

# Las orexinas como biomarcadores para demencia tipo Alzheimer y relación con síntomas neuropsiquiátricos.

## Orexins as biomarkers for Alzheimer dementia and their relationship with neuropsychiatric symptoms.

Susana Lozano-Tovar, MSc<sup>1</sup>, Nancy Monroy-Jaramillo, PhD<sup>2</sup>, Yaneth Rodríguez-Agudelo, PhD<sup>1</sup>

### **ABSTRACT**

*The most studied biomarkers in Alzheimer's dementia (AD) are elevated levels of A $\beta$ 42 and Tau protein in cerebrospinal fluid. Given the complexity of the cognitive symptomatology and neuropsychiatric symptoms (NPS) of this pathology, some recent studies propose substances such as orexins as a therapeutic target for AD and NPS. The present work aims to review recent scientific publications that have analyzed the association between orexins, PNS and AD in humans. There are some animal models that have evaluated orexins as possible biomarkers both for research and in the clinical area. This review also describes studies that suggest orexins as possible biomarkers in AD, given their relationship with A $\beta$ 42 and Tau protein, and other studies that associate them with the presence of SNPs, especially sleep disturbance. It is hypothesized that the presence of SNPs in AD is associated with orexins, because this system influences hypothalamic functioning and indirectly in brain areas that regulate behavior. However, further research is still lacking, mainly longitudinal studies to clearly know the influence of orexins on SNPs.*

**Key words:** *Alzheimer's disease, orexins, neuropsychiatric symptoms, sleep disturbances, dementia biomarkers.*

*Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2022; 60 (3); 313-324*

Recibido: 25-03-2021

Aceptado: 20-07-2021

**Agradecimientos:** Beca CONACYT, CVU: 1004932.

<sup>1</sup> Laboratorio de Neuropsicología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Ciudad de México, México.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (DA) es la demencia con mayor prevalencia a nivel mundial<sup>(1)</sup>, caracterizada por deterioro progresivo en funciones cognitivas y presencia de síntomas neuropsiquiátricos (SNP)<sup>(2-4)</sup>. A nivel histopatológico, esta enfermedad se distingue por la presencia de ovillos neurofibrilares (formaciones intraneuronales secundarias a la hiperfosforilación de la proteína Tau), y placas neuríticas o amiloides hipocampo-neocorticales (cuyo principal componente es el péptido amiloide beta, A $\beta$ ).<sup>(5)</sup>

Los SNP se presentan desde etapas tempranas de la DA<sup>(5,6)</sup> y se han asociado con mayor deterioro cognitivo e institucionalización de los pacientes, así como con sobrecarga del cuidador<sup>(7,8)</sup>. También se han descrito ampliamente en la literatura, reportando su etiología multifactorial<sup>(7,9,10)</sup>. Su neurobiología se ha atribuido a alteraciones en el sistema de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina<sup>(11)</sup>, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)<sup>(12)</sup> y al genotipo del alelo épsilon ( $\epsilon$ ) de la apolipoproteína E (*APOE- $\epsilon$ 4*, principalmente)<sup>(13,14)</sup>. Ninguno de los abordajes neurobiológicos ha sido suficiente para explicar los SPCD, por lo cual se continúa con la búsqueda de marcadores asociados de estos síntomas. Actualmente se ha propuesto que la alteración del sistema de las orexinas en el ser humano podría estar relacionada con SNP en la DA.<sup>(15,18)</sup>

Las orexinas son neuropéptidos involucrados en la regulación del metabolismo, comprometiendo especialmente el ciclo sueño-vigilia e ingesta alimentaria, además de procesos de homeostasis del organismo<sup>(18,19)</sup>. Este sistema se encuentra alterado en el envejecimiento y en patologías neurodegenerativas como la DA. Adicionalmente, se ha observado correlación entre la presencia de SNP y la alteración en los niveles de las orexinas medidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con DA.<sup>(16)</sup>

El sistema de las orexinas cobra importancia en la DA, pues su alteración se ha asociado con un aumento en los niveles del beta amiloide 42 (A $\beta$ 42),

de la proteína Tau total y fosforilada (tau-p)<sup>(18,20,21)</sup>; y con alteraciones en el ciclo circadiano, la cual es un SNP característico en la DA<sup>(22-24)</sup>. Sin embargo, aún no se ha establecido una relación clara y directa entre las orexinas y la DA, por lo que se requiere mayor investigación al respecto, especialmente si se plantea como posible biomarcador asociado con SNP en la DA.<sup>(18)</sup>

En medicina, un biomarcador es un indicador medible de la gravedad o presencia de algún estado de enfermedad<sup>(25)</sup>. Los biomarcadores en DA se han utilizado principalmente para diagnóstico, pronóstico y susceptibilidad, ya que se ha establecido que la acumulación de la A $\beta$ 42 y Tau se inicia aproximadamente 10 a 20 años previos a la sintomatología clínica. Sin embargo, la presencia de dichos biomarcadores se hace necesaria pero no suficiente para explicar la sintomatología clínica de la DA, ya que existen síntomas, como delirios, que no se han asociado exclusivamente a aumento de A $\beta$ 42 y Tau.<sup>(26)</sup>

