

La Función del Sueño: Mantener la Integridad de los Sistemas de Protección y Limpieza del Cerebro



Fernanda Medina-Flores^{1,2}, Beatriz Gómez-González²
¹ **Posgrado en Biología Experimental, CBS, UAM-Iztapalapa**
² **Área de Neurociencias, Dpto. Biología de la Reproducción, CBS, UAM-Iztapalapa**

Resumen

El sueño es una función vital para los organismos. Estudios pioneros realizados en la década de los 80s mostraron que el sueño es fundamental para garantizar la supervivencia de las especies, desde entonces se han llevado a cabo numerosos experimentos para dilucidar la función del sueño; a pesar del cúmulo de evidencias no se ha generado un consenso ampliamente aceptado al respecto. Nuestro grupo ha propuesto que la función del sueño es mantener las interacciones recíprocas entre los sistemas que mantienen la homeostasis, los sistemas nervioso, endocrino e inmune. En el caso particular del sistema nervioso, los sistemas encargados de mantener la homeostasis son la barrera hematoencefálica y el sistema glinfático. La barrera hematoencefálica se localiza a nivel de los capilares encefálicos, está conformada por las células endoteliales cerebrales. El fenotipo de barrera de las células endoteliales cerebrales depende de las interacciones célula-célula con los pericitos y de factores solubles liberados por la astrogliá. El sistema glinfático promueve el recambio de solutos entre el líquido intersticial del cerebro y el líquido cefalorraquídeo a nivel de los espacios perivasculares. En la última década se ha descrito que ambos sistemas presentan cambios en su fisiología en respuesta a variaciones en la actividad sináptica local; particularmente se ha descrito que los grandes cambios en la actividad eléctrica cerebral asociados al ciclo sueño/vigilia modifican el funcionamiento de ambos sistemas. En el caso del sistema glinfático se ha descrito que durante el sueño lento aumenta la tasa de recambio de solutos del líquido intersticial al líquido cefalorraquídeo. Mientras que en el caso de la barrera hematoencefálica se ha mostrado una reducción en la expresión de las proteínas de unión ocluyente que se ve reflejado en un aumento en la permeabilidad a moléculas solubles circulantes en la sangre.

Palabras Clave

Barrera hematoencefálica, sistema glinfático,

restricción de sueño, ciclo sueño/vigilia.

Key Words

Blood-brain barrier, glymphatic system, sleep restriction, sleep/wake cycle.

Introducción

El sueño es un estado biológico que se caracteriza por la reducción del estado de alerta, la adquisición de una postura típica de la especie apropiada para dormir, la disminución de los movimientos corporales voluntarios y la presencia de un patrón característico de actividad eléctrica cerebral. Mediante el empleo de la polisomnografía se identificaron diferentes fases del sueño que presentan una actividad eléctrica cerebral típica y un patrón característico de movimientos oculares y de actividad muscular. En la mayoría de las especies se identifican al menos 2 fases de sueño: sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño sin movimientos oculares rápidos (no-MOR). En humanos el sueño no-MOR se divide en 3 etapas que ciclan cada 90 a 120 minutos; las etapas 1 y 2 son consideradas sueño ligero, y la etapa 3 corresponde al sueño de ondas lentas o también conocido como sueño delta (Saper et al., 2010). En el resto de los mamíferos el sueño no-MOR se puede subdividir en sueño lento-1 y sueño lento-2. Durante el sueño no-MOR la actividad electroencefalográfica se caracteriza por la presencia de ondas lentas de gran amplitud, además se observa disminución del tono muscular y movimientos oculares lentos. En el sueño MOR la actividad electroencefalográfica es de alta frecuencia y baja amplitud, muy similar a la observada durante la vigilia, los movimientos oculares son rápidos y se presenta atonía muscular en los músculos antigravitatorios (revisado extensamente en Staunton, 2005). Además de los cambios en la actividad eléctrica cerebral, cada una de las fases de sueño se acompaña de variaciones en diversos parámetros fisiológicos. Durante el sueño no-MOR disminuye la presión arterial, el ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la

temperatura corporal; mientras que, en el sueño MOR se presentan variaciones estocásticas en la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la tasa cardiaca (Stickgold, 2005) y se pierde la termorregulación periférica (Wehr, 1992).

