

# Ορεξίνες/υποκρετίνες: από το υποθαλαμικό κύτταρο στη διάγνωση & θεραπεία



*Θεοδόσης Καλαματιανός PhD*

**ΠΜΣ Εφαρμοσμένη Νευροανατομία**

*Ιατρική Σχολή*

*Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

*12/5/2018*

Ορεξίνες ή Υποκρετίνες;  
Ιδού η απορία...

# Η ταυτόχρονη ανακάλυψη (1998)

Luis de Lecea et al



- ❑ Χρησιμοποιεί μοριακές μεθόδους αναγνώρισης mRNA >> υποθάλαμο αρουραίου
- ❑ Ανακαλύπτει το πρόδρομο μόριο δυο πεπτιδίων που εμφάνιζαν ομοιότητες με μέλη της οικογένειας **secretin/incretin** (π.χ **GLP**)
- ❑ **Hypo**(thalamus) + (In) **cretin** like = **HYPOCRETINS 1 & 2**

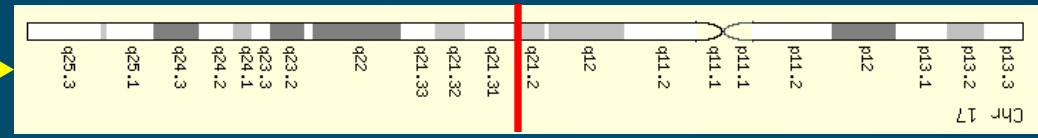
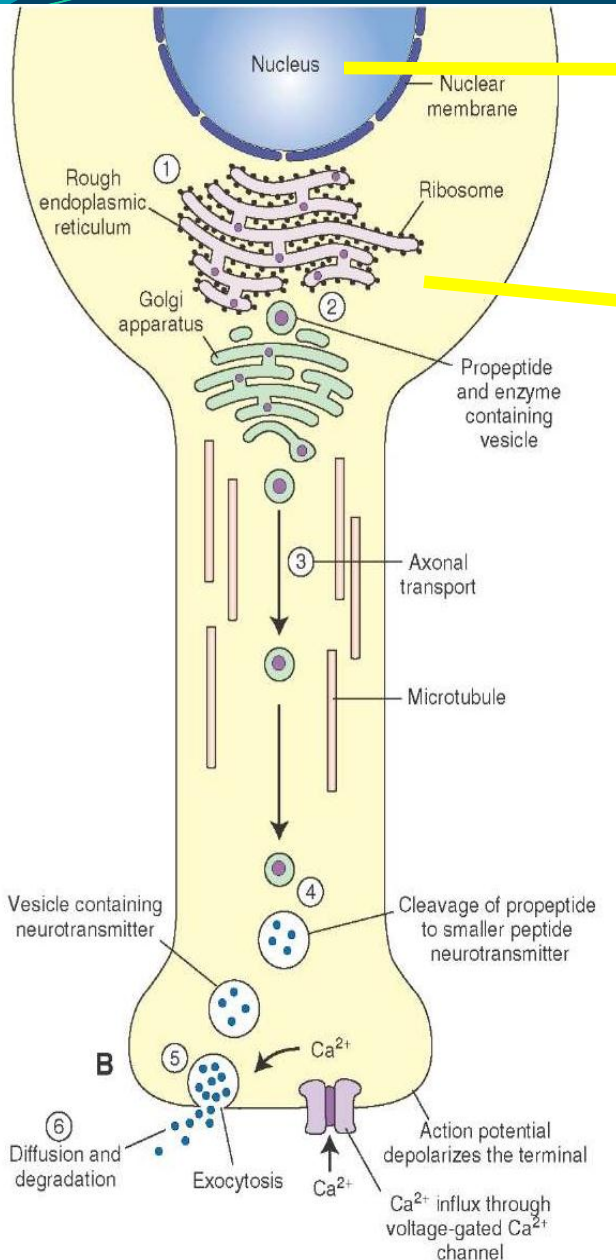
Takeshi Sakurai et al



- ❑ Χρησιμοποιεί μοριακές & βιοχημικές μεθόδους για την αναγνώριση προσδετών ανθρώπινων μεμβρανικών υποδοχέων
- ❑ Ανακαλύπτει δυο πεπτίδια που ενεργοποιούσαν 2 (παρόμοιους) μεμβρανικούς υποδοχείς
- ❑ Η ενδοκοιλιακή (ICV) χορήγηση αύξανε την όρεξη σε αρουραίους = **OREXINS A & B**

# Μοριακά Χαρακτηριστικά: Ορεξίνες/Υποκρετίνες

Ch 17



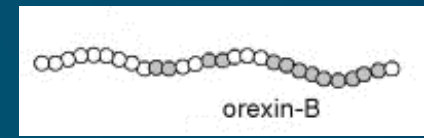
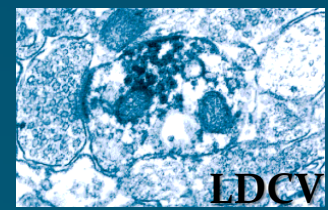
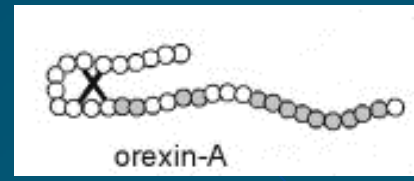
Signal Peptidase

mRNA  
ER



Preproorexin  
(131 aa)

Prohormone  
convertases

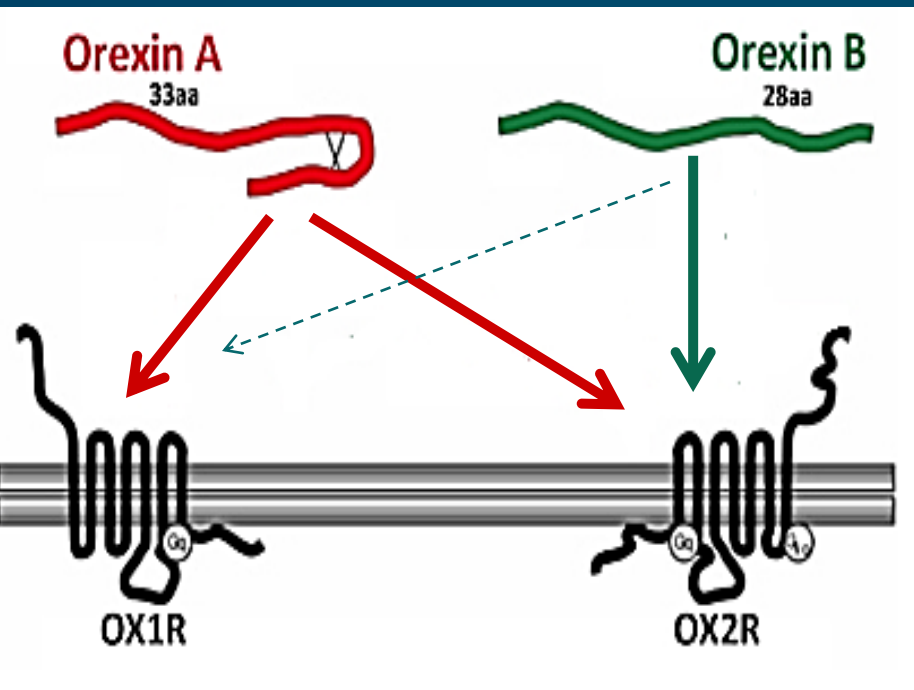


- 33 aa
- Intra-chain disulphide bridges
- Identical sequence in many mammals (human, rat, mouse dog, sheep, cow)
- 46% amino acid identity with Orexin B
- Higher stability in CSF & Blood
- Lipophilic

- 28 aa
- Linear
- Sequence diff. in mammals
- 2-5 > Brain Concentration than A

Sutcliffe and de Lecea 2000

# Μοριακά Χαρακτηριστικά: Υποδοχείς Ορεξινών/Υποκρετινών



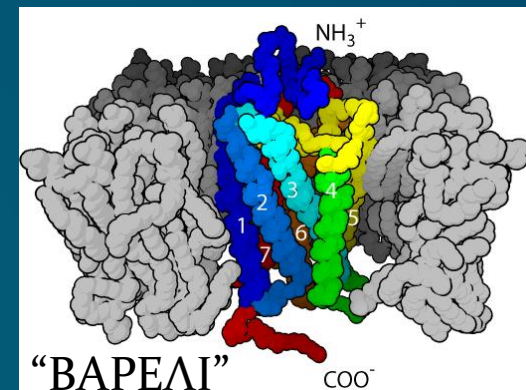
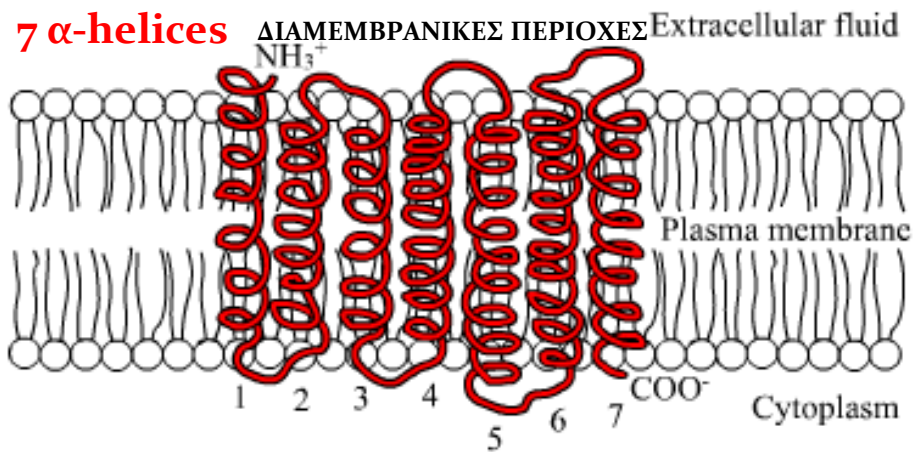
□ 2 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟΙ ΜΕ ΠΡΩΤΕΙΝΗ G

-OXR1 = 425 αα, -OXR2 = 444 αα

□ OXR2: Ορεξίνη A = Ορεξίνη B, OXR1 >>> Ορεξίνη A

□ 64% ταυτοσημία στην αλληλουχία των αμινοξέων των OXR1 και OXR2

□ Μεγάλες ομοιότητες : άνθρωπο και τρωκτικά >90% ταυτοσημία (α.ο)

