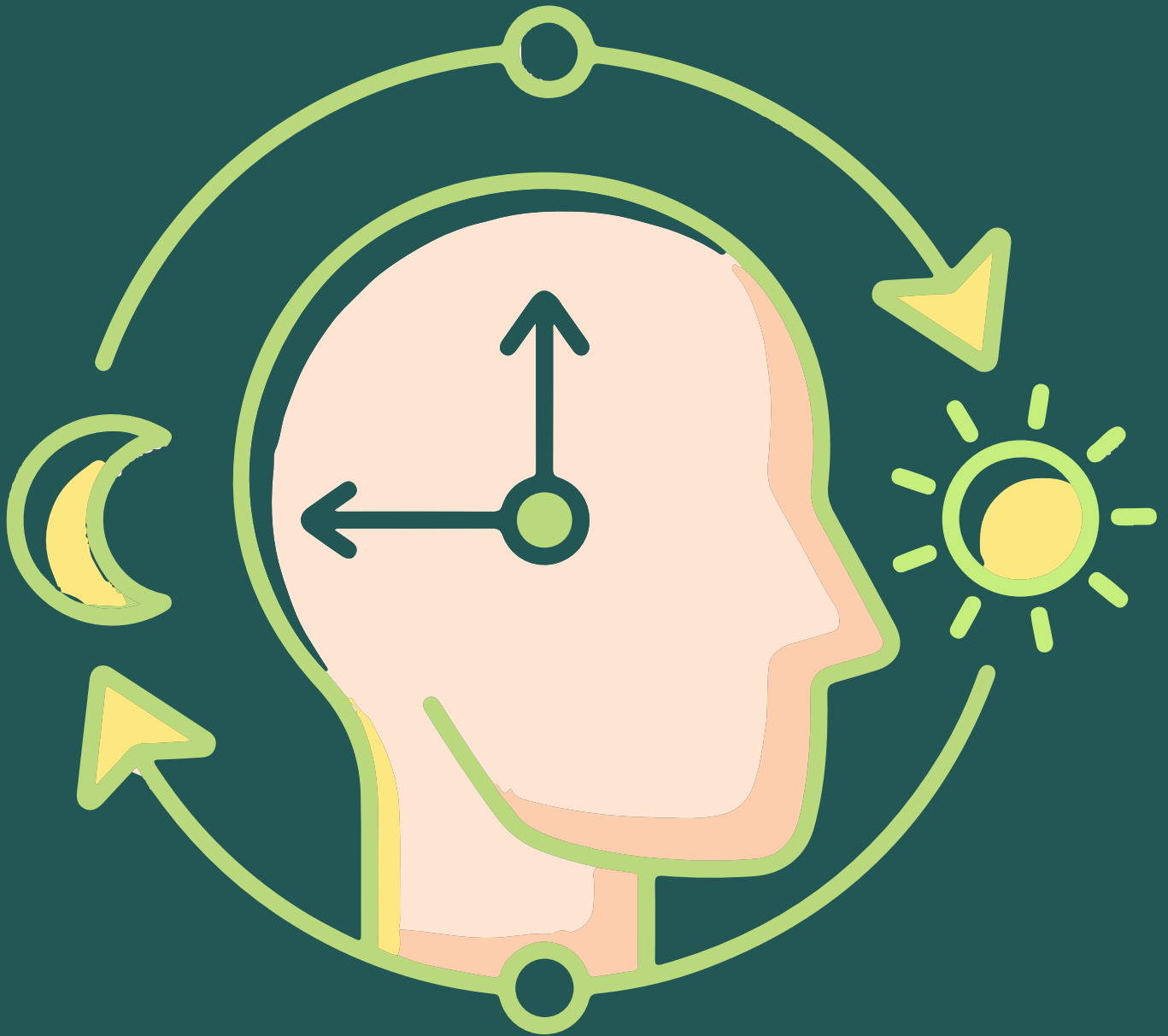




spinor

Dos facetas, información y divulgación
un solo objetivo, comunicar



Ciclos circadianos

Año 11, núm. 43 / abril-junio de 2021



Índice

Editorial	1
Un dulce remedio para los desvelados	
La hora de comer chocolate como sincronizador circadiano	3
Carolina Escobar	
El núcleo supraquiasmático y la homeostasis del organismo	7
Rebeca Méndez-Hernández y Ruud M. Bujis	
Las plantas y el tiempo: el ritmo que marca la vida... los ciclos circadianos	11
Etelvina Gándara, Carlos Alberto Contreras-Paredes	
Efecto de la luz azul en la hormona del sueño: la melatonina	17
Ma del Carmen Cortés	
Los ritmos biológicos en la salud y la enfermedad	21
José R. Eguibar	
Tú tienes tu propia Cannabis!: los endocannabinoides	25
Carla Quiroga, Astrid Coronado, Sergio Machado, Eric Murillo Rodríguez	



spinor

Dos facetas, información y divulgación
un solo objetivo, comunicar

Revista de la Vicerrectoría de Investigación
y Estudios de Posgrado

Dr. José Alfonso Esparza Ortiz

Rector

Mtra. Guadalupe Grajales y Porras

Secretaría General

D. C. Ygnacio Martínez Laguna

Vicerrector de Investigación y Estudios de Posgrado

Dra. Ma. Verónica del Rosario

Hernández Huesca

Directora General de Estudios de Posgrado

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca

Director General de Investigación

Dr. José Eduardo Espinosa Rosales

Director General de Divulgación Científica

Investigación y revisión:

David Chávez Huerta

Heccari Bello Martínez

Ma. de Lourdes Hernández Chávez

Isabel Labra Medina

Dirección de la revista:

Dr. José Eduardo Espinosa Rosales

Consejo Editorial:

Dr. Jaime Cid Monjaraz, Dr. Miguel Ángel León Chávez,

Dra. Ma. de Lourdes Herrera Fera, Dr. Guillermo

Muñoz Zurita, Dr. Efraín Rubio Rosas, Dr. Óscar

Martínez Bravo, Dra. Olga Félix Beltrán

Corrección:

Andrea Garzón

Ruth Rojas

Diseño:

Israel Hernández / El Errante Editor

SPINOR, año 11, núm. 43, abril-junio de 2021, es una publicación bimestral editada por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con domicilio en 4 sur 104, Col. Centro, C.P. 72000, Puebla Pue., y distribuida a través de la Dirección de Divulgación Científica de la VIEP, con domicilio en 4 sur 303, Col. Centro, C.P. 72000, Puebla Pue., Tel. (52) (222) 2295500 ext. 5729, www.viep.buap.mx, revistaspinor@gmail.com, Editor responsable: Dr. José Eduardo Espinosa Rosales, espinosa@icfm.buap.mx. Reserva de Derechos al uso exclusivo 04-2017-062916010700-102. ISSN: (en trámite), ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Con Número de Certificado de Licitud de Título y Contenido: (16523), otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa en EL ERRANTE EDITOR S.A. DE C.V., Privada Emiliano Zapata No. 5947, Col. San Baltasar Campeche, Puebla, Pue. C.P. 72590, Tel. (222) 4047360, este número se terminó de imprimir en julio de 2019 con un tiraje de 3000 ejemplares. Ejemplar gratuito

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Editorial

Ritmos biológicos

Los seres vivos del planeta Tierra nos encontramos sometidos a condiciones inherentes de cambio debido a los movimientos de rotación y traslación. Por ello, todos los procesos de nuestro funcionamiento se ajustan a estas variables geofísicas. Dentro del campo del análisis sobre cómo se adaptan los organismos es que surge el estudio de los ritmos biológicos y los mecanismos que permiten que nos ajustemos al día y a la noche, así como a lo largo de las estaciones del año. De ello se origina aquel término acuñado por Claude Bernard, a finales del siglo XIX, sobre la constancia del medio interno, luego denominado homeostasis por Walter B. Cannon, y que ha evolucionado al concepto de la cronostasis, que es la regulación de los procesos fisiológicos que oscilan con los cambios cíclicos del planeta.

De esta manera, en este número, los doctores Rebeca Méndez-Hernández y Ruud Buijs, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, muestran el rol central del núcleo supraquiasmático, un núcleo del hipotálamo, en la homeostasis. Asimismo, la doctora Carmen Cortés, del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, nos habla sobre el rol que tiene la iluminación del color azul sobre la melatonina, una hormona relacionada con el sueño. Por su parte, la doctora Carolina Escobar, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, muestra cómo un alimento muy placentero como el chocolate es capaz de sincronizar nuestros ritmos biológicos. A su vez, el doctor Eric Murillo, de la Universidad del Mayab, y sus colaboradores nos muestran cómo el organismo es capaz de crear y activar un sistema endógeno que une al principio activo de la marihuana (los denominados endocannabinoides). La doctora Gándara y sus colaboradores del Jardín Botánico nos hablan de los cambios que suceden en las plantas debido a los cambios geofísicos. Por último, el doctor José R. Eguibar, de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, nos muestra que los ritmos biológicos impactan en la presencia e intensidad de las enfermedades mentales.

Deseamos que los lectores encuentren este número estimulante y que les haga reflexionar sobre el efecto que tienen los ritmos biológicos en nuestra operación en el día a día.



UN DULCE REMEDIO

para los desvelados

La hora de comer chocolate como sincronizador circadiano

Carolina Escobar

Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM.

El problema del sistema circadiano alterado y el estilo de vida moderno

Para todo organismo que vive en la Tierra, diariamente se presenta el día (luz) y la noche (oscuridad). Es tan predecible esta alternancia que en todos los organismos evolucionó un sistema capaz de predecir y ajustar las funciones y la conducta para adaptarse y sobrevivir a los ciclos diarios. El sistema que mide el tiempo basado en ciclos de 24 horas se llama sistema circadiano, y existe en cada célula, en cada órgano, en todo el individuo.

Tanto en los procesos intracelulares como en los distintos órganos se presentan ciclos de diferente intensidad en sus funciones de acuerdo con el día y la noche. Esto sucede, por ejemplo, en el corazón, el estómago y las glándulas secretoras, que cambian su actividad a lo largo del día coincidiendo con los momentos de descanso o de actividad del individuo, lo que permite economizar esfuerzos y, por otro lado, emitir la respuesta adecuada según la hora del día. Para todo esto siempre decimos que la alternancia de la luz y la oscuridad resulta el

estímulo principal que sincroniza al sistema circadiano; sin embargo, sabemos que otros estímulos regulares pueden ser importantes sincronizadores, entre ellos, el horario de alimentación.

