

Hormona concentradora de melanina (MCH): neuropéptido hipotalámico que facilita la generación del sueño

Torterolo Pablo,* Castro Santiago,** Falconi V,*** Lagos Patricia****

RESUMEN

El sistema MCHérgico está compuesto por neuronas hipotalámicas que utilizan al neuropéptido denominado hormona concentradora de melanina (MCH) como neuromodulador, y que proyectan hacia diversas regiones del sistema nervioso central, entre las cuales se destacan las áreas vinculadas con la regulación de la vigilia y el sueño. Numerosos estudios han involucrado al sistema MCHérgico con el control de la homeostasis energética. Sin embargo, estudios recientes han comenzado a mostrar un rol de este sistema en la regulación de la vigilia y el sueño. Principalmente se le ha atribuido un rol preponderante en la generación del sueño REM.

En este trabajo realizamos una breve revisión de la fisiología del sistema MCHérgico, especialmente de las evidencias que relacionan a este sistema con el control del sueño.

Palabras clave: MCH, hipotálamo, depresión, rafe.

Melanin-concentrating hormone (MCH): hypothalamic neuropeptide that facilitates the generation of sleep

ABSTRACT

The MCHergic system consists of hypothalamic neurons that utilize the neuropeptide melanin-concentrating hormone (MCH) as neuromodulator. The MCHergic neurons project towards diverse regions of the central nervous system, such as the areas involved in the control of sleep and wakefulness. Numerous studies have involved the MCHergic system with the control of the energy homeostasis. Nevertheless, recent studies have begun to show a role of this system in the regulation of sleep and wakefulness, especially in the control of REM sleep.

In this work we briefly reviewed the physiology of the MCHergic system, focusing in the relationship of this system with the control of sleep.

Key words: MCH, hypothalamus, depression, raphe.

LA HORMONA CONCENTRADORA DE MELANINA (MCH)

La MCH fue aislada originalmente de la hipófisis del salmón, donde actúa como una hormona circulante que modifica el color del pez en respuesta al color de fondo del medio en que se desplaza o frente al estrés. La MCH concentra los gránulos de melanina de células de recubrimiento especializadas (melanóforos) alrededor del núcleo celular haciendo que el pez luzca más pálido.¹⁻³

La MCH y su correspondiente ARNm fueron identificados en secciones de encéfalo de rata empleando técnicas de inmunohistoquímica e hibridización *in situ*. Posteriormente, se determinó su localización en neuronas a nivel del hipotálamo postero-lateral y el área incerto-hipotalámica de todos los mamíferos examinados hasta el momento.⁴⁻⁶ En la figura 1 se ilustra la distribución de las neuronas MCHérgicas en el hipotálamo del gato. Las re-

giones del hipotálamo donde se encuentran estas neuronas han sido clásicamente involucradas en un amplio rango de complejos comportamientos, como en el control de la ingesta y actividad metabólica, en la regulación de la actividad motora y en la motivación, así como en el control de la vigilia y el sueño.⁷

La MCH de los peces teleosteos es un péptido de 17 aminoácidos con un puente di-cisteína en las posiciones 5 y 14 que le dan una estructura en anillo esencial para su función. Por su parte, la estructura primaria de la MCH purificada de rata consiste en un péptido de 19 aminoácidos, siendo idéntica en todas las especies estudiadas hasta el momento, lo que incluye ratón, rata, conejo y humano.^{1,2}

La MCH es generada por el clivaje de un precursor de 165 aminoácidos, la prepro-MCH, que tiene una gran homología en su secuencia de aminoácidos en rata, ratón y humano. De la prepro-MCH derivan otros péptidos además de la MCH, como el neuropéptido E-I (NEI) y el neuropéptido G-E (NGE). El NEI está co-localizado con la MCH en las neuronas hipotalámicas y comparten la innervación de varios sitios a lo largo del sistema nervioso. No está todavía claro si el NGE se libera como un péptido funcional. Además existen dos variantes de "splicing" alternativo del gen de la MCH, denominadas MGOP 14 y 17 (*MCH gene overprint transcript*).^{1,2,8-10}

* Profesor Adjunto, MD. Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

** MD. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*** Profesor Adjunto, PhD. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

