

Contribución genética en los trastornos primarios del sueño

Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca,^a
Jaime Paul Gutiérrez-Amavizca,^b
Jorge Alberto Pérez-León^a

Genetic contribution in primary sleep disorders

Sleep disorders are disturbances of sleep patterns, habits and sleep process, which can affect the onset stage, maintenance stage, or sleep-wake cycle. Sleep and sleep wake disorders are complex phenotypes regulated by various genes, environment, and interaction between them. Primary sleep disorders appear as a consequence of endogenous alterations in the mechanisms of the sleep-wake cycle, which are often aggravated by other factors. At present, genetic studies related to the molecular basis of sleep disorders are scarce, therefore, etiopathogenesis is uncertain. The aim of this review was to recognize the role of genetic factors in sleep disorders.

El sueño normal y los trastornos del sueño tienen un componente genético. El ciclo sueño-vigilia está basado en una compleja retroalimentación de transcripción genética a lo largo de un ciclo de 24 horas.¹ Muchos aspectos del sueño son hereditarios y se han identificado genes que influyen en rasgos como el tiempo, las características del electroencefalograma, la duración del sueño y la respuesta a la pérdida de sueño. Los análisis a gran escala del genoma han permitido un progreso considerable en la identificación de genes que influyen en el riesgo de algunos trastornos neurológicos del sueño y han involucrado numerosos genes con pequeños efectos en el tiempo de sueño.²

Los trastornos del sueño son un grupo de desórdenes en el proceso de dormir o en el ciclo sueño-vigilia. Los trastornos primarios del sueño (TPS) son aquellos que no tienen como etiología una enfermedad mental, enfermedad médica o una sustancia, a diferencia de los secundarios. Los TPS son frecuentes en la población general, e impactan en la salud, la economía y la sociedad. Entre los factores de riesgo se encuentran tener una edad avanzada, ser del sexo femenino, padecer estrés, abusar de sustancias y tener enfermedades médicas o enfermedades psiquiátricas. Se puede observar que la mayoría de los TPS afectan a varias generaciones de la misma familia, lo que sugiere que los factores genéticos pueden tener un rol importante; sin embargo, las bases genéticas de los TPS no son claras hasta la fecha.³ Son escasos los estudios genéticos que permiten conocer las mutaciones y las variaciones genéticas implicadas en la etiología y la susceptibilidad a los TPS. Mediante estudios con gemelos monocigotos se ha demostrado una alta heredabilidad de los patrones del sueño en condiciones normales; sus hipnogramas, sus ciclos de periodo de sueño, los movimientos oculares rápidos (MOR) y el tiempo de latencia del sueño son muy similares entre ellos.⁴ Los estudios genéticos de concordancia en gemelos son importantes, pues permiten conocer la contribución relativa genética y del medio ambiente. En el caso de trastornos simples, la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos (probabilidad del mismo fenotipo en gemelos) es alta (cercana a 100%), mientras que en trastornos complejos suele ser baja (< 50%). Por lo tanto, la regulación o desregulación del sueño está ligada al control genético. A pesar de la evidencia de la elevada heredabilidad de los TPS en relación con las variantes genéticas, hasta el momento solo demuestra una pequeña proporción de la varianza fenotípica,⁵ por lo que el objetivo

Keywords

- Sleep
- Sleep Wake Disorders
- Human Genetics
- Palabras clave
- Sueño
- Trastornos del Sueño-Vigilia
- Genética Humana

Recibido: 21/06/2017

Aceptado: 14/11/18

^aUniversidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Departamento de Ciencias Químico Biológicas. Ciudad Juárez, Chihuahua, México

^bUniversidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ciencias Biomédicas, Departamento de Ciencias de la Salud. Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Comunicación con: Jorge Alberto Pérez León
Teléfono (656) 688 1800, extensión 1551
Correo electrónico: alberto.perez@uacj.mx

Resumen

Los trastornos del sueño son alteraciones de los patrones, hábitos y proceso del dormir, en los cuales pueden estar afectadas las etapas de inicio, mantenimiento o bien el ciclo sueño-vigilia. El sueño y sus trastornos son fenotipos complejos regulados por varios genes, el ambiente y la interacción entre ambos. Los trastornos del sueño primarios aparecen como consecuencia de alteraciones endógenas en los

mecanismos del ciclo sueño-vigilia, que a menudo se ven agravadas por diversos factores. En la actualidad son escasos los estudios genéticos relacionados con las bases moleculares de los trastornos del sueño, por lo tanto, su etiopatogenia es incierta. El propósito de esta revisión fue reconocer el papel de los factores genéticos en los trastornos del sueño.

