

El sistema orexinérgico/hipocretinérgico y su rol en los trastornos del sueño

Orexinergic (hypocretinergic) system and its role on sleep disorders

Mauricio H. Valencia A.¹, Carlos A. Cassiani M.²,
Juan C. Cardona O.³, Julio Villalobos Talero⁴

Resumen

Las orexinas o hipocretinas son neuropéptidos recientemente descritos (1998), encontrados en mayor densidad en neuronas de las regiones lateral, posterior y perifornical del hipotálamo, las cuales se han visto implicadas en procesos de modulación de la ingesta alimenticia y del ciclo sueño-vigilia. El sistema orexinérgico tiene amplias proyecciones a todo lo largo y ancho del SNC especialmente a centros monoaminérgicos, tales como el locus coeruleus, núcleo tuberomamilar, núcleos del rafe y el área tegmental ventral. Inicialmente se pensó en un papel fundamental de las orexinas en la regulación de la función alimenticia, sin embargo estudios recientes han implicado a estos neuropéptidos en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Estos hallazgos permiten conocer mejor una región como el hipotálamo, al igual que brinda un mejor entendimiento de la patogenia y fisiopatología relacionadas con los trastornos de la alimentación y el sueño. Este artículo pretende presentar una revisión lo más completa posible de lo que se conoce hasta ahora de estos neuromoduladores y su papel en relación con los trastornos del sueño, especialmente su implicación en la narcolepsia.

Palabras clave: Orexinas, trastornos del sueño, narcolepsia, hipotálamo lateral.

Fecha de recepción: 22 de febrero de 2010
Fecha de aceptación: 30 de marzo de 2010

¹ MD. Médico y cirujano, Universidad del Valle. Estudiante Maestría Ciencias Biomédicas-Énfasis Neurociencias. Escuela Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. mauricevalence@gmail.com

² MD. Médico y cirujano, Universidad de Cartagena. Centro de Neurociencias, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. kassio30@hotmail.com

³ Estudiante de Licenciatura en Filosofía, Facultad de Humanidades, Universidad del Valle. Centro de Neurociencias, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. juancaca86@gmail.com

⁴ Ph.D. Director Centro de Neurociencias, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. juvilla@gmail.com

Abstract

Orexins or hypocretins are recently described (1998) neuropeptides found in greater density in hypothalamic neurons, which have been shown to be important for modulating feeding and sleep-wakefulness cycle. Orexinergic system has broad projections throughout the length and breadth of the CNS specially to monoaminergic centers such as the locus coeruleus, tuberoamylar nuclei, raphe nuclei, and ventral tegmental area. Initially it was thought a key role of orexin in feeding behavior regulation, however, recent studies give a leading role to these neuropeptides in regulating the sleep-wakefulness cycle, this discovery opens a door to help better understand the operation of an area so important for the homeostasis of the human body, such as the hypothalamus, and gives some basis for a better understanding of the pathogenesis and pathophysiology in relation to eating disorders and sleep. The aim of this paper is to provide an updated review of the morphological and functional aspects that are known so far in relation to these molecules and their relationship with sleep disorders, especially their involvement in narcolepsy.

Key words: Orexins, sleep disorders, narcolepsy, lateral hypothalamus.

INTRODUCCIÓN

El sistema orexinérgico, también llamado hipocretinérgico, está conformado en el sistema nervioso central (SNC) por el conjunto de grupos neuronales que sintetizan orexinas/hipocretinas y receptores (OX1R, OX2R/HRCTR1, HRCTR2) específicos para estas sustancias. La presencia de estos receptores da cuenta de la acción o influencia de este sistema sobre otros grupos y/o sistemas neuronales a todo lo largo del SNC (1). Anatómicamente, estos grupos neuronales orexinérgicos/hipocretinérgicos están restringidos a las regiones lateral, posterior y perifornical del hipotálamo, reconocidas por ser parte fundamental en el mantenimiento de la homeostasis energética, la regulación del ciclo sueño-vigilia y el control neuroendocrino (2). En mamíferos, las neuronas hipotalámicas, especialmente aquellas localizadas en el área hipotalámica lateral (AHL), son especialmente importantes para la función alimenticia y el nivel de alertamiento. Los modelos animales con lesiones

del AHL presentan anorexia, aumento en la tasa metabólica y disminución en el nivel de alertamiento o arousal, que los lleva a la muerte por inanición (3). Además, fallan en generar respuestas fisiológicas y comportamentales adecuadas a cambios demandantes en la homeostasis del sistema tales como el ayuno. El AHL ha sido clásicamente señalada como “el centro de la ingesta”, también como una parte importante del sistema nervioso autónomo con extensas proyecciones dentro del mismo hipotálamo y hacia todo el neuroeje; con la capacidad de influenciar núcleos a todo lo largo del SNC. El LHA parece estar funcionalmente bien adaptada para coordinar procesos metabólicos, motivacionales, motores, autonómicos y de alertamiento necesarios para exhibir comportamientos ambientalmente apropiados relacionados con la alimentación y el nivel de conciencia (4). De esta manera, el estudio del sistema orexinérgico/hipocretinérgico, su biología, su anatomía, sus proyecciones y conexiones, su fisiología, etc., nos ayudarán a com-

prender mejor toda la maraña de preguntas que se tejen alrededor de los trastornos del sueño, la alimentación e incluso otras funciones como los procesos de adicción.

