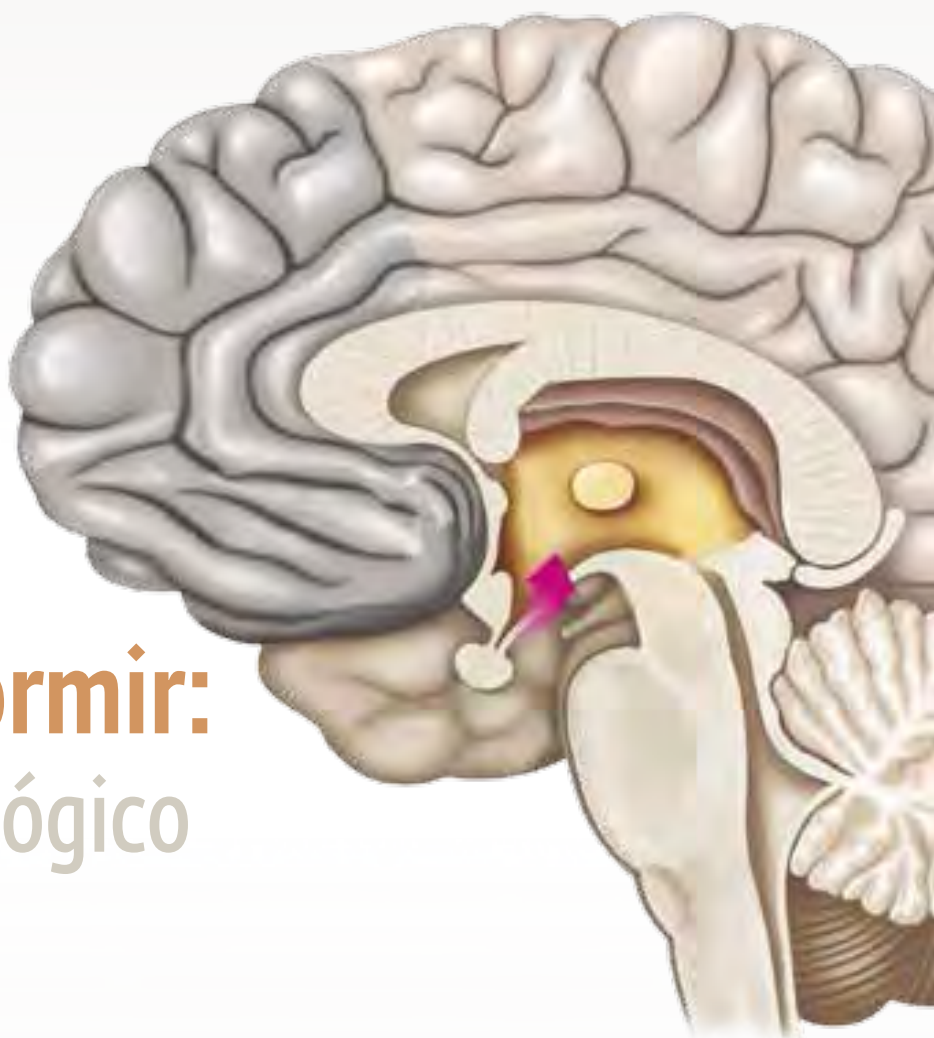


Recibido: 16.06.2017 | Aceptado: 30.09.2017

Palabras clave: Hipotálamo lateral, sueño, apetito y obesidad.



Comer y dormir: El papel fisiológico de la orexina

ÓSCAR DANIEL RAMÍREZ PLASCENCIA
oscardrp@live.com
ROBERTO CARLOS SALGADO DELGADO
SKARLETH CÁRDENAS ROMERO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS BÁSICAS
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

La coordinación entre la conducta y la fisiología resulta de vital importancia para la optimización de los recursos energéticos en nuestro cuerpo. Se sabe que por la mañana el organismo se encuentra listo para la actividad, aumenta la concentración de la glucosa en la sangre que provee energía a nuestros órganos, para enfrentarnos con mayor eficiencia a los retos físicos e intelectuales que se presentan durante el día.