de esta revisión fue discutir el papel de los factores genéticos en los TPS que muestran una fuerte evidencia de la contribución genética en el insomnio familiar fatal, insomnio primario crónico, síndrome de adelanto de la fase del sueño familiar, síndrome de piernas inquietas, narcolepsia, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de Kleine-Levine, enuresis primaria nocturna, sonambulismo, parálisis del sueño y epilepsia nocturna del lóbulo frontal.

Desórdenes del sueño causados por un solo gen

Insomnio familiar fatal

El *insomnio familiar fatal* (IFF), incluido en el catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man*[®] (OMIM 600072), se caracteriza por la incapacidad severa de conciliar el sueño, deterioro cognitivo progresivo, alucinaciones, ataxia, insomnio grave, pérdida de peso, estado de coma y, finalmente, la muerte. Es un trastorno causado por priones (isoforma de una proteína resistente a las proteasas), afecta a ambos sexos y es de herencia autosómica dominante con penetrancia alta. Este trastorno del sueño fue el primero en el cual se identificó una mutación.⁶ El IFF es una alteración neurogenética causada por una mutación puntual sin sentido, en la posición 178 del gen *PRNP*, en combinación con otra mutación en la posición 129 del cromosoma 20 humano (20p13), la cual produce una degeneración espongiforme específica y limitada en los núcleos talámicos anterior ventral y medio dorsal, y en la oliva inferior.⁷ La homocigocidad en el codón 129 se asocia a un curso más rápido de la enfermedad. La función normal del gen *PRNP* es incierta; en animales *knockout PRNP* no se presentan cambios patológicos, pero tienen períodos circadianos más largos y una fuerte reacción a la privación de dormir.³

Insomnio primario crónico

El *insomnio primario crónico* (IPC) es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o bien el sueño es de pobre calidad y no se consigue el descanso esperado. El insomnio se vuelve crónico cuando ha persistido por más de seis meses. Es un serio problema de salud, su prevalencia es de 10-50% en población general. Aproximadamente 35% de las personas con insomnio tienen una historia familiar positiva.⁸ Son muchos los factores implicados en el insomnio, genéticos y ambientales, aunque los componentes genéticos no se han definido claramente. Solo se ha reportado un caso en la literatura mundial de un paciente con insomnio crónico, portador de mutación sin sentido en el gen *GABRB3* en estado heterocigoto. Esta mutación se localizó en el exón 6 y consistió en la sustitución de un aminoácido en la posición 192 (R192H), arginina por histidina; el paciente tenía antecedente positivo de historia familiar con problemas del sueño.⁹

Desórdenes del sueño causados por varios genes

Síndrome de adelanto de la fase del sueño familiar

El *síndrome de adelanto de la fase del sueño familiar* (FASPS, del inglés *Familial advanced sleep phase syndrome*) es una alteración del ciclo circadiano y se caracteriza por una necesidad de sueño irresistible antes de la hora deseada para dormir y por despertar en las primeras horas de la madrugada, sin poder volver a dormir; en otras palabras, es un adelanto de aproximadamente cuatro horas para dormir y despertar, por tres meses o más. Es una entidad genéticamente heterogénea, con herencia autosómica dominante y penetrancia alta. Existen tres tipos: tipo 1, FASPS1 (OMIM 604348), causado por una mutación en el gen *PER2*, localizado en el cromosoma 2q37;¹⁰ tipo 2, FASPS2 (OMIM 615224), causado por una mutación en el

gen *CSNK1D* en el cromosoma 17q25;¹¹ tipo3, *FASPS3* (OMIM 603427), con una mutación en el gen *PER3*, ubicado en el cromosoma 1p36.¹²

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) se caracteriza por una sensación desagradable de necesidad de mover las extremidades inferiores durante el descanso, asociado a parestesias y disestesias, e inquietud motora. Los síntomas empeoran con el reposo y mejoran con la actividad. La prevalencia es de 2.5 a 15% en población general. Afecta a ambos sexos, la edad de inicio es variable y 87% de los casos se asocia a movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño. Más de 50% de los pacientes con SPI tienen un antecedente familiar positivo y se ha observado el fenómeno de anticipación en algunas familias.¹³

