

Capítulo 5

Genética del Sueño y de los Trastornos del Sueño.

Prof. Dr. Javier Contreras Rojas

Universidad de Costa Rica
Departamento de Biología Molecular



dr.javiercontreras@gmail.com

Introducción

El sueño es una conducta compleja y una necesidad biológica que permite restablecer las funciones físicas y psicológicas esenciales para un pleno rendimiento del organismo. A pesar de los recientes avances en neurociencias, la función y los mecanismos moleculares involucrados en el proceso del sueño y sus trastornos siguen siendo poco comprendidos. Se trata de uno de los motivos de consulta observados más frecuentemente en atención primaria, lo cual lo convierte en un problema de salud pública. Cada vez son más numerosos los estudios genéticos realizados en familias empleando novedosas técnicas de genética molecular. La evidencia científica sugiere que las distintas fases del sueño, la variabilidad de rasgos fenotípicos observada entre individuos así como los trastornos específicos del sueño se encuentran regulados en múltiples niveles a través de factores genéticos y ambientales (Maret *et al*, 2005; Ambrosius *et al*, 2008; Sehgal & Mignot, 2011).

Al igual que sucede con la mayoría rasgos y trastornos de conducta, la compleja interacción entre el componente genético y el ambiente constituye un desafío tanto en la práctica clínica como en el estudio de las bases biológicas del sueño.

Hasta hace unas décadas, la mayoría de investigaciones se limitaban a algunas especies de mamíferos y aves. En ese entonces los mecanismos biológicos relacionados con el sueño se describían primordialmente a través de la actividad cerebral. Esto permitió el uso frecuente del electroencefalograma (EEG) el cual permitía obtener una caracterización fenotípica de la actividad eléctrica cerebral y sus alteraciones. No obstante, la medición de la actividad cerebral a través del EEG era difícil de obtener en otros organismos como peces, reptiles, anfibios e invertebrados.

Conjuntamente con el avance científico-tecnológico se introducen nuevos modelos fenotípicos relacionados con el mecanismo de sueño en otros organismos (por ejemplo estado cerebral tipo sueño).

La definición del estado cerebral tipo sueño se basó en los siguientes criterios:

- 1) Existencia de un estado de actividad cerebral reversible caracterizado por la ausencia de movimientos voluntarios;
- 2) Está controlado por el ciclo circadiano;
- 3) Existe evidente aumento del umbral de activación en respuesta a estímulos sensoriales;
- 4) Tiene un control homeostático que asegura el funcionamiento adecuado del organismo en general (Andretic *et al*, 2008).

Más recientemente se populariza el uso de técnicas de genética molecular que permite crear modelos animales con el fin de estudiar los mecanismos genéticos involucrados en la biología del sueño (Yokogawa *et al*, 2007; Andretic *et al*, 2008; Allada & Siegel, 2008; Raizen *et al*, 2008). Esto facilitó la transición de estudios restringidos a mediciones de actividad cerebral, al monitoreo directo de diversos fenotipos (tanto en actividad como en reposo) a través de genotipos específicos. Además del EEG existen otras mediciones biológicas, siendo las más frecuentemente estudiadas el registro de movimientos oculares y de la actividad eléctrica muscular. Los resultados obtenidos han permitido corroborar patrones de conducta específicos con la función de moléculas reguladoras del sueño identificadas en distintas especies. Las investigaciones genéticas en seres humanos se han basado principalmente en estudios de ligamiento y de asociación. A través de los estudios de ligamiento se ha buscado regiones genómicas (loci) las cuales tienen el potencial de albergar posibles genes implicados en los rasgos o trastornos del sueño. Los estudios de asociación permiten identificar variantes específicas (alelos) de genes que posiblemente participen en

los mecanismos genéticos subyacentes del sueño y sus trastornos. Con el advenimiento de las nuevas técnicas de secuenciación genética y la disminución de costos metodológicos, actualmente se pueden realizar estudios a gran escala.

