

<sup>1</sup>Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

<sup>2</sup>Klinika za endokrinologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

<sup>3</sup>Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

# ULOGA OREKSINA/HIPOKRETINA U REGULACIJI CIKLUSA BUDNOST – SPAVANJE

## THE ROLE OF OREXIN/HYPOCRETIN IN REGULATING THE SLEEP – WAKE CYCLE

*Neda Radić<sup>1</sup>, Ivan Zaletel<sup>1</sup>, Milan Lakočević<sup>2</sup>, Milica Labudović-Borović<sup>1</sup>,  
Miloš Bajčetić<sup>1</sup>, Milan Ćirić<sup>3</sup>, Jelena Kostić<sup>1</sup>, Aleksandar Mirčić<sup>1</sup>, Nela Puškaš<sup>1</sup>*

### Sažetak

Neuroni lateralnog hipotalamusa koji sintetišu peptide hipokretine/oreksine iz zajedničkog prekursora preprooreksina/preprohipokretina ključni su stabilizatori ciklusa budnost – spavanje. Regulacija budnosti i spavanja ostvaruje se kroz funkcionalnu interakciju između hipotalamusnih oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih/holinergičkih neurona moždanog stabla i GABAergičkih/galaninskih neurona ventrolateralnog preoptičkog jedra. Oreksini/hipokretini poreklom iz hipotalamusa ekscitiraju monoaminergičke neurone. Suprotno, ekscitirani monoaminergički neuroni recipročno inhibiraju oreksinergičke neurone. GABAergički neuroni, koji sadrže i galanin, šalju inhibitorne signale i u monoaminergičke i u oreksinergičke neurone, dok monoaminergički neuroni šalju inhibitorne signale u GABAergičke neurone aktivne tokom spavanja. Takva organizacija međusobnih uticaja od velike je važnosti za stabilizaciju stanja budnosti.

Istraživanja su pokazala i da je gubitak oreksinergičkih neurona u direktnoj vezi sa pojavom narkolepsije, hipersomnije koja se karakteriše naglim upadima NREM i REM faze spavanja u budnost i čestim prelazima između spavanja i budnosti. Narkolepsiju može da prati i katapleksija koja se ispoljava iznenadnim slabljenjem mišićnog tonusa. Otkriće uzročne veze između gubitka oreksinergičke signalizacije i humane narkolepsije-katapleksije dovela je do novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u lečenju te bolesti.

**Ključne reči:** oreksin/hipokretin, hipotalamus, narkolepsija

### Summary

The neurons of the lateral hypothalamus that synthesize peptides hypocretin/orexin from a common precursor prepro-orexin/prepro-hypocretin are the key stabilizers of sleep-wake cycle. Regulation of sleep-wake cycle is achieved through a functional interaction between orexinergic neurons of the hypothalamus, monoaminergic/cholinergic neurons of the brainstem and GABAergic/galanin neurons of the ventrolateral preoptic nucleus. Orexins/hypocretins originating from the hypothalamus excite monoaminergic neurons. In contrast to this, excited monoaminergic neurons reciprocally inhibit orexinergic neurons. GABAergic neurons, which also include galanin, send inhibitory signals to monoaminergic and orexinergic neurons, while monoaminergic neurons send inhibitory signals to GABAergic neurons who are active during sleep. Such an organization, with mutual influences is of great importance for the stabilization of sleep-wake cycle. Studies have also shown that the loss of orexinergic neurons is directly related to narcolepsy, a form of hypersomnia which is characterized by the sudden intrusion of NREM and REM sleep phase to wakefulness and frequent transitions between state of sleep and wakefulness. Narcolepsy may be accompanied by cataplexy, which is manifested by the sudden weakness of muscle tone. Discovery of the connection between the loss of orexinergic signaling and human narcolepsy-cataplexy has led to new diagnostic and therapeutic options in the treatment of this disease.

**Key words:** orexin/hypocretin, hypothalamus, narcolepsy

## Uvod

U januaru 1998. godine Satklif i saradnici objavili su originalni rad u kome opisuju otkriće do tada nepoznate familije neuropeptida, koje su nazvali hipokretinima. Dva peptida, hipokretin 1 i 2, koja se prepisuju sa zajedničkog gena, dobila su takav naziv zbog jedinstvene ekspresije u hipotalamusu i homologije njihove peptidne sekvence sa peptidnom sekvencom sekretina. Imunohistohemijskom analizom mozga pacova pokazano je da su ti neuropeptidi lokalizovani oko forniksa, u neuronima dorzolateralnog hipotalamusa [1].

