

Sistema hipocretinérgico y narcolepsia

Oscar Arias-Carrión

Hypocretin system and narcolepsy

*Narcolepsy is a sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, hypnagogic hallucinations, and sleep-onset rapid eye movement (REM) sleep periods. It is now identified as a neurodegenerative disease because there is a massive loss of specific neurons in the brain. These neurons contain the neuropeptides hypocretin-1 and hypocretin-2, which are also known as orexin-A and orexin-B. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 measurements are diagnostic for primary narcolepsy. The cause of neural loss could be autoimmune since most patients have the HLA DQB1*0602 allele that predisposes to the disorders. The discovery of hypocretin deficiency is redefining the clinical entity of narcolepsy and offering novel diagnostic procedures. This article reviews the current understanding of narcolepsy and discusses the implications of hypocretin discovery (Rev Méd Chile 2009; 137: 1209-16).*

(Key words: *Hypocretin-1, human; Narcolepsy; Sleep*)

Recibido el 29 de agosto, 2008. Aceptado el 13 de noviembre, 2008.
Estudio financiado por la beca de postdoctorado DAAD.
Experimental Neurology. Philipps-Universität Marburg, Alemania.

En 1880, Jean-Baptiste Edouard Gélineau acuñó el término narcolepsia (del griego *nárke*, “sopor”, y *lepsis*, “posesión”) para describir a un paciente con somnolencia excesiva y episodios de debilidad muscular desencadenados por emociones, que denominó “astasia”. En 1916, Robert Hennenerg introdujo el término cataplejía para describir este síntoma. En este mismo año, Baron Constantin von Economo sugirió la participación del hipotálamo en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Durante la epidemia europea de encefalitis letárgica (1916-1927) observó que las lesiones en el hipotálamo posterior se asociaban con hipersomnolia, mientras que las lesiones en el hipotálamo

anterior ocasionaban insomnio. En 1957, se añadió la parálisis del sueño y las alucinaciones a la descripción clínica, constituyendo así la tetrada clásica. En 1960 se describió la presencia prematura de períodos de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y en 1975 se añadió el sueño nocturno fragmentado a los otros cuatro síntomas. En la década de 1970-79 se detectó en algunas razas de perros la presencia de narcolepsia, lo que permitiría disponer de un modelo animal de la enfermedad. En 1983 se describió la asociación del HLA-DR2/DQ1 con la narcolepsia humana, una de las más elevadas que se conocen. En 1998, dos grupos independientes descubrieron simultáneamente un nuevo sistema de neurotransmisión; uno identificó 2 péptidos a los que denominó hipocretinas (Hcrt-1 y Hcrt-2; por su localización en el hipotálamo y dada su similitud con la hormona secretina), mientras que el segundo grupo los llamó orexinas (ORX-A y ORX-B; del griego *orexis* = apetito, por el conocido papel del

Correspondencia a: Dr. Oscar Arias-Carrión. Experimental Neurology. Philipps-Universität Marburg. Hans Meerwein Str. D-35043. Marburg, Germany. Fax: (+49) 6421 28 66122. E mail: arias@exp-neuro.de

hipotálamo lateral en la regulación del apetito y el incremento en el consumo de alimento luego de la inyección intraventricular de estos neuropéptidos). Poco tiempo después se confirmó que la Hcrt-1 corresponde a la ORX-A y que la Hcrt-2 es igual a la ORX-B y se generó un ratón transgénico (*knock out*) que presentaba alteraciones de comportamiento que se asemejaban a los ataques catapléjicos y alteraciones de la arquitectura del sueño. En el año 2000, se descubrió una fuerte asociación entre la pérdida de las neuronas hipocretinérgicas y la narcolepsia en humanos.

NARCOLEPSIA

La narcolepsia (Tabla 1), también conocida como síndrome de Gelineau o epilepsia del sueño, se define como una enfermedad neurológica caracterizada por excesiva somnolencia diurna, transiciones prematuras de la vigilia al sueño de movimientos oculares rápidos (MOR; parálisis de sueño), cataplejía (períodos en los cuales el individuo presenta pérdida bilateral del tono muscular sin pérdida de la conciencia), alucinaciones hipnagógicas (visiones fugaces en la transición vigilia-sueño) o hipnopómpicas (transición sueño-vigilia), y sueño nocturno fragmentado¹.

