins by Casein Kinase I  $\epsilon$  (CKI  $\epsilon$ ) and CKI  $\delta$  in Cultured Cells Control of Intracellular Dynamics of Mammalian Period Proteins by Casein Kinase I  $\epsilon$  (CKI  $\epsilon$ ) and CKI  $\delta$  in Cultured Cells. *Molecular and Cellular Biology*, 22(6), 1693–1703. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.6.1693>
- Dunlap, J. C. (1999). Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96(2), 271–290. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80566-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80566-8)
- Dunlap, J. C., & Loros, J. J. (2004). Circadian System. *October*, 19(5), 414–424. <https://doi.org/10.1177/0748730404269116>
- Escames, G., & Acuña-Castroviejo, D. (2009). Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Revista de Neurología*, 48(5), 245–254.
- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., ... Weitz, C. J. (2013). Role of the CLOCK Protein in the Mammalian Circadian Mechanism, 1564(1998). <https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564>
- Goldbeter, A., Gérard, C., Gonze, D., Leloup, J. C., & Dupont, G. (2012). Systems biology of cellular rhythms. *FEBS Letters*, 586(18), 2955–2965. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.041>
- Gregson, N., Sparrowhawk, K., Mauskopf, J., & Paul, J. (2005). A guide to drug discovery: Pricing medicines: theory and practice, challenges and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(2), 121–130. <https://doi.org/10.1038/nrd1633>
- Griffett, K., & Burris, T. P. (2013). The mammalian clock and chronopharmacology. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(7), 1929–1934. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.015>
- Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics*, 15(SUPPL. 2), 271–277. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl207>
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic



nucleus determines circadian period. *Science (New York, N.Y.)*, 247(4945), 975–978.  
<https://doi.org/10.1126/science.2305266>

Sebastian, J., Torres, S., Fernanda, L., Cerón, Z., Navia, A., Mv, A., ... López, V. (2013). ARTÍCULO DE REVISIÓN Ritmo circadiano: el reloj maestro . Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud Circadian rhythm: the master clock . Alterations involving the state of sleep and wakefulness in the area of hea, 5(3), 16–35.

Skene, D. J., & Arendt, J. (2007). Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Medicine*, 8(6), 651–655.  
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.013>