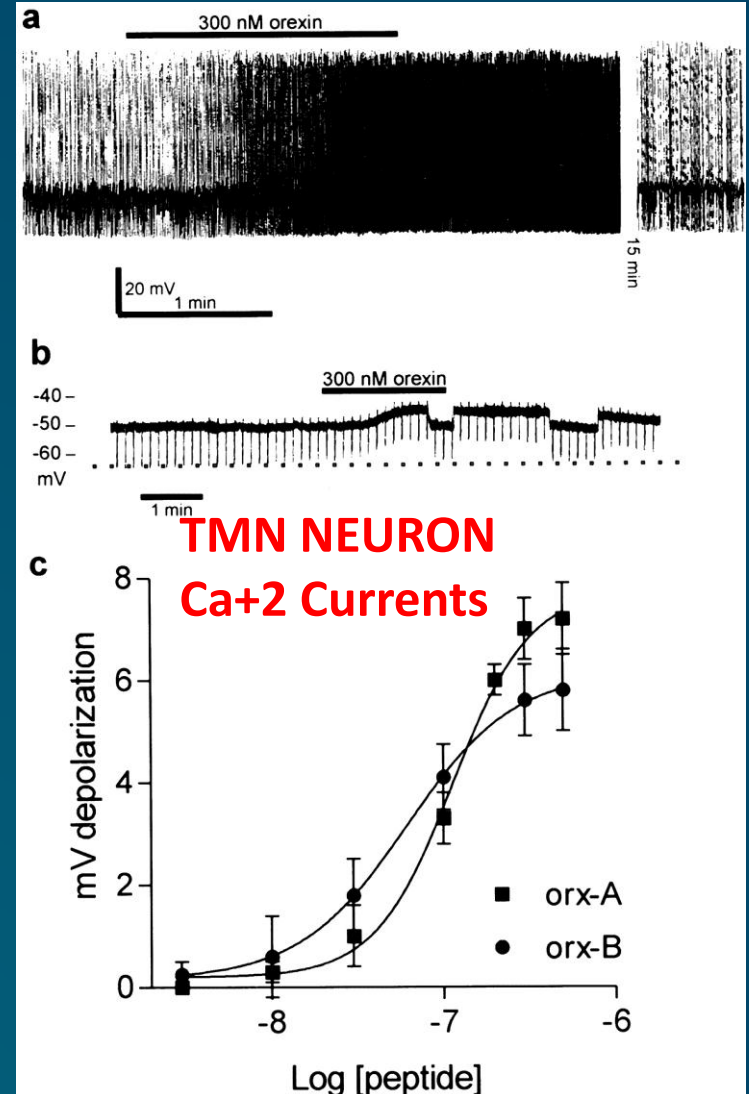
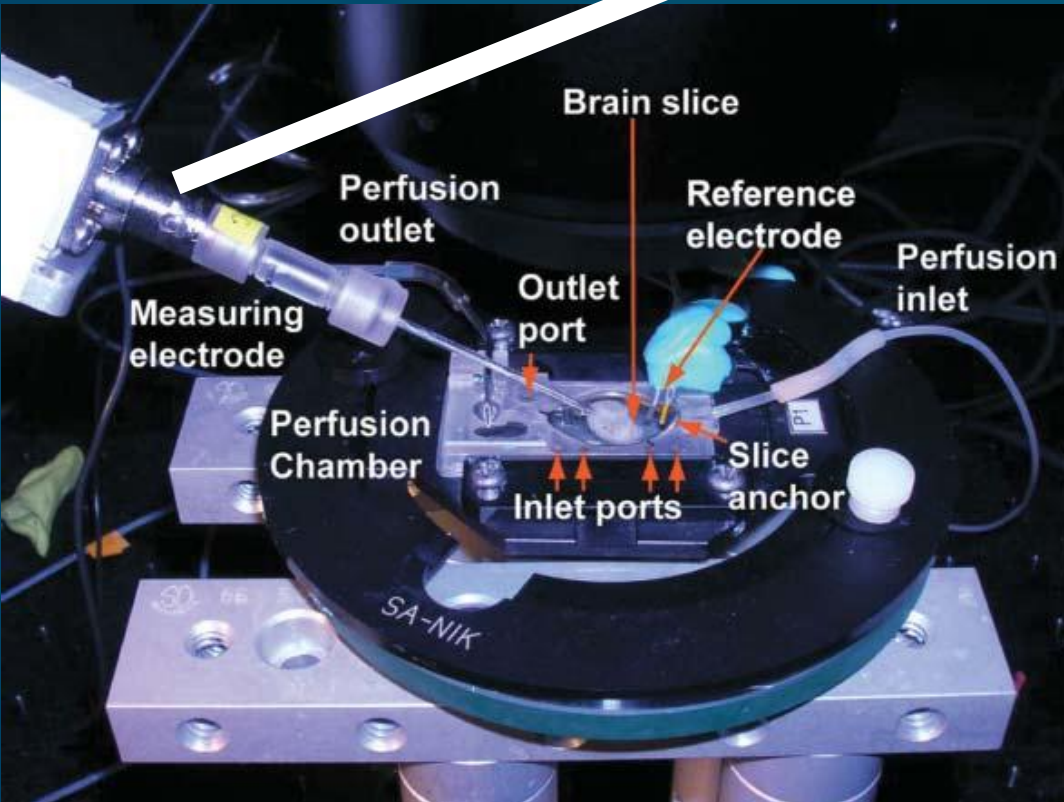




# Ηλεκτροφυσιολογική δράση: Παρατεταμένη Διέγερση

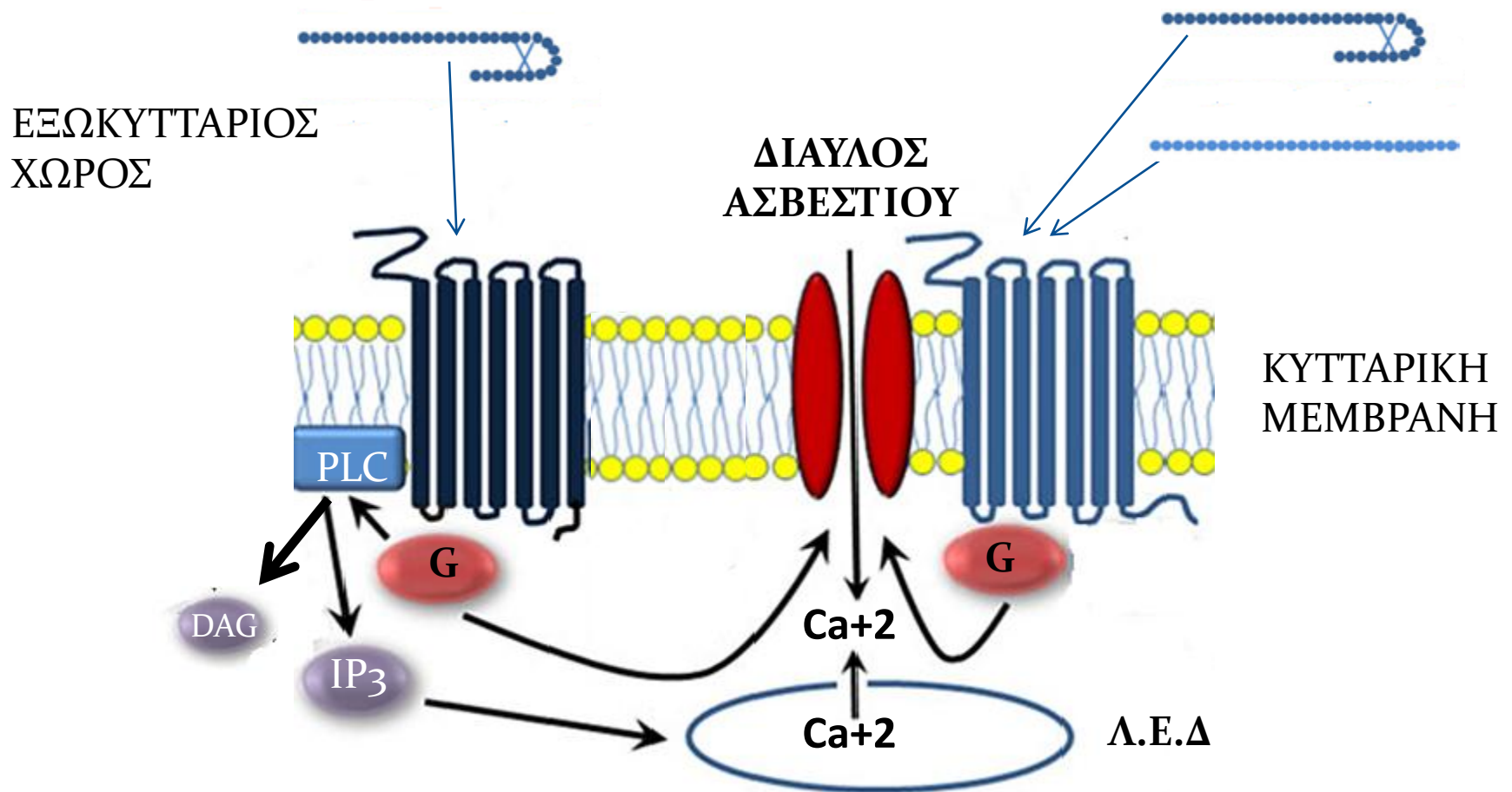
-ΤΟΜΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ  
ΣΕ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ  
& ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΡΕΞΙΝΩΝ

-ΜΙΚΡΟΗΛΕΚΤΡΟΔΙΟ

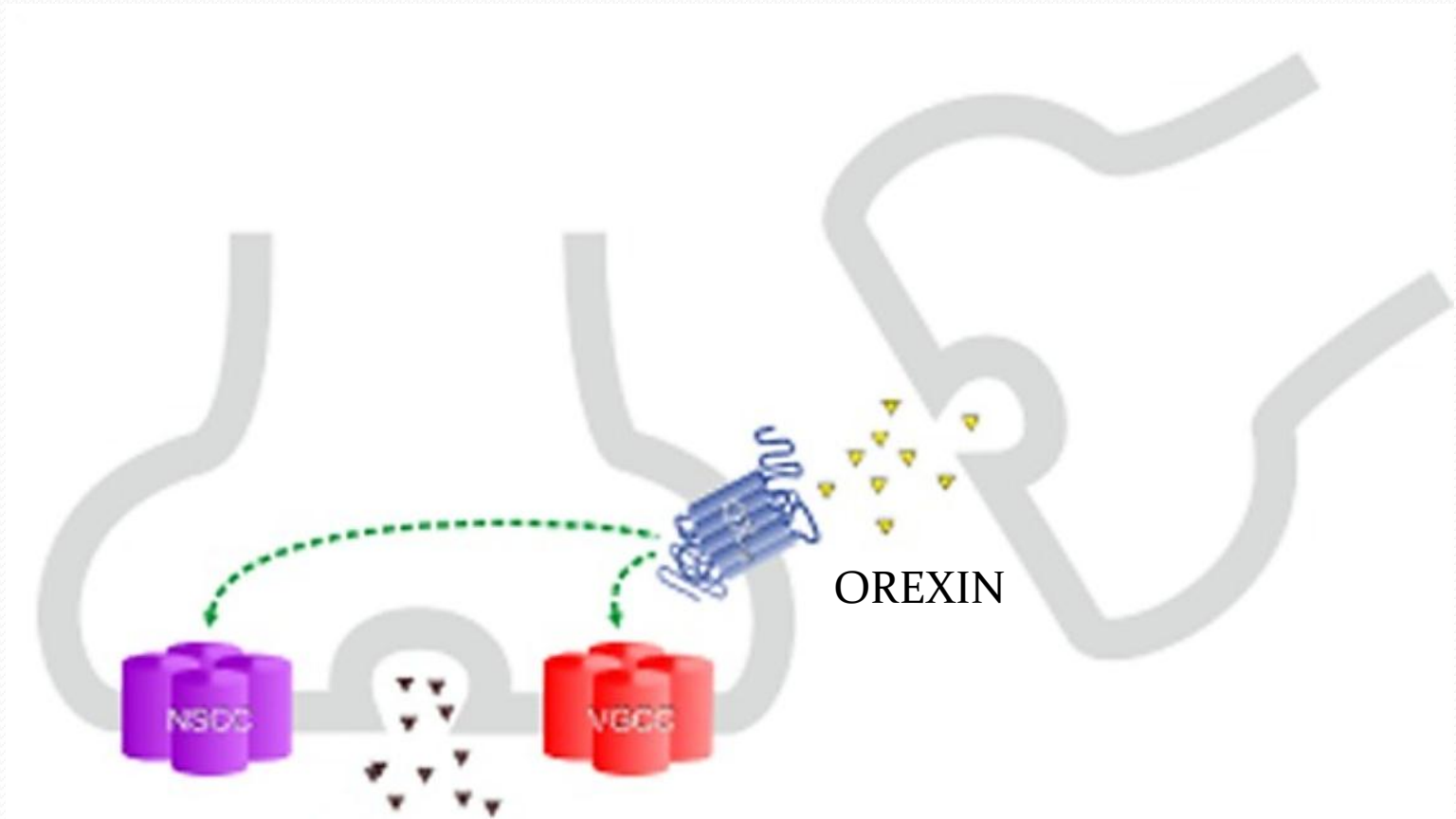


Eriksson et al 2001

# Σηματοδότηση: Μετασυναπτικός Νευρώνας



# Σηματοδότηση: Προσυναπτικός Νευρώνας

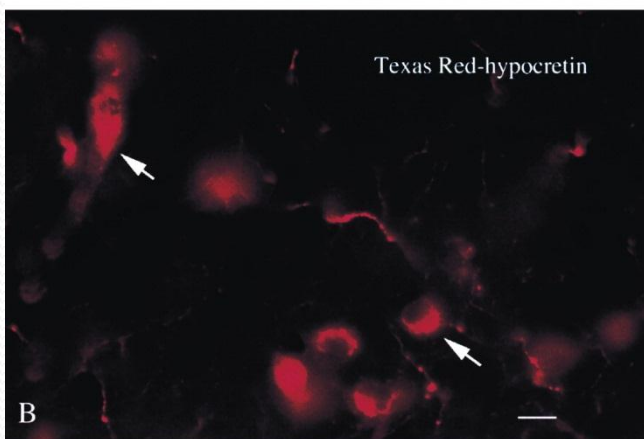
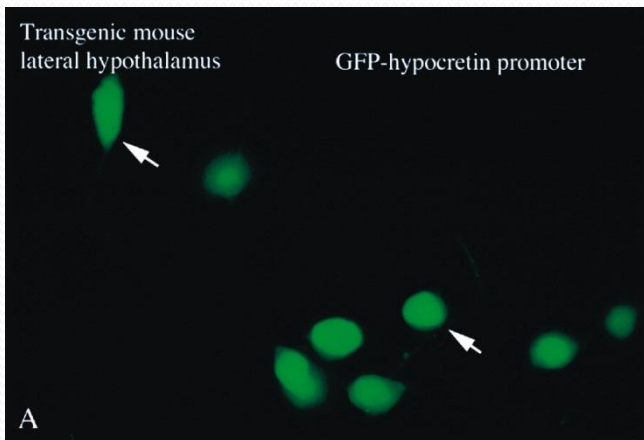