Factores genéticos del ritmo circadiano

Tanto el comportamiento como los procesos fisiológicos y bioquímicos de los organismos muestran una actividad rítmica durante las 24 horas del día. Si bien es cierto este comportamiento rítmico constituye un reflejo y respuesta a cambios ambientales (por ejemplo luz o temperatura, entre otros), en ausencia de estímulos externos estos ritmos son capaces de continuar oscilando con una periodicidad cercana a 24 horas producto de un mecanismo endógeno de ritmicidad biológica. Los principales centros nerviosos con capacidad rítmica capaces de transmitir dicha información al resto del organismo son conocidos como relojes circadianos. En el cerebro, en la región ventral del hipotálamo anterior, se encuentran un par de núcleos llamados "núcleos supraquiasmáticos", situados por encima del quiasma óptico y que son el reloj circadiano principal en los mamíferos (Silver & Schwartz, 2005). El grupo de genes llamados CLOCK son los responsables del mecanismo de activación e inhibición de las neuronas del núcleo supraquiasmático. Dichos genes codifican la síntesis de proteínas citosólicas TIM (*timeless*) y PER (*period*) que se acumulan en forma progresiva en el citoplasma. Cuando estas proteínas alcanzan cierta concentración, cambian sus propiedades y son capaces de migrar al núcleo celular. Este proceso tarda alrededor de 12 horas. Una vez en el núcleo, estas proteínas se unen a sitios específicos del ARN, actuando como inhibidores de la transcripción de los mismos genes CLOCK, lo que reduce gradualmente la concentración de TIM y PER en el citoplasma. Finalmente pierden su afinidad por el segmento de ARN, lo que permite reiniciar el ciclo. Este complejo mecanismo molecular se encuentra regulado por factores de transcripción y procesos epigenéticos (Ko & Takahashi, 2006).

La evidencia del papel que juega el ritmo circadiano en la regulación del sueño ha permitido crear modelos mutantes con fenotipos específicos de sueño y comprender mejor la regulación homeostática de éste. Uno de los mecanismos circadianos más estudiado en eucariotas está conformado por una proteína cuya transcripción se autoregula en forma cíclica (Zheng & Sehgal, 2008).

El proceso genético y molecular mediante el cual se regula el sueño a través de dicha proteína puede variar entre organismos. A pesar de la evidencia actual aún no es claro si el efecto de algunos de los genes identificados es el resultado de dicho reloj circadiano o representa funciones independientes del ciclo. Franken y Dijk (2009) sugieren que los genes circadianos de los mamíferos no ejercen una función central (núcleo supraquiasmático) sino más bien en otras partes del cerebro (Franken & Dijk, 2009). Los estudios de expresión génica diferencial en distintas regiones del cerebro constituyen una útil herramienta para dilucidar esta interrogante.

Uno de los principales obstáculos al investigar la genética del ritmo circadiano, el sueño y los trastornos relacionados está constituido por la definición del fenotipo. La duración del período de sueño total durante la noche es considerado un fenotipo ambiguo. Esto explica en parte el poco éxito alcanzado mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) así como la dificultad para replicar los hallazgos encontrados. En un tamizaje genómico realizado en familias con duración de sueño reducido se encontró una mutación en el dominio de hélice de la proteína DEC2 (represor transcripcional que reprime la actividad circadiana CLOCK/BMAL1) (He *et al*, 2009). El estudio de esta mutación en ratones transgénicos ha mostrado un aumento en el período de alerta (He *et al*, 2009) así como un efecto dominante en moscas transgénicas donde además DEC2 interactúa con otros genes de la actividad circadiana (Bode *et al*, 2011). Este resultado resalta el rol que juegan las proteínas del ciclo circadiano en la regulación del sueño. Xu *et al*, (2005) encontró que el síndrome de fase de sueño adelantada es causado por mutaciones en genes del ritmo circadiano (Xu *et al*, 2005). Sujetos autosómicos dominantes para este síndrome presentan arquitectura de sueño normal pero una tendencia a despertarse y dormirse temprano. Estos pacientes presentan mutación en el gen *PER2* (además de fosforilación defectuosa de su proteína) junto con mutaciones en el gen de la Casein Kinasa 1 (*CK1δ*) lo que también está en concordancia con lo observado en modelos animales (Mignot & Takahashi, 2007). Los genes *PER1*, *PER2* y *PER3* (*Period circadian protein homolog 1, 2 y 3*) pertenecen a la familia de genes *period*, que codifican para elementos relacionados con el ritmo circadiano. La fosforilación de estos componentes determina la tasa de acumulación de la proteína, así como su distribución en la célula y su degradación, marcando las diferentes fases del reloj biológico. Los estudios futuros deberán hacer uso de técnicas modernas de genética molecular (por ejemplo secuenciación del exoma, secuenciación del genoma completo) en individuos pertenecientes a pedigrís con fenotipos extremos.

