

Las orexinas dos péptidos hipotalámicos: Su localización y acción en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

The two hypothalamic orexin peptides: Their location and action on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis

Gómez-Torres Norma,^{*,**} Aguilera-Reyes Ulises,^{*,**} Galicia-Castillo Oscar^{***}

* Laboratorio de Conducta Animal. Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma del Estado de México, México.

** Laboratorio de Conducta de Neurociencias. Departamento de Psicología.
Universidad Iberoamericana. Ciudad de México, D.F., México.

*** Laboratorio de Neurociencias. Departamento de Psicología.
Universidad Iberoamericana. Ciudad de México, D.F., México.

RESUMEN

Las orexinas A y B son dos neuropéptidos sintetizados en el hipotálamo lateral, área perifornical e hipotálamo dorsomedial, se derivan de la división proteolítica de una proteína en común llamada preproorexina, ejercen sus efectos biológicos a través de dos receptores acoplados a proteínas G denominados OX1R y OX2R. Los axones de las neuronas orexinérgicas se distribuyen por prácticamente todo el sistema nervioso central y a nivel sistémico se les puede encontrar en algunos órganos incluyendo los del tracto reproductivo de ambos sexos. La amplia distribución de las orexinas y sus receptores incluyen todo el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y núcleos cerebrales relacionados con el procesamiento de la recompensa tales como el área ventral tegmental y el núcleo accumbens. Aun cuando el proceso reproductivo ha sido ampliamente investigado, evidencias recientes sugieren que, además del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas existen otros sistemas neuroendocrinos tales como el sistema orexinérgico que estén fuertemente involucrados en la regulación del proceso reproductivo y la conducta sexual en vertebrados principalmente en mamíferos.

Palabras clave: Conducta sexual, eje-hipotálamo-hipófisis-gónadas, orexinas.

ABSTRACT

Orexins A and B are two neuropeptides synthesized in the lateral hypothalamus, perifornical area and dorsomedial hypothalamus. Both are derived from the proteolytic cleavage of a protein called pre-pro-orexin; they together exert their biological effects through two G protein-coupled receptors named OX1R and OX2R. The axons of the orexinergic neurons are distributed almost throughout the central nervous system and they can be found in some organs including the reproductive tract of both sexes. The wide distribution of orexins and their receptors includes the entire hypothalamic-pituitary-gonadal axis and brain nuclei related to reward processing such as the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. Although the reproductive process has been extensively investigated, recent evidence suggests that in addition to the hypothalamic-pituitary-gonadal neuroendocrine axis, there are other systems such as orexinergic system that are heavily involved in the regulation of reproductive process and sexual behavior in vertebrates, mainly in mammals.

Key words: Axis-hypothalamic-pituitary-gonadal, orexins, sexual behavior.

INTRODUCCIÓN

El hipotálamo es el centro nervioso que coordina numerosas actividades en el resto del organismo. En el caso particular de la reproducción estimula a la glándula hipófisis a liberar hormonas gonadotróficas (FSH y LH) que

actúan directamente sobre las gónadas regulando la gametogénesis y la síntesis y secreción de hormonas esteroides, y de esta manera regulando la reproducción a través del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. El conocimiento sobre la regulación neuroendocrina de la reproducción en los vertebrados establece que el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

Correspondencia: Dr. Oscar Ricardo Galicia Castillo
Universidad Iberoamericana Ciudad de México. Prolongación Paseo de la Reforma 880,
Lomas de Santa Fe, C.P. 01219, México, D.F. Tel. +52 (55) 5950-4000 y 9177-4400.
Correo electrónico: oscar.galicia@uia.mx

Artículo recibido: Agosto 10, 2014.
Artículo aceptado: Septiembre 14, 2014.