Istraživanja na humanom materijalu metodom *in situ* hibridizacije, pokazala su da se hipokretinski neuroni

kod ljudi nalaze u srednjem (tuberalnom) regionu hipotalamusa, oko vlakana forniksa, u lateralnoj i medialnoj hipotalamusnoj arei, odnosno, da su u sastavu ventromedijalnog i dorzolateralnog jedra. Dodatna istraživanja su pokazala da broj neurona u dorzolateralnom hipotalamusu koji sadrže hipokretin iznosi oko 3 000 kod pacova, a oko 50 000 kod ljudi [2].

Nezavisna istraživačka grupa Sakurai i saradnika (1998), istražujući endogene ligande za orfan receptore, otkrila je do tada nepoznate neuropeptide, oreksine. Oreksini su, na osnovu eksperimentalnih rezultata te istraživačke grupe, prvobitno prepoznati kao regulatori ponašanja

vezanog za ishranu, sa jedne strane zbog svoje isključive proizvodnje u lateralnoj hipotalamusnoj regiji (LHR) poznatoj kao centar za glad, a sa druge strane zbog svoje farmakološke aktivnosti. Naime, ustanovljeno je da se aplikacijom oreksina u treću moždanu komoru kod eksperimentalnih životinja stimuliše apetit, a konačni rezultat je povećanje telesne mase (otuda i naziv oreksin, od grčke reči orexis – apetit, ješnost) [3]. Komparacijom dobijenih rezultata dve pomenute istraživačke grupe, vrlo brzo je postalo jasno da su hipokretini i oreksini zapravo isti peptidi. Danas se termini oreksin i hipokretin koriste kao sinonimi.

## Oreksini i oreksinski receptori

Polipeptid preprooreksin je indentifikovan kao biohemijski prekursor neuropeptida oreksina A i oreksina B. Kod ljudi gen za ovaj prepro-peptid se nalazi na dugom kraku hromozoma broj 17 u regionu 21 (17q21) i čine ga 1432 bazna para [4]. Od prekursorskog polipeptida, posttranslacionom proteolitičkom obradom, dobijaju se peptidi oreksin A (hipokretin 1) i oreksin B (hipokretin 2). Neuropeptid oreksin A se sastoji od 33 amino kiseline, a oreksin B od 28 aminokiselina, pri čemu je C terminalna polovina oreksina B vrlo slična onoj kod oreksina A (73% preklapanja, tj. 11 od 15 aminokiselina), dok je N terminalna polovina sekvence varijabilnija. Struktura oreksina A je identična među sisarima, dok se primarna struktura humanog oreksina B razlikuje za jednu do dve amino kiseline kada se poredi sa drugim vrstama sisara [4]. Nekoliko studija je pokazalo i da struktura ovih neuropeptida pokazuje visok stepen homologije sa drugim vrstama, kao što su pilići, žabe ili ribe. Očuvana struktura tokom evolucije ukazuje na važne fiziološke uloge koje ovi neuropeptidi imaju u organizmu.

Kod sisara, biološka aktivnost oreksina se ostvaruje putem dva receptora

vezana za G protein, koji se nazivaju oreksin 1 ( $OX_1R$ ) i oreksin 2 ( $OX_2R$ ) receptor.  $OX_1R$  ima veći afinitet za vezivanje oreksina A, nego za vezivanje oreksina B, dok  $OX_2R$  vezuje oreksin A i B sa sličnim afinitetom.  $OX_1R$  može da bude isključivo spojen sa  $G_{q/11}$  podklasom heterotrimerskog G proteina, dok  $OX_2R$  može da bude spojen sa podklasama  $G_{q/11}$  i  $G_{i/o}$  [5].

Oreksinergički neuroni, uprkos vrlo maloj topografskoj lokalizaciji, difuzno inervišu ceo mozak, uspostavljajući naročito brojne sinaptičke kontakte sa korom prednjeg mozga, limbičkim sistemom i moždanim stablom, ali ne inervišu mali mozak. Posebno guste projekcije su nađene u hipotalamusu, i to u arkuatnom jedru (NA) i tuberomamilarnom jedru (TMN) [2].

U kranijalnom delu moždanog stabla najveća gustina oreksinergičkih vlakana i aksonske arborizacije nalazi se u locus coeruleusu (LC), gde je pokazana i masivna sinaptička inervacija noradrenergičkih neurona. Elektronsko mikroskopska analiza je pokazala da se radi o asimetričnim (ekscitatornim) sinapsama, pri čemu se broj sinapsi koje ostvaruje jedan

kateholaminergički neuron kreće od 10 do 17 [6].