Para estudiar la función del sueño se han usado diversos procedimientos tanto en modelos animales como en observaciones clínicas en humanos. Los procedimientos experimentales generalmente involucran períodos continuos de pérdida de sueño, procedimiento denominado privación de sueño; períodos en los que se reduce el número de horas de sueño por noche, denominado restricción de sueño; y períodos en los que cada noche se despierta al sujeto en numerosas ocasiones para inducir fragmentación de sueño. Posterior al procedimiento de pérdida de sueño normalmente se permite a los sujetos dormir *ad libitum* durante períodos variables (desde horas hasta días) para estudiar el restablecimiento de las funciones fisiológicas normales con la recuperación del sueño.

A pesar de los numerosos estudios experimentales y clínicos que usan estrategias para inducir pérdida de sueño, la función del sueño se ha mantenido elusiva a lo largo de los años. Evidencia experimental obtenida al final de la década de los 80s del siglo pasado indicó que el sueño es fundamental para garantizar la supervivencia de los organismos, puesto que la privación continua de sueño deteriora el estado de salud y eventualmente conduce a la muerte en modelos animales experimentales (Rechtschaffen et al., 1989). Posterior a esos experimentos pioneros, múltiples estudios mostraron efectos centrales y periféricos de la pérdida de sueño que van desde alteraciones en los niveles circulantes de hormonas hasta cambios patológicos en diversos órganos y tejidos (revisado en Gómez-González et al., 2012). En general en la periferia se ha descrito que la pérdida crónica de sueño induce un estado pro-inflamatorio de bajo grado, caracterizado por el aumento en los niveles circulantes de moléculas pro-inflamatorias, como la proteína C-reactiva, las citocinas pro-inflamatorias IL-1,

TNF- α , e IFN- γ (He et al., 2014; Hurtado-Alvarado et al., 2013, 2018) y por la variación en los subtipos de células del sistema inmune circulantes (discutido en Hurtado-Alvarado en este número).

Dentro del sistema nervioso central se ha reportado que la pérdida de sueño altera la neuroquímica cerebral, al aumentar los niveles de aminoácidos excitadores, como el glutamato y el aspartato, en diversas regiones cerebrales (eg. corteza cerebral e hipocampo) (Mohammed et al. 2011). La pérdida de sueño también disminuye el volumen del hipocampo (Novati et al., 2011), una región fundamental para la consolidación de la memoria, y reduce la tasa de nacimiento de nuevas neuronas en la misma región (Guzman-Marin et al., 2008); lo que trae como consecuencia deterioro en la ejecución de pruebas de aprendizaje y memoria (Novati et al., 2011). En otras regiones cerebrales incluso se ha encontrado que la pérdida crónica de sueño induce muerte celular, sobre todo en las regiones implicadas en la generación de los patrones electroencefalográficos característicos del sueño MOR, como los núcleos pedunculo/pontino y tegmental laterodorsal del tallo cerebral (Biswas et al., 2006). Dada la amplia variedad de efectos reportados en la literatura, en años recientes nuestro grupo de trabajo propuso que la función del sueño es mantener la integridad del sistema neuroinmunoendocrino (Gómez-González et al., 2012), es decir, el sueño contribuye a conservar la interacción recíproca adecuada entre los sistemas que mantienen la homeostasis: el nervioso, el endocrino y el inmune. Al interior del sistema nervioso central, los sistemas encargados de mantener la homeostasis son la barrera hematoencefálica y el sistema glinfático; por lo que consideramos que dentro del sistema nervioso la función del sueño es mantener la integridad de esos sistemas de protección neural, la barrera hematoencefálica y el sistema glinfático. De hecho, variaciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y/o en la tasa de

recambio del sistema glinfático pueden ser los mecanismos subyacentes a la alta concentración de aminoácidos excitadores, la muerte neuronal y la disminución de la neurogénesis observados durante la pérdida de sueño (Biswas et al., 2006; Guzman-Marín et al., 2008; Mohammed et al., 2011; Novati et al., 2011).

Sistemas que mantienen la homeostasis neural: barrera hematoencefálica & sistema glinfático

Dentro del sistema nervioso dos sistemas contribuyen a regular la entrada y salida de solutos, así como de metabolitos potencialmente tóxicos: la barrera hematoencefálica y el sistema glinfático. La barrera hematoencefálica se localiza a nivel de los capilares encefálicos, está constituida por una monocapa de células endoteliales cerebrales que forman la pared de los vasos sanguíneos; las células endoteliales constituyen una barrera física y química al paso de moléculas de la sangre al cerebro y viceversa (Figura 1).