En los últimos cien años la exposición a la oscuridad nocturna ha cambiado vertiginosamente con el descubrimiento de la energía eléctrica y la implementación de luz en casas, calles, ciudades, pueblos, etcétera. Debido a que por la noche la luz ofrece mayor seguridad para salir a la calle, en este horario se pueden prolongar las actividades sociales y, recientemente, con el desarrollo de pantallas de televisión, computadoras y teléfonos celulares, se abre la posibilidad de prolongar el entretenimiento nocturno sin salir de casa. Por lo anterior, la sociedad moderna se ha deslumbrado ante las posibilidades de diversión, de estudio y de trabajo por la noche, lo cual ha reducido importantemente las horas de sueño diarias, además de que ha alterado los horarios de irse a dormir y despertar a lo largo de la semana, lo que ha ocasionado una disrupción circadiana. Paralelamente, hemos visto aumentar la obesidad, las conductas adictivas, la depresión, el cansancio

» Estudios clínicos en diferentes partes del mundo sugieren que el aumento en enfermedades crónico-degenerativas se debe a la falta de sueño, aunada a una disrupción del sistema circadiano.



y el desarrollo de cáncer. Estudios clínicos en diferentes partes del mundo sugieren que el aumento en enfermedades crónico-degenerativas se debe a la falta de sueño, aunada a una disrupción del sistema circadiano, lo cual lleva a la pérdida de la homeostasis y es un factor de riesgo físico y mental.

En nuestro laboratorio nos interesó estudiar los efectos de la disrupción circadiana asociada a estas condiciones del estilo de vida moderno. Para ello, desarrollamos modelos experimentales en ratas, con los que mimetizamos el trabajo nocturno, el síndrome de *jet lag*, la exposición a la luz por la noche, la comida en horarios invertidos y el desvelo, combinado con horarios cambiantes de dormir, como lo hacen muchos jóvenes.

En todos los modelos observamos casi de inmediato una propensión al sobrepeso, el desarrollo de indicadores de síndrome metabólico, alteraciones del sistema inmune y conductas parecidas a la depresión. Nuestros datos confirmaron lo que hemos visto en la sociedad moderna: estilos de vida que los jóvenes más y más promueven y necesitan para estar a la moda.

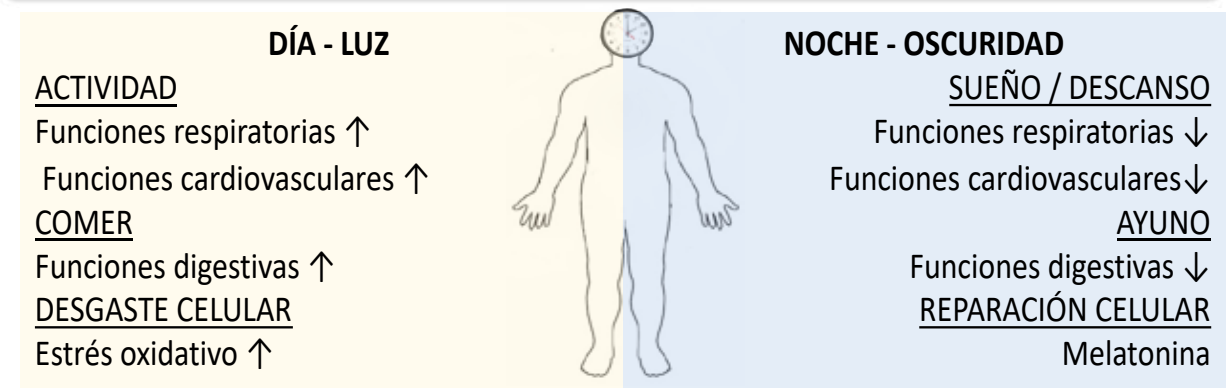
Por ello, surgió la siguiente pregunta: ¿cómo podemos prevenir estos efectos negativos? Evidentemente, la solución inmediata y lógica es que se deben regular las horas de sueño y llevar una vida temporalmente ordenada. Pero ¿qué pasa cuando no se puede?, por ejemplo, cuando la persona tiene un trabajo nocturno, se expone a la luz de noche o se ve obligada a invertir muchas horas en el transporte público y pierde horas de sueño.

El alimento como sincronizador circadiano

Cuando empecé mi trabajo como investigadora, realicé, junto con mis estudiantes, estudios con los que demostramos que cuando se come siempre a la misma hora, el alimento se convierte en un potente sincronizador para la conducta, la actividad

»» "Hay que comer de día, que es la fase normal de actividad, y no durante la noche, que es la fase de descanso". Suena bien y es coherente con lo que decían las abuelitas: "hay que comer a sus horas".

LA ORGANIZACIÓN CIRCADIANA REQUIERE ORDEN PARA EL RELOJ BIOLÓGICO



cerebral y los procesos metabólicos. Los sincronizadores del sistema circadiano deben ser congruentes entre sí, de manera que el alimento puede afectar diferencialmente al individuo, dependiendo el horario de comer. Así, puede tener un efecto benéfico para el sistema circadiano si se presenta a la hora en que normalmente debería estar despierto un individuo, pero puede tener efectos negativos si se come en las horas normales de dormir o de descanso.

Decidimos monitorear los horarios de alimentación en nuestros protocolos experimentales de interrupción circadiana y nos encontramos con que las ratas expuestas al protocolo de trabajador nocturno alteraban su hora de alimentación; en ratas expuestas a *jet lag*, la hora de comer ya no coincidía con la hora de actividad esperada, y las ratas expuestas a luz por la noche comían desordenadamente de día y de noche. Resultó que la hora del alimento estaba completamente alterada en nuestros modelos de interrupción circadiana. Así que el siguiente paso fue manipular la hora de comer para ajustarla con la fase esperada de actividad para las ratas, de acuerdo con el ciclo luz-oscurecimiento (para las ratas es la noche y para el ser humano es el día). El resultado fue espectacular, porque, al mantener acoplados los horarios de alimentación con la fase esperada de actividad, se

previno la interrupción circadiana. Además, al estar bien sincronizados, los animales podían eludir alteraciones en la conducta, en el peso corporal y sobre el metabolismo. De estos datos salió una primera recomendación para individuos expuestos a condiciones que afectan el sueño y al sistema circadiano: "Hay que comer de día, que es la fase normal de actividad, y no durante la noche, que es la fase de descanso". Suena bien y es coherente con lo que decían las abuelitas: "hay que comer a sus horas".

Se nos ocurrió que esto sería lo más sensato para mejorar las condiciones de muchos individuos expuestos a trabajo nocturno, desvelos, *jet lag*, etc., pero pensamos que debíamos encontrar alguna estrategia más fácil de seguir cuando las personas tienen horarios muy desordenados y en sus turnos nocturnos les ofrecen comida.

Un pedazo de chocolate como desayuno

En el periodo en que trabajamos con el alimento como sincronizador, se nos ocurrió probar alternativamente alimentos apetitosos, ya que estos ejercen un efecto muy potente sobre los sistemas motivacionales. Escogimos el chocolate de leche, ya que consideramos que es muy sabroso y,

» Cuando les ofrecimos a las ratas un pedacito de chocolate diario y a la misma hora, observamos una sincronización casi inmediata asociada al momento de acceso al chocolate.



El reloj biológico requiere ajustarse diariamente a los ciclos externos e internos, que le sirven como señales de tiempo. Las actividades propias de la sociedad moderna lo ponen en conflicto y crean la disrupción circadiana, lo cual resulta en una regulación deficiente de la conducta y de las funciones internas.

además, contiene azúcar y grasas. Cuando les ofrecemos a las ratas un pedacito de chocolate diario y a la misma hora, observamos una sincronización casi inmediata asociada al momento de acceso al chocolate. Aún más espectacular fue que las estructuras cerebrales, incluyendo al reloj biológico, se sincronizaron y adquirieron oscilaciones de actividad neuronal (c-Fos y el gen reloj Per1) reguladas por el horario de acceso al chocolate.

Con base en estos hallazgos, probamos en nuestros modelos de disrupción circadiana si un pedacito diario de chocolate podía tener el mismo efecto sincronizador del alimento y mejorar las condiciones de los animales. Pero nos preguntamos ¿a qué hora dar el chocolate? ¿Al inicio de la fase de actividad? ¿Antes de su fase de reposo? Probamos ambas opciones con nuestras ratas modelo de trabajador nocturno y con ratas en condiciones de *jet lag*. ¡Los resultados fueron espectaculares! El chocolate como desayuno (al inicio de la fase de actividad) previno la disrupción circadiana; además, las ratas que comieron chocolate como desayuno no subieron de peso y mostraron un metabolismo normal, sano. En contraste, cuando el chocolate

se proporcionó de cena (antes de la fase de reposo), no mejoró el estado de disrupción circadiana y se promovió el sobrepeso y el desarrollo de indicadores de síndrome metabólico. ¡Gran enseñanza!

Chocolate: ¡el desayuno de los campeones!

En conclusión, los modelos experimentales nos han ayudado a comprender que diversos hábitos de actividad-sueño que violentan al sistema circadiano tienen efectos adversos sobre los individuos, haciéndolos propensos al sobrepeso y enfermedades metabólicas. Hemos aprendido que la hora en que se ingieren los alimentos es importante para mantener una congruencia interna de funciones coordinadas por el sistema circadiano, que el alimento debe ingerirse en la fase normal de actividad (el día para el ser humano) y que alimentos ricos en grasa y azúcar, como el chocolate, deben consumirse durante el desayuno.

El proyecto que estudia los fenómenos circadianos descritos está apoyado por PAPIIT-UNAM IG201321 y por la División de Investigación de la Facultad de Medicina UNAM.