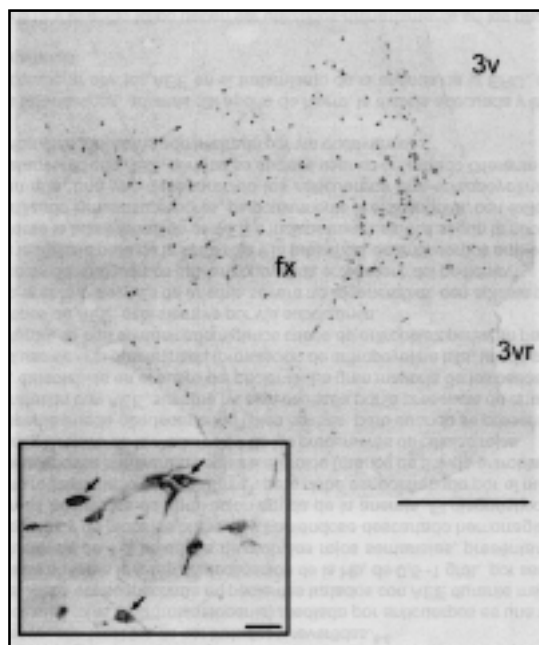


Figura 1. Localización de las neuronas MCHérgicas. En la microfotografía se muestra un corte frontal de hipotálamo de gato a nivel de la región tuberal, procesado mediante inmunohistoquímica para revelar MCH. Se distinguen las neuronas MCHérgicas que se localizan con mayor densidad dorsalmente al fornix. En el recuadro se ve a mayor aumento las neuronas MCHérgicas (ejemplos se indican con flechas). Barras de calibración, 1 mm; recuadro, 50 μ m. fx, fornix; 3v, tercer ventrículo; 3vr, receso del tercer ventrículo. Modificado de [17].

RECEPTORES DE MCH Y SUS MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN

La función biológica de la MCH es mediada por dos receptores conocidos como MCH-R1 y MCH-R2. El MCH-R2 sólo se expresa en carnívoros, monos y seres humanos.¹¹ Ambos receptores son metabotrópicos, acoplados a la proteína G.^{1,9}

Registros intracelulares *in vitro* han mostrado un efecto predominantemente inhibitorio de la MCH, tanto a nivel presináptico como postsináptico.^{12,14}

PROYECCIONES DE LAS NEURONAS MCHÉRGICAS

Las neuronas MCHérgicas constituyen uno de los sistemas regulatorios de proyección difusa, proyectando a amplias regiones del sistema nervioso central. Por su importancia en el control de la vigilia o el sueño, destacamos las proyecciones hacia el tálamo, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, área preóptica del hipotálamo, el área