De acuerdo con los estudios epidemiológicos, la prevalencia de este trastorno en la población adulta se encuentra entre 0,002% en Israel y 0,18% en Japón, es decir, 1 caso por cada 2.000 a 4.000 individuos (cifra similar a la de la esclerosis

múltiple)². La enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres, se inicia regularmente en la adolescencia^{1,2}. Hasta la fecha, se ha descrito un caso aislado de narcolepsia de inicio precoz en un paciente con una mutación del gen de la preprohipocretina³ y algunos *locus* de susceptibilidad en casos familiares de narcolepsia en el cromosoma 21q22⁴ y 4p13-q21⁵. Sin embargo, la mayoría de los casos son de presentación esporádica sobre una base genética que influye en el desarrollo de la enfermedad. El riesgo de presentar narcolepsia en familiares de primer grado es de 2%, lo que implica un valor de 10 a 40 veces mayor que la población general, y el riesgo de padecer la enfermedad en gemelos monocigóticos es de 25%-31%⁵. La narcolepsia también puede aparecer de forma secundaria en lesiones focales del sistema nervioso central, generalmente en la región hipotalámica posterior⁶.

Clínicamente, la excesiva somnolencia diurna es el primer síntoma que se presenta, caracterizada por una tendencia anormal a dormirse en situaciones de pasividad o incluso de actividad relativa, sin poseer esta somnolencia ninguna característica que la pueda diferenciar de la presentada en otras entidades nosológicas^{1,2}. Derivado de la excesiva somnolencia diurna, los pacientes narcolépticos presentan síntomas denominados ataques de sueño incoercible y conductas automáticas^{1,2}. La presencia de episodios de sueño reparador de corta duración es característica de la enfermedad.

La cataplejía se define como la pérdida súbita y transitoria del tono muscular, desencadenada

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la narcolepsia

Clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-2-2005)	
A.	El paciente se queja de excesiva somnolencia diurna, que ocurre casi diariamente durante los últimos tres meses.
B.	Una historia de cataplejía definida como episodios repentinos y transitorios de pérdida del tono muscular desencadenado por emociones.
C.	En la medida de lo posible, debería confirmarse el diagnóstico mediante polisomnografía nocturna (PSGn) seguida de una prueba múltiple de latencias de sueño (PMLS): La latencia media de sueño debe ser menor o igual a 8 minutos con 2 o más entradas en REM, seguidas a un sueño nocturno suficiente durante la noche anterior a la prueba (mínimo seis horas). Los niveles de hipocretina-1 en el líquido cerebroespinal son menores o iguales a 110 pg/mL o un tercio de los valores normales de los controles.
D.	La hipersomnía no es explicada por otro trastorno del sueño neurológico o mental, por uso de medicamentos o trastorno de abuso de sustancias.

por emociones, sin pérdida de conocimiento¹. La cataplejía es patognomónica de la enfermedad, aunque también puede verse en otras entidades como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, el síndrome de Prader-Willi, la enfermedad de Norrie y la encefalitis paraneoplásica anti-Ma2¹. La frecuencia de la cataplejía es variable en cada paciente, y con una duración que suele ser de segundos, raramente minutos. En pacientes en los cuales se suspende bruscamente la medicación anticatapléjica, se presentan ataques que pueden durar varias horas, o presentarse ante mínimos estímulos emocionales, lo que se conoce con el nombre de estado de mal catapléjico¹. Hasta 25% de los narcolépticos nunca presentan cataplejía, lo que se conoce como narcolepsia sin cataplejía.

La parálisis de sueño, presente en 20%-50% de los pacientes narcolépticos y *las alucinaciones hipnagónicas e hipnopómpicas*, presentes hasta en 30% de casos, son síntomas que aparecen en la transición entre el sueño y la vigilia, cuando el paciente empieza a dormir. Las alucinaciones más frecuentes son: las auditivas seguidas de las visuales y las táctiles, aunque son muy inespecíficos, dado que también se presentan en individuos normales^{1,7}. La fragmentación del sueño nocturno deriva de la imposibilidad de los pacientes narcolépticos de mantener tanto la vigilia como el sueño durante períodos prolongados^{1,7}.

La presencia de una dificultad para despertar y un sueño nocturno prolongado (>10 horas) se ha incorporado como síntomas sugestivos de narcolepsia¹. La narcolepsia también se ha asociado con un aumento de 10%-20% del índice de la masa corporal¹. Adicionalmente, la determinación de hipocretina en líquido cerebroespinal se ha añadido como prueba de utilidad diagnóstica dada su alta sensibilidad y especificidad para la narcolepsia⁸.

