

Artículo de revisión

Los Ciclos Circadianos, un Análisis desde el Punto de Vista Homeopático

*Gustavo Aguilar Velázquez

Resumen

Muchos aportes de la ciencia actual pueden servir para entender el funcionamiento de la Homeopatía; tal es el caso de la cronobiología y el conocimiento de los ciclos circadianos. El comprender que los ciclos circadianos no son un proceso pasivo que realiza el organismo ante los cambios ambientales que ocurren durante las 24 horas del día ha sido una labor difícil. La ciencia no sólo ha descubierto los sistemas neurológicos que permiten la permanencia de estos ciclos, incluso en organismos privados de la luz, sino que ha encontrado otros elementos que ayudan a perpetuar estas funciones; uno de ellos es el ciclo de los genes CLOCK y BMAL-1, agentes responsables de perpetuar el ciclo en diferentes grupos celulares de todo el organismo, independientemente del sistema nervioso central. Entender esos temas permite plantear hipótesis sobre el funcionamiento del medicamento homeopático y el porqué del predominio de horario en la aparición de los síntomas tanto en los enfermos como en las patogénesias.

Abstract

Many contributions of modern science can be used to understand homeopathy and how it works, as in the case of chronobiology and knowledge of circadian cycles. Understanding that circadian cycles are not a passive process that happens in the individual due to environmental changes in 24 hrs has been a difficult task. Science has not only discovered neurological systems that allow the permanence of these cycles in even organisms that have been deprived of light but it have found other

PALABRAS CLAVE:
Polimorfismo, Ciclos circadianos, Sistema nervioso central, Genes.

*Laboratorio de Inmunología, Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.N.A.M. Especialista en Homeopatía, Escuela de Posgrado Homeopatía de México, A.C. Maestro y Doctor en Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N. Miembro de la Liga Médica Homeopática Internacional. Director de la División de Investigación, Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V.

Recibido: mayo, 2014. Aceptado: julio, 2014

KEYWORDS:

Polymorphism, Circadian cycle, Central nervous system, Genes.

items that help perpetuate these functions One of them is cycle of the CLOCK and BMAL-1 genes which are responsible for perpetuating the cycle in different cell groups throughout the body regardless of Central Nervous System. Understanding these issues allows to develop hypotheses about the functioning of homeopathic medicine and may be the reason for the predominance certain hours of the day in the onset of symptoms in both patients and in the medicine pathogenesis.

Desde el punto de vista de la Homeopatía, los horarios de la sintomatología son esenciales en la clínica para determinar una parte de la individualidad del cuadro; al mismo tiempo, son fundamentales para definir la generación de las patogénesis de un medicamento y un factor básico en la prescripción. Pero, ¿cómo entender por qué existen estos cambios relacionados con el tiempo en la expresión de los síntomas, tanto en el enfermo como en la patogénesis del medicamento? El método científico tradicional ha generado una gran cantidad de conocimiento que podría dar respuesta a muchas de las interrogantes que plantea la clínica homeopática, aun desde su enfoque más ortodoxo.

Una de las áreas que más ha contribuido a sostener la doctrina homeopática es la bioquímica, ya que por medio de ésta hemos podido conocer el sustrato bioquímico de la individualidad morbosa. La bioquímica y la genética nos han dejado ver que existen polimorfismos genéticos para diferentes moléculas, es decir, que cuando hablamos de receptores, de enzimas o de componentes proteicos pudiéramos pensar que son iguales para todos los seres humanos; sin embargo, existen pequeñas diferencias codificadas genéticamente entre grupos de personas, lo que significa que un receptor (aunque sea el mismo para dos individuos) puede tener ligeras diferencias estructurales.

Este escenario alcanza su máxima expresión con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), el cual codifica para un grupo de moléculas que son diferentes en cada persona, que marcan nuestra identidad bioquímica y que, además, le otorga características diferentes a cada sistema inmune. Así pues, la individualidad rige el patrón de reacción de un individuo tanto a nivel genético como epigenético, e incluso clínico¹. Dentro de este enfoque, se puede decir que una de las consecuencias de esta individualidad se relaciona con las variaciones en el horario en que se presentan los síntomas.