Teniendo en cuenta los recientes aportes de investigación sobre orexinas, posibles biomarcadores en DA y SNP, el objetivo de este trabajo fue revisar estudios que reporten asociación entre estas temáticas, y revisar propuestas acerca de las orexinas como un posible biomarcador de DA o como blanco farmacológico para control de los SNP en la DA. Se realiza una breve descripción de la biología de las orexinas, seguido por la revisión de las orexinas asociadas con la DA y de los biomarcadores en DA. Posteriormente, se incluye una descripción de los estudios de los últimos cinco años relacionados con la propuesta de las orexinas como biomarcador en DA y SNP.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, utilizando términos: orexinas, hipocretinas, “biomarcadores en enfermedad de Alzheimer”, enfermedad de Alzheimer y síntomas neuropsiquiátricos.

### Biología de las orexinas

Las orexinas (también denominadas hipocretinas,

HCRT) son neurotransmisores secretados por el hipotálamo en sus áreas periférica y lateral y están involucradas en la regulación de diversos procesos homeostáticos, tales como alimentación, sueño, función endocrina y cardiovascular, termogénesis, así como excitación, recompensa y estado de ánimo<sup>(27)</sup>. Las funciones de las HCRT en el cerebro son pleiotrópicas, incluyendo la regulación del reloj biológico humano<sup>(28)</sup>, la activación del organismo y la cognición.<sup>(18,21,29)</sup>

El sistema de las orexinas está mediado por dos ligandos denominados orexina A y orexina B (también llamados hipocretina 1 e hipocretina 2, respectivamente). Estos ligandos son producidos por el péptido prepro-orexina y son regulados por la acción de los receptores acoplados a proteína G (como segundos mensajeros), orexina 1 (HCRTR1/OX1R) y orexina 2 (HCRTR2/OX2R).<sup>(19)</sup>

Los receptores neuronales presentan afinidades a los dos tipos de orexinas: la orexina A liga preferencialmente con el receptor OX1R, mientras que la orexina A y la orexina B tienen afinidad similar por OX2R. Los receptores de las orexinas se encuentran en distintas regiones cerebrales incluyendo el hipotálamo, núcleo paraventricular, formación hipocámpal, rafe dorsal y *locus coeruleus*<sup>(19,30,31)</sup>. Adicionalmente, el receptor OX2R se expresa en la corteza cerebral, núcleo accumbens, núcleo subtalámico y paraventricular, y núcleo pretectal anterior. Los receptores de las orexinas se proyectan desde el hipotálamo anterior hacia diferentes áreas del cerebro incluyendo el tallo, corteza cerebral y sistema límbico mediando diversas actividades como la excitación y la muerte celular.<sup>(30)</sup>

El sistema de las orexinas también se encarga de enviar señales excitatorias al área dopaminérgica tegmental ventral, sustancia *nigra*, estructuras límbicas, amígdala y regiones frontales y prefrontales que son importantes para la regulación emocional, el estrés y la depresión<sup>(32)</sup>. Se ha descrito que este sistema se encuentra alterado en pacientes con ataques de pánico e intento suicida con posterior estrés crónico, en enfermedades como *delirium*<sup>(33)</sup>,

narcolepsia, obesidad y drogadicción.<sup>(4,8,28)</sup>

Los niveles de las orexinas en el cerebro se encuentran bajo una compleja regulación. Se ha establecido que este sistema se encuentra bajo la influencia de las variaciones ambientales de luz y oscuridad, por lo que su desregulación se relaciona con alteraciones del ciclo circadiano<sup>(34)</sup>. La deficiencia de los receptores OXR se ha involucrado en patologías como la narcolepsia y en enfermedades neurodegenerativas como la DA<sup>(30,35)</sup>, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson.<sup>(35)</sup>

### Orexinas y enfermedad de Alzheimer

La alteración del sueño se ha asociado con variaciones del sistema de las orexinas y con un aumento de precursores de DA como son el aumento de A $\beta$  y de Tau fosforilada. En el estudio de Liguori et al.<sup>(15)</sup>, realizado en pacientes con diagnóstico clínico de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y empleando biomarcadores de DA, se evidenció la alteración en el sueño REM, con latencias prolongadas y presencia de fragmentación del sueño nocturno, que a su vez se asoció con un incremento en los niveles de orexinas en LCR, indicando que la alteración de este sistema puede identificarse incluso en estadios preclínicos de la DA. En estadios de DCL se ha encontrado que la queja de sueño y somnolencia diurna, son un factor de riesgo para su progresión a DA.<sup>(37,38)</sup>

Aún no es claro si la DA presintomática conlleva a alteraciones circadianas o si el mal funcionamiento de los ritmos circadianos ejerce influencia en el desarrollo de DA. Los resultados de un modelo murino para DA indican que el oscilador circadiano en el hipocampo podría estar regulado por las orexinas. En ese modelo animal, la actividad de las orexinas regula el reloj del hipocampo y el oscilador circadiano de genes de riesgo de DA como APOE y la beta-secretasa-2, *BACE2* (cuyo producto proteico es necesario para la producción del A $\beta$ ).<sup>(21)</sup>