inicia con la secreción pulsátil de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) desde las neuronas parvocelulares neurosecretoras localizadas en el núcleo arcuato, el núcleo periventricular, el paraventricular y el área preóptica del hipotálamo. La GnRH es transportada a la eminencia media y liberada al sistema porta hipotalámico-hipofisiario, por donde viaja hasta alcanzar a la adenohipófisis, donde actúa sobre los gonadotropos estimulando la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) al torrente sanguíneo. Las gonadotropinas tienen acciones directas sobre las gónadas masculinas y femeninas.¹ Las gónadas responden mediante el aumento de la síntesis de hormonas esteroides (estrógenos y progesterona), que ejercen efectos sobre los tejidos primarios reproductores, como el útero, y los tejidos sexuales secundarios, como las glándulas mamarias. En los machos los tejidos liberan andrógenos, que ejercen efecto sobre los testículos.² En las hembras, la principal acción de la FSH en el ovario es la estimulación de la maduración del folículo para dar lugar a la ovulación. La elevación fisiológica y el descenso de la concentración de FSH durante el desarrollo folicular tienen un papel fundamental en la selección del folículo que dará lugar a la ovulación en respuesta a la LH. La FSH actúa también en las células de la granulosa ovárica estimulando la actividad de la aromatasa, enzima que convertirá los andrógenos (testosterona, androstenediona) a estradiol. En el testículo inmaduro, la FSH se requiere para iniciar la espermatogénesis al unirse a sus receptores en las células de Sertoli. La acción principal de la LH es estimular la ovulación y la esteroidogénesis en las células tecales ováricas y en las células de Leydig testiculares. Por lo tanto, la acción biológica de las gonadotropinas tiene lugar en el ovario y en el testículo, donde la FSH tiene un papel predominante en la maduración del folículo y en la regulación de la gametogénesis.³

Aun cuando se ha estudiado ampliamente la fisiología reproductiva, todavía falta mucho para conocer totalmente la enorme complejidad de la regulación neuroendocrina del proceso reproductivo. Actualmente se ha propuesto que existan varios sistemas hormonales interactuando para regular dicho proceso. El sistema orexinérgico es un ejemplo. Este sistema orexinérgico se encuentra integrado por las orexinas o hipocretinas, sus dos receptores denominados como receptores a orexina-A (OX1R) y receptores a orexina-B (OX2R); así como un precursor de ambas orexinas denominado preproorexina (PPO). De Lecea, *et al.* (1998) las llamaron hipocretinas por su parecido con la secretina, mientras que Sakurai, *et al.*, (1998) las nombraron orexinas por su importante participación en la regulación de la ingesta de alimentos. En distintas clases de vertebrados, incluyendo peces, anfibios (ranas), reptiles (lagartijas), aves y mamíferos, se ha demostrado que las orexinas son sintetizadas en el hipotálamo lateral, área perifornical, hipotálamo dorsomedial y la zona incerta. La orexina-A (en mamíferos) es un péptido de 33 aminoácidos con dos puentes disulfuro intracadena, un peso molecular de 3562 Daltons, un residuo piroglutamilo en su extremo N-terminal y amidado en su extremo C-terminal (ambas terminaciones típicas en los neuropéptidos), su estructura

está completamente conservada entre varias especies de mamíferos.^{4,5}

La orexina-B es un polipéptido de 28 aminoácidos amidado en su extremo C-terminal de un peso molecular de 2937 Da, con 46% de homología (13/28 a.a.) comparada con la secuencia aminoacídica de la orexina-A. La orexina-B del humano difiere de la de los roedores en dos aminoácidos: Prolina y Asparagina.⁴ Ambos péptidos se unen a dos receptores acoplados a proteína G, uno denominado como receptor a orexina-A (OX1R) y el segundo denominado como receptor a orexina-B (OX2R). El receptor de orexina-A es moderadamente selectivo para OX1, mientras que OX2R interacciona con las dos moléculas con la misma afinidad.⁵