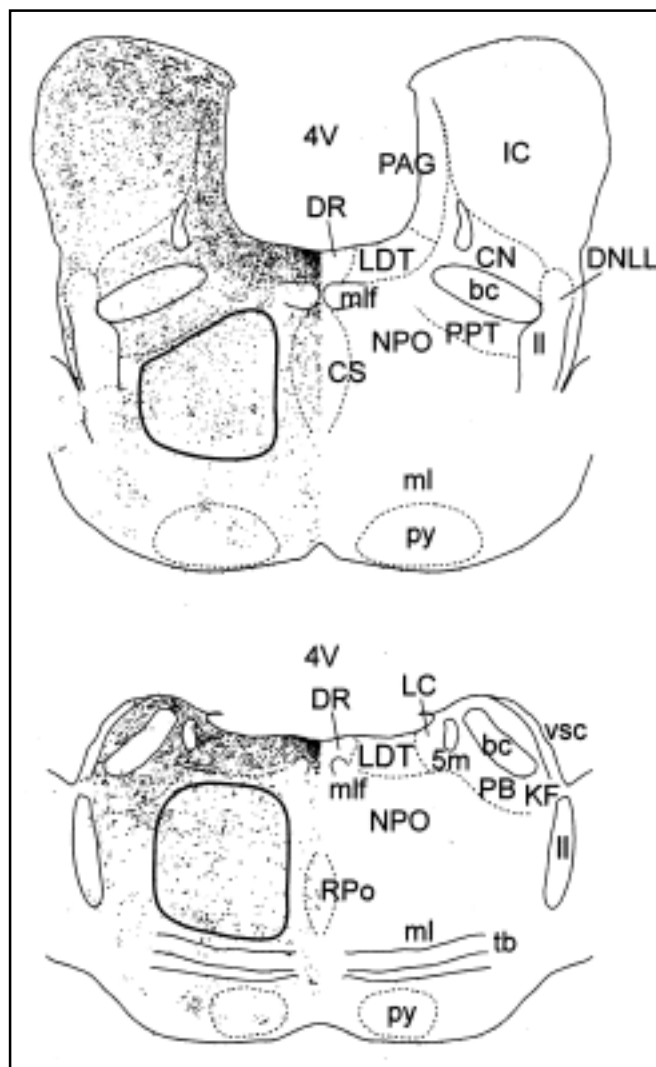


Figura 2. Inervación MCHérgica de la región mesopontina. Dibujos en cámara lucida de cortes frontales a nivel mesopontino del gato, preparados con inmunohistoquímica para el revelado de MCH. Se ilustra la inervación MCHérgicas, observándose claramente la importante inervación del DR. El perímetro aproximado del NPO, área ejecutiva para la generación del sueño REM, se ilustra con una línea negra. bc: brachium conjunctivum. CN: núcleo cuneiforme. CS: núcleo central superior. DNLL: núcleo dorsal del lemnisco lateral. DR: núcleo dorsal del rafe. IC: colículo inferior. KF: núcleo de Kölliker-Fuse. LC: locus coeruleus. LDT: núcleo tegmental laterodorsal. LI: lemnisco lateral. ml: lemnisco medial. mlf: fascículo longitudinal medial. NPO: nucleus pontis oralis. PAG: sustancia gris periacueductal. PB: núcleo parabraquial. PPT: núcleo tegmental pedúnculopontino. py: tracto piramidal. RPo: núcleo pontino del rafe. tb: cuerpo trapezoide. vsc: tracto espinocerebeloso ventral. 4V: cuarto ventrículo. 5m: tracto mesencefálico del nervio trigémino. Modificado de [15].

tegmental ventral (VTA), la sustancia gris periacueductal, el locus coeruleus (LC), el núcleo pontis oralis (NPO), el núcleo tegmental laterodorsal y pedúnculopontino (LDT-

PPT), y el núcleo dorsal del rafe (DR); proyecciones hacia otras estructuras como la corteza cerebral, amígdala y núcleo motores también han sido descritas.^{4,15,16} En la figura 2 se exhibe la distribución de las fibras MCHérgicas en la región mesopontina destacándose la importante innervación del DR.

Los efectos biológicos de la MCH son producidos esencialmente a través de sus proyecciones neurales a distintos núcleos. Sin embargo, a nivel del DR hemos observado tanicitos con inmunorreactividad para la MCH.¹⁷ Los tanicitos son células endimarias especializadas en absorber sustancias desde el líquido cefalorraquídeo (LCR) y liberarlas al neuropilo subyacente. Estas células presentan procesos basales que a nivel del DR tienen estrecha relación con las neuronas serotoninérgicas, importantes en el control de la vigilia y el sueño. Basado en ésta y otras evidencias experimentales hemos postulado la posibilidad de que parte del efecto biológico de la MCH sea producido por medio de una vía neuro-humoral. Planteamos la hipótesis de que la MCH sería liberada desde el hipotálamo, transportada a través del LCR hasta regiones distantes, internalizada a través de los tanicitos endimarios que bordean las cavidades ventriculares y liberada a nivel del parénquima del DR (entre otras regiones) donde ejercería sus efectos biológicos.¹⁷

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA MCH

La conservación de la estructura de la MCH entre distintas especies sugiere que está involucrada en procesos fisiológicos importantes. Las principales funciones que se atribuyen a la MCH son las siguientes: regulación de la ingesta y balance energético, regulación de los estados emocionales, y más recientemente, se ha descrito un papel en el control del ciclo sueño-vigilia.