Los estudios en gemelos monocigóticos han reportado hasta 83% de concordancia para SPI, por lo que se ha sugerido un patrón de herencia autosómica dominante¹⁴ o de herencia autosómica recesiva con penetrancia incompleta.¹⁵ Los estudios de ligamiento genético en familias con SPI han identificado varios *loci* cromosómicos asociados: RLS1 (OMIM 102300) en el cromosoma 12q; RLS2 (OMIM 608831) en el cromosoma 14q; RLS3 (OMIM 610438) en el cromosoma 9p; RLS4 (OMIM 610439) en el cromosoma 2q; RLS5 (OMIM 611242) en el cromosoma 20p; RLS6 (OMIM 611185) en el cromosoma 6p21; RLS7 (OMIM 612853) en el cromosoma 2p14-p13; y RLS8 (OMIM 615197) en el cromosoma 5q3.¹⁶ Además, en un estudio de asociación del genoma completo (GWAS: *Genome-wide association study*)¹⁷ reportaron asociaciones altamente significativas entre el SPI y variantes intrónicas en los genes *BTBD9* (RLS6) y *MEIS1* (RSL7), en los cromosomas 6p, 2p, así como variantes en un tercer locus en el cromosoma 15q, que contiene los genes *MAP2K5* y *LBXCOR1* para RLS1. Por lo tanto, el SPI es una entidad genéticamente heterogénea, influenciada por varios genes, con expresividad variable.

Narcolepsia

La narcolepsia (OMIM 161400) es un desorden de los mecanismos de la fase MOR del sueño (o fase REM: *Rapid Eye Movement*). Se caracteriza por somnolencia excesiva diurna, cataplejía (pérdida súbita del tono muscular desencadenada por emociones), alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño. La enfermedad es principalmente esporádica, asociada a factores ambientales con susceptibilidad genética. La prevalencia de la narcolepsia es de 0.02 a 0.06% en Estados Unidos de América y en países europeos. Los casos familiares de la narcolepsia son raros y los familiares de primer grado tienen un riesgo de 2% para desarrollarla, el cual es 10 a 40% mayor que el de la población general.¹⁸

La narcolepsia tiene una fuerte asociación con el antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en

inglés) DR2/DQW1 y DRB1*1501/DRB1*1503. Asimismo, el alelo DQB1*0602 es un excelente marcador en la narcolepsia, principalmente en población afroamericana. De los pacientes que tienen cataplejía, entre 88 y 98% son HLA-DQB1*0602 positivos,⁸ comúnmente en combinación con HLA-DR2; en comparación con un rango que va de 12 a 38% de la población general.¹⁸ Un estudio reportó que 68% de las personas con narcolepsia tuvo resultado positivo para HLA-DRB1*15 y HLADQ*0602.¹⁹ Se han identificado otros alelos que predisponen para narcolepsia, como el DQB1*0301, DQA1*06, DRB1*04, DRB1*08, DRB1*11 y DRB1*12, mientras que otros alelos parecen tener efecto protector (DQB1*0601, DQB1*0501, y DQA1*01).¹⁸

Los alelos DQB1*0601 y DQB1*0602 son muy similares; sin embargo, el último tiene un efecto protector. Esta diferencia sugiere que pequeños cambios en el péptido en los sitios de unión de estas moléculas pueden tener fuertes efectos en la narcolepsia.²⁰ Estos genes en HLA, relacionados con narcolepsia, se han secuenciado y no se ha identificado ninguna mutación. Otros genes que pueden estar asociados con la narcolepsia son: *MAO-A*, *TNFR2*, *COMT*, *TCRA*,²¹ *CLOCK* y *GABRB1*.²²