FISIOPATOLOGÍA DE LA NARCOLEPSIA

En la narcolepsia existe una alteración importante de la regulación y estabilidad del ciclo vigilia-sueño. La cataplejía, la parálisis de sueño y las alucinaciones son fenómenos clínicos que pueden ser explicados como intrusiones parciales del sueño MOR en la vigilia¹. La cataplejía es el segundo síntoma más frecuente y más específico de la narcolepsia. Se produce debido a la aparición extemporánea de atonía motriz del sueño

MOR durante el período de vigilia y una carencia subyacente de hipocretina. Esta carencia provoca un desequilibrio entre los sistemas motores excitadores e inhibidores que, tras un estímulo emocional, disminuyen por múltiples vías neuronales para producir una reducción pasajera del tono muscular.

El sueño MOR normal representa 20%-25% del sueño de un adulto, y básicamente se caracteriza por parálisis en la musculatura voluntaria (con excepción del diafragma y la musculatura ocular extrínseca), presencia de movimientos oculares rápidos y aparición de sueños vívidos. Suele ocurrir a los 60-90 min del inicio del sueño, y aparecen durante cada noche entre 3-4 fases, que incrementan su duración durante su curso. El generador primario del sueño MOR se encuentra situado en la formación reticular pontina rostral¹. El inicio del sueño MOR está relacionado con una reducción al mínimo de la actividad de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y serotoninérgicas del rafe dorsal, pero, y a diferencia del sueño no MOR, con un aumento de la actividad colinérgica del tronco cerebral¹. En la narcolepsia, la somnolencia excesiva está asociada a una hipoactividad dopaminérgica no nigroestriada, y la cataplejía sería consecuencia de un tono monoaminérgico reducido junto con una hipersensibilidad colinérgica en el tronco que, debido a conexiones entre el sistema límbico y el tronco, provocaría el ataque de cataplejía en respuesta a una emoción¹.

NARCOLEPSIA Y AUTOINMUNIDAD

La etiología de la narcolepsia es desconocida. Sin embargo, se trata de una de las enfermedades con mayor asociación al sistema HLA (*Human Leucocyte locus A*) que se conocen, concretamente al HLA DBQ*0602⁹. Este alelo se encuentra presente en más de 90% de pacientes narcolépticos con cataplejía.

Las evidencias a favor de una etiología autoinmune son varias. Además de la asociación al HLA, la narcolepsia se presenta en una edad alrededor de la pubertad. Recientemente, se han descrito anticuerpos funcionales con hiperactividad colinérgica en el suero de pacientes narcolépticos. El tratamiento con inmunoglobulinas en pacientes al inicio de la enfermedad tiene un beneficio sintomático, aunque el nivel de Hcrt-1 en el líquido cerebroespinal no se modificó en estos casos, por lo que este hallazgo podría ser inespecífico. Al analizar el patrón de degeneración

axonal en cerebros de pacientes narcolépticos, se encontró una correlación con la distribución del Hcrt-2 en el sistema nervioso central, lo que podría sugerir un proceso inmunológico contra este receptor o algún antígeno asociado¹⁰. La encefalitis paraneoplásica anti-Ma2, una enfermedad autoinmune que produce hipersomnia y cataplejía como parte de su espectro clínico, se asocia a una deficiencia de hipocretinas en líquido cerebrospinal, probablemente por daño hipotalámico, lo que podría sugerir una fisiopatología común con la narcolepsia.

Contradiendo esta hipótesis, la actividad de células T es normal en pacientes narcolépticos¹¹. Un estudio reciente evaluó la presencia de autoanticuerpos contra receptores del sistema hipocretina¹² así como contra la prepro-hipocretina y sus moléculas derivadas¹³, con resultados negativos. No obstante, queda abierta la posibilidad de no haber encontrado anticuerpos contra epítomos con modificaciones postranscripcionales por limitaciones metodológicas, así como ausencia en la detección de títulos de anticuerpos debido al largo tiempo de evolución de los pacientes. Estudios de inmunohistoquímica de suero y líquido cerebrospinal de pacientes narcolépticos contra hipotálamo no reveló ningún marcaje específico¹⁴. El líquido cerebrospinal de narcolépticos no presenta bandas oligoclonales¹⁵ y el suero carece de