Los axones de las neuronas orexinérgicas pueden ser lisos o varicosos. Los axones de las neuronas productoras de orexina-A inervan algunos núcleos del hipotálamo, como núcleo paraventricular, núcleo supraóptico, dorsomedial, parastrial, área preóptica, núcleo ventromedial, periventricular y supraquiasmático. Se ha demostrado la existencia de inmunorreactividad a orexinas en fibras que establecen conexiones con el hipotálamo caudal y el núcleo mamilar. Fuera del hipotálamo estos axones se encuentran en el bulbo olfatorio, córtices cerebrales, ganglios basales, hipocampo y amígdala, redes menos densas de estas fibras se encuentran en el tálamo incluyendo la zona incerta, núcleo posterior lateral, estría medular, estría paracentral, núcleo trigeminal, sustancia nigra, locus coeruleus, núcleo del tracto solitario, núcleo trigeminal oral espinal, y núcleo parabraquial terminal. Muy pocas de estas fibras se han observado en el cerebelo. Algunas fibras varicosas se han detectado cerca del revestimiento de los ventrículos cerebrales y algunas parecen penetrar el revestimiento del tercer ventrículo. La distribución de fibras inmunorreactivas a orexina-B se proyectan a pocos sitios, entre los que se encuentran el núcleo arcuato y núcleo paraventricular del hipotálamo, son menos densas que las de orexina-A, son típicamente lisas, más cortas y no se han detectado en la superficie de los ventrículos cerebrales.⁶

En cuanto a los receptores de orexinas, éstos también han sido identificados en diversas áreas del SNC, entre las que se encuentran algunos núcleos hipotalámicos y algunas otras áreas cerebrales como, la glándula pineal, hipocampo, amígdala, núcleo amigdalóide medial, área amigdalohipocámpal, núcleo del rafe, locus coeruleus, bulbo olfatorio, corteza del cíngulo, tenia tecta, núcleo septohipocámpal, núcleo accumbens, núcleo paraventricular del tálamo, núcleo ventral anteromedial del tálamo, núcleo subtalámico, así como; en todos los niveles de la médula espinal.⁶⁻⁸

Por la amplia distribución de las fibras orexinérgicas, se sugiere que las orexinas juegan un papel importante en varias funciones fisiológicas como: estimulante central del apetito y la regulación de la ingesta de alimento la homeostasis energética, la modulación de los estados de atención, la regulación del ciclo sueño-vigilia, así como en el procesamiento de la recompensa y las conductas adictivas.⁹⁻¹¹

RELACIÓN DE LAS OREXINAS CON LA REGULACIÓN DEL EJE REPRODUCTIVO

Las orexinas parecen ser muy importantes en la regulación del proceso reproductivo, es muy interesante ver que estas funciones no son exclusivas de los mamíferos, lo que indica que sus funciones están conservadas a través de la evolución. Se ha encontrado que la administración intracerebroventricular de orexina-A disminuye la conducta de "doshove" en hembras de peces, sugiriendo un rol de las orexinas en la modulación de la conducta reproductiva en peces. En aves el receptor a orexina-B (OX2R) ha sido encontrado en la hipófisis y en los testículos y el PPO en las gónadas de ambos sexos.^{5,12} Sin embargo, la mayor parte de los estudios que proveen evidencia de una relación entre las orexinas y eventos reproductivos fueron realizados en mamíferos. Las neuronas productoras de orexinas son un pequeño grupo de células (entre 15,000 y 80,000), sin embargo, sus axones se distribuyen ampliamente por todo en SNC.¹³ La amplia distribución de las orexinas y sus receptores; así como de su precursor, incluye todo el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, en varias especies de vertebrados, principalmente los mamíferos incluido el hombre.^{14,15} Adicionalmente los receptores y axones de ambas orexinas se han encontrado en estructuras cerebrales asociados con el procesamiento de la recompensa que produce una conducta motivada como la conducta sexual, por ejemplo, el área tegmental ventral (VTA) recibe una entrada masiva de proyecciones del área hipotalámica lateral, incluyendo axones de neuronas orexinérgicas,¹⁶ adicionalmente se han encontrado ambos receptores a orexinas en el VTA.¹⁷ Los axones de las neuronas orexinérgicas también proyectan al núcleo accumbens. Esto parece ser un indicativo de que las orexinas se encuentran implicadas en la regulación del proceso reproductivo de los vertebrados especialmente de los mamíferos.^{14,15}