En relación con la homeostasis energética, la infusión crónica de un agonista sintético del receptor MCH-R1 induce obesidad en ratones, y su aumento de peso está acompañado por hiperfagia, una reducción de la temperatura corporal, estimulación de la actividad lipogénica en el hígado y el tejido adiposo blanco.^{1,2} Este efecto estimulador de la ingesta se ha confirmado en ratones transgénicos en los que la sobreexpresión de MCH produce obesidad, mientras que la ausencia de MCH produce que los ratones sean hipofágicos y de bajo peso. Además existen datos que indican que el bloqueo de los MCH-R1 podrían emplearse en forma terapéutica para tratar la obesidad.¹⁸

Estudios recientes utilizando aproximaciones farmacológicas mostraron que la administración de an-

tagonistas de los receptores MCH-R1 producen efectos antidepresivos.¹⁸ Nosotros hemos observado que microinyecciones de MCH en bajas dosis en el DR en ratas produce un efecto pro-depresivo en el test de nado forzado, evidenciado por un aumento del tiempo en que los animales permanecen inmóviles (en un estado conocido como de “desesperanza”).¹⁹ Este efecto es bloqueado si los animales son previamente tratados con Fluoxetina.²⁰ Por otra parte, la inmuno-neutralización de la MCH a través de microinyecciones de anticuerpos anti-MCH en el DR, produce efectos antidepresivos en el mismo modelo comportamental. Estos datos sugieren que controlando la actividad de las neuronas serotoninérgicas del DR el sistema MCHérgico regularía los estados emocionales.²⁰

ROL DE LA MCH EN LA REGULACIÓN DE LA VIGILIA Y EL SUEÑO

Todavía no es clara la función del sueño. Sin embargo, su gran relevancia fisiológica está establecida por el hecho de ser un comportamiento claramente conservado en todos los mamíferos, además de conocerse las catastróficas consecuencias físicas producidas por su privación.²¹

La generación del sueño, tanto del sueño lento como del sueño REM, así como la generación de la vigilia está cuidadosamente controlado por distintos grupos neuronales.²²

En el año 2003, evidencias experimentales nos hicieron sugerir que el sistema MCHérgico podría estar involucrado en la regulación del sueño.²³ En ese mismo año, Verret y cols., utilizando la expresión de la proteína Fos como índice de actividad neuronal, demostraron que las neuronas MCHérgicas se activan durante el sueño REM de la rata.²⁴ Utilizando un modelo similar, Modirrousta y cols. (2005), confirmaron que las neuronas MCHérgicas se activaban durante el sueño.²⁵

Mediante microinyecciones intraventriculares de MCH en la etapa activa de la rata, se observó que ésta produce un marcado aumento del sueño REM y un moderado aumento del sueño lento.²⁴ A su vez, la administración sistémica de antagonistas de los receptores MCH-R1 en ratas, disminuyen el sueño lento y el sueño REM, aumentando el tiempo de vigilia.²⁶

En el gato, mediante la utilización de trazadores retrógrados e inmunohistoquímica demostramos que las neuronas MCHérgicas proyectan directamente al NPO, la zona ejecutiva para la generación de sueño REM.¹⁵ Además, microinyecciones de MCH en el NPO producen una disminución significativa de la latencia del sueño REM con un incremento en el tiempo que el animal pasa en este estado comportamental.¹⁵

Como mencionamos anteriormente, el DR está densamente innervado por las neuronas MCHérgicas, y los tanicitos de la región presentan inmunorreactividad para la MCH.^{15,17} En rata, hemos estudiado el efecto de la administración de MCH en el DR sobre el ciclo sueño-vigilia. Observamos que la MCH en forma dosis-dependiente produce un aumento significativo del tiempo en que el animal pasa en sueño REM y un aumento moderado del sueño lento.²⁷ En la figura 3 se muestran hipnogramas representativos de este trabajo. Luego de la microinyección de MCH en el DR se observa un aumento del número de episodios de sueño REM en comparación con la microinyección del solvente.

Por el contrario, el bloqueo de la MCH liberada de forma fisiológica en el DR mediante su inmuno-neutralización (mediante microinyecciones anticuerpos anti-MCH) bloquea la generación de sueño REM, pero no de sueño lento.¹⁹

Estudios en ratones *knock-out* tanto para el receptor MCH-R1 como para el mismo ligando, muestran que dichos animales poseen una arquitectura del sueño alterada.^{28,29} Los animales sin MCH tienen menos sueño REM, suprimiéndose en condiciones de balance energético negativo, lo cual no sucede en los animales control.²⁹