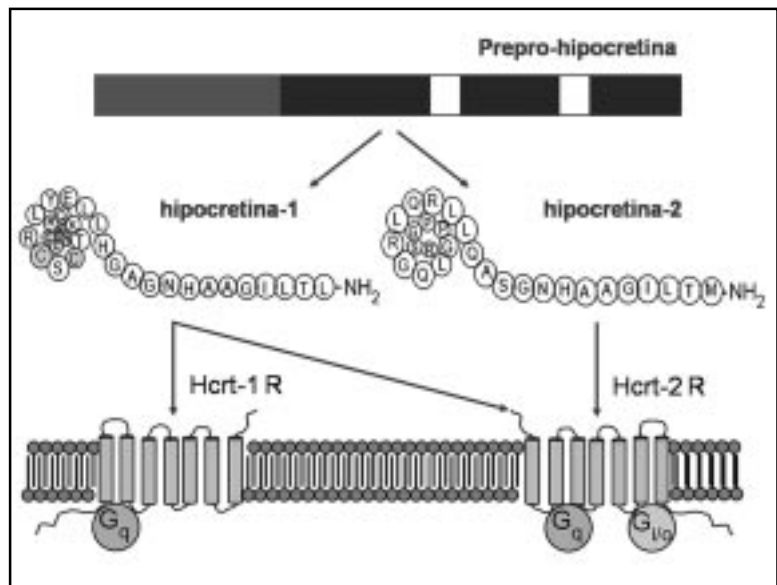
autoanticuerpos encontrados en otras enfermedades autoinmunes¹⁶.

SISTEMA HIPOCRETINÉRGICO

El sistema hipocretinérgico fue descrito por Luis de Lecea y col., en 1998 al estudiar ARNm específicos del hipotálamo por técnicas de sustratos de tag-PCR, describiendo la molécula de la prepro-hipocretina y sus dos péptidos derivados, la hipocretina 1 y 2, localizados en vesículas sinápticas y con propiedades neuroexcitadoras¹⁷. Ese mismo año, Takeshi Sakurai y col., mediante purificación y aislamiento de ligandos de receptores huérfanos acoplados a proteínas G, aislaron dos receptores que se unían a dos moléculas, identificadas con orexina A y B¹⁸. Posteriormente, se comprobó que las moléculas identificadas como hipocretina y orexina eran las mismas, empleándose actualmente ambos términos como sinónimos (Figura 1).

Se han descrito dos tipos de hipocretina, la hipocretina 1 (Hcrt-1) y la 2 (Hcrt-2). Las hipocretinas, son neurotransmisores excitatorios procesados a partir de un precursor común, la preprohipocretina, de 130 aminoácidos, cuyo gen es codificado en el cromosoma 17q21-22^{17,18}. El gen tiene dos exones y un intrón; el propéptido de ambas hipocretinas

Figura 1. Sistema hipocretinérgico. Las hipocretinas, son neurotransmisores excitatorios procesados a partir de un precursor común, la preprohipocretina de 130 aminoácidos. La hipocretina-1 está constituida por 33 aminoácidos, con dos puentes de sulfuro. La hipocretina-2 está compuesta por 28 aminoácidos. El extremo C terminal de ambas moléculas está amidado (NH₂), confiriéndole la actividad biológica. Ambos péptidos se unen a dos receptores (Hcrt-R1 y Hcrt-R2) acoplados a proteína G, incrementando las concentraciones intracitoplasmáticas de calcio.



procede del exón 2. La Hcrt-1 está constituida por 33 aminoácidos, con dos puentes de sulfuro, y su estructura primaria está conservada entre el hombre y las diversas especies estudiadas. La Hcrt-2 está compuesta por 28 aminoácidos, con dos sustituciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de roedores^{17,18}. El extremo C terminal de ambas moléculas está amidado, confiriéndole la actividad biológica (Figura 1). Debido a la mayor estabilidad de la Hcrt-1, este neurotransmisor es el que se suele detectar actualmente en el líquido cerebroespinal⁸.

Las neuronas productoras de hipocretina son un pequeño grupo de células, entre 15.000 y 80.000, localizadas en la región lateral y posterior del hipotálamo, predominando en áreas perifornicales (Figura 2)¹⁹. Históricamente, esta región hipotalámica ha sido considerada un centro coordinador de la alimentación y la homeostasis de energía, así como de la regulación del sueño. Lesiones en el hipotálamo lateral producen hipofagia, aumento del metabolismo y disminución de la atención con somnolencia, y la estimulación eléctrica de esta área en animales provoca estados de alerta²⁰. A pesar del reducido número de células, las neuronas hipocretinérgicas tienen abundantes proyecciones, sobre todo hacia el tronco cerebral, la corteza cerebral, el bulbo olfatorio, el hipocampo, la amígdala, la banda diagonal de Broca, el núcleo de la estría terminal, el

tálamo, el hipotálamo anterior y el posterior y la médula espinal¹⁹. Una de las proyecciones más abundantes se dirige al *locus coeruleus*, principal fuente noradrenérgica del sistema nervioso central. Las células del *locus coeruleus* presentan su máxima actividad durante la vigilia y están prácticamente quiescentes en el sueño MOR. Este núcleo presenta únicamente receptores para Hcrt-1²¹. En ratas, la administración local de Hcrt-1 produce un aumento de descarga de estas células y la supresión de sueño MOR, con aumento de fases de vigilia^{1,21}. En modelos animales, la actividad del sistema hipocretinérgico varía a lo largo del ciclo vigilia-sueño¹.