Posmatrajući kaudalnije lokalizovane formacije moždanog stabla, zapaženo je da čak 20% vlakana završava u dorzalnom vagalnom kompleksu, gde su pokazane ekscitatorne sinapse, takođe sa noradrenergičkim neuronima, ali ne tako brojne kao u locus coeruleusu [7]. Inače, sve adrenergičke i noradrenergičke grupe neurona u moždanom stablu inervisane su oreksinergičkim vlaknima, kao i serotonin-ske neuronske grupe u nuclei raphe.

U skladu sa široko rasprostranjenim projekcijama oreksinergičkih neurona, i receptori za oreksine ( $OX_1R$  i  $OX_2R$ ) pokazuju značajnu rasprostranjenost u CNS-u, uz delimično preklapanje distribucije. Naime, jedra kao što je LC uglavnom poseduju  $OX_1R$ , dok druga, uključujući tuberomamilarno jedro, nucleus accumbens i septalna jedra uglavnom poseduju  $OX_2R$ . Obe vrste receptora su uočene u nuclei raphes, kao i u laterodorzalnom tegmentalnom jedru (LDT) i pedikulopontnom tegmentalnom jedru (PPT) koja sadrže acetilholin [5].

## Uloga oreksina i oreksinergičkih neurona u regulaciji ciklusa spavanja – budnost

Budnost se održava uz pomoć više neurotransmitera i neuronskih puteva. U sistem za održavanje budnosti uključeni su monoaminergički i holinergički neuroni moždanog stabla. Monoaminergički neuroni, uključujući noradrenergičke neurone LC, serotoninergičke iz raphe jedara i histaminergičke neurone iz tuberomamilarnog jedra, projektuju se difuzno u veliki mozak i međumozak. Drugu važnu grupu neurona koji indukuju budnost čine holinergički neuroni u moždanom stablu, koji se projektuju u talamus – područje od ključne važnosti u regulaciji kortikalne aktivnosti. Monoaminergički neuroni su izrazito aktivni tokom budnog stanja, dok svoju aktivnost značajno smanjuju u toku NREM faze spavanja i skoro potpuno prekidaju u toku REM faze. Podgrupa PPT i LDT holinergičkih neurona je aktivna tokom oba stanja, i budnosti i REM spavanja, i upravo ta grupa neurona reguliše aktivnost talamo-kortikalnih projekcija, koje su vrlo značajne za definisanje karakteristika EEG talasa u budnom stanju i tokom spavanja. Druge grupe neurona su aktivne isključivo tokom REM faze i smatra se da podstiču REM spavanje i REM atoniju [5]. Nasuprot njima, GABA/galanin neuroni u ventrolateralnom preoptičkom jedru (VLPO) hipotalamusa su aktivni tokom spavanja, a posebno tokom NREM faze i smatra se da iniciraju i održavaju NREM fazu [8]. VLPO neuroni i monoaminergički neuroni recipročno inhibiraju jedni druge. Ova recipročna inhibicija između centra budnosti i spavanja odgovorna je za održavanje ciklusa budnosti i spavanja [5].

Intracerebroventrikularna (ICV) administracija oreksina A kod glodara dovodi do smanjenja REM i NREM faze spavanja i produžava budnost [9]. Identični rezultati dobijeni su i aplikacijom oreksina direktno u LC, tuberomamilarno jedro, laterodorzalno tegmentalno jedro ili lateralnu preoptičku areu. Elektrofiziološke studije su pokazale da oreksini povećavaju aktivnost monoaminergičkih neurona u LC, nuclei raphe i tuberomamilarnom jedru kao i holinergičkih neurona u bazalnom telencefalonu i laterodorzalnom tegmentalnom jedru,