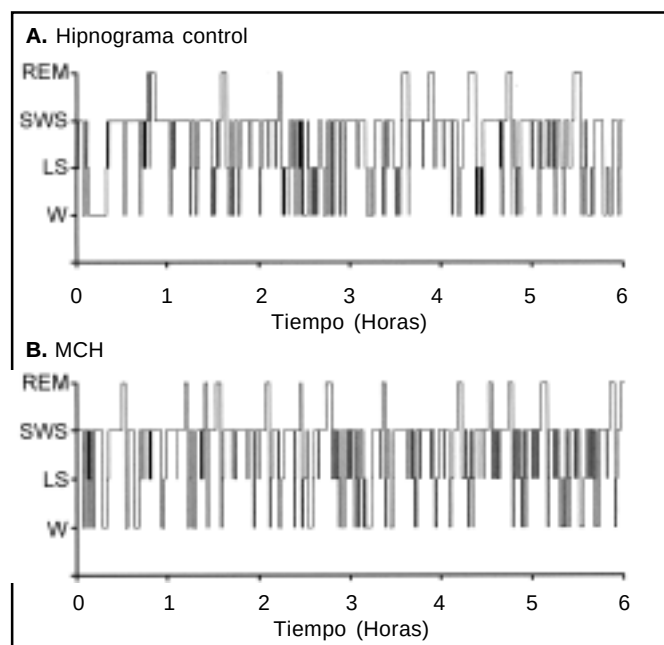


Figura 3. La MCH microinyectada en el núcleo dorsal del rafe aumenta el sueño REM en la rata. Hipnogramas representativos que ilustran el aumento en el número de episodios de sueño REM provocados por microinyecciones de MCH en el núcleo dorsal del rafe. **A.** Hipnograma control luego de la microinyección del solvente (suero fisiológico). **B.** Hipnograma que muestra los efectos de la microinyección de 100 ng de MCH. REM: sueño REM. SWS: sueño de ondas lentas. LS: sueño superficial o somnolencia. W: vigilia. Modificado de [27].

Recientemente, se han registrado neuronas durante el ciclo sueño vigilia, identificadas como MCHérgicas.³⁰ Estas neuronas están inactivas durante la vigilia, aumentan levemente su frecuencia de descarga durante el sueño lento y su activación es máxima durante el sueño REM. Todas las evidencias previamente expuestas sugieren fuertemente que el sistema MCHérgico promueve la generación del sueño, especialmente del sueño REM.

Destacamos que la conservación de la energía es uno de las funciones probables del sueño, por lo tanto, la MCH tendría un rol integrador favoreciendo la ingesta, disminuyendo el metabolismo y promoviendo el sueño.³¹

RELACIÓN ENTRE LAS NEURONAS MCHÉRGICAS Y LAS NEURONAS HIPOCRETINÉRGICAS

Existe una estrecha relación entre las neuronas MCHérgicas e hipocretinérgicas del hipotálamo. Las neuronas hipocretinérgicas son críticas en el mantenimiento de la vigilia, y una degeneración de este grupo neuronal es la base patológica de la narcolepsia.³²⁻³⁴

Como se muestra en la figura 4, los somas de las neuronas MCHérgicas están entremezclados con las neuronas hipocretinérgicas, aunque estos neuropéptidos no

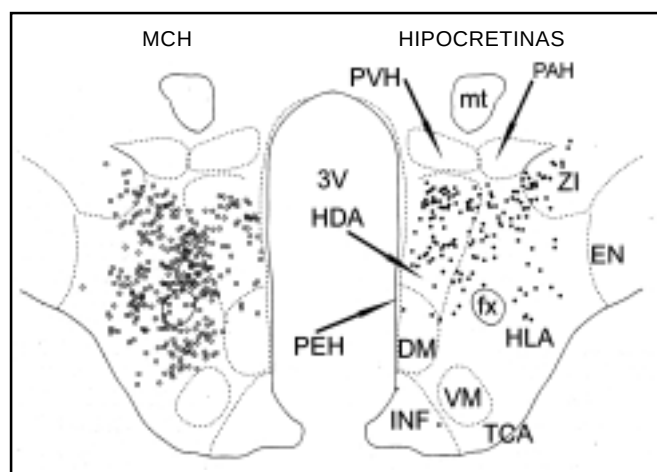


Figura 4. Relaciones anatómicas entre las neuronas MCHérgicas e hipocretinérgicas. Dibujos en cámara lúcida de neuronas MCHérgicas (a la izquierda, círculos negros) e hipocretinérgicas neuronal (derecha, puntos rojos) de cortes frontales hipotalámicos de gato. Los dibujos son fueron tomados de secciones adyacentes del mismo hemi-hipotálamo (reflejadas en la figura). Las secciones fueron procesadas mediante inmunohistoquímica para revelar MCH o hipocretina-2. DM: núcleo dorsomedial. EN: núcleo entopeduncular. fx: fornix. HDA: área hipotalámica dorsal. HLA: área hipotalámica lateral. INF: núcleo infundibular. mt: tracto mamilotalámico. PAH: núcleo paraventricular. PEH: complejo periventricular. PVH: núcleo parvocelular. TCA: área del tuber cinereum. VM: núcleo ventromedial. ZI: zona incerta. 3V: tercer ventrículo. Modificado de [5].