Por el contrario, al anochecer nuestro cuerpo pide un descanso. Los órganos disminuyen su sensibilidad a la glucosa y prevén el ayuno que tenemos al dormir. Debido a esto, durante la noche es más difícil prestar atención a las tareas y somos más propensos a cometer errores. Todas estas funciones son reguladas por el cerebro, a través de la integración y asociación de diferentes núcleos, y de la convergencia de funciones en zonas específicas. Para lograr esto, la proteína orexina (ORX) juega un papel muy importante.

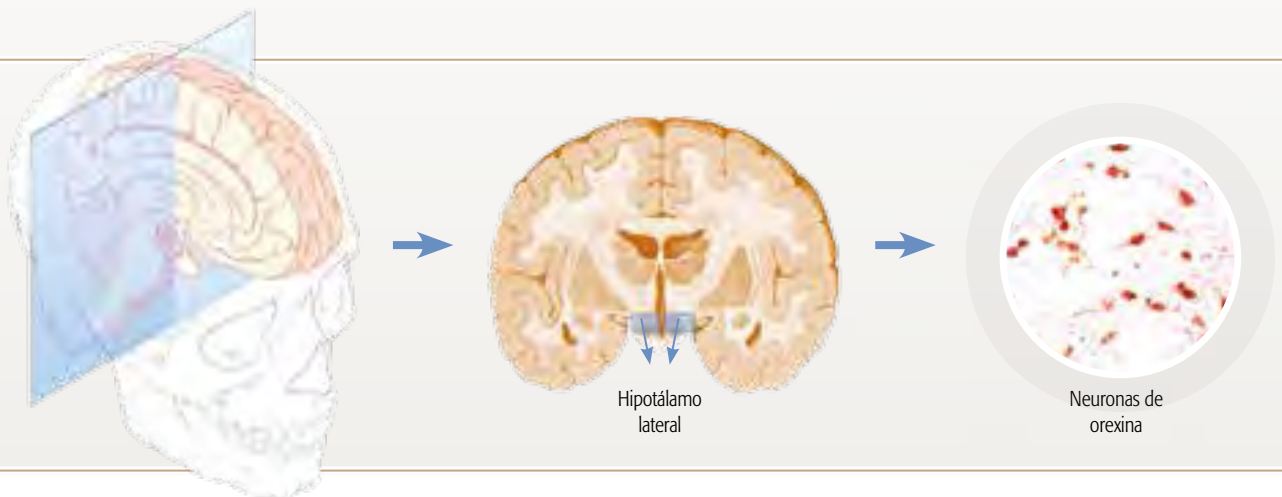
La ORX se describió por primera vez en 1998 de manera simultánea por dos grupos diferentes de investigadores (Sakurai, T., *et al.*, 1998, y de Lecea, L., *et al.*, 1998). En ese año, durante la búsqueda de una proteína activadora de receptores huérfanos (se desconocía qué los activaba) se descubrieron dos proteínas pequeñas, pero muy parecidas entre sí, que podían es-

timular a dos de esos receptores huérfanos. Fueron denominadas orexina A y orexina B (el segundo grupo las llamó hipocretina 1 e hipocretina 2, pero esta denominación es menos popular entre los científicos). Los receptores huérfanos que se activaban por ORX fueron nombrados de forma similar como ORXR1 y ORXR2 por el grupo de Sakurai. Desde ese momento, y hasta nuestros días, se inició una búsqueda de los sitios en que se expresan y las funciones que llevan a cabo.

Actualmente sabemos que la ORX se expresa específicamente en neuronas ubicadas en el núcleo hipotalámico lateral (HL) (figura 1), una zona del cerebro que al comienzo de su estudio fue considerada como el centro del hambre, debido a que su lesión en gatos y roedores provocaba la pérdida de la ingesta de alimento, a pesar de que los animales tuvieran ayunos prolongados. Además, la estimulación de este núcleo provocaba que los animales comieran grandes cantidades de alimento y ganaran más peso (Adamantidis, A. y Lecea, L., 2009).