Factores genéticos del sueño

La combinación de distintos marcadores electroencefalográficos en modelos genéticos de animales ha permitido adquirir un mayor conocimiento sobre las bases genéticas del sueño y sus distintos mecanismos regulatorios (Chen et al, 2013a; Griffith, 2013; van Alphen *et al*, 2013). Estudios en ratones han demostrado que la distribución y duración del sueño MOR y fases III y IV del sueño no-MOR están genéticamente determinadas (Tafti, 2009). Diferencias genotípicas en dichos ratones han permitido identificar variaciones del sueño como por ejemplo: fragmentación en patrón de sueño, inicio y duración del período de reposo así como respuestas específicas ante la privación del sueño (El Helou *et al*, 2013).

El análisis de locus de rasgo cuantitativo (QTL) se basa en el análisis del desequilibrio debido al ligamiento físico entre marcadores moleculares y rasgos cuantitativos (fenotipos que varían en el grado y pueden ser atribuidos a efectos poligénicos, es decir, productos de dos o más genes, y su entorno). Un locus de rasgos cuantitativos está constituido por segmentos de ADN que contiene a los genes que subyacen a un carácter cuantitativo. Aunque se trata de un enfoque ampliamente utilizado, la detección de un QTL no necesariamente constituye evidencia suficiente para explicar la base genética de rasgos cuantitativos. Se requiere conocer las identidades de todos los genes que lo definen, las tasas de mutación de esos *loci*, los genes que afectan el fenotipo dentro y entre poblaciones, y dentro de especies, los mecanismos de acción de los genes y el papel de las marcas o impresiones genómicas (*genomic imprinting*) que afectan la expresión génica. Características específicas del EEG en ratones han sido asociadas con deficiencias enzimáticas en el metabolismo de ácidos grasos de cadena corta. Dicho hallazgo fue identificado mediante análisis de QTL y estudios de mapeo en ratones endocriados pertenecientes a una misma cepa (El Helou *et al*, 2013). Se observó que la potencia de las ondas lentas después de un período de privación de sueño está bajo control de una región genómica localizada en el cromosoma 13. Dicha región se denomina *Dps1* y alberga el gen *Homer1*. Dicho locus explica más del 50% de la varianza genética observada en las fases III y IV del sueño no-MOR (Mackiewicz *et al*, 2008). En humanos, la variación del gen *PER3* está asociada con distintos marcadores electroencefalográficos durante el sueño, obtenidos después de períodos de privación del sueño (Viola *et al*, 2007). Dicho polimorfismo apoya lo expuesto por varios investigadores quienes afirman que los genes del ciclo circadiano están involucrados en la homeostasis del sueño y es consistente con estudios realizados en ratones y en *Drosophila melanogaster* (Mignot, 2008).

Componentes genéticos del sueño en humanos

Aunque la topografía del EEG durante el sueño varía entre personas (De Gennaro *et al*, 2008), dicha medición ha demostrado ser una de las características con mayor heredabilidad (Barclay & Gregory, 2013; Hublin *et al*, 2013). Sin embargo, algunos estudios que se han hecho en gemelos monocigóticos con diferencia significativa en su índice de masa corporal han mostrado características del sueño particularmente distintas. Aquellos con sobrepeso roncan y presentan mayor actividad física durante el sueño que sus gemelos delgados. Estos hallazgos ilustran como la expresión del sueño está influenciada tanto por componentes genéticos como ambientales.