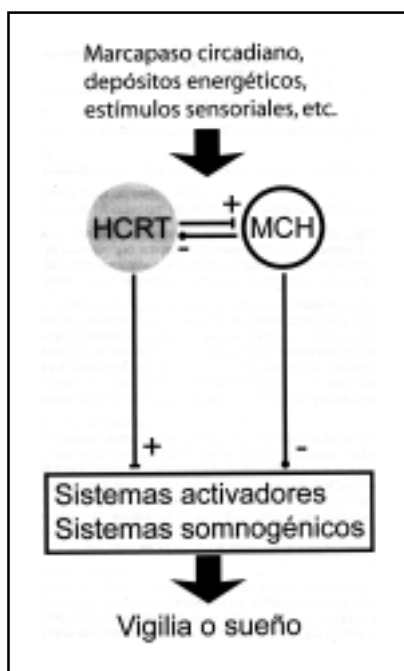


Figura 5. Interacciones dinámicas entre las neuronas MCHérgicas e hipocretinérgicas. En el esquema se modela el rol de las neuronas hipotalámicas MCHérgicas e hipocretinérgicas en una relación opuesta-complementaria. Las neuronas MCHérgicas son inhibitorias sobre las neuronas hipocretinérgicas vecinas. La MCH tiene efecto inhibitorio (pre y postsináptico) a nivel de sus regiones de proyección, mientras que las neuronas hipocretinérgicas tienen un efecto opuesto. El concepto es que actuando sobre otros sistemas neurales, las neuronas MCHérgicas serían capaces de promover el sueño mientras que las hipocretinérgicas favorecerían la vigilia.

co-localizan en las mismas neuronas. Los contactos axosomáticos y axodendríticos son comunes entre estas neuronas.⁵ A su vez, se han demostrado efectos excitatorios de las hipocretinas sobre las neuronas MCHérgicas y un efecto inhibitorio de la MCH sobre las neuronas hipocretinérgicas.^{14,35} A su vez, ambos grupos neuronales proyectan a las mismas regiones, pudiendo ejercer efectos opuestos.^{4,36} Como se representa en la figura 5, la actividad de ambos grupos neuronales está influida por distintos factores internos y externos, y su activación produce efectos opuestos en el control de la vigilia y el sueño.

FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA MCHÉRGICO

Poco se conoce sobre la fisiopatología de este sistema. Sin embargo se ha especulado que éste podría estar relacionado con la obesidad y que el antagonismo de este sistema podría ser una opción terapéutica.³⁷

Como fue mencionado anteriormente, en modelos animales hay evidencias de que un aumento de la actividad

MCHérgica podría estar involucrado en la depresión y que el antagonismo de este sistema podría tener efectos antidepressivos.^{18,20} Destacamos que las evidencias experimentales sugieren que la MCH tendría efectos pro-depresivos y facilitadores del sueño REM. Es interesante destacar que en la depresión mayor (donde habría un aumento del tono MCHérgico), está facilitada la generación del sueño REM.³⁸ El rol de la MCH en la depresión deberá confirmarse en pacientes con esta patología.

Es interesante la estrecha relación anatómica y funcional que existe entre las neuronas hipocretinérgicas y las neuronas MCHérgicas.^{5,14,35} En este sentido sería importante conocer qué sucede con la actividad MCHérgica en la narcolepsia, donde las neuronas hipocretinérgicas se encuentran degeneradas.³²

Por último, la enfermedad de Parkinson, pero no la enfermedad de Huntington, cursa con una disminución en el número de neuronas MCHérgicas.^{39,40} La relación entre la pérdida de actividad MCHérgica y la fisiopatología de esta enfermedad aún no ha sido estudiada.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las neuronas MCHérgicas constituyen un potente sistema regulatorio de proyección amplia y divergente. La MCH participa en la regulación central de la ingesta, el balance energético, y el control emocional. Evidencias recientes sugieren fuertemente que la MCH tiene un papel regulador en el control de la vigilia y el sueño, principalmente promoviendo este último.