La privación de sueño se asocia con acumulación

de A $\beta$ , pues este cumple una función importante en la limpieza de toxinas en el cerebro incluyendo A $\beta$ , es así como una noche de insomnio o la alteración en el ciclo del sueño-vigilia, debido a cambios en el sistema de orexinas, se relacionaría con un aumento en los niveles del A $\beta$ <sup>(39)</sup>. Por otro lado, los niveles elevados de A $\beta$  en el hipocampo y la corteza cerebral se han asociado con un incremento de los niveles de orexinas e insomnio en modelos animales<sup>(30)</sup>. En investigaciones recientes también han demostrado asociación entre alteración de niveles/concentraciones de las orexinas y presencia elevada de proteína Tau.<sup>(17)</sup>

Las orexinas, como todos los neurotransmisores, están sujetas a una modulación a largo plazo. Esto sugiere que la edad puede influir en la densidad de receptores de neuronas hipotalámicas a través de los años y que, aproximadamente, de 23 a 25% de estas neuronas disminuye el número de receptores de orexinas en la etapa adulta<sup>(40,41)</sup>. En consecuencia, se observa una mayor pérdida de estos receptores durante el envejecimiento y en pacientes con DA que presentan alteraciones del sueño.<sup>(15,18)</sup>

Se ha reportado que pacientes con SNP, evaluados a través del Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (INP), presentan menor puntaje en la prueba de tamizaje del estado mental o *Mini Mental State Examination* (MMSE), junto con niveles de orexinas y Tau elevados en LCR. Algunos autores encuentran además correlaciones entre puntajes altos en el INP y mayor probabilidad de despertar nocturno. No obstante, los estudios longitudinales futuros deberán confirmar y explicar en un contexto biológico la participación de este sistema en las alteraciones del sueño, como causa o consecuencia de la DA<sup>(16-18)</sup>, y la relación bidireccional entre DA y alteraciones del sueño.<sup>(42,46)</sup>

### **Biomarcadores en la demencia tipo Alzheimer**

Los biomarcadores moleculares más aceptados en DA son el péptido  $\beta$ -amiloide42, la proteína Tau total y la Tau hiperfosforilada (Tau-p). Dichos biomarcadores reflejan la patofisiología de esta enfermedad por lo cual se han propuesto como

criterios diagnósticos, además de ser utilizados en investigación como variables de pronóstico y susceptibilidad de mayor deterioro cognitivo<sup>(47-49)</sup>. La heterogeneidad de la clínica de la DA, especialmente en lo referente a la presencia de SNP, sugiere la necesidad de ampliar el estudio de los biomarcadores y no sólo limitarlos a las determinaciones de los niveles de  $\beta$ -amiloide y Tau<sup>(47)</sup> Actualmente no excluyen el estudio de otras sustancias como las orexinas, que se han asociado con DA y SNP, como posibles biomarcadores planteándolos como blancos terapéuticos.<sup>(48)</sup>

También se han descrito posibles biomarcadores para algunos SNP en DA, sin embargo, se reporta baja especificidad. Por ejemplo, la agitación/agresión como SNP en DA se ha asociado con marcadores neuropatológicos, de neuroimagen, neurotransmisores, genotipo de APOE y marcadores de neuroinflamación, pero ninguno ha sido totalmente específico, probablemente debido a la falta de comprensión de su neurobiología y a las inconsistencias en la evidencia científica.<sup>(50)</sup>

Lo anterior se corrobora con el trabajo de Skogseth et al.<sup>(51)</sup>, quienes encuentran asociación entre presencia de apatía y ovillos neurofibrilares (otro biomarcador de DA) sin aumento en los niveles de  $\beta$ -amiloide o Tau. Recientemente, el estudio multicéntrico sobre la asociación entre biomarcadores y SNP en DA, realizado en más de 1000 pacientes con queja subjetiva de memoria, DCL y DA, analizó el resultado del INP y los niveles de A $\beta$ 42 en LCR y evidenció únicamente relación con el síntoma de apatía<sup>(52)</sup>. Ambos estudios concluyen que la presencia de SNP en DA está influenciada por otros factores como pueden ser biológicos, sociales o psicológicos postulando la necesidad del estudio de nuevos marcadores moleculares para una mejor comprensión de los SNP en DA.

### **Estudios clínicos relacionados con demencia tipo Alzheimer y las orexinas como potenciales biomarcadores.**

Diversos estudios han tratado de establecer

asociación entre la DA y las orexinas, aunque los resultados no son concluyentes en humanos. Una revisión de los artículos científicos en los últimos cinco años, en los cuales participaron adultos mayores cognitivamente sanos y adultos mayores con DA, destaca la constante investigación de este sistema como posible biomarcador y diana terapéutica en la DA, sugiriendo la alteración del sueño como síntoma predominante y marcador

clínico para DA, y estableciendo asociación con marcadores bien definidos para DA como son los niveles incrementados de A $\beta$ 42 y Tau hiperfosforilada (**Tabla 1**).

Los trabajos de investigación sobre las orexinas y DA describen la relación entre el aumento en los niveles de las orexinas en LCR y la presencia de alteraciones del sueño, como: bajo rendimiento

**Tabla 1.** Descripción de estudios de investigación transversales clínicos en los últimos 5 años, sobre las orexinas y enfermedad de Alzheimer.