Para esto tenemos que entender que el momento vital de un individuo no es el mismo dentro de los diferentes períodos de tiempo. En los seres humanos, un gran número de parámetros fisiológicos presentan ritmicidad circadiana, entre ellos el sueño, la vigilia, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles de varias hormonas, así como el estado de alerta y el rendimiento intelectual. Todas estas condiciones se modifican ostensiblemente a lo largo del día, dentro de lo que se denomina ciclo circadiano².

Dicho término fue acuñado en 1959 por el fisiólogo estadounidense Franz Halberg (1919-2013) para describir las oscilaciones endógenas que se observaban en los organismos y que coincidían con el ciclo día-noche de la Tierra³, planteando que los ritmos circadianos se originaron en las células más primitivas con el propósito de proteger la replicación del ADN de la alta radiación ultravioleta durante el día.

En el pasado lejano, probablemente hacia fines del período Proterozoico, unos 800 millones de años atrás, la radiación UV inundó la faz del planeta con una intensidad tal vez 100 veces mayor a la actual. Se piensa que estos ritmos fueron evolucionando no sólo para protegerse del daño de la radiación, sino también para detectar los niveles ambientales de oxígeno generados por las bacterias fotosintéticas durante el ciclo solar⁴. Esto representó una ventaja al permitir que los organismos utilizaran sus fuentes de energía de una manera más eficiente, aumentando su habilidad para sobrevivir; tan importante fue este hecho que actualmente se estima que, en los mamíferos, el 10% del genoma se encuentra bajo control circadiano y se expresa de acuerdo a los ciclos de actividad y reposo, dependiendo de la especie en particular (si es diurna o nocturna).

En aislamiento, los organismos vivos pueden manifestar ritmos circadianos con un período cercano, aunque no exactamente igual, al experimentado

en condiciones normales. Así pues, los ritmos que expresan los organismos vivos no son un resultado pasivo de los estímulos ambientales, sino que su origen tiene un componente endógeno. El sistema circadiano parece estar compuesto por un reloj biológico interno que actúa como una pieza principal, la cual posee una capacidad intrínseca de oscilamiento que actúa como un marcapasos biológico en el que unas vías de entrada de información, desde ciertos receptores, captan las señales del ambiente, y unas vías de salida dirigidas a los sistemas fisiológicos que manifiestan cambios responsables de los ritmos biológicos de un individuo.

La periodicidad endógena es ligeramente mayor a las 24 horas, por lo que el reloj responsable de mantener a tiempo la organización de los procesos metabólicos internos del organismo debe sincronizarse diariamente con el medio externo, a través de estructuras capaces de captar y conducir los estímulos del entorno⁵.

En la naturaleza existen cambios impredecibles y cambios predecibles; éstos últimos ocurren con una frecuencia y duración determinada, lo que ha permitido a lo largo de la evolución activar mecanismos efectores antes de que ocurrieran los cambios ambientales, y ha posibilitado que haya una respuesta sumamente eficaz a este tipo de modificaciones en lo que ahora se conoce como homeostasis predictiva^{6, 7}.

Las señales ambientales o estímulos externos rítmicos capaces de modificar la duración del ciclo o período que marca el reloj endógeno, dirigiéndolo o encarrilándolo, se denominan *zeitgebers*. En el caso del ser humano, la luz es el *zeitgeber* más importante.

Desarrollo del ciclo circadiano

En resumen, el modelo clásico para describir un ciclo circadiano señala que se requieren tres elementos para su realización:

1) Una vía de entrada o agente sincronizador, que en el caso del ser humano es la retina, misma que le permite percatarse de la transición entre la oscuridad y la luz.

2) Un oscilador, formado por estructuras biológicas que funcionan como marcapasos que generan señales de diferentes tipos.

