



EDITORIAL / Editorial

RITMOS CIRCADIANOS, SUEÑO Y SALUD ÓSEA

Claudia Sedlinsky*

Servicio de Endocrinología, Hospital Cesar Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. LIOMM, Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Argentina

Los relojes circadianos son sistemas intrínsecos de medición del tiempo, con ciclos de aproximadamente 24 horas de duración, que permiten a los organismos adaptarse al medio en el que viven. La palabra *circadiana* significa *casi un día* en latín.

Los ritmos circadianos son ciclos de aproximadamente 24 horas que se verifican en los procesos bioquímicos, fisiológicos o de comportamiento de organismos vivos. Los ritmos circadianos son intrínsecos y se ajustan al ambiente por señales externas (*Zeitgebers*); el *Zeitgeber* más importante es la luz.¹

Se define como reloj circadiano una maquinaria molecular, basada principalmente en circuitos de retroalimentación de transcripción-traducción genética, que controla los ritmos intrínsecos y cuya plasticidad es fundamentalmente regida por modificaciones epigenéticas.¹

Son componentes esenciales del reloj circadiano los genes reloj. La mayoría de ellos codifican factores de transcripción que componen la maquinaria del reloj molecular (CLOCK, BMAL1, PER, CRY) que regulan la expresión de un gran número de "GCR" (genes controlados por reloj).¹

La estructura anatómica en el cerebro de los mamíferos que gobierna los ritmos circadianos consiste en una pequeña área del hipotálamo anterior, el núcleo supraquiasmático (SCN). Durante décadas se creía que este "marcapasos central" era el único reloj circadiano del organismo. Este dogma fue desafiado cuando también se encontró que los tejidos periféricos contienen osciladores circadianos funcionales que son autosostenidos a nivel celular. Los relojes están virtualmente en todas las células.

Esta noción, junto con el descubrimiento de que una fracción notable del genoma se halla controlada transcripcionalmente por el reloj, sugiere que el control circadiano debe desempeñar un papel clave en el control del metabolismo y la fisiología de todos los organismos. Miles de genes son circadianos. Este concepto fue recientemente validado por estudios del metaboloma que revelan que una gran fracción de metabolitos oscila de manera circadiana en un tejido determinado.

Los genes reloj actúan en gran medida a través de modificaciones epigenéticas. La remodelación de la cromatina ocasionada por la acetilación de histonas mediada por enzimas histona acetiltransferasas (HAT) genera un estado permisivo de la transcripción de determinados genes. Este es el caso de la proteína CLOCK. Además, CLOCK actúa en concierto con otras HAT, como CBP (proteína de unión CREB) o p300. Por otro lado, la desacetilación de histonas a través de histonas desacetilasas (HDAC) limita dicha transcripción. Por ejemplo, los represores circadianos PER y CRY reclutan HDAC tales como las SIN3A-HDAC1 o el complejo SIN3B-HDAC1/2.²

*E-mail: claudia.sedlinsky@gmail.com



Diferentes condiciones patológicas fueron descritas asociadas a la disrupción del reloj, entre ellas trastornos psíquicos como depresión y ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones metabólicas como diabetes y obesidad, e inflamación o cáncer.¹

Efectos óseos del reloj circadiano

El metabolismo óseo también se ve influenciado por la acción de los genes reloj. Hace más de quince años fue descrito el ritmo circadiano de los marcadores de recambio óseo tales como los C-telopéptidos del colágeno 1 y la osteocalcina. Se demostró que ambos aumentan durante la noche y disminuyen durante el día y que la amplitud de esta oscilación disminuye con el ayuno.³

El hallazgo de influencia de los genes reloj sobre el metabolismo óseo fue confirmado recientemente a través de estudios básicos donde, en ratones con osteoblastos *Per1* y *2* *-/-* y *Cry1* y *2* *-/-*, se verificó un aumento de la masa ósea, un aumento en el número de osteoblastos, un aumento de los parámetros histomorfométricos de formación ósea y un aumento del índice mitótico y de las ciclinas *D1* y *E*.⁴ También fue demostrado en ratones *Bmal* *-/-* un fenotipo de baja masa ósea.⁵

