



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

“PRIVACIÓN DE SUEÑO Y NEURODEGENERACIÓN”

Laura Sánchez Blanco



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

“PRIVACIÓN DE SUEÑO Y NEURODEGENERACIÓN”

TFG bibliográfico

Autora: Laura Sánchez Blanco

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Tutor: Dr. Diego Ruano Caballero

ÍNDICE TFG

1. Resumen.....	6
2. Introducción	7
3. Objetivos	10
3.1. Objetivo general.....	10
3.2. Objetivos específicos	10
4. Metodología	11
4.1. Diseño	11
4.2. Identificación de palabras clave.....	11
4.3. Fuentes de datos.....	11
4.4. Criterios de elegibilidad de los estudios	11
5. Resultados y discusión	12
5.1. Ritmos circadianos, sueño y vigilia	12
5.2. Mecanismos neuronales del cerebro y sueño	14
5.3. Mecanismos neuronales involucrados en la fase NREM	15
5.3.1. Núcleo supraquiasmático	15
5.3.2. Núcleo preóptico ventrolateral y núcleo preóptico medio	15
5.3.3. Prosencéfalo basal.....	16
5.3.4. Zona parafacial	17
5.3.5. Neuronas corticales nNOS.....	17
5.4. Mecanismos neuronales involucrados en la fase REM.....	18
5.4.1. Núcleo tegmental pedunculopontino y Núcleo tegmental dorsolateral	18
5.4.2. Núcleo sublaterodorsal	18
5.4.3. Formación reticular medular.....	19
5.4.4. Control hipotalámico del sueño REM.....	19

5.5. Sueño y epigenética	19
5.5.1. Metilación e hidroximetilación del ADN.....	20
5.5.2. Acetilación de histonas.....	21
5.5.3. Regulación del ARN no codificante.....	22
5.6. Sueño, sistema inmune e inflamación	22
5.7. Sueño, enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurológicos	25
5.7.1. Sueño y envejecimiento	25
5.7.2. Deterioro cognitivo leve	25
5.7.3. Alzheimer.....	26
5.7.4. Enfermedad de Parkinson	29
5.7.5. Enfermedad de Huntington.....	30
5.7.6. Esclerosis múltiple	31
5.7.7. Epilepsia.....	31
5.7.8. Dolor neuropático	32
5.7.9. Memoria y aprendizaje.....	32
6. Conclusiones	34
7. Bibliografía.....	35

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

5hmC	5-hidroximetilcitosina
5-HT	Serotonina
5mC	5-metilcitosina
ACh	Acetilcolina
BF	proscéfaló basal
CPA	células presentadores de antígenos
DA	Dopamina
DeCS	descriptor en ciencias de la salud
DNMT	ADN metiltransferasa
EEG	Electroencefalograma
GABA	ácido gamma-aminobutírico
HAT/KAT	lisina acetiltransferasas
IL	Interleucina
LC	locus coeruleus
LDT/PPT	tegmento pedunculopontino y laterodorsal colinérgico
LH	hipotálamo lateral
lncRNA	ARN no codificantes largos
LPT	tegmento pontino lateral
MeCP2	metil-CpG
MnPO	núcleo preóptico medio
ncRNA	ARN no codificantes
NE	Norepinefrina
nNOS	óxido nítrico sintasa neuronal
NO	óxido nítrico
NSQ	núcleos supraquiasmáticos
PB	núcleo parabraquial
PH	hipotálamo posterior
POA	área preóptica
PZ	zona parafacial
REM	movimientos oculares rápidos
SLD	núcleo sulbaterodorsal
TMN	núcleo tuberomamilar
vIPAG	sustancia gris periacueductal ventrolateral
VLPO	neuronas del área preóptica ventrolateral
VMM	formación reticular medular
VMM	formación reticular medular

1. RESUMEN

Los ritmos circadianos son ciclos fisiológicos y conductuales con una periodicidad de aproximadamente 24 horas, generados por un reloj biológico endógeno: el núcleo supraquiasmático. Dicho núcleo se encarga de regular el comportamiento reposo-actividad, alimentación, temperatura corporal, niveles hormonales y múltiples procesos biológicos. Por tanto, la alteración de estos ritmos circadianos, como consecuencia del estilo de vida, jornada laboral, medicamentos o enfermedades, afecta negativamente a la calidad del sueño, el estado de alerta, el rendimiento cognitivo, el control motor, la salud mental y el sistema inmune entre otros. Muchas de estas funciones se deterioran en los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, en las que varias áreas del cerebro, incluidos los núcleos involucrados en la regulación circadiana y del sueño, se ven afectadas por dichos procesos neurodegenerativos. Esto se traduce en una multiplicidad de signos y síntomas, en los cuales se produce un agravamiento de los ciclos normales de sueño-vigilia, lo que contribuye a la morbilidad y mala calidad de vida, al tiempo que también podría estar involucrado en el proceso o la génesis de la propia enfermedad. En esta revisión se pretende brindar una descripción del sistema circadiano, y la relación entre la privación del sueño y los trastornos degenerativos comunes.

Palabras clave: Ritmo circadiano; Sueño; Vigilia; Privación del sueño; Enfermedades Neurodegenerativas.

2. INTRODUCCIÓN

El sueño es una de las funciones fisiológicas más importantes. Desde Aristóteles hasta principios del siglo XX, gran parte de los filósofos sostuvieron que el sueño era una consecuencia de la disminución en la información sensorial y de bajos niveles de actividad cerebral. De hecho, ciertos anatomistas y neurólogos como Purkinje y Lhermitte dudaron de la existencia de vías neuronales específicas que regulasen el sueño y la vigilia. Estos conceptos reflejan que, hasta mediados del siglo XIX, el conocimiento sobre el sueño se obtenía mediante observaciones combinadas con el pensamiento deductivo e inductivo (Schulz H., 2022).

Uno de los enfoques para estudiar la función del sueño fue observar los efectos de su privación en el organismo. Marie de Manacéine (1843–1903), fisióloga de San Petersburgo, fue la primera en aplicar este procedimiento en cachorros de perro. Descubrió que la privación prolongada del sueño es letal, lo que derivó en la conclusión que el sueño cumple funciones vitales. El primer estudio de privación del sueño realizado en humanos se llevó a cabo en 1896, con tres sujetos que estuvieron privados de sueño durante casi 90 horas. Se observó una disminución del rendimiento en las pruebas de capacidad de atención, memoria y fuerza de agarre. La privación del sueño en humanos se ha estudiado intensamente desde finales de la década de 1920 (Schulz H., 2022).

A mediados del siglo XX, Eugene Aserinsky (1921-1998), fue el primero en observar fases recurrentes de movimientos oculares espasmódicos durante el sueño. En conjunto con los hallazgos de otros investigadores, se llegó a la clasificación de las etapas del sueño que sentó las bases para la clasificación actual (Schulz H., 2022).

Afortunadamente, en los últimos años, la perspectiva acerca de la biología del sueño se ha modificado. Se han identificado múltiples sistemas cerebrales que regulan selectivamente la aparición tanto la vigilia como el sueño.

Si bien las definiciones de “salud del sueño” son erráticas y poco claras, se reconoce que el sueño es esencial para la cognición óptima, la función inmunológica y la salud general (Buysse DJ., 2014). Buysse et al. (2014) han propuesto un modelo conceptual acerca de la salud del sueño (Figura 1). Este modelo postula que varias dimensiones de la función sueño-vigilia pueden afectar los resultados en diferentes funciones fisiológicas y en la salud. Los procesos intermedios pueden incluir procesos epigenéticos, moleculares y celulares que actúan de forma interrelacionada con otros procesos dentro de los niveles del sistema. Estos procesos, que incluyen desde la inflamación hasta la alteración de la función de los circuitos neuronales, están

relacionados de manera más próxima con los resultados en salud. En este modelo también se reconoce que las relaciones entre el sueño y la vigilia y los resultados a nivel molecular, celular y de sistema son recíprocas. Esto implica que, así como el sueño afecta a las funciones fisiológicas y la salud, también dichas funciones y la salud, influyen en el sueño y la vigilia (Buysse DJ, 2014).

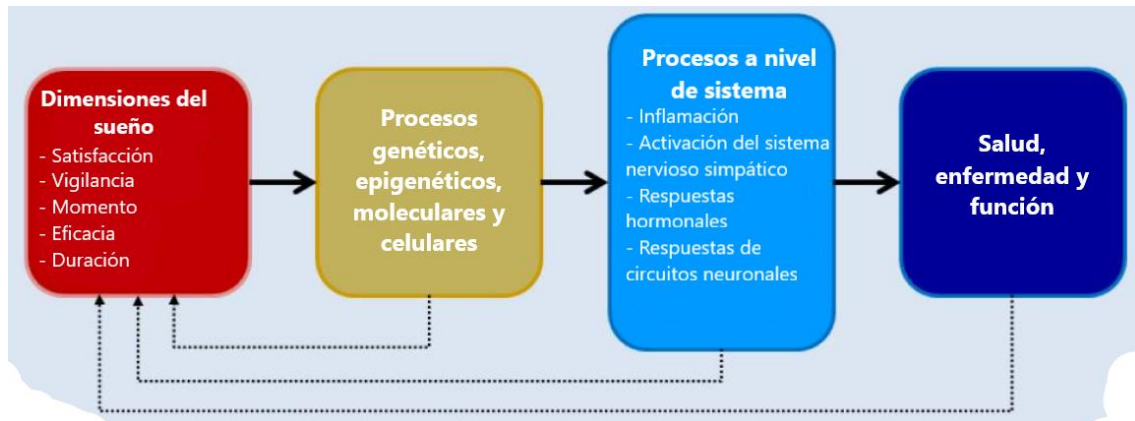


Figura 1. Modelo conceptual de la salud del sueño. Fuente: adaptado de Buysse et al. (2014)

Se ha observado que alrededor de un tercio de los adultos no duermen lo suficiente. La interrupción del ciclo de sueño y vigilia obedece a múltiples causas, como las elecciones laborales o el estilo de vida. También puede ser causada por el uso de estimulantes o problemas de salud, como el estrés o los trastornos relacionados con el sueño (Boivin DB, Boudreau P., 2014; Liu Y et al., 2014).