En un número reducido de casos de narcolepsia *post mortem*, se reportó una reducción dramática en el número de hipocretina-1 que contienen las neuronas, y un solo caso causado por una mutación puntual en el gen de la preprohipocretina (*HCRT*), localizado en 7q21; esto causó una alteración en el tráfico y el procesamiento de la hipocretina. El paciente portador de la mutación tenía el antecedente de severos síntomas de la enfermedad e inicio temprano de los mismos, desde los seis meses de edad.²³ Algunos estudios han reportado que los niveles de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con narcolepsia son bajos.^{24,25} A pesar de ello, hasta la fecha no se ha encontrado asociación significativa entre la narcolepsia y los polimorfismos de los genes de preprohipocretina, hipocretina, orexina, receptor de hipocretina-1 y receptor de hipocretina-2.²⁶ Si bien los *loci* de hipocretina no contribuyen significativamente a la predisposición genética, la mayoría de los casos de narcolepsia humana están asociados con un sistema deficiente de hipocretina. Una posible explicación para los niveles bajos de hipocretina en la narcolepsia puede ser la autoinmunidad, debido a su estrecha relación con los antígenos de HLA, cuya consecuencia es la degeneración aguda o progresiva de las neuronas que contienen hipocretina en el hipotálamo. Dado que más de 90% de los pacientes con narcolepsia no tienen antecedentes familiares de narcolepsia y los estudios en gemelos monocigóticos reportan una concordancia de 35%, los factores ambientales podrían desempeñar un papel importante en la narcolepsia al inducir una reacción autoinmune dirigida a las neuronas de hipocretina.³

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS, OMIM 107650) es un trastorno complejo, con múltiples factores de predisposición (obesidad, edad, sexo masculino,

anomalías craneofaciales), variables fisiológicas (índice de apnea-hipopnea, saturación de oxihemoglobina) y condiciones clínicas (somnolencia, obesidad, hipertensión). Afecta a un rango que oscila entre 2 y 4% de los adultos, se caracteriza por episodios recurrentes de apnea (ausencia del flujo de aire) e hipopnea (obstrucción parcial del flujo de aire) durante el sueño, seguidas de desaturación de oxígeno, fragmentación del sueño y ronquidos. Al tratarse de una condición multifactorial, es probable que varios rasgos sean influidos genéticamente para la predisposición a SAOS, como la anatomía de la orofaringe, el control ventilatorio o la obesidad. La alteración anatómica común que se encuentra en pacientes con SAOS es la retrognatia leve, probablemente determinada genéticamente, aunque no se ha identificado algún *locus* para este rasgo.¹⁶

La prevalencia de SAOS en familiares de primer grado es de 22 a 84%. Se han propuesto como genes candidatos para SAOS el *ApoE4*, el *ACE*, y el *TNF alfa*. La obesidad es secundaria a alteraciones en la función autonómica, endocrina e hipotalámica, las cuales están asociadas a factores genéticos que influyen en la tasa metabólica, el almacenamiento de grasa y la conducta alimenticia.²⁰

Síndrome de Kleine-Levine

El síndrome de Kleine-Levine (SKL, OMIM 107650) es un trastorno muy raro, caracterizado por períodos recurrentes de hipersomnía profunda, perturbación cognitiva, alteraciones en el estado de ánimo, alteraciones del comportamiento (hiperfagia, hipersexualidad) y del sistema autónomo. Afecta principalmente a varones adolescentes y los síntomas se atenúan o desaparecen típicamente durante la edad adulta. Este trastorno es de etiología desconocida y se ha asociado positivamente con los marcadores genéticos del HLA: DQB1*0201 y DQB1*0602.^{27,28} Se han reportado dos casos de gemelos monocigóticos concordantes con características típicas de SKL. El primer caso de gemelos fue negativo para HLA-DQB1*02 y positivo para los alelos DQB1*0302/0601 y DRB1*0407/1502.²⁹ Mientras que en el segundo caso, los gemelos fueron positivos a DRB1*04, DRB1*15/DRB4*01, DRB5*01, DQB1*0302 y DQB1*0601.³⁰ Los dos casos de gemelos presentaron el alelo DQB1*0302/0601. La recurrencia de episodios frecuentes, factores infecciosos desencadenantes, edad temprana de inicio de síntomas y su asociación con el HLA-DQB indica un proceso autoinmune con influencia genética.³

Enuresis primaria nocturna

La enuresis primaria nocturna (EPN, OMIM 600631) es la micción involuntaria durante el sueño que ocurre por lo menos dos veces por semana, durante un mínimo de tres meses consecutivos, a partir de los cinco años de edad. Es un problema mundial de salud en la infancia y afecta a un rango que oscila entre 10 y 15% de los niños de siete años. Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos para su presentación se señala la poca capacidad de volumen de la

vejiga, la disfunción de vejiga, los niveles circadianos anormales de vasopresina, la poliuria nocturna y los patrones anormales del sueño.³