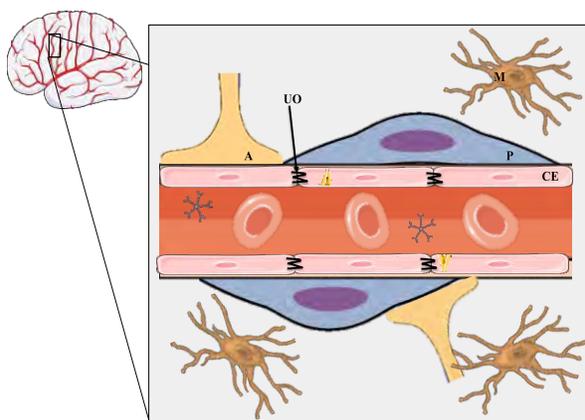


Figura 1. Barrera hematoencefálica.

La barrera hematoencefálica se localiza a nivel de los capilares que irrigan al sistema nervioso central. La barrera hematoencefálica está formada por las células endoteliales (CE), que establecen uniones ocluyentes (UO) entre ellas para limitar la difusión paracelular de solutos. Las CE adquieren su fenotipo de barrera en función de las interacciones célula-célula con los pericitos (P) y de moléculas liberadas por los pies perivascularales de la astroglia (A). En caso de aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica la microglia (M) representa la primera línea de defensa del sistema nervioso central.

Las células endoteliales cerebrales adquieren su fenotipo de barrera en función de las interacciones célula-célula con células murales como los pericitos y en función de la secreción de moléculas por parte de las células del sistema nervioso, particularmente de la astroglia. Los pericitos son células análogas al músculo liso perivascular que se ubican en la pared externa de la microvasculatura y contribuyen a la regulación de las propiedades vasodinámicas de los capilares en respuesta a las variaciones en la actividad sináptica local (revisado en Hamilton, 2010). Por otro lado, los astrocitos extienden prolongaciones que rodean cerca del 99% de la superficie capilar cerebral; además de promover el fenotipo de barrera en las células endoteliales, los astrocitos liberan mediadores que modifican el flujo sanguíneo cerebral en respuesta a cambios en la actividad sináptica local (revisado en Petzold & Murthy, 2011). Adicionalmente, dos matrices extracelulares altamente especializadas contribuyen al mantenimiento de la función de barrera, el glicocáliz en el lumen de los vasos sanguíneos, y la lámina basal en la pared externa de la microvasculatura cerebral. El glicocáliz está compuesto por proteoglicanos y glicoproteínas que forman un recubrimiento de 0.2 a 0.5 μm de espesor en el lumen de los capilares; en virtud de su carga y composición, el glicocáliz impide que células y moléculas circulantes entren en contacto con la membrana luminal de las células endoteliales (Reitsma et al., 2007). La lámina basal es una capa de 40-100nm de espesor que está formada por proteínas secretadas por las células endoteliales y pericitos como colágena, laminina, elastina y fibronectina. En la lámina basal están embebidos los pericitos, y se ubica el pie perivascular de los astrocitos. En conjunto, las células endoteliales cerebrales y la matriz extracelular funcionan como una barrera física y química que impide el paso de moléculas solubles y potencialmente tóxicas desde el lumen del capilar hacia el parénquima cerebral; adicionalmente, la barrera hematoencefálica realiza transporte de salida de subproductos de la actividad neuronal y glial que pueden ejercer

efectos tóxicos al acumularse dentro del sistema nervioso central (Pardridge 2012; Keaney & Campbell 2015).

Las propiedades de barrera física de las células endoteliales cerebrales dependen de la expresión de un tipo especial de uniones interendoteliales denominadas uniones ocluyentes o estrechas. Las uniones ocluyentes restringen la difusión paracelular de solutos del lumen de los capilares al parénquima cerebral al permitir la difusión de moléculas de diámetros inferiores a 4Å (Anderson & Van Itallie 2009). Las uniones ocluyentes están formadas por miembros de la familia de las claudinas, la proteína ocludina y diversas proteínas citosólicas adaptadoras, como las proteínas *zónula ocludens* 1 (ZO-1) y ZO-2, cingulina y 7H6, que permiten anclar al citoesqueleto a las proteínas transmembranales (revisado en: Gómez-González et al., 2015). Las propiedades de barrera química de la barrera hematoencefálica dependen de la expresión de diversas proteínas acarreadoras de solutos en la membrana de las células endoteliales cerebrales. En las células endoteliales cerebrales se expresan transportadores de entrada y salida; entre los transportadores de entrada están los acarreadores de glucosa (GLUT1 y SGLT-1), de aminoácidos (LAT1) y de cuerpos cetónicos, lactato y piruvato (MCT-1). Entre los transportadores de salida están los transportadores de aminoácidos excitadores como el γ^+ , EAAT, y X_G^- , que exportan aminoácidos con efectos altamente neurotóxicos como el glutamato y aspartato y los miembros de la familia de transportadores ABC (por sus siglas en inglés -ATP-binding cassette), como la glicoproteína P y las proteínas de resistencia multidroga (MRP, BCRP), que transportan moléculas liposolubles como vinblastina, antagonistas de receptores de histamina, fármacos retrovirales y verapamilo (revisado en: Gómez-González et al., 2015). Adicionalmente en las células endoteliales cerebrales se observan bajos niveles de endocitosis adsorptiva y de endocitosis mediada

