

# NARCOLEPSIA: el cerebro que duerme de día

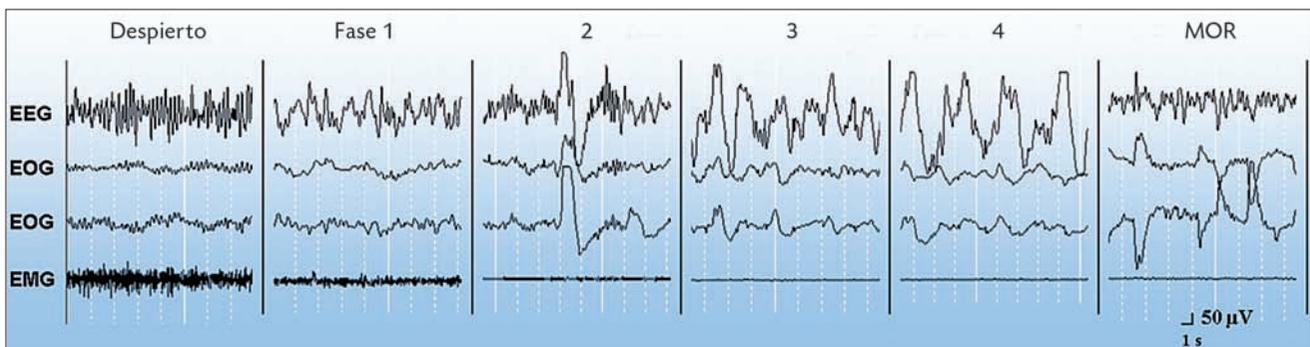


Éric Murillo-Rodríguez, Óscar Arias-Carrión, Reyes Haro, Diana Millán-Aldaco, Marcela Palomero-Rivero, Kathia Lueneberg y René Drucker-Colín

Gracias a la sorprendente precisión del astrónomo Francesco Giuntini, sabemos que Nicolás Copérnico nació a las 4:38 a.m. del 19 de febrero de 1475. Giuntini pasaba largas horas durante la noche estudiando los astros, de modo que permanecía despierto en las horas que tenía que dormir. Existen trastornos en el cerebro cuyos efectos son opuestos a este proceso de adaptación: se caracterizan por sentir sueño cuando debemos estar despiertos. Uno de los más conocidos es la *narcolepsia*.

Desde el punto de vista conductual, el sueño se define como un estado en el cual el individuo no responde a los estímulos del medio ambiente. Esta actividad fisiológica se puede monitorear con facilidad mediante registros eléctricos. En el humano se han caracterizado el sueño de ondas lentas y el sueño de movimientos

oculares rápidos. Habitualmente, los seres humanos al dormir primero experimentan el sueño de ondas lentas. Esta fase del sueño está dividida en tres estados, determinados por sus características en el electroencefalograma. El estado 1 es conocido como sueño ligero, y ocurre durante la transición de la vigilia al sueño, ocupa aproximadamente el 10 por ciento del tiempo que duerme una persona adulta; el estado 2 representa el 50 por ciento del tiempo total de sueño, mientras que el estado 3 representa el 20 por ciento. La persona dormida pasa después al sueño de movimientos oculares rápidos, la cual se caracteriza por una sorprendente inhibición del tono muscular esquelético; es durante esta fase donde se presentan las ensoñaciones y dura el 20 por ciento restante. En condiciones normales, a partir del momento en que nos dormimos, tardamos



**Figura 1.** El ciclo sueño-vigilia en el humano se caracteriza por tener diferentes fases. El sueño de ondas lentas tiene tres estados. El sueño de movimientos oculares rápidos se caracteriza por dichos movimientos y pérdida del tono muscular. Los pacientes narcolépticos, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos sanos, pasan directamente de la vigilia al sueño de movimientos oculares rápidos sin transitar previamente por el sueño de ondas lentas.

90 minutos en llegar a esta etapa de sueño; sin embargo, en el caso de la narcolepsia este tiempo se reduce considerablemente, y con frecuencia se pasa del estado de alerta directamente a esta etapa de sueño.

La arquitectura del sueño, es decir, la aparición temporal del sueño de ondas lentas y del sueño de movimientos oculares rápidos, es controlada por diversas áreas cerebrales y distintas moléculas presentes en el cerebro.