El núcleo supraquiasmático y la homeostasis del organismo

Rebeca Méndez-Hernández y Ruud M. Buijs
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

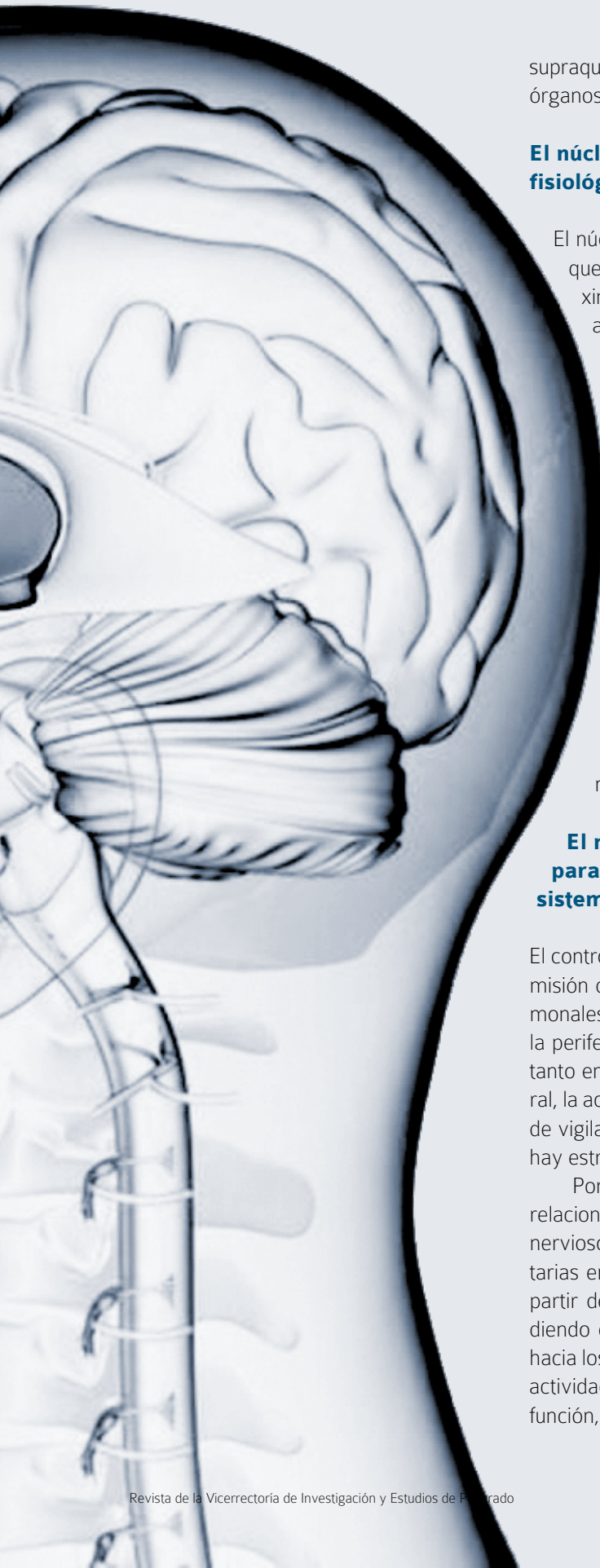
El ciclo de luz-oscuridad y los ritmos circadianos

Todos los seres vivos del planeta se encuentran sujetos a un ciclo de luz-oscuridad, debido a lo cual han desarrollado distintos mecanismos que les permiten sincronizar su conducta y sus funciones fisiológicas de acuerdo con este ciclo. Al conjunto de estos mecanismos se le denomina sistema circadiano.

La conducta más evidente que fluctúa de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad es el sueño, que, en el caso de los humanos, se concentra en el periodo de oscuridad, mientras que la actividad física se concentra principalmente en el de luz. Además del sueño, muchas otras conductas como la alimentación y la conducta social también varían de manera circadiana. Estos cambios en la conducta deben ir acompañados de cambios en la fisiología. Por ejemplo, durante la noche, los humanos tenemos una baja demanda energética al encontrarnos en el periodo de descanso, por lo que nuestros niveles de glucosa en la sangre se encuentran bajos. Al despertar, nuestro cuerpo necesita energía para moverse, y el sistema circadiano se encarga de anticipar esta necesidad, por lo cual, antes de despertarnos, aumenta los niveles de corticosterona y glucosa en sangre, así como la temperatura corporal. Esto promueve que todos los tejidos, incluyendo el cerebro, estén abastecidos con energía suficiente y el cuerpo esté listo para realizar sus actividades.

Al igual que los ritmos en los niveles sanguíneos de glucosa y corticosterona, el sistema circadiano se encarga de generar oscilaciones en una gran cantidad de otras hormonas y metabolitos. Estas oscilaciones ocurren gracias a un reloj maestro: el núcleo





supraquiasmático, que coordina la función de todos los tejidos y órganos.

El núcleo supraquiasmático sincroniza los ritmos fisiológicos de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad

El núcleo supraquiasmático (NSQ) es un pequeño núcleo bilateral que se encuentra en el hipotálamo. Este núcleo consta de aproximadamente 20 000 neuronas capaces de presentar ritmos autónomos en su actividad eléctrica. Dichos ritmos tienen una duración aproximadamente de 24 horas y se presentan incluso cuando las neuronas se encuentran carentes de algún estímulo. Además, las neuronas del NSQ reciben información fótica desde la retina para sincronizar los ritmos en su actividad eléctrica de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad. Al oscilar en su actividad, estas neuronas, que se encuentran conectadas con otros núcleos hipotalámicos, liberan distintos neurotransmisores hacia estos núcleos, dependiendo de la hora del día.

Los núcleos hipotalámicos tienen diferentes funciones y, en general, son importantes para el control endocrino y metabólico del organismo. El NSQ mantiene una comunicación bidireccional con los núcleos hipotalámicos encargados de controlar la temperatura, la liberación de hormonas, la conducta sexual y alimentaria, etc., y de este modo impone un ritmo circadiano sobre estas funciones.

El núcleo supraquiasmático prepara a los órganos para realizar sus funciones diarias por medio del sistema nervioso autónomo y señales hormonales

El control del hipotálamo sobre el cuerpo se logra gracias a la transmisión de información mediante diferentes señales neurales y hormonales. Las señales neurales que van desde el hipotálamo hacia la periferia se transmiten a través del sistema nervioso autónomo, tanto en su rama simpática como parasimpática. De manera general, la actividad de la rama simpática está relacionada con un estado de vigilancia y se encuentra más activo cuando se hace ejercicio o hay estrés.

Por otro lado, la activación de la rama parasimpática está relacionada con un estado de descanso y digestión. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático tienen funciones complementarias en cada órgano, y la homeostasis del organismo se logra a partir de un balance entre estas dos ramas autonómicas. Dependiendo de la hora del día, el NSQ, por medio de sus proyecciones hacia los núcleos preautonómicos del hipotálamo, puede modular la actividad simpática y parasimpática en cada órgano para regular su función, así como su sensibilidad ante diversas señales humorales.

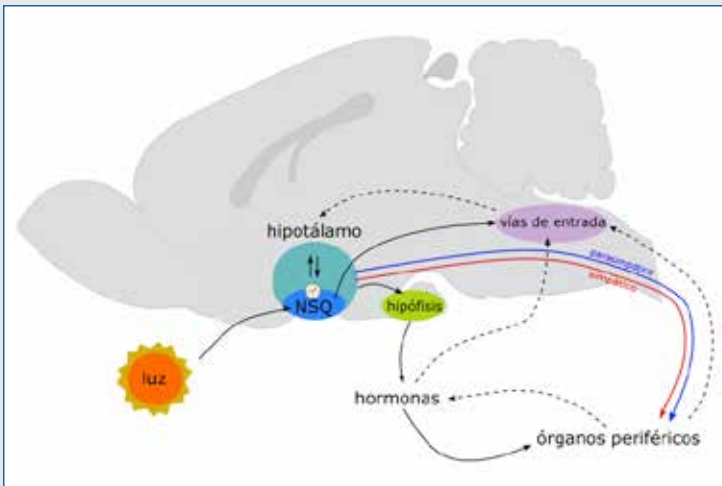


Figura 1. El núcleo supraquiasmático (NSQ) es el reloj biológico del organismo. Este puede ajustar los ritmos en su actividad eléctrica utilizando la luz como principal sincronizador. El NSQ es capaz de comunicarse con el resto del hipotálamo para modular la actividad del sistema nervioso autónomo simpático (rojo) y parasimpático (azul). También puede modular algunos sitios de control hormonal como la hipófisis, regulando la liberación de hormonas. Además, recibe información de retroalimentación sobre el estado del organismo (líneas punteadas) a través de diferentes vías de entrada de información, cuya capacidad de detección de señales depende de la hora del día, gracias a la influencia que ejerce el NSQ sobre ellas.

La coordinación de las funciones de los órganos a través del sistema nervioso autónomo produce la ritmicidad circadiana del organismo. Por ejemplo, poco antes de que inicie la fase de actividad del organismo, se empieza a secretar corticosterona. Esta secreción se lleva a cabo gracias a que el NSQ, mediante sus conexiones con la hipófisis, promueve la liberación de la hormona liberadora de corticosterona (ACTH). Esta actúa sobre la glándula suprarrenal e induce la secreción de corticosterona por esta glándula. De manera importante, el NSQ, a través de un grupo particular de neuronas que proyectan a las neuronas preautónomas del hipotálamo, aumenta la actividad simpática hacia la glándula suprarrenal, preparándola para recibir a la ACTH, lo que permite que esta realice su función de manera más eficiente.

Las señales de retroalimentación que recibe el hipotálamo son esenciales para mantener los ritmos

El balance entre las dos ramas del sistema nervioso autónomo se mantiene también debido a las señales de retroalimentación sobre el estado fisiológico del organismo, las cuales llegan desde la periferia hacia el hipotálamo. Al recibir estas señales de retroalimentación, el NSQ es capaz de reforzar o reajustar el balance autonómico hacia los órganos, dependiendo de la condición fisiológica.

De manera interesante, además de modular la salida de información desde los núcleos preautónómicos del hipotálamo hacia

los órganos, el NSQ también puede modular la entrada de información de la periferia al cerebro mediante sus proyecciones hacia los núcleos de entrada de información, que se encuentran en el tallo cerebral, la médula espinal y los órganos circunventriculares. Así, la entrada de información relacionada con las señales de retroalimentación que llega hacia el hipotálamo y el NSQ es dependiente de la hora del día. Por ejemplo, en el caso de la secreción de corticosterona, que se mencionó previamente, esta hormona ejerce una función de retroalimentación sobre el hipotálamo al estar presente en la sangre.