por receptores, lo que le confiere una alta selectividad a la entrada de moléculas.

Además de la barrera hematoencefálica el cerebro posee otro mecanismo para expulsar productos del metabolismo cerebral hacia la sangre, el sistema glinfático. El sistema glinfático funciona a partir del libre recambio de moléculas entre el líquido intersticial del cerebro y el líquido cefalorraquídeo (Jessen et al., 2015). El líquido cefalorraquídeo se origina en las células epiteliales del plexo coroideo y circula en las cavidades ventriculares, después fluye por el canal espinal y finalmente circula por el espacio aracnoideo en la superficie externa de la médula espinal y encéfalo (Figura 2)

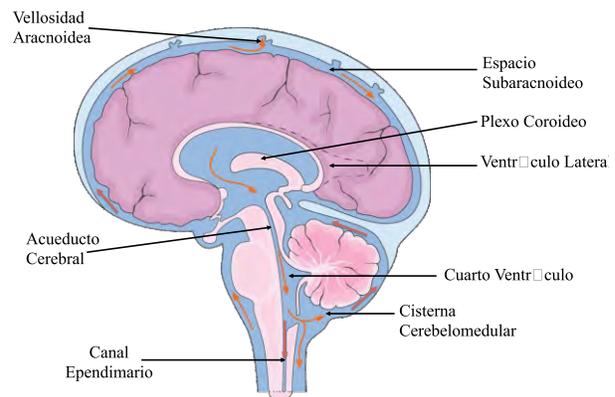


Figura 2. Circulación del líquido cefalorraquídeo.

El líquido cefalorraquídeo se sintetiza en los plexos coroideos de los ventrículos laterales y del cuarto ventrículo. Las flechas rojas indican la circulación del líquido cefalorraquídeo por el sistema de circulación ventricular y en el espacio subaracnoideo. La reabsorción del líquido cefalorraquídeo ocurre a nivel de las vellosidades aracnoideas.

(Lehtinen et al., 2013). A nivel del plexo coroideo el recambio entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo está altamente restringido por la presencia de la barrera líquido cefalorraquídeo-sangre (revisado en Gómez-González et al., 2015); sin embargo, entre el parénquima cerebral y el líquido cefalorraquídeo hay libre recambio de solutos (Jessen et al., 2015). El líquido cefalorraquídeo difunde por el espacio perivascular de los grandes vasos sanguíneos hacia el parénquima cerebral. La difusión del

líquido cefalorraquídeo inicia en el espacio de Virchow-Robin que rodea a las arteriolas superficiales y penetrantes, continua en los capilares, vénulas y finalmente regresa a la circulación ventricular a través de las arteriolas de superficie (Jessen et al., 2015). En el espacio perivascular de los grandes vasos sanguíneos la presencia de la glía limitante restringe la libre difusión del líquido cefalorraquídeo al líquido intersticial y viceversa; sin embargo, a nivel de las arteriolas, capilares y vénulas el bajo grado de compactación de los pies perivascuales de la astroglia permite el libre recambio de solutos, por lo que se pueden recolectar productos del metabolismo cerebral potencialmente neurotóxicos (Jessen et al., 2015; Lehtinen et al., 2013). De regreso en el sistema ventricular el líquido cefalorraquídeo difunde al espacio subaracnoideo, se absorbe en los senos venosos a través de las vellosidades aracnoideas (Figura 2), desemboca en el sistema linfático (Pollay, 2010) y después es llevado al hígado para su eliminación (Iliff et al., 2013; Jessen et al., 2015). La función del líquido cefalorraquídeo además de la eliminación de metabolitos neurotóxicos es contribuir a una distribución homogénea de nutrientes en el parénquima cerebral, proporcionar estabilidad mecánica y servir como amortiguador ante un traumatismo craneoencefálico (Jessen et al. 2015).