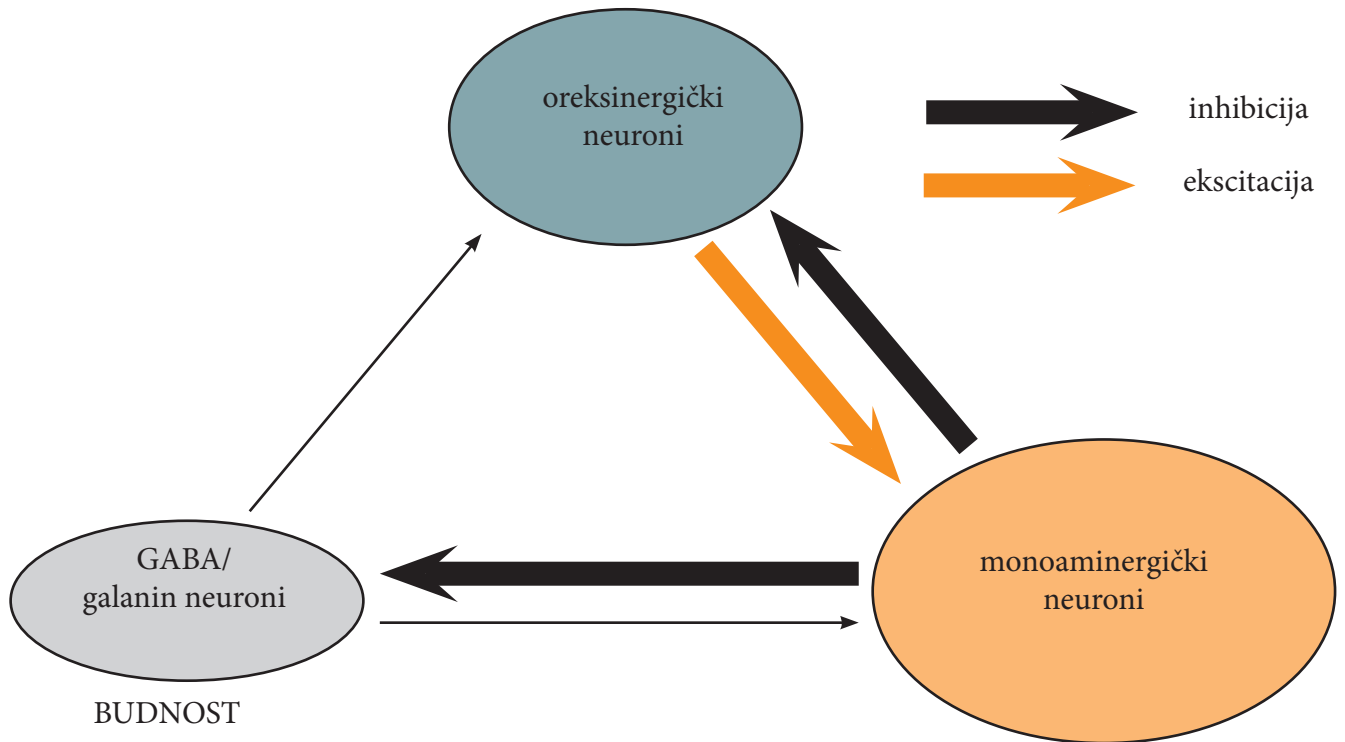
ali da nemaju nikakav uticaj na GABA neurone u VLPO [6, 10]. Radovi u kojima su korišćene mačke kao eksperimentalne životinje pokazali su da oreksin A inhibira holinergičke neurone u PPT putem aktivacije GABA interneurona i GABA neurona substantie nigre, pars reticulata [11]. Ti rezultati pokazuju da oreksinergički neuroni utiču na aktivnost PPT/LDT holinergičkih neurona, kako direktno, tako i indirektno, i preko njih regulišu ciklus budnosti i spavanja.

Istraživanja na transgenim miševima pokazala su da oreksinergički neuroni moraju biti „isključeni“ tj. neaktivni da bi se održala NREM faza spavanja i mišićna atonija koja se razvija u REM fazi [5]. Ovu ideju podržavaju i rezultati studije rađene na pacovima, koja je pokazala da oreksinergički neuroni tokom noći (period kada su oni aktivni) imaju povećanu ekspresiju Fos proteina, dok tokom dana nivo ekspresije ovog proteina pada [12]. U skladu sa tim su i rezultati koji pokazuju da je nivo oreksina u cerebrospinalnoj tečnosti viši tokom noći, kada dostiže i maksimum, dok opada tokom dana (faza odmora) [13]. Oreksinergički neuroni su najaktivniji tokom aktivne budnosti, smanjene aktivnosti u toku „mirne“ budnosti, veoma „tihan“ tokom NREM faze spavanja i skoro potpuno neaktivni tokom REM faze, ali sa povremenim pražnjenjem. Ovakav mehanizam regulacije moguće je održati zahvaljujući signalima koje oreksinergički neuroni primaju iz jedara uključenih u regulaciju spavanja i budnosti. GABA neuroni u preoptičkoj oblasti, uključujući i VLPO, gusto inervišu oreksinergičke neurone koji su snažno inhibirani i GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub> receptorskim agonistima. Takođe, holinergički neuroni iz bazalnog telencefalona inervišu oreksinergičke neurone. Karbahol, holinergički agonist, aktivira podgrupu oreksinergičkih neurona [14]. Dakle, oreksinergički neuroni su inhibirani od strane neurona odgovornih za spavanje, a aktivirani od strane neurona iz regiona bazalnog telencefalona koji su odgovorni za stanje budnosti. Ta regulacija oreksinergičkih neurona je u skladu sa njihovom funkcijom u stabilizaciji budnosti.