E.g Glu/GABA

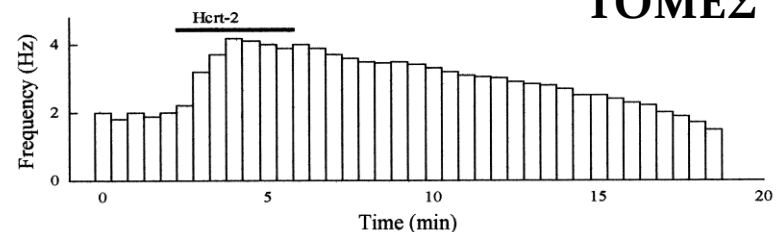


# Σηματοδότηση: Αυτό-διέγερση

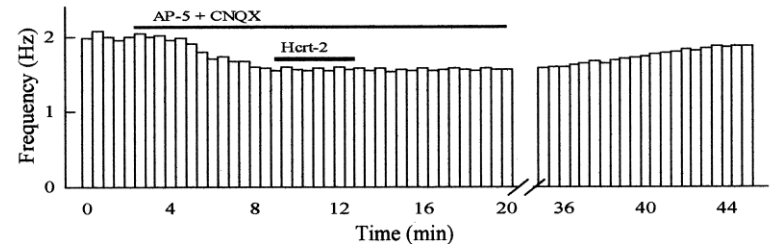
ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ  
ΠΟΝΤΙΚΙΑ ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΩΝ  
ΟΠΙΩΝ ΣΥΝΕΚΦΡΑΖΟΥΝ GFP  
& ΟΡΕΞΙΝΕΣ/ΥΠΟΚΡΕΤΙΝΕΣ



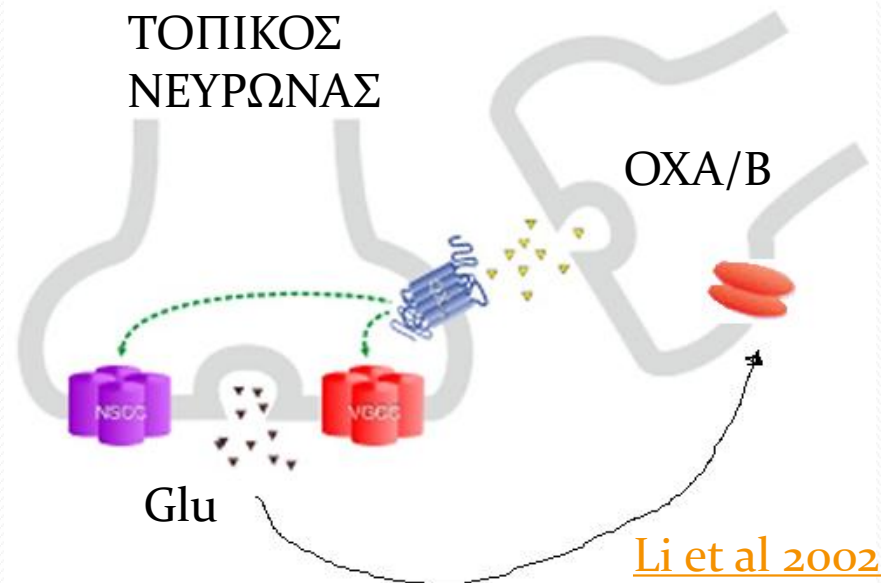
A. Hcr2-2 increases spike frequency of hypocretin cells



B. Hcr2-2 does not change spike frequency in the presence of glutamate receptor antagonists

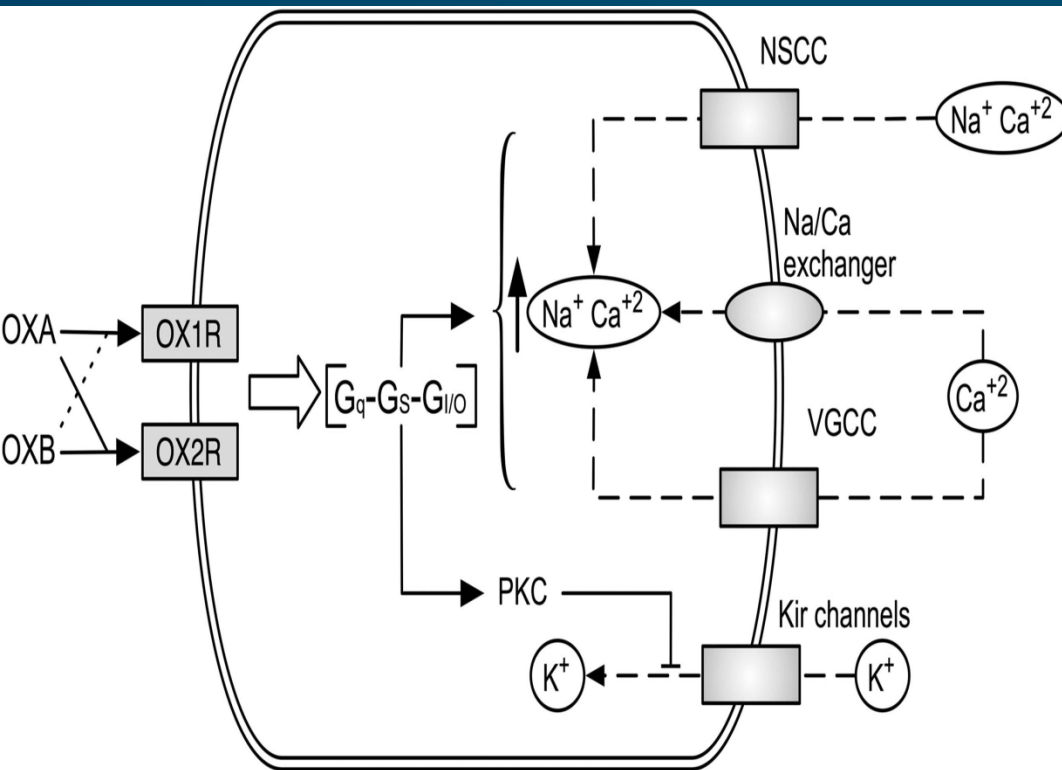


ΤΟΠΙΚΟΣ  
ΝΕΥΡΩΝΑΣ



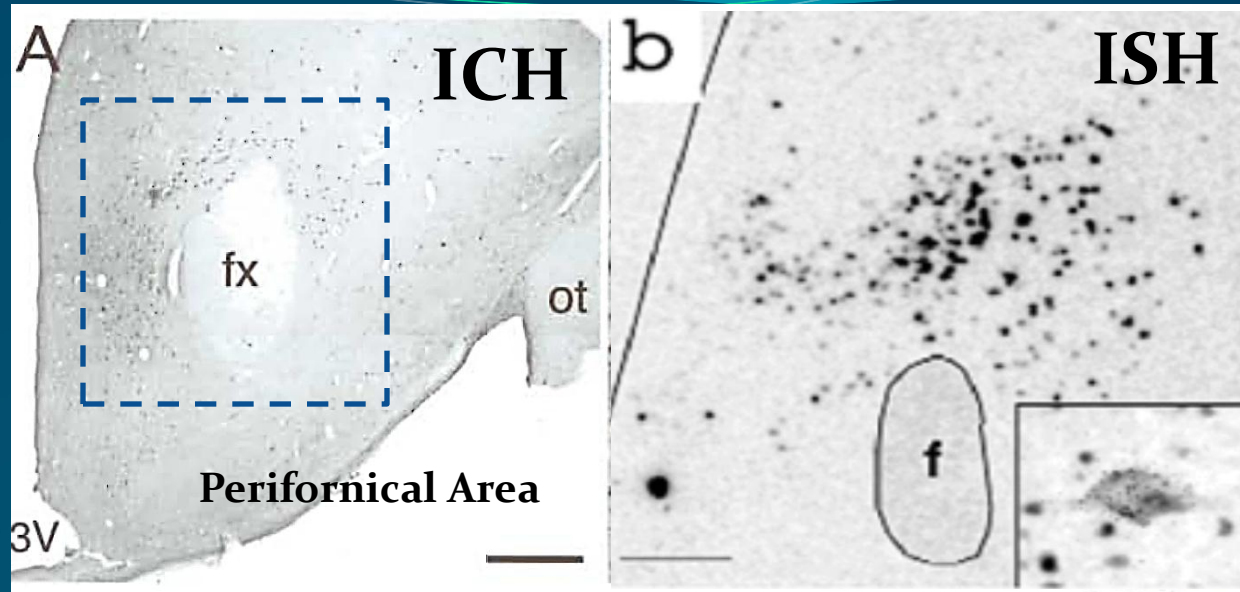
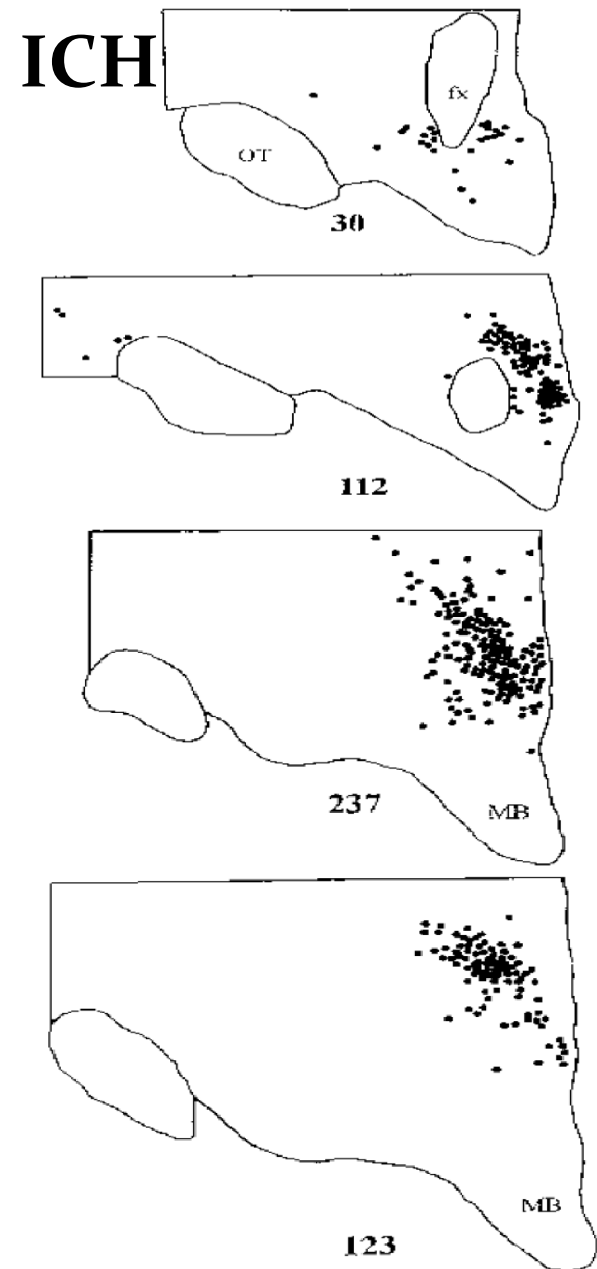
# Σηματοδότηση στο ΚΝΣ