3) Vías eferentes desde los marcapasos a los sistemas efectores⁸.

Analizando a profundidad al primero de estos tres factores, cabe enfatizar que la vía de entrada es el ojo y la luz es el *zeitgeber* por excelencia⁹. El efecto luminoso es procesado por la retina, en donde conos y bastones lo detectan y lo transforman en una señal eléctrica mediante una cascada de eventos que se conoce como foto transducción.

La rodopsina y la conopsina (fotopigmentos de los bastones y los conos, respectivamente), presentes en la retina, tienen el mismo patrón estructural y el mismo mecanismo de activación que los receptores acoplados a proteínas G. Cuando estos receptores (que se encuentran en la membrana celular y son estimulados por moléculas externas) se activan, estimulan las vías que promueven procesos bioquímicos en el centro de la célula, generando con ello diferentes actividades metabólicas¹⁰. En el caso de los agentes citados, aunque son miembros de esta familia y los procesos que se suceden son similares a las proteínas G, su estimulador no es una molécula extracelular, sino un fotón.

De esta forma, cuando la luz activa al fotopigmento de los conos y de los bastones se generan señalizaciones que se transmiten a través del tracto retino hipotalámico al núcleo supraquiasmático (NSQ), con lo cual se logra la sincronización de diferentes funciones biológicas con la luz ambiental.

Es importante hacer notar que la retina no sólo distingue formas y colores, sino que por medio de algunas células que se encuentran en su estructura (llamadas células ganglionares intrínsecamente sensibles) percibe otro tipo de sensaciones luminosas no ligadas a formas y colores. Todo ello como resultado de la actividad de una sustancia llamada melanopsina, un fotorreceptor similar a la rodopsina y la conopsina, pero que promueve respuestas no visuales a la luz al activar otros mecanismos de señalización intracelular¹¹.

El impulso nervioso generado en los fotorreceptores de los vertebrados se transmite de las interneuronas retinianas a las neuronas de proyección, y de ahí a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico; así, las señalizaciones generadas en la retina se transmiten a través del tracto retino hipotalámico al NSQ¹².

El segundo elemento sería un oscilador que, en el caso del hombre, es precisamente el NSQ, considerado el centro primario de regulación de los ritmos circadianos. Desde el NSQ llegan referencias a la glándula pineal, en donde se sintetiza y secreta la melatonina, una hormona que se eleva durante la noche de forma proporcional a la extensión de la fase de oscuridad y que se inhibe en función de la cantidad de luz existente.

Se ha sugerido que la melatonina podría ser la hormona fundamental para la sincronización de los ritmos endógenos, ya que el período en que se secreta actúa como una señal temporal que le indica al organismo la duración de la etapa luz-oscuridad. Debido a su robusto patrón de secreción circadiana, esta molécula es considerada como el marcador biológico de elección para la determinación de la fase y el período del sistema circadiano^{13, 14}.

Por lo que toca al tercer punto, la vía eferente estaría dada a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA o HPA), por medio de hormonas y neuropéptidos¹⁵. Estos mediadores provocan señales que modulan a su vez otros pequeños relojes biológicos en los tejidos periféricos, generando un ritmo común. Así, el individuo se sincroniza con el ambiente, estableciendo una relación con los ciclos externos.

Previendo que esto no fuera suficiente, el sistema nervioso autónomo inerva los tejidos, modulando los ritmos a través de la liberación cíclica de noradrenalina local, colaborando con ello a la sincronización total¹⁶. Hay que señalar que actualmente se desconoce por qué la misma señal adrenérgica regula la expresión de distintas moléculas y funciones celulares. Asimismo, se debe mencionar que este ciclo no es solamente diario, sino que es susceptible de modificarse de acuerdo con las estaciones del año (ritmos circanuales) y que puede verse afectado por otros factores, como la edad o el estado de salud, por ejemplo.