De esta manera, el NSQ modula la sensibilidad de los núcleos que son capaces de detectar a la corticosterona como una señal de retroalimentación; de modo que, antes de iniciar el periodo de actividad del organismo, estos núcleos tienen una baja sensibilidad ante la hormona. Por lo tanto, en este periodo del día, se necesitan altas concentraciones de corticosterona para



Dichos ritmos tienen una duración aproximadamente de 24 horas y se presentan incluso cuando las neuronas se encuentran carentes de algún estímulo.

que la señal sea detectada y transmitida al hipotálamo. Una vez que la concentración de la hormona es lo suficientemente alta, es detectada como señal de retroalimentación y, en consecuencia, el hipotálamo disminuye la actividad simpática hacia la glándula suprarrenal y la liberación de ACTH por la hipófisis, lo que promueve un decremento en la concentración de corticosterona en la sangre.

Así, el NSQ coordina las oscilaciones en la concentración de corticosterona utilizando su capacidad de comunicación con las vías de entrada y salida de información del hipotálamo. A su vez, como sucede con el ritmo de corticosterona, puede coordinar todos los ritmos circadianos gracias a su capacidad de regular los sitios de control hormonal como la hipófisis, de modular el balance autonómico en cada órgano (regulando la función del órgano y preparándolo para recibir a las hormonas) y de recibir señales de retroalimentación desde la periferia dependiendo la hora del día.

Un desbalance en la retroalimentación hacia el hipotálamo puede promover condiciones patológicas

Hasta ahora sabemos que el hipotálamo regula la fisiología circadiana gracias a su capacidad de enviar y recibir información desde y hacia la periferia. La coordinación e integración de las señales ambientales, las señales que envía el NSQ hacia los órganos y las de retroalimentación que recibe de vuelta, promueven la homeostasis del organismo. ¿Qué sucedería entonces si el hipotálamo recibe señales que contradicen las señales del ciclo de luz-oscuridad?

Los trabajadores nocturnos, por ejemplo, presentan patrones de sueño y alimentación desfasados del periodo de luz. En estos trabajadores, las neuronas del NSQ estarían oscilando de manera autónoma, pero, además, estarían recibiendo la señal del ciclo de luz-oscuridad y, por otro lado,

las señales de retroalimentación que se generan a partir de las conductas de alimentación y actividad física del individuo. El hecho de que las diferentes señales no se encuentren en sincronía podría desregular el balance simpático-parasimpático y, a la larga, repercutir en el desarrollo de distintas enfermedades.

Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que los trabajadores nocturnos tienen mayor probabilidad de presentar enfermedades metabólicas, por lo que se ha planteado la hipótesis de que el síndrome metabólico podría tener su origen en un desbalance autonómico. Este desbalance se observaría como un aumento crónico en la actividad parasimpática hacia algunos órganos abdominales encargados de acumular energía, como el hígado y el tejido adiposo, a la par de un aumento en la actividad simpática hacia órganos como la glándula suprarrenal (induciendo mayor liberación de corticosterona) o el corazón (induciendo problemas como hipertensión arterial).

Sin embargo, aún es necesario realizar más investigaciones para poder entender con detalle cuáles son y cómo se transmiten las señales de retroalimentación sobre el estado metabólico del organismo hacia el NSQ, para, de esta manera, poder elucidar los mecanismos involucrados en el desbalance autonómico y las enfermedades metabólicas.



Las plantas y el tiempo

El ritmo que marca la vida...
los ciclos circadianos

Etelvina Gándara, Carlos Alberto Contreras-Paredes, Maricela Rodríguez-Acosta
Herbario y Jardín Botánico de la BUAP

Desde la antigüedad, contemplar el comportamiento de la naturaleza ha causado gran asombro al ser humano. Sin duda alguna, esta observación ha permitido conocer que todo ser vivo responde a diversos factores del medio físico que nos rodea y explicar el cómo y el porqué de esas respuestas. Los cambios de temperatura, humedad relativa, intensidad lumínica y concentraciones químicas están directamente determinados por el transcurso del tiempo y varían durante las estaciones del año, día a día, minuto tras minuto, e incluso a cada fracción de segundo. Como respuesta a tales cambios en las variables medioambientales, ocurren oscilaciones en algunos procesos fisiológicos, metabólicos y etológicos, imprescindibles para la vida de todo organismo.

Algunos de estos procesos fisiológicos siguen ciertos "ritmos" y se repiten cíclicamente cada determinado tiempo; esto es a lo que llamamos "relojes o ritmos biológicos". Cabe señalar que

» Es bien conocido que las plantas responden directamente a los cambios fisicoquímicos del medio en el que se desarrollan; cada determinado tiempo y de manera cíclica realizan los procesos metabólicos imprescindibles para su supervivencia.





Tabla 1. Se muestran los diferentes tipos de ciclos biológicos (fisiológicos, metabólicos) que existen de acuerdo con el tiempo de duración, y se ejemplifican algunos de estos ciclos en diversos organismos

Tipo de ciclo	Periodo aproximado de duración	Ejemplos del proceso
Ultradiano	Un segundo	Ritmo cardíaco
	Seis segundos	Ritmo respiratorio
	20 minutos	Reproducción bacteriana
Circadiano	24 horas	Flores y polinizadores diurnos
		Flores y polinizadores nocturnos
		Procesos intestinales
	24 horas	Ingesta de alimento
	24 horas	Temperatura corporal
	24 horas	Movimiento del girasol (fototropismo)
	24 horas	Replicación del material genético del hongo <i>Neurospora</i>
	24 horas	Secreción de melatonina en el núcleo supraquiasmático
	24 horas	Regeneración del epitelio intestinal
	24 horas	Control de la expresión del genoma
Infradiano	24 horas	Desarrollo y control del cáncer
	28 días	Ciclo menstrual
	365 días	Hibernación de algunos animales
		Ciclos o temporadas de reproducción de algunos mamíferos y aves
		Cambio o pérdida y renovación de hojas de algunas plantas
	1-120 años	Floración de algunas plantas como el maguey y el bambú

estos varían en cuanto a duración y cada organismo. Dependiendo del tiempo en el que transcurre cada uno de estos procesos, podemos clasificarlos en tres diferentes tipos: 1) ultradianos, los cuales son los que se llevan a cabo desde fracciones de segundos hasta horas, pero no más de 24 horas; 2) circadianos, que responden como un “reloj” a periodos cercanos a las 24 horas (20-28 horas), es decir, a ritmos definidos por lapsos de tiempo que se ajustan al día y la noche; 3) infradianos, aquellos con una duración mayor a un día e incluso meses y años.

Los ciclos o ritmos biológicos permiten diferenciar etapas de un proceso o conjuntos de procesos fisiológicos que están limitados por un lapso y que son afectados por las condiciones medioambientales. Algunas funciones biológicas son controladas por mecanismos asociados a este tipo de ciclos (véase la tabla 1; Konturek, 2011; Dart, 2016; Brown, 2016; Bishehsari y cols., 2019).

Existen evidencias de que distintas culturas ancestrales, como la griega, romana, maya, china y egipcia, entre otras, se interesaron por estudiar y explicar los cambios en los fenómenos biológicos que ocurren en las diferentes especies durante y a lo largo de las estaciones del año, así como durante el movimiento rotacional de la tierra, que da lugar al día y la noche. En la mitología griega, se encuentra un claro ejemplo de ello, en donde se relata que una joven ninfa

llamada *Clytie* se enamoró de *Febo* (deidad que representaba al Sol), quien diariamente surcaba el cielo en su carro dorado. *Clytie* observaba a diario a *Febo* desde la tierra, hasta que su cuerpo comenzó a transformarse, echó raíces y se convirtió en un girasol, que, como sabemos, repite el mismo movimiento día con día (Firth, 2009). En este relato se explica metafóricamente uno de los “ritmos” que más asombro ha causado sobre la conducta de las plantas: el de los movimientos de las flores en respuesta a los cambios en la intensidad lumínica solar, y al cual se debe el término “ciclos circadianos”.

En la actualidad, la disciplina que se encarga de estudiar el comportamiento asociado a los ciclos o ritmos biológicos de los organismos vivos, como bacterias, protozoarios, hongos, plantas y animales, incluido el ser humano, es la cronobiología. Para contestar a preguntas que abordan diferentes niveles, esta disciplina utiliza herramientas de otras como la biología molecular, la biología del desarrollo, la biología celular y la fisiología (Singh, 2009).

En el presente manuscrito se hablará sobre la importancia e implicaciones que tienen los cambios en las variables del medio ambiente en los procesos fisiológicos, metabólicos y reproductivos de las plantas, especialmente en los “ritmos circadianos”.

¿Cómo afecta el medio ambiente a las plantas?