## ΝΕΥΡΩΝΙΚΗ ΑΠΟΠΟΛΩΣΗ



1. ΕΙΣΟΔΟΣ ΙΟΝΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ & ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΜΕΣΩ ΜΗ ΕΙΔΙΚΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ
2. ΕΙΣΟΔΟΣ ΙΟΝΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΤΑΛΛΑΚΤΗ ΝΑΤΡΙΟΥ-ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ
3. ΕΙΣΟΔΟΣ ΙΟΝΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΜΕΣΩ ΤΑΣΕΟΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ
4. ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΙΣΟΔΟΥ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΛΙΟΥ ΑΠΟ ΔΙΑΥΛΟΥΣ ΚΑΛΙΟΥ ΜΕ 2 ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

# CELL BODIES = SYNTHESIS



- ❑ 50,000 - 80,000 in human (3,000 in rat)
- ❑ Area from mid to caudal hypothalamus
- ❑ Perifornical & Posterior Dorsal Hypothalamus

Thannickal *et al* 2000 & Peyron *et al* 2000 &  
Moore *et al* 2001

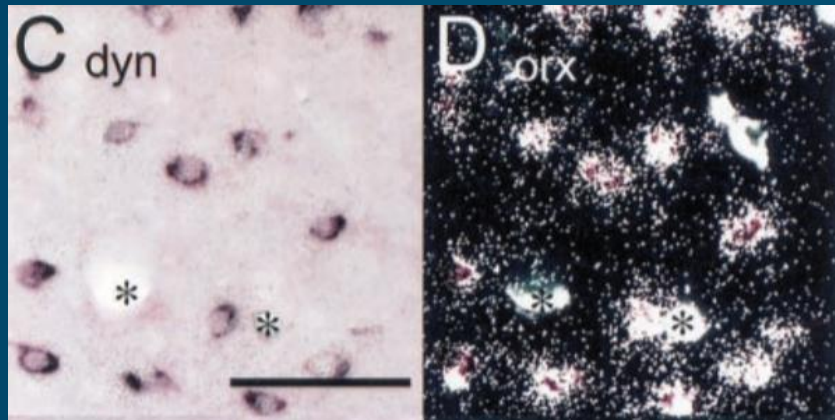


# ΝΕΥΡΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

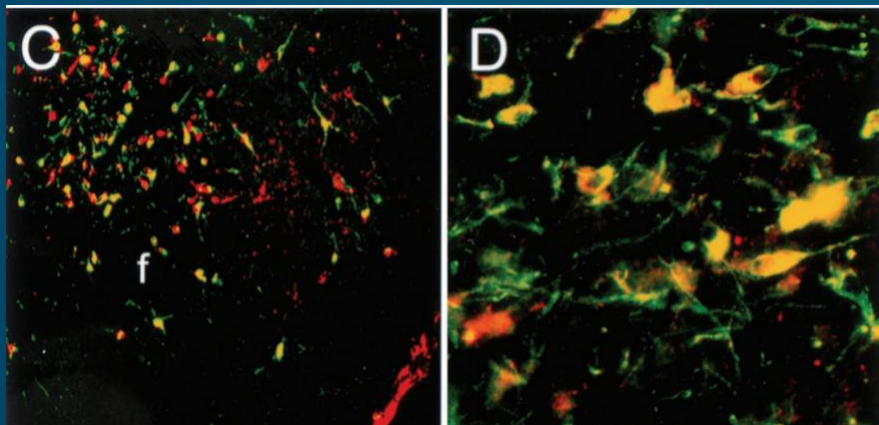
## ΟΡΕΞΙΝΗΣ/ΥΠΟΚΡΕΤΙΝΗΣ

ΣΥΝ-ΕΚΦΡΑΣΗ ΔΥΝΟΡΦΙΝΗΣ

ΣΥΝ-ΕΚΦΡΑΣΗ ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟΥ

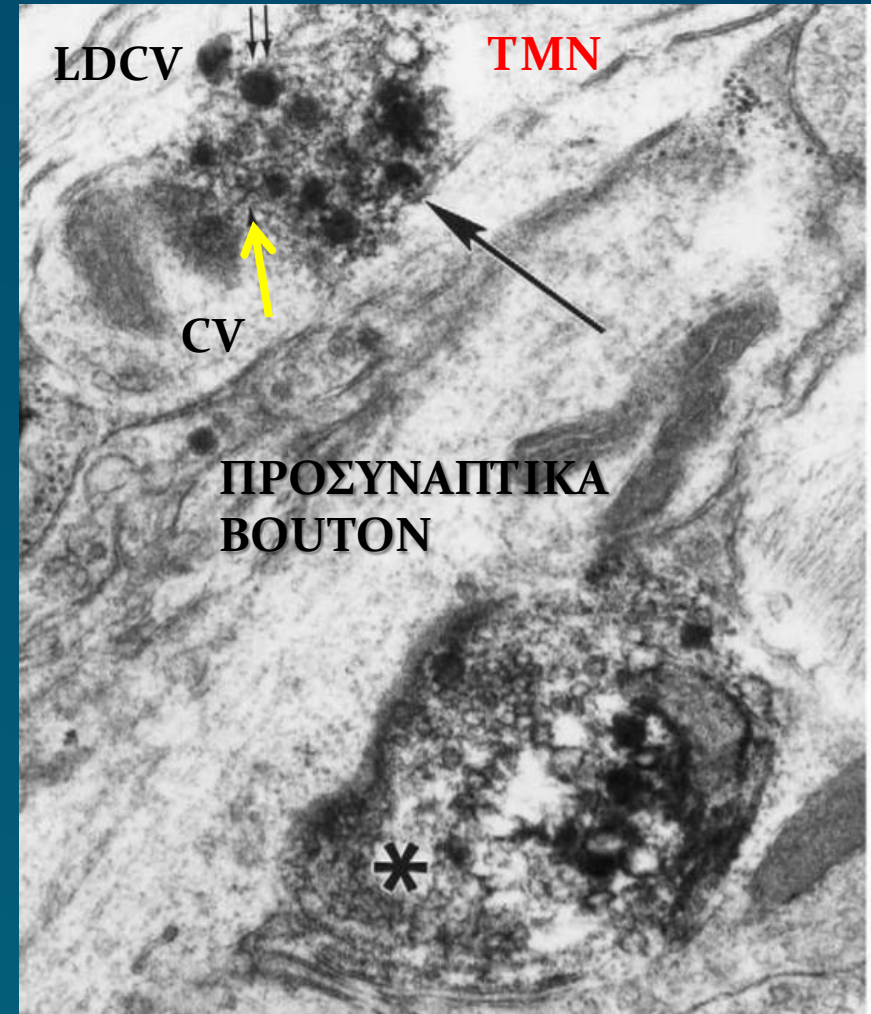


Double label ISH-rat



Double label IHC-rat

Chou et al 2001

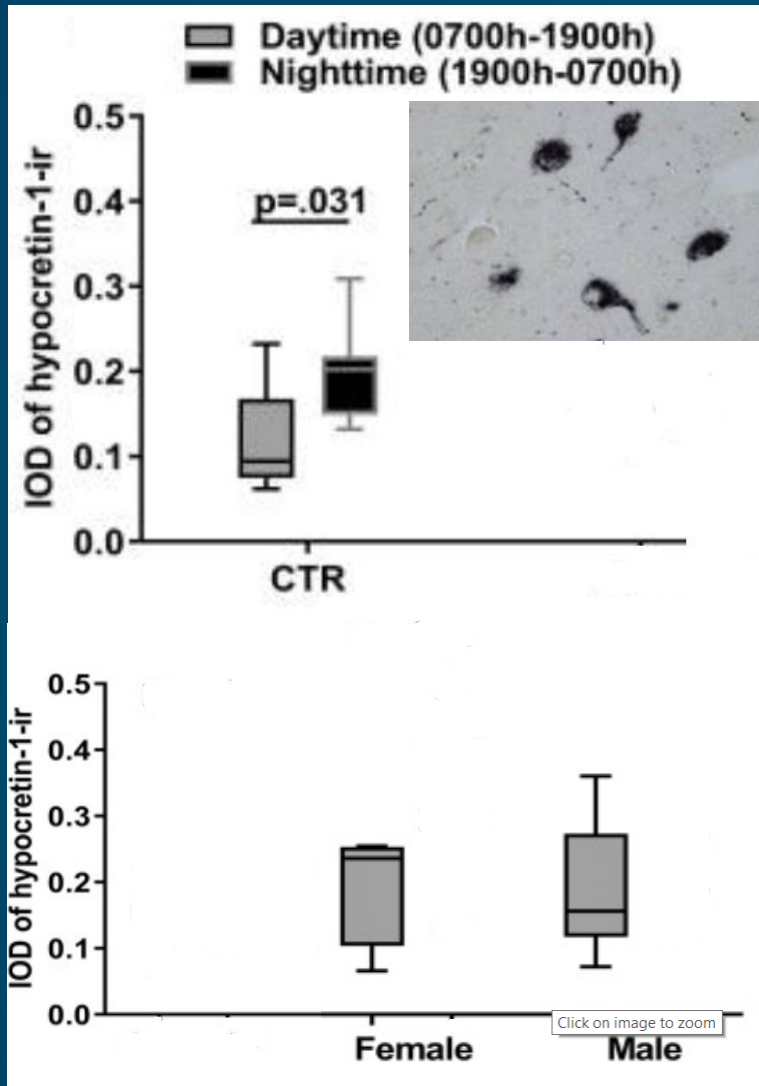


Torrealba et al. 2003

ΣΤΑΘΕΡΗ ΕΚΦΡΑΣΗ  
ΟΡΕΞΙΝΩΝ/ΥΠΟΚΡΕΤΙΝΩΝ?



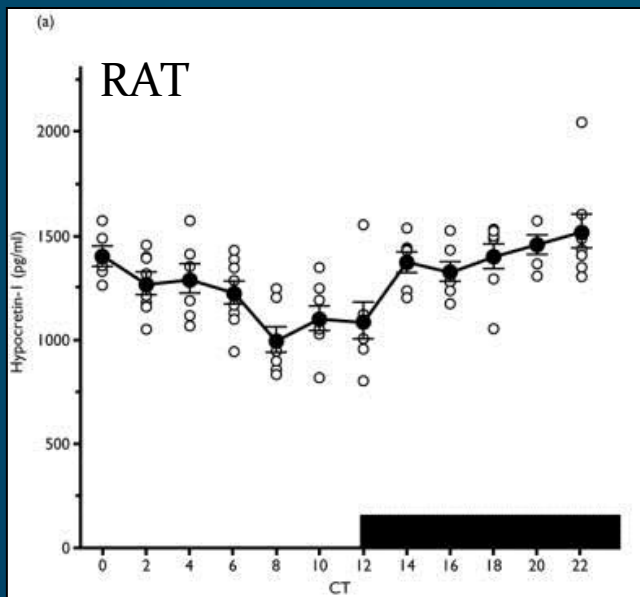
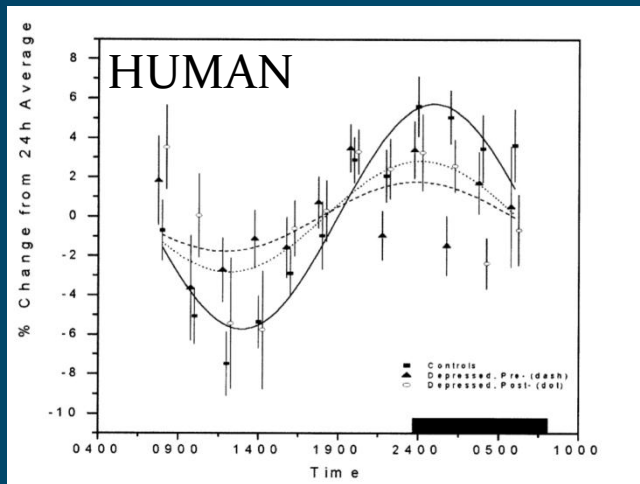
# “TIME OF DAY” CONSIDERATIONS - ICH