Los genes con mayor evidencia en cuanto a su papel en las características del EEG durante el sueño son: *deaminasa de adenosina (ADA)* (Rétey *et al*, 2005) y *PERIOD3 (PER3)* (Viola *et al*, 2007). Individuos heterocigotos para la variante alélica del gen *ADA* (*ADA* 22G/A) presentan mayor actividad en el EEG durante el sueño no-MOR ($p < 0.001$) y mayor duración de la fase IV ($p = 0.02$) en comparación con sujetos cuyo genotipo es 22G/G (Rétey *et al*, 2005). Esto sugiere que el polimorfismo *ADA* 22G→A modula tanto la duración de las fases de ondas lentas como la intensidad del sueño en general. Un polimorfismo en el número de repeticiones en tándem (VNTR) localizado en la región codificante del gen *PER3* también ha sido relacionado con patrones específicos del EEG durante el sueño (Viola *et al*, 2007). Sujetos homocigotos para la repetición larga, *PER3*^{5/5}, presentan menor latencia de sueño ($p < 0.005$) y mayor duración total de sueño ($p = 0.006$) en comparación con los que tienen el alelo corto (*PER3*^{4/4}). El EEG de individuos *PER3*^{5/5} también muestra aumento en el sueño no-MOR en el rango de ondas lentas y aumento del sueño MOR en el rango de ondas theta y alfa en comparación con sujetos *PER3*^{4/4} ($p < 0.05$) (Viola *et al*, 2007). Debido a diferencias poblacionales y características propias de la metodología empleada, algunos autores sugieren un análisis cauteloso de dichos resultados y subrayan la necesidad de replicar dichos estudios en muestras de mayor tamaño (Barclay & Gregory, 2013).

Factores genéticos de los trastornos del sueño

Cuadro 5.1. Genes estudiados según trastorno de sueño.

Trastorno	Gen (cromosoma)
Insomnio familiar fatal	<i>PRNP</i> (20) (Araújo, 2013; Tian <i>et al</i> , 2013)
Narcolepsia	<i>HLA locus</i> (6p) (Miyagawa <i>et al</i> , 2008) <i>CPT1B/CHKB</i> (22q) (Miyagawa <i>et al</i> , 2008) <i>TRA@</i> (14q) (Hallmayer <i>et al</i> , 2009) <i>P2RY11</i> (19) (Kornum <i>et al</i> , 2011)
Síndrome de piernas inquietas	<i>BTBD9</i> (6p) (Steffanson <i>et al</i> , 2007; Winkelman <i>et al</i> , 2007) <i>PTPRD</i> (9q) (Schormair <i>et al</i> , 2008) <i>MEIS1</i> (2p) (Schormair <i>et al</i> , 2008) <i>MAP2K5/LBXCOR1</i> (15q) (Schormair <i>et al</i> , 2008) <i>nNOS</i> (12q) (Winkelmann <i>et al</i> , 2008b) <i>MAO-A, MAO-B</i> (Xp) (Kang <i>et al</i> , 2010) <i>Neurotensin</i> (12q) (Desautels <i>et al</i> , 2004) <i>MUPP1</i> (9p) (Chen <i>et al</i> , 2004) <i>SLC1A1</i> (9p) (Chen <i>et al</i> , 2004) <i>KCNV2</i> (9p) (Chen <i>et al</i> , 2004) <i>RLS1</i> (12q), <i>RLS2</i> (14q), <i>RLS3</i> (9p), <i>RLS4</i> (2q), <i>RLS5</i> (20p) (Parish, 2013) <i>ABCC9</i> (12p) (Parsons <i>et al</i> , 2013)
Apnea Obstructiva del Sueño	<i>TNFA- rs1800629</i> (6p) (Varvarigou <i>et al</i> , 2013) <i>ApoE4</i> (19q) (Palmer <i>et al</i> , 2004) <i>NOS1, NOS3</i> (12q) (Chatsuriyawong <i>et al</i> , 2013) <i>EDN1, EDN2, EDN3</i> (6) (Chatsuriyawong <i>et al</i> , 2013)
Sueño reducido	<i>DEC2</i> (12q) (He <i>et al</i> , 2009)
Síndrome de fase del sueño adelantada	<i>HPER2</i> (2q) (Winkelman <i>et al</i> , 2007)
Síndrome de fase del sueño retrasada	<i>hPER3</i> (1p) (Pereira <i>et al</i> , 2005)
Sonambulismo	<i>HLA-DQB1</i> (6p) (Alaez <i>et al</i> , 2008)
Síndrome de Kleine-Levin	<i>DQB1</i> (6p) (Miglis &Guilleminault, 2014)