Pored toga, serotoninergički i noradrenergički neuroni iz moždanog stabla deluju inhibitory na oreksinergičke neurone, dovodeći do hiperpolarizacije tih neurona, posredstvom receptora 5-HT<sub>1A</sub> i  $\alpha$ -2 adrenergičkih receptora na membrani [5]. Taj mehanizam negativne povratne sprege je od značaja za preciznu regulaciju oreksinergičkih neurona u cilju stabilizacije budnosti i spavanja.

Lokalni interneuroni takođe, mogu imati bitnu ulogu u regulaciji oreksinergičkih neurona. Utvrđeno je da na izolovanim uzorcima, oreksini A i B imaju ulogu u depolarizaciji oreksinergičkih neurona [15]. Čini se da bi taj efekat mogao biti izazvan oreksinom posredovanom ekscitacijom lokalnih glutaminergičkih neurona koji regulišu aktivnost oreksinergičkih neurona, bar delimično preko presinaptičke facilitacije oslobađanja glutamata [5]. Sa druge strane, i GABA<sub>A</sub> uticaj lokalnih interneurona ima važnu ulogu u regulaciji aktivnosti oreksinergičkih neurona. Genski uzrokovan selektivni gubitak GABA<sub>B</sub> receptora rezultuje poremećajima spavanja i budnosti [16].

Oreksinergički neuroni su ključni stabilizatori ciklusa spavanja i budnosti. Regulacija spavanja i budnosti ostvaruje se kroz funkcionalnu interakciju između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih/holinergičkih neurona i GABA<sub>A</sub> neurona iz VLPO, aktivatora sna. Oreksini poreklom iz hipotalamusa ekscitiraju monoaminergičke neurone. Suprotno, ekscitirani monoaminergički neuroni recipročno inhibiraju oreksinergičke neurone. GABA<sub>A</sub> neuroni, koji sadrže i galanin, šalju inhibitorne signale i u monoaminergičke i u oreksinergičke neurone, dok monoaminergički neuroni šalju inhibitorne signale u GABA<sub>A</sub> neurone aktivne tokom spavanja. Ta trouglasta organizacija međusobnih uticaja je od velike važnosti za stabilizaciju stanja budnosti (Slika 1).