Es bien conocido que las plantas responden directamente a los cambios fisicoquímicos del medio en el que se desarrollan; cada determinado tiempo y de manera cíclica realizan los procesos metabólicos imprescindibles para su supervivencia, desde la fotosíntesis hasta la reproducción, fructificación y germinación de semillas (véanse las tablas 1 y 2). Los movimientos florales en respuesta a la trayectoria del Sol son los que más han cautivado la atención desde naturalistas y filósofos griegos hasta al padre de la teoría evolutiva, Charles Darwin (Gómez, 2009), pero las plantas no

Tabla 2. Eventos que realizan las plantas y que son dirigidos mediante un mecanismo controlado por un ciclo circadiano

Evento	Mecanismo	Referencia
Movimiento de las hojas cotiledonales de <i>Arabidopsis thaliana</i>	Ritmo circadiano en la tasa de elongación de las células abaxiales y adaxiales	Engelmann y Johnsson (1998)
Apertura circadiana de los estomas	Rearreglo del citoesqueleto de las células guarda	Fukuda y cols. (1998)
Floración en días largos	Control de la expresión del gen <i>CONSTANS (CO)</i>	Suárez-López y cols. (2001)
Elongación del hipocotilo de plántulas	Oscilación de la expresión de los genes <i>CCA1</i> , <i>LHY</i> y <i>TOC1</i>	Wang y Tobin, (1998); Schultz y Kay (2013)
Crecimiento del hipocotilo de plántulas de <i>Arabidopsis thaliana</i>	Control de la señalización por las hormonas auxinas	Covington y Harmer (2007)
Elongación aberrante de hipocotilos	Mutación en el gen <i>elf3</i> afecta el ciclo circadiano	Dowson-Day y Millar (1999)
Destoxificación celular	Expresión del gen de la enzima catalasa 3	Redinbaugh y cols. (1988)
Incremento de la productividad	Aumento en la tasa fotosintética	Dodd y cols. (2005)



Representación gráfica de la planta
Arabidopsis-thaliana

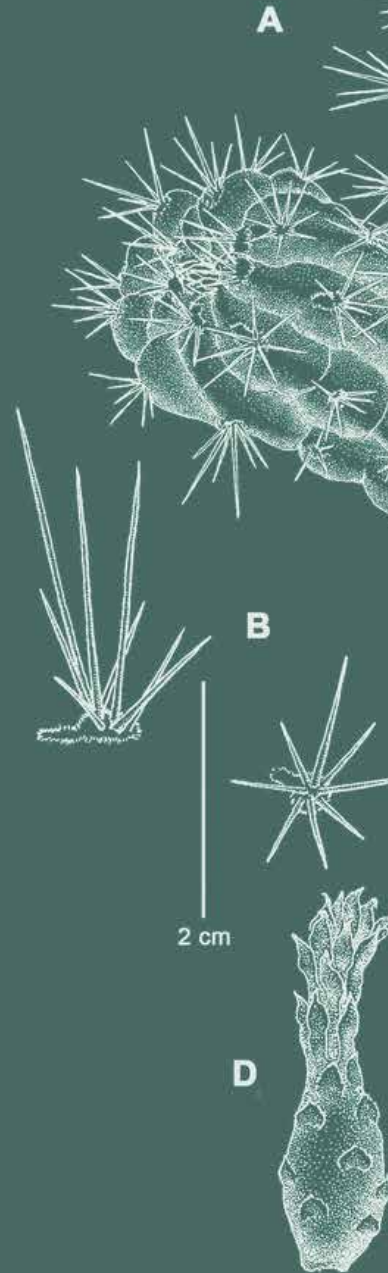
solo responden a estímulos lumínicos, sino también a cambios de temperatura y de humedad a lo largo del día y la noche. Se han realizado numerosas investigaciones desde los enfoques de diferentes disciplinas, como la genética, la fisiología vegetal, de ecología floral, la transcriptómica, etc., para entender y explicar este tipo de fenómenos y procesos que siguen las plantas cíclicamente día con día, y se ha demostrado que el ciclo circadiano tiene una gran relevancia en la regulación de muchos procesos (véanse la tabla 2 y la figura 1).

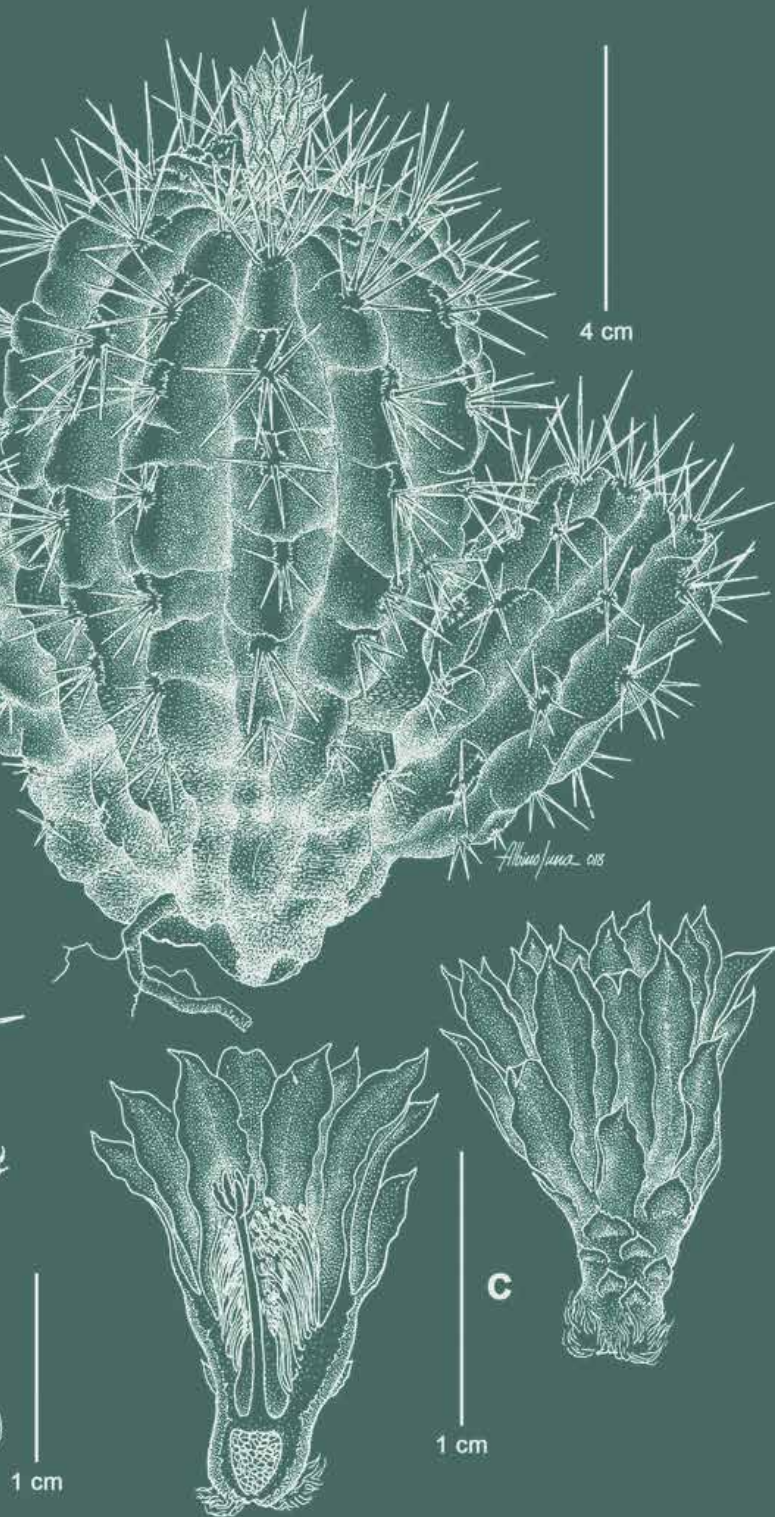
Así también, hoy día, las nuevas tecnologías permiten conocer lo que ocurre dentro de la célula y de los genes en plantas que, por su versatilidad para la

» Otros mecanismos que son regulados por un ciclo circadiano han sido estudiados con profundidad; uno de ellos es el ritmo de crecimiento de las plantas.

investigación, son consideradas modelos. Se ha estudiado de manera prolífica el mecanismo del ciclo circadiano en la planta *Arabidopsis thaliana*, donde se ha estimado que de 5% a 6% de sus genes son expresados rítmicamente (Harmer y cols., 2000); no obstante, experimentos en plantas que son de importancia alimenticia como el maíz, particularmente con el cultivar B73, han revelado que, de 13 000 secuencias génicas que expresa, aproximadamente 10% muestra patrones de regulación circadiana. De manera muy interesante, estos genes participan en procesos fisiológicos fundamentales para el maíz, tales como la fotosíntesis, el metabolismo de carbohidratos, la formación de la pared celular y las rutas de producción de hormonas vegetales (Khan y cols., 2010).

A pesar de que las plantas son organismos que no se pueden mover como los animales para responder a estímulos medioambientales, es común observar cambios en la posición de sus hojas, coloración, desarrollo de estructuras de sujeción e incluso su contender contra enfermedades y estrés (véase la figura 1). Por mencionar algunos ejemplos, en estudios recientes se ha sugerido que la coordinación de reacciones del tipo óxido reducción (redox), la señalización hormonal y el ciclo circadiano juegan un papel relevante en los mecanismos que permiten a las plantas evadir el estrés, asegurar su crecimiento y reproducción (Spoel y van Ooijen, 2014). Un tipo particular de estrés es el inducido por déficit hídrico, una estrategia que las plantas han desarrollado para evitar dicho tipo de estrés, el cual cambia el intercambio gaseoso mediante el cierre y la apertura de los estomas; por ejemplo, los trabajos desarrollados con plantas de frijol indican que el mecanismo de asimilación de dióxido de carbono es mediado a través del ciclo de Calvin. Adicionalmente, el control de la apertura de los estomas son dirigidos por el ciclo circadiano (véase la figura 1A; Hennessey y Field, 1991).





Estudios con plantas como los cactus, que realizan un metabolismo particular para la asimilación del carbono, han indicado que la modificación química de proteínas como la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPC), necesarias para dicho proceso, es producida acorde al ciclo circadiano; esto es debido a que la PEPC es modificada químicamente durante la noche, lo que la hace menos sensible a su inhibición. Esto es reversible, por lo que la proteína que se encarga de realizar esta modificación debe producirse en cierto momento. Curiosamente, su producción tiene una oscilación circadiana (véase la figura 1f) (Hartwell y cols., 1999 y 1996). Además, se ha observado que los genes de control de mecanismos que amortiguan la acumulación de temperatura, como *CCA1* (por *Circadian Clock Associated 1*) y *LHY* (por *Late Elongated Hypocotyl*), tienen una expresión diferencial que se ajusta al ciclo circadiano. Por un lado, *CCA1* se ha asociado a temperaturas bajas, mientras que *LHY*, a temperaturas altas (véase la figura 1g) (Wang y Tobin, 1998; Kusakina, Gould y Hall, 2014).

Otros mecanismos que son regulados por un ciclo circadiano han sido estudiados con profundidad; uno de ellos es el ritmo de crecimiento de las plantas. Al usar la pequeña planta *Arabidopsis thaliana*, se observó que los tallos donde se producen las inflorescencias mostraban una oscilación circadiana en la elongación, que se correlaciona con los niveles de la hormona vegetal conocida como ácido indol-3-acético (IAA), a nivel de las rosetas, mientras que en las inflorescencias no hay oscilación en la cantidad de la hormona. Cuando las inflorescencias son cortadas, la elongación de los tallos es inhibida, pero la aplicación de IAA restaura la elongación (Jouve y cols., 1999).