Para investigar los efectos de los ciclos luz/oscuridad sobre la ritmicidad circadiana, un grupo de investigadores de la Universidad de Leyden expuso ratones a luz continua (LC) durante 24 semanas y demostró que este lapso de exposición a LC se expresó en una reducción de la ritmicidad en el marcapasos circadiano central del núcleo supraquiasmático (SCN) en un 70%. También se redujo la fortaleza del músculo esquelético, se deterioró el hueso trabecular y se indujo un estado proinflamatorio transitorio. Al regresar los ratones a un ciclo estándar de luz/oscuridad, todos los parámetros volvieron a la normalidad, sugiriendo que un ritmo circadiano interrumpido induce reversiblemente efectos perjudiciales en múltiples procesos biológicos.⁶

Varias evidencias clínicas asocian las alteraciones en los ciclos circadianos, como el ciclo sueño/vigilia, con aumento del riesgo de caídas y de fracturas. Diferentes estudios clínicos demostraron un aumento del número de caídas asociadas a un aumento de la somnolencia diurna medida a través de parámetros subjetivos como la Escala de Epworth y a la cantidad de horas de sueño y a la eficacia del sueño cuantificada por medio de actigrafía.⁷

En el marco del Estudio de Salud de las Enfermeras (*Nurses Health Study*) se evaluó la influencia de trabajar en turnos nocturnos sobre el riesgo de fracturas. Los investigadores observaron que, en comparación con mujeres que nunca trabajaron en turnos nocturnos, más de 20 años de trabajo nocturno se asociaron con un riesgo significativamente mayor de fracturas de muñeca y cadera (RR = 1,37, IC del 95% 1,04-1,80). Este riesgo fue mayor entre las mujeres con menor IMC (<24) que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal (RR = 2,36; IC del 95%: 1,33-4,20).⁸

Recientemente fue publicado un ensayo clínico donde se evaluó en seres humanos si la restricción de sueño modificaba el ritmo circadiano de los marcadores de recambio óseo. Para esto se sometió a hombres sanos, jóvenes y añosos, a tres semanas de restricción de sueño, 5,6 horas diarias y una disrupción circadiana con modificación de los períodos de luz/oscuridad, donde eran expuestos a intervalos de 28 horas seguidas de luz. Se comprobó que los niveles del marcador de formación ósea P1NP disminuyeron en los individuos expuestos y que esta disminución era *más pronunciada en individuos jóvenes* comparados con individuos añosos. No observaron modificaciones en los niveles de C-telopéptidos, de FGF23 ni de esclerostina circulantes. Los autores concluyen que 3 semanas de disrupción circadiana con restricción concurrente del sueño pueden conducir a un desacoplamiento del recambio óseo en el que la formación

ósea disminuye pero la resorción ósea no cambia, y que la interrupción circadiana y la restricción del sueño pueden ser más perjudiciales para la salud ósea en la adultez temprana.⁹

Los últimos años han visto grandes avances en el campo de la biología circadiana. Estos han atraído el interés de investigadores en muchos campos, incluidos la endocrinología, las neurociencias, el cáncer y el comportamiento. Al integrar una visión circadiana dentro de los campos de la endocrinología y el metabolismo, los investigadores podrán revelar muchos aspectos de cómo los organismos pueden hacer frente a los cambios en el medioambiente y al control posterior de la homeostasis. Los trabajos previamente expuestos muestran que también el metabolismo óseo está regulado por información proveniente del ambiente y seguramente en el futuro cercano podremos conocer esta relación en mayor profundidad.

Recibido: diciembre 2017.

Aceptado: diciembre 2017.

Referencias

1. Sassone-Corsi P. The Epigenetic and Metabolic Language of the Circadian Clock. In: Sassone-Corsi P, Christen Y (editors). *A Time for Metabolism and Hormones* [Internet]. Springer; 2016.
2. Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. *Chromatin Dynamics of Circadian Transcription*. *Curr Mol Biol Rep* 2015; 1:1-9.
3. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002; 31:57-61.
4. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005; 122:803-15.
5. Samsa WE, Vasani A, Midura RJ, Kondratov RV. Deficiency of circadian clock protein BMAL1 in mice results in a low bone mass phenotype. *Bone* 2016; 84:194-203.
6. Lucassen EA, Coomans CP, van Putten M, et al. Environmental 24-hr Cycles Are Essential for Health. *Curr Biol* 2016; 26:1843-53.
7. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Sleep disturbances and risk of falls in older community-dwelling men: the outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:299-305.
8. Feskanich D, Hankinson SE, Schernhammer ES. Nightshift work and fracture risk: the Nurses' Health Study. *Osteoporos Int* 2009; 20:537-42.
9. Swanson CM, Shea SA, Wolfe P, et al. Bone Turnover Markers after Sleep Restriction and Circadian Disruption: A Mechanism for Sleep-Related Bone Loss in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10):3722-30.