Una de las primeras acciones biológicas asignadas a estos neuropéptidos en el contexto de la fisiología reproductiva, se relaciona con su participación en la modulación de la secreción de GnRH, gonadotropinas y hormonas esteroides sexuales. Se ha mostrado, por ejemplo, en el hipotálamo de ratas y ovejas, que las neuronas productoras de GnRH expresan el receptor a orexina-A y los axones de neuronas productoras de orexina-A se encuentran en estrecho contacto con los cuerpos celulares de neuronas productoras de GnRH, resultados similares se encontraron para la orexina-B, en este caso en estructuras hipotalámicas del cerdo, estos datos sugieren fuertemente que las orexinas juegan un papel muy importante en la regulación de la secreción de GnRH.¹⁸⁻²⁰ Estos resultados han sido complementados con otros estudios que muestran que la administración de orexina-A en células GT1-7 (línea celular de neuronas hipotalámicas secretoras de GnRH que comparten diversas características con las neuronas productoras de GnRH), provocó un aumento de la expresión de mRNA que codifica para GnRH, mientras que la administración de un antagonista específico para el receptor de orexina-A disminuye la expresión de mRNA para GnRH, adicionalmente en este estudio, el OX1R fue detectado en alto nivel en los gonadotropos hipofisarios, lo que sugiere

que la estimulación de la orexina-A para la secreción de GnRH es mediada primariamente por el receptor OX1R.²¹ Otros estudios muestran que la orexina-A estimula la secreción de GnRH en explantes hipotalámicos de ratas macho in vitro, así como en explantes hipotalámicos de ratas hembra exclusivamente durante la fase de proestro, la concentración de orexina-A en sangre, también es más alta durante la fase de proestro, estos datos sugieren fuertemente que la orexina-A juega un rol muy importante en el desencadenamiento de la ovulación en las hembras de mamíferos, ya que puede estar involucrada en la secreción de la hormona luteinizante tanto en machos como en hembras.^{15,22,23}

Sin embargo, los resultados encontrados hasta el momento son contradictorios,²⁴ arrojaron que la administración de orexina-A directamente en el tercer ventrículo disminuye significativamente las concentraciones y amplitud pulsátil de GnRH y LH en ratas macho y hembra prepúberes, por lo que se ha propuesto que las orexinas tienen un efecto dual en la liberación de gonadotropinas. En humanos se ha encontrado que las concentraciones y secreción pulsátil de LH son significativamente menores en hombres narcolépticos. La narcolepsia es una enfermedad que se caracteriza porque los individuos que la padecen pueden pasar de vigilia al sueño MOR sin pasar por las otras fases del sueño. Algunos experimentos han mostrado que la destrucción de neuronas orexinérgicas induce cambios conductuales en el sueño como alteraciones en los ritmos de la vigilia, del sueño de ondas lentas (SOL) y del sueño MOR, similar a la narcolepsia,^{13,25} estos resultados sugieren fuertemente que las orexinas endógenas pueden estar participando en la estimulación de la secreción de LH en los varones.²⁶

También existe evidencia de que la administración de 1 y 2 mg de orexina-A disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas y la amplitud pulsátil de LH en camellos machos alimentados con 50% de su requerimiento nutricional,²⁷ estos resultados son contradictorios con previos estudios donde se muestra que las orexinas tienen un efecto estimulador de la secreción de LH. La orexina-A provoca aumento en la liberación de LH cuando es administrada en el área preóptica rostral (rPOA), en contraste la orexina-A provoca un efecto inhibitorio cuando es administrada en el área preóptica media (mPOA).²⁸

En cuanto a la FSH se ha encontrado que disminuyó cuando a un grupo de camellos se les administró orexina-A intravenosa, en humanos se ha encontrado que en contraste, con la LH, todas las características de liberación de FSH fueron similares en pacientes con narcolepsia y controles. En ratas, los datos indican que la administración intracerebroventricular de orexina no afectó las concentraciones de FSH en ratas macho y hembras prepúberes.^{24,26,27}

Por otro lado, se ha sugerido que las orexinas estimulan la secreción de hormonas esteroides sexuales principalmente de testosterona, se ha visto, por ejemplo, que la castración en la rata macho disminuye significativamente el número de neuronas orexinérgicas inmunomarcadas en el hipotálamo lateral, que la orexina-A estimula la secreción de testosterona en tejido testicular y que la reducción en las concentraciones

de testosterona en la rata macho provoca una reducción de la expresión del OX1R, tal reducción es restaurada parcialmente por la administración de FSH, adicionalmente, que la orexina-A estimula significativamente la secreción basal de testosterona en cultivos de tejido testicular de la alpaca.²⁹⁻³¹