En 1999 se descubrió la existencia de moléculas que eran secretadas por un tipo específico de neuronas localizadas en un área del cerebro llamada hipotálamo. Dada su ubicación en esta área y su similitud estructural con la hormona secretina, sus descubridores decidieron llamarlas *hipocretinas*.

Casi simultáneamente al descubrimiento de las hipocretinas, un grupo de científicos en Dallas, Texas, describieron dos moléculas que llamaron orexina A y orexina B. Su nombre provenía de la palabra griega para “apetito”, pues se encontró que si se inyectaban en ratas, incrementaban su ingestión de alimento.

De manera sorprendente, ambos grupos de investigadores habían descubierto al mismo tiempo *las mismas* moléculas. Las hipocretinas, conocidas también como orexinas, son moléculas producidas por neuronas localizadas en el hipotálamo lateral.

Las neuronas que producen hipocretina hacen contacto con neuronas localizadas en diferentes áreas del cerebro, incluidas aquellas que se relacionan con el despertar, como el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe en el tallo cerebral.

Debido a la gran cantidad de conexiones que establecen estas neuronas, se piensa que las hipocretinas modulan el ciclo sueño-vigilia. Existe evidencia que señala que: 1) la administración de hipocretinas induce vigilia; 2) la concentración de hipocretinas se incrementa durante la vigilia y durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos; y 3) la actividad eléctrica de las neuronas que producen hipocretina se eleva duran-

te la vigilia y durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos.

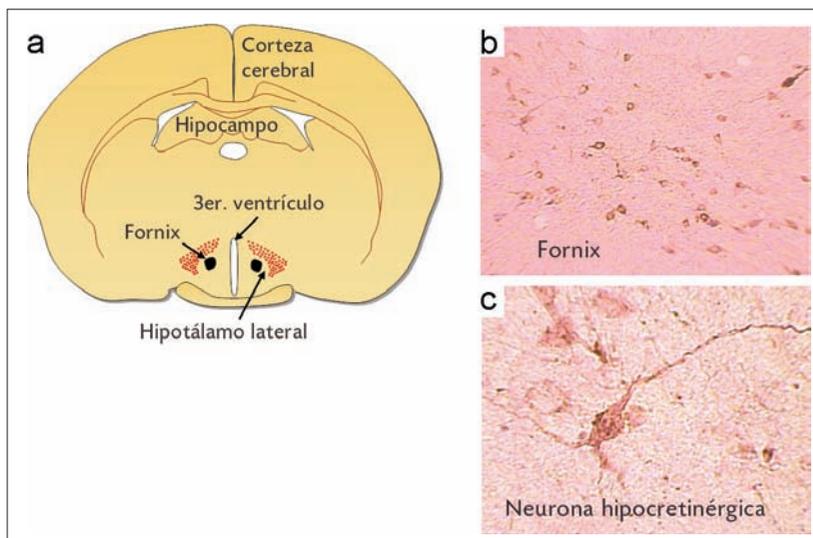
### Hipocretinas y narcolepsia

La relación de las hipocretinas con el sueño se hizo más interesante cuando se descubrió que están vinculadas con un trastorno del sueño denominado narcolepsia.

Esta historia comienza cuando el doctor Yanagisawa modificó genéticamente un ratón para que no produjera hipocretinas. Las observaciones de la conducta de dicho ratón revelaron que presentaba periodos abruptos de inactividad.

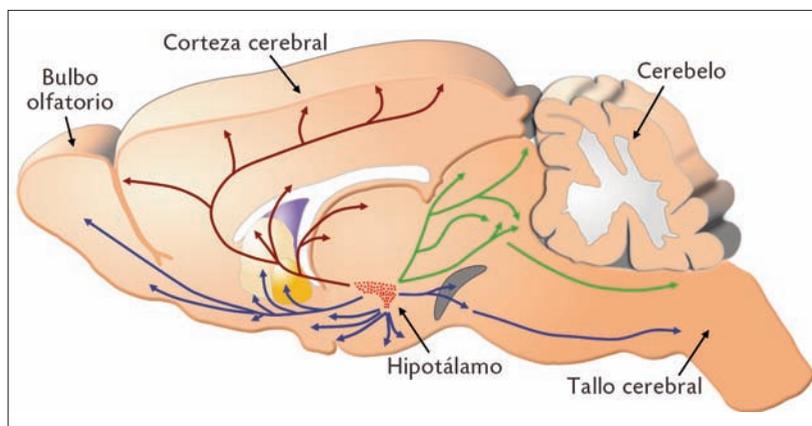
Intrigados por estas observaciones, los investigadores decidieron colocarle al ratón electrodos para registrar su actividad eléctrica cerebral durante la vigilia. Para su sorpresa, encontraron que las características del registro eran muy similares a las observadas en pacientes con narcolepsia; esto es, el tiempo que transcurre entre la vigilia y el sueño de movimientos oculares rápidos no existe. ¡Habían encontrado un modelo experimental en roedores para el estudio de la narcolepsia!