La incidencia de enuresis es de 77% cuando ambos padres padecieron este tipo de incontinencia.³¹ Un estudio en la infancia de gemelos reportó una concordancia de 43% para homocigotos, contra 19% de gemelos dicigotos; en la edad adulta fue de 25% frente a cero, respectivamente. En estudios de segregación se demostró que en algunas familias existe un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia.³²

Con base en estudios de ligamiento, hasta la fecha se han descrito cuatro ubicaciones de genes relacionados con la enuresis: 8q; 13q-q14.3 (*ENUR1*);³³ 12q13-q21 (*ENUR2*), y 22q11 (*ENUR3*).³⁴ En esta última región se localiza el gen *GNAZ*, que codifica para la proteína G transducina, un mensajero intracelular en el sistema nervioso central. Se demuestra así la heterogeneidad genética y fenotípica de la enuresis; probablemente participen en una vía común cerebro-riñón-vejiga. Estos estudios en familias y en gemelos sugieren un fuerte componente genético para la enuresis relacionada con una herencia poligénica.

Sonambulismo

El sonambulismo es una parasomnia común durante la infancia y su característica principal consiste en que quien la padece se levanta y hace una caminata durante el sueño, con amnesia parcial o completa al siguiente día. Generalmente ocurre durante el primer tercio del sueño, se presenta en 15% de los niños de cinco a 12 años y los familiares de primer grado de un afectado tienen un riesgo 10 veces mayor de padecerlo en comparación con la población general. Los estudios en gemelos reportan 50% de concordancia en monocigóticos y de 10 a 15% en gemelos dicigóticos.³ Se han propuesto dos modos de herencia para el sonambulismo: multifactorial y autosómico recesivo con penetrancia incompleta.³⁵ Se ha encontrado una estrecha asociación del sonambulismo con tres polimorfismos de HLA-DQB1 (DQB1*05, DQB1*0501 y DQB1*04).³⁶

Epilepsia nocturna del lóbulo frontal

La epilepsia nocturna del lóbulo frontal (ENLF) es un trastorno que se inicia en la infancia. Se caracteriza por convulsiones en racimo durante el sueño, por disparos de potenciales de acción en ráfagas de las neuronas del lóbulo frontal. Es una entidad genéticamente heterogénea, pero clínicamente homogénea; se transmite de manera autosómica dominante con 75% de penetrancia. Existen cinco formas de esta condición por diferentes mutaciones. El tipo 1 (OMIM 600513) es causado por una mutación en el gen del receptor neuronal nicotínico de acetilcolina, en la subunidad alfa 4 (*CHRNA4*), localizada en el cromosoma 20q13.2.³⁷ El tipo 2 (OMIM 603204) es causado por mutaciones en el locus 15q24, que contiene los genes *CHRNA3*, *CHRNA5* y *CHRNAB4*.³⁸ El tipo 3 (OMIM 605375) se asocia a mutaciones en el gen *CHRNAB2*, en el

cromosoma 1p21.³⁹ El tipo 4 (OMIM 610353) se debe a una mutación en el gen *CHRNA2*, localizado en el cromosoma 8p21.2.⁴⁰ El tipo 5 (OMIM 615005) está asociado a cambios en el gen *KCNT1*, localizado en el cromosoma 9q34.3.⁴¹

En el cuadro I se presenta una síntesis de las evidencias

referenciadas a lo largo del artículo sobre los TPS. Se enfatizan las modificaciones moleculares, tanto en la secuencia de nucleótidos de los genes, la localización de las modificaciones dentro de los cromosomas, así como en los cambios de los aminoácidos dentro de las proteínas.