Estudios posteriores mostraron que el núcleo HL formaba parte de una red

Figura 1.

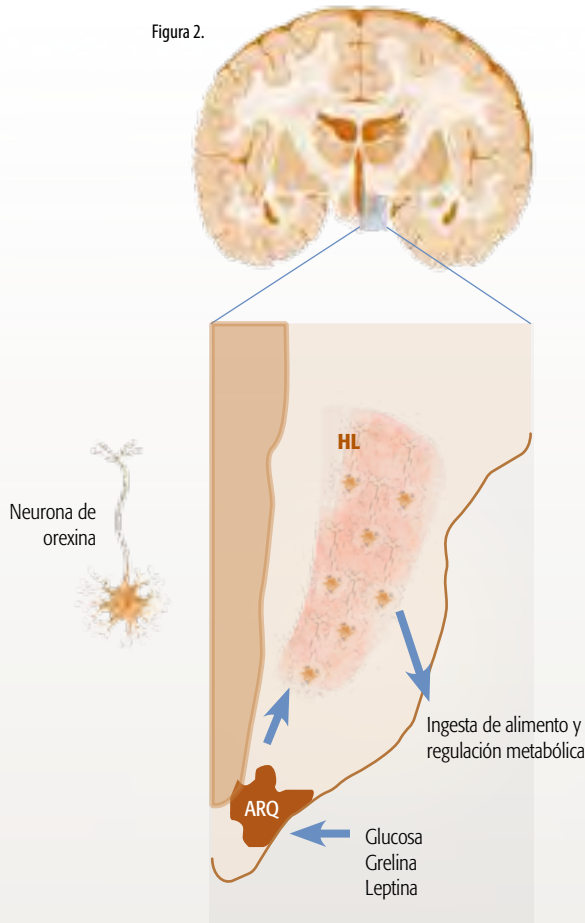


más compleja encargada de regular la alimentación y el metabolismo, donde las neuronas ORX son necesarias para esta regulación. Actualmente se ha demostrado que la activación de las neuronas ORX incrementa la ingesta de alimento y el gasto de energía por el organismo, y son necesarias para el aumento de la glucosa por la mañana (Willie, J., *et al.*, 2001).

La regulación de la energía y el apetito por medio de las neuronas ORX, se logra gracias a la información que recibe de otro núcleo hipotálmico, llamado núcleo arqueado (ARQ), que puede registrar los cambios en la sangre de diferentes metabolitos como la

glucosa, y de algunas hormonas como la leptina (proteína que libera el tejido adiposo de forma gradual después de comer), o la grelina (proteína que secreta el estómago después de periodos de ayuno). La relación entre la grelina y la leptina en la sangre es que envían mensajes de hambre o saciedad al cerebro, respectivamente. Los niveles plasmáticos de estas dos hormonas pueden ser percibidos por las neuronas del ARQ, las cuales activan señales que a su vez son transmitidas a las neuronas ORX, donde se integra la información y se efectúa una respuesta de acuerdo con las necesidades del cuerpo (figura 2), principalmente después de largos periodos de ayuno.

Figura 2.