Se ha observado un componente genético tanto para los rasgos del mecanismo del sueño como para los trastornos específicos del sueño, principalmente la narcolepsia, el insomnio, la hipersomnia diurna, síndrome de apnea obstructiva del sueño y algunas parasomnias (por ejemplo los terrores nocturnos, el sonambulismo y la somniloquia).

El sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) está conformado por varios genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Dichos genes codifican los aloantígenos que se expresan en la superficie de las células implicadas en el rechazo de trasplantes heterólogos; por ello se les conoce como genes y antígenos de histocompatibilidad. Existe evidencia que relaciona la región HLA clase II del complejo de histocompatibilidad (*HLA-DQ6* (*DQB1*0602*), *HLA-DQA1*0102* y *HLA-DR15* (*DRB1*1501*), con un incremento en la susceptibilidad para sufrir narcolepsia (Miyagawa *et al*, 2008). Dicho trastorno se asoció inicialmente con el antígeno HLA-DR en un 85-98% de los pacientes. Actualmente, se ha establecido una asociación del 12-48% entre la narcolepsia y el HLA-DQ, el alelo *B1*0602*. Los pacientes con el alelo *HLA-DQB1*0602* presentan en el hipotálamo lateral la mayor pérdida de orexinas (hasta un 92,5%) y sufren ataques catapléjicos con la risa (Reiss *et al*, 2008).

A pesar de que el insomnio es el trastorno del sueño más frecuente y que hay diferentes causas que lo generan, los factores genéticos han sido poco estudiados. Basta *et al.*, afirma que los sujetos con rasgos de personalidad ansiosa padecen insomnio con mayor frecuencia (Basta *et al*, 2007). Estudios en *Drosophila melanogaster* han identificado el gen *sleepless* el cual codifica para una proteína anclada a la membrana por medio de glucosilfosfatidilinositol. La ausencia de esta proteína induce una reducción en el sueño (Koh *et al*, 2008).

El insomnio familiar fatal es una enfermedad rara que se trasmite de manera autosómica dominante. Se asocia a errores en el metabolismo de proteínas denominadas priones. Estas proteínas pueden presentar mutaciones puntuales en las posiciones 129, en donde se encuentra una metionina o valina, y 178, en donde se halla una asparagina. Aquellos sujetos que tienen valina en la posición 129 y asparagina en la 178 muestran muerte neuronal y gliosis en la corteza cerebral, y desarrollan la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, mientras que quienes tienen una metionina en la posición 129 y una asparagina en la 178 muestran muerte neuronal y gliosis en el tálamo y desarrollan insomnio familiar fatal (Tian *et al*, 2013).

El síndrome de piernas inquietas se caracteriza por disestesias o parestesias en miembros inferiores y ha sido relacionado con loci ubicados en varios cromosomas (2q, 2p, 6p, 9p, 12q, 14q, 15q y 20p13) (Pichler *et al*, 2006; Winkelmann *et al*, 2007; Schormair *et al*, 2008). El cuadro 5.1 resume algunos de los genes candidatos mayormente estudiados en este trastorno.

En cuanto a la duración total del sueño existen estudios que relacionan el gen *ABCC9* no solo con la duración del sueño sino también con enfermedades cardiovasculares y diabetes. Dicho gen codifica para la proteína SUR2, que regula el paso de potasio en la membrana celular por lo que se considera un sensor del metabolismo en la célula. Según el estudio realizado en más de 10.000 personas alrededor de Europa, los portadores del polimorfismo rs11046209 de dicho gen necesitan más horas de sueño por noche (Parsons *et al*, 2013).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno con un importante componente hereditario. Sin embargo, existen grandes dificultades para definirlo como una enfermedad genética ya que aunque se trata de una patología muy prevalente, muestra gran complejidad clínica en la que influyen múltiples factores de desarrollo y del medio ambiente (Sleiman & Hakonarson, 2011). Debido a la dificultad para definirla clínicamente se han descrito tres grupos de factores asociados a AOS: 1) obesidad y síndromes metabólicos, 2) anatomía craneofacial y de la vía aérea, 3) control del sueño y el ritmo sueño-vigilia (Young *et al*, 2004).