LAS OREXINAS/HIPOCRETINAS

Descripción de las orexinas/hipocretinas

Las orexinas/hipocretinas fueron descubiertas casi simultáneamente por dos grupos de investigación en 1998. El primer grupo de investigación (5) las descubrió mientras buscaban ARN mensajero (ARNm) que se expresara de forma abundante y exclusiva en el hipotálamo de la rata; esta búsqueda resultó en la identificación de un nuevo ARNm que parecía estar exclusivamente expresado en la región lateral, perifornical y posterior del hipotálamo. Basados en la estructura de este ARNm fue determinada la estructura de su prepropéptido. El prepropéptido consistió en un péptido señal y sitios de clivaje que sugirieron la existencia de al menos dos productos peptídicos denominados hipocretinas (1 y 2); de la combinación hipotalámico e incretina (basado en la similitud estructural con el péptido secretina, el cual pertenece a la superfamilia de péptidos incretina). En el mismo año el segundo grupo (6), usando la técnica de la transcripción reversa, descubrió los mismos péptidos. La técnica de la farmacología reversa permite identificar ligandos endógenos de receptores “huérfanos” acoplados a proteínas G. Los genes que codifican dichos receptores se expresan en células transfectadas previamente y luego estas células se usan para detectar sustancias de extractos celulares que puedan ligarse a cada uno de los receptores expresados y activarlos. De esta forma fueron identificadas las orexinas (A y B) (*orexis* en griego significa

“apetito”) como ligandos endógenos para dos receptores huérfanos acoplados a proteínas G (6).

Estructura de las orexinas/hipocretinas

La Orexina A/Hipocretina 1 de los mamíferos es un péptido de 33 aminoácidos con dos puentes disulfuro intracadena, un peso molecular de 3562 Daltons, un residuo piroglutamilo en su extremo N-terminal y amidado en su extremo C-terminal (ambas terminaciones típicas de los neuropéptidos). La estructura primaria de la Orexina A/Hipocretina 1 está completamente conservada entre el humano, rata, ratón, cerdo y vaca; en tanto que la Orexina B/Hipocretina 2 es un polipéptido de 28 aminoácidos amidado en su extremo C-terminal de un peso molecular de 2937 Da, con un 46% de homología (13/28 a.a.) comparada con la secuencia aminoacídica de la Orexina A/Hipocretina 1 (7). La fuerte homología entre la Orexina A y B/Hipocretina 1 y 2 se presenta especialmente en sus mitades C-terminales. La Orexina B/Hipocretina 2 del humano difiere de la de los roedores en dos aminoácidos. Las orexinas/hipocretinas también se han encontrado en el anfibio *xenopus laevis*, indicando que no solo están presentes en los mamíferos. Tanto la Orexina A/Hipocretina 1 como la orexina B/Hipocretina 2 son péptidos derivados de un precursor común: la prepro-Orexina/Hipocretina, la cual es codificada por un gen compuesto por dos exones y un intrón que los separa, localizado en el cromosoma 17q21 en el ser humano. La prepro-Orexina/Hipocretina es un polipéptido de 130-131 residuos aminoácidos (dependiendo de las especies, 131 en humanos), que tiene una típica secuencia señal secretora en su extremo N-terminal y es clivada a las formas maduras de Orexinas A y B/Hipocretinas 1 y 2 (8).

RECEPTORES OREXINÉRGICOS/ HIPOCRETINÉRGICOS

Han sido identificados hasta el momento en mamíferos dos subtipos de receptores para las orexinas/hipocretinas (6), denominados receptor de Orexina 1 (OX₁R)/Hipocretina 1 (HC₁R) y receptor de Orexina 2 (OX₂R)/Hipocretina 2 (HC₂R), en los cuales el segmento intramembranario es estructuralmente similar a otros receptores de neuropéptidos acoplados a proteínas G. El OX₁R/HC₁R es el receptor huérfano acoplado a proteínas G que fue usado como "caza de ligando" para identificar por primera vez y luego purificar las orexinas/hipocretinas. Posteriormente se identificó el OX₂R/HC₂R, y se encontró una identidad aminoacídica en su secuencia de 64% con el OX₁R/HC₁R. Ensayos de unión competitiva con radio-ligando revelaron que los receptores de orexinas/hipocretinas tienen diferentes perfiles de unión para los respectivos neuropéptidos Orexina A y B/Hipocretina 1 y 2. El OX₁R/HC₁R tiene una mayor afinidad para Orexina A/Hipocretina 1 que para orexina B/Hipocretina 2. Por otra parte, las orexinas A y B/Hipocretinas 1 y 2 se unen con igual afinidad al OX₂R/HC₂R (9). Hay estudios de receptores en líneas celulares transfectadas y en neuronas hipotalámicas que expresan los receptores de orexinas/hipocretinas que sugieren que OX₁R/HC₁R está acoplado exclusivamente a la subclase G_q de proteínas G heterotriméricas, mientras que OX₂R/HC₂R puede acoplarse a la subclase G_{i/o} y/o G_q (7). La activación de estos receptores acoplados a proteínas G movilizaría calcio intracelularmente. Algunos grupos de investigación han propuesto la existencia de autoreceptores inhibitorios que ligan Orexina B/Hipocretina 2 en las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas (10). Estudios de hibridización *in situ* han