VARIACIÓN EN LA EXPRESIÓN DE LAS OREXINAS Y SUS RECEPTORES DURANTE EL CICLO ESTRAL

Algunos trabajos han mostrado que la expresión de las orexinas y sus receptores varía de acuerdo con la etapa del ciclo estral. Durante la tarde del proestro hay un aumento significativo del receptor OX1R en el hipotálamo de la rata,^{32,33} hay un pico de expresión de los receptores a orexinas y PPO en el hipotálamo anterior, hipotálamo medio basal, e hipófisis de la rata durante la tarde del proestro,³⁴ adicionalmente, la expresión de OX1R y OX2R es más alta durante la etapa del proestro en algunas áreas hipotalámicas de la cerda, la más alta expresión de OX1R durante la etapa de proestro es en mPOA, mientras que la más alta expresión de OX2R es en la eminencia media³³ otros estudios demuestran que la expresión de ambos receptores a orexinas en el ovario de la rata incrementa de tres a cuatro veces durante la fase de proestro.³⁴

Se ha visto también que esta diferencia en la expresión de las orexinas y sus receptores varía de acuerdo con la edad, la concentración de orexina-A es más alta en ratas jóvenes (tres meses de edad) durante el estro y proestro que en hembras de media edad (7-9 meses de edad). También existen variaciones durante la preñez, el parto y la lactancia. Las concentraciones de orexina-A son significativamente mayores durante la preñez comparado con ratas nulíparas. En las mujeres embarazadas las concentraciones séricas de orexina-A aumentan significativamente a la mitad y al final del embarazo, adicionalmente las concentraciones de orexina-A y leptina están correlacionadas positivamente con la edad gestacional de las mujeres. En ratas preñadas y lactantes hay células inmunorreactivas al receptor de orexina-A en el núcleo paraventricular y supraóptico, lo que indica que las orexinas pueden estar participando en la eyección de leche durante la lactancia.^{35,36}

EXPRESIÓN DE LAS OREXINAS Y SUS RECEPTORES EN EL TRACTO REPRODUCTIVO

En adición a las funciones centrales de las orexinas hay múltiples evidencias que demuestran que las orexinas también tienen funciones fuera del sistema nervioso central. Los neuropéptidos y sus receptores son expresados en un amplio rango de tejidos periféricos incluyendo el tracto reproductivo principalmente de mamíferos. En machos se han encontrado receptores a orexinas en el tracto reproductivo de algunas especies de mamíferos incluyendo el humano, en el epidídimo, pene, vesículas seminales y testículos.^{37,38} Además se ha identificado el PPO en el complejo uretroprostático bovino,³⁹ otros estudios han mostrado la localización de orexina A y su receptor en tejido prostático normal e hiperplásico humano y en las células de Leydig y células de Sertoli en la Alpaca.^{31,40} En

la rata también se han hallado el receptor OX1R y orexina-A en el epidídimo, estos datos confirman que la orexina puede tener efectos sistémicos y producirse localmente.⁴¹ La expresión de PPO y OX1R en el epidídimo y la próstata soporta fuertemente la relevancia biológica de estos péptidos en la función del tracto genital de los mamíferos. Algunos estudios más detallados muestran que los valores más altos de expresión de OX1R en los testículos de la rata se dan en la etapa neonatal, puberal y adultez temprana en ratas (ratas de 45 días de edad). Lo que sugiere que la expresión de estos receptores puede estar modulada en parte por las concentraciones de testosterona, o viceversa que las orexinas estén implicadas en el aumento de la secreción de testosterona.⁴²

En cuanto a las hembras, se ha demostrado la presencia de ambos receptores a orexinas en el tracto reproductivo en el ovario en las células de la granulosa, células de la teca y en el cuerpo lúteo, además la cantidad de receptores varía de acuerdo con la etapa del ciclo estral, con un marcado incremento durante la fase de proestro en la rata, resultados similares se encontraron en el caso de la cerda, además, en esta última se encontró expresión de PPO en el endometrio y miometrio del útero y la presencia de orexina-A y B en las capas musculares longitudinal y circular del miometrio, así como en las células glandulares, epiteliales, lumbinales y estromales del epitelio endometrial. La presencia de la orexina-A y del receptor OX1R también se ha encontrado en las glándulas vestibulares del tracto reproductivo de la vaca.^{34,43-46}

