

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### Ritmo circadiano y cáncer, o cómo la evolución nos adaptó a nuestro entorno

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2021.02.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2021.02.1)

**Antonia Tomás-Loba**

**Circadian rhythm and cancer laboratory, Department of Physiology, IMIB-Arrixaca, University of Murcia, Murcia, Spain; [antomas@um.es](mailto:antomas@um.es)**



#### Biografía Resumen

*Antonia Tomás Loba (Murcia, 1978) estudió Biología, especializándose en Biología Molecular y Biotecnología, en la Universidad de Murcia (UMU). Su interés por la biología del cáncer, el ADN y el tiempo, le llevó a realizar su doctorado en telómeros, cáncer y envejecimiento en el laboratorio de la Dra. María Blasco (CNIO). Posteriormente, y para seguir con sus estudios en el ADN y el cáncer de hígado, hizo su primera estancia posdoctoral en el laboratorio del Dr. Simon Boulton en Clare Hall (CRUK). Con motivo de ahondar más en la comprensión del cáncer de hígado se trasladó a hacer su segunda estancia posdoctoral en el laboratorio de la Dra. Guadalupe Sabio (CNIC). En 2019 comenzó su laboratorio en el IMIB-Arrixaca UMU con el soporte del programa Ramón y Cajal. Este mismo año consiguió financiación de las fundaciones financiación FERRO y BBVA. En la Universidad de Murcia imparte docencia de Cronobiología. Su trayectoria científica viene apoyada por publicaciones en las revistas más prestigiosas a nivel internacional como Cell y Nature. Actualmente su laboratorio trata de entender cómo el ritmo circadiano, cuidadosamente diseñado por la Evolución, marca el flujo de la homeostasis y cómo la cronodisrupción es un factor detonante para promover el desarrollo de tumores.*

***Dortous-de-Mairan, allá por el siglo XVIII, describió los movimientos cíclicos en las hojas de Mimosa pudica incluso en oscuridad constante. Como en la mimosa, la Evolución ha enmarcado la vida en ciclos repetitivos-predictivos que rigen nuestra fisiología. Este artículo hace un repaso a la importancia de los ritmos biológicos en la investigación.***

#### Summary

***Dortous-de-Mairan, back in the 18th century, described the first rhythmic movements in the leaves of Mimosa pudica even in constant darkness. As in the mimosa, Evolution has framed life in repetitive-predictive cycles that govern our physiology. This article reviews the importance of biological rhythms in research.***

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

La ciencia, bajo un contexto evolutivo, cobra un significado que no podemos eludir para entender la vida. La Evolución, cuyas fuerzas han intentado ser explicadas por Charles Darwin, Alfred Russel Wallace o Jean-Baptiste Lamarck, entre otros, y que todavía quedan por entender, ha ido moldeando la genética, la epigénica y demás factores determinantes en el ser. Esta Evolución, y su ejército de corrientes adaptativas, ha hecho que todos los seres vivos, independientemente de su nicho ecológico, se anticipen a la condición cambiante del mundo exterior en unas fluctuaciones ómicas conocidas como ritmos circadianos (RC) o sistema circadiano (SC). Los RC dictan, entre otros procesos, el momento de hibernación, cortejo y reproducción, incluso en plantas, el RC es crucial para su supervivencia. Los procesos metabólicos, fisiológicos y conductuales que crean el flujo de la homeostasis humana tienen una oscilación rítmica (no necesariamente circadiana, pero rítmica). Rítmica o fractal, la vida se repite en ciclos.

El sistema circadiano ha ido ganando en complejidad de manera paralela en la que los seres vivos lo han hecho. En organismos más complejos, para alinearse con lo que sucede en el mundo exterior, el núcleo supraquiasmático (NSQ), una pequeña región ubicada en el hipotálamo, monitorea constantemente la intensidad de la luz ambiental, siendo la luz el principal, pero no el único, regulador o sintonizador con el medio externo. Las células ganglionares fotosensibles de la retina detectan la luz a través de sus diferentes fotorreceptores y, aquellas que albergan el pigmento melanopsina, se proyectan directamente al NSQ, donde liberan glutamato y péptido activador de adenilatociclasa hipofisario, ligandos para receptores de las neuronas postsinápticas del NSQ que activan el reloj molecular<sup>1</sup>. Este denominado reloj central es capaz de sintonizar al resto del organismo entorno a los ciclos de luz y oscuridad. Hasta lo descrito hoy día, a escala molecular el reloj central está compuesto por una serie de bucles de retroalimentación que son regulados a diferentes niveles (transcriptómica, traslacional o post-traslacionalmente) donde *BMAL*, *CLOCK*, *PER*, *CRY*, etc. son varios de los genes que engranan este reloj molecular central<sup>2</sup>.

.Curiosamente, no solo el NSQ es poseedor de este reloj molecular, sino que casi todos los órganos periféricos (según lo descrito) presentan esta misma regulación temporal, en lo que se denominan relojes periféricos. Los relojes periféricos son capaces de ciclar de manera independiente del reloj central, en curso libre, en condiciones de oscuridad constante, lo que demuestra la importancia de esta regulación temporal en cada una de las células de nuestro organismo. Quizá haya más relojes que queden por descubrir y que sean parte de esta amalgama de relojes moleculares, como Tim Hunt y Paolo Sassone-Corsi brillantemente dibujan en su revisión *Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle*<sup>3</sup>, donde argumentan que el ciclo celular podría ser un reloj ancestral acoplado, a la perfección, con el reloj circadiano.