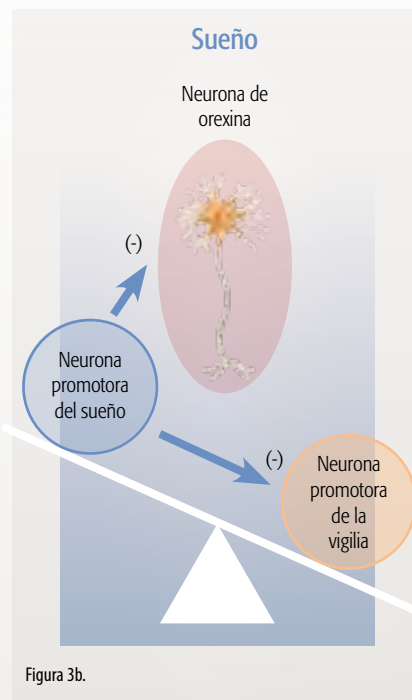
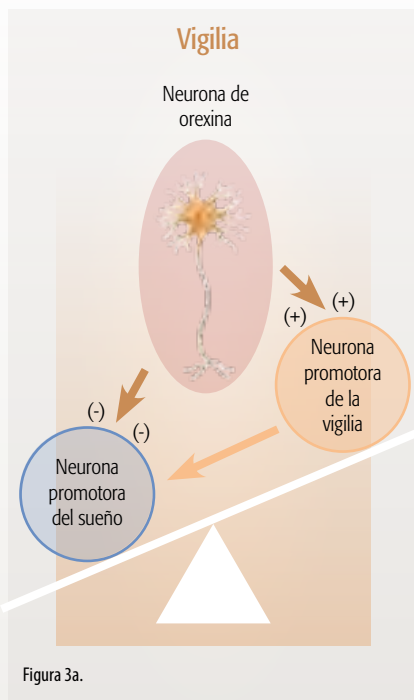
Además, la orexina tiene otra función de suma importancia: mantenernos despiertos durante el día. Esto resultó evidente cuando se descubrió que en los pacientes con narcolepsia, los niveles de ORX en el cerebro eran sumamente bajos (Willie, J., *et al.*, 2001). La narcolepsia es una enfermedad que se caracteriza porque las personas son incapaces de mantenerse despiertas de forma voluntaria y pueden quedarse dormidas de forma abrupta. Otros trabajos muestran que al eliminar su señal en el cerebro de ratones, se generan síntomas similares a los pacientes narcolépticos, así como una mayor ganancia de peso (Chemelli, R., *et al.*, 1999). Por el contrario, inyectar la proteína ORX en el cerebro permitía a los animales mantenerse despiertos por periodos largos, incluso después de privar su sueño por una noche (Hagan, J., *et al.*, 1999). Por lo tanto, esta serie exhaustiva de estudios mostró que las

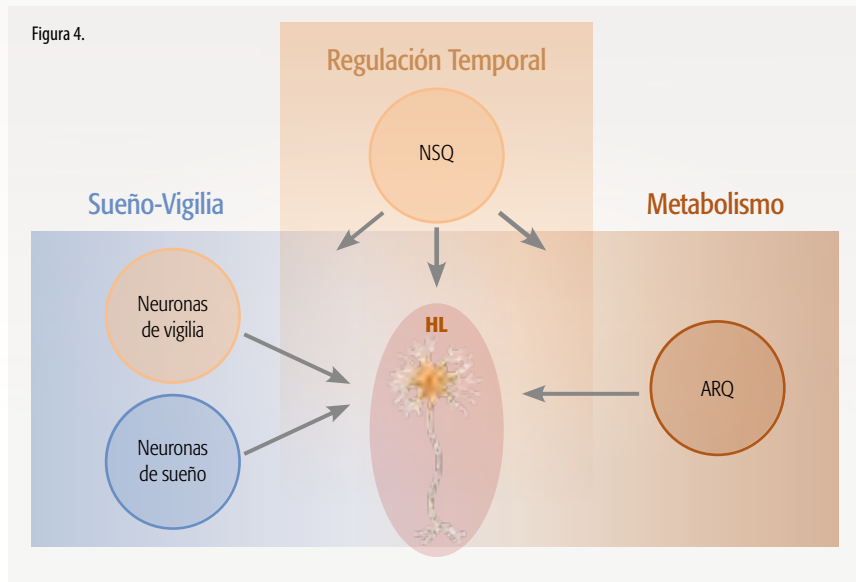
neuronas ORX promueven y mantienen la estabilidad de la vigilia (Willie, J., *et al.*, 2001).