Cada vez existe más evidencia que demuestra el impacto de la ausencia del sueño en el desarrollo de diferentes alteraciones en el organismo. La pérdida de sueño comúnmente interrumpe el metabolismo, aumenta el riesgo de obesidad y se ha asociado con la expresión alterada de genes y hormonas. A largo plazo, puede incrementar la probabilidad de desarrollar enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares e hipertensión. Además de las consecuencias indirectas asociadas con la pérdida de sueño, incluido el aumento de accidentes, provocados por la disminución del estado de alerta y los cambios en el comportamiento (Skuladottir GV et al., 2016; Javaheri S et al., 2018).

El sueño es un componente vital para una función cerebral saludable; la privación del sueño es la reducción del tiempo de sueño por debajo del requisito de referencia de un individuo, mientras que la restricción del sueño se refiere a la pérdida parcial del sueño. Se ha

informado que tanto la privación como la restricción del sueño afectan la salud en general, incluidos el sistema inmunitario, la función cognitiva, la memoria y el aprendizaje, al tiempo que afecta al bienestar emocional (Skuladottir GV et al, 2016; Javaheri S et al., 2018).

El cerebro es uno de los órganos más afectados por la falta del sueño. Se ha propuesto que tanto la plasticidad sináptica como las capacidades cognitivas requieren de un tiempo de sueño adecuado. La falta de sueño genera afectación de la memoria y el aprendizaje cognitivo, estados de ánimo alterados, agravamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos (Havekes R, Abel T., 2017; Prince T-M et al., 2014).

La restricción crónica del sueño puede ser provocada por factores ambientales, afectando a un gran número de personas, probablemente debido al creciente uso de las tecnología, las presiones sociales y las largas jornadas laborales (Lo JC et al., 2016).

Investigaciones llevadas a cabo en los últimos años, han motivado la realización de esta revisión que tiene como objetivo explorar el efecto de la privación del sueño en la neurodegeneración.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Explorar el efecto de la privación del sueño en la neurodegeneración.

3.2. Objetivos específicos

- Comprender los mecanismos neuronales implicados en los estados de sueño y vigilia y las vías que controlan la sincronización entre ambos.
- Caracterizar la relación entre el sueño, sistema inmune e inflamación.
- Evaluar la asociación entre el sueño y la epigenética.
- Determinar el impacto de la privación del sueño en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la privación del sueño y sus efectos en la salud y la enfermedad.

4.2. Identificación de palabras clave

Las palabras claves incluidas en la búsqueda fueron: Circadian Rhythm; Humans; Neurons/physiology; Sleep/Physiology; Sleep, REM; Sleep Deprivation; Wakefulness; Epigenomics; Immune System; Neurodegenerative Diseases.

4.3. Fuentes de datos

La búsqueda de estudios se llevó a cabo empleando la base de datos Pubmed. También se consultó la biblioteca digital de EBSCOhost y Google Académico. Para asegurar que todos los estudios relevantes sean incluidos, se revisaron las listas de referencia de los artículos incluidos o aquellos estudios similares propuestos en la base de datos de Pubmed.

4.4. Criterios de selección y evaluación de la bibliografía

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios observacionales o experimentales. Revisiones bibliográficas.
- Año de publicación: 2000-2022
- Idioma: inglés.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Ritmos circadianos, sueño y vigilia

El término “reloj circadiano” deriva de “circa diem” que puede traducirse como “alrededor de un día”. Desde el siglo XVIII, los estudios realizados en plantas han demostrado que los fenómenos periódicos de 24 horas surgen de osciladores biológicos que rastrean internamente la rotación de la tierra (Huang W et al., 2011). Durante este período, los factores ambientales como la temperatura y la luz fluctúan con una secuencia predecible. En consecuencia, la mayor parte de los organismos han desarrollado relojes circadianos que anticipan estos cambios ambientales y establecen ritmos endógenos de 24 horas (Jagannath A et al., 2017).

El sistema de tiempo circadiano se conceptualiza en tres componentes distintos: un oscilador circadiano con un ritmo aproximado de 24 horas, vías de entrada para la luz y otros estímulos (que sincronizan el marcapasos circadiano con el ciclo de luz/oscuridad ambiental) y ritmos de salida que están regulados por dicho marcapasos (Reid KJ, 2019).

Los ritmos circadianos son generados por un marcapasos circadiano ubicado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo anterior. En los humanos, la luz es el agente sincronizador más efectivo para el reloj biológico. La información alcanza el sistema circadiano a través de una vía directa, el tracto retinohipotalámico, y una vía indirecta, a través de la valva intergeniculada. Los fotorreceptores circadianos primarios son las células ganglionares de la retina, que contienen melanopsina, la cual es intrínsecamente fotosensible. Además de la exposición a la luz, la administración de melatonina exógena y la actividad física producen cambios en los ritmos circadianos. Asimismo, se reconoce que, en ausencia de estímulos sincronizadores, los ritmos circadianos intrínsecos del organismo continúan funcionando con un período aproximado de 24 horas, lo que se conoce como funcionamiento libre (Reid KJ, 2019; Vitaterna MH et al., 2001).

Otra característica de los ritmos circadianos es su capacidad para sincronizarse o adaptarse mediante señales de tiempo externas. Por ejemplo, cuando ocurre un viaje a través de diferentes zonas horarias, los ritmos se alinearán a las nuevas señales. Esta alineación se conoce como arrastre (Vitaterna MH et al., 2001).

El reloj biológico permite que el organismo pueda anticiparse a los cambios que se producen en el ambiente que lo rodea. El reloj biológico también proporciona una organización

temporal interna y asegura que los cambios internos se produzcan en coordinación unos con otros (Vitaterna MH et al., 2001).

En los seres humanos, existen ritmos circadianos en la temperatura corporal, la actividad cardíaca, pulmonar y metabólica, la actividad del sistema nervioso de muchas áreas del cerebro, la secreción de todas las hormonas, como la melatonina o el cortisol, y el ciclo sueño-vigilia (Valdez P., 2019).

La evaluación objetiva del sueño se realiza a través del electroencefalograma (EEG) o polisomnografía. Esta prueba es el estándar de oro para registrar la continuidad del sueño, la arquitectura y los movimientos oculares (Scammell TE., 2015). Las medidas que surgen de este registro incluyen la duración del sueño, el tiempo que transcurre desde que se apagan las luces hasta que se comienza a dormir (latencia de inicio del sueño) y el grado en que el sueño se mantiene continuamente durante la noche (eficiencia del sueño). En función de esto, es posible dividir el comportamiento diario en vigilia, sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y sueño no REM (NREM). El sueño comienza con el sueño NREM y alterna entre el sueño NREM y el REM a lo largo de la noche en períodos de aproximadamente 90 minutos (Scammell TE., 2015).

El sueño NREM generalmente se divide en 3 etapas que van desde el sueño más ligero hasta el más profundo. Las personas se despiertan fácilmente de la etapa más ligera del sueño NREM (N1), pero es más difícil despertarlas de la etapa más profunda (N3). El sueño REM se caracteriza por movimientos oculares rápidos y parálisis muscular. Durante el sueño REM, la corteza está activa y genera los pensamientos vívidos que acompañan a los sueños, pero los circuitos del tronco encefálico inhiben las neuronas motoras, lo que impide que las personas representen sus sueños. A lo largo de la noche, el sueño NREM se vuelve más ligero mientras que los episodios de sueño REM se alargan (Scammell TE., 2015). En la *tabla 1* se resumen las características de cada etapa del sueño.

	NREM			REM
	N1	N2	N3	
Porcentaje	5-10	45-55	10-20	20-25
Frecuencia de ondas cerebrales	Rápida	Lenta	Muy lenta	Rápida

Características	Comienzo del sueño	Cae la temperatura corporal	Los músculos se relajan	Movimiento ocular
	Actividad muscular reducida	La respiración y el ritmo cardíaco son regulares	La respiración se ralentiza	Los sueños ocurren
	Sueño ligero	Sueño profundo	Baja la presión arterial	Los músculos están paralizados
			Sueño profundo	

Tabla 1. Estadios del sueño. Fuente: adaptado de Scammell TE. (2015)

Existen fundamentalmente dos determinantes del sueño: el factor homeostático o proceso S y el factor circadiano o proceso C. El primero refleja el impulso de dormir, una persona que ha estado despierta durante mucho tiempo tendrá una alta presión homeostática para dormir y posteriormente tendrá un sueño profundo y prolongado. Esta presión homeostática se acumula durante la vigilia y disminuye durante el sueño. El proceso C hace que el estado de alerta varíe con la hora del día, y esta regulación depende del NSQ (Scammell TE., 2015). Ambos procesos pueden contrarrestarse entre sí. Por ejemplo, si una persona se despierta por la noche puede sentirse notablemente cansada alrededor de las 3 o 4 de la mañana debido a la alta presión homeostática. Pero a las 10 u 11 a.m., el impulso circadiano de vigilia contrarresta el alto impulso homeostático de dormir, y las personas generalmente se sienten más alertas, a pesar de haber estado despiertas incluso más tiempo (Scammell TE., 2015).