Aunque este modelo ha resuelto en gran parte el por qué de los ciclos, su respuesta no ha sido del todo satisfactoria en cuanto a las razones por las que en modelos animales, así como en personas en aislamiento y en pacientes con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central con pérdida de la función de conos y bastones (ceguera), se conserva el ciclo circadiano.

Estos hechos provocaron que durante mucho tiempo se pensara que era posible la existencia de otros mecanismos reguladores de este ciclo, ade-

más de los estímulos provenientes de la retina. Más aún, observaciones posteriores dejaron otra incógnita en el aire: ¿cómo es posible que estos ciclos se mantengan incluso en condiciones de aislamiento de la luz?

Para resolver este problema, Joseph S. Takahashi identificó una proteína (1994) implicada en la regulación circadiana, a la cual llamó ***circadian locomotor output cycles kaput*** (CLOCK, por sus siglas en inglés)¹⁷, una especie de marcapasos que funciona a nivel molecular y que consiste en un circuito de retroalimentación autorregulado de transcripción-transducción de genes que genera ciclos de aproximadamente 24 horas, aún en ausencia de estímulos ambientales.

Analizando el funcionamiento de este sistema a lo largo de un día encontraríamos que, en las primeras horas de la mañana y a nivel celular, la proteína CLOCK se une a otra proteína llamada **receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo** (BMAL-1, por sus siglas en inglés), formando un dímero que entra en contacto con secuencias reguladoras en el ADN, las cuales están localizadas en los promotores de ciertos genes llamados PER y CRY.

Cuando el dímero CLOCK-BMAL-1 se forma, activa la transcripción de estos genes que, al inicio del día circadiano (primeras horas de la mañana), son traducidos a las proteínas llamadas **Period** (PER1, PER2, PER3) y **Criptocromos** (CRY1, CRY2) en el citosol de la célula. Hacia el comienzo de la noche las proteínas PER y CRY se asocian formando heterodímeros (PER-CRY), que son fosforiladas y se translocan al núcleo en donde se acumulan para, posteriormente, secuestrar a los dímeros CLOCK-BMAL-1, interfiriendo con su función promotora; así, el dímero PER-CRY actúa como regulador negativo. Como puede observarse, los niveles de BMAL-1 aumentan al final de la noche favoreciendo la formación de dímeros CLOCK-BMAL-1, los cuales volverán a activar la transcripción de los genes PER y CRY para reiniciar el ciclo^{18, 19}.

Los efectos contrarios de los dímeros CLOCK-BMAL-1 y PER-CRY en la transcripción aseguran que los mensajeros de PER y CRY oscilen antagónicamente; la expresión de estos genes ocurre con una periodicidad cercana a las 24 horas, de tal manera que en el NSQ el pico máximo de expresión de BMAL-1 sucede, a mitad de la noche, mientras que el pico máximo de los mensajeros de PER y CRY sucede a mediodía²⁰. Además de este sistema, se sabe

que puede estar regulado con cambios posteriores en las histonas (proteínas que sostienen al ADN)²¹.

Las proteínas PER y CRY tienen otras funciones: en el caso de los genes PER1 y PER2, además de participar en el control de ritmo circadiano a nivel molecular, actúan como genes supresores de tumores debido a que inhiben la proliferación celular y estimulan la apoptosis²².

Proteínas y ciclos luz-oscuridad

Las proteínas CRY1 y CRY2 o criptocromos son una familia de flavoproteínas que actúan como fotorreceptores de luz UV-A/azul. Dichas proteínas están asociadas a dos sustancias que poseen una gran cantidad de electrones capaces de absorber energía o luz visible, como son la **flavina adenina dinucleótido** (FAD) y el **metiniltetrahidrofolato** (MTHF). En estas moléculas la luz captada es transformada en energía química que se transfiere a la proteína, generando un cambio conformacional que promueve su fosforilación²³.