A pesar de constituir el 1% del peso corporal, el sistema nervioso central demanda el 20% de la energía disponible en forma de oxígeno y el 25% de la glucosa circulante para funcionar eficientemente. En años recientes se ha descrito que tanto la barrera hematoencefálica como el sistema glinfático ajustan su funcionamiento a los cambios en la actividad sináptica local. En el caso de la barrera hematoencefálica se sabe que las regiones sinápticamente más activas presentan mayor flujo sanguíneo local y también mayor tasa de entrada de glucosa, oxígeno y factores tróficos (Filosa & Blanco, 2007; Leybaert et al., 2007; Nishijima et al., 2010). El aumento en el flujo sanguíneo en las regiones sinápticamente más activas se debe a la

vasodilatación de las arteriolas y capilares que irrigan la microrregión, tal fenómeno recibe el nombre de acoplamiento neurovascular (Filosa & Blanco, 2007). Evidencia reciente muestra que el cambio en el flujo sanguíneo local se acompaña de aumento en el paso de glucosa y factores neurotróficos en la micro-región (Leybaert et al., 2007; Nishijima et al., 2010), lo que sugiere que dependiendo de la actividad sináptica local se modifica la expresión y/o eficiencia de las proteínas acarreadoras de solutos en las células endoteliales cerebrales; tal fenómeno recibe el nombre de acoplamiento neurobarrera (Leybaert et al., 2007). En el caso del sistema glinfático se ha hipotetizado que se modifica la tasa de recambio de solutos entre el líquido intersticial y el líquido cefalorraquídeo en función de la actividad eléctrica local, con mayor tasa de recambio asociada al enlentecimiento de la actividad eléctrica cerebral, que indirectamente indica menor actividad sináptica (DiNuzzo & Nedergaard, 2017).

Durante cada una de las fases de sueño se presentan variaciones en la actividad eléctrica cerebral que dependen de cambios en la actividad sináptica en circuitos neuronales específicos (Saper et al., 2010). Durante el sueño no-MOR la actividad eléctrica cerebral es lenta y de gran amplitud y se reduce la concentración extracelular de glutamato, lo que implica disminución en la actividad sináptica en diversas regiones cerebrales. Por otro lado, durante el sueño MOR la actividad electroencefalográfica es rápida y de baja amplitud y la concentración extracelular de glutamato es muy similar a la vigilia (Dash et al., 2009). Concomitantemente, durante el sueño no-MOR se presenta reducción en el flujo sanguíneo cerebral y en el consumo de 2-deoxiglucosa (revisado en Klingelhöfer, 2012) y durante el sueño MOR aumenta el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de 2-deoxiglucosa hasta los niveles observados durante la vigilia (Klingelhöfer, 2012; Silvani et al., 2005). Por lo que asociada a cada una de las

fases de sueño puede haber diferencias en el funcionamiento de los sistemas de protección neural, la barrera hematoencefálica y el sistema glinfático.

El sueño como regulador de los sistemas que mantienen la homeostasis neural

A mediados de la década de los 90s del siglo pasado Korth hipotetizó que la barrera hematoencefálica co-evolucionó con el sueño como un medio para proteger a las células del sistema nervioso de las moléculas potencialmente tóxicas liberadas en la circulación sanguínea por la microbiota intestinal (Korth, 1995); sin embargo la propuesta permaneció en las sombras durante muchos años y hasta el año 2013 comenzaron a aparecer reportes que presentaban evidencia experimental que mostraba cambios en el funcionamiento de los sistemas de protección del cerebro durante el ciclo sueño/vigilia. Por el lado de la barrera hematoencefálica fuimos el primer grupo en mostrar que la pérdida crónica de sueño modifica la función de la barrera hematoencefálica (Gómez-González et al. 2013); mientras que el grupo de Nedergaard en el mismo año (Xie et al., 2013) publicó el primer estudio de variaciones en la fisiología del sistema glinfático durante el ciclo sueño/vigilia.