Los mecanismos por los que la orexina ejerce su función sobre la vigilia y el sueño han sido objeto de intenso estudio. De manera general, las neuronas ORX envían proyecciones a otras que promueven la vigilia o el sueño (el *Locus Coeruleus* en el tallo cerebral, o el núcleo Tuberomamilar en el hipotálamo) o núcleos que promueven el sueño (como el Preóptico Ventrolateral o las neuronas que expresan la hormona concentradora de melanina en el hipotálamo lateral), activan a las primeras e inhiben a las segundas. Además, las ORX también reciben información de ambos grupos neuronales, son inhibidas por las neuronas reguladoras del sueño, y estimuladas por las reguladoras de la vigilia. Durante el día incre-

menta la actividad de las neuronas ORX y de las promotoras de la vigilia, y se inhiben de manera importante al otro grupo de neuronas que son necesarias para dormir, lo que permite que estemos despiertos y activos (figura 3a). Conforme se acerca el momento del descanso, las neuronas que regulan el sueño aumentan su actividad, mientras que las de la vigilia la reducen, lo que hace que se inviertan los papeles y las promotoras del sueño inhiban a las ORX y al resto de las promotoras de la vigilia (figura 3b).

Diferentes factores, como el momento del día, el cansancio acumulado o incluso nuestro estado energético, pueden favorecer la actividad de las neuronas del sueño o la vigilia; sin embargo, en personas sanas, la transición entre dormir y despertar y viceversa se da de forma gradual, gracias a la actividad de





las neuronas ORX. En ese sentido, éstas participan en “encender” o “apagar” nuestro cerebro de forma sutil y continua, coordinando las inhibiciones entre las neuronas del sueño y la vigilia.

En la regulación del metabolismo y en el ciclo sueño/vigilia por las neuronas ORX, el momento del día es un factor determinante. De forma natural, los humanos descansamos y dormimos durante la noche, mientras que despertamos y estamos activos durante el día. Esto se debe a la regulación temporal generada por nuestro reloj biológico (también ubicado en el hipotálamo), llamado núcleo supraquiasmático (NSQ), que puede regular de forma temporal todo el organismo, ajustándose todos los días a la luz del ambiente. Las neuronas ORX son reguladas también por las del reloj del NSQ, el cual le avisa el momento del día en que nos encontramos para favorecer las actividades que sean más convenientes en cada instante, por ejemplo, permitir que se activen las neuronas del sueño durante la noche.

De esta forma, las neuronas ORX son receptoras de muchas señales de diferente índole y deben integrar toda esa información para emitir una respuesta adecuada en cada situación (figura 4). A medida que la especie evolucionó, la coordinación de diferentes variables permitió al organismo hacer más eficiente el uso de energía, aumentando la probabilidad de encontrar alimento y descansar cuando había menor riesgo de encontrar depredadores. En la actualidad no huimos de depredadores y el alimento está disponible prácticamente las 24 horas del día; sin embargo, la sincronización de todas estas variables ha vuelto a cobrar gran importancia debido a los efectos que tiene la pérdida de coordinación por las actividades cotidianas en nuestra sociedad.

En años recientes se ha demostrado que la duración, calidad o momento del día en que dormimos puede ser un factor importante para desarrollar diferentes problemas metabólicos o cardiovasculares. Situaciones como dormir menos



ÓSCAR DANIEL RAMÍREZ PLASCENCIA

Es maestro en Ciencias Biomédicas Básicas por la Facultad de Medicina de la UASLP, en donde cursa el Doctorado en Ciencias Biomédicas Básicas y desarrolla su proyecto en el Laboratorio de Neuroanatomía Funcional y Ritmos Biológicos en la Facultad de Ciencias de la misma universidad.



de cuatro o más de nueve horas al día, no tener un sueño reparador o tener el sueño fragmentado o actividad durante la noche, como los trabajadores nocturnos, incrementan la propensión a desarrollar sobrepeso u obesidad de forma importante (Escobar, C., *et al.*, 2013). Además, las modificaciones en los hábitos alimenticios y problemas metabólicos también tienen consecuencias en la calidad de nuestro sueño.