Referencia	Edad (rango en años)	Tipo de muestra o población	Sustancias evaluadas	Niveles de orexinas
Davies et al. 2015	57-58	Tejido cerebral	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub> , GPR103	Disminución de receptores <i>OXR</i> en hipocampo
Johansson et al. 2015	65-80	Clínica de Memoria	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub> , Sustancia P, neurotensina	NA
Liguori 2016	70-74	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub>	↑
Osorio et al. 2016	69	Multicéntrico. Comunidad	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub> , genotipo <i>APOE</i> $\epsilon$	↑
Höglund et al. 2017	81	Hogares residenciales públicos y privados	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub> , genotipo de <i>APOE</i> - $\epsilon$	NA
Gabelle et al. 2017	70	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub> , Histamina.	↑
Liguori et al. 2017	71-74	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub>	↑
Heywood et al. 2018	72	Centro de enfermedades neurodegenerativas	A $\beta$ <sub>42</sub> , <i>C9orf72</i>	Pro-orexina alterada
Liguori 2018.	69	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>42</sub>	↑
Olsson et al. 2018	20-40	Universitarios	A $\beta$ <sub>42</sub> , metabolitos de monoaminas, biomarcadores derivados de neuronas, astroglias y microglia	No
Liguori et al., 2019	58-66	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>40-42</sub> , genotipo de <i>APOE</i>	↑
Liguori et al., 2020	61-71	Clínica neurológica	Tau, P-Tau, A $\beta$ <sub>40-42</sub> .	↑

↑: Aumento de los niveles de las orexinas. NA: no aplica. \*:polimorfismos rs7412 y rs429358 para genotipas alelo  $\epsilon$ .

en el sueño REM, deterioro en la estructura y en la eficiencia del sueño de los pacientes. Además, dichas alteraciones se asocian con el aumento en los niveles de precursores de DA como son A $\beta$ 42 y Tau, incluso en etapas tempranas como DCL o estadios preclínicos en pacientes con queja cognitiva.<sup>(43,53)</sup>

Los estudios revisados reflejan una mayor alteración en la orexina-A en pacientes con DA en comparación con demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy o con patologías neurológicas como degeneración cortico basal, reportando niveles elevados de orexina-A que correlacionan con presencia de A $\beta$ 42 y Tau<sup>(54-56)</sup>. También se han comparado los niveles de orexina-A en adultos mayores cognitivamente sanos y pacientes con DA, encontrándose correlación positiva entre niveles elevados de A $\beta$ 42, Tau total y Tau fosforilada<sup>(26,30)</sup>. Otros estudios encuentran niveles altos de orexina en DA sin asociación con incremento patológico en A $\beta$ 42 o Tau<sup>(57,58)</sup> pero sí identifican a la alteración del sueño y al aumento en el nivel de orexinas como factores de riesgo en DA.<sup>(43)</sup>

La investigación neuropatológica también ha confirmado la asociación entre las orexinas y biomarcadores de la DA. El estudio de 13 cerebros de pacientes con: DA familiar de inicio temprano (n=7), DA de inicio tardío (n=6) y de 6 controles, evidenció una disminución de los receptores de orexinas en el hipocampo, en el cuerno de amonias (“asta de carnero”) (CA1) y del receptor GPR103 que cumple una función similar a las orexinas en pacientes con DA y se asoció con la acumulación de placas amiloides y la presencia de tau hiperfosforilada. Dicho estudio confirma a nivel anatómico-patológico, la importancia de la alteración de las orexinas y las propone como una diana terapéutica para pacientes con DA<sup>(59)</sup>, y así conocer la dinámica del A $\beta$  para ensayos clínicos futuros.<sup>(18)</sup>

Otra propuesta explicativa de la asociación bidireccional entre las orexinas y los precursores de la DA establece que tanto la alteración del sueño como el aumento en los niveles de las orexinas son factores de riesgo para DA; la presencia de niveles

patológicos de A $\beta$  y Tau, proteínas asociadas con neurodegeneración en DA, afecta el proceso de limpieza de residuos cerebrales (sistema glinfático) y altera el sistema de las orexinas, lo cual conlleva a alteraciones del sueño características en la DA.<sup>(45,60,61)</sup>

## DISCUSIÓN

El presente trabajo se enfocó en la revisión de literatura, en los últimos cinco años, que aborda a las orexinas como posibles biomarcadores en DA y su asociación con SNP, desde una breve exploración teórica y la revisión de estudios clínicos en adultos mayores cognitivamente sanos y pacientes con DA. En primer lugar, se encontró el reporte de una relación indirecta entre biomarcadores de DA, orexinas y SNP<sup>(16,17,54,55,58)</sup>, que ha avanzado en la descripción neurobiológica, pero con persistencia en los hallazgos divergentes. Se encuentra que el SNP más estudiado es la alteración del sueño y la interrupción del ciclo circadiano<sup>(41,45)</sup>, aunque también se ha reportado sintomatología ansiosa, depresiva, respuesta al estrés<sup>(18)</sup> y alteración del apetito y conductas adictivas.<sup>(74)</sup>

En segundo lugar, el planteamiento de las orexinas como posibles biomarcadores en DA, es reciente y el principal hallazgo es su asociación con niveles aumentados de A $\beta$ 42, Tau total y Tau fosforilada. Aunque aún son insuficientes los estudios clínicos para determinar el valor diagnóstico y pronóstico de la medición de las orexinas en pacientes con DA, y su asociación con la presencia de SNP.

