

MICROBIOMA Y CICLOS CIRCADIANOS: METABOLISMO Y ENVEJECIMIENTO

Por: Pamela Domínguez Vizcayno y Griselda Medina Montaña

Los procesos biológicos se han adaptado de acuerdo a los ciclos de sol y sombra establecidos por la rotación de la Tierra. La expresión genética está regulada por distintas moléculas que a su vez están sincronizadas por los ciclos mencionados anteriormente. Gracias a esto, el organismo es capaz de optimizar diversos procesos metabólicos y bioquímicos, los cuales en caso de fallo podrían derivar en el desarrollo de enfermedades y la aceleración del envejecimiento.

Se conoce como ciclo circadiano a las oscilaciones evocadas por la retroalimentación de la autorregulación transcripcional y traduccional. El regulador de los ciclos circadianos en el organismo se localiza en el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo en los mamíferos. El SCN se encarga de transmitir el ritmo circadiano a otras zonas del cerebro y a tejidos periféricos mediante conexiones neuronales, liberación de hormonas al torrente sanguíneo, temperatura corporal y otras señales indirectas provocadas por la activación del SCN.

Se han realizado experimentos en hamsters donde se explanta el SCN y otros tejidos periféricos, esto demostró que las células de dicho núcleo tienen la capacidad de mantener el ritmo circadiano de otras células del cuerpo, debido a que necesitan estar en constante entrenamiento para que puedan mantenerse sincronizadas con los ciclos de energía.

Ciclo circadiano

El proceso de activación del SCN comienza cuando las neuronas reciben información de la presencia de luz a través de las células ganglionares fotosensitivas con melanopsina ubicadas en la retina, estas están conectadas con el tracto retinohipotalámico, como resultado se obtiene la sincronización del periodo del ciclo circadiano con las fases de la luz.

Durante la activación del SCN se comienza la transcripción de proteínas como brain muscle Arnt-like protein 1 (BMAL1) y clock locomotor output kaput (CLOCK) que regulan la expresión de genes durante el día. Conforme transcurre el día y la luz disminuye este mecanismo es inhibido por otras proteínas como Period (Per) y Cryptochrome (Cry); estas proteínas forman complejos con la casein quinasa 1 epsilon/ delta (CK1 ϵ/δ). Cuando la luz del día se está desvaneciendo, el complejo es capaz de translocar el núcleo y reprimir la actividad transcripcional de BMAL1 y CLOCK. La degradación de las enzimas Per y Cry cuando la luz del día regresa marca el inicio del siguiente ciclo de transcripción, debido a que BMAL1 y CLOCK dejan de ser inhibidos. Los receptores nucleares RAR-related orphan receptor (ROR) (α, β, γ) y REV-ERB (α, β) son responsables de translocar al núcleo para activar y reprimir la expresión de BMAL1.

De esta manera el SCN tiene la capacidad de regular el ritmo circadiano en todas las

células del cuerpo y establecer periodos de 24 horas que determinan la fisiología y el comportamiento del organismo.

En la *Figura 1*, se encuentra el mecanismo de regulación de BMAL1 y CLOCK regulado por los receptores nucleares y la captación de luz por las células ganglionares de la retina. (Harris, B. L, 2017).

Regulación del ciclo circadiano de la microbiota y el metabolismo

La integridad de la microbiota es esencial para la ritmicidad circadiana normal de la expresión génica en el epitelio intestinal. La expresión rítmica de receptores tipo toll (TLR) en células epiteliales intestinales genera la detección de metabolitos microbianos, que además se encarga de regular la señalización y mantener la función del ciclo circadiano en las células. A su vez, la microbiota exhibe localización rítmica, adherencia al epitelio intestinal y metabolito de secreción que determina la exposición del epitelio intestinal a diferentes bacterias y sus metabolitos. Esta exposición rítmica reprograma la cromatina y oscilaciones transcripcionales, en las células intestinales del huésped y en el hígado, el cual modula la expresión génica circadiana hepática y las reacciones de detoxificación.