Estos mecanismos son resultado de la continua interacción entre las plantas con el medio ambiente y cómo estas se han adaptado a la dinámica de un nicho ecológico. No obstante, aunque se ha generado un gran avance en el conocimiento del mecanismo del ciclo circadiano en plantas, muchos resultados son preliminares o falta realizar investigaciones que permitan entender el mecanismo completo. Pero ¿por qué es importante conocer este tipo de mecanismos?

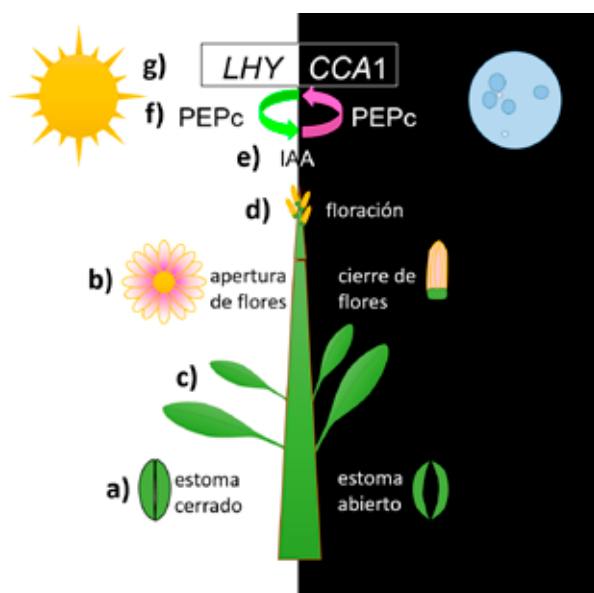


Figura 1. La oscilación circadiana promueve un comportamiento diferencial en los órganos de las plantas. Algunos mecanismos que se han documentado son a) apertura y cierre de estomas; b) apertura, cierre y movimiento floral; c) movimiento de hojas; d) elongación de yemas foliares y del escapo floral; e) producción de hormonas implicadas en la floración; f) producción, modificación y acumulación de proteínas, y g) expresión diferencial (activación o supresión) de genes.

Aunque el ciclo circadiano es un mecanismo que está presente no solo en plantas, sino en otros organismos (Kusakina, Gould y Hall, 2014), las respuestas a estímulos medioambientales que cada especie de planta desarrolla son distintas; por ejemplo, si una planta de tomate es expuesta a condiciones continuas de luz, la planta sufriría daño significativo, lo cual afectaría la producción de frutos. Sin embargo, bajo esa misma condición, plantas como *Arabidopsis* han mostrado acumular una cantidad mayor de biomasa (Dodd y cols., 2005). En casos como estos, comprender el funcionamiento del ciclo circadiano se hace imperioso, pues el futuro de la alimentación mundial, incluso la producción de biomasa y biomateriales, podría llegar a depender de ello si existe una mayor tecnificación del campo o la implementación de tecnologías que permitan hacer frente a los efectos provocados por el cambio climático.

Referencias

- Bishehsari F., Levi, F., Turek, F. W. y Keshavarzian, A. (2019). Circadian Rhythms in Gastrointestinal Health and Diseases. *Gastroenterology*, 151(3): e1-e5.
- Brown, S. A. (2016). Circadian metabolism: from mechanisms to metabolomics and medicine. *Trends Endocrinology Metabolism*, 27: 415-426.
- Covington, M. F. y Harmer, S. L. (2007). The circadian clock regulates auxin signaling and responses in arabidopsis. *PLoS Biology*, 5(8): e222.
- Dart, A. (2016). Cancer goes tick tock. *Nature Reviews Cancer*, 16:409.
- Dodd, A., Salathia, N., Hall, A., Kevei, E., Toth, R., Nagy, F., Hibberd, J., Millar, A. y Webb, A. (2005). Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage. *Science*, 309: 630-633.
- Dowson-Day, M. J. y Millar, A. J. (1999). Circadian dysfunction causes aberrant hypocotyl elongation patterns in Arabidopsis. *The Plant Journal*, 17(1): 63-71.
- Engelmann, W. y Johnsson, A. (1998). Rhythms in organ movement. En Lumsden, P. J. y Millar, A. J. *Biological rhythms and photoperiodism in plants*. Oxford: BIOS Scientific publishers, pp. 35-50.
- Firth, E. M. (2009). *Stories of old Greece*. North Carolina: Yesterday's classics Chapel Hill.
- Fukuda, M., Hasezawa, S., Asai, N., Nikajima, N. y Kondo, N. (1998). Dynamic organization of microtubules in guard cells of *Vicia faba* L. with diurnal cycle. *Plant Cell Physiology*, 39: 80-86.
- Gómez, L. D. (2009). Las plantas y Carlos Darwin. *Revista de Biología Tropical*, 57(4): 909-913.
- Harmer, S. L., Hogenesch, J. B., Straume, M., Chang, H. S., Han, B., Zhu, T., Wang, X., Kreps, J. A. y Kay, S. A. (2000). Orchestrated transcription of key pathways in *Arabidopsis* by the circadian clock. *Science*, 290: 2110-2113.
- Hartwell, J., Gill, A., Nimmo, G. A., Wilkins, M. B., Jenkins, G. I. y Nimmo, H. G. (1999). Phosphoenolpyruvate carboxylase kinase is a novel protein kinase regulated at the level of expression. *Plant Journal*, 20: 333-342.
- Hartwell, J., Smith L. H., Wilkins, M. B., Jenkins, G. I., Nimmo, H. G. (1996). Higher plant phosphoenolpyruvate carboxylase kinase is regulated at the level of translatable mRNA in response to light or a circadian rhythm. *Plant Journal*, 10: 1071-1078.
- Hennessey, T. L. y Field, C. B. (1991). Oscillations in carbon assimilation and stomatal conductance under constant conditions. *Plant Physiology*, 96: 831836.
- Hogenesch, J. B. y Herzog, E. D. (2011). Intracellular and intercellular processes determine robustness of the circadian clock. *FEBS Letters*, 585: 1427-1434.
- Jouve, L., Gaspar, T., Kevers, C., Greppin, H. y Agosti, R. D. (1999). Involvement of indole-3-acetic acid in the circadian growth of the first internode of *Arabidopsis*. *Planta*, 209: 136-142.
- Khan, S., Rowe, S. C. y Harmon, F. G. (2010). Coordination of the maize transcriptome by a conserved circadian clock. *BMC Plant Biology*, 10: 126126.
- Konturek, P. C., Brzozowski, T. y Konturek, S. J. (2011). Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62: 139-150.
- Kusakina, J., Gould, P. D. y Hall, A. (2014). A fast circadian clock at high temperatures is a conserved feature across *Arabidopsis* accessions and likely to be important for vegetative yield. *Plant, Cell & Environment*, 37(2): 327-340.
- Redinbaugh, M. G., W., G. J. y Scandalios, J. G. (1988). Characterization of catalase transcripts and their differential expression in maize. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*, 951(1): 104-116.
- Schultz, T. F. y Kay, S. A. (2003). Circadian clocks in daily and seasonal control of development. *Science*, 301(5631): 326-328.
- Singh, R. K. (2009). Chronomics and chronobiology in health and disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 24: 319-323.
- Spoel, S. H. y van Ooijen, G. (2014). Circadian redox signaling in plant immunity and abiotic stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(18): 3024-3039.
- Suárez-López, P., Wheatley, K., Robson, F., Onouchi, H., Valverde, F. y Coupland, G. (2001). *CONSTANS* mediates between the circadian clock and the control of flowering in *Arabidopsis*. *Nature*, 410(6832): 1116-1120.
- Wang, Z. Y. y Tobin, E. M. (1998). Constitutive expression of the *CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1)* gene disrupts circadian rhythms and suppresses its own expression. *Cell*, 93: 1207-1217.

Efecto de la luz azul

en la hormona del sueño: la melatonina

Ma. del Carmen Cortés
Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla.

El avance de la tecnología ha permitido que el ser humano pueda permanecer, aparentemente, fuera del dominio de los ritmos geofísicos que nos rigen. En muchos casos podríamos decir que es benéfico; por ejemplo, el uso de la luz nos permite realizar actividades por muchas horas en condiciones de iluminación que en épocas pasadas sería imposible de imaginar, pero este beneficio trae consecuencias para nuestro organismo.

Pensemos un momento en una familia que se reunía a cenar a la luz de las velas o de una lámpara de aceite a las ocho de la noche y, posteriormente, debía ir a dormir, ya que debido a la falta de iluminación era imposible o muy riesgoso realizar actividades en la oscuridad. Ahora, trasladémonos al siglo XXI, a la ciudad de las Vegas o de Nueva York, llamadas “las ciudades que nunca duermen” —esta última denominada así en referencia a que fue en donde se instaló la primera y mayor planta de gas y electricidad del mundo y como consecuencia sería una ciudad en la que nunca dormirían porque no habría oscuridad—,

» De manera importante, la melatonina, denominada “hormona del sueño”, inicia su liberación al principio de la noche y finaliza entre una o dos horas antes de despertar.

donde podemos ver que exponemos a nuestro cuerpo a situaciones completamente diferentes a las seleccionadas en el proceso de evolución, viviendo en una ciudad en la que no hay oscuridad. De tal modo que, actualmente, hemos perdido la atención en los ritmos biológicos como el ciclo de luz-oscuridad y el impacto que tiene en nuestra vida diaria y en nuestra salud.


No solo hemos subestimado el efecto de la disponibilidad de la luz en nuestra vida y lo que ha cambiado como producto de esto, sino que hemos olvidado el ritmo de los ciclos de cosecha de los productos alimenticios que se daban naturalmente de acuerdo con el clima de las estaciones del año. Este ritmo regía nuestra forma de alimentación, ya que había, por ejemplo, frutos limitados a una época, dependiendo de la estación, lo que no sucede actualmente, debido a que se ha mejorado la disponibilidad de alimentos en casi todo el mundo durante todo el año y a que la globalización nos hace disponer de los alimentos producidos en otros hemisferios de manera fácil, gracias al transporte.