Estudios recientes han demostrado también la presencia del receptor OX2R en el endometrio humano, adicionalmente encuentran que una hipermetilación del primer exón que codifica para este receptor puede estar involucrado en el desarrollo de cáncer endometrial tipo 1.⁴⁷

Orexinas y su relación con la conducta sexual

La relación o función que tienen las orexinas con la conducta sexual, poco se ha estudiado. Algunos estudios muestran una relación positiva entre la olfacción de machos a hembras receptivas y el aumento de la liberación de orexinas en el hipotálamo lateral, área perifornical e hipotálamo dorsomedial, también se encontró el mismo efecto cuando los machos copularon con las hembras.^{30,48} Otros estudios han comprobado que con la administración de orexina-A en el área preóptica media del hipotálamo de ratas macho provoca un aumento de la excitación sexual, lo cual es evidenciado por un decremento significativo de la latencia de montas, intromisiones y eyaculaciones; asimismo, hay aumento en la persecución de la hembra durante la interacción sexual. Las ratas tratadas con orexina-A se movieron en la arena durante el intervalo post eyaculatorio.⁴⁹ Sin embargo, hasta el momento los resultados son contradictorios, parece ser que las orexinas no son esenciales para el desempeño y la motivación sexual, pues la eliminación de orexinas endógenas por lesiones de células orexinérgicas disminuye comportamientos similares a la ansiedad y facilita la iniciación de la conducta sexual en machos sexualmente inexpertos, asimismo, la lesión de las neuronas orexinérgicas no afecta la motivación sexual, los machos le-

sionados corren significativamente más rápido en búsqueda de una hembra.⁴⁸ La administración central del antagonista de OX1R no tuvo efecto en los machos en cuanto a la preferencia por las hembras receptivas, asimismo, la orexina-A atenuó la preferencia por las hembras en machos altamente motivados sexualmente. Estos resultados contrastan con previos estudios que indican que el pretratamiento sistémico con el antagonista de OX1R impide la conducta de cópula y que la aplicación de orexina-A en el área preóptica media facilita la conducta sexual.⁵⁰

CONCLUSIONES

Información actual revela que las orexinas y sus receptores se encuentran en todo el eje hipotálamo hipófisis gónadas, las principales funciones que se les han atribuido son regulación de la secreción de gonadotropinas y hormonas esteroideas sexuales, regulación de la función ovárica, ovulación, regulación de la función testicular y regulación de la conducta sexual. Sin embargo, la información actual no revela con claridad los mecanismos por los cuales están actuando las orexinas en la regulación de dichas funciones. Es necesario realizar más estudios para aclarar los mecanismos por los cuales las orexinas y sus receptores están actuando en la regulación de la función reproductora en mamíferos y su relación con el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores en este informe científico.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta revisión forma parte del proyecto "Relación de la orexinas con la conducta sexual de la rata hembra" financiado por la Universidad Iberoamericana, Ciudad de México, en convenio institucional con la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de México.