Xie et al. (2013) administraron un trazador fluorescente de 3kDa en el líquido cefalorraquídeo y evaluaron la presencia del trazador en el parénquima cerebral de ratones despiertos o dormidos. Durante la vigilia el volumen de líquido cefalorraquídeo que entra al parénquima cerebral fue muy bajo y por lo tanto hubo poca deposición del trazador en el parénquima cerebral; mientras que cuando los ratones presentaron actividad cerebral de ondas lentas, indicador del sueño lento, el trazador se depositó extensamente en el parénquima cerebral debido al aumento en la tasa de recambio entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial. De igual manera Xie et al. (2013) encontraron que tras la administración de la proteína β -amiloide marcada con I^{125} en el

parénquima cerebral la tasa de transferencia al líquido cefalorraquídeo fue mayor durante el sueño lento que durante la vigilia. En otro estudio Liu et al. (2017) encontraron que la privación de sueño por 48 horas disminuyó la tasa de recambio entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral de manera concomitante a la redistribución de canales de agua (formados por la proteína aquaporina-4) en los pies perivasculares de los astrocitos. Finalmente, un estudio que se realizó en pacientes adultos mayores que durmieron menos de 6 horas diarias mostró mayor depósito de la proteína β -amiloide en el parénquima cerebral (corteza e hipocampo) en comparación con adultos mayores que durmieron más de 7 horas por noche (Spira et al., 2013). Estos resultados indican que durante el periodo de sueño hay una mayor tasa de recambio entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral y que al disminuir las horas de sueño puede aumentar el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (Mendelsohn & Larrick, 2013).

Por otro lado, en el laboratorio hemos mostrado que reducir las horas de sueño tiene efectos adversos sobre la integridad de la barrera hematoencefálica. En roedores 10 días de restricción de sueño aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a trazadores de diferente peso molecular, desde moléculas pequeñas, como el sodio acoplado a fluoresceína, hasta moléculas de gran tamaño, como dextranos de 10 y 70 KDa, y Azul de Evans acoplado a albúmina (Figura 3). A nivel ultraestructural encontramos aumento en el número de vesículas pinocíticas en la microvasculatura cerebral (Gómez-González et al., 2013), la presencia de proyecciones citoplasmáticas anómalas orientadas hacia el lumen del capilar, engrosamiento de la lámina basal y desarreglo de las uniones ocluyentes interendoteliales (Hurtado-Alvarado et al., 2017). De hecho en los roedores restringidos de sueño hubo disminución en la expresión de las proteínas que forman las uniones ocluyentes entre las células endoteliales cerebrales en

comparación con los animales que durmieron *ad libitum* (Figura 3)

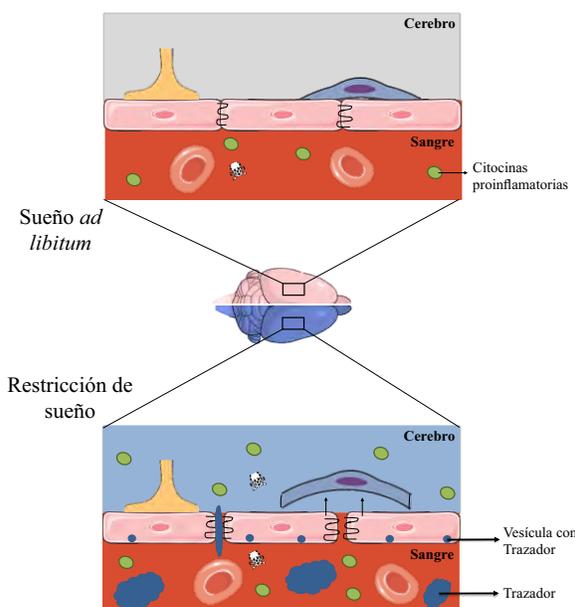


Figura 3. La pérdida crónica de sueño altera la función normal de la barrera hematoencefálica. En condiciones de sueño normal la barrera hematoencefálica protege al cerebro de moléculas potencialmente tóxicas presentes en la circulación. Durante la pérdida crónica de sueño aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a trazadores circulantes (color azul en la imagen) y potencialmente a moléculas neurotóxicas circulantes; el mecanismo implica el aumento en el transporte mediado por vesículas pinocíticas y el aumento en la difusión paracelular del trazador debido a la disrupción de las uniones ocluyentes entre las células endoteliales. Los cambios en la función de la barrera hematoencefálica en condiciones de pérdida de sueño se relacionan con la generación de un ambiente pro-inflamatorio de bajo grado.