Cuadro 5.2. Mecanismos epigenéticos relacionados con los trastornos del sueño.

Mecanismo	Descripción	Trastorno	Anomalia
Metilación de ADN	Modificación covalente de los residuos de citosina los cuales participan en programas genómicos complejos (inactivación del cromosoma X, impronta genómica, reparación de ADN, regulación transcripcional, estabilidad genómica).	Narcolepsia	Mutación del gen de la metiltransferasa 1 (Winkelmann <i>et al</i> , 2012).
		AOS pediátrica	Metilación errónea del ADN en box P3 (<i>FOXP3</i>) (Kim <i>et al</i> , 2011).
Modificación postransduccional de histonas y remodelado de cromatina	Modificación de las proteínas histonas, nucleosomas y demás factores encargados del empaquetamiento y del acceso de otras moléculas (ARNs, proteína de unión al ADN, factores de transcripción) al ADN.	Síndrome de Kleefstra (despertar nocturno, parasomnias, hipersomnia diurna)	Haploinsuficiencia de la histona-lisina N-metiltransferasa1 (Kleefstra <i>et al</i> , 2006).
Regulación de ARN no codificante	Moléculas de ARN con diversas funciones (regulación del proceso de modificación de histonas, remodelado de la cromatina, procesos transcripcionales y postranscripcionales, estabilidad y transporte de otros factores moleculares).	Insomnio tardío	Alelo T del rs76481776 en <i>pre-miR-182</i> (Saus <i>et al</i> , 2010).

Los genes candidatos para AOS incluyen fundamentalmente genes que participan en la distribución de la grasa corporal, en las alteraciones de la vía aérea, en el control ventilatorio y en la concentración de las citoquinas plasmáticas (Bidaki *et al*, 2012). En el cuadro 5.2 se citan algunos de los genes candidatos más ampliamente estudiados en este síndrome. Diversos estudios han demostrado que una alteración en los neuropéptidos hipocretina/orexina son la causa de alteraciones en la regulación del sueño (Grimaldi *et al*, 2014). Uno de los factores genéticos fundamentales implicados en la obesidad es la leptina sérica (Luan *et al*, 2014). Esta hormona, a través de la codificación de otros factores, está involucrada también en la regulación del apetito y el consumo energético. Es importante señalar que los factores genéticos que influyen en la predisposición al AOS son diferentes según los diversos grupos étnicos. La población afroamericana tiene mayor prevalencia de AOS, éste es más severo y está acompañado de mayor morbilidad cardiovascular (Fülöp *et al*, 2012).

Estudios en gemelos muestran que cuando un gemelo monocigótico tiene terrores nocturnos, la probabilidad de que el otro los tenga también es del 45%, mientras que en los gemelos dicigóticos es del 21%. Valores parecidos se

determinaron para la somnolencia. Por su parte, se ha estimado que el sonambulismo tiene un 80% de influencia genética en hombres y un 36% en mujeres. El sonambulismo ha sido asociado a un polimorfismo de nucleótido único presente en el alelo HLA-DQB1*05. Este SNP lo asemeja al trastorno conductual del sueño MOR, que se asocia al alelo HLA-DQW1, y a la narcolepsia, que se asocia al alelo HLA-DQB1*0602. En un estudio de 492 gemelos monocigóticos y 284 dicigóticos se encontró que el ronquido es más frecuente en parejas de monocigóticos (Prospero-García *et al*, 2009).