- Higher hypothalamic numbers of OXA-IR in normal adult human (N=120, Median age 77) that **died during the night time compared to those during the daytime**
- No sex differences in numbers
- Small but significant diurnal variation consistent with **direct circadian input** from the SCN in both human and rat (Abrahamson et al. 2001)

Lu et al 2017

# “TIME OF DAY” CONSIDERATIONS-CSF/LP



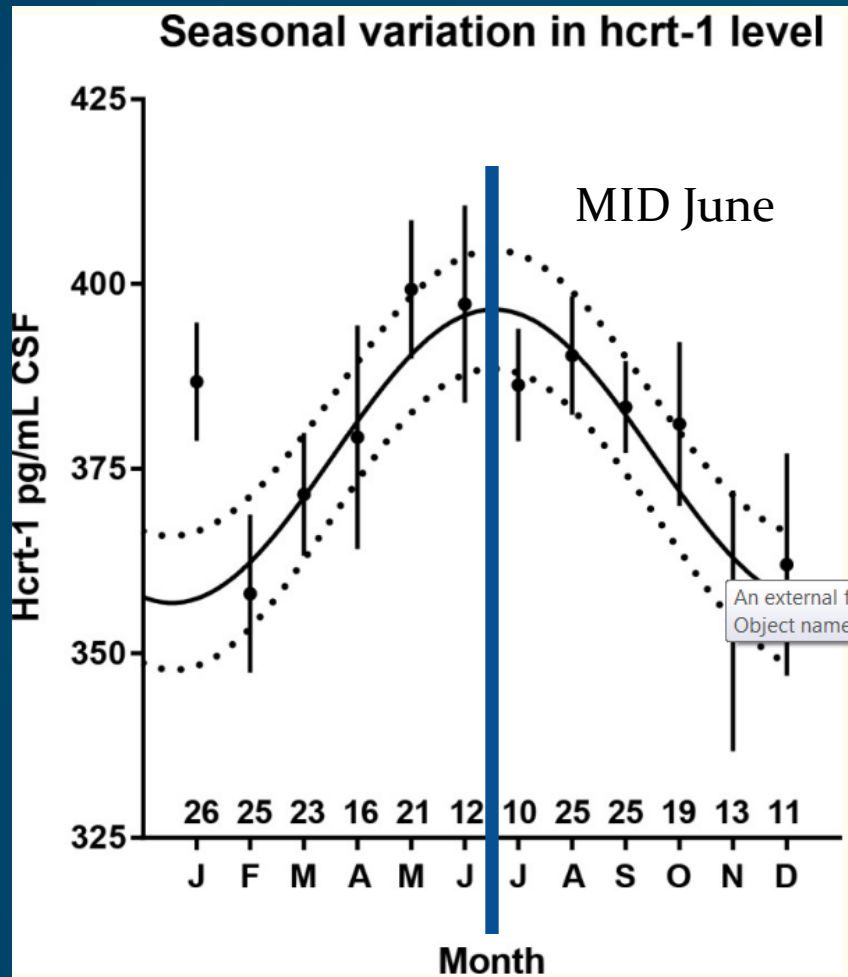
□ OXA commonly assessed in CSF following LP with **RIA**: detectability, resilience to freeze thaw cycles and prolonged storage

□ **In humans**: Small (10% change) but significant diurnal variation in CSF OX-A **with higher levels during night time than daytime** (peak levels at 05.00 h).

□ **In rat**: Higher amplitude diurnal variation (40% change) **with higher levels during the dark period.**

□ Consistent **with direct circadian input from the SCN**

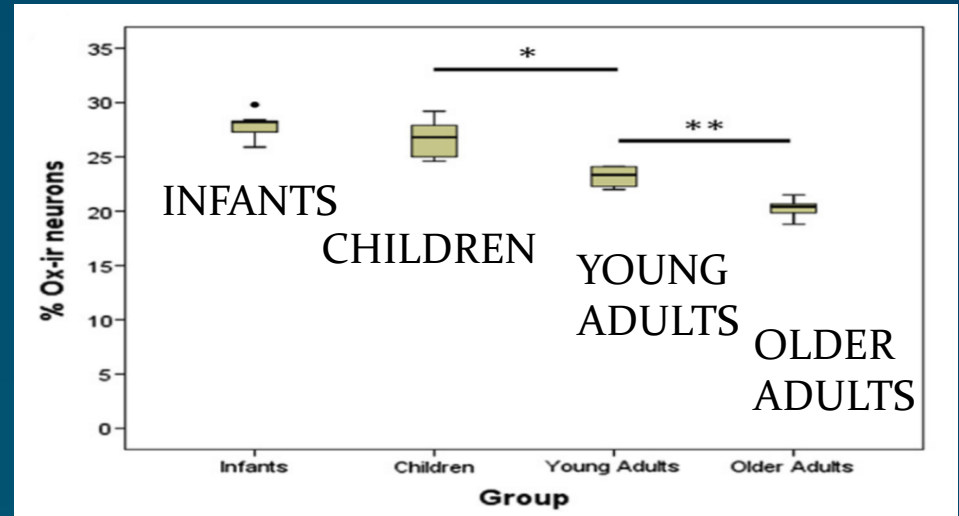
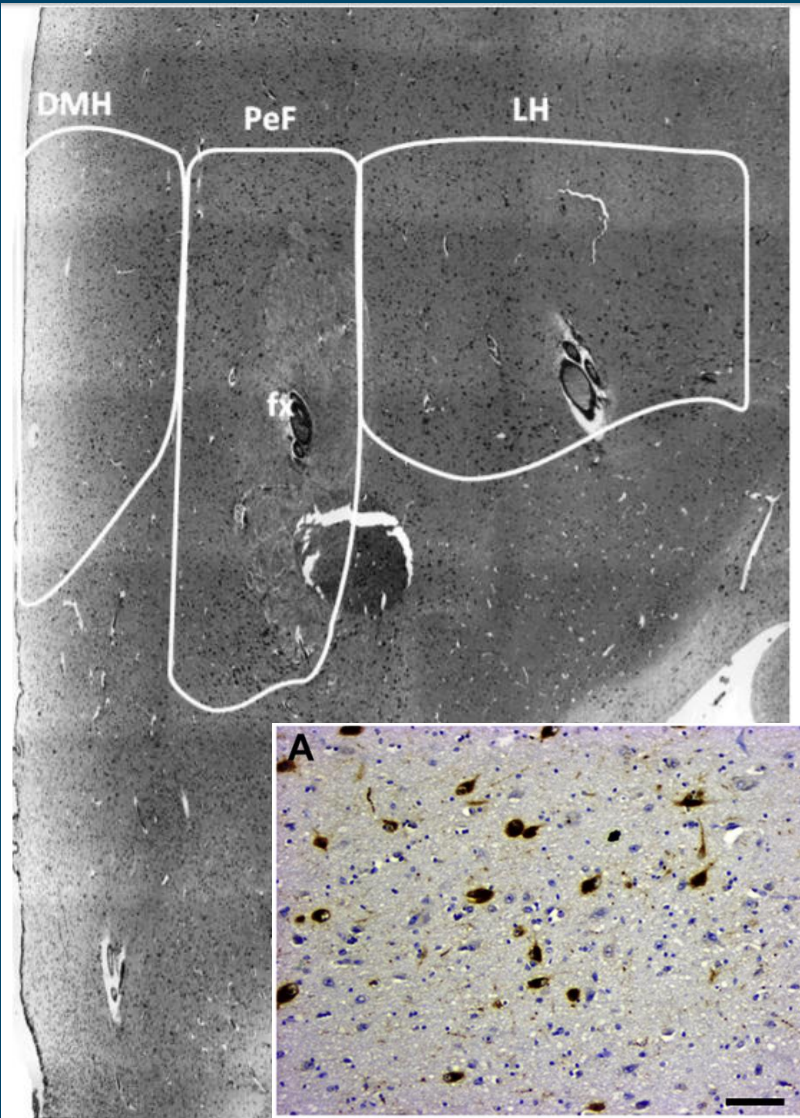
# “TIME OF YEAR CONSIDERATION” CONSIDERATIONS-CSF/LP



- ❑ 227 humans CSF obtained via LP during 09:00-12.00
- ❑ Highest levels **during mid summer, 10.6% change compared to winter.**
- ❑ **Increased Social Interaction?**

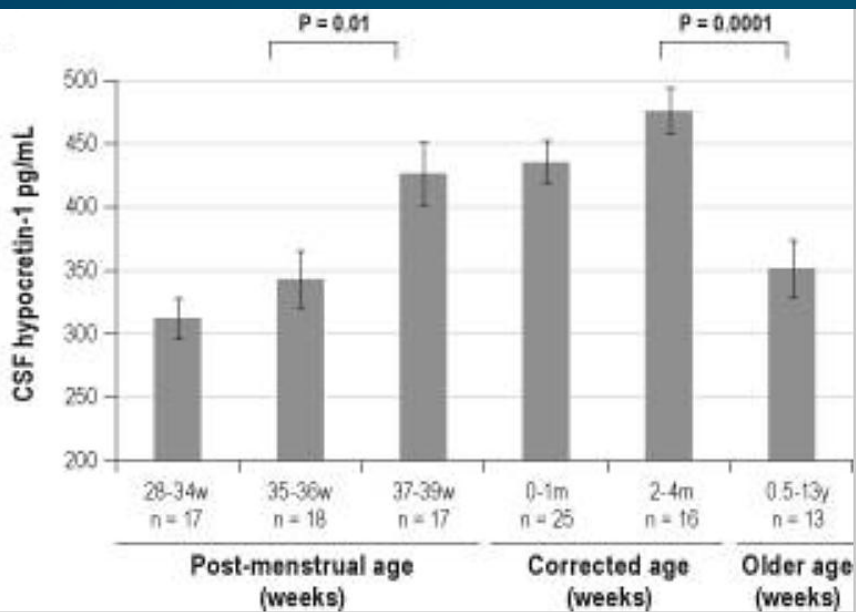
Boddum et al 2016

# “NORMAL AGING” CONSIDERATIONS- ICH



- ❑ Infants (0-1 y, N=8), Children (4-10 y, N=7), Young adults (22-23 y, N=4), old adults (48-60 y, N=7)
- ❑ Coexpression of OXA & OXB at all ages
- ❑ Gradual Decrease in detectable ORX-ir
  - 20% INFANTS TO YOUNG ADULTS
  - 10% YOUNGER TO OLDER ADULTS

# “NORMAL AGING” CONSIDERATIONS – CSF/LP (RIA)



- ❑ CSF ORX-A Levels Peak During early infancy
- ❑ Higher CSF levels in 0-12 y compared to 12-19 years
- ❑ Relatively stable CSF levels 12-79 y

Nishino et al 2001, Ripley et al 2001, Aran et al., 2012



# “SAMPLING” CONSIDERATIONS (?) – CSF/LP VS SHUNT (RIA)

Peptides. 2014 Jan;51:1-3. doi: 10.1016/j.peptides.2013.10.016. Epub 2013 Oct 27.

## **Higher Orexin A levels in lumbar compared to ventricular CSF: a study in idiopathic normal pressure hydrocephalus.**

Kalamatianos T<sup>1</sup>, Markianos M<sup>2</sup>, Margetis K<sup>3</sup>, Bourlogiannis F<sup>4</sup>, Stranjalis G<sup>5</sup>.

- ❑ Orexin-A levels and those for central metabolites in lumbar compared to ventricular (lateral V.) CSF were compared using RIA (N=6, Mean age 73.2 ± 8.6)
- ❑ Consistent with previous data, levels of metabolites that stem from central systems (Homovanillic acid, 5-Hydroxyindoleacetic acid ) higher in ventricular vs lumbar CSF
- ❑ Unexpectedly, the opposite was shown for OXA
- ❑ **HYPOTHESIS: ANATOMICAL AND/OR DISEASE SPECIFIC EFFECT!**

ΑΛΛΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ  
ΑΝΘΡΩΠΟ?