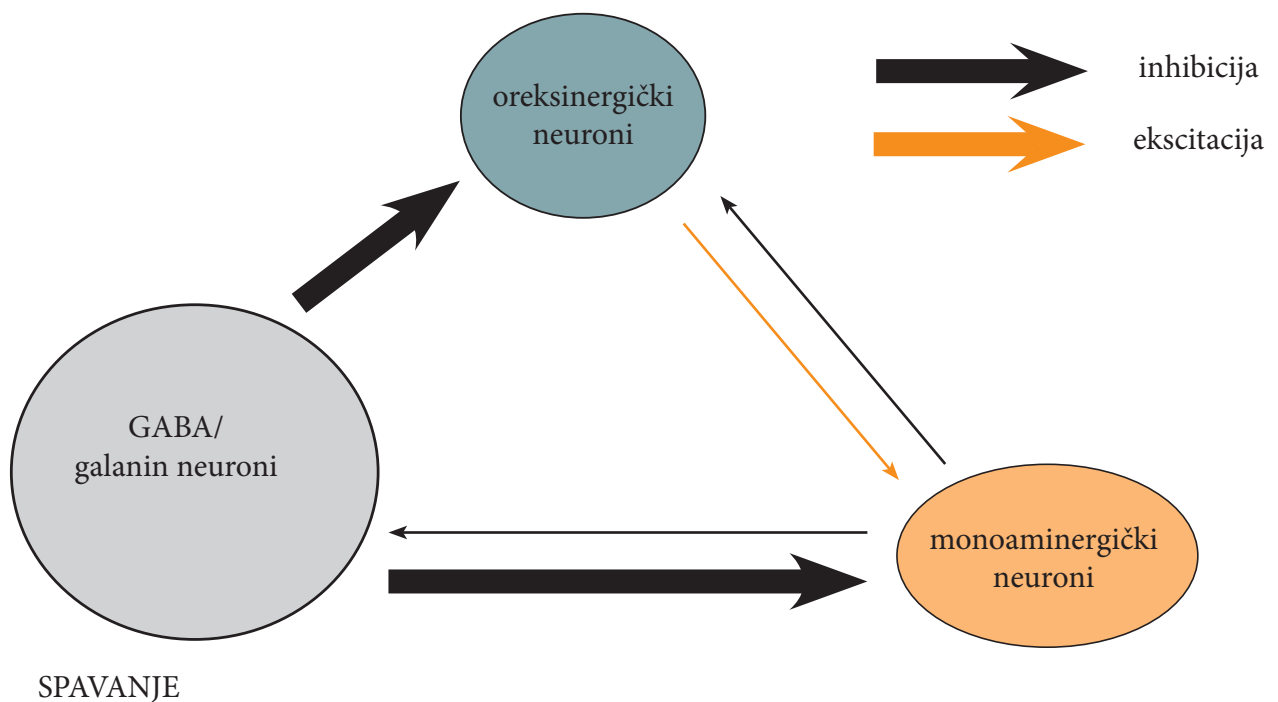


**Slika 1.** Prikaz mehanizma održavanja stanja budnosti. Međusobna interakcija između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih neurona i GABA/galaninskih neurona omogućava održavanje stanja budnosti. Veličina krugova predstavlja relativnu aktivnost svakog regiona, debljina strelice predstavlja relativnu snagu ekscitatornih/inhibitornih signala. Modifikovano prema Sakurai i sar, Ann N Y Acad Sci, 2010.

Oreksinergički neuroni mogu da stabilizuju budnost jačanjem aktivnosti monoaminergičkih neurona tokom te faze. Istovremeno, mehanizmom negativne povratne sprege serotonergički i noradrenergički neuroni ša-

lju signale u oreksinergičke neurone i time održavaju aktivnost oreksinergičkih i monoaminergičkih neurona u odgovarajućim opsezima. Tokom spavanja, oreksinergički neuroni su neaktivni zajedno sa monoaminer-

gičkim neuronima, što je posledica uticaja jakih inhibitornih signala od strane GABA/galanin neurona iz VLPO (Slika 2) [5].



**Slika 2.** Prikaz mehanizma održavanja spavanja. Međusobna interakcija između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih neurona i GABA/galanin neurona omogućava održavanje spavanja. Tokom spavanja, oreksinergički neuroni su neaktivni zajedno sa monoaminergičkim neuronima, što je posledica uticaja jakih inhibitornih signala od strane GABA/galanin neurona. Veličina krugova predstavlja relativnu aktivnost svakog regiona, debljina strelice predstavlja relativnu snagu ekscitatornih/inhibitornih signalima. Modifikovano prema Sakurai i sar, Ann N Y Acad Sci, 2010.

## Narkolepsija

U kliničkoj slici narkolepsije kod ljudi osnovni onesposobljavajući simptom je preterana dnevna pospanost sa epizodama spavanja i sanjanja koje traju 10-15 minuta. Epizode spavanja javljaju se u situacijama u kojim bi i zdrava osoba mogla da postane pospana, kao što su monotonija ili postpardijska i može ih prekinuti bilo kakva draž. Ali, kod obolelih od narkolepsije, epizode spavanja mogu da nastanu i usred razgovora, šetnje, seksualnog odnosa, igranja na zabavi, vožnje automobila kao i u raznim drugim neuobičajenim okolnostima. Iznenadni napadi sna u neprikladnim situacijama predstavlja osnovnu karakteristiku tog oboljenja [5, 17]. Primećeno je da pojedini pacijenti u toku naleta spavanja mogu da nastave dotadašnju aktivnost na polu-automatski način i to bez svesnog uvida i sećanja. Narkolepsiju često prati i katapleksija koja se karakteriše iznenadnim smanjenjem mišićnog tonusa (mišićna atonija koja se može manifestovati padom vilice, otežanim govorom do kompletnog gubitka bilateralnog tonusa posturalnih mišića). Okidač za pojavu katapleksije jesu snažni emocionalni stimuli