Las proteínas CRY1 y CRY2 han generado un gran interés entre la comunidad científica. Si bien es cierto que se encuentran diseminadas por todo el organismo, hay que decir que su presencia es preponderante a nivel de las células ganglionares, así como en la capa interna de la retina. Su expresión, es un hecho, guarda una fuerte relación con los ciclos de luz-oscuridad en los núcleos supraquiasmáticos²⁴.

Es muy importante señalar que en una serie de estudios experimentales se ha demostrado que los genes PER, CRY y BMAL-1 presentan una expresión rítmica en diferentes partes del organismo: el hígado, el corazón, el tejido pulmonar, los riñones e incluso en fibroblastos en cultivo, donde funcionan como relojes periféricos que responden a otros estímulos no relacionados con la luz²⁵.

La relevancia de estas moléculas con relación al control del ciclo circadiano se ha demostrado en modelos animales, ya que se ha observado que algunas mutaciones en estos genes alteran la duración del cíclico de los mismos. Por otra parte, algunas investigaciones realizadas en murinos que carecen de estos genes han concluido que no presentan modificaciones conductuales relacionadas al ciclo circadiano, ni modifican los niveles de otras proteínas²⁶.

Los genes CRY no sólo regulan la fotoperiodicidad sino que, por su estructura, pueden detectar campos magnéticos, según se ha podido demostrar en algunos modelos de investigación. De esta forma, además de participar en la generación y mantenimiento de los ritmos circadianos, los criptocromos, al ser sensibles a los campos magnéticos, pueden lograr que en la retina de las aves se “vea” un campo de esta naturaleza²⁷, el cual estaría relacionado con la orientación de ciertas aves durante su migración²⁸.

Ahora sabemos que múltiples sistemas celulares están sujetos a una variación circadiana. Por ejemplo, las oscilaciones en la expresión de los receptores de reconocimiento de moléculas de patógenos del sistema inmune, los mecanismos bioquímicos intracelulares, la producción hormonal, etcétera, nos hacen más resistentes o vulnerables en diferentes momentos del ciclo circadiano. Este hecho se observa en diferentes patologías con los medicamentos homeopáticos, lo que podría explicar el comportamiento de ciertas enfermedades y de algunas patologías. Un conocimiento más profundo de estos procesos podría servir para optimizar el tratamiento de ciertas enfermedades, determinando si existe un momento específico para administrar el medicamento homeopático.

Sistema nervioso central y la acción de la Homeopatía

Las propuestas actuales del funcionamiento del ciclo circadiano del sistema nervioso central (SNC) establecen que existen periodos de retroalimentación a nivel molecular que producen oscilaciones diarias en los niveles de expresión de ciertos genes. Dicha expresión regula las propiedades cíclicas y electrofisiológicas de las células del SNC; sin embargo, la ciencia no ha sido capaz de entender cómo es que estos relojes celulares funcionan dentro de los circuitos del SCN, y tampoco ha podido averiguar si existen funciones en la membrana celular que modifiquen desde fuera de la célula estos eventos de retroalimentación que se llevan a cabo al interior de ella. Esto significa que el reloj circadiano no sólo organiza varios procesos biológicos y conductuales, sino que también desempeña un papel fundamental en la función celular.

Si suponemos que el medicamento homeopático interviene en la totalidad del paciente, como lo mencionó el maestro Hahnemann, y que

esto se debe (según la ortodoxia homeopática) a una acción del medicamento homeopático dinámico sobre la fuerza vital, la traducción bioquímica o fisiológica acerca de este comportamiento resultaría bastante complicada. Lo que sí podemos suponer es que el medicamento ejercería su acción tanto en la membrana celular como en el interior de la misma, en donde existen miles de rutas metabólicas y mecanismos bioquímicos sumamente complejos.