ΝΑΙ, ΑΚΟΛΟΥΘΕΙ Η  
ΜΙΚΡΟΔΙΥΛΗΣΗ

ΜΕΙΝΕΤΕ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΕΝΟΙ/  
ΑΓΡΥΠΝΟΙ...

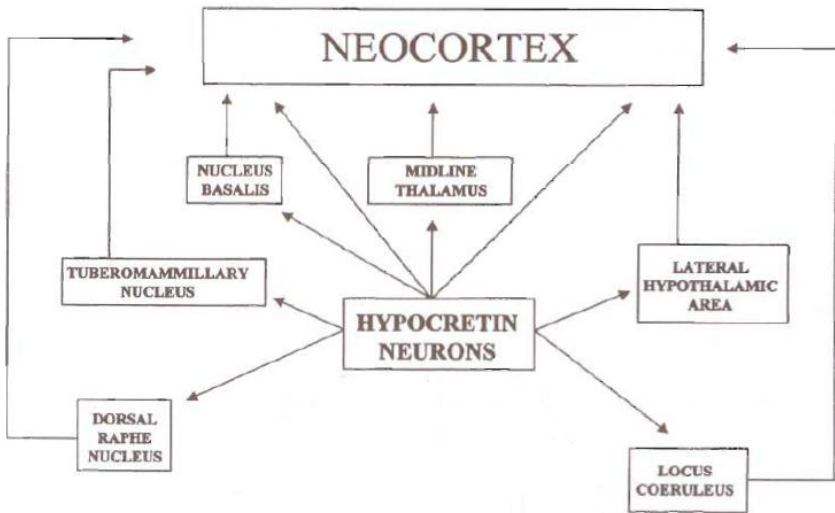
ΠΡΟΒΟΛΕΣ/ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ?

# ΠΡΟΒΟΛΕΣ/ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ

*Archives Italiennes de Biologie, 139: 195-205, 2001.*

## THE HYPOCRETIN NEURON SYSTEM: AN AROUSAL SYSTEM IN THE HUMAN BRAIN

R.Y. MOORE<sup>1,2,3</sup>, E.A. ABRAHAMSON<sup>2</sup> AND A. VAN DEN POL<sup>4,5</sup>



The Journal of Neuroscience, April 15, 1999, 19(8):3171-3182

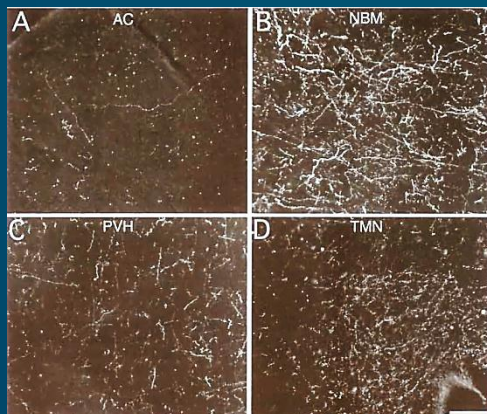
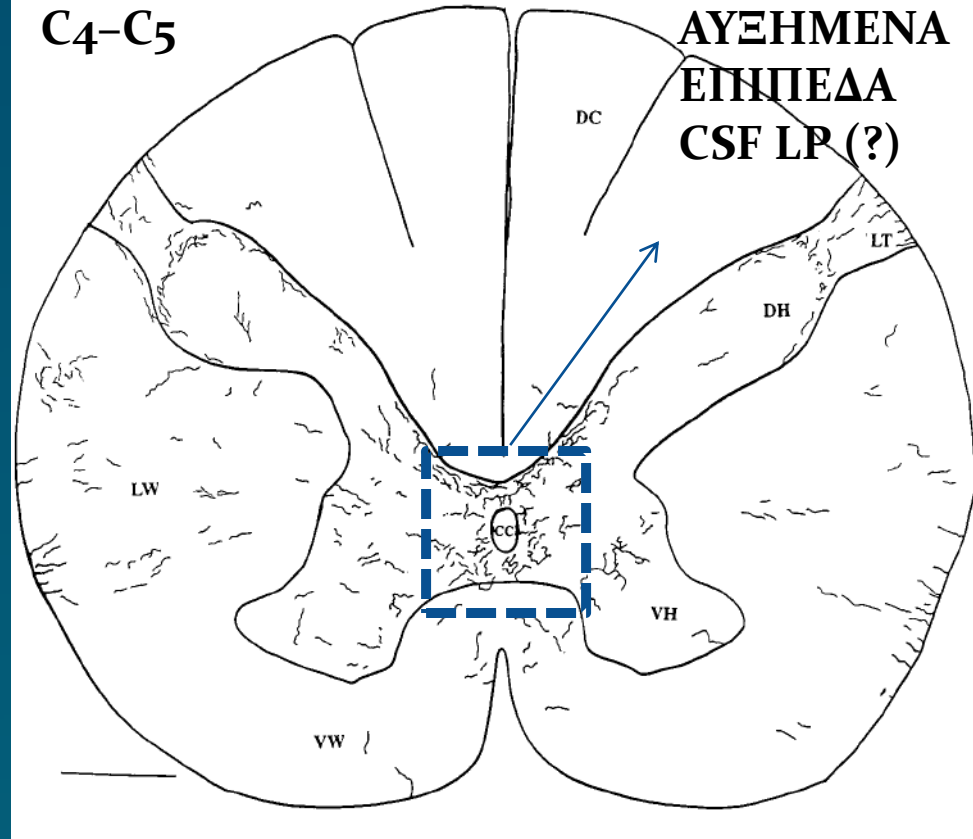
## Hypothalamic Hypocretin (Orexin): Robust Innervation of the Spinal Cord

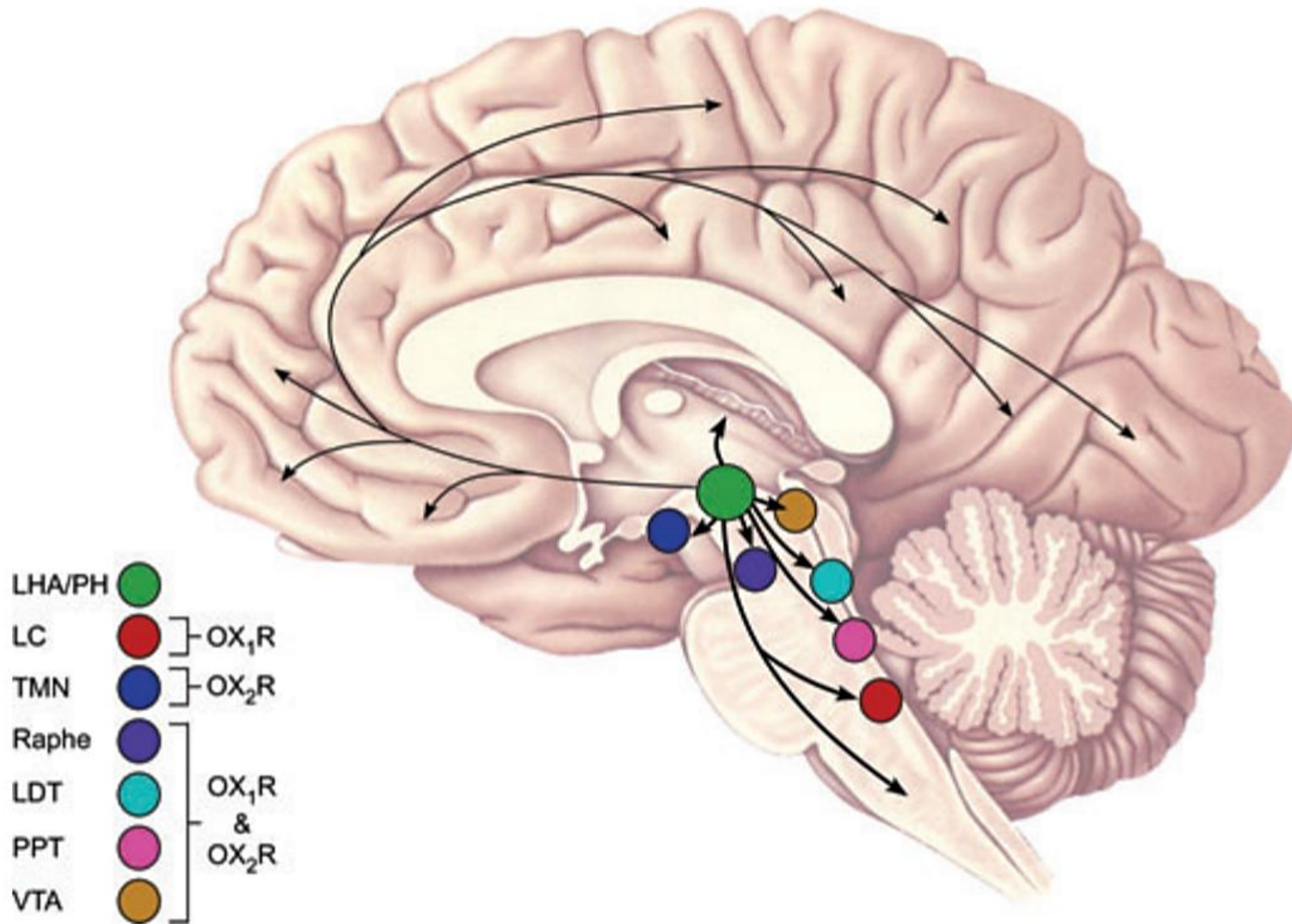
Anthony N. van den Pol

Department of Neurosurgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520

C4-C5

ΑΥΞΗΜΕΝΑ  
ΕΠΙΠΕΔΑ  
CSF LP (?)







# ΑΝ ΥΠΟΘΕΣΟΥΜΕ:

Doberman Pinscher  
ΠΟΙΑ Η ΣΧΕΣΗ?

1. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΟΡΕΞΙΝΗΣ (ΣΟ) **ΔΙΕΓΕΙΡΕΙ/ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ** ΤΟ ΔΙΚΤΟ ΝΕΥΡΩΝΩΝ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ ΕΝΙΣΧΥΕΙ **ΤΗΝ ΑΦΥΠΝΙΣΗ/ΕΓΡΗΓΟΡΣΗ** &
2. ΤΟ ΣΟ **ΑΝΤΑΓΩΝΙΖΕΤΑΙ** ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ **ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΕΞΩ ΠΡΟΟΠΤΙΚΟΥ ΠΥΡΗΝΑ** (ΠΡΟΑΓΩΓΟΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ!)

ΜΕ ΠΟΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΘΑ ΜΠΟΡΟΥΣΕ ΝΑ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ Η ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΟ?



**Ναρκοληψία:** κατατάσσεται στις διαταραχές ύπνου και χαρακτηρίζεται από **χρόνια/ανεξέλεγκτη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας**, εισβολή ύπνου σε ακατάλληλα χρονικά διαστήματα, παράλυση ύπνου, υπναγωγικές παραισθήσεις και σε αρκετές περιπτώσεις (60-70%) **καταπληξία** (αιφνίδια, μερική ή ολική απώλεια του μυϊκού τόνου) **που πυροδοτείται από έντονες συγκινησιακές καταστάσεις** (π.χ με το έντονο γέλιο, θυμό).