Dietas con alto contenido calórico (principalmente altas en grasa), la hora del día en que comemos, incluso presentar obesidad o sobrepeso, pueden generar diferentes problemas al dormir. En ese sentido, la falta de coordinación inducida por alguna de las situaciones descritas tiene implicaciones en la salud, que puede convertirse en un círculo vicioso entre alteraciones del sueño y el metabolismo.

En cualquiera de las situaciones que describimos previamente, las neuronas ORX estarían implicadas al recibir señales diferentes y contradictorias y, en consecuencia, emitiendo respuestas que no son adecuadas. De hecho, nuestro grupo de investigación, encabezado por los doctores Roberto C. Salgado Delgado y Nadia Saderi en la Facultad de Ciencias (donde se investigan temas relacionados con el control de los ritmos circadianos e integración hipotalámica), demostró recientemente que trabajar o comer durante los periodos de descanso modifica la actividad de ORX, así como un gran número de núcleos involucrados en la regulación del ciclo sueño/vigilia y el metabolismo (Ramírez-Plascencia, O., *et al.*, 2017).

Estos trabajos son sumamente importantes, ya que nos ayudan a comprender lo que pasa en nuestro cerebro en situaciones cotidianas como trabajar y tener actividades recreativas durante la noche (incluso sin salir de casa gracias al internet y la televisión), o comer cerca de la hora de descanso, entre otras. En ese sentido, nuestros hábitos y costumbres son una gran influencia para la actividad de las neuronas ORX, que pueden facilitar o perjudicar sus funciones y, en último caso, pueden detonar consecuencias graves para nuestra salud como problemas metabólicos y cardiovasculares.

En resumen, las neuronas ORX tienen una labor muy importante en nuestro organismo, al integrar diferentes señales como la necesidad de dormir, nuestro estado energético y el momento del día en que nos encontramos, para brindar una respuesta adecuada a cada situación específica. Los circuitos neuronales encargados de estas funciones son variados y complejos, e involucran diferentes núcleos cerebrales, pero todos convergen directamente en las neuronas ORX.

Sin embargo, en el estilo de vida moderno se realizan diferentes actividades que pueden generar señales alteradas o contradictorias, que involucran principalmente el trabajo, las actividades lúdicas y la alimentación en momentos en que el organismo necesita descanso, por ejemplo durante la noche; esto modifica la actividad normal de las neuronas ORX, que terminan por responder de una forma no adecuada, promoviendo la aparición de proble-

mas metabólicos y del sueño. Por lo tanto, es preferible buscar una alimentación más sana —principalmente durante la primer mitad del día a partir de que nos despertamos— y un descanso suficiente durante la noche, a fin de favorecer una coordinación adecuada de las diferentes funciones de nuestro organismo y, claro, la actividad de la orexina. 

Bibliografía:

- Adamantidis, A. y Lecea, L. (2009). The hypocretins as sensors for metabolism and arousal. *The Journal of Physiology*, 587(1), pp. 33–40.
- Escobar, C., González, E., Velasco Ramos, M., Salgado Delgado, R. y Ángeles-Castellanos, M. (2013). La mala calidad de sueño es factor promotor de obesidad. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 4, pp. 133–142.
- Ramírez Plascencia, O., Saderi, N., Escobar, C. y Salgado-Delgado, R. (2017). Feeding during the rest phase promotes circadian conflict in nuclei that control energy homeostasis and sleep–wake cycle in rats. *European Journal of Neuroscience*, pp. 1–8.
- Willie, J., Chemelli, R., Sinton, C. y Yanagisawa, M. (2001). To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annual Reviews of Neuroscience*, 24, pp. 429–458.