Con el fin de analizar el primer hallazgo de la presente revisión, se debe discutir la participación de áreas cerebrales como el hipotálamo y el hipocampo en la presencia de SNP y la alteración de las orexinas en DA. El hipotálamo es crucial en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, en acciones como la regulación de la ingesta de comida, el peso, la composición corporal, actividades metabólicas y regulación del comportamiento.<sup>(28,62)</sup>

Se ha descrito la presencia de A $\beta$  y Tau en el hipotálamo en estudios postmortem de tejido



cerebral de pacientes con DA, además de hipometabolismo de esta área en pacientes con alteración del sueño, planteándolo como responsable de síntomas no cognitivos de la DA, debido a la desconexión con el sistema límbico en estos pacientes<sup>(29)</sup>. Aunque esta propuesta no asocia directamente la presencia de SNP con las orexinas y la DA, se conoce la participación del sistema límbico en patologías neuropsiquiátricas y es un área cerebral implicada en la neurobiología de los SNP en DA<sup>(53)</sup>; además, este sistema es candidato para el tratamiento de SNP.<sup>(63)</sup>

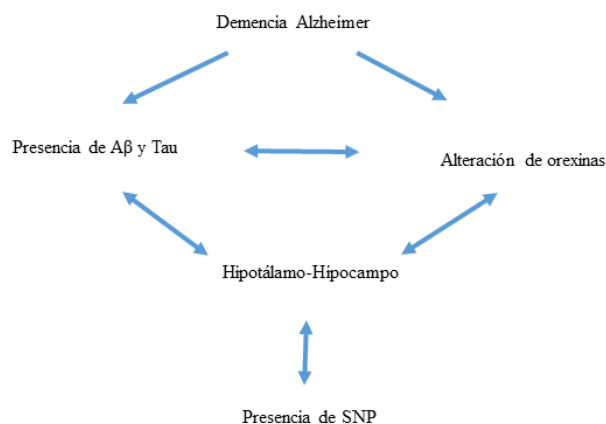
Entre las funciones del hipotálamo y del sistema de orexinas, también se encuentran proyecciones de señales excitatorias a áreas dopaminérgicas del área tegmental ventral, sustancia nigra, amígdala, corteza frontal y prefrontal<sup>(18,64)</sup>. Por esta razón se plantea que estos sistemas se relacionan con la presencia de otros SNP asociados con el estado del ánimo como apatía, depresión, impulsividad, regulación del apetito y alteración conductual. Sin embargo, no explica la presencia de todos los SNP, como psicosis o agitación. Lo anterior puede corresponder con que los SNP en DA son de etiología multifactorial y estos síntomas se asocian con alteración en otros sistemas como el colinérgico, serotoninérgico o glutamatérgico.<sup>(65)</sup>

La actividad de las orexinas también facilita la plasticidad sináptica del hipocampo y mejora la función cognitiva, aunque su funcionamiento no es muy conocido<sup>(62)</sup>. Se propone que el ritmo de actividad del hipocampo puede alterarse con la desregulación de las orexinas, especialmente en pacientes con DA<sup>(66)</sup>. En modelos murinos, el bloqueo de los receptores de orexinas, se ha asociado con comportamientos de ansiedad y fallas en la memoria.<sup>(18)</sup>

Las funciones del hipotálamo y del hipocampo no afectan de manera unidireccional al sistema de las orexinas o a los biomarcadores A $\beta$  y Tau, sino que se propone la existencia de una interacción entre estos sistemas. La DA se asocia con presencia de neurodegeneración y A $\beta$  y Tau elevados, así como una disminución de los receptores de orexinas

OXR, lo que, en consecuencia, altera este sistema. Adicionalmente, se encuentra un hipometabolismo en hipotálamo y daño en hipocampo, característicos de DA. Sin embargo, aún no son claras las vías de acción entre estas áreas cerebrales en términos de cuál de ellas inicia el proceso de neurodegeneración. La presencia de SNP puede deberse a alteración del ritmo del hipocampo e hipometabolismo del hipotálamo debido a la neuropatología de DA, así mismo la alteración en estas áreas cerebrales inicia la cascada de acumulación de A $\beta$  y Tau en el neocórtex, además de la alteración del sistema de orexinas generando la presencia de SNP (**Figura 1**). Incluso podría plantearse un eje hipotálamo hipocampo dada su relación<sup>(29)</sup>, aunque este planteamiento necesita más estudios.

**Figura 1.** Diagrama de interacción entre demencia tipo Alzheimer, nivel de orexinas y presencia de síntomas neuropsiquiátricos. SNP: Síntomas neuropsiquiátricos



## CONCLUSIÓN

La alteración del sistema de orexinas se encuentra presente en adultos mayores cognitivamente sanos y con demencias<sup>(67)</sup>, especialmente DA<sup>(18,43,45,60)</sup>, sugiriendo que es un sistema implicado en el envejecimiento y la neurodegeneración<sup>(17,18,64)</sup>. La asociación entre el sistema de las orexinas y los niveles patológicos de A $\beta$  y Tau hiperfosforilada<sup>(18,29,43)</sup>, indican que este sistema es susceptible a evaluación y monitorización, y, en consecuencia, un candidato plausible como biomarcador en DA.