Cuadro I Contribución genética en los trastornos primarios del sueño

Trastorno primario del sueño	Loci/Genes candidatos	Proteína	Polimorfismo Mutación
Insomnio familiar fatal*	<i>PRNP</i>	Proteína priónica	Sustitución M129V, D178N
Insomnio primario crónico*	<i>GABRB3</i>	Subunidad 3 del receptor B del ácido gama-aminobutírico	rs121913125 Sustitución R192H
Síndrome de adelanto de la fase del sueño familiar	<i>FASPS1/PER2</i>	Regulador del periodo circadiano 2	rs121908635 Sustitución S662G
	<i>FASPS2/CSNK1D</i>	Proteína caseína cinasa 1 delta	Sustitución T44A, H46R
	<i>FASP3/PER3</i>	Regulador del período circadiano 3	rs139315125, rs150812083 Sustitución P415A, H417R
Síndrome de piernas inquietas	<i>RLS1/LBXCOR1</i>	Correpresor transcripcional 1 de la familia SKI	rs6494696
	<i>RLS1/MAP2K5</i>	Proteína cinasa activada por mitógeno	Localización citogenética 14q13-q21
	<i>RLS2</i>	Secuencia asociada a los pacientes	rs4626664, rs1975197
	<i>RLS3/PTRPD</i>	Receptor tirosina fosfatasa delta	Localización citogenética 2q33
	<i>RLS4</i>	Secuencia asociada a los pacientes	Localización citogenética 2q33
	<i>RLS5</i>	Secuencia asociada a los pacientes	Localización citogenética 20p13
	<i>RLS6/BTBD9</i>	Proteína de dominio BTB/POZ de unión al AND	rs9296249, rs9357271, rs3923809

Continúa en la página: 26

Continúa de la página: 25

Síndrome de piernas inquietas	RSL7/ <i>MEIS1</i>	Proteína Meis1, regulador génico en la ontogenia	rs12469063, rs2300478
	RLS8/ <i>PCDHA3</i>	Protocadherina alfa 3	rs587776956
Narcolepsia	<i>HLA/DQB1</i>	Antígenos de superficie de clase II, receptor de hipocretina	DQB1*0602, DQB1*0301
	<i>HLA/DQA1</i>	Antígenos de superficie de clase II, receptor de hipocretina	DQA1*06, DQA1 *0102
	<i>CPT1B/CHKB</i>	Carnitina palmitoiltransferasa 1B	rs5770917C
	<i>TCRA</i>	Receptor de células T alfa	rs1154155C
	<i>P2RY11</i>	Receptor purinérgico P2RY11	rs2305795A
Síndrome de apnea obstructiva crónica	<i>ApoE4</i>	Isoforma de la apoenzima E	
	<i>ACE</i>	Enzima convertidora de angiotensina	rs1800629
	<i>TNF alfa</i>	Factor de necrosis tumoral alfa	
Síndrome Kleine-Levin	<i>HLA-DQB1</i>	Antígenos de superficie de clase II	DQB1*0201, DQB1*0602
Enuresis primaria nocturna	<i>ENUR1</i>	No hay productos génicos identificados para esta secuencia	Localización citogenética 13q13-q14.3
	<i>ENUR2</i>	No hay productos génicos identificados para esta secuencia	Localización citogenética 12q13-q21
	<i>ENUR3</i>	Incluye la secuencia codificante para la proteína G transducina (mensajero intracelular)	Localización citogenética 22q11
Sonambulismo	<i>HLA-DQB1</i>	Antígenos de superficie de clase II	DQB1*05, DQB1*04

Continúa en la página: 27

Continúa de la página: 26

Epilepsia nocturna del lóbulo frontal	ENFL1/CHRNA4	Subunidad alfa 4 del receptor nicotínico de acetilcolina	Sustitución S248L
	ENFL2/CHRNA3	Subunidad alfa 3 del receptor nicotínico de acetilcolina	SNP, T por C nucleótido 708
	ENFL2/CHRNA5	Subunidad alfa5 del receptor nicotínico de acetilcolina	SNP, T por C nucleótido 708
	ENFL3/CHRN B2	Subunidad beta 2 del receptor de acetilcolina	SNP, G por A nucleótido 1340
	ENFL4/CHRNA2	Subunidad alfa 2 del receptor nicotínico de acetilcolina	rs104894063 Sustitución I279N
	ENFL5/KCNT1	Canal iónico de potasio activado por sodio	rs397515405 Sustitución R928C

*Causado por un gen

Loci, lugares donde se encuentran varios genes o marcadores genéticos; *Genes candidatos*, gen asociado con la patología; DQ, sitio cromosómico altamente polimórfico que codifica para las cadenas del heterodímero funcional de la célula presentadora de antígeno; rs, etiqueta de identificación asignada por el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) para referirse a un grupo de cambios de un solo nucleótido dentro de toda la secuencia común del gen; sustitución, mutación de un aminoácido por otro en el número de residuo de la proteína