Es nuestra hipótesis de trabajo de que el hipotálamo a través de los sistemas MCHérgico e hipocretinérgico ejercería un control efectivo sobre el ciclo sueño-vigilia. El sistema hipocretinérgico ejercería un rol activador, mientras que el sistema MCHérgico, activo durante el sueño, inhibiría los sistemas activadores facilitando la generación del sueño, en especial el sueño REM.

Dada la importancia regulatoria de este sistema y el prácticamente nulo conocimiento de su posible rol en las patologías psiquiátricas y neurológicas, pensamos que el sistema MCHérgico amerita ser estudiado en profundidad.

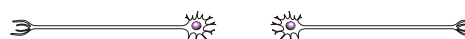
AGRADECIMIENTOS

Trabajo parcialmente financiado por el Proyecto de Desarrollo Tecnológico (PDT)-Salud, 76/36, Ministerio de Educación y Cultura, Uruguay.

REFERENCIAS

1. Saito Y and Nagasaki H. The melanin-concentrating hormone system and its physiological functions. *Results Probl Cell Differ* 2008; 46: 159-79.

2. Nahon J L. The melanocortins and melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *C R Biol* 2006; 329: 623-38; discussion 653-5.
3. Kawauchi H, Kawazoe I, Tsubokawa M, Kishida M and Baker B I. Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature* 1983; 305: 321-23.
4. Bittencourt J C, Presse F, Arias C, Peto C, Vaughan J, Nahon J L, et al. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J Comp Neurol* 1992; 319: 218-45.
5. Tortorero P, Sampogna S, Morales F R and Chase M H. MCH-containing neurons in the hypothalamus of the cat: Searching for a role in the control of sleep and wakefulness. *Brain Res* 2006; 1119: 101-14.
6. Mouri T, Takahashi K, Kawauchi H, Sone M, Totsune K, Murakami O, et al. Melanin-concentrating hormone in the human brain. *Peptides* 1993; 14: 643-6.
7. Bernardis L L and Bellinger L L. The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 189-287.
8. Shi Y. Beyond skin color: emerging roles of melanin-concentrating hormone in energy homeostasis and other physiological functions. *Peptides* 2004; 25: 1605-11.
9. Forray C. The MCH receptor family: feeding brain disorders? *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 85-9.
10. Bittencourt J and Celis M E. Anatomy, function and regulation of neuropeptide EI (NEI). *Peptides* 2008; 29: 1441-50.
11. Tan C P, Sano H, Iwaasa H, Pan J, Sailer A W, Hreniuk D L, et al. Melanin-concentrating hormone receptor subtypes 1 and 2: species-specific gene expression. *Genomics* 2002; 79: 785-92.
12. Gao X B and van den Pol A N. Melanin concentrating hormone depresses synaptic activity of glutamate and GABA neurons from rat lateral hypothalamus. *J Physiol* 2001; 533: 237-52.
13. Gao X B and van den Pol A N. Melanin-concentrating hormone depresses L-, N-, and P/Q-type voltage-dependent calcium channels in rat lateral hypothalamic neurons. *J Physiol* 2002; 542: 273-86.
14. Rao Y, Lu M, Ge F, Marsh D J, Qian S, Wang A H, et al. Regulation of synaptic efficacy in hypocretin/orexin-containing neurons by melanin concentrating hormone in the lateral hypothalamus. *J Neurosci* 2008; 28: 9101-10.
15. Tortorero P, Sampogna S and Chase M H. MCHergic projections to the nucleus pontis oralis participate in the control of active (REM) sleep. *Brain Res* 2009; 1268: 76-87.
16. McGregor R, Damian A, Fabbiani G, Tortorero P, Pose I, Chase M, et al. Direct hypothalamic innervation of the trigeminal motor nucleus: a retrograde tracer study. *Neuroscience* 2005; 136: 1073-81.
17. Tortorero P, Lagos P, Sampogna S and Chase M H. Melanin-concentrating hormone (MCH) immunoreactivity in non-neuronal cells within the raphe nuclei and subventricular region of the brainstem of the cat. *Brain Res* 2008; 1210: 163-178.
18. Borowsky B, Durkin M M, Ogozalek K, Marzabadi M R, DeLeon J, Heurich R, et al. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med* 2002; 8: 825-30.
19. Tortorero P, Scorza C, Lagos P, Urbanavicius J, Miraballes R, Jantos H, et al. Melanin-concentrating hormone (MCH) in the dorsal raphe nucleus: role in REM sleep and depression. *Sleep Medicine* 2009; 10: S61.