Al mismo tiempo, las orexinas son de utilidad para la comprensión de mecanismos biológicos de regulación de A $\beta$  y Tau, a través de áreas cerebrales como el hipocampo y el hipotálamo<sup>(17,18,67)</sup> y ofrecen una gran oportunidad para su estudio como dianas terapéuticas para DA, SNP y deterioro cognitivo en DA<sup>(18)</sup>, en otras patologías psiquiátricas<sup>(68-70)</sup> o síntomas ansiosos.<sup>(31)</sup>

Son necesarios más estudios clínicos para comprender los mecanismos que afectan de manera bidireccional a las orexinas, la neuropatología en DA y SNP, ya que la evidencia sugiere que existen

múltiples componentes implicados, incluyendo alteración del sueño, ciclo circadiano, sistema glinfático, orexinas y procesos inflamatorios.<sup>(60)</sup>

El estudio de la relación entre las orexinas y la demencia es reciente, y se orienta principalmente en la alteración del sueño como factor de riesgo asociado al envejecimiento y al desarrollo de patologías neurodegenerativas, entre ellas la DA<sup>(71)</sup>. Esta línea de investigación está cobrando gran interés en las áreas de genética<sup>(72)</sup> neuroimagen y estudios metabólicos<sup>(73)</sup> que reportan alteración de las neuronas orexinérgicas en áreas específicas del cerebro.

#### **RESUMEN:**

*Los biomarcadores más estudiados en la demencia tipo Alzheimer (DA) son los niveles elevados de A $\beta$ 42 y de proteína Tau en líquido cefalorraquídeo. Dada la complejidad de la sintomatología cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos (SNP) de esta patología, algunos estudios recientes proponen sustancias como las orexinas, como blanco terapéutico de DA y SNP. El presente trabajo tiene como objetivo revisar publicaciones científicas recientes que hayan analizado la asociación entre orexinas, SNP y DA en humanos, algunos modelos animales y que hayan evaluado a las orexinas como posibles biomarcadores tanto para investigación como en el área clínica. En esta revisión también se describen los estudios que sugieren a las orexinas como un posible biomarcador en la DA, dada su relación con el A $\beta$ 42 y la proteína Tau, y otros estudios que las asocian con presencia de SNP, especialmente alteración del sueño. Se plantea la hipótesis de que la presencia de SNP en DA se asocia con las orexinas, debido a que este sistema influye en el funcionamiento hipotalámico y de forma indirecta en áreas cerebrales que regulan el comportamiento. Sin embargo, aún falta mayor investigación, principalmente de estudios longitudinales para conocer claramente la influencia de las orexinas en los SNP.*

**Palabras clave:** *Alzheimer, orexinas, síntomas neuropsiquiátricos, alteraciones del sueño, biomarcadores de demencia.*

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59–70.
2. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría.* 2015;5(1):3–14.
3. Agüera-Ortiz LF, López-Álvarez J, Del Nido-Varo L, Soria García-Rosel E, Pérez-Martínez DA IZ. Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración. *Rev Neurol.* 2017;65:327–34.
4. Majer R, Simon V, Csiba L, Kardos L, Frecska E, Hortobagyi T. Behavioural and psychological symptoms in neurocognitive disorders: Specific patterns in dementia subtypes. *Open Med.* 2019;14(1):307–16.