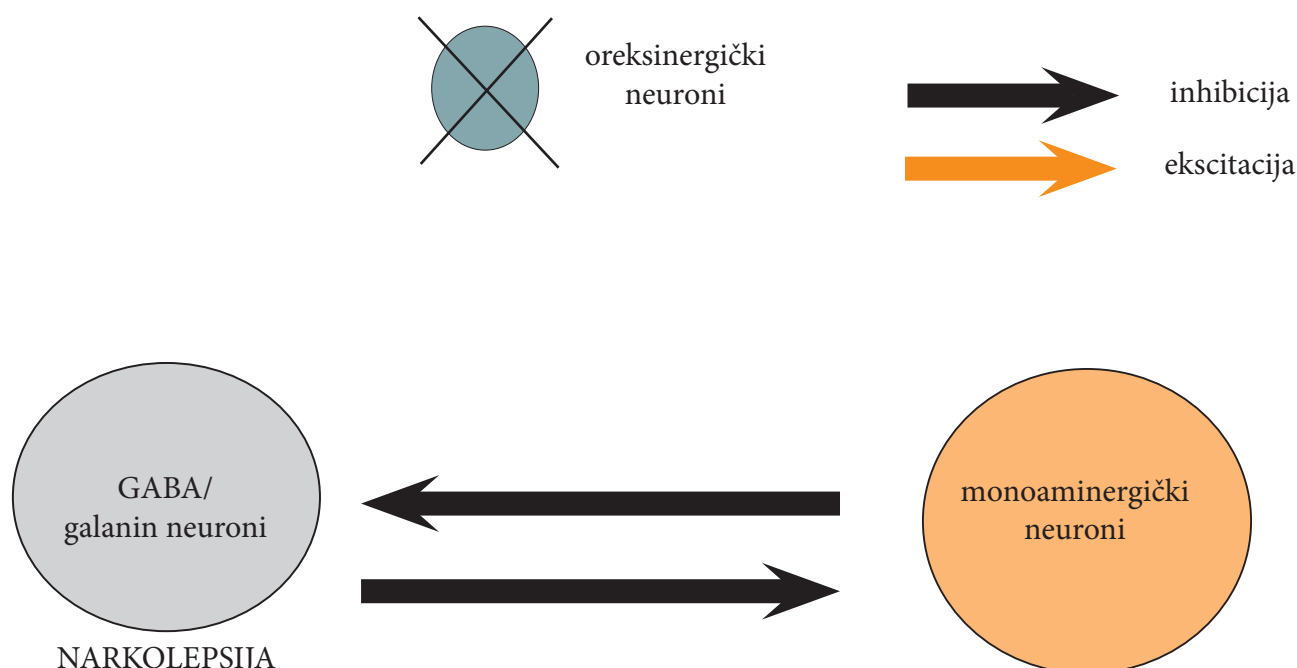
poput smejanja, uzbuđenja ili jak osećaj zadovoljstva.

Simptomi i znaci narkolepsije koja je praćena katapleksijom, obuhvataju dva različita patološka fenomena. Jedan je nemogućnost da se održi konsolidovan budni period i karakteriše se naglim prelaskom iz budnosti u NREM fazu. Taj fenomen se manifestuje kao preterana dnevna pospanost ili napadi spavanja. Drugi ključan fenomen je patološki upad REM faze u budnost, tokom kojih pacijent doživi halucinacije i paralizu spavanja [5].

U narkolepsiji, neuroni koji su pod uticajem hipokretina/oreksina usled nedostatka tih neuropeptida, mogu da pretrpe izmene u sinaptičkoj organizaciji koje omogućavaju aktivnost monoaminergičkim neuronima i bez stimulacije oreksinima. I najmanja smetnja u aktivnosti jedne od te dve grupe neurona lako može izazvati prelazak iz budnog stanja u spavanje, odnosno rezultuje čestim tranzicijama iz jednog stanja u drugo, što je osnovni poremećaj uočen kod narkolepsije.

Narkolepsija je opisana kod nekoliko životinjskih vrsta. Istraživanja su najčešće rađena na psima, a u poslednje vreme i na miševima. Uz pomoć prirodnog modela pseće narkolepsije naučnici su otkrili tačkaste mutacije u genu za hipokretinski/oreksinski receptor 2. To otkriće podržalo je hipotezu o ulozi oreksinergičkog neurotransmiterskog sistema u nastanku narkolepsije [18]. Skoro istovremeno druga grupa naučnika uspela je da stvori i model narkolepsije na homozigotnom preprohipokretin *knockout* mišu [19]. Oba otkrića na životinjama dala su podstrek za dalja istraživanja na ljudima.

Kod osoba sa narkolepsijom rađena su biohemijska ispitivanja cerebrospinalne tečnosti (CSF). U studiji koju su prvi objavili Nishino i saradnici, prikazano je da je koncentracija oreksina A u CSF kod ljudi koje pate od narkolepsije sa katapleksijom znatno niža od fizioloških vrednosti [20]. Kod pojedinih pacijenata koncentracija tog peptida u CSF je bila nemerljiva (donja granica za detekciju je 40 pg/ml). Sa druge strane, prosečan nivo oreksina A kod kontrolne grupe zdravih ispitanika bio je 280 pg/ml. Upara-



**Slika 3.** Prikaz recipročne inhibicije između VLPO neurona i monoaminergičkih neurona kod narkolepsije. Veličina krugova predstavlja relativnu aktivnost svakog regiona, debljina strelice predstavlja relativnu snagu ekscitatornih/inhibitornih signalima. Modifikovano prema Sakurai i sar, *Ann N Y Acad Sci*, 2010.

vo ta studija obezbedila je prvu jasnu vezu izmađu disfunkcije oreksinergičkog neurotransmiterskog sistema i narkolepsije kod ljudi. Takođe, istraživanja narkolepsije kod ljudi koja su rađena na postmortalnim uzorcima tkiva pokazala su nemerljive vrednosti oreksina u korteksu i ponsu kao i redukovan broj orksinergičkih neurona u hipotalamusu za 80-100% [5].