20. Lagos P, Urbanavicius J, Scorza C, Miraballes R and Tortorero P. Depression-like profile produced by Melanin Concentrating Hormone (MCH) microinjections into the dorsal raphe nucleus. *Effects of Fluoxetine*. Submitted 2009;
21. Cirelli C. Cellular consequences of sleep deprivation in the brain. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 307-21.
22. Jones B. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and practices of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005, pp. 136-53.
23. Tortorero P, Rojas M, Sampogna S, Morales FR, Chase M H. MCH-containing neurons and the control of sleep and wakefulness. *Sleep* 2003; 26: A20.
24. Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvert D, Leger L, et al. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci* 2003; 4: 19.
25. Modirrousta M, Mainville L, Jones BE. Orexin and MCH neurons express c-Fos differently after sleep deprivation vs. recovery and bear different adrenergic receptors. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 2807-16.
26. Ahnaou A, Drinkenburg WH, Bouwknecht JA, Alcazar J, Steckler T, Dautzenberg FM. Blocking melanin-concentrating hormone MCH(1) receptor affects rat sleep-wake architecture. *Eur J Pharmacol* 2008; 579: 177-88.
27. Lagos P, Tortorero P, Jantos H, Chase MH, Monti JM. Effects on sleep of melanin-concentrating hormone microinjections into the dorsal raphe nucleus. *Brain Res* 2009; 1265: 103-10.
28. Adamantidis A, Salvert D, Goutagny R, Lakaye B, Gervasoni D, Grisar T, et al. Sleep architecture of the melanin-concentrating hormone receptor 1-knockout mice. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1793-800.
29. Willie J T, Sinton C M, Maratos-Flier E, Yanagisawa M. Abnormal response of melanin-concentrating hormone deficient mice to fasting: Hyperactivity and rapid eye movement sleep suppression. *Neuroscience* 2008; 156: 819-29.
30. Hassani O K, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2418-22.
31. Benington J H and Heller H C. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol* 1995; 45: 347-60.
32. Tortorero P, Vanini G. Rol del sistema hipocretinérgico en la fisiología y patología del sueño. *Avances de la medicina del sueño en latinoamérica* 2007; 2: 5-12.
33. Tortorero P, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase M H. Hypocretinergic neurons are primarily involved in activation of the somatomotor system. *Sleep* 2003; 1: 25-28.
34. Tortorero P, Yamuy J, Sampogna S, Morales F R and Chase M H. Hypothalamic neurons that contain hypocretin (orexin) express c-fos during active wakefulness and carbachol-induced active sleep. *Sleep Res Online* 2001; 4: 25-32. <http://www.sro.org/2001/Tortorero/25>.
35. van den Pol A N, Acuna-Goycolea C, Clark K R and Ghosh P K. Physiological properties of hypothalamic MCH neurons identified with selective expression of reporter gene after recombinant virus infection. *Neuron* 2004; 42: 635-52.
36. Peyron C, Tighe D K, van den Pol A N, de Lecea L, Heller H C, Sutcliffe J G, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
37. Rivera G, Bocanegra-García V, Galiano S, Cirauqui N, Ceras J, Perez S, et al. Melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists: a new perspective for the pharmacologic treatment of obesity. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1025-43.
38. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 341-51.
39. Aziz A, Fronczek R, Maat-Schieman M, Unmehopa U, Roelandse F, Overeem S, et al. Hypocretin and melanin-concentrating hormone in patients with Huntington disease. *Brain Pathol* 2008; 18: 474-83.
40. Thannickal T C, Lai Y Y and Siegel J M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1586-95.



Correspondencia: Dr. Pablo Tortorero
 Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina,
 Universidad de la República.
 General Flores No. 2125,
 11800, Montevideo, Uruguay.
 Correo electrónico: ptortero@med.edu.uy