5.2. Mecanismos neuronales del cerebro y sueño

Varias neuronas productoras de neuropéptidos ubicadas en el hipotálamo están implicadas en la regulación del sueño y la vigilia. Las vías que promueven la vigilia emplean dos tipos de neurotransmisores: acetilcolina (ACh) y neurotransmisores monoaminérgicos como serotonina (5-HT), dopamina (DA), norepinefrina (NE) y la histamina. Las neuronas monoaminérgicas están activas durante la vigilia, pero inactivas durante el sueño, especialmente durante el sueño REM (Scammell TE. et al., 2017).

Anteriormente, se planteaba que el sueño NREM ocurría de forma pasiva. Actualmente, se reconoce que el sueño NREM es un fenómeno regulado. Uno de los grupos celulares más

importantes para producir el sueño NREM son las neuronas del área preóptica ventrolateral (VLPO). Estas neuronas usan GABA y galanina para enviar fuertes señales inhibitorias a las regiones del cerebro que promueven la vigilia (Scammell TE. et al., 2017).

En el sueño REM, un subconjunto de neuronas colinérgicas en la protuberancia (tegmento pedunculopontino y laterodorsal colinérgico [LDT/PPT]) se activa y ayuda a producir la activación talámica y cortical. La protuberancia es tanto necesaria como suficiente para generar el sueño REM y la protuberancia dorsolateral, en particular, es crucial para la génesis del sueño REM. Estas neuronas también participan en la activación de una vía descendente que atraviesa el núcleo sublaterodorsal en el tronco encefálico hasta las neuronas motoras en la médula espinal, lo que ayuda a producir la parálisis del sueño REM. Los circuitos promotores de REM están fuertemente inhibidos por cualquiera de los neurotransmisores de monoamina, que se liberan solo durante la vigilia (Schwartz MD, Kilduff TS., 2015).

5.3. Mecanismos neuronales involucrados en la fase NREM

5.3.1. Núcleo supraquiasmático

El NSQ representa el núcleo del sistema circadiano y se compone de cerca de 50.000 neuronas en humanos. Es el reloj principal del sistema circadiano y se compone de subnúcleos con propiedades neuroquímicas diferentes. El GABA es el principal neurotransmisor en casi todas las neuronas del NSQ; las neuronas que secretan polipéptido intestinal vasoactivo se localizan sobre todo en el núcleo mientras que externamente se disponen las neuronas que secretan arginina vasopresina (Videnovic A et al., 2014).

5.3.2. Núcleo preóptico ventrolateral y núcleo preóptico medio

El núcleo preóptico medio (MnPO) y el núcleo preóptico ventrolateral (VLPO) son dos estructuras cerebrales que contienen neuronas esenciales para promover el sueño. Las neuronas del sueño en el VLPO son GABAérgicas y galaninérgicas. El MnPO, ubicado a lo largo de la línea media y dorsal en comparación con el VLPO, también contiene neuronas activas del sueño GABAérgicas (Walter A et al., 2019; McKinley MJ et al., 2015). Los registros de una sola unidad y el análisis de la expresión de Fos muestran que las neuronas activas del sueño NREM se concentran en el VLPO y MnPO, y las lesiones de estos núcleos producen reducciones grandes y duraderas en el sueño (Scammell TE et al., 2017).

Se ha observado que las neuronas VLPO muestran un aumento en la descarga durante un período NREM individual, mientras que las neuronas MnPO activas durante el sueño

producen una descarga con más frecuencia al comienzo del período NREM. Esto plantea la hipótesis general de que las neuronas MnPO juegan un papel más importante en el inicio de NREM, mientras que las neuronas VLPO son importantes para mantener el sueño (Walter A et al., 2019). También se ha demostrado que las neuronas MnPO se proyectan fuertemente hacia el VLPO, y se cree que esta vía es crucial para la regulación de NREM, aunque la funcionalidad no se encuentra del todo explorada (Walter A et al., 2019; McKinley MJ et al., 2015).

Ambos grupos de células inervan fuertemente e inhiben regiones cerebrales que promueven la excitación, incluidas las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (BF), neuronas de orexina, el núcleo tuberomamilar (TMN), rafe medio, el núcleo parabraquial (PB) y el locus coeruleus (LC). La fotoestimulación de las proyecciones GABAérgicas del área preóptica (POA) inhibe directamente las neuronas de orexina. Por el contrario, la VLPO y posiblemente la MnPO están inervadas por regiones cerebrales que promueven la excitación, y la Ach y la 5-HT inhiben directamente las neuronas de la VLPO, la histamina suprime la actividad de VLPO a través de las interneuronas GABAérgicas locales, y las orexinas pueden tener efectos similares (Williams RH et al., 2014; Saito YC et al., 2013).

Además de promover el sueño NREM, las neuronas VLPO y MnPO pueden ayudar a mediar la respuesta homeostática a la privación del sueño. Con el aumento de la presión del sueño, las neuronas en ambas regiones se disparan más rápido durante el período de privación del sueño y durante el sueño posterior (Alam MA et al., 2014). Si bien el VLPO y el MnPO son las regiones cerebrales promotoras del sueño NREM más estudiadas, la identidad y la función precisas de estas neuronas solo se comprenden parcialmente (Scammell TE et al., 2017).

5.3.3. Prosencéfalo basal

Aunque la mayoría de las neuronas en el BF están activas en vigilia, otras están principalmente activas en el sueño NREM. Estas neuronas son en su mayoría GABAérgicas y, por lo general, comienzan a activarse unos segundos antes del inicio del sueño NREM y luego se activan a su velocidad máxima durante el sueño NREM. Algunas de estas neuronas activas durante el sueño inervan la corteza, por lo que pueden promover el sueño NREM a través de la inhibición directa de las neuronas corticales (Xu M et al., 2015).

La identidad de las neuronas que permanecen activas durante el sueño NREM no está clara, pero al menos algunas parecen ser neuronas GABAérgicas que producen somatostatina (Xu M et al., 2015).

5.3.4. Zona parafacial

La zona parafacial (PZ), es una región ubicada justo dorsal y lateral al nervio facial en la médula rostral. Estas neuronas GABAérgicas/glicinérgicas expresan Fos durante el sueño NREM. Se ha estudiado que las lesiones específicas de células o la interrupción de la transmisión GABA/glicinérgica en la región PZ aumentan la vigilia (Anaclet C et al., 2014).

5.3.5. Neuronas corticales nNOS

Una población de neuronas corticales permanece especialmente activa durante el sueño NREM. Estas células producen óxido nítrico a través de la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) y son un pequeño subconjunto de la población más amplia de interneuronas corticales GABAérgicas (Scammell et al., 2017). La expresión de Fos en las neuronas corticales nNOS se correlaciona con la cantidad de sueño NREM y la actividad de ondas lentas durante el sueño NREM (Morairty SR et al., 2013). Se ha postulado que las neuronas nNOS responden al impulso homeostático del sueño y sincronizan los ritmos corticales lentos a través de proyecciones intracorticales de largo alcance y la liberación de GABA y óxido nítrico (NO) (Morairty SR et al., 2013).

A modo de resumen, las diferentes vías promotoras del sueño NREM se esquematizan en la *figura 2*. Como se observa en la imagen, las neuronas GABAérgicas en el MnPO y el VLPO promueven el sueño al inhibir las neuronas que promueven la vigilia en el hipotálamo caudal y el tronco encefálico. El BF también contiene neuronas activas durante el sueño que pueden promoverlo a través de proyecciones dentro del BF y hacia la corteza. Las neuronas GABAérgicas de la PZ pueden promover el sueño al inhibir el núcleo parabraquial. Finalmente, la corteza contiene neuronas activas del sueño NREM dispersas que contienen tanto GABA como nNOS. En la figura, los círculos azules representan los núcleos promotores del sueño NREM.

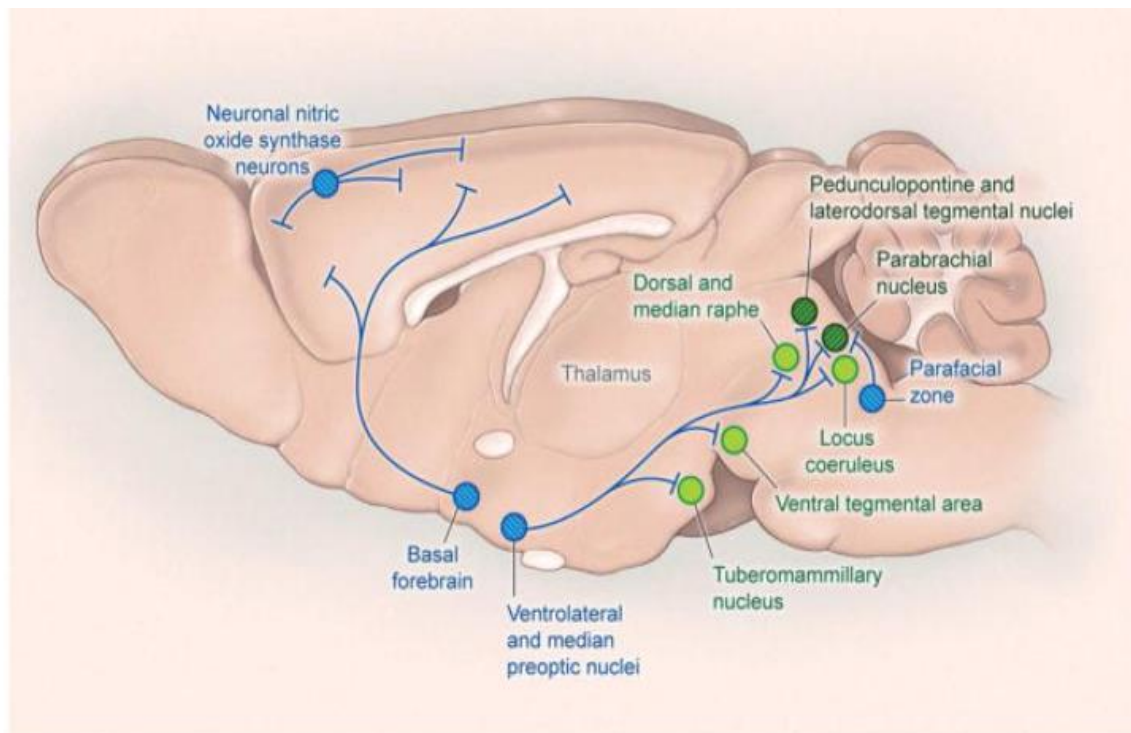


Figura 2. Vías promotoras del sueño NREM. Fuente: Scammell et al. (2017)