demostrado que los receptores de orexinas/hipocretinas son expresados en regiones en las cuales se observa gran densidad de fibras inmunoreactivas para las orexinas/hipocretinas, los receptores de Orexina A y B/Hipocretina 1 y 2 muestran una distribución marcadamente diferencial en el SNC (9). Por ejemplo, dentro del hipotálamo, un bajo nivel de expresión del ARNm del OX₁R/HC₁R es encontrado en la región dorsomedial, en tanto que un alto nivel de expresión del ARNm del OX₂R/HC₂R es apreciado en esta región. Otras áreas de expresión del OX₂R/HC₂R en el hipotálamo incluyen el núcleo arcuado, el núcleo paraventricular, el AHL, y especialmente el núcleo tuberomamilar (11). En estas regiones hay poca o ninguna señal del OX₁R/HC₁R. En el hipotálamo, la expresión del ARNm del OX₁R/HC₁R es abundante en la región anterior y ventromedial. Fuera del hipotálamo, altos niveles en la expresión del ARNm del OX₁R/HC₁R son detectados en la tectia, formación hipocámpal, el núcleo del rafe dorsal y predominantemente en el locus coeruleus. ARNm del OX₂R/HC₂R es abundantemente expresado en la corteza cerebral, núcleo accumbens, núcleo subtalámico, núcleo paraventricular del tálamo, núcleo pretectal anterior y núcleos del rafe (12). Desde luego, es importante notar que las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (LC) expresan OX₁R/HC₁R pero no OX₂R/HC₂R. Por el contrario, las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar (TMN) expresan OX₂R/HC₂R pero no OX₁R/HC₁R (ambas regiones altamente importantes para el mantenimiento del estado de alerta o *arousal*) (13). Las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, las dopaminérgicas del área tegmental ventral y de la sustancia nigra expresan ambos tipos de receptores (14). Esta distribución anatómica de los receptores orexinérgicos/hipocretinérgicos

sugiere una implicación de este neuropéptido en la regulación de funciones afectivas y emocionales (1, 16).

NEUROANATOMÍA DEL SISTEMA OREXINÉRGICO/HIPOCRETINÉRGICO Y VÍAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Los estudios hechos en roedores han señalado que las neuronas productoras de orexinas/hipocretinas son un pequeño grupo de neuronas restringidas a las regiones lateral, posterior y perifornical del hipotálamo (1, 5, 6, 15,16).

A pesar de su origen restringido, estudios inmunohistoquímicos usando anticuerpos anti-orexinas/hipocretinas han demostrado que las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas se proyectan ampliamente a todo lo largo del neuroeje (1, 17, 19). Además de la distribución de los receptores orexinérgicos/hipocretinérgicos en la región citada previamente, se han encontrado con el uso de técnica inmunohistoquímica proyecciones orexinérgicas/hipocretinérgicas en la corteza cerebral, bulbo olfatorio, hipocampo, amígdala, área septal, banda diagonal de Broca, núcleo de la estría terminal, núcleo acumbens, locus coeruleus, tálamo, núcleo tuberomamilar del hipotálamo, núcleos del rafe, área tegmental ventral, núcleo ambiguo y médula espinal (1, 16, 20, 21). Basados en aquellas proyecciones de las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas, las orexinas/hipocretinas parecen desempeñar múltiples funciones; especialmente parecen tener importantes eferencias hacia áreas involucradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia (22). La inmunoreactividad para orexinas/hipocretinas es también reportada en el sistema nervioso entérico y páncreas (23) y la expresión de ARNm para orexinas ha sido igualmente encontrada en los testículos (24).

Los estudios de inyección intracerebroventricular de orexinas/hipocretinas usando *c-FOS* como un marcador inmunohistoquímico de activación neuronal han demostrado que la distribución de neuronas activadas tanto por la Orexina A/Hipocretina 1 como por la Orexina B/Hipocretina 2 es similar (16). El patrón de inmunoreactividad al *c-FOS* es consistente con estudios inmunohistoquímicos para Orexina/Hipocretina y estudios de hibridación *in situ* para el receptor de ellas (25). Las áreas con más fuerte activación incluyen el área septal lateral, núcleo central de la amígdala, región periférica del núcleo accumbens, núcleo horizontal de la estría terminalis, núcleo arcuado, núcleo paraventricular y núcleo supraóptico del hipotálamo, núcleo paraventricular del tálamo, locus coeruleus, sustancia gris periacueductal, rafe dorsal, núcleo del tracto solitario, núcleo motor dorsal del vago y el núcleo supraquiasmático (26).