Las hipocretinas modulan la actividad sináptica incrementando la liberación de neurotransmisores inhibidores y excitadores^{1,7}. Ambos péptidos se unen a dos receptores (Hcrt-R1 y Hcrt-R2) acoplados a proteína G, incrementando las concentraciones intracitoplasmáticas de calcio. El receptor Hcrt-R1 es moderadamente selectivo para Hcrt-1, mientras que Hcrt-R2 interacciona con las dos hipocretinas con la misma afinidad^{17,18}. Los receptores presentan una distribución diferente, el receptor Hcrt-R1 está presente principalmente en el núcleo ventromedial del hipotálamo, y en el núcleo dorsal del rafe y *locus coeruleus* en el tronco^{1,17,18}. El receptor Hcrt-R2 se distribuye por las capas más profundas de la corteza cerebral (capas 5 y 6) y de forma más difusa por el resto de la corteza cerebral, núcleo tuberomamilar del hipotálamo (principal fuente de histamina del sistema nervioso central, crucial para mantener el estado de vigilia), el núcleo paraventricular y el núcleo *accumbens*¹. Esta llamativa divergencia de distribución de los receptores podría implicar mediación en distintas funciones.

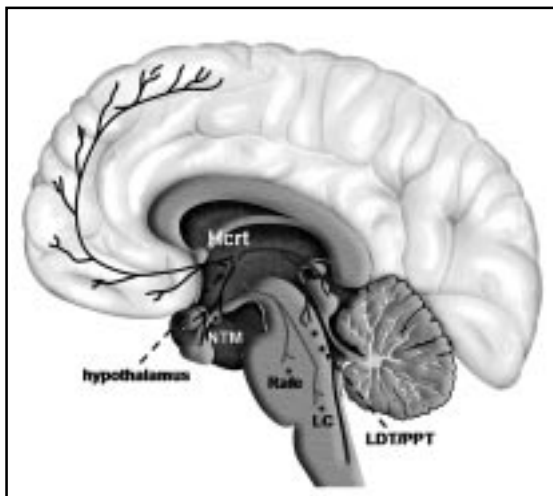


Figura 2. Principales proyecciones del sistema hipocretinérgico (Hcrt). NTM: núcleo tuberomamilar. LDT/PPT: núcleos laterodorsal/pedúnculo pontino. LC: *locus coeruleus*.

NARCOLEPSIA E HIPOCRETINAS: MODELOS ANIMALES

Desde que se describió la presencia de narcolepsia en perros en la década de los setenta, se han establecido colonias de perros narcolépticos en la Universidad de Stanford, usando este modelo animal para estudios farmacológicos, neurofisiológicos, neuroanatómicos, neuroquímicos y genéticos²². La enfermedad canina es transmitida de forma autosómica recesiva con penetrancia completa. En 1999, se identificó la mutación del gen codificador del receptor de la Hcrt- 2, resultando en un receptor no funcional²³.

Estudios con ratones transgénicos en los que se anuló el gen de la preprohipocretina (*knock out*) presentan alteraciones de comportamiento que se asemejaban a los ataques catapléjicos y alteraciones de la arquitectura del sueño²⁴. Un segundo modelo de narcolepsia murina consiste en ratones transgénicos en los que se destruye a las neuronas hipocretinérgicas cuando éstas expresan ataxina-3, sustancia tóxica para la célula²⁵. En este caso, el modelo de narcolepsia es más parecido al humano, ya que se desarrolla posnatalmente, y además se pierden funciones de otros neuropéptidos expresados por estas neuronas, como galanina o dinorfinas. Además, en este último modelo los ratones presentan un desarrollo tardío de obesidad.

También se ha desarrollado un modelo experimental en rata. Este consiste en el uso de una toxina denominada saporina (SAP), la cual está conjugada al receptor Hcrt-2. La SAP se une a la neurona que presente el receptor Hcrt-2 e induce su destrucción (Figura 3). La destrucción de neuronas hipocretinérgicas mediante la Hcrt-2/SAP induce cambios conductuales en el sueño como alteraciones en los ritmos de la vigilia, del sueño de ondas lentas (SOL) y del sueño MOR, similar a la narcolepsia²⁸.