5.4. Mecanismos neuronales involucrados en la fase REM

5.4.1. Núcleo tegmental pedúnculo pontino y Núcleo tegmental dorsolateral

Los núcleos PPT y LDT son considerados, actualmente, moduladores del sueño REM. Los niveles de acetilcolina en la protuberancia dorsal son altos durante el sueño REM al igual que durante la vigilia. Se ha observado que las neuronas comienzan a activarse justo antes del sueño REM o de la vigilia, lo que sugiere que pueden ayudar a promover las transiciones a estos estados. Además, la fotoestimulación de las neuronas colinérgicas PPT/LDT promueve las transiciones del sueño NREM al REM (Peever J, Fuller PM, 2017).

5.4.2. Núcleo sublaterodorsal

El núcleo sublaterodorsal (SLD) está implicado en la generación de la atonía muscular durante el sueño REM. La activación farmacológica de esta región produce un estado similar al sueño REM de larga duración. Los experimentos han demostrado que los animales con lesiones focales del SLD suelen tener un estado similar al sueño REM, pero sin atonía, durante el cual se contraen, saltan y, a veces, exhiben comportamientos motores complejos. Se cree que es probable que trabaje con las regiones cercanas para generar el estado de sueño REM (Peever J, Fuller PM, 2017; Krenzer M et al., 2011). La activación de las neuronas del SLD probablemente provenga de las neuronas colinérgicas del PPT/LDT.

5.4.3. Formación reticular medular

Se ha postulado que varias poblaciones neuronales en la protuberancia suprimen el sueño REM durante la vigilia. Estas neuronas son muy activas durante la vigilia, pero casi silenciosas durante el sueño REM. La protuberancia contiene otra población de neuronas supresoras del sueño REM en la sustancia gris periacueductal ventrolateral (vIPAG) y el tegmento pontino lateral (LPT), una región también conocida como núcleo reticular mesencefálico profundo. El vIPAG/LPT envía proyecciones GABAérgicas al SLD, y las lesiones o la inactivación farmacológica de la región vIPAG/LPT aumentan el sueño REM, lo que sugiere que vIPAG/LPT inhibe el sueño REM a través de proyecciones GABAérgicas al SLD (Peever J, Fuller PM, 2017).

Puntualmente, en la formación reticular medular (VMM), las neuronas de los núcleos GiV y GiA son esenciales para la atonía del sueño REM. Estas neuronas glicinérgicas y probablemente GABAérgicas están activas durante el sueño REM; reciben información del SLD; se proyectan a las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico (Peever J, Fuller PM, 2017).

5.4.4. Control hipotalámico del sueño REM

Además del tronco encefálico, recientemente se han identificado neuronas en POA, el hipotálamo lateral (LH) y el posterior (PH) que ayudan a generar y regular el sueño REM. Estas regiones contienen muchas neuronas que son máximamente activas durante el sueño NREM y REM, pero algunas son predominantemente activas en el sueño REM. La identidad neuroquímica de estas neuronas permanece en gran parte desconocida (Scammell TE et al, 2017).

5.5. Sueño y epigenética

La carga de la privación del sueño varía entre las personas. Esto sugiere que numerosos factores biológicos y ambientales contribuyen a cómo la privación del sueño afecta a un individuo. Kuna et al. (2012) realizaron un estudio de cohorte prospectivo para determinar si las diferencias interindividuales en las tasas de acumulación de déficit de rendimiento durante la privación del sueño surgen de un rasgo hereditario. Para ello, reclutaron 59 pares de gemelos que fueron privados de sueño durante treinta y ocho horas. Los hallazgos de este estudio encontraron que el rendimiento conductual después de la privación del sueño era altamente hereditario. Estos resultados enfatizan el componente genético crítico que afecta al sueño (Prince T-M et al., 2014).

La expresión génica está regulada por una variedad de procesos, incluidos los mecanismos epigenéticos. El término epigenética se refiere a las adaptaciones del genoma que no alteran la secuencia genética subyacente. En concreto, estos mecanismos controlan la expresión génica, y por tanto la función de la célula, modificando la estructura de la cromatina y la accesibilidad del genoma (Gaine ME et al., 2018; Cortese R., 2021).

Hay tres mecanismos epigenéticos principales: metilación e hidroximetilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes. Las modificaciones del ADN que ocurren como consecuencia de estos mecanismos epigenéticos forman el epigenoma, que varía entre células y generaciones debido al hecho de que las modificaciones epigenéticas son dinámicas y sensibles a su entorno (Gaine ME et al., 2018; Cortese R., 2021).

5.5.1. Metilación e hidroximetilación del ADN

La metilación del ADN, un proceso notablemente dinámico, se refiere a la modificación covalente de los residuos de citosina por las enzimas ADN metiltransferasa (DNMT), lo que conduce a la formación de 5-metilcitosina (5mC). Se considera la modificación epigenética más frecuente. Los patrones de metilación del ADN que ocurren en todo el genoma se denominan metiloma, y la metilación del ADN dentro de la región promotora del primer exón de un gen generalmente se correlaciona con una expresión génica disminuida. Esta disminución en la expresión génica ocurre, en parte, debido a la proteína 2 de unión a metil-CpG (MeCP2) que se une al ADN metilado, alterando la estructura de la cromatina y reclutando represores transcripcionales al sitio de metilación. Debido a que MeCP2 es abundante en el cerebro, la interrupción de la metilación del ADN funcional puede causar cambios neurobiológicos (Gaine ME et al., 2018). La hidroximetilación del ADN se refiere a la oxidación de residuos de 5mC, que es catalizada por las enzimas de translocación Ten-Eleven y conduce a la formación de 5-hidroximetilcitosina (5hmC). La metilación del ADN parece estar relacionada con los procesos circadianos. Los niveles de metilación del ADN y los de enzimas y factores asociados exhiben oscilaciones rítmicas (Qureshi IA, Mehler MF, 2014).

Los datos que provienen de los estudios experimentales realizados en animales vinculan la metilación del ADN con los comportamientos circadianos y los estados patológicos asociados al sueño y la vigilia. En humanos, se ha observado que una variedad de mutaciones en el gen MECP2 es responsable de un gran porcentaje de casos de síndrome de Rett, un trastorno del espectro autista que se caracteriza por la presencia de trastornos significativos del sueño y la vigilia, problemas motores, pérdida parcial o completa de habilidades lingüísticas y problemas

respiratorios. Del mismo modo, cuatro mutaciones distintas en el gen DNMT1 han sido identificadas como causantes de ataxia cerebelosa, sordera y narcolepsia autosómica dominante en seis familias diferentes (Qureshi IA, Mehler MF, 2014; Pedroso JL et al., 2013).

También hay pruebas que vinculan el estado de metilación de los genes del reloj circadiano y la pérdida de sueño. Cedernaes et al. (2015) investigaron como los genes relacionados con el ritmo circadiano se ven afectados a nivel epigenético y transcripcional luego de la privación total del sueño, intentando simular el trabajo por turnos con vigilia prolongada. Se reclutaron 15 hombres que se sometieron a dos sesiones experimentales de forma aleatoria: sueño entre 22:30 horas hasta las 7 horas y vigilia nocturna. Se centraron en los genes del ritmo circadiano, incluido el regulador circadiano del reloj (CLOCK), el reloj circadiano criptocromo 1 (CRY1), el ARNT-like 1 del cerebro y los músculos (BMAL1) y el reloj circadiano del período 1 (PER1). Se obtuvieron diferentes muestras biológicas y los resultados demostraron que tan sólo una noche de vigilia puede alterar el perfil epigenético y transcripcional de los genes centrales del reloj circadiano en tejidos metabólicos clave. Dos sitios CpG en las regiones potenciadoras de PER1 predichas y un sitio CpG en CRY1Se encontró que la región promotora estaba significativamente hipermetilada en muestras de tejido adiposo privadas de sueño (Cedernaes J et al., 2015).