Sin embargo, ninguna conclusión acerca de la activación directa y específica de los receptores de orexinas/hipocretinas puede derivarse de estos estudios. Estos estudios deben ser interpretados cautelosamente, ya que núcleos en estrecha proximidad al espacio ventricular serían activados preferencialmente a partir de la liberación ventricular del neuropéptido. Más aún, en todos los experimentos electrofisiológicos reportados a la fecha se ha mencionado que las orexinas/hipocretinas desempeñan un papel excitatorio. Los efectos excitatorios han sido reportados en el locus coeruleus, núcleos del rafe, área tegmental ventral, sustancia nigra y núcleo tuberomamilar (27, 28). El hallazgo de que las neuronas del núcleo tuberomamilar (TMN) son fuertemente excitadas por las orexinas/hipocretinas, indica que el OX_2R/HC_2R tiene efectos excitatorios al menos sobre la neurotransmisión histaminérgica (29). De todo ello

no se han obtenido resultados concluyentes acerca de la inhibición de vías neuronales mediada por las orexinas/hipocretinas. La enorme importancia de la actividad inhibitoria mediada por orexinas/hipocretinas es confirmada por los trabajos de Wu et al. (2002) (30), quienes encontraron que las orexinas-hipocretinas incrementan la liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA, así como también la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato, actuando directamente sobre los terminales axónicos de las células neuroendocrinas en el núcleo arcuado (31).

Las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas también expresan ARNm para el opioide orexigénico dinorfina (32- 33) y el marcador secretorio secretogranina II (34). La biosíntesis de estos tres péptidos puede ser regulada de forma similar (35). Recientemente, Eriksson et al. (2004) reportaron que las neuronas que sintetizan orexinas/hipocretinas-dinorfina suprimen la acción GABAérgica, y de esta forma desinhiben a las neuronas histaminérgicas del TMN (36). Por lo tanto, la co-localización de orexinas/hipocretinas y dinorfina podría, de forma sinérgica, activar neuronas histaminérgicas en el TMN (37). Por otra parte, ha sido identificada actividad inmunorreactiva para el neuropéptido estimulante del apetito, la galanina, en una pequeña población de neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas (38, 39). Las neuronas HCM (hormona concentradora de melanina), al igual que las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas, se encuentran en el AHL y proyectan a todo lo largo y ancho del neuroeje (40). Sin embargo, estudios inmunohistoquímicos han demostrado de forma clara que las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas y las neuronas HCM pertenecen a poblaciones diferentes e independientes dentro del AHL (40 - 41).

OREXINAS/HIPOCRETINAS Y CICLO SUEÑO-VIGILIA

Es conocida la participación del hipotálamo en la regulación del ciclo sueño-vigilia, así como en procesos de termorregulación, regulación de la frecuencia cardíaca, presión arterial, osmolaridad plasmática, ingesta de agua y alimentos, secreción hormonal, los cuales en conjunto contribuyen a una adecuada homeostasis del organismo en general (42). Por otra parte, es conocido también el papel primordial que juegan los núcleos hipotalámicos en la regulación de tales funciones, entre ellos se resalta la participación del núcleo supraquiasmático, considerado como el reloj biológico de nuestro organismo, el cual proyecta a muchos otros de los núcleos hipotalámicos. De esta manera regula su función generando patrones temporales rítmicos y periódicos que tienen que ver con los ritmos circadianos que siguen muchas de las funciones de nuestro organismo (43). Cabe resaltar experimentos previos que sugieren que el área preóptica es el centro del sueño, debido a que la lesión de esta región desencadena trastornos en el sueño y genera insomnio (44). Estudios más recientes han encontrado grupos neuronales que se activan durante el sueño, tal es el caso de neuronas del área preóptica ventrolateral ricas en neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina, que proyectan a núcleos monoaminérgicos del tallo cerebral y núcleos histaminérgicos tuberomamilares encargados del mantenimiento de la vigilia (45-46).

Además, diversos centros del tallo cerebral se han relacionado con el mantenimiento de la vigilia, tal es el caso del área hipotalámica posterior, región cuyo daño genera somnolencia; como se evidenció durante la epidemia de encefalitis viral de principios del siglo veinte.

Esta región hipotalámica es rica en neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas relacionadas con el mantenimiento de la vigilia. Con todo y eso, desde el mismo descubrimiento de las orexinas/hipocretinas se pensó que podrían estar involucradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La conservación de un sueño normal, el despertar-alertamiento (*arousal*) y el mantenimiento de la vigilia requieren de un funcionamiento adecuado del sistema Orexinérgico/Hipocretinérgico, entre otros tantos sistemas que también pueden estar involucrados. En estas funciones, el hallazgo de que la inyección intraventricular de orexina A/Hipocretina 1 en roedores incrementa de forma dosis-dependiente la vigilia, suprime el sueño MOR (Movimiento Ocular Rápido) y algunas veces, a altas dosis, el sueño no MOR, proporciona cierta evidencia de su participación en la regulación del ciclo sueño-vigilia (47), lo cual soporta las anteriores afirmaciones.