5. Barral AG, Alonso Ma. de. C de H, Viñas AT. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria*. 2018;25:1–44.
6. Nunes PV, Schwarzer MC, Leite REP, Ferretti-Rebustini REDL, Pasqualucci CA, Nitrini R, et al. Neuropsychiatric Inventory in Community-Dwelling Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2019;68(2):669–78.
7. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:1–16.
8. Baharudin AD, Din NC, Subramaniam P, Razali R. The associations between behavioral-psychological symptoms of dementia (BPSD) and coping strategy, burden of care and personality style among low-income caregivers of patients with dementia. *BMC Public Health* [Internet]. 2019;19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6868-0>
9. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: An international Delphi consensus. *Int Psychogeriatrics*. 2018;31(1):83–90.
10. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB, Agosta F, San V-S. Behavioral and psychological symptoms of dementia. 2012 [cited 2020 Mar 4]; Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
11. Vermeiren Y, Le Bastard N, Van Hemelrijck A, Drinkenburg WH, Engelborghs S, De Deyn PP. Behavioral correlates of cerebrospinal fluid amino acid and biogenic amine neurotransmitter alterations in dementia. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2013;9(5):488–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.06.010>
12. Govindpani K, Guzmán BCF, Vinnakota C, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A. Towards a better understanding of GABAergic remodeling in alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
13. Vergallo A, Giampietri L, Pagni C, Giorgi FS, Nicoletti V, Miccoli M, et al. Association Between CSF Beta-Amyloid and Apathy in Early-Stage Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2019;089198871983862. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913958> <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988719838627>
14. de Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PH. Associations of cerebrovascular metabolism genotypes with neuropsychiatric symptoms and age at onset of alzheimer's disease dementia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2017;39(2):95–103.
15. Liguori C, Nuccetelli M, Izzi F, Sancesario G, Romigi A, Martorana A, et al. Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2016;40:120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007>
16. Liguori C, Mercuri NB, Nuccetelli M, Izzi F, Bernardini S, Placidi F. Cerebrospinal Fluid Orexin Levels and Nocturnal Sleep Disruption in Alzheimer's Disease Patients Showing Neuropsychiatric Symptoms. *J Alzheimer's Dis*. 2018;66(3):993–9.
17. Liguori C, Spanetta M, Izzi F, Franchini F, Nuccetelli M, Sancesario GM, et al. Sleep-Wake Cycle in Alzheimer's Disease Is Associated with Tau Pathology and Orexin Dysregulation. *J Alzheimer's Dis*. 2020;74(2):501–8.
18. Um YH, Lim HK. Orexin and alzheimer's disease: A new perspective. *Psychiatry Investig*. 2020;17(7):616–26.
19. Tanaka S. Transcriptional Regulation of the Hypocretin/Orexin Gene. In: *Vitamins & Hormones*. 2012. p. 70–95.
20. Osorio RS, Ducca EL, Wohlleber ME, Tanzi EB, Gumb T, Twumasi A, et al. Orexin-A is Associated with Increases in Cerebrospinal Fluid Phosphorylated-Tau in Cognitively Normal Elderly Subjects. *Sleep*. 2016;39(6):1253–60.
21. Ma Z, Jiang W, Zhang EE. Orexin signaling regulates both the hippocampal clock and the circadian oscillation of Alzheimer's disease-risk genes. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(October):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep36035>
22. Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;190:264–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.007>

- org/10.1016/j.jad.2015.09.069
23. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(1):49–65.
  24. Macedo AC, Balouch S, Tabet N. Is Sleep Disruption a Risk Factor for Alzheimer's Disease? *J Alzheimer's Dis*. 2017;58(4):993–1002.
  25. Califf R. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;14(10):1344–76.
  26. Höglund K, Kern S, Zettergren A, Börjesson-Hansson A, Zetterberg H, Skoog I, et al. Preclinical amyloid pathology biomarker positivity: Effects on tau pathology and neurodegeneration. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):1–7.
  27. López M, de Lecea L, Diéguez C. Editorial: Hypocretins/Orexins [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2020 Sep 5]. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00357/full>
  28. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(MAR):1–10.
  29. Liguori C, Chiaravalloti A, Nuccetelli M, Izzi F, Sancesario G, Cimini A, et al. Hypothalamic dysfunction is related to sleep impairment and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2017;264(11):2215–23.
  30. Berhe D, Gebre A, Teklebrhan B. Orexins role in neurodegenerative diseases: From pathogenesis to treatment. *Pharmacol Biochem Behav [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>
  31. Soya S, Takahashi TM, McHugh TJ, Maejima T, Herlitze S, Abe M, et al. Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus. *Nat Commun [Internet]*. 2017;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-01782-z>
  32. Tsai CF, Wang SJ, Zheng L, Fuh JL. Category verbal fluency predicted changes in behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(4):408–14.
  33. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry*. 2014;71(4397403).
  34. McGregor R, Wu MF, Barber G, Ramanathan L, Siegel JM. Highly specific role of hypocretin (Orexin) neurons: Differential activation as a function of diurnal phase, operant reinforcement versus operant avoidance and light level. *J Neurosci*. 2011;31(43):15455–67.
  35. Couvineau A, Voisin T, Nicole P, Gratio V, Abad C, Tan YV. Orexins as Novel Therapeutic Targets in Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(October).
  36. Chen Q, Lecea L De, Hu Z, Gao D. The Hypocretin / Orexin System : An Increasingly Important Role in Neuropsychiatry. *Med Res Rev*. 2014;(0):1–46.
  37. Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2002 Jan 28;162(2):201–8.
  38. Duncan MJ. Interacting influences of aging and Alzheimer's disease on circadian rhythms. *Eur J Neurosci*. 2019;0–2.
  39. Shokri-kojori E, Wang G, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Won S.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. 2018;
  40. Hunt NJ, Rodriguez ML, Waters KA, Machaalani R. Changes in orexin (hypocretin) neuronal expression with normal aging in the human hypothalamus. *Neurobiol Aging [Internet]*. 2015;36(1):292–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.010>
  41. Boddum K, Hansen MH, Jennum PJ, Kornum BR. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin-a) level fluctuates with season and correlates with day length. *PLoS One*. 2016;11(3):1–13.
  42. Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An update on dual orexin receptor antagonists and their potential role in insomnia therapeutics. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(8):1399–408.
  43. Cerdanaes J, Osorio R, Varga A, Kam K, Schioötha HB, Benedict C. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2017;31:102–111.
  44. Tu M, Huang W, Hsu Y, Lo C, Deng JF, Huang C. Comparison of neuropsychiatric symptoms and diffusion tensor imaging correlates among