REFERENCIAS

1. Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol* 2003; 176: 293-304.
2. Prieto-Gómez B, Velázquez-Paniagua M. Fisiología de la Reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas. *Rev Fac Med UNAM* 2002; 45: 252-7.
3. Potau VN, Carreño de Puig A. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 109-17.
4. Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, et al. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron* 2005; 46: 297-308.
5. Wong KKY, Stephanie YLNg, Leo TOL, Hans KHNg, Billy KCC. Orexins and their receptors from fish to mammals: A comparative approach. *Gen Comp Endocr* 2011; 171: 124-30.
6. Cutler DJ, Morris R, Sheridhara V, Wattamc TAK, Holmesc S, Sara Patelc S, et al. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides* 1999; 20: 1455-70.
7. Van den Pol AN. Hypothalamic Hypocretin (Orexin): Robust Innervation of the Spinal Cord. *J Neurosci* 1999; 19: 3171-82.
8. Zhang S, Blachea D, Vercoea PE, Adamb CL, Blackberry MA, Findlayb PA, et al. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep. *Regul Peptides* 2005; 124: 81-7.
9. Chemelli RM, Willie JT, Sinton ChM, Elmquist JK, Scammell T, Lee Ch. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
10. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: Excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000; 62: 161-8.
11. Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA (2009) Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56: 112-21.
12. Ohkubo T, Tsukada A, Shamot K. cDNA cloning of chicken orexin receptor and tissue distribution: sexually dimorphic expression in chicken gonads. *J Mol Endocrinol* 2003; 31: 499-508.
13. Arias-Carrión O. Sistema hipocretinérgico y narcolepsia. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1209-16.
14. Martyńska L, Polkowska J, Wolińska-Witort E, Chmielowska M, Wasilewska-Dziubińska E, Bik W, et al. Orexin A and its role in the regulation of the hypothalamo-pituitary axes in the rat. *Reproductive Biology* 2006; 6: 29-35.
15. Russell SH, Small CJ, Kennedy AR, Stanley SA, Seth A, Murphy KG, et al. OrexinA Interactions in the Hypothalamo-Pituitary Gonadal Axis. *Endocrinology* 2001; 142: 5294-302.
16. Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 2002; 111: 379-87.
17. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Charlotte ChE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435: 6-25.
18. Iqbal J, Pompolo S, Sakurai T, Clarke IJ. Evidence that Orexin-Containing Neurons Provide Direct Input to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons in the Ovine Hypothalamus 2001; 95: 322-27.
19. Campbell RE, Grove KL, Smith MS. Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons Coexpress Orexin 1 Receptor Immunoreactivity and Receive Direct Contacts by Orexin Fibers. *Endocrinology* 2003; 144: 1542-8.
20. Su J, Lei Z, Zhang W, Ning H, Ping J. Distribution of orexin B and its relationship with GnRH in the pig hypothalamus. *Res Vet Sci* 2008; 85: 315-323.
21. Sasson R, Dearth RK, White RS, Chappell PE, Mellon PL. Orexin A Induces GnRH Gene Expression and Secretion from GT1-7 Hypothalamic GnRH Neurons. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 353-63.
22. Small CJ, Goubillon ML, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw SE, Young H, et al. Central Orexin A Has Site-Specific Effects on Luteinizing Hormone Release in Female Rats. *Endocrinology* 2003; 144: 3225-36.