Discusión

Se han referido algunas de las investigaciones para determinar las bases genéticas de los TPS. Es relevante que se han asociado diversos TPS con alteraciones génicas que ocurren sobre los elementos esenciales de la comunicación neuronal, tanto en aquellos que determinan la síntesis de mensajeros (neurotransmisores o neuropéptidos), como en receptores de membrana plasmática que permiten transducir señales. Así, se pone de manifiesto una vez más, la creciente necesidad de describir las vías de comunicación neuronal que consolidan cada uno de los patrones de conducta humana, en este caso, los del ciclo sueño-vigilia. Ha existido un interés especial por la comunicación sináptica mediada por el ácido gama-aminobutírico (GABA), dada su participación en los procesos de ansiedad y la epileptogénesis. La asociación de una mutación de su receptor postsináptico con el padecimiento de insomnio crónico apunta hacia una función previamente ignorada de este neurotransmisor y de las vías en que participa. Un ejemplo adicional es el receptor nicotínico de acetilcolina, cuya actividad en la placa muscular es un prototipo de la transmisión sináptica; no obstante, han sido pocas las

funciones de integración encefálica en las cuales se ha descrito cabalmente su participación. Las asociaciones genéticas han demostrado que la acetilcolina es un neurotransmisor determinante en la consolidación del ciclo sueño-vigilia. Estas evidencias plantean una nueva interrogante: ¿los TPS originan otros trastornos conductuales, como la ansiedad o la pérdida de memoria? No se han explorado otros sistemas de neurotransmisión, como el de las aminas biogénicas o el del ácido glutámico, los cuales se han asociado con la depresión y el trastorno bipolar. La evidencia presentada sugiere que en la complejidad de los TPS subyace la participación de varios sistemas de neurotransmisión y, por lo tanto, es probable que los TPS puedan ser el punto de origen de otros trastornos del ánimo.

Los estudios de asociación genética, como los presentados aquí, pueden guiar investigaciones que permitan diseñar terapias para las personas con TPS; a la vez, son herramientas en la elaboración de listas de factores de riesgo. Sin duda, la principal contribución de esta clase de estudios es ampliar la perspectiva para considerar algunos padecimientos desde sus bases moleculares y, simultáneamente, comprender el organismo sano. En cuanto a los TPS, falta aún considerar el sistema sensorial que

sincroniza el organismo con el medio para consolidar el ciclo sueño-vigilia: la *fototraducción*, una perspectiva promisoria de los estudios de asociación genética con el sistema de la traducción sensorial luminosa.⁴²

Conclusiones

El sueño es un fenotipo complejo, regulado, controlado e influenciado por múltiples genes, así como por el ambiente (horarios de sueño, estrés, trabajo, luz, etcétera). La comprensión de las bases genéticas de los desórdenes del sueño permite conocer mejor su patogénesis, entendiendo su componente biológico, para plantear nuevos estudios genéticos que confirmen los diagnósticos y acceder a terapias novedosas e individualizadas.

Los trastornos primarios del sueño son entidades complejas, en las cuales el fenotipo está dado por múltiples genes y su interacción con factores ambientales. En la actualidad existen más de 100 trastornos del sueño y en algunos de ellos se encuentra un componente familiar o genético. La contribución de los factores genéticos en la patología de los trastornos del sueño se está incrementando de manera importante.

Los estudios de asociación del genoma humano, el proyecto HapMap (mapas del genoma humano) y la secuenciación de nueva generación han permitido la identificación de genes asociados a los trastornos primarios del

sueño; los estudios genéticos contribuyen en el conocimiento de la fisiopatología y de las bases moleculares de los mismos. La identificación de mutaciones causantes de las enfermedades, o de las variaciones genéticas que confieren susceptibilidad para el desarrollo de un TPS, permite la clasificación de la complejidad de los fenotipos del sueño y el tamizaje de factores de riesgo es de gran ayuda en el diagnóstico y en los planes para el tratamiento personalizado.

Agradecimientos

Trabajo dedicado a la memoria del doctor Alfredo Feria Velasco, por su labor en la gestión y difusión de la investigación científica en México.

El estudio recibió apoyo del Programa para el Desarrollo Profesional Docente de la Secretaría de Educación Pública.