NARCOLEPSIA E HIPOCRETINAS: EVIDENCIAS EN HUMANOS

La implicación del sistema hipocretinérgico en humanos fue demostrada por Seiji Nishino y col, al observar niveles indetectables de Hcrt-1 en el líquido cerebroespinal de 7 de 9 pacientes narcolépticos HLA DQB1*0602 positivos, mediante radioinmunoanálisis con hipocretina ¹²⁵I, detectable en todos los controles²⁷. Un trabajo más completo del mismo grupo describe a 38 pacientes narcolépticos, todos ellos con catapleja, 36 de ellos HLA DQB1*0602 positivos; la Hcrt-1 estaba disminuida en 32 sujetos, todos HLA positivos²⁷. Los dos pacientes HLA negativos tenían concentraciones detectables. No se observó ninguna relación con la medicación usada. La medición de Hcrt en el líquido cerebroespinal incrementa la sensibilidad diagnóstica hasta 94,4%, si se asocia a un HLA positivo. Concentraciones de Hcrt-1 menores de 100 pg/ml son altamente específicas de narcolepsia, hasta la fecha sólo se ha encontrado valores similares en algunos pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave²⁸. En cinco casos de narcolepsia sin catapleja

se encontraron niveles detectables de Hcrt-1. Estos pacientes, así como la narcolepsia-catapleja con niveles detectables de Hcrt-1 (hasta 10% de los casos) o un HLA negativo, podrían ser un grupo fisiopatológico distinto²⁹.

Hasta la fecha han sido estudiados sólo algunos cerebros narcolépticos. Por técnicas de hibridación *in situ*, se encontró ausencia de neuronas con ARNm de hipocretinas en el hipotálamo de dos pacientes narcolépticos¹⁰. Otro estudio reportó una reducción entre 85% y 95% de la inmunoreactividad en la misma región hipotalámica en 4 cerebros de pacientes narcolépticos en comparación con cerebros controles³⁰. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias en relación con los controles en las neuronas productoras de MCH (*melanin-concentrating hormone*), que están interpuestas en el hipotálamo entre las neuronas hipocretinérgicas. En el segundo estudio se evidenció incremento de gliosis en el área perifornical de los sujetos narcolépticos, lo que podría sugerir una reacción cicatricial en el área. No obstante, hacen falta más estudios anatomopatológicos, dado que algunos de estos

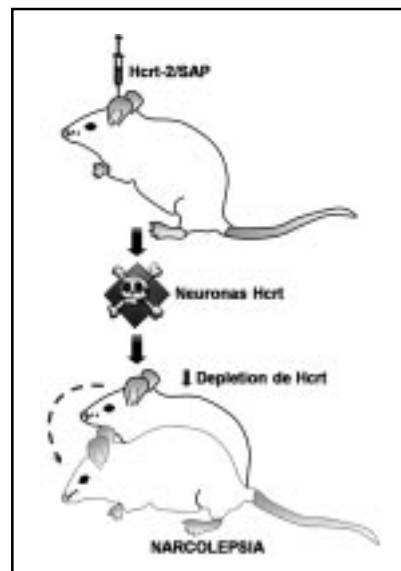


Figura 3. Modelo animal de narcolepsia. La administración de Hcrt-2/SAP induce la muerte de las neuronas hipocretinérgicas (Hcrt) y en consecuencia una disminución de los niveles de Hcrt en el líquido cerebroespinal. Estas alteraciones histológicas y neuroquímicas se traducen conductualmente en síntomas parecidos a la narcolepsia.

cerebros se estudiaron 40 años después del inicio clínico de la narcolepsia, con lo que la señal de una hipotética reacción autoinmunitaria sobre el hipotálamo podría pasar desapercibida. Es necesario también confirmar la pérdida de las neuronas hipocretinérgicas en cerebros narcolépticos, como sugiere el estudio de Thomas Thannickal y col³⁰.

En casos de narcolepsia familiar, se ha postulado que está asociada con alteraciones de los genes que integran el sistema hipocretinérgico. Sin embargo, a pesar de que ello ocurre en los modelos animales, no se han encontrado mutaciones en humanos, salvo un caso atípico de un paciente con inicio clínico a los 6 meses, con una mutación que alteraba

el procesamiento de la preprohipocretina, y con concentraciones indetectables de Hcrt-1 en líquido cerebroespinal³¹. Lesiones en la región diencefálica del tercer ventrículo pueden causar narcolepsia secundaria, probablemente debido a la lesión del área específica en que residen los cuerpos neuronales del sistema hipocretinérgico.

