

**Título:** La desincronización circadiana crónica: efectos metabólicos, cognitivos y en la susceptibilidad a tumores experimentales.

**Tipo:** PICT 2017

**Fecha de inicio:** 08/03/2019

**Finalización:** 07/03/2022

**Director:** Golombek, Diego.

**Integrantes:** Acosta, Julieta; Agostino, Patricia; Chiesa, Juan José; García Moro, Paula; Laje, Rodrigo; Marpegán, Luciano; Mul Fedele, Malena Lis; Paladino, Natalia; Plano, Santiago y Rey Álvarez, Lucía Trinidad.

**Resumen:**

Las funciones fisiológicas, metabólicas y neuroetológicas en los mamíferos presentan oscilaciones de período cercano a 24 h controladas por un reloj principal localizado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo. Estos ritmos circadianos se presentan en todos los niveles de organización, desde procesos comportamentales y cognitivos, como componentes del ciclo sueño-vigilia, del metabolismo energético, en variables fisiológicas como la temperatura corporal, en funciones inmunes, hasta en funciones celulares y moleculares. El sistema circadiano posee un control central ejercido por los NSQ, y autónoma sincroniza los ritmos circadianos con el ciclo diario de luz-oscuridad y los coordina temporalmente a nivel central y periférico. Los NSQ reciben tanto señales externas (principalmente la luz) como internas (p. ej., factores hormonales, metabólicos, inmunes), que actúan como sincronizadores modificando la fase de genes propios del mecanismo molecular del reloj central y en osciladores periféricos. Mediante la exposición de ratones a cambios crónicos en la fase del ciclo luz/oscuridad (LO) (modelo de jet-lag crónico, JLC), hemos desarrollado en el laboratorio un modelo experimental de desincronización forzada, generando la disociación entre el ritmo circadiano de actividad/reposo, y el ciclo de LO. Estas condiciones ambientales se presentan sistemáticamente en personas bajo condiciones laborales que implican desincronización crónica de los ritmos circadianos, como los turnos rotativos de trabajo o aquellos que incluyen trabajo nocturno, las cuales promueven el curso de patologías como el síndrome metabólico pre-diabético, obesidad, ciertos tipos de cánceres, y alteraciones cognitivas. Nuestros resultados de laboratorio indican que la situación de JLC conlleva trastornos metabólicos e inmunes significativos, que buscamos caracterizar, y eventualmente mejorar, en el presente proyecto. De esta manera, el objetivo general de este proyecto es caracterizar el modelo murino de desincronización forzada, estudiando tres aspectos principales: 1) el metabolismo energético y el control del peso; 2) la regulación inmune de tumores experimentales; 3) funciones comportamentales y cognitivas. De esta manera, este modelo podrá proveernos de evidencias experimentales para comprender los mecanismos subyacentes en las alteraciones desarrolladas por los trabajadores en turnos, que presentan exposición irregular a luz nocturna, disrupción temporal del ritmo de actividad/reposo y, por lo tanto, de sueño/vigilia e ingesta/ayuno. El uso de modelos animales de desincronización circadiana permite conocer en profundidad el desarrollo de trastornos cronobiológicos y la prueba de eventuales tratamientos, con una mirada transnacional hacia la calidad de vida y la salud humana.

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