5.5.2. Acetilación de histonas

La cromatina está compuesta por proteínas histonas y otros factores responsables de empaquetar el ADN genómico en una estructura compacta dentro del núcleo celular. Un nucleosoma es el elemento más básico de la cromatina y se refiere al ADN que se pliega alrededor de octámeros de proteínas histonas centrales. Los nucleosomas están conectados entre sí por el ADN enlazador y las histonas. Estas fibras se ensamblan en estructuras de cromatina de orden progresivamente superior que pueden tener diversos grados de condensación. Las regiones eucromáticas son aquellas con un ADN poco empaquetado y, por lo tanto, accesible, mientras que las regiones heterocromáticas tienen un ADN más densamente empaquetado. Los cambios que ocurren activamente en los estados de la cromatina son responsables de controlar la accesibilidad y las interacciones de las secuencias de ADN con otros factores en el núcleo (Qureshi IA, Mehler MF, 2014).

La acetilación de las histonas está catalizada por lisina acetiltransferasas (HAT/KAT) que transfieren un resto acetilo de acetil-CoA a residuos de lisina en una proteína diana. Las lisinas desacetilasas (HDAC/KDAC) catalizan la reacción inversa. La interacción dinámica entre HAT y

HDAC da como resultado la regulación de eventos de expresión génica que son críticos para la función neuronal. La acetilación de histonas es la modificación postraduccional más estudiada en el sistema nervioso (Qureshi IA, Mehler MF, 2014; Pedroso JL et al., 2013).

Se cree que el reloj circadiano está estrechamente relacionado con el estado epigenético de la cromatina y tanto HAT como HDAC regulan estrechamente la transcripción de los genes de dicho reloj. Los estados de la cromatina están íntimamente ligados a la maquinaria molecular del reloj circadiano. De hecho, uno de los principales reguladores de la expresión génica circadiana, la proteína CLOCK, actúa como factor de transcripción y también como acetiltransferasa que se dirige a las proteínas histonas centrales, lo que ilustra el alto grado de integración que existe entre estos sistemas (Qureshi IA, Mehler MF, 2014; Pedroso JL et al., 2013).

5.5.3. Regulación del ARN no codificante

El genoma humano codifica no solo proteínas, sino también un gran número cada vez mayor de ARN no codificantes (ncRNA). Los ncRNA son la base del desarrollo y la función del sistema nervioso. Su expresión es más alta en el cerebro, en comparación con otros tejidos. Uno de los ncRNA mejor caracterizadas son los microARN, que se unen a las regiones reguladoras en las transcripciones de ARNm a través de interacciones selectivas de secuencia y participan en la regulación postranscripcional de estos ARNm. Otros ncRNA comunes son los largos (lncRNA). Muchos tienen funciones aún por determinar, pero su abundancia en células normales y aberrantes implica un papel para ellos en la mayoría de las vías biológicas (Gaine ME et al., 2018; Qureshi IA, Mehler MF, 2012).

Los lncRNA son más grandes que los microARN y tienen muchas funciones. Cuando se ubican en el núcleo, modifican la estructura de la cromatina e interactúan con las enzimas modificadoras de la cromatina para alterar la expresión génica. Los lncRNA también se han relacionado con la maquinaria circadiana, aunque aún no se ha identificado ninguna función asociada (Gaine ME et al., 2018).

5.6. Sueño, sistema inmune e inflamación

La inmunidad innata sirve como primera línea de defensa del cuerpo contra el daño tisular y la infección microbiana. Los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas comprenden los tipos de células inmunitarias del sistema inmunitario innato. Estas células circulan en el cuerpo utilizando receptores para detectar una amplia variedad de patógenos. Después del

reconocimiento de un componente extraño, estas células se activan, lo que inicia una cascada de procesos inflamatorios que ayudan a contener una infección y, en última instancia, promueven la curación y la recuperación (Irwin MR, Opp MR, 2017).

Por otro lado, la inmunidad adaptativa conduce a la diferenciación y proliferación de glóbulos blancos específicos para agentes patógenos, lo que permite crear una memoria inmunológica. Ante un desafío infeccioso las células presentadoras de antígenos (CPA) son atraídas hacia el sitio para captarlo y luego migrar hacia los ganglios linfáticos locales. Aquí, las CPA presentan antígenos a las células T colaboradoras, lo que es seguido de la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6. En respuesta a estas señales inflamatorias, las células T colaboradoras se activan, proliferan y se diferencian para ayudar a las células B a convertirse en células plasmáticas o formadoras de anticuerpos, las cuales abandonan el ganglio linfático para coordinar las respuestas citotóxicas y eliminar el patógeno (Irwin MR, 2015).

Comprender la dinámica del sistema inmunitario innato durante el sueño es complejo, ya que requiere considerar tanto la influencia del sueño como de los osciladores circadianos. Los estudios revelan que ciertos aspectos de la inmunidad están influenciados principalmente por los procesos circadianos, mientras que otras medidas inmunitarias están dirigidas principalmente por el sueño. Se ha observado que las concentraciones de IL-6 se producen en dos picos, uno a las 19:00 horas y otro a las 5:00 horas, lo que parece estar impulsado por patrones circadianos. La privación del sueño temprano en la noche conduce a un retraso en el aumento nocturno de IL-6. Sin embargo, incluso durante un tiempo de privación del sueño, se produce un pico transitorio de IL-6 a las 01:00 horas, lo que indica que los factores circadianos continúan influyendo en los niveles de IL-6 (Irwin MR, Opp MR, 2017). Por otro lado, los niveles séricos del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), otra sustancia mediadora inflamatoria crucial, disminuyen durante el sueño. Sin embargo, existe evidencia de que puede incrementar frente a un desafío microbiano ocurrido durante el sueño (Irwin MR, Opp MR, 2017).

Los mecanismos que conducen a un aumento de las citoquinas proinflamatorias no se conocen. Se ha postulado que las señales estimulantes, como las especies reactivas de oxígeno o los nucleótidos, se acumulan durante la vigilia y luego actúan como estimulantes inmunológicos (Besedovsky L et al, 2012). Esta relación entre el SNC y la inmunidad innata puede verse reflejada en ciertas condiciones patológicas como la artritis reumatoide. Bjurström et al (2016) encontraron asociaciones entre la producción de citoquinas proinflamatorias y el mantenimiento y profundidad del sueño. Por ejemplo, los niveles más bajos de TNF- α a las 23 horas se asociaron con una disminución del tiempo de vigilia después del inicio del sueño y con

un aumento en la eficiencia del sueño. Lo opuesto ocurrió en relación con la producción de TNF- α a las 8 horas. Esto respalda la hipótesis de la relación entre sueño e inflamación celular mediada por citoquinas (Bjurström et al., 2016).

En cuanto a la inmunidad adaptativa, se reconoce que el sueño nocturno juega un papel importante en su regulación. Las investigaciones revelan que la IL-2, una citoquina clave para la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas, se incrementa durante el sueño nocturno (Irwin MR, 2015).

En humanos, los estudios experimentales se asocian con un gran número de limitaciones. Los marcadores de inmunidad suelen centrarse casi exclusivamente en los niveles de los marcadores inflamatorios o en las respuestas celulares individuales. Se desconoce si el sueño puede alterar la inmunidad innata en otras regiones del cuerpo. Además, no suelen emplearse dinámicas longitudinales para observar los cambios y efectos de los experimentos, sino que más bien suelen tener un carácter transversal (Irwin MR, Opp MR, 2017).

Pese a estas limitaciones, se resumen a continuación algunos de los ensayos experimentales recientes acerca de la relación entre el sueño y la inmunidad. La manipulación experimental de la duración del sueño, como la privación parcial del sueño nocturno o la restricción crónica del sueño, ha permitido crear una base de evidencia sólida acerca del sueño en la regulación de la inmunidad innata y los marcadores de inflamación, y su relación con las enfermedades infecciosas (Irwin MR, 2015).

La pérdida de sueño experimental, definida como la privación de sueño inducida experimentalmente durante toda o parte de la noche, no parece tener un efecto significativo en el número de células inmunitarias. Contrariamente, la pérdida de sueño experimental durante toda o parte de la noche tiene efectos más claros sobre la producción de citoquinas relevantes en la inmunidad adaptativa. Se reduce la producción de IL-2 por parte de las células T, hay un cambio en el equilibrio de estas citoquinas en relación a las horas de la mañana y una reducción de la producción de IL-12 por parte de los monocitos (Irwin MR, 2015). En sujetos con insomnio crónico, que no son sometidos de manera experimental a la privación parcial o total del sueño, se ha observado una disminución en el número de células T CD3+, CD4+ y CD8+ (Savard J et al., 2003).

Patel et al. (2012) realizaron un estudio de cohorte prospectivo para evaluar el efecto de la privación del sueño sobre el riesgo de neumonía en 56.953 enfermeras. Después de un período de observación de dos años, se observó que en relación con las personas que duermen 8 horas, dormir más o menos de 8 horas, se asocia con un riesgo elevado de neumonía. Puntualmente, aquellas que dormían menos de 5 horas o más de 9 horas tuvieron más riesgo de desarrollar esta enfermedad infecciosa (Patel SR et al., 2012).

5.7 Sueño, enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurológicos

5.6.1. Sueño y envejecimiento

En comparación con los jóvenes, los adultos mayores presentan cambios en la estructura del sueño, lo que progresa a medida que avanza la edad. La calidad del sueño empeora con el envejecimiento. En los adultos mayores existe una mayor dificultad para iniciar y mantener el sueño, lo que incrementa la latencia del tiempo del sueño, y también existe una mayor fragmentación del sueño. Por esta razón, tienden a pasar más tiempo despiertos por la noche y tienen una menor eficiencia del sueño. Con la edad creciente, los ritmos circadianos se vuelven más débiles y menos sincronizados. Por esta razón, las señales externas se vuelven más débiles, lo que desdibuja el límite entre el sueño y la vigilia. Es frecuente que las personas mayores tengan somnolencia en las primeras horas de la noche y luego se despierten demasiado temprano, lo que les impide volver a dormir. Con la alteración del ciclo sueño-vigilia, aumenta la frecuencia de siestas diurnas y la somnolencia diurna excesiva (Borges CR et al., 2019).