- patients with subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2017;17(144):1–13.
45. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2019;54(January):100764. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100764>
  46. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020;45(1):104–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>
  47. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018;284(6):643–63.
  48. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(11):1149–54.
  49. Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CRG, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease NIH Public Access. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–9.
  50. Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Di Scipio M, Ahmed M, Herrmann N. Biomarkers of agitation and aggression in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(10):1344–76.
  51. Skogseth R, Mulugeta E, Ballard C, Rongve A, Nore S, Alves G, et al. Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(6):559–63.
  52. Banning LCP, Ramakers IHGB, Köhler S, Bron EE, Verhey FRJ, de Deyn PP, et al. The Association Between Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms Across the Alzheimer's Disease Spectrum. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(7):735–44.
  53. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2017;3(3):440–9.
  54. Gabelle A, Jaussent I, Hirtz C, Vialaret J, Navucet S, Grasselli C, et al. Cerebrospinal fluid levels of orexin-A and histamine, and sleep profile within the Alzheimer process. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2017;53:59–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.011>
  55. Heywood WE, Hallqvist J, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Fenoglio C, Scarpini E, et al. CSF pro-orexin and amyloid-β38 expression in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2018;72:171–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.019>
  56. Johansson L, Guerra M, Prince M, Hörder H, Falk H, Stubbs B, et al. Associations between Depression, Depressive Symptoms, and Incidence of Dementia in Latin America: A 10/66 Dementia Research Group Study. *J Alzheimer's Dis*. 2019;69(2):433–41.
  57. Johansson P, Almqvist EG, Wallin A, Johansson JO, Andreasson U, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid substance P concentrations are elevated in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2015;609:58–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.006>
  58. Olsson M, Ärlig J, Hedner J, Blennow K, Zetterberg H. Sleep Deprivation and CSF Biomarkers for Alzheimer Disease. *Sleep*. 2018;41(5).
  59. Davies J, Chen J, Pink R, Carter D, Saunders N, Sotiriadis G, et al. Orexin receptors exert a neuroprotective effect in Alzheimer's disease (AD) via heterodimerization with GPR103. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(May):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep12584>
  60. Havekes R, Heckman PRA, Wams EJ, Stasiukonyte N, Meerlo P, Eisel ULM. Alzheimer's disease pathogenesis: The role of disturbed sleep in attenuated brain plasticity and neurodegenerative processes. *Cell Signal* [Internet]. 2019;64(September):109420. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celsig.2019.109420>
  61. Holth JK, Patel TK, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's Disease—Beyond Amyloid. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythm* [Internet]. 2017;2:4–

14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbscr.2016.08.002>
62. Fadel JR, Jolivald CG, Reagan LP. Food for thought: The role of appetitive peptides in age-related cognitive decline. 2013;
63. Herring WJ, Roth T, Krystal AD, Michelson D. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications. *J Sleep Res.* 2019;28(2):1–15.
64. Liguori C. Orexin and Alzheimer's Disease. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2016;33. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2011\\_176](http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176)
65. Cloak N, Khalili Y Al. Behavioral And Psychological Symptoms In Dementia (BPSD) [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/?report=classic>
66. Britz J, Tischkau SA. The interface of aging and the circadian clock. *Curr Opin Endocr Metab Res* [Internet]. 2019;5:29–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.02.004>
67. Shan L, Dauvilliers Y, Siegel JM. Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(7):401–13.
68. Summers CH, Yaeger JDW, Staton CD, Arendt DH, Summers TR, Falls S. Orexin/hypocretin receptor modulation of anxiolytic and antidepressive responses during social stress and decision-making: potential for therapy. *Brain Res.* 2020;15:1–37.
69. Firouzabadi N, Navabzadeh N, Moghimi-Sarani E, Haghnegahdar M. Orexin / Hypocretin Type 2 Receptor ( HCRTR2 ) Gene as a Candidate Gene in Sertraline-Associated Insomnia in Depressed Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1121–1128.
70. Nollet M, Gaillard P, Tanti A, Girault V, Belzung C, Leman S. Neurogenesis-independent antidepressant-like effects on behavior and stress axis response of a dual orexin receptor antagonist in a rodent model of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(10):2210–21.
71. Liberman AR, Kwon S Bin, Vu HT, Filipowicz A, Ay A, Ingram KK. Circadian Clock Model Supports Molecular Link between PER3 and Human Anxiety. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10.
72. Carvalho F, Pedrazzoli M, Gasparin A, dos Santos F, Zortea M, Souza A, et al. PER3 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism modulates the circadian variation of the descending pain modulatory system in healthy subjects. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
73. Valencia A MH, Cassiani M CA, Cardona O JC, Talero JV. El sistema orexinérgico/hipocretinérgico y su rol en los trastornos del sueño. *Salud Uninorte.* 2010;26(2):285–97.
74. Mendoza J. Food intake and addictive-like eating behaviors: time to think about the circadian clock(s). *Neuroscience and Behavioral Reviews.* 2019;106:122-132.

---

#### Correspondencia a:

Dra. Yaneth Rodríguez-Agudelo.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Ciudad de México, México.

Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. Tlalpan C.P 14269.

Tel: 525555287878

e-mail: yaneth\_r@hotmail.com