23. Silveyra P, Catalano PN, Lux-Lantos V, Libertun C. Impact of proestrous milieu on expression of orexin receptors and prepro-orexin in rat hypothalamus and hypophysis: actions of Cetrorelix and Nembutal. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 820-8.
24. Khazali H, Behzadfar M. Effect of orexin infusion into third ventricle on the GnRH and LH secretions in the prepubertal rat. *J Appl Sc* 2009; 9: 1936-42.
25. Nishino S. The hypocretin/orexin system in health and disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 87-95.
26. Kok SW, Roelfsema F, Overeem S, Lammers GJ, Frölich M, Meinders AE, et al. Pulsatile LH release is diminished, whereas FSH secretion is normal, in hypocretin-deficient narcoleptic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: 630-6.
27. Khazali H. Intravenous Orexin Reduces LH Secretion in Castrated Camelus Dromedaries Fed a Sub-maintenance Diet. *J Anim Sci* 2010; 23: 41-6.
28. Small CJ, Goubillon ML, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw SE, Young H, et al. Central Orexin A Has Site-Specific Effects on Luteinizing Hormone Release in Female Rats. *Endocrinology* 2003; 144: 3225-36.
29. Barreiro ML, Pineda R, Navarro VM, López M, Suominen JS, Pinilla L et al. *Endocrinology* 2004; 145: 2297-306.
30. Muschamp JW, Dominguez JM, Sato SM, Roh-Yu S, Hull EM. A Role for Hypocretin (Orexin) in Male Sexual Behavior. *J Neurosci* 2007; 27: 2837-45.
31. Liguori G, Assisi L, Squillacioti C, Paino S, Mirabella N, Vittoria A. Presence, distribution and steroidogenic effect of the peptides orexin A and receptor 1 for orexins in the testis of the South American camelid Alpaca (*Vicugna pacos*). *Gen Comp Endocr* 2012; 179: 137-42.
32. Wang JB, Murata T, Narita K, Honda K, Higuchi T. Variation in the expression of orexin and orexin receptors in the rat hypothalamus during the estrous cycle, pregnancy, parturition, and lactation. *Endocrine* 2003; 22: 127-34.
33. Kaminski T, Smolinska N, Nitkiewicz A, Prazala J. Expression of orexin receptors 1 (OX1R) and 2 (OX2R) in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. *J PhysiolPharmacol* 2010; 61: 363-371.
34. Silveyra P, Lux-Lantos V, Libertun C. Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 977-85.
35. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A, Alanko L, Huhtaniemi I, Stenberg D. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 737-42.
36. Sun G, Tian Z, Yao Y, Li H, Higuchi T. Central and/or peripheral immunoreactivity of orexin-A in pregnant rats and women. *J Mol Endocrinol* 2006; 36: 131-8.
37. Jöhren O, Neidert SJ, Kummer M, Dendorfer A, Dominiak P. Prepro-Orexin and Orexin Receptor mRNAs Are Differentially Expressed in Peripheral Tissues of Male and Female Rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3324-31.
38. Karteris E, Jing J, Randeve HS. Expression of Human Prepro-Orexin and Signaling Characteristics of Orexin Receptors in the Male Reproductive System. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1957-62.
39. Russo F, Pavone LM, Tafuri S, Avallone L, Staiano N, Vittoria A. Expression of Orexin A and Its Receptor 1 in the Bovine Urethroprostatic. *Anat Rec* 2008; 291: 169-74.
40. Valiante S, Liguori G, Tafuri S, Campese R, Monaco R, Paino S, et al. Expression of orexin A and its receptor 1 in the human prostate. *J Anat* 2013; 222: 473-80.
41. Tafuri S, Pavone LM, Muto RL, Basile M, Langella E, Fiorillo E, et al. Expression of orexin A and its receptor 1 in the rat epididymis. *Regul Peptides* 2009; 155: 1-5.
42. Barreiro ML, Pineda R, Gaytan F, Archanco M, Burrell MA, Castellano JM et al. Pattern of orexin expression and direct biological actions of orexin A in the rat testis. *Endocrinology* 2005; 146: 5164-75.
43. Pavone LM, Tafuri S, Avallone L, Staiano N, Vittoria A. Expression of Orexin A and Its Receptor 1 in the Vestibular Glands of the Cattle Genital Tract. *Reprod Biol* 2009; 292: 202-6.
44. Nitkiewicz A, Smolinska N, Przala J, Kaminski T. Expression of orexin receptors 1 (OX1R) and 2 (OX2R) in the porcine ovary during the oestrous cycle. *Regulatory Peptides* 2010; 165: 186-90.
45. Nitkiewicz A, Smolinska N, Maleszka A, Kiezun M, Kaminski TA. Localization of orexin A and orexin B in the porcine uterus. *Reprod Biol* 2012; 12: 135-55.
46. Cataldi N, Victoria, Lux-Lantos VAR, Libertuna C. Effects of orexins A and B on expression of orexin receptors and progesterone release in luteal and granulosa ovarian cells. *Regulatory Peptides* 2012; 178: 56-63.
47. Dehan P, Canon C, Trooskens G, Rehli M, Munaut C, Crieckinge WV et al. Expression of Type 2 Orexin Receptor in Human Endometrium and Its Epigenetic Silencing in Endometrial Cancer. *Endocr Res* 2013; 98: 1549-57.
48. Di Sebastiano AR, Wilson-Pérez HE, Lehman MN, Coolen LM. Lesions of orexin neurons block conditioned place preference for sexual behavior in male rats. *Horm Behav* 2011; 59: 1-8.
49. Gulia KK, Mallick HN, Kumar VM. Orexin A (hypocretin-1) application at the medial preoptic area potentiates male sexual behavior in rats. *Neuroscience* 2003; 116: 921-3.
50. Bai YJ, Li YH, Zheng XG, Han J, Yang XY, Sui N. Orexin A attenuates unconditioned sexual motivation in male rats. *Pharmacol Biochem Be* 2009; 91: 581-9.