5.6.2. Deterioro cognitivo leve

El deterioro cognitivo leve se caracteriza por un deterioro de la memoria en función de lo esperado para la edad. Se conceptualiza como una condición de envejecimiento que va desde el envejecimiento cognitivo normal hasta la demencia. Entre el 14 y el 59% de las personas con deterioro cognitivo leve tienen trastornos del sueño (Beaulieu-Bonneau S, Hudon C., 2009).

Hu et al., realizaron una revisión sistemática para aclarar si las personas con deterioro cognitivo leve tienen alteraciones en los parámetros del sueño. En comparación con los ancianos sanos, los pacientes con deterioro cognitivo presentan más latencia del sueño y menos eficiencia del sueño, menos tiempo total de sueño y mayores patrones de alternancia (Hu M et al., 2017).

Loerbroks et al., investigaron la asociación entre la duración del sueño nocturno y el deterioro cognitivo en 4010 adultos mayores. El estudio se basó en un análisis poblacional en el que se revisó la información en relación a la duración del sueño nocturno en el período 1991-1995 y en el seguimiento durante 2002-2003. Los resultados de este importante estudio mostraron que el aumento en la duración del sueño de 7 a 8 horas durante el primer período a más de 9 horas en el segundo período (en comparación con dormir de 7 a 8 horas durante todo el período examinado) se asoció con una mayor prevalencia de deterioro cognitivo. Una limitación importante de este estudio fue la falta de una evaluación adecuada de la demencia, ya que la cognición se evaluó solo por teléfono (Loerbroks A et al., 2009).

5.6.3. Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es uno de los trastornos neurodegenerativos más prevalentes y se asocia con una importante morbilidad y mortalidad en la población que envejece. Patológicamente, se caracteriza por la presencia de placas difusas formadas por depósito extracelular de β -amiloide y ovillos neurofibrilares (Stefani A, Högl B, 2020).

Como se ha mencionado previamente, tanto el envejecimiento normal como el deterioro cognitivo se asocian con cambios en los patrones del sueño, sin embargo, en personas con Alzheimer estos cambios son más acusados. Se observa un aumento de la vigilia y una mayor interrupción del sueño con un aumento en el número y la duración de los despertares, lo que resulta en un tiempo total de sueño más corto y una menor eficiencia del sueño (Borges CR et al, 2019; Peter Derex L et al., 2015).

Las alteraciones en el sueño REM en la enfermedad de Alzheimer, pueden estar relacionadas con la disfunción del sistema colinérgico propia de la enfermedad. La degeneración del BF conduce a una menor activación cortical durante el sueño REM. A modo comparativo, en la Tabla 2 se indican las principales características del sueño en las poblaciones referenciadas.

Variable	Ancianos sanos	Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer
Tiempo total de sueño	↓	↓↓ ó ↑	↓↓↓ ó ↑↑
Eficiencia del sueño	↓	↓↓	↓↓↓
Latencia del sueño	↑	↑↑	↑↑
Latencia del sueño REM	↑	↑	↑
Despertarse después del inicio del sueño	↑	↑	↑↑↑
Somnolencia diurna excesiva	+	++	+++
Etapas del sueño N1 y N2	↑	↑	↑↑↑
Sueño REM	↓	↓	↓

Tabla 2. Resumen comparativo de las características del sueño en personas sanas, ancianos con deterioro cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer. Fuente: Borges et al. (2019)

Anteriormente, se consideraba que los trastornos del sueño ocurrían en paralelo a la enfermedad. Esta hipótesis se modificó a partir de los estudios de cohorte prospectivos que encontraron que la demencia es más frecuente en las personas con antecedentes de problemas de sueño, como se indicó en el estudio de Loerbroks et al. (Borges CR et al., 2019; Loerbroks A et al., 2009).

Uno de los estudios más importantes fue realizado por Virta et al. (2013). Los autores diseñaron un estudio de seguimiento con una mediana de tiempo de 22,5 años que evaluó la asociación entre las características del sueño en la mediana edad y la función cognitiva posterior.

Los sujetos evaluados formaban parte de la cohorte de gemelos finlandeses basada en la población de mayor edad. En total, se evaluaron un total de 2.336 personas a través de cuestionarios dirigidos a valorar las características del sueño, y también se valoró el genotipo ApoE (uno de los factores de riesgo genético más establecidos para la enfermedad de Alzheimer). Encontraron que los pacientes con tiempos de sueño cortos (< 7 horas/día) y largos (> 8 horas/día), y con mala calidad del sueño al inicio del estudio, tenían puntajes cognitivos más bajos (Virta JJ et al., 2013). Pese a estas investigaciones, la literatura disponible aún es insuficiente para relacionar los trastornos del sueño con trastornos cognitivos específicos.

Se ha postulado que uno de los mecanismos que vinculan los trastornos del sueño con el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer es la reducción del sueño no REM. La reducción de la actividad cerebral se observa en las regiones subcortical y cortical, específicamente en las cortezas prefrontal, cingulada anterior y precúnea, generada por un estado de hiperpolarización. La actividad sináptica está relacionada con la liberación de β -amiloide en el líquido intersticial, a mayor duración del estado de vigilia, mayor será la concentración de β -amiloide (Borges CR et al., 2019, Peter-Derex L et al., 2015).

Otra explicación se relaciona con el reciente descubrimiento del mecanismo de eliminación de sustancias tóxicas cerebrales conocido como sistema glinfático. Se ha observado que durante el sueño se produce una expansión del intersticio, lo que promueve el aclaramiento de β -amiloide durante el sueño. Las alteraciones del sueño, según este mecanismo, podrían conducir a una disminución de la eliminación de β -amiloide (Borges CR et al., 2019).

En conjunto, la acumulación de β -amiloide producida por una disminución en el funcionamiento del sistema glinfático, conduciría a un aumento de su concentración, lo que podría asociarse con la deposición de β -amiloide, característico de la enfermedad de Alzheimer (Borges CR et al., 2019, Peter-Derex L et al., 2015).

Otros posibles factores de riesgo relacionados con la enfermedad de Alzheimer son los trastornos del ritmo circadiano, probablemente relacionado con la degeneración del NSQ. Finalmente, se han estudiado otras consecuencias negativas de los trastornos del sueño, como el aumento del estrés oxidativo neuronal, el deterioro de la barrera hematoencefálica y la reducción de la neurogénesis del hipocampo (Kent BA, Mistlberger RE, 2017).

5.6.4. Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson, también conocida como parálisis agitante, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a entre 100 y 200 personas mayores de 40 años de cada 100.000. Se caracteriza por la presencia de temblor, bradicinesia y rigidez muscular (Stefani A, Högl B, 2020). Los pacientes que sufren esta enfermedad a menudo presentan trastornos relacionados con la regulación del sueño y la vigilia y su prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad (Schapira AHV et al., 2017).

Los trastornos del sueño nocturno incluyen el insomnio con fragmentación del sueño y despertares frecuentes y prolongados, trastornos de la conducta, movimientos periódicos de las extremidades, síndrome de piernas inquietas y acatisia. El regreso de los síntomas motores cuando los efectos de los fármacos desaparecen durante la noche, la discinesia o la distonía relacionada con la acción de dichos fármacos, las pesadillas, las alucinaciones y la nicturia pueden exacerbar los trastornos del sueño. La somnolencia diurna excesiva y los ataques de sueño pueden empeorar con algunos fármacos agonistas de los receptores de dopamina; y los trastornos del sueño, como la narcolepsia, pueden tratarse con medicamentos dopaminérgicos, lo que sugiere un vínculo con la función neuronal dopaminérgica alterada. (Schapira AHV et al., 2017)

Los análisis post mortem realizados en cerebros de personas con enfermedad de Parkinson han demostrado que contienen niveles más altos de proteínas y lípidos oxidados (Bishir M et al., 2020). Se reconoce que la homeostasis metabólica requiere de SirT3, una proteína sirtuina-3 desacetilasa dependiente de NAD presente en la membrana mitocondrial interna involucrada en la producción de ATP y los procesos redox. Los trastornos del sueño crónicos afectan la actividad de SirT3 que finalmente conduce a la producción de superóxido en las neuronas del LC, la acetilación de la proteína mitocondrial y la muerte neuronal que conduce a la enfermedad de Parkinson (Zhang J et al., 2014). Las imágenes de la tomografía por emisión de positrones han revelado que los trastornos del sueño en voluntarios sanos reducen la unión de racloprida, antipsicótico que se une a los receptores dopaminérgicos, a dichos receptores, lo que puede deberse a la regulación a la baja de los receptores en el cuerpo estriado ventral o a la disminución de la afinidad del receptor por la racloprida (Bishir M et al., 2020). Esta regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos secundaria a los trastornos del sueño provoca una disminución de la vigilia y otros efectos conductuales alterados, que están mediados por el sistema dopaminérgico. Por lo tanto, la regulación a la baja de los receptores puede provocar síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson (Volkow ND et al., 2012)

Contrariamente, otro estudio reciente informó que los trastornos REM del sueño potencian la actividad dopaminérgica en modelos de ratón con enfermedad de Parkinson (Targa ADS et al., 2018). Asimismo, los trastornos del sueño en modelos de ratón muestran la interrupción de la homeostasis metabólica en el LC, y la privación crónica del sueño por más de ocho horas durante tres días interrumpe el sistema de defensa antioxidante. (Zhang J et al., 2014). Esto conduce al estrés oxidativo en el LC, lo que a su vez provoca un estallido de especies reactivas de oxígeno y superóxido, lo que resulta en daño colinérgico en el BF y el núcleo tegmental pedunculopontino en los estadios tempranos de la enfermedad. Todos estos datos experimentales traducen el vínculo estrecho que existe entre los trastornos del sueño, la privación de sueño y la enfermedad de Parkinson.