Varios genes relacionados con el reloj biológico han sido relacionados con fases del sueño adelantadas o retrasadas. Las personas con síndrome familiar de fase adelantada presentan una mutación en la kinasa I de la caseína, que fosforila al *Per2* (Xu *et al*, 2005). En el síndrome familiar de fase retrasada la melatonina tiene una función importante, ya que el ciclo de esta hormona sufre un retraso en estos sujetos. La arilalquilamina N-acetiltransferasa (enzima que participa en la síntesis de la melatonina) es responsable de la oscilación diaria de los niveles de esta hormona (Zewilska *et al*, 2009). Aunque inicialmente se propuso que los genes codificantes para esta enzima podrían tener un papel importante en este síndrome, durante la última década no se logró obtener evidencia científica que apoye dicha hipótesis.

Existe un grupo de alteraciones del sueño que se presentan como consecuencia de los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica sobre el sistema sueño-vigilia. Entre los síntomas más frecuentes están insomnio, hipersomnia, parasomnia, o una combinación de todos ellos. Así por ejemplo, pacientes con diabetes suelen presentar alta incidencia de trastornos del sueño y personas con períodos cortos de sueño tienen más tendencia a la obesidad lo cual sugiere que la ocurrencia de un proceso fisiológico influye al otro (Adamantidis & de Lecea, 2008). Aunque se conoce poco sobre la conexión molecular de ambos procesos existe investigación activa utilizando modelos animales. En condiciones de inanición, *Drosophila melanogaster* aumenta su actividad física suprimiendo el sueño lo cual les permite buscar alimento. La supresión del sueño ocurre en parte por actividad de las proteínas CLK y CYC. Mutantes de *Drosophila melanogaster* para *Clk* y *cyc* presentan disminución del sueño aún en condiciones normales pero son incapaces de suprimir el sueño cuando se encuentran en inanición (Keene *et al*, 2010). Así mismo, mutantes para los genes *Clk* y *cyc* muestran déficit en el sueño como respuesta a estrés metabólico (Thimman *et al*, 2010).

La fibromialgia se asocia frecuentemente a insomnio pero también las personas sanas experimentan la aparición de dolor y fatiga a los pocos días de no descansar bien por la noche. En el caso de la fibromialgia se pueden observar alteraciones polisomnográficas del estadio 4 (no-MOR) por intrusión de ondas alfa (Rizzi *et al*, 2004). Se ha insinuado que, dada la comorbilidad entre fibromialgia y trastornos anímicos, una misma base genética común podría subyacer en ambos (Arnold *et al*, 2004).

Epigenética de los trastornos del sueño

El ciclo circadiano está conformado por el marcapaso circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático de donde controla importantes procesos fisiológicos. Los estudios de genética molecular más recientes proponen la existencia de factores epigenéticos involucrados en esta compleja red (Qureshi & Mehler, 2014). Los mecanismos epigenéticos identificados son responsables de múltiples funciones a través de la regulación transcripcional (por ejemplo terminación transcripcional) y postranscripcional (empalme alternativo, poliadenilación, metabolismo del ARNm); sin embargo se requiere de futuras investigaciones para dilucidar tan compleja red de interacciones. En el cuadro 5.2 se citan los principales mecanismos epigenéticos estudiados en los distintos trastornos de sueño.

Conclusiones

Los trastornos del ritmo circadiano son patologías poco conocidas, pero que afectan significativamente la calidad de vida de un grupo importante de pacientes. La identificación de los componentes genéticos implicados en la biología del ritmo circadiano, el mecanismo del sueño y sus trastornos permitirá una mayor comprensión de los fenómenos regenerativos del organismo así como un manejo más oportuno de los trastornos del sueño.

Los distintos estudios citados permiten comprender la participación del componente genético en el ritmo circadiano, el sueño (su homeostasis y arquitectura) y los trastornos del sueño. Sin embargo, no se puede minimizar el hecho de que el medio ambiente también tiene una función crucial en la expresión del sueño. La interacción de los genes con el medio es lo que permite el desarrollo de estrategias adaptativas. El sueño es una estrategia no aprendida el cual está originalmente determinado por el genoma. Los organismos aprenden a expresarlo en los momentos más convenientes según las necesidades de sobrevivencia.