Después de todo, se piensa que son dos los procesos que regulan el sueño y la vigilia en humanos: un proceso circadiano y un proceso homeostático (48). El primero es un proceso periódico que ocurre cada 24 horas aproximadamente; el segundo es un proceso "apetitivo" en el cual entre más tiempo el individuo gaste en vigilia, mayor será la necesidad de dormir; en tanto que cuanto más tiempo se gaste durmiendo, menor será la necesidad de dormir. Siguiendo lo anterior, ha sido demostrado que en la Narcolepsia tanto el marcapasos circadiano como el homeostático son completamente normales, pero la señal circadiana de vigilancia es anómala (49).

Se piensa que esto tiene que ver con un mal funcionamiento o degeneración del sistema Orexinérgico/Hipocretinérgico, tal como lo señalan múltiples estudios referentes al tema

(33, 50, 51). Así, pues, se ha encontrado que el daño a nivel de este sistema permite la intrusión de ciertas características o fenómenos propios del sueño MOR en la vigilia (52). El sistema Orexinérgico/Hipocretinérgico es, pues, partícipe, junto con otros sistemas, de la adecuada presentación del sueño y toda la serie de fenómenos fisiológicos que suceden durante el mismo. Esta afirmación se deriva de los múltiples estudios experimentales y clínicos llevados a cabo en la última década, y especialmente en estos últimos ocho años de investigación (53). Como se indicó, las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas se proyectan ampliamente a diversos grupos neuronales localizados en el tallo cerebral, relacionados con el nivel de activación y/o alertamiento (*arousal*). Tal es el caso del locus coeruleus, grupo neuronal noradrenérgico, los núcleos serotoninérgicos del rafé dorsal, los colinérgicos laterodorsal y pedúnculo-pontino y los núcleos histaminérgicos tuberomamilares, todos ellos implicados en el nivel de alertamiento y/o activación (54). Algunos de estos formando parte de lo que se conoce como el sistema reticular activador ascendente (conocidos como células MOR-off debido a su escasa frecuencia de descarga durante el sueño MOR) que proyectan ampliamente al telencéfalo basal generando activación cortical. Además, el sistema Orexinérgico/Hipocretinérgico se proyecta a otras estructuras telencefálicas relacionadas con el nivel de alertamiento, como las neuronas colinérgicas del telencéfalo basal, las cuales producen a nivel cortical las desincronizadas ondas características del EEG que están asociadas con la vigilia y con el sueño MOR (56). También se ha visto que la infusión directa de las orexinas/hipocretinas en el telencéfalo basal produce un dramático incremento en la vigilia (57).

OREXINAS/HIPOCRETINAS Y TRASTORNOS DEL SUEÑO

Las orexinas/hipocretinas se han relacionado principalmente con la etiología de la narcolepsia, disomnia caracterizada por una somnolencia diurna excesiva, episodios de cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño. Signología y sintomatología generada por la intrusión de fenómenos propios del sueño MOR en el período de vigilia (58). La narcolepsia es un trastorno del sueño subdiagnosticado que afecta el 0.03 al 0.16% de la población general en varios grupos étnicos (59), con una incidencia 37/100.000 por año (1.72 para hombres y 1.05 para mujeres) (60) y genera un marcado deterioro en los dominios físico, psicológico y social de los individuos que la padecen (61). Estudios experimentales hechos en caninos han permitido entender de forma mucho más clara la etiología de estos fenómenos, y se ha encontrado una alteración en el receptor de Orexina B/Hipocretina 2 (Ox2r/Hrctr2) que genera un cuadro de narcolepsia canina muy similar al encontrado en humanos (62-63).

Estos hallazgos tomaron mucha más fuerza luego de estudios en ratones *knockout* (ratones transgénicos con mutación dirigida para bloquear determinado gen blanco) para el gen de las orexinas/hipocretinas, en los que desarrollaron una sintomatología y signología muy característica de la narcolepsia humana y canina (15). De esta forma se determinó la participación directa del sistema Orexinérgico/Hipocretinérgico en la etiología de la narcolepsia. Estudios posteriores determinaron niveles disminuidos de Orexina A/Hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de individuos con narcolepsia (64), se encontró degeneración y, por ende, un número reducido de neuronas

orexinérgicas/hipocretinérgicas en el área hipotalámica lateral de individuos narcolépticos (65). De aquí en adelante se ha dirigido la investigación clínica hacia la medición de los niveles de orexinas/hipocretinas en LCR de individuos con otros trastornos del sueño, otros trastornos neurológicos y psiquiátricos y se han encontrado trastornos del sueño distintos de la narcolepsia pero con cataplejía, niveles normales de orexinas/hipocretinas, en LCR (66-67). Tal es el caso de la hipersomnia idiopática, insomnio familiar fatal (68) y síndrome de Kleine-Levin (69).