5.6.5. Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo progresivo hereditario caracterizado por movimientos coreiformes, problemas psiquiátricos y demencia. Está causada por repetidas mutaciones de la poliglutamina, secuencia de aminoácidos de glutamina contenida en la proteína huntingtina, lo que determina un aumento anormal de la secuencia CAG en el gen que codifica la proteína huntingtina en el cromosoma 4. Además del deterioro motor, cognitivo y del comportamiento, esta enfermedad también altera los patrones de sueño (Bishir M et al., 2020).

Se ha descubierto que los cambios moleculares patológicos del NSQ del hipotálamo están relacionados con las alteraciones del ciclo sueño-vigilia en la enfermedad de Huntington (Bishir M et al., 2020)).

En la enfermedad de Huntington, una de las vías afectadas es la de las neuronas estriatales, como las neuronas espinosas medianas, que son GABAérgicas y de naturaleza inhibitoria. Se ha observado que la vía indirecta de estas neuronas se afecta negativamente en esta enfermedad (Menalled LB et al., 2012). Además, la privación del sueño afecta a los ganglios basales y del cerebro, lo que a su vez puede tener un papel en la patogenia de la enfermedad de Huntington, sobre todo en relación a las funciones motoras (Frank MG et al., 2019). Se ha observado que en estos pacientes existe un aumento en el tiempo de inicio del sueño, fragmentación del sueño, despertares frecuentes y reducción de la calidad del sueño (Christidi F et al., 2019).

5.6.6. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante inflamatoria inmunomediada más común del sistema nervioso central. Patológicamente, se caracteriza por áreas multifocales de desmielinización con pérdida de oligodendrocitos. Si bien no hay síntomas específicos de la enfermedad, se sospecha sobre todo en personas entre 15 y 50 años con neuritis óptica, oftalmoplejía, sensibilidad al calor que se presentan con caídas y remisiones. La fatiga es un síntoma frecuente y afecta cerca del 90% de los pacientes y existen investigaciones que han demostrado que los trastornos del sueño contribuyen a la fatiga en la esclerosis múltiple (Bishir M et al., 2020).

Recientemente, Papantoniou et al., analizaron prospectivamente la asociación del historial de trabajo en turnos nocturnos rotativos y el riesgo de esclerosis múltiple en dos cohortes de enfermeras mujeres (trabajo diurno y trabajo nocturno). En ninguna de las cohortes de enfermeras se encontró evidencia de una asociación entre el trabajo en turnos nocturnos rotativos y el riesgo de esclerosis múltiple. Sin embargo, se observó que el riesgo de desarrollar la enfermedad tendió a aumentar con un historial más largo de trabajo por turnos (más de 20 años), lo que sugiere que la interrupción del ritmo circadiano a largo plazo podría ser fundamental para la esclerosis múltiple. Aun así, estas estimaciones se basaron en números de casos pequeños y, por tanto, deben analizarse con precaución (Papantoniou K et al., 2019).

Un posible mecanismo detrás de este mayor riesgo es la interrupción del ritmo circadiano con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios celulares y moleculares que provocan una desregulación neurológica (Bishir M et al., 2020).

La privación del sueño afecta la expresión de los genes implicados en la síntesis y el mantenimiento de las proteínas de mielina, al tiempo que regulan a la baja la expresión de los genes implicados en la diferenciación de los oligodendrocitos, células necesarias para la formación de la mielina (Chalah MA, Ayache SS, 2018). A la fecha, se necesitan más estudios para comprender con claridad el vínculo entre la privación del sueño y la esclerosis múltiple.

5.6.7. Epilepsia

Las convulsiones son una ocurrencia común y afectan aproximadamente del 8 al 10 por ciento de la población a lo largo de su vida. Cuando ocurren al menos dos convulsiones con más de 24 horas de diferencia puede realizarse el diagnóstico de epilepsia, en ausencia de otras causas de convulsiones (Bishir M et al., 2020).

Desde hace varios años se reconoce la asociación entre la epilepsia y el sueño. Poco menos de un cuarto de las convulsiones se produce durante el sueño, durante el sueño NREM en un patrón sincronizado, mientras que las descargas desincronizadas ocurren en el sueño REM (Lanigar S, Bandyopadhyay S, 2017). Las personas epilépticas pueden sufrir tanto somnolencia diurna como insomnio. Además, las diferentes formas de epilepsia provocan problemas del sueño específicos, por ejemplo, la epilepsia del lóbulo temporal causa trastornos del sueño, mientras que la epilepsia del lóbulo frontal causa fragmentación del sueño y somnolencia diurna (Staniszewska A et al., 2017).

Hace más de cincuenta décadas la investigación ha demostrado que la privación del sueño inicia ataques epilépticos y facilita las descargas epileptiformes (Bishir M et al., 2020). El riesgo de aparición de convulsiones se informa después de 48 horas de privación del sueño. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que explican esto aún no están claros.

5.6.8. Dolor neuropático

El dolor neuropático puede ser secundario a una lesión nerviosa o a una afectación del sistema nervioso central por accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple o lesión de la médula espinal. La investigación ha demostrado que la privación del sueño aumenta la sensibilidad y la intensidad del dolor, probablemente por la concentración de glutamato y la afectación del sistema opioide, lo que estimula el sistema nociceptivo (Bishir M et al., 2020).

5.6.9. Memoria y aprendizaje

Finalmente, la privación del sueño también tiene un impacto negativo en las funciones cognitivas como la atención, el aprendizaje, la formación, adquisición y recuperación de la memoria. Uno de los principales efectos de la privación del sueño es que impide la capacidad del cerebro para retener nueva información, lo que perjudica la consolidación de la memoria. La privación del sueño activa ciertos canales iónicos, lo que provoca la alteración sináptica que da como resultado una disminución de la excitabilidad de la membrana en ciertas neuronas del hipocampo (Bishir M et al., 2020).

Además de todo lo mencionado anteriormente en relación con la cognición, la privación del sueño se asocia con impactos negativos en diversas moléculas de señalización relacionadas con la cognición. Ejemplos de estas moléculas incluyen la proteína quinasa II dependiente de calmodulina de calcio, la calcineurina, la proteína de unión al elemento de respuesta cAMP y el factor neurotrófico derivado del cerebro, entre otros (Bishir M et al., 2020).

En conclusión, en la Figura 3 se resumen las relaciones existentes entre la privación del sueño y los trastornos que involucran la neurodegeneración según la evidencia explorada en esta revisión.

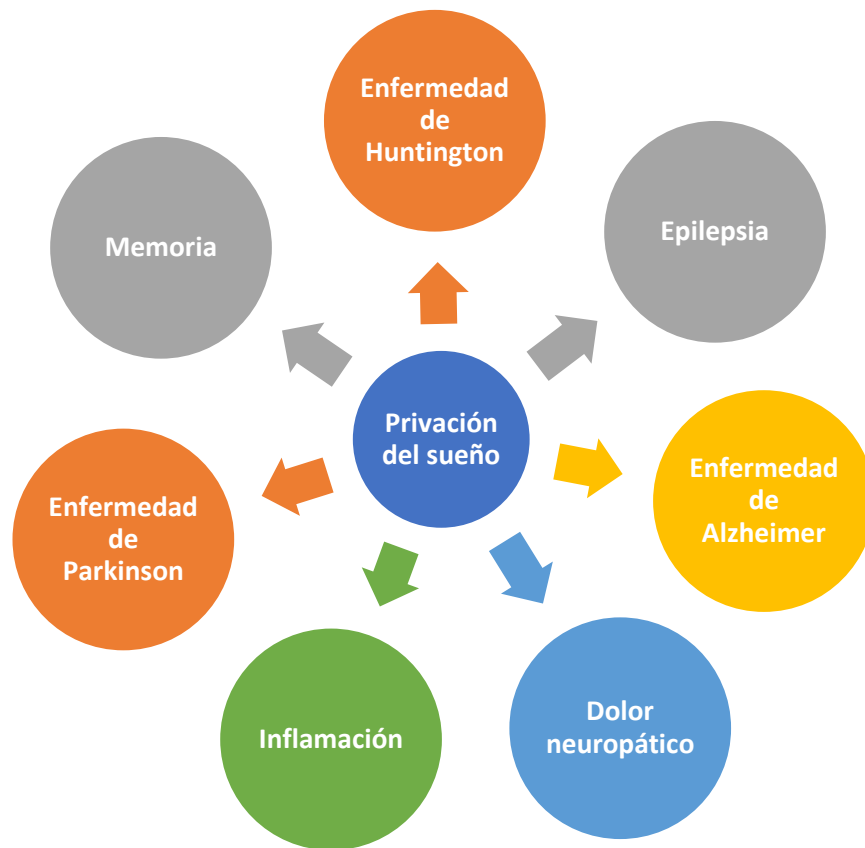


Figura 3. Efectos de la privación del sueño. Fuente: adaptado de Bishir M et al., 2020.