Así, el medicamento homeopático realizaría modificaciones en el proceso funcional de los ciclos celulares en todas las partes del organismo, lo cual se relacionaría con la forma en que se comportan las células de la retina. En realidad, habría una modificación en la forma en que la información es enviada desde el SNC, tanto por inervación directa como por la producción de mediadores, regulando la expresión génica de diferentes moléculas. De esta manera, la incidencia del medicamento homeopático sobre esos procesos generaría las reacciones propias e individuales que llevarían al paciente nuevamente al equilibrio.

El estímulo particular de cada medicamento actuaría, quizá, sobre algún mecanismo intracelular determinado de entre los miles que existen y que son compartidos por la gran mayoría de las células en el organismo. Por lo tanto, si algún medicamento homeopático produjo una patogenesia con predominio de horario, significaría que éste incide sobre las rutas metabólicas intracelulares que tienen ese predominio de horario durante la regulación circadiana, y que las hace más sensibles a cierta hora del día.

Por otro lado, hay que decir que el conocimiento de que los criptocromos, que son moléculas sensibles a las radiaciones electromagnéticas, sería otro punto a favor para comprobar que las células del organismo no son solamente sensibles a los estímulos químicos, sino también a estímulos de este tipo. Del mismo modo, si se ha impulsado la teoría de que el medicamento homeopático pudiera llevar algún tipo de información electromagnética de cierta amplitud y frecuencia, entonces podemos proponer que pudiera existir una relación energética electromagnética entre los medicamentos homeopáticos y las células del organismo (como pudiera ser el caso de los criptocromos) dándole soporte a la doctrina homeopática ortodoxa sin desvirtuarla.

Así pues, el conocimiento sobre los ritmos biológicos se podría utilizar en la clínica para optimizar los resultados de diversos tratamientos, pudiéndose pensar que en el futuro este conocimiento ayudaría a comprender en qué nivel intracelular pu-

dieran actuar los medicamentos homeopáticos y, tal vez, para elegir el mejor momento de administración de los medicamentos en una amplia gama de condiciones y enfermedades²⁹.

Finalmente, como un dato que apoya todavía más a la existencia de un sustrato bioquímico y genético sobre la individualidad morbosa, se ha descrito un polimorfismo en el gen CLOCK (rs6832769) en el que se describe que cierto alelo de este gen podría relacionarse con rasgos de la personalidad, condicionando que el portador de este gen en específico pudiera tener una mayor propensión a ser agradable y complaciente³⁰.

Referencias

1. The MHC sequencing consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature*. 28 Oct 1999; 401(6756): 921-923. Pubmed PMID: 10553908.
2. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 29 Ago 2002; 418(6901): 935-941. Pubmed PMID: 12198538.
3. Halberg F, Halberg E, Barnum CP, Bittner JJ. Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. En: Withrow RB, editor. *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science; 1959. p. 803-878.
4. Edgar RS, Green EW, Zhao Y, van Ooijen G, Olmedo M, Qin X, *et al*. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*. 16 May 2012; 485(7399): 459-464. doi: 10.1038/nature11088. Pubmed PMID: 22622569. PMCID: PMC3398137.
5. Brown SA, Schibler U. The ins and outs of circadian timekeeping. *Curr Opin Genet Dev*. Oct 1999; 9(5): 588-594. Pubmed PMID: 10508692.
6. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, *et al*. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*. 3 May 2002; 109(3): 307-320. Pubmed PMID: 12015981.
7. Reppert SM, Weaver DR. *Op cit*.
8. Rietveld WJ, Minors DS, Waterhouse JM. Circadian rhythms and masking: an overview. *Chronobiol Int*. Ago 1993; 10(4): 306-312. Pubmed PMID: 8403074.
9. Roenneberg T, Kumar CJ, Merrow M. The human circadian clock entrains to sun time. *Curr Biol*. 23 Ene 2007; 17(2): R44-45. Pubmed PMID: 17240323.
10. De Vries L, Zheng B, Fischer T, Elenko E, Farquhar MG. The regulator of G protein signaling family. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Abr 2000; 40: 235-271. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.40.1.235. Pubmed PMID: 10836135.