- ❑ **Επιδημιολογία: 1 στους 2000** [0.6% του πληθυσμού ενηλίκων), πιθανώς (?) μεγαλύτερη συχνότητα σε άνδρες 1 : 1.6-1.8,].
- ❑ **Έναρξη συμπτωμάτων: από την πρώιμη παιδική ηλικία μέχρι την 5η δεκαετία** με ακμές στις ηλικίες των **15 και 35 ετών**.
- ❑ **Υποδιαγινώσκεται** (ιδιαίτερα στα παιδιά) με μια καθυστέρηση 10 ετών από τα συμπτώματα. **Έλλειψη ενημέρωσης κ.α**
- ❑ **Ποιότητα ζωής ίδια** (η χειρότερη) εκείνης των ασθενών με **Parkinson ή επιληψία** (Teixeira et al 2004)

# Ναρκοληψία με καταπληξία



## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑΣ

```
graph LR; A[ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑΣ] --> B[ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α: Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας]; A --> C[ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β: Καταπληξία, υπναγωγικές παραισθήσεις, παράλυση ύπνου];
```

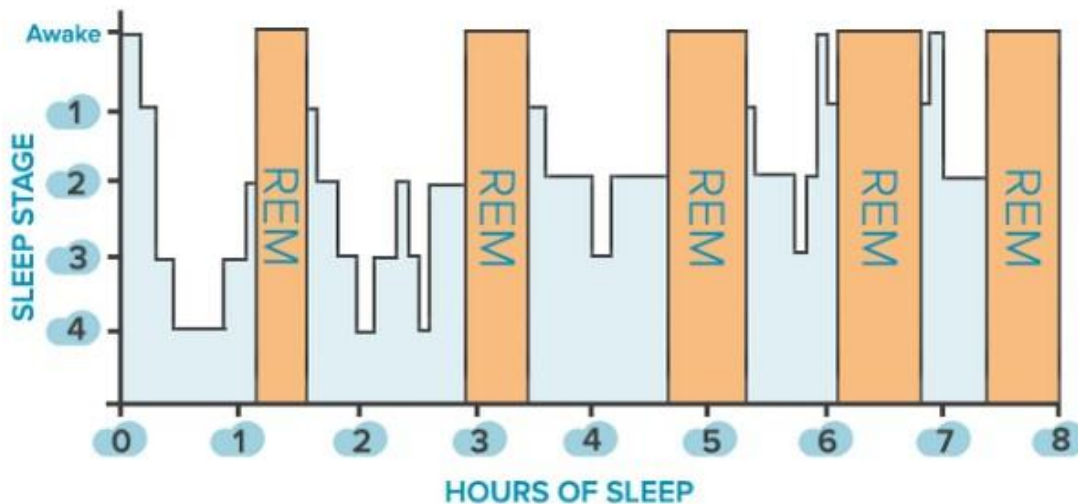
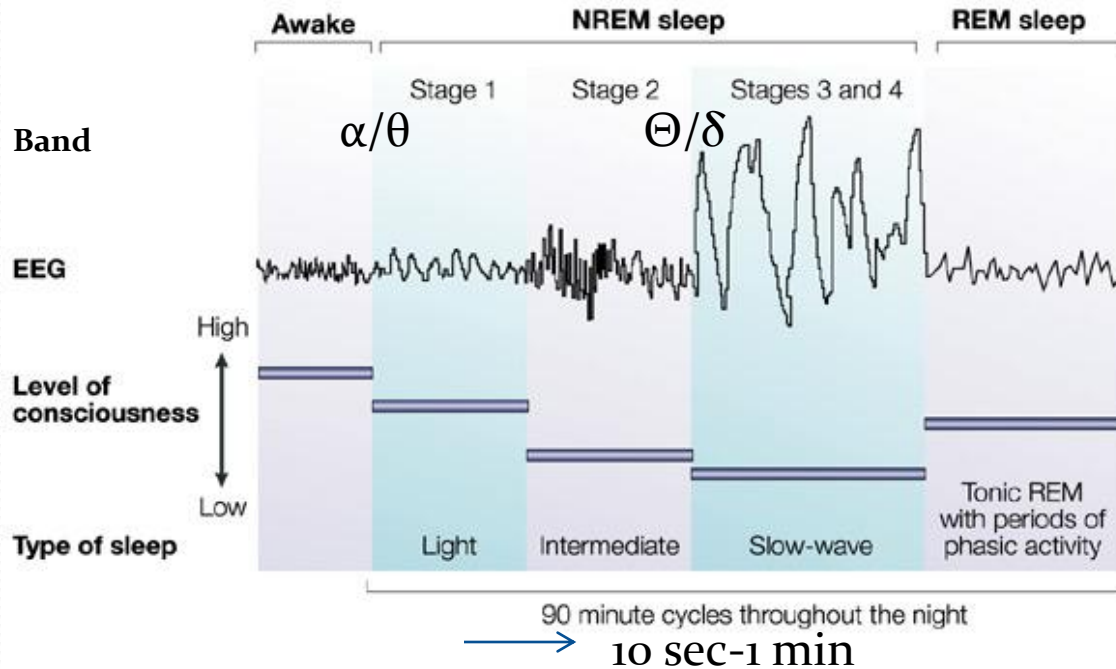
**ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α: Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας**

**ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β: Καταπληξία, υπναγωγικές παραισθήσεις, παράλυση ύπνου**



# ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη  
 ΗΕΓ, ΗΚΓ, ΗΟΓ, ΗΜΓ



Stage	Associated characteristics
N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low arousal threshold</li> <li>• Slow, rolling eye movements</li> <li>• Decrease in muscle tone</li> <li>• Thoughts lose logical coherence</li> <li>• Hypnic jerks</li> </ul>
N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sleep spindles</li> <li>• K-complexes</li> <li>• Decrease in muscle tone</li> <li>• Reduced heart rate</li> <li>• Lowered body temperature</li> </ul>
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occasional sleep spindles</li> <li>• High arousal threshold</li> <li>• Decreased heart rate</li> <li>• Lowered body temperature</li> </ul>
REM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid eye movements</li> <li>• Muscle atonia</li> </ul>



ΑΠΟ ΤΑ ΝΤΟΜΠΕΡΜΑΝ ΣΤΟ  
ΣΗΜΕΡΑ....

# ΑΥΤΟΣΟΜΙΚΗ ΥΠΟΛΟΙΠΟΜΕΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑΣ ΣΕ ΣΚΥΛΟΥΣ

Cell, Vol. 98, 365-376, August 6, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

## The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the *Hypocretin* (*Orexin*) *Receptor 2* Gene

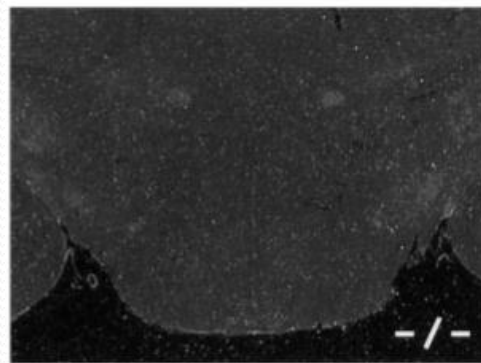
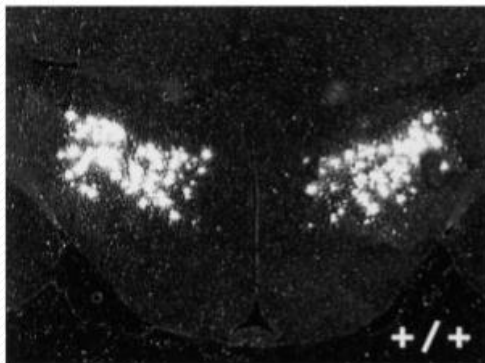
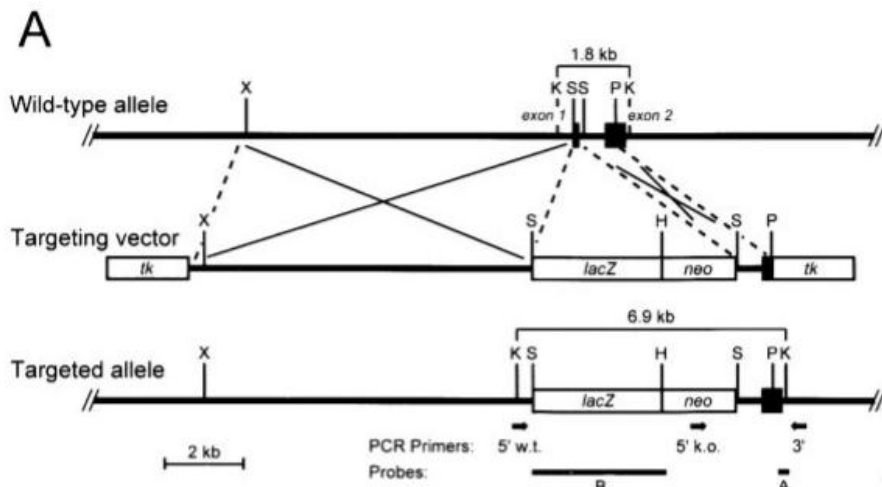
The *Hcrtr2* transcripts produced in narcoleptic animals are grossly abnormal mRNA molecules. In Doberman pinschers, the mRNA potentially encodes a protein with 38 amino acids deleted within the fifth transmembrane domain followed by a frameshift and a premature stop codon at position 932 in the encoded RNA. The C terminus of the protein encoded by narcoleptic Labradors is also truncated and does not include a seventh transmembrane domain. These changes most likely disrupt proper membrane localization and/or cause loss of function of this strongly evolutionarily conserved protein.

*Stanford Sleep Centre*  
*E. Mignot*

ΥΠ. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ  
ΟΡΕΞΙΝΗΣ ΣΤΟ ΕΝΥ

# Narcolepsy in *orexin* Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation

- Η καταστολή έκφρασης του γονιδίου της ορεξίνης οδηγεί σε ένα φαινότυπο που προσομοιάζει την ανθρώπινη ναρκοληψία με καταπληξία.



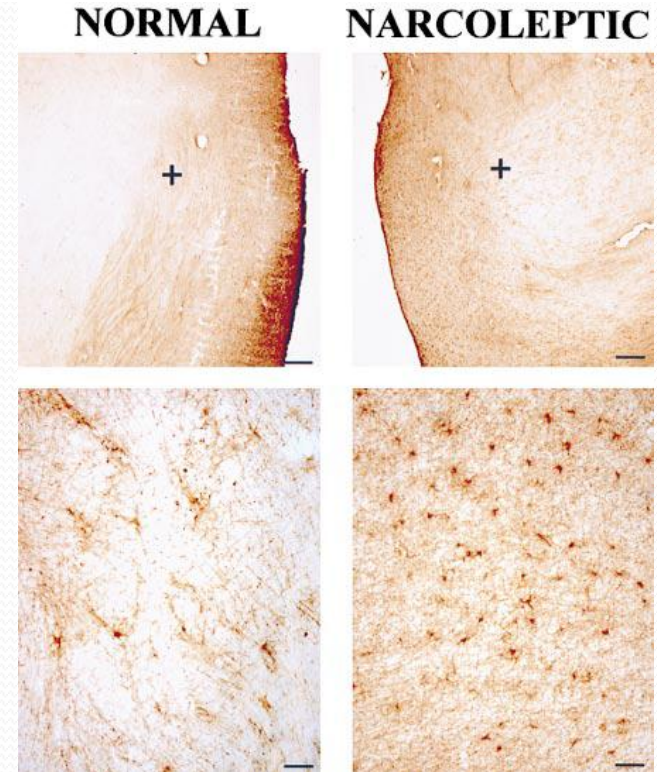
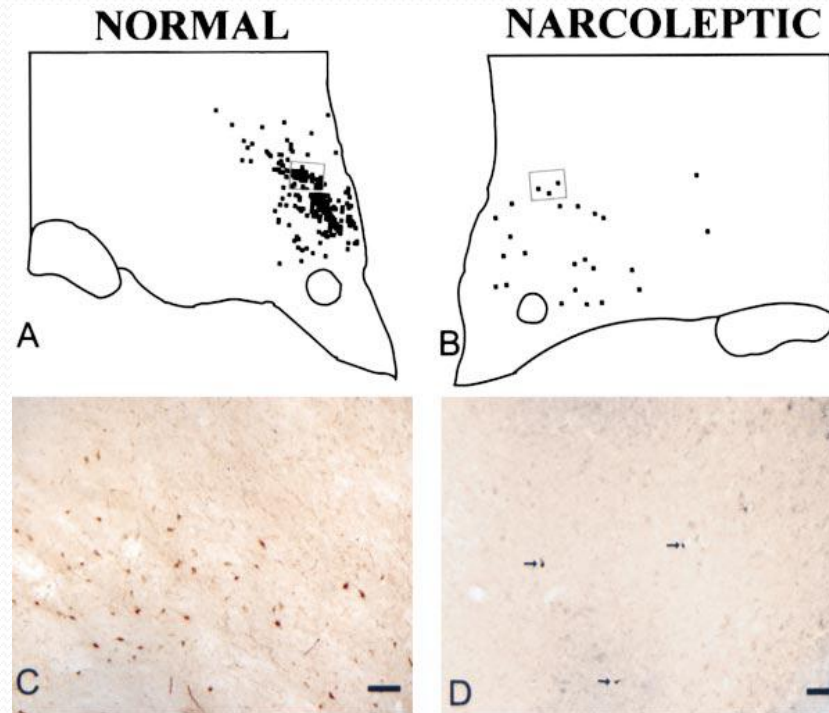
ΠΥΡΟΔΟΤΗΣΗ ΑΝΑ ΕΙΔΟΣ



ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ?