Una explicación a la necesidad de desarrollar un sistema circadiano, o un reloj de relojes coordinado, sería el tener nuestra maquinaria a punto para lo que va a ocurrir de forma periódica y darnos, así, una ventaja adaptativa. Como se esquematiza en la figura 1, el sistema circadiano se activa por diferentes estímulos (muchos de ellos externos) desencadenando una compleja respuesta fisiológica y molecular. Es lógico pensar, por tanto, que si tomamos parte activa en romper estos ciclos que la evolución tardó en diseñar millones de años, no estemos preparados y como resultado, enfermemos. Hoy día, derivado del hecho de un alejamiento de nuestro nicho ecológico, el sistema circadiano se ve afectado por nuestro estilo de vida. Las horas de exposición a luz natural disminuyen considerablemente en pos del protagonismo que ha cobrado la luz artificial en nuestra vida, incluso en horas donde la melatonina debería ser la reina: por la noche. Además, los trabajos a turnos, los viajes a otros husos horarios, el descontrol alimentario, el ruido, los materiales de los que estamos rodeados y otros muchos factores, determinan el alto grado de cronodisrupción (CD) al que sometemos a nuestro cuerpo. Este desfase entre el ritmo de la Evolución y el nuestro, alejado de lo que estamos adaptados, desencadena una miríada de efectos adversos que pueden incurrir en el desarrollo de tumores. No en vano, la IARC (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud) clasificó la CD en 2007 como un agente tipo 2A (un posible carcinógeno)<sup>4</sup>.

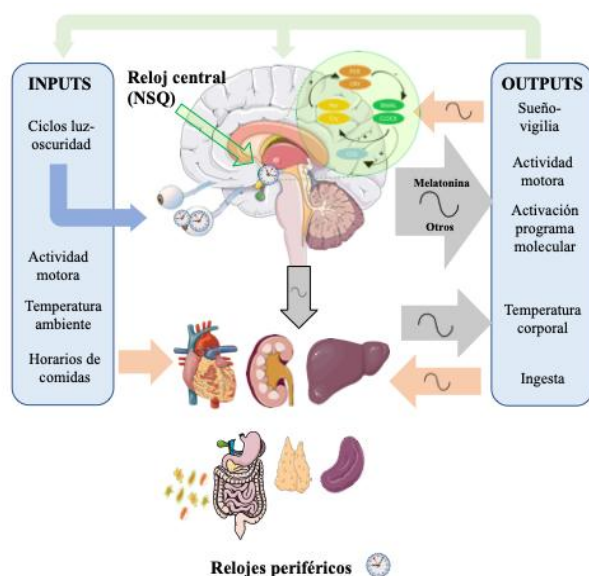
En apoyo a toda esta hipótesis, estudios epidemiológicos han revelado que la CD aumenta el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer como el cáncer de hígado (CH), mama y próstata<sup>5</sup>. Por otra parte, estudios en modelos animales

demuestran que mutaciones en genes reloj les predisponen a desarrollar más tumores<sup>6</sup>. Sin embargo, no se conoce los mecanismos moleculares exactos por el cual la CD conduce al desarrollo de tumores en los tejidos periféricos. Entender esto es de relevancia ya que, como ejemplo, se estima que la incidencia de CH, que varía entre la tercera o la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo, aumentará más del 61.9% de 2018 a 2040 debido al estilo de vida moderno y su ligada ruptura del SC<sup>7</sup>.

Se necesita entender cómo ir a velocidades superiores a las de la Evolución puede ir en contra de las ya establecidas leyes celulares. Entender el cáncer en este contexto nos podría ayudar a comprender este complejo proceso, que quizá tiene un significado dentro de la evolución. Acercarnos con este particular punto de vista podría ayudarnos a hacernos otras preguntas y poder situarnos un poco más próximos a la comprensión del cáncer.

**Referencias:**

1. Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology*, 72, 517–549. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>
- 2.Sahar, S., &Sassone-Corsi, P. (2009). Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nature reviews. Cancer*, 9(12), 886–896. <https://doi.org/10.1038/nrc2747>
- 3.Hunt, T., &Sassone-Corsi, P. (2007). Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell*, 129(3), 461–464. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.015>
4. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, 144(8), 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
5. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. (2007). *Lancet Oncol*. 8(12):1065–1066. doi:10.1016/S1470-2045(07)70373-X
6. Kinouchi, K., &Sassone-Corsi, P. (2020). Metabolic rivalry: circadian homeostasis and tumorigenesis. *Nature reviews. Cancer*, 20(11), 645–661. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0291-9>
7. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]. Retrieved the 26<sup>th</sup> January, 2121 from: [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=11&single\\_unit=50000&populations=903\\_904\\_905\\_908\\_909\\_935&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=11&single_unit=50000&populations=903_904_905_908_909_935&group_populations=1&multiple_populations=1)
8. Bonmati-Carrion M-A&Tomas-Loba A. Melatonin and Cancer: A Polyhedral Network Where the Source Matters. (2021). *Antioxidants*.10(2):210. <https://doi.org/10.3390/antiox10020210>



**Figura: Esquema de la organización del sistema circadiano (Modificado de Bonmati-Carrion y Tomás-Loba, 2021)<sup>8</sup>**