Contrariamente se encontraron niveles elevados en pacientes con síndrome de piernas inquietas de inicio temprano (70). En otros trastornos neurológicos y psiquiátricos se han encontrado niveles normales de orexinas/hipocretinas, excepto niveles bajos en sujetos con encefalitis (71), mixedema, distrofia mitónica (68), encefalomiелitis diseminada aguda (72), esclerosis múltiple con lesiones hipotalámicas bilaterales, enfermedad de Niemann pick tipo C (73) y enfermedad de Whipple.

La mayoría de estos pacientes presentan somnolencia diurna excesiva (74). Sólo se encontraron niveles indetectables en algunos pacientes con lesión cerebral traumática, con síndrome agudo de Guillain-Barré, encefalitis paraneoplásica asociada con anticuerpos antiMa2 y enfermedad de Parkinson avanzada (75). En conjunto, los estudios sugieren cierta discrepancia entre la determinación del péptido en LCR ventricular y lumbar, fenómeno que aún requiere mayor análisis (76). En pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, un trastorno neurodegenerativo que puede asociarse con síntomas similares a los de la narcolepsia, como alucinaciones e

hipersomnias diurnas, los niveles de Orexina A/Hipocretina 1 en LCR son normales (67).

Los pacientes con depresión y los sujetos con esquizofrenia que reciben haloperidol presentan descenso de Orexina A/Hipocretina 1 (77-78). La existencia de síndromes no narcolépticos con deficiencia de Orexina A/Hipocretina 1 permanece no aclarado, pero sugiere la posibilidad de daño neuronal por diferentes mecanismos y subpoblaciones de neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas cuyo daño es específico.

CONCLUSIONES

Las neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas del hipotálamo lateroposterior y perifornical proyectan a múltiples sistemas a lo largo y ancho del sistema nervioso central, incluyendo a grupos neuronales implicados en la regulación del sueño y la vigilia: grupos colinérgicos, monoaminérgicos y gabaérgicos; a su vez, estos grupos proyectan recíprocamente sobre estas neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas modulando su actividad (de forma tanto excitatoria como inhibitoria). El sistema orexinérgico participa en la modulación de múltiples funciones como la regulación del ciclo sueño-vigilia, la homeostasis energética, la regulación de la temperatura, la conducta alimentaria, regulación neuroendocrina y autonómica, regulación del tono muscular y locomoción. En términos generales, cualquier alteración que afecte el hipotálamo de alguna manera se traducirá en pérdida de neuronas orexinérgicas/hipocretinérgicas y, por ende, clínicamente en concentraciones bajas o ausentes de orexina A/hipocretina 1 en LCR. La etiología de la narcolepsia en los últimos años se ha centrado en la alteración en el

receptor de Orexina B/Hipocretina 2 (OX₂R/HC₂R), lo cual podría abrir las puertas para el ensayar estrategias farmacológicas mediante la manipulación de este sistema.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con la elaboración de este artículo.

Financiación: Universidad del Valle.

REFERENCIAS

1. Peyron C, Tighe DK, Van Den pol AN, de Lecea L, Heller HC et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
2. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000;62:161-168.
3. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:429-458.
4. Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Letters* 2008; 582 (1): 132-141.
5. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-27.
6. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM et al. Orexin and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
7. Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y et al. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron* 2005;46(2):297-308.

8. Shibata M, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Suzuki H, Ueta Y. Distribution of orexins-containing fibers and contents of orexins in the rat olfactory bulb. *Neurosci Res* 2008;61(1):99-105.
9. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001;435:6-25.
10. Caillol M, Aïoun J, Baly C, Persuy MA, Sallés R. Localization of orexins and their receptors in the rat olfactory system: possible modulation of olfactory perception by a neuropeptide synthesized centrally or locally. *Brain Res* 2003;960(1-2):48-61.
11. Zhang S, Blache D, Vercoe PE, Adam CL, Blackberry MA, Findlay PA. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep. *Regul Pept* 2005;124(1-3):81-7.
12. Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998;438:71-75.
13. Gompf HS, Aston-Jones G. Role of orexin input in the diurnal rhythm of locus coeruleus activity. *Brain Research* 2008;1224(11):43-52.
14. Wang QP, Koyama Y, Guan JL, Takahashi K, Kayama Y, Shioda S. The orexinergic synaptic innervation of serotonin- and orexin 1-receptor-containing neurons in the dorsal raphe nucleus. *Regul Pept* 2005;126(1-2):35-42.
15. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
16. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 748-53.
17. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins(orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci* 2002;25:283-313.
18. Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol* 2006;494:845-861.
19. Espana RA, Reis KM, Valentino RJ, Berridge CW. Organization of hypocretin/orexin efferents to locus coeruleus and basal forebrain arousal-related structures. *J Comp Neurol* 2005;481:160-178.
20. Huang H, Ghosh P, van den Pol AN. Prefrontal cortex-projecting glutamatergic thalamic paraventricular nucleus-excited by hypocretin: a feedforward circuit that may enhance cognitive arousal. *J Neurophysiol* 2006;95(3):1656-68.
21. Shibata M, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Suzuki H, Ueta Y. Distribution of orexins-containing fibers and contents of orexins in the rat olfactory bulb. *Neurosci Res* 2008; 61(1):99-105.
22. Terao A, Haruyama T, Kimura K. Roles of the hypocretin/orexins in the regulation of sleep and wakefulness. *Jpn J Vet Res* 2008; 55(2-3):75-83.
23. Katayama Y, Homma T, Honda K, Hirai K. Actions of orexin-A in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. *Neuroreport* 2003;14(11):1515-8.
24. Russo F, Pavone LM, Tafuri S, Avallone L, Staiano N, Vittoria A. Expression of orexin A and its receptor 1 in the bovine urethroprostatic complex. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291(2):169-74.
25. Morshedi MM, Meredith GE. Repeated amphetamine administration induces Fos in prefrontal cortical neurons that project to the lateral hypothalamus but not the nucleus accumbens or basolateral amygdala *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197(2):179-89.
26. Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience* 2005; 130(1):165-83.
27. Borgland SL, Storm E. Orexin B/hypocretin 2 increases glutamatergic transmission to