# Reduced Number of Hypocretin Neurons in Human Narcolepsy

## Clinical Study



□ ΔΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΟΡΕΞΙΝΩΝ/ΥΠΟΚΡΕΤΙΝΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ (85-95%)

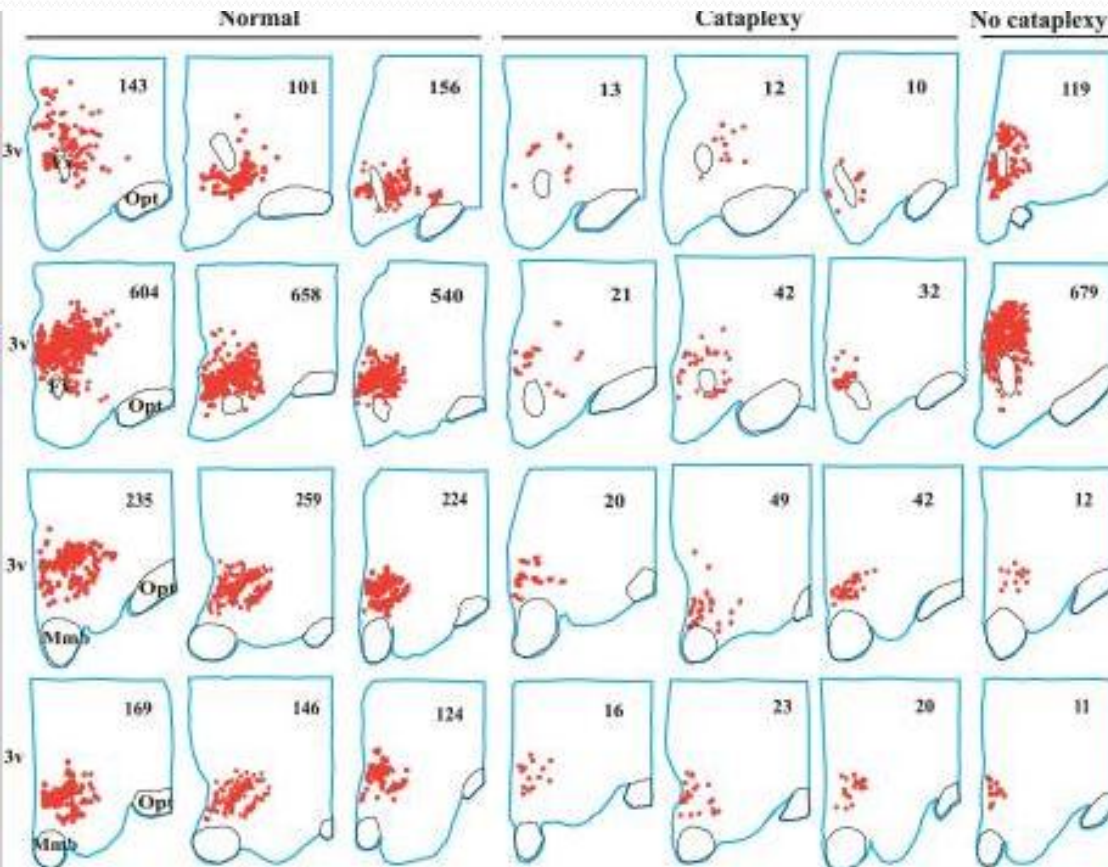
□ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗ ΓΛΟΙΩΣΗ ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΧΡΩΣΗ GFAP ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΜΟΣ?

[Jerome M. Siegel, Ph.D. UCLA Brain Research Institute](#)



## Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy

[Thomas C. Thannickal](#), PhD,<sup>1,2,3</sup> [Robert Nienhuis](#), BS,<sup>1</sup> and [Jerome M. Siegel](#), PhD<sup>1,2,3</sup>



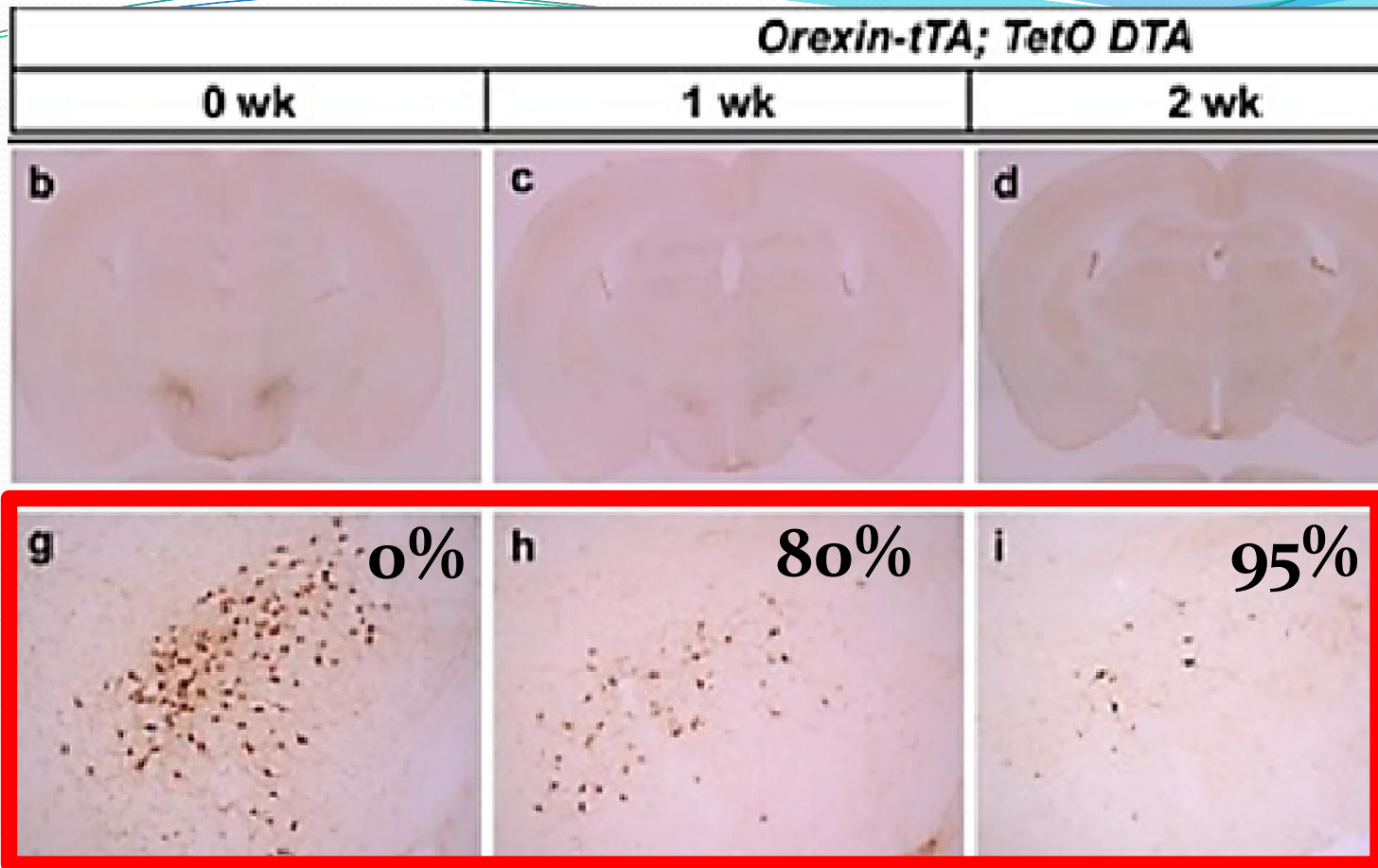
❑ ΕΞΕΤΑΖΟΥΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

❑ 33% ΜΕΙΩΣΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ (vs 85-95% ΜΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ)

❑ ΜΕΙΩΣΗ ΑΡΙΘΜΟΥ ΚΥΤΤΑΡΩΝ & ΓΛΟΙΩΣΗ ΚΥΡΙΩΣ ΣΤΗΝ ΜΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

# ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ?

# ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ!



Σε ποντίκια στα οποία μπορούμε να ρυθμίσουμε την εκφράση της τοξίνης της διφθερίτιδας σε κύτταρα ορεξίνης η απώλεια :

1. 80% των κυττάρων (7 ημέρες από την επαγωγή) οδηγεί σε διαταραχές εγρήγορσης/ύπνου (ανκανότητα διατήρησης συμπαγών περιόδων εγρ.-ύπνου).
2. 95% των κυττάρων (14 ημέρες από την επαγωγή) οδηγεί σε καταπληξία.

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΟΡΕΞΙΝΗΣ

[ Contemporary Reviews In Sleep Medicine ]

CHEST

*International Classification of Sleep Disorders-Third Edition*

Highlights and Modifications

Michael J. Sateia, MD

American Academy of Sleep Medicine 2014

**Ναρκοληψία τύπου 1** (παλαιότερα με καταπληξία): Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (υποκειμενικά κριτήρια) και **<110 pg/ml** στο ENY (ή 30% των φυσιολογικών τιμών =  $280 \pm 33$  pg/ml) **ή** θετικό αποτέλεσμα στο τεστ πολλαπλής καθυστέρησης ύπνου (μικρός χρόνος έναρξης ύπνου < 8 min) και ενδείξεις REM ύπνου κατά την έναρξη του ύπνου με εμφανή επεισόδια (>2) καταπληξίας (συμμετρική απώλεια μυϊκού τόνου χωρίς απώλεια συνείδησης).

**Ναρκοληψία τύπου 2**: Ναρκοληψία τύπου 1, **χωρίς καταπληξία** και μη παθολογικές τιμές ορεξίνης.





# ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ?

## □ Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου (?): ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ...

1. Λοιμώξεις *Streptococcus pyogenes* = αυξημένα Στρεπ. αντισώματα στη ναρκοληψία τύπου 1 & αυξημένη αντιδραστικότητα των T σε αντιγόνα Στρεπ.

2. Εμβολιασμοί με το Pandemrix (AS03, GlaxoSmithkline) ενάντια στον H1N1 2009-

- Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες στη Φινλανδία, Σουηδία, Νορβηγία, Ιρλανδία, Γαλλία και Η.Β δείχνουν:
  - Αύξηση της επίπτωσης της ναρκοληψία τύπου 1 μετά τον εμβολιασμό κυρίως σε μικρές ηλικίες <20 έτη
  - 3-12 φορές αυξημένο ρίσκο εκδήλωσης
  - 1 σε 16,000 εμβολιασμούς

- H1N1 και όχι το Pandemrix? **ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ (?)**



Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 19; 113(3): E368–E377.

PMCID: PMC4725525

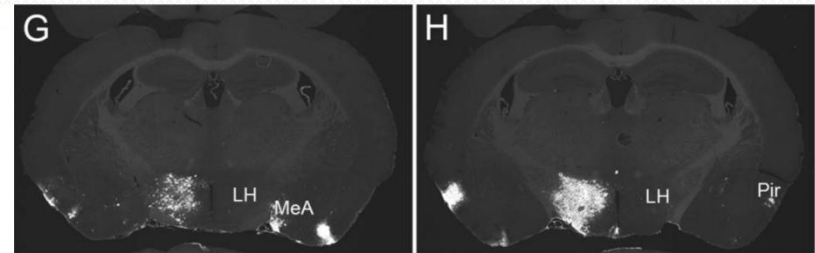