La autora Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca fue becaria del Programa de Becas Postdoctorales para Apoyo a los PNPC-CONACyT.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Dubowy C, Sehgal A. Circadian Rhythms and Sleep in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 2017;205(4):1373-97.
- Veatch OJ, Keenan BT, Gehrman PR, Malow BA, Pack AI. Pleiotropic genetic effects influencing sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2017;16(2):158-70.
- Maret S, Dauvilliers Y, Tafti M. Genetic basis of sleep disorders. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 2003;154:316-23.
- Webb WB, Campbell SS. Relationships in sleep characteristics of identical and fraternal twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(10):1093-5.
- Spada J, Scholz M, Kirsten H, Hensch T, Horn K, Jawinski P, et al. Genome-wide association analysis of actigraphic sleep phenotypes in the LIFE Adult Study. *J Sleep Res*. 2016;25(6):690-701.
- Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*. 1986;315(16):997-1003.
- Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med*. 1992;326(7):444-9.
- Bidaki R, Zarei M, Khorram Toosi A, Hakim Shooshtari M. A Review on Genetics of Sleep Disorders. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2012;6(1):12-9.
- Buhr A, Bianchi MT, Baur R, Courte P, Pignay V, Boulenger JP, et al. Functional characterization of the new human GABA(A) receptor mutation beta3(R192H). *Hum Genet*. 2002;111(2):154-60.
- Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*. 2001;291(5506):1040-3.

- Xu Y, Padith QS, Shapiro RE, Jones CR, Wu SC, Saigoh N, et al. Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*. 2005;434(7033):640-4.
- Zhang L, Hirano A, Hsu PK, Jones CR, Sakai N, Okuro M, et al. A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(11):E1536-44.
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4(2):101-19.
- Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*. 2000;55(9):1404-6.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet*. 2001;69(6):1266-70.
- Parish JM. Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. *Chest*. 2013;143(5):1489-99.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 2007;39(8):1000-6.
- Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):686-99.
- Hayduk R, Flodman P, Spence MA, Erman MK, Mitler MM. HLA haplotypes, polysomnography, and pedigrees in a case series of patients with narcolepsy. *Sleep*. 1997;20(10):850-7.
- Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders. *Lancet Neurol*. 2002;1(4):242-50.

21. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*. 2009;41(6):708-11.
22. Nakayama J, Miura M, Honda M, Miki T, Honda Y, Arinami T. Linkage of human narcolepsy with HLA association to chromosome 4p13-q21. *Genomics*. 2000;65(1):84-6.
23. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;6(9):991-7.
24. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000;355(9197):39-40.
25. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(12):1667-73.
26. Olafsdóttir BR, Rye DB, Scammell TE, Matheson JK, Stefánsson K, Gulcher JR. Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology*. 2001;57(10):1896-9.
27. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology*. 2002;59(11):1739-45.
28. Huang CJ, Liao HT, Yeh GC, Hung KL. Distribution of HLA-DQB1 alleles in patients with Kleine-Levin syndrome. *J Clin Neurosci*. 2012;19(4):628-30.
29. Ueno T, Fukuhara A, Ikegami A, Ohishi F, Kume K. Monozygotic twins concordant for Kleine-Levin syndrome. *BMC Neurol*. 2012;12:31.
30. Peraita-Adrados R, Vicario JL, Tafti M, García de León M, Billiard M. Monozygotic Twins Affected with Kleine-Levin Syndrome. *Sleep*. 2012;35(5):595-6.
31. Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child*. 1971;121(3):222-5.
32. Arnell H, Hjälmas K, Jägervall M, Läckgren G, Stenberg A, Bengtsson B, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet*. 1997;34(5):360-5.
33. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Genet*. 1995;10(3):354-6.
34. Eiberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol*. 1998;33(Supl 3):34-6.
35. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Ladda RL, Charney DS, Weber G, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry*. 1980;137:111-8.
36. Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Mol Psychiatry*. 2003;8(1):114-7.
37. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat Genet*. 1995;10(1):117-8.
38. Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bhatia KP, Fish DR, Marsden CD, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet*. 1998;63(4):1108-16.
39. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, et al. CHRNB2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):225-31.
40. Trivisano M, Terracciano A, Milano T, Cappelletti S, Pietrafusa N, Bertini ES, et al. Mutation of CHRNA2 in a family with benign familial infantile seizures: Potential role of nicotinic acetylcholine receptor in various phenotypes of epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(5):e53-7.
41. Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet*. 2012;44(11):1188-90.
42. Domínguez-Solís CA, Pérez-León JA. Mecanismo de fototraducción de la melanopsina en las células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles (ipRGC). *Gac Med Mex*. 2015;151(6):764-76.

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Amavizca BE, Gutiérrez-Amavizca JP, Pérez-León JA. Contribución genética en los trastornos primarios del sueño. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(1): 21-9.