- ventral tegmental area neurons. *Eur J Neurosci* 2008 Sep 10. [Epub ahead of print].
28. Chen XW, Mu Y, Huang HP, Guo N, Zhang B, Fan SY et al. Hypocretin-1 potentiates NMDA receptor-mediated somatodendritic secretion from locus ceruleus neurons. *J Neurosci* 2008;28(12):3202-8.
29. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R et al. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008; 30(1):74-83.
30. Wu M, Zhang Z, Leranath C, Xu C, Van Den Pol AN, Alreja M. Hypocretin increases impulse flow in the septohippocampal GABAergic pathway: implications for arousal via a mechanism of hippocampal disinhibition. *J Neurosci* 2002; 22(17):7754-65.
31. Acuna-Goycolea C, Li Y, Van Den Pol AN. Group III metabotropic glutamate receptors maintain tonic inhibition of excitatory synaptic input to hypocretin/orexin neurons. *J Neurosci* 2004 ;24(12):3013-22.
32. Chou TC, Lee CE, Lu J, Elmquist JK, Hara J, Willie JT et al. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci* 2001; 21(19):RC168: 1-6.
33. Crocker A, España RA, Papadopoulou M, Saper CB, Faraco J, Sakurai T et al. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology* 2005;65(8):1184-8.
34. Bayer L, Mairet-Coello G, Risold PY, Griffond B. Orexin/hypocretin neurons: chemical phenotype and possible interactions with melanin-concentrating hormone neurons. *Regul Pept* 2002 ;104(1-3):33-9.
35. Brischoux F, Fellmann D, Risold PY .Ontogenetic development of the diencephalic MCH neurons: a hypothalamic 'MCH area' hypothesis. *Eur J Neurosci* 2001; 13(9):1733-44.
36. Eriksson KS, Sergeeva OA, Selbach O, Haas HL. Orexin (hypocretin)/dynorphin neurons control GABAergic inputs to tuberomammillary neurons. *Eur J Neurosci* 2004;19(5):1278-84.
37. Li Y, Van Den Pol AN. Differential target-dependent actions of coexpressed inhibitory dynorphin and excitatory hypocretin/orexin neuropeptides. *J Neurosci* 2006 ;26(50):13037-47.
38. Kageyama H, Kita T, Toshinai K, Guan JL, Date Y, Takenoya F et al. Galanin-like peptide promotes feeding behaviour via activation of orexinergic neurones in the rat lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2006; 18(1): 33-41.
39. Schneider ER, Rada P, Darby RD, Leibowitz SF, Hoebel BG. Orexigenic peptides and alcohol intake: differential effects of orexin, galanin, and ghrelin. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(11):1858-65.
40. Harthoorn LF, Sañé A, Nethe M, Van Heerikhuizen JJ. Multi-transcriptional profiling of melanin-concentrating hormone and orexin-containing neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2005;25(8):1209-23.
41. Georgescu D, Sears RM, Hommel JD, Barrot M, Bolaños CA, Marsh DJ et al. The hypothalamic neuropeptide melanin-concentrating hormone acts in the nucleus accumbens to modulate feeding behavior and forced-swim performance. *J Neurosci* 2005, 25(11):2933-2940.
42. Rao Y, Lu M, Ge F, Marsh DJ, Qian S, Wang AH et al. Regulation of Synaptic Efficacy in Hypocretin/Orexin-Containing Neurons by Melanin Concentrating Hormone in the Lateral Hypothalamus. *J. Neurosci*2008; 28(37): 9101 - 9110.
43. Adamantidis A, de Lecea L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(10):1475-88.
44. Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29(4):841-53.
45. Nauta JH. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J. Neurophysiol* 1946; 9:285-316.
46. Szymusiak R, Steininger T, Alam N, McGinty D. Preoptic area sleep-regulating mechanisms. *Arch Ital Biol* 2001;139(1-2):77-92.

47. Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol* 2008;29(1):70-87.
48. Diniz Behn CG, Kopell N, Brown EN, Mochizuki T, Scammell TE. Delayed orexin signaling consolidates wakefulness and sleep: physiology and modeling. *J Neurophysiol* 2008;99(6):3090-103.
49. Murillo-Rodríguez E, Arias-Carrión O. Hypocretins, peptides associated with narcolepsy. *Gac Med Mex* 2007; 143 (5): 421-5.
50. Ganjavi H, Shapiro CM. Hypocretin/Orexin: a molecular link between sleep, energy regulation, and pleasure. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(4):413-9.
51. Zhang S, Lin L, Kaur S, Thankachan S, Blanco-Centurion C, Yanagisawa M et al. The development of hypocretin (orexin) deficiency in hypocretin/ataxin-3 transgenic rats. *Neuroscience* 2007;148(1):34-43.
52. Alam MA, Mallick BN. Glutamic acid stimulation of the perifornical-lateral hypothalamic area promotes arousal and inhibits non-REM/REM sleep. *Neurosci Lett* 2008;439(3):281-6.
53. De Vicente Alvarez-Manzaneda EE. Advances in the diagnosis and treatment of narcolepsy-cataplexy syndrome. *Rev Neurol* 2008; 46 (9): 550-6.
54. Oldfield BJ, Allen AM, Davern P, Giles ME, Owens NC. Lateral hypothalamic 'command neurons' with axonal projections to regions involved in both feeding and thermogenesis. *Eur J Neurosci* 2007;25(8):2404-12.
55. Jones BE. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 26-34.
56. Ohno K, Hondo M, Sakurai T. Cholinergic regulation of orexin/hypocretin neurons through M(3) muscarinic receptor in mice. *J Pharmacol Sci* 2008;106(3):485-91.
57. Moreno-Balandrán E, Garzón M, Bódalo C, Reinoso-Suárez F, de Andrés I. Sleep-wakefulness effects after microinjections of hypocretin 1 (orexin A) in cholinceptive areas of the cat oral pontine tegmentum. *Eur J Neurosci* 2008;28(2):331-41.
58. Del Cid-Pellitero E, Garzón M. Modulation by the hypocretinergic/orexinergic neurotransmission system in sleep-wakefulness cycle status. *Rev Neurol* 2007;45(8):482-90.
59. Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med* 2007;8(4):373-99.
60. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002;25(2):197-202.
61. Rovere H, Rossini S, Reimão R. Quality of life in patients with narcolepsy: a WHOQOL-bref study. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2A):163-7.
62. Lin L, Faraco J, Li R et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98:365-367.
63. Tang J, Chen J, Ramanjaneya M, Punn A, Conner AC, Randeve HS. The signalling profile of recombinant human orexin-2 receptor. *Cell Signal* 2008; 20(9):1651-61.
64. Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-388.
65. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27:469-474.
66. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-1562.
67. Knudsen S, Jennum PJ, Korsholm K, Sheikh SP, Gammeltoft S, Frederiksen JL. Normal levels of cerebrospinal fluid hypocretin-1 and daytime sleepiness during attacks of relapsing-remitting multiple sclerosis and monosymptomatic optic neuritis. *Mult Scler* 2008; 14(6): 734-8.
68. Martínez-Rodríguez JE, Sanchez-Valle R, Saiz A, Lin L, Iranzo A, Mignot E et al. Normal

- hypocretin-1 levels in the cerebrospinal fluid of patients with fatal familial insomnia. *Sleep* 2003; 26(8): 1068.
69. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (12): 1667-73.
70. Allen RP, Mignot E, Ripley B, Nishino S, Earley CJ. Increased CSF hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. *Neurology* 2002; 59 (4): 639-41.
71. Overeem S, Dalmau J, Bataller L, Nishino S, Mignot E, Verschuuren J et al. Hypocretin-1 CSF levels in anti-Ma2 associated encephalitis. *Neurology* 2004; 62 (1): 138-40.
72. Gledhill RF, Bartel PR, Yoshida Y, Nishino S, Scammell TE. Narcolepsy caused by acute disseminated encephalomyelitis. *Arch Neurol* 2004; 61 (5): 758-60.
73. Oyama K, Takahashi T, Shoji Y, Oyamada M, Noguchi A, Tamura H, Tohoku J et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Exp Med* 2006; 209 (3): 263-7.
74. Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Casamitjana R, Graus F, Santamaria J. Comparative analysis of patients with narcolepsy-cataplexy, narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (10): 361-4.
75. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 6): 1577-85.
76. Bourgin P, Zeitzer JM, Mignot E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7 (7): 649-62.
77. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye K. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *Neuropeptides* 2007; 41 (5): 329-37.
78. Dalal MA, Schuld A, Pollmächer T. Lower CSF orexin A (hypocretin-1) levels in patients with schizophrenia treated with haloperidol compared to unmedicated subjects. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (10): 836-7.