6. CONCLUSIONES

El sueño es un fenómeno necesario para el correcto funcionamiento de la vida y un indicador de la salud en general. Es esencial para las funciones cognitivas, incluida la memoria, ya que varios circuitos neuronales del cerebro están involucrados en el sueño.

Actualmente, la privación del sueño se ha convertido en una importante amenaza para la sociedad moderna ya que:

- Afecta la eliminación de metabolitos tóxicos producidos en el cerebro.
- Desequilibra el sistema inmunológico.
- Provoca acumulación o mal plegamiento de proteínas.
- Repercute negativamente en varias proteínas, genes y cascadas moleculares.

Todos estos efectos parecen impactar en el desarrollo y/o el mantenimiento de trastornos neurodegenerativos frecuentes en la población como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la epilepsia y el dolor neuropático.

Aún se necesitan más investigación para esclarecer las vías que unen la privación del sueño con los trastornos degenerativos neurológicos, pero actualmente es evidente que el impacto es enorme y profundo. Es necesario continuar investigando para evitar la gran carga económica y médica que significarán estos trastornos en el futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

Alam MA, Kumar S, McGinty D, Alam MN, Szymusiak R. Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep. *J Neurophysiol.* 2014 Jan;111(2):287–99.

Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci.* 2014 Sep;17(9):1217–24.

Beaulieu-Bonneau S, Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2009/08/01. 2009;21(4):654–66. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/sleep-disturbances-in-older-adults-with-mild-cognitive-impairment/6B21A2E1FDB84D302821AFCD76396E2C>

Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012 Jan;463(1):121–37.

Bishir M, Bhat A, Essa MM, Ekpo O, Ihunwo AO, Veeraraghavan VP, et al. Sleep Deprivation and Neurological Disorders. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5764017.

Bjurström MF, Olmstead R, Irwin MR. Reciprocal Relationship Between Sleep Macrostructure and Evening and Morning Cellular Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Psychosom Med.* 2017 Jan;79(1):24–33.

Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol.* 2014;62(5):292–301.

Borges CR, Poyares D, Piovezan R, Nitrini R, Brucki S. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Nov;77(11):815–24.

Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep.* 2014 Jan;37(1):9–17.

Cedernaes J, Osler ME, Voisin S, Broman J-E, Vogel H, Dickson SL, et al. Acute sleep loss induces tissue-specific epigenetic and transcriptional alterations to circadian clock genes in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):E1255–61.

Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *J Inflamm Res* [Internet]. 2018;11–253. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/JIR.S167199>

Christidi F, Economou N-T, Herzog-Krzywoszanska R, Krzywoszanski L. Sleep Disorders in Huntington's Disease. 2019;10. Available from: www.frontiersin.org

Cortese R. Epigenetics of Sleep Disorders: An Emerging Field in Diagnosis and Therapeutics. Vol. 11, *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2021.

Frank MG, Claire Dumoulin Bridi M, Zhang X, Shao Y, Zhang Y, Yang Y, et al. Alterations in Cerebellar Functional Connectivity Are Correlated With Decreased Psychomotor Vigilance Following Total Sleep Deprivation. 2019; Available from: www.frontiersin.org

Gainé ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep Deprivation and the Epigenome. *Front Neural Circuits*. 2018;12:14.

Havekes R, Abel T. The tired hippocampus: the molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;44:13–9.

Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2133–41.

Hu, M., Zhang, P., Li, C. *et al*. Sleep disturbance in mild cognitive impairment: a systematic review of objective measures. *Neurol Sci* **38**, 1363–1371 (2017).

Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2017 Jan;42(1):129–55.

Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015 Jan;66:143–72.

Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet*. 2017 Oct;26(R2):R128–38.

Javaheri S, Zhao YY, Punjabi NM, Quan SF, Gottlieb DJ, Redline S. Slow-wave sleep is associated with incident hypertension: the sleep heart health study. *Sleep*. 2018;41(1):zsx179.

Kent BA, Mistlberger RE. Sleep and hippocampal neurogenesis: Implications for Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2017;45:35–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302217300109>

Krenzer M, Anaclet C, Vetrivelan R, Wang N, Vong L, Lowell BB, et al. Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia. *PLoS One*. 2011;6(10):e24998.

Lanigar S, Bandyopadhyay S. Sleep and Epilepsy: A Complex Interplay. *Mo Med*. 2017 Nov-Dec;114(6):453-457. PMID: 30228664; PMCID: PMC6139974.

Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of healthy sleep duration among adults—United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):137–41.

Loerbroks A, Debling D, Amelang M, Stürmer T. Nocturnal sleep duration and cognitive impairment in a

population-based study of older adults. 2009; Available from: www.interscience.wiley.com

Lo JC, Chong PLH, Ganesan S, Leong RLF, Chee MWL. Sleep deprivation increases formation of false memory. *J Sleep Res.* 2016 Dec;25(6):673–82.

McKinley MJ, Yao ST, Uschakov A, McAllen RM, Rundgren M, Martelli D. The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 May;214(1):8–32.

Menalled LB, Kudwa AE, Miller S, Fitzpatrick J, Watson-Johnson J. *pone.0049838* 1..14. *Compr Behav Mol [Internet]*. 2012; Available from: www.plosone.org

Morairty SR, Dittrich L, Pasumarthi RK, Valladao D, Heiss JE, Gerashchenko D, et al. A role for cortical nNOS/NK1 neurons in coupling homeostatic sleep drive to EEG slow wave activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Dec;110(50):20272–7.

Papantoniou K, Massa J, Devore E, Munger KL, Chitnis T, Ascherio A, et al. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies. *Occup Environ Med.* 2019 Oct;76(10):733–8.

Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep.* 2012 Jan;35(1):97–101.

Pedroso JL, Povoas Barsottini OG, Lin L, Melberg A, Oliveira ASB, Mignot E. A novel de novo exon 21 DNMT1 mutation causes cerebellar ataxia, deafness, and narcolepsy in a Brazilian patient. *Sleep.* 2013 Aug;36(8):1257–9, 1259A.

Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Curr Biol.* 2017 Nov;27(22):R1237–48.

Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015 Feb;19:29–38.

Prince T-M, Wimmer M, Choi J, Havekes R, Aton S, Abel T. Sleep deprivation during a specific 3-hour time window post-training impairs hippocampal synaptic plasticity and memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;109:122–30.

Qureshi IA, Mehler MF. Emerging roles of non-coding RNAs in brain evolution, development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Jul;13(8):528–41.

Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetics of sleep and chronobiology. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Mar;14(3):432.

- Reid KJ. Assessment of Circadian Rhythms. *Neurol Clin*. 2019 Aug;37(3):505–26.
- Saito YC, Tsujino N, Hasegawa E, Akashi K, Abe M, Mieda M, et al. GABAergic neurons in the preoptic area send direct inhibitory projections to orexin neurons. *Front Neural Circuits*. 2013;7:192.
- Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosom Med*. 2003;65(2):211–21.
- Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*. 2017 Feb;93(4):747–65.
- Scammell TE. Overview of sleep: the neurologic processes of the sleep-wake cycle. *J Clin Psychiatry*. 2015 May;76(5):e13.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017;18(7):435–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schulz H. The history of sleep research and sleep medicine in Europe. *J Sleep Res*. 2022 Aug;31(4):e13602.
- Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am*. 2015 Dec;38(4):615–44.
- Skuladottir GV, Nilsson EK, Mwinyi J, Schiöth HB. One-night sleep deprivation induces changes in the DNA methylation and serum activity indices of stearoyl-CoA desaturase in young healthy men. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):1–7.
- Staniszewska A, Małka A, Religioni U, Olejniczak D. Sleep disturbances among patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1797–803.
- Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2020 Jan;45(1):121–8.
- Targa ADS, Nosedá ACD, Rodrigues LS, Aurich MF, Lima MMS. REM sleep deprivation and dopaminergic D2 receptors modulation increase recognition memory in an animal model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2018 Feb;339:239–48.
- Valdez P. Circadian Rhythms in Attention. *Yale J Biol Med*. 2019 Mar;92(1):81–92.
- Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, Overeem S. 'The clocks that time us'-circadian rhythms in neurodegenerative disorders. 2014

Virta JJ, Heikkilä K, Perola M, Koskenvuo M, Rähä I, Rinne JO, et al. Midlife Sleep Characteristics Associated with Late Life Cognitive Function. *Sleep* [Internet]. 2013 Oct 1;36(10):1533–41. Available from: <https://doi.org/10.5665/sleep.3052>

Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Heal J Natl Inst Alcohol Abus Alcohol*. 2001;25(2):85–93.

Volkow ND, Tomasi D, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, et al. Evidence that sleep deprivation downregulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2012 May;32(19):6711–7.

Walter A, van der Spek L, Hardy E, Bemelmans AP, Rouach N, Rancillac A. Structural and functional connections between the median and the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain Struct Funct*. 2019 Dec;224(9):3045–57.

Williams RH, Chee MJS, Kroeger D, Ferrari LL, Maratos-Flier E, Scammell TE, et al. Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms for controlling arousal. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2014 Apr;34(17):6023–9.

Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang W-C, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci*. 2015 Nov;18(11):1641–7.

Zhang J, Zhu Y, Zhan G, Fenik P, Panossian L, Wang MM, et al. Neurobiology of 13. Disease Extended Wakefulness: Compromised Metabolics in and Degeneration of Locus Ceruleus Neurons. 2014