PERSPECTIVAS

El descubrimiento del sistema hipocretinérgico en el hipotálamo lateral y su asociación con la narcolepsia en diferentes modelos experimentales ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, aun cuando el papel de este sistema todavía no se conoce con precisión. En los últimos años, se ha demostrado que el sistema hipocretinérgico regula el sueño MOR y ciertas funciones neuroendocrinas, autonómicas y metabólicas. En 90% de los pacientes con narcolepsia se han reportado bajas concentraciones de hipocretinas en el líquido cerebroespinal; sin embargo, esta alteración también se observa en individuos con daño hipotalámico, con o sin trastornos del sueño y en el síndrome de Guillain-Barré. El tratamiento farmacológico de la narcolepsia incluye el uso de anfetaminas y antidepresivos. En los últimos años se ha empleado el modafinil, un fármaco que no genera dependencia ni tolerancia y que ha mostrado resultados positivos, pero que no detiene la progresión de la enfermedad. Recientemente, se demostró que neuronas hipocretinérgicas implantadas en el cerebro adulto de roedores, sobreviven por largos períodos (Figura 4)^{32,33}. Este dato representa una potencial estrategia para el reemplazo de las neuronas Hcrt que degeneran como resultado de la narcolepsia. Actualmente, se investiga el potencial terapéutico del trasplante hipocretinérgico en diferentes modelos experimentales de la narcolepsia.

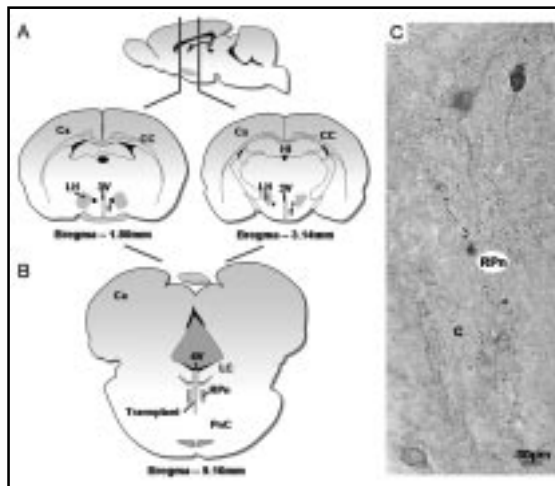


Figura 4. Trasplante de neuronas hipocretinérgicas. A) Representación del hipotálamo lateral, rico en neuronas hipocretinérgicas. De esta zona se obtiene el tejido para el trasplante. B) Representación de la zona del trasplante. C) Microfotografía que muestra la zona del trasplante, las neuronas Hcrt sobreviven 36 días posterior al implante. 3V =tercer ventrículo, 4V =cuarto ventrículo, Cx =corteza cerebral, CC =cuerpo calloso, f =fórnix, HL =hipotálamo lateral, LC =locus coeruleus, PnC =núcleo reticular pontino, RPn =núcleo raphe. C =zona de la cánula.

REFERENCIAS

1. BAUMANN CR, BASSETTI CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol* 2005; 4: 673-82.
2. NISHINO S. The hypocretin/orexin system in health and disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 87-95.
3. PEYRON C, TIGHE DK, VAN DEN POL AN, DE LECEA L, HELLER HC, SUTCLIFFE JG, KILDUFF TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
4. DAUVILLIERS Y, BLOUIN JL, NEIDHART E, CARLANDER B, ELIAOU JF, ANTONARAKIS SE ET AL. A narcolepsy susceptibility locus maps to a 5 Mb region of chromosome 21q. *Ann Neurol* 2004; 56: 382-8.
5. NAKAYAMA J, MIURA M, HONDA M, MIKI T, HONDA Y, ARINAMI T. Linkage of human narcolepsy with HLA