Para el caso del humano, el doctor Jürgen Aschoff fue el primero en estudiar experimentalmente los ritmos biológicos. Él contaba con un cuarto aislado de estímulos externos en un monasterio y podía analizar los ritmos biológicos en condiciones constantes. Por este tipo de estudios sabemos que nuestro estado de alerta máximo sucede al mediodía, que a las dos de la tarde tenemos la máxima coordinación motora, que la máxima temperatura corporal se da al final de la tarde y que la liberación de la hormona del crecimiento inicia en la primera mitad de nuestro sueño, o que un poco antes de despertar se produce un pico de liberación de cortisol, un glucocorticoide que nos prepara para la vigilia. De manera importante, la melatonina, denominada "hormona del sueño", inicia su liberación al principio de la noche y finaliza entre una o dos horas antes de despertar.

Uno de los ritmos biológicos más importantes para la salud es el ciclo sueño-vigilia. Según una encuesta realizada en la década de los sesenta en los Estados Unidos de Norteamérica, los adultos dormían en promedio de ocho a nueve horas, mientras que para 1995 la Sociedad Nacional del Sueño reportaba tan solo un promedio de siete horas. En 2005, más de 30% de los hombres y mujeres adultos entre 30 y 64 años informó dormir en promedio menos de seis horas/noche. Esto indica que la industrialización, el mundo citadino y la disponibilidad de luz y dispositivos con pantallas brillantes han mermado nuestro sueño.

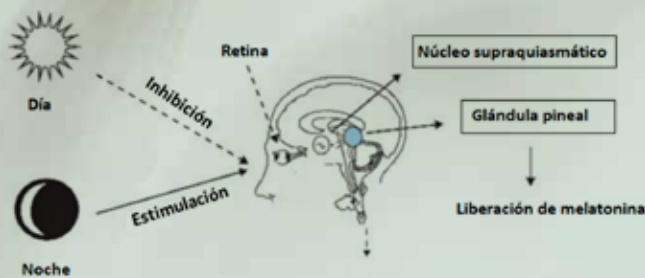
»» La luz azul afecta más que cualquier otra longitud de onda los niveles en la sangre de la melatonina, la cual es necesaria para que funcione nuestro reloj biológico





Las ventajas de la tecnología también se muestran en la disponibilidad de aparatos electrónicos como los celulares, tabletas y equipo multimedia para juegos y pantallas con mayor resolución y luminosidad. Se calcula que, al día, utilizamos el celular aproximadamente cinco horas, en promedio, y que 80% de los adolescentes y adultos jóvenes usa su teléfono en la cama antes de dormir. El uso del celular se está incrementando aceleradamente; por ejemplo, en 2011 una persona utilizaba en promedio 98 minutos su celular, pero en 2013 alcanzó 195 minutos. ¡Prácticamente el doble!

Es importante destacar que las pantallas de estos dispositivos utilizan la luz emitida por diodos (light-emitting diode o LED por sus siglas en inglés), la cual alcanza una intensidad que es capaz de interferir con algunas funciones de nuestro cuerpo. La luz que emite el celular o una tableta es “de longitud de onda corta enriquecida”, lo que significa que tiene una mayor concentración de luz azul que la luz natural, es decir, la del Sol. La luz azul afecta más que cualquier otra longitud de onda los niveles en la sangre de la melatonina, la cual es necesaria para que funcione nuestro reloj biológico, debido a que induce el sueño y comienza su liberación al inicio de la noche, con una máxima concentración en la sangre alrededor de tres a cuatro horas después de habernos dormido. Este ritmo biológico es tan importante que, en los humanos, se comienza a sincronizar su liberación desde el vientre materno, por medio de los niveles de melatonina de la madre. La melatonina es liberada por la glándula pineal que está estrechamente relacionada con el núcleo supraquiasmático (véase la figura 1).



La luz artificial en la noche puede tener efectos como la supresión de la secreción de melatonina, la privación del sueño y la alteración de los ritmos biológicos. Es decir, juega un papel crucial en mantener nuestro ciclo de vigilia-sueño, pues aun una luz muy tenue, de una intensidad de 5 lux, puede suprimir la expresión de un par de genes reloj denominados Período 1 y 2 (Per1 y Per2), porque se expresan rítmicamente en el cerebro y en los tejidos periféricos que también presentan ritmos, como el corazón, riñón, hígado, etcétera.

Las células ganglionares de la retina expresan melanopsina, que es un fotopigmento sensible a la luz y mucho más sensible a la luz azul. De hecho, se sabe que la exposición continua puede inducir daño fotoquímico acumulativo a la retina y se le ha asociado a la degeneración macular conforme avanza la edad del sujeto. Se ha visto que, en humanos, la exposición a la luz azul en la noche incrementa la actividad del hipocampo en comparación con el efecto que produce cuando se utiliza otro tipo de luz, como verde o roja. El hipocampo es una estructura que se encuentra localizada en la parte interna

y media del cerebro y forma parte del sistema límbico; además, está involucrado en las emociones y la memoria, especialmente en la memoria espacial.

Como ya hemos expresado, la exposición a la luz cambia las señales para que en nuestro organismo sigan sincronizados los ritmos biológicos; por lo tanto, cuando recibimos luz en la noche, en especial luz azul, se pueden presentar alteraciones en el desempeño cognitivo, así como somnolencia durante el día, cambios en el estado de ánimo e incluso modificaciones en la conducta alimenticia, en la temperatura corporal y ganancia de peso. Así, la luz artificial en las horas en las que debemos permanecer en oscuridad se ha propuesto como un agente que altera el sistema endócrino y, por lo tanto, puede traernos problemas de salud.

Por lo anterior, en caso de utilizar computadoras, se recomienda disminuir la incidencia de luz azul con filtros para las pantallas o lentes, disminuir el uso de celulares o tabletas un par de horas antes de ir a dormir, así como oscurecer la habitación para tener un sueño reparador.



Los ritmos biológicos

en la salud y la enfermedad

José R. Eguibar
Instituto de Fisiología, BUAP

La cronobiología es la ciencia que estudia los cambios en las capacidades adaptativas de los organismos ante cambios medioambientales derivados de la rotación y traslación de la Tierra sobre su eje y alrededor del Sol, respectivamente.

Se sabe que, en los individuos, muchas de las constantes, como la frecuencia cardíaca, respiratoria, la presión arterial y los niveles de glucosa en la sangre, se regulan en un límite estrecho. Esto fue lo que Claude Bernard denominó *constancia del medio interno* u homeostasis. Sin embargo, estas variables constantes, en realidad, oscilan dentro del periodo de 24 horas; esto es, tienen un ritmo circadiano cercano a las 24 horas del día y la noche. Con base en ello, los estudiosos de las funciones del cuerpo, es decir, los fisiólogos, han acuñado un nuevo término: la cronostasis, que

» Estas oscilaciones ajustan al cuerpo a las condiciones medioambientales y los requerimientos de la vigilia, cuando estamos despiertos y activos.

se refiere a la regulación de las variables corporales, pero que oscilan a lo largo del día y la noche.

Por lo anterior, sabemos que los niveles de cortisol, una hormona que eleva los niveles de glucosa en la sangre, se secreta en las últimas horas de la fase de sueño con el fin de preparar el cuerpo para la vigilia. Por otra parte, la hormona de crecimiento, por ejemplo, se secreta en la primera parte de la noche. Estas oscilaciones ajustan al cuerpo a las condiciones medioambientales y los requerimientos de la vigilia, cuando estamos despiertos y activos.

Los ritmos circadianos impactan todas las actividades diarias, incluyendo el momento en que ingerimos alimentos. Incluso, un ritmo se puede poner en fase mediante un horario restringido de acceso al alimento. Ello se debe a que la alimentación genera la secreción de hormonas desde el intestino, como es el péptido intestinal vasoactivo, la motilina, la ghrelina, la colecistoquinina, entre otras. Estas hormonas ayudan al proceso de la digestión de los alimentos, dependiendo del contenido de proteínas, grasas y azúcares en la comida. Después de comer nos da somnolencia por la acción de estos péptidos en nuestro cerebro, mientras nos generan placer a través del sistema de recompensa que existe en nuestro cerebro, denominado sistema mesolímbico.

Desde las últimas décadas del siglo pasado se ha podido determinar que los estados mentales también oscilan a lo largo del día y la noche (ritmos circádicos) o a lo largo del año (ritmos infradianos) y las estaciones que le caracterizan. De tal forma, se ha observado que el humor de las personas es mejor en las primeras horas de la mañana, en comparación con el inicio de la noche, y que la depresión





puede oscilar a lo largo del año. Así, se sabe que existe una depresión invernal debido a la disminución de las horas de luz que provee el sol (el denominado fotoperiodo), y que sería en el otoño y el invierno.

Las enfermedades del sueño, indudablemente, se expresan por las noches; sin embargo, impactan en la vigilia mediante el deseo incontrolable de dormir. Esta es la denominada somnolencia diurna. Así, la incapacidad para quedarse dormido, el insomnio, el desfase entre sueño y vigilia en un vuelo interoceánico y los turnos de trabajo rotativos ocasionan problemas para dormir adecuadamente, así como somnolencia diurna. Un aspecto relevante es que esto, además, ocasiona alteraciones en la memoria y en la coordinación motora fina. Por ello, no se debe manejar un auto después de una noche sin dormir bien y mucho menos en carretera.

Las actividades cognitivas también oscilan a lo largo del día, de tal forma que para resolver un crucigrama uno es más eficaz en las primeras horas de la tarde que en el resto del día. Asimismo, la capacidad para realizar actividades deportivas es mejor entre las cuatro y las siete de la tarde. Por tanto, las exploraciones médicas o psicológicas para los deportistas deberían ajustarse a estos cambios. Por otra parte, se sabe ahora que el efecto de los fármacos depende de la hora en la cual se consuman, independientemente de la vía de administración; así, por ejemplo, los quimioterápicos para el tratamiento del cáncer tienen mayor efecto en la madrugada.

Estas observaciones implican que la duración del día y la noche puede afectar nuestras habilidades mentales, cognitivas e incluso de desempeño físico. Es tal la influencia que ejerce el planeta sobre nosotros que debemos considerarla en nuestras actividades diarias.





¡Tú tienes tu propia Cannabis!