(Hurtado-Alvarado et al. 2016, 2017, 2018). De manera interesante se observó que periodos cortos de entre 40 y 120 minutos de recuperación de sueño, restauraron los niveles basales normales de permeabilidad de la barrera hematoencefálica en prácticamente todo el cerebro (Gómez-González et al., 2013), lo que llevó a pensar que el responsable de inducir los cambios en la función de la barrera hematoencefálica se acumula a lo largo del tiempo que permanecemos despiertos y disminuye cuando dormimos, como la adenosina y otras sustancias somnógenas (eg. citocinas inflamatorias como la $\text{TNF-}\alpha$). Por ese motivo, administramos antagonistas de

adenosina, como la cafeína y un antagonista selectivo del receptor A_{2A} de adenosina, inmediatamente después de concluir la restricción crónica de sueño y así logramos normalizar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en animales restringidos de sueño (Hurtado-Alvarado et al., 2016).

Conclusión

El sueño es un proceso biológico muy complejo y del cual hasta la fecha no se ha llegado a un consenso sobre su función, sabemos que es un fenómeno que está presente desde organismos invertebrados, alcanzado su máxima complejidad en vertebrados mamíferos (con incluso sueño uni-hemisférico en mamíferos acuáticos). Evidencia experimental indica que el sueño es indispensable para la sobrevivencia de los organismos; en ese sentido nuestro laboratorio ha propuesto que la función del sueño es mantener las interacciones recíprocas entre los sistemas que mantienen la homeostasis: el sistema nervioso, el endocrino y el inmune. En el caso del cerebro en esta revisión hemos mostrado que los sistemas que mantienen la homeostasis neural son la barrera hematoencefálica y el sistema glinfático, los cuales modifican su fisiología en función de la actividad sináptica local. Evidencia acumulada en los últimos 7 años ha mostrado que reducir las horas de sueño durante un tiempo prolongado altera los mecanismos de protección del cerebro. Al perder la integridad de la barrera hematoencefálica aumenta la permeabilidad a moléculas potencialmente neurotóxicas presentes en la sangre; mientras que, un mal funcionamiento del sistema glinfático impide la salida de metabolitos neurotóxicos subproducto de la actividad neuronal. Ambos sistemas eventualmente pueden conducir a la acumulación de metabolitos potencialmente tóxicos dentro del sistema nervioso central que, al acumularse desencadenan una respuesta pro-inflamatoria y posteriormente neurotoxicidad, provocando que el organismo sea susceptible a padecer enfermedades neurodegenerativas.

Bibliografía

- Biswas, S., Mishra, P., & Mallick, B. N. (2006). Increased apoptosis in rat brain after rapid eye movement sleep loss. *Neuroscience*, 142(2), 315-331.
- Dash, M. B., Douglas, C. L., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Long-Term Homeostasis of Extracellular Glutamate in the Rat Cerebral Cortex across Sleep and Waking States. *Journal of Neuroscience*, 29(3), 620-629.
- DiNuzzo, M., & Nedergaard, M. (2017). Brain energetics during the sleep-wake cycle. *Current Opinion in Neurobiology*, 47, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.010>
- Filosa, J.A., & Blanco, V.M. (2007). Neurovascular coupling in the mammalian brain: Neuronal-glia-vascular communication. *Experimental Physiology*, 92(4), 641-646.
- Gómez-González, B., Domínguez-Salazar, E., Hurtado-Alvarado, G., Esqueda-Leon, E., Santana-Miranda, R., Rojas-Zamorano, J. A., & Velázquez-Moctezuma, J. (2012). Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones: Sleep, hormones, and cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1261(1), 97-106.
- Gómez-González, B., Hurtado-Alvarado, G., Esqueda-León, E., Santana-Miranda, R., Rojas-Zamorano, J. A., & Velázquez-Moctezuma, J. (2013). REM sleep loss and recovery regulates blood-brain barrier function. *Current Neurovascular Research*, 10(3), 197-207.
- Guzman-Marin, R., Suntsova, N., Bashir, T., Nienhuis, R., Szymusiak, R., & McGinty, D. (2008). Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep*, 31(2), 167-175.
- Hamilton, N. B. (2010). Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2.
- He, J., Hsueh, H., He, Y., Kastin, A. J., Wang, Y., & Pan, W. (2014). Sleep Restriction Impairs Blood-Brain Barrier Function. *Journal of Neuroscience*, 34(44), 14697-14706.
- Hurtado-Alvarado, G., Becerril-Villanueva, E., Contis-Montes de Oca, A., Domínguez-Salazar, E., Salinas-Jazmín, N., Pérez-Tapia, S. M., ... Gómez-González, B. (2018). The yin/yang of inflammatory status: Blood-brain barrier regulation during sleep. *Brain, Behavior, and Immunity*, 69, 154-166.
- Hurtado-Alvarado, G., Velázquez-Moctezuma, J., & Gómez-González, B. (2017). Chronic sleep restriction disrupts interendothelial junctions in the hippocampus and increases blood-brain barrier permeability. *Journal of Microscopy*, 268(1), 28-38.
- Hurtado-Alvarado, Gabriela, Domínguez-Salazar, E., Velázquez-Moctezuma, J., & Gómez-González, B. (2016). A2A Adenosine Receptor Antagonism Reverts the Blood-Brain Barrier Dysfunction Induced by Sleep Restriction. *PLOS ONE*, 11(11), e0167236.
- Iliff, J. J., Lee, H., Yu, M., Feng, T., Logan, J., Nedergaard, M., & Benveniste, H. (2013). Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 1299-1309.
- Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*, 40(12), 2583-2599.
- Klingelhöfer, J. (2012). Cerebral blood flow velocity in sleep. *Perspectives in Medicine*, 1(1-12), 275-284.
- Korth, C. (1995). A co-evolutionary theory of