- association to chromosome 4p13-q21. *Genomics* 2000; 65: 84-6.
6. MALIK S, BOEVE BF, KRAHN LE, SILBER MH. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 2001; 57: 539-41.
 7. MURILLO-RODRÍGUEZ E, ARIAS-CARRIÓN O. Hipocretinas, péptidos asociados con la narcolepsia. *Gac Med Mex* 2007; 143: 421-5.
 8. MIGNOT E, LAMMERS GJ, RIPLEY B, OKUN M, NEVSIMALOVA S, OVEREEM S ET AL. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-62.
 9. HONDA Y, ASAKA A, TANAKA Y, JUJI T. Discrimination of narcoleptic patients by using genetic markers and HLA. *Sleep Res* 1983; 12: 254.
 10. THANNICKAL TC, SIEGEL JM, NIENHUIS R, MOORE RY. Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. *Brain Pathol* 2003; 13: 340-51.
 11. HINZE-SELCH D, WETTER TC, ZHANG Y, LU HC, ALBERT ED, MULLINGTON J ET AL. *In vivo* and *in vitro* immune variables in patients with narcolepsy and HLA-DR2 matched controls. *Neurology* 1998; 50: 1149-52.
 12. TANAKA S, HONDA Y, INOUE Y, HONDA M. Detection of autoantibodies against hypocretin, hcrt1, and hcrt2 in narcolepsy: anti-Hcrt system antibody in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29: 633-8.
 13. BLACK JL 3RD, SILBER MH, KRAHN LE, AVULA RK, WALKER DL, PANKRATZ VS ET AL. Studies of humoral immunity to preprohypocretin in human leukocyte antigen DQB1*0602-positive narcoleptic subjects with cataplexy. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 504-9.
 14. OVEREEM S, VERSCHUUREN JJ, FRONCZEK R, SCHREURS L, DEN HERTOEG H, HEGEMAN-KLEINN IM ET AL. Immunohistochemical screening for autoantibodies against lateral hypothalamic neurons in human narcolepsy. *J Neuroimmunol* 2006; 174: 187-91.
 15. FREDRIKSON S, CARLANDER B, BILLIARD M, LINK H. CSF immune variables in patients with narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 253-4.
 16. BLACK JL 3RD, KRAHN LE, PANKRATZ VS, SILBER M. Search for neuron-specific and nonneuron-specific antibodies in narcoleptic patients with and without HLA DQB1*0602. *Sleep* 2002; 25: 719-23.
 17. DE LECEA L, KILDUFF TS, PEYRON C, GAO X, FOYE PE, DANIELSON PE ET AL. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 322-7.
 18. SAKURAI T, AMEMIYA A, ISHII M, MATSUZAKI I, CHEMELLI RM, TANAKA H ET AL. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
 19. PEYRON C, TIGHE DK, VAN DEN POL AN, DE LECEA L, HELLER HC, SUTCLIFFE JG, KILDUFF TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
 20. SAPER CB, SCAMMELL TE, LU J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257-63.
 21. HAGAN JJ, LESLIE RA, PATEL S, EVANS ML, WATTAM TA, HOLMES S ET AL. Orexin A activates *locus coeruleus* cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10911-6.
 22. NISHINO S, MIGNOT E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 27-78.
 23. LIN L, FARACO J, LI R, KADOTANI H, ROGERS W, LIN X ET AL. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
 24. CHEMELLI RM, WILLIE JT, SINTON CM, ELMQUIST JK, SCAMMELL T, LEE C ET AL. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
 25. HARA J, BEUCKMANN CT, NAMBU T, WILLIE JT, CHEMELLI RM, SINTON CM ET AL. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 2001; 30: 345-54.
 26. GERASHCHENKO D, KOHLS MD, GRECO M, WALEH NS, SALIN-PASCUAL R, KILDUFF TS ET AL. Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *J Neurosci* 2001; 21: 7273-83.
 27. NISHINO S, RIPLEY B, OVEREEM S, LAMMERS GJ, MIGNOT E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
 28. RIPLEY B, OVEREEM S, FUJIKI N, NEVSIMALOVA S, UCHINO M, YESAVAGE J ET AL. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253-8.
 29. KANBAYASHI T, INOUE Y, CHIBA S, AIZAWA R, SAITO Y, TSUKAMOTO H ET AL. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 2002; 11: 91-3.
 30. 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: 469-74.
 31. PEYRON C, FARACO J, ROGERS W, RIPLEY B, OVEREEM S, CHARNAY Y ET AL. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6: 991-7.
 32. ARIAS-CARRIÓN O, MURILLO-RODRÍGUEZ E, XU M, BLANCO-CENTURIÓN C, DRUCKER-COLÍN R, SHIROMANI PJ. Transplant of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results. *Sleep* 2004; 27: 1465-70.
 33. ARIAS-CARRIÓN O, DRUCKER-COLÍN R, MURILLO-RODRÍGUEZ E. Survival rates through time of hypocretin grafted neurons within their projection site. *Neurosci Lett* 2006; 404: 93-7.