

**Título:** Sincronización fótica y neuroinmune del reloj circadiano y sus implicancias patológicas.

**Tipo:** PICT 2014

**Fecha de inicio:** 29/01/2016

**Finalización:** 28/01/2020

**Director:** Chiesa, Juan José.

**Integrantes:** Aiello, Ignacio; Alessandro, María Soledad; Baidanoff, Fernando Martin; Casiraghi, Leandro Pablo; Duhart, José Manuel; Golombek, Diego; Marpegán, Luciano; Mul Fedele, Malena Lis; Paladino, Natalia; Plano, Santiago; Rey Álvarez, Lucía Trinidad; Rota, Rosana y Trebucq, Laura Lucía.

### **Resumen**

Prácticamente todas las funciones fisiológicas, metabólicas y neuroetológicas en los mamíferos presentan oscilaciones de período cercano a 24 hs. controladas por un reloj principal localizado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo. Estos ritmos se presentan en todos los niveles de organización, desde la actividad comportamental, alternancia sueño-vigilia, temperatura corporal o funciones inmunes, hasta ritmos celulares y moleculares. El reloj central de los NSQ sincroniza los ritmos periféricos con el ciclo diario de luz-oscuridad (LO), y los coordina temporalmente. Los NSQ reciben tanto señales externas (principalmente la luz) como internas (p. ej., factores hormonales, inmunes), que actúan como sincronizadores modificando la fase de genes propios del mecanismo molecular del reloj (p. ej., Per1-2). El presente proyecto está centrado en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares para la sincronización externa (lumínica) e interna (neuroinmune) de los NSQ. En la vía clásica de transducción lumínica, que tiene como principales segundos mensajeros al óxido nítrico (NO), guanosil-monofosfato cíclico (cGMP), y proteína quinasa dependiente de cGMP - II (PKGII), se buscará determinar componentes que actúen río abajo de PKGII, modificando la actividad de genes reloj. Además, se buscará estudiar una vía no-clásica río abajo del NO, dependiente de otras especies redox (p. ej., nitroxil) que podrían ejercer modificaciones post-traduccionales en proteínas reloj mediante s-nitrosilaciones (S-NO) de residuos de cisteínas. Se pretende estudiar la participación de las S-NO en el mecanismo molecular del reloj circadiano, así como su propia regulación circadiana. Por otro lado, se buscará caracterizar la función de factores humorales inmunes, principalmente el Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa, como sincronizadores internos de los NSQ durante la inflamación crónica, ya que la misma es clave en la regulación circadiana en la inflamación aguda. Utilizando un modelo murino de asma bronquial, patología crónica con un fuerte componente circadiano y mediada, entre otros factores por dicha citocina, se evaluarán los ritmos de diferentes parámetros inmunes, así como de genes reloj, en NSQ y en órganos periféricos como pulmón, hígado, bazo y sangre en animales WT y deficientes del receptor de TNF-alfa. Se determinará el rol de los astrocitos de los NSQ en la interacción inmune-circadiana. En este modelo se realizarán protocolos de cronoterapia con los agentes terapéuticos utilizados para su tratamiento. Por otro lado, en condiciones ambientales anómalas, como las ocurridas por turnos nocturnos o rotativos de trabajo, las relaciones temporales normales entre los ritmos pueden verse alteradas, promoviendo la desincronización circadiana y el curso de patologías. Se utilizará un modelo animal de desincronización forzada, generado mediante exposición a cambios crónicos en la fase del ciclo LO, para estudiar diferentes variables neuroinmunes y endócrinas.

**Unidad Académica:** Departamento de Ciencia y Tecnología.