A esta sugerencia de modelo, se sumaron los hallazgos del grupo de investigación del doctor Lin, quienes implementaron un modelo canino narcoléptico que se



**Figura 2.** a) Ubicación de las neuronas que producen hipocretina en el hipotálamo lateral del cerebro de la rata. b) Microfotografía que muestra las características de las neuronas que secretan hipocretina. c) Detalle de una neurona hipocretinérgica.





**Figura 3.** Las neuronas hipocretinérgicas y su amplia influencia sobre diferentes áreas del cerebro.

asocia con una mutación en el gen que codifica el receptor de la hipocretina 2.

La narcolepsia es una enfermedad neurodegenerativa que se presenta en uno de cada 2 mil individuos. Se caracteriza por la dificultad que experimentan los pacientes para estar despiertos durante el día. En la mayoría de los casos el trastorno se acompaña de una pérdida súbita del tono muscular denominada *cataplejía*, desencadenada por emociones fuertes, a menudo cólera o risa. Estos episodios no deseados de sueño se repiten a lo largo de todo el día y duran desde unos minutos hasta una hora. Pero aún en los episodios de cataplejía, el sujeto está alerta y consciente del medio que lo rodea; más aún, entiende y recuerda lo que está sucediendo. Los pacientes con narcolepsia duermen con mucha facilidad, no sólo por la noche, sino a lo largo de todo el día, y presentan transiciones rápidas de la vigilia al sueño de movimientos oculares rápidos.

Estudios *post mortem* realizados en cerebros de pacientes que presentaron narcolepsia mostraron una pérdida del 90 por ciento de las neuronas que producen hipocretina. Este resultado se asoció directamente con la narcolepsia. En otro estudio, se determinó que los niveles de hipocretina en el líquido cerebroespinal de pacientes narcolépticos estaban disminuidos.

Los resultados anteriores sugieren que la narcolepsia podría producirse por el resultado de una pérdida progresiva de las neuronas hipotalámicas que producen hipocretina y vierten su contenido al líquido cerebroespinal, y que tendrían la función de despertarnos.

En un intento por explorar esta posibilidad, en nuestro laboratorio se ha desarrollado un modelo alterno mediante el cual, tras la inyección de la neurotoxina *saporina* en el hipotálamo lateral en ratas, se induce la muerte de más de un 70 por ciento de las neuronas que producen hipocretina, y se produce una reducción subsiguiente de los niveles de esta sustancia en el líquido cerebroespinal.

En congruencia con lo postulado anteriormente, hemos podido demostrar que después de la lesión los animales presentan periodos abruptos de sueño, y que en los registros practicados existe un aumento en la duración del sueño de movimientos oculares rápidos, semejante al que se observa en los pacientes con narcolepsia. Consideramos, en consecuencia, que mediante el uso de este modelo animal se pueden desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para tratar la narcolepsia, tales como el trasplante de neuronas productoras de hipocretina. Resultados recientes de nuestro laboratorio han mostrado que las neuronas trasplantadas en el área cerebral llamada “puente” de las ratas sobreviven y se integran en el cerebro adulto.

Consideramos que este estudio preliminar abre nuevas posibilidades y perspectivas terapéuticas en el manejo de la narcolepsia. Nuevas investigaciones, actualmente en curso en nuestro laboratorio, están encaminadas a determinar si las neuronas que producen hipocretina (hipocretinérgicas) que sobreviven en los animales lesionados tienen la capacidad de sustituir, parcial o totalmente, las funciones de las neuronas destruidas por la *saporina* en nuestro modelo.

Así, mientras algunos individuos duermen, otros soñamos con la posibilidad de ofrecer nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con narcolepsia.