En la *Figura 2*, se muestra que el ciclo circadiano impone un ritmo en la abundancia de la microbiota enteral principalmente a través de los ritmos de alimentación (Georgios, K.P, Garret, A. F, 2017).

Algunos factores que intervienen en la regulación del ciclo circadiano de la microbiota pueden ser: las hormonas como la testosterona y los ácidos biliares, que pueden relacionarse a algunos de los mecanismos que explican las diferencias de género en el microbioma y sugieren una interacción entre el ciclo circadiano y el género que da forma a la ritmicidad circadiana y composición de la microbiota enteral.

De igual manera, la microbiota intestinal difiere entre hombres y mujeres a niveles taxonómicos de phylum bacteriano; en donde se puede encontrar una asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la obesidad dependiente del género. Las enfermedades autoinmunes tienen una especi-

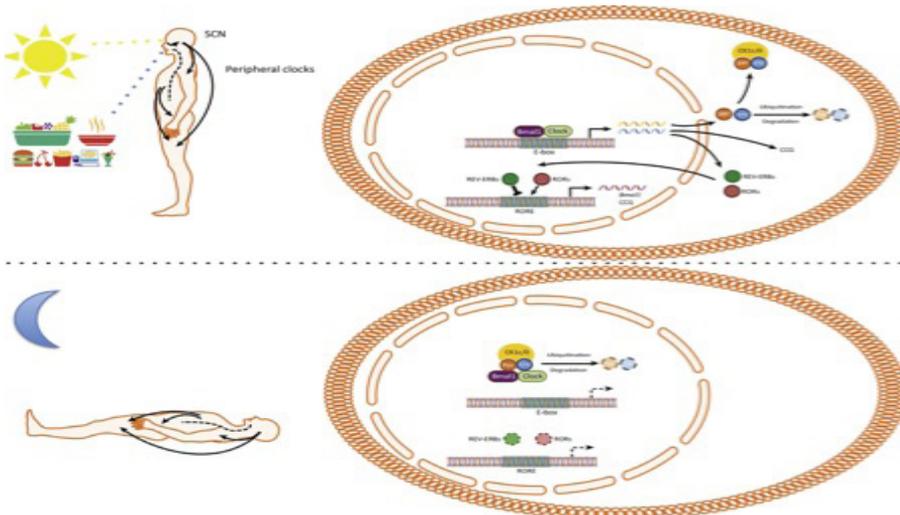


Figura 1. Neuronas del núcleo supraquiasmático reciben la información de la presencia de luz a través de las células ganglionares fotosensitivas con melanopsina ubicadas en la retina.

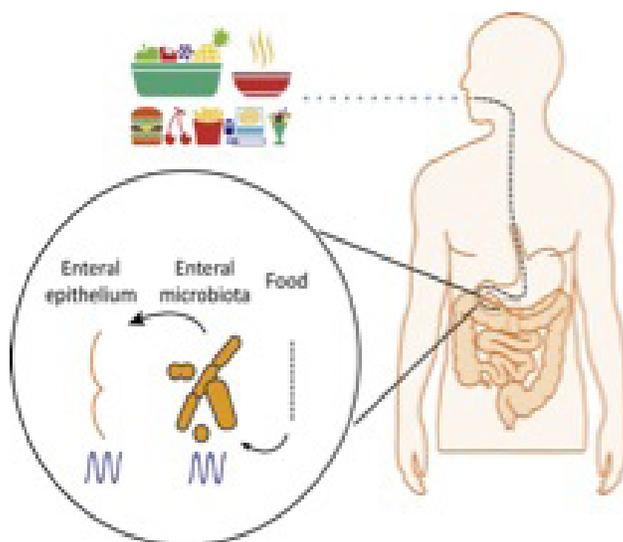


Figura 2. Ciclo circadiano y el microbioma intestinal

idad de género pronunciada, apareciendo en mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Aunque el efecto directo del microbioma en el desarrollo de enfermedades autoinmunes no ha sido probado en humanos, la importancia de la microbiota en la función del sistema inmune está bien establecida. Dado que el ciclo circadiano controla varios aspectos de la inmunidad, la interacción entre el ciclo circadiano y el microbioma puede ser uno de los mecanismos responsables de la especificidad de género en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Envejecimiento