11. Aguilar-Roblero R, Guadarrama P, Mercado C, Chávez JL. El núcleo supraquiasmático y la glándula pineal en la regulación de los ritmos circadianos en roedores. En: Velázquez Moctezuma J, coordinador Temas selectos de neurociencias III. Ciudad de México: UAM, 2004. p. 321-329.
12. *Ibid.*
13. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci.* Ene 2008; 31(1): 27-36. Pubmed PMID: 18054803.
14. Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol.* Abr 2003; 15(4): 427-431. PMID: 12622845.
15. Reiter RJ. The pineal and its indole products: basic aspects and clinical applications. En: Cohen MP, Foley PP, editores. *The brain as an endocrine organ.* Vienna: Springer; 1989. p. 96-149.
16. Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, Chow A, Jang JE, Zhang D, *et al.* Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues *Immunity.* 24 Ago 2012; 37(2): 290-301. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.021. PMID: PMC3428436. NIHMSID: NIHMS395536.
17. Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, *et al.* Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock*, essential for circadian behavior. *Science.* 29 Abr 1994; 264(5159): 719-725. Pubmed PMID: 8171325. PMID: PMC3839659.
18. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 517-549. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821. Pubmed PMID: 20148687.
19. Abe H, Honma S, Namihira M, Masubuchi S, Ikeda M, Ebihara S, *et al.* Clock gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and other areas of the brain during rhythm splitting in CS mice. *Brain Res Mol Brain Res.* 19 Feb 2001; 87(1): 92-99. Pubmed PMID: 11223163.
20. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 29 Ago 2002; 418(6901): 935-941. Pubmed PMID: 12198538.
21. DiTacchio L, Le HD, Vollmers C, Hatori M, Witcher M, Secombe J, *et al.* Histone lysine demethylase JARID1a activates CLOCK-BMAL1 and influences the circadian clock. *Science.* 30 Sep 2011; 333(6051): 1881-1885. doi: 10.1126/science.1206022. Pubmed PMID: 21960634. PMID: PMC3204309.
22. Gery S, Gombart AF, Yi WS, Koeffler C, Hofmann WK, Koeffler HP. Transcription profiling of C/EBP targets identifies *Per2* as a gene implicated in myeloid leukemia. *Blood.* 15 Oct 2005; 106(8): 2827-2836. Pubmed PMID: 15985538. PMID: PMC1895299.
23. Lin C, Shalitin D. Cryptochrome structure and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol.* 2003; 54: 469-496. Pubmed PMID: 14503000.
24. Miyamoto Y, Sancar A. Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 May 1998; 95(11): 6097-6102. Pubmed PMID: 9600923.
25. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms.* Jun 2003; 18(3): 250-260. Pubmed PMID: 12828282.
26. Van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, Takano R, Kanno S, Takao M, *et al.* Mammalian *Cry1* and *Cry2* are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature.* 15 Abr 1999; 398(6728): 627-630. Pubmed PMID: 10217146.
27. Lok C. Vision science: Seeing without seeing. *Nature.* 20 Ene 2011; 469(7330): 284-285. doi: 10.1038/469284a. Pubmed PMID: 21248815.
28. Community Research and Development Information Service (Cordis). Scientists discover molecule behind birds' magnetic sense [internet]. Unión Europea: Cordis; 11 Sep 2006 [citado 10 Feb 2014]. Disponible en: http://cordis.europa.eu/news/rcn/26320_en.html. Versión en español: http://cordis.europa.eu/news/rcn/26320_es.html.
29. Reinberg A, Smolensky MH. Circadian changes of drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet.* Sep-Oct 1982; 7(5): 401-420. Pubmed PMID: 6754207.
30. Terracciano A, Sanna S, Uda M, Deiana B, Usala G, Busonero F, *et al.* Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry.* Jun 2010; 15(6): 647-656. doi: 10.1038/mp.2008.113. PMID: PMC2874623. NIHMSID: NIHMS74370.