## Bibliografía

Arias-Carrion, O., E. Murillo-Rodríguez, M. Xu, C. Blanco-Centurion, R. Drucker-Colín y P. J. Shiromani (2004), "Transplantation of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results", *Sleep*, 27, 1465-1470.

Arias-Carrión, O., R. Drucker-Colín y E. Murillo-Rodríguez (2006), "Survival rates through time of hypocretin grafted neurons within their projection site", *Neurosci. Lett.*, 404, 93-97.

Gerashchenko, D., M. D. Kohls, M. Greco, N. S. Waleh, R. Salín-Pascual, T. S. Kilduff, D. A. Lappi y P. J. Shiromani (2001), "Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat", *The journal of neuroscience*, 21, 7273-7283.

Gerashchenko, D., E. Murillo-Rodríguez, L. Lin, M. Xu, L. Hallett, S. Nishino, E. Mignot y P. J. Shiromani (2003), "Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss", *Experimental neurology*, 184, 1010-1016.

Nishino, S., B. Ripley, S. Overeem, G. J. Lammers y E. Mignot (2000), "Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy", *Lancet*, 355, 39-40.

Thannickal, T. C., R. Y. Moore, R. Nienhuis, L. Ramnathan, S. Gulyani, M. Aldrich, M. Cornford y J. M. Siegel (2000), "Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy", *Neuron*, 27, 469-474.

**Eric Murillo-Rodríguez** es doctor en ciencias y profesor-investigador de la División de Ciencias de la Salud de la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac Mayab, en Mérida, Yucatán. Estudia la neurobiología de los endocannabinoides en el sueño. Es miembro de la Sociedad Mexicana para la Investigación y Medicina del Sueño y de la Society for Neuroscience. Ha recibido numerosos reconocimientos como el Young Investigator Award (otorgado por la World Federation of Sleep Research Societies). Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.  
emurillo@uacam.mx

**Óscar Arlas-Carrlón** es doctor en ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Actualmente realiza su posdoctorado en el Center of Excellence for Biomedical Research, en la Philipps-Universität Marburg, en Alemania. Recibió el Premio

Nacional de Investigación 2005 "Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda" por la Academia Nacional de Medicina, y el Premio Nacional de la Juventud 2007.

arias@exp-neuro.de

**Reyes Haro** tiene el doctorado en neurociencias del Instituto de Neurobiología en la UNAM. Es profesor de tiempo completo del Departamento de Fisiología (Fisiología del Sistema Nervioso) de la Facultad de Medicina de la UNAM. Es responsable de la Clínica de Trastornos de Sueño de dicha Facultad, con sede en el Hospital General de México. Actualmente es presidente de la Sociedad Mexicana para la Investigación y Medicina del Sueño. Ha publicado diez artículos científicos y cinco capítulos en libros.

rharo@ifc.unam.mx

**Diana Millán-Aldaco** es técnica académica en el laboratorio del Dr. René Drucker-Colín. Recibió el Premio "Maximiliano Ruiz Castañeda" de Investigación Básica otorgado por la Academia Nacional de Medicina (2005). Es profesora en la Facultad de Medicina de la UNAM. Ha participado en ocho publicaciones internacionales.

dmillan@ifc.unam.mx

**Marcela Palomero-Rivero** es técnica académica en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM. Su producción científica incluye 37 publicaciones en congresos nacionales, 29 en internacionales, seis artículos en revistas internacionales y seis en publicaciones nacionales.

marcelap@ifc.unam.mx

**Kathia Lueneberg** es estudiante de Biología en la Facultad de Ciencias de la UNAM. Es miembro de la Sleep Research Society (EUA) y la Society for Neuroscience (EUA). Obtuvo la Distinction SRS First-time Travel Award otorgada por la Sleep Research Society (2006).

kclueneberg@yahoo.com

**René Drucker-Colín** es investigador emérito del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM. Actualmente es Director General de Divulgación de la Ciencia de la UNAM. Presidió la Academia Mexicana de Ciencias (2000-2002). Ha recibido el Premio Nacional de Ciencias y Artes (1987), el Premio UNAM en Investigación Científica (1988), el de la Fundación Mexicana para la Salud (1995) y el de Excelencia Médica (2000). Ha publicado numerosos trabajos científicos, artículos periodísticos y de divulgación. Es investigador nacional de excelencia y emérito del Sistema Nacional de Investigadores.

drucker@servidor.unam.mx