La desalineación circadiana tiene como resultado un deterioro en el metabolismo, lo cual lleva a un envejecimiento acelerado. Adicionalmente se sabe que los comportamientos rítmicos circadianos comienzan a fragmentarse conforme la edad aumenta, lo que sugiere que el envejecimiento tiene un efecto adverso en el ciclo circadiano; un ejemplo es el comportamiento del sueño, el cual se torna menos consolidado con el progreso de la edad. Aunque el SCN es relativamente resistente a la edad en el nivel del ciclo molecular, este núcleo sufre una degradación significativa relacionada con la edad en el nivel de la red del sistema nervioso central. A pesar de que el número de neuronas del SCN se mantiene igual, hay una disminución relevante de células vasopresi-

nérgicas. Lo anterior resulta en la desincronización y disminución de la amplitud de la actividad rítmica eléctrica a nivel de la red del sistema nervioso central. Está predecido que ambas observaciones, reducen la fuerza de los ritmos circadianos de salida y por lo tanto la atenuación de los ritmos conductuales.

Se ha observado que varios objetivos del ciclo circadiano de expresión génica no están causalmente vinculados a la patología asociada con el envejecimiento, sin embargo, son relevantes para esta. La proteína asociada al receptor de aril hidrocarburo homólogo de BMAL1 de *Caenorhabditis elegans* (AHA-1) regula el metabolismo oxidativo y aumenta la esperanza de vida. Se presentó un experimento en la especie *Drosophila Melanogaster*, donde se demuestra que la interrupción del ciclo circadiano acorta la esperanza de vida lo que induce después al estrés oxidativo a corto plazo; como consecuencia una gran acumulación de daño oxidativo, la reducción de capacidad de escalada y aumento de la degeneración neuronal. Esta observación sugiere que los ciclos circadianos, al menos aquellos en los tejidos periféricos, son relevantes para la determinación de la vida útil bajo ciertas condiciones.

En ratones knockout, se aumenta la acumulación de especies reactivas de oxígeno y se correlaciona con la patología dependiente de edad en tejidos específicos. La elimina-

ción de los activadores transcripcionales de ciclo circadiano BMAL1 junto con el mismo ciclo, predispone a la neurodegeneración, gliosis, pérdida de conectividad interregional y aumento del estrés oxidativo en el cerebro del ratón.

Recientemente se encontró que la eliminación posnatal de BMAL1 atenúa algunas, pero no todas, las características del fenotipo de envejecimiento acelerado observado en los knockouts convencionales.

Los autores del artículo *Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging*, concluyen que la importancia de los ciclos circadianos en el metabolismo plantea la cuestión de cómo el ciclo circadiano puede estar implicado en el desarrollo del síndrome metabólico. Se ha sugerido que muchos aspectos del estilo de vida moderno, como el trabajo por turnos y el jetlag o descompensación horaria, pueden dar como resultado ciclos circadianos fuera de sincronía para acelerar la disfunción metabólica y avanzar hacia el desarrollo de el síndrome metabólico. Sin embargo, se necesitan más estudios para mejorar la comprensión de cómo la desalineación circadiana predispone al síndrome metabólico, la cual será de utilidad para el uso del ciclo circadiano como herramienta terapéutica.

Referencias:

- Georgios, K.P., Garret, A. F. (2017) Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging. Trends in genetics. Vol 33 (10), 760-769.
- Harris, B. L. (2017). Human Microbiome Project. Maryland, EU: BLH Technologies. Recuperado de: <https://blhtech.com/blog/human-microbiome-project>
- Hays, J. (2015). Understanding Probiotics and the Human Microbiome. Nevada, EU: Hyperbiotics. Recuperado de <https://www.hyperbiotics.com/blogs/recent-articles/84034310-understanding-probiotics-and-the-human-microbiome>