Za razliku od toga, kod bolesnika sa narkolepsijom bez katapleksije i bolesnika sa idiopatskom hipersomnijom vrednosti oreksina A u CST odgovaraju referentnim vrednostima. Do takvih rezultata prvi su došli Kanbayashi i saradnici, a upravo ti rezultati potvrđeni su ispitivanjima na većem broju obolelih osoba i to samo nekoliko meseci od početka klinič-

kog ispoljavanja narkolepsije [21]. Ispitivanja su uključila i dečiji uzrast obolelih od narkolepsije bez katapleksije. Tako je dokazano da su niske koncentracije oreksina A specifične za narkolepsiju sa katapleksijom i da se taj deficit može ustanoviti već u ranoj fazi sindroma. Nalaz niskog nivoa oreksina A u CST kod pacijenata sa narkolepsijom-katapleksijom, dovela je do razvoja novog diferencijalno dijagnostičkog testa za ovu bolest.

Otkriće uzročne veze između gubitka oreksinergičke signalizacije i narkolepsije kod ljudi dovelo je do novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u lečenju ove bolesti. Trenutno se prekomerna pospanost kod narkolepsije leči psihostimulansima, dok se katapleksija leči trici-

kličnim antidepresivima [5]. Takođe,  $\gamma$ -hidroksibutirat se koristi u lečenju simptoma narkolepsije i katapleksije [22]. Lečenje tim jedinjenjem je problematično upravo zbog njegove ograničene efikasnosti, neželjenih dejstava poput nesаницe ili pogoršanja simptoma kao i zbog potencijalne zloupotrebe tog sredstva [5].

Zaključno, narkolepsija je neurološki poremećaj koji se karakteriše nemoćnošću da se održi stanje budnosti, patološkim upadima NREM i REM faze u budnost i čestim prelazima između spavanja i budnosti. Imajući u vidu deficit oreksina koji prati narkolepsiju, takva simptomatologija sugeriše na značajne fiziološke uloge oreksina u održavanju i stabilizaciji spavanja i budnosti [5].

## Zaključak

Najznačajnija uloga oreksinergičkih neurona je stabilizacija ciklusa spavanja i budnosti koja se održava uz pomoć funkcionalne interakcije između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih/holinergičkih neurona i GABA/galanin neurona. Kod obolelih od narkolepsije usled nedostatka oreksinergičke signalizacije uspostavlja se kružni neuronski put između

GABA/galanin neurona aktivnih u spavanju i monoaminergičkih neurona aktivnih u budnom stanju. Te dve komponente inhibiraju jedna drugu, pri čemu se stvara inhibitorski kružni neuronski put koji može da izazove nagle prelaze iz stanja budnosti u spavanje, što predstavlja osnovnu manifestaciju u kliničkoj slici narkolepsije.

## Napomena

*Nosilac rada dr Nela Puškaš, Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

Rad je finansiran sa projekta br. 175061 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

## Literatura

- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 322-7.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
- Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M, et al. Structure and function of human prepro-orexin gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 17771-6.
- Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200: 149-61.
- Horvath TL, Peyron C, Diano S, Ivanov A, Aston-Jones G, Kilduff TS, et al. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J Comp Neurol* 1999; 415: 145-59.
- Puškaš N, Papp RS, Gallatz K, Palkovits M. Interactions between orexin-immunoreactive fibers and adrenaline or noradrenaline-expressing neurons of the lower brainstem in rats and mice. *Peptides* 2010; 31: 1589-97.
- Saito YC, Tsujino N, Hasegawa E, Akashi K, Abe M, Mieda M, Sakimura K, Sakurai T. GABAergic neurons in the preoptic area send direct inhibitory projections to orexin neurons. *Front Neural Circuit* 2013; 7: 1-13.
- Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes B, Jones BE, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10911-6.
- Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience* 2001; 108: 177-81.
- Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Kayama Y, et al. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol* 2005; 568: 1003-20.
- Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 2001; 21: 1656-62.
- Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H, et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1075-81.
- Ohno K, Hondo M, Sakurai T. Cholinergic regulation of orexin/hypocretin neurons through M(3) muscarinic receptor in mice. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 485-91.
- Li Y, Gao XB, Sakurai T, van den Pol AN. Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron* 2002; 36: 1169-81.
- Matsuki T, Nomiya M, Takahira H, Hirashima N, Kunita S, Takahashi S, et al. Selective loss of GABA(B) receptors in orexin-producing neurons results in disrupted sleep/wakefulness architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 4459-64.
- Lakocevic M, Rajsic N. Hypocretin neurotransmitter system and narcolepsy. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 393-396.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevssimalova S, Lammers G, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 381-88.
- Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 2002; 11: 91-93.
- Zeitler JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 368-74.