Los endocannabinoides

Carla Quiroga^{1,2,3}
Astrid Coronado^{1,3}
Sergio Machado^{3,4,5}
Eric Murillo Rodríguez^{1,3}

Cannabis

La planta *Cannabis* proviene de la familia *Cannabaceae* y, a su vez, tiene tres subtipos: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Las diferencias entre estos tipos son tanto morfológicas como moleculares, y, por consiguiente, sus efectos psicotrópicos son distintos. Por ejemplo, la *Cannabis sativa* (*C. sativa*) es la más alta en cuestión de tamaño, con hojas delicadas y puntiformes, y sus efectos psicotrópicos provocan un estado más activo y energético que los otros subtipos de *Cannabis*. El subtipo *Cannabis indica* es de menor tamaño que la *C. sativa*, pero es más frondosa; sus hojas son más redondas y gruesas, y

produce un efecto relajante. En cuanto a la *Cannabis ruderalis*, se destaca por ser la más corta, la más frondosa y gruesa; crece de mejor manera en climas fríos, pero su efecto psicotrópico es muy pobre.

¿Para qué se usa la Cannabis?

La *C. sativa* es famosa por sus propiedades psicotrópicas. En los últimos años se han hecho diversas investigaciones acerca de su uso medicinal, por ejemplo, para el control del dolor o el apetito.

¿Qué molécula es la responsable de los efectos de la Cannabis?

La *C. sativa* contiene más de cien moléculas; la que se encuentra en mayor proporción y es, además, la responsable de los efectos psicotrópicos es la conocida como delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Diversos experimentos han demostrado que

» El papel del sistema de endocannabinoides es muy complejo, dado que interactúa con otros sistemas del cerebro relacionados con el control de funciones importantes para el funcionamiento del cuerpo

¹Laboratorio de Neurociencias Moleculares e Integrativas. Escuela de Medicina, División Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac Mayab. Mérida, Yucatán. México

²Escuela de Nutrición, División Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac Mayab. Mérida, Yucatán. México

³Intercontinental Neuroscience Research Group

⁴Department of Sports Methods and Techniques, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil

⁵Laboratory of Physical Activity Neuroscience, Neurodiversity Institute, Queimados-RJ, Brazil

la administración en animales de laboratorio del Δ^9 -THC ocasiona diferentes efectos; entre estos, una disminución en la conducta motora, en la temperatura corporal y deficiencias en el aprendizaje y la memoria, así como el incremento del sueño, entre muchas otras alteraciones.

El Cannabidiol: el hermano no perverso del Δ^9 -THC

La segunda molécula en cantidad presente en la *C. sativa* es el cannabidiol (CBD), el cual estructuralmente es muy parecido al Δ^9 -THC, pero ocasiona efectos contrarios. Por ejemplo, diversos laboratorios en el mundo han demostrado que el CBD tiene propiedades terapéuticas, tales como antiinflamación, y funciona como agente efectivo para controlar crisis epilépticas.

Si la Cannabis tiene un efecto en nosotros, ¿cómo es eso posible?

En la década de 1980, se describió que el Δ^9 -THC ocasionaba efectos en diferentes funciones controladas por el cerebro, como el aprendizaje, la memoria y el sueño. Sin embargo, la pregunta que surgió fue ¿cómo es posible que una molécula exógena tenga un efecto en nuestro cerebro? Durante mucho tiempo se investigó cómo el Δ^9 -THC ocasionaba sus efectos, y en 1992 se descubrió un receptor en las células que reconocía al Δ^9 -THC. Este receptor se denominó CB_1 . Después, se descubrió un segundo receptor que fue llamado CB_2 . Hoy en día, se acepta la idea de que el Δ^9 -THC se une y activa los receptores para cannabinoides CB_1 y CB_2 .

Con el descubrimiento de los receptores a cannabinoides se planteó una nueva pregunta: si los receptores a cannabinoides reconocen moléculas exógenas, debe existir una molécula que sea producida por el organismo —incluido el cerebro— y que, de manera natural, ocupe estos receptores. ¿Cuál sería dicha molécula? No fue sino hasta 1992 cuando un laboratorio en Jerusalén reportó la existencia de un lípido que se unía a los para cannabinoides CB_1

y CB_2 . Este lípido fue llamado anandamida y se descubrió posteriormente que, al ser administrado a animales de laboratorio, ocasionaba efectos farmacológicos muy parecidos al Δ^9 -THC: disminuía la conducta motora y la temperatura corporal, afectaba el aprendizaje y la memoria, e inducía el sueño, entre otras alteraciones. De tal modo que, al unirse a los receptores para cannabinoides y ocasionar efectos como los inducidos por el Δ^9 -THC, pero siendo una molécula endógena, fue denominada cannabinoide endógeno o endocannabinoide.

Los endocannabinoides, las moléculas parecidas a la Cannabis, pero de tu cerebro

Hoy en día se han descubierto cerca de seis endocannabinoides. Los más estudiados son anandamida y 2-araquidonilglicerol. Entre los efectos que ocasionan se encuentran que modulan el aprendizaje y la memoria, regulan la sensación de hambre, controlan el dolor, así como el metabolismo, inducen el sueño y activan genes relacionados con múltiples funciones fisiológicas. La mayoría de estos efectos son a través de la activación del receptor para cannabinoides CB_1 (véase la figura 1).

Debido al potencial uso terapéutico de los cannabinoides exógenos, existe un interés por estudiar a los endocannabinoides como elementos terapéuticos.

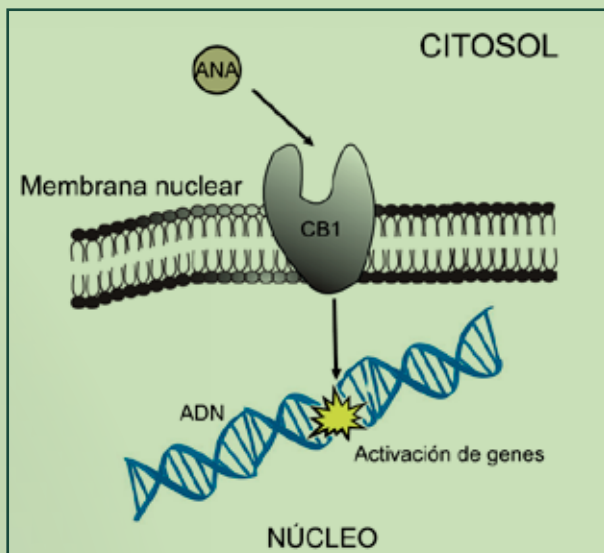


Figura 1. Activación de genes mediante la activación del receptor a cannabinoides CB1 por parte de anandamida (ANA).

Los endocannabinoides y su relación con enfermedades

La presencia de los endocannabinoides ha sido reportada en sujetos con enfermedades como Parkinson y Alzheimer, entre otras. Se ha hallado que los niveles de endocannabinoides han sido alterados en personas con obesidad, así como en pacientes con alteraciones del sueño, y en quienes han sufrido estrés postraumático. Su presencia en diversas patologías nos sugiere

que estas moléculas cumplen con un papel modulador en áreas médicas.

Uso terapéutico de los endocannabinoides

Al estudiar las funciones del sistema de endocannabinoides, podremos entender el papel que juega en el establecimiento de patologías, y, de ser así, emplearíamos dicho sistema para la detección de enfermedades o el desarrollo de novedosos medicamentos. Por ejemplo, se sabe que los niveles de anandamida están alterados en pacientes con esquizofrenia; de tal modo que se podrían desarrollar fármacos que bloqueen el receptor para cannabinoides CB₁ y así evitar que la anandamida se una a dicho receptor y ejerza sus efectos. También se sabe que la anandamida induce el sueño, por lo que podría emplearse para tratar casos de insomnio crónico. Aunque estas ideas suenen muy especulativas, es posible que, en un futuro no muy lejano, encontremos fármacos diseñados para la activación o bloqueo del sistema de cannabinoides endógenos y su uso en trastornos como obesidad, Parkinson, dolor, etcétera.

Los cannabinoides y endocannabinoides en el control del sueño

Durante mucho tiempo se estudiaron los efectos de la *C. sativa*, el Δ^9 -THC y el CBD sobre el sueño. Los múltiples experimentos realizados por diversos investigadores en varios países demostraron que tanto la *C. sativa* como el Δ^9 -THC inducían el sueño. Sin embargo, nuestro



laboratorio fue uno de los primeros en demostrar que el CBD ocasionaba un efecto contrario: aumentaba la vigilia y disminuía el sueño.

Por otro lado, en el caso de los endocannabinoides, se ha encontrado que las ratas de laboratorio duermen por más tiempo cuando reciben inyecciones de anandamida y 2-araquidonilglicerol; es decir, estos cannabinoides endógenos son muy eficientes para promover el sueño. El papel del sistema de endocannabinoides es muy complejo, dado que interactúa con otros sistemas del cerebro relacionados con el control de funciones importantes para el funcionamiento del cuerpo. Con respecto a la regulación del sueño, los endocannabinoides también han sido vinculados con el ritmo circadiano del propio ciclo sueño-vigilia. De tal modo que el papel que juegan los endocannabinoides en el sueño es por demás fascinante, pero, al mismo tiempo, complejo.

Conclusiones

Los cannabinoides exógenos —como el Δ^9 -THC y CBD— son compuestos derivados de la *C. sativa*. Dichas moléculas se unen a receptores para cannabinoides denominados CB₁ y CB₂, los cuales, además, reconocen lípidos

que el cuerpo humano produce, los cuales se llaman anandamida y 2-araquidonilglicerol. Estos lípidos forman parte de la familia de cannabinoides endógenos o endocannabinoides muy amplia. Los endocannabinoides están presentes en el cuerpo humano, incluido el cerebro, y han sido relacionados con distintas patologías, como Alzheimer, Parkinson, obesidad, esquizofrenia, entre otras. Debido al potencial uso terapéutico de los cannabinoides exógenos, existe un interés por estudiar a los endocannabinoides como elementos terapéuticos. Además de dichas funciones, regulan el ciclo sueño-vigilia, así como el ritmo circadiano, sugiriendo que las propiedades biológicas que poseen dichas moléculas son más complejas de lo pensado.

Bibliografía

- ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S. y Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*, 103:1-36.
- Hillard, C. J. (2018). Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacol*, 43: 155-172.