sleep. *Medical Hypotheses*, 45, 304

Lehtinen, M. K., Bjornsson, C. S., Dymecki, S. M., Gilbertson, R. J., Holtzman, D. M., & Monuki, E. S. (2013). The Choroid Plexus and Cerebrospinal Fluid: Emerging Roles in Development, Disease, and Therapy. *Journal of Neuroscience*, 33(45), 17553-17559.

Leybaert, L., De Bock, M., Van Moorhem, M., Decrock, E., & De Vuyst, E. (2007). Neurobarrier coupling in the brain: Adjusting glucose entry with demand. *Journal of Neuroscience Research*, 85(15), 3213-3220.

Liu, D., He, X., Wu, D., Zhang, Q., Yang, C., Liang, F., ... Xu, G. (2017). Continuous theta burst stimulation facilitates the clearance efficiency of the glymphatic pathway in a mouse model of sleep deprivation. *Neuroscience Letters*, 653, 189-194.

Mendelsohn, A. R., & Larrick, J. W. (2013). Sleep Facilitates Clearance of Metabolites from the Brain: Glymphatic Function in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Rejuvenation Research*, 16(6), 518-523.

Mohammed, H. S., Aboul Ezz, H. S., Khadrawy, Y. A., & Noor, N. A. (2011). Neurochemical and electrophysiological changes induced by paradoxical sleep deprivation in rats. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 39-46.

Nishijima, T., Piriz, J., Dufлот, S., Fernandez, A. M., Gaitan, G., Gomez-Pinedo, U., ... Torres-Aleman, I. (2010). Neuronal Activity Drives Localized Blood-Brain-Barrier Transport of Serum Insulin-like Growth Factor-I into the CNS. *Neuron*, 67(5), 834-846.

Novati, A., Hulshof, H. J., Koolhaas, J. M., Lucassen, P. J., & Meerlo, P. (2011). Chronic sleep restriction causes a decrease in hippocampal volume in adolescent rats, which is not explained by changes in glucocorticoid levels or neurogenesis. *Neuroscience*, 190, 145-155.

Petzold, G. C., & Murthy, V. N. (2011). Role of Astrocytes in Neurovascular Coupling. *Neuron*, 71(5), 782-797.

Pollay, M. (2010). The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Research*, 7(1), 9.

Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A., & Gilliland, M. A. (1989). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 12(1), 68-87.

Reitsma, S., Slaaf, D. W., Vink, H., van Zandvoort, M. A. M. J., & oude Egbrink, M. G. A. (2007). The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 454(3), 345-359.

Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep State Switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042.

Silvani, A., Asti, V., Bojic, T., Ferrari, V., Franzini, C., Lenzi, P., ... Zoccoli, G. (2005). Sleep-Dependent Changes in the Coupling Between Heart Period and Arterial Pressure in Newborn Lambs. *Pediatric Research*, 57(1), 108-114.

Spira, A. P., Gamaldo, A. A., An, Y., Wu, M. N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., ... Resnick, S. M. (2013). Self-reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurology*.

Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278.

Wehr, T. A. (1992). A brain-warming function for REM sleep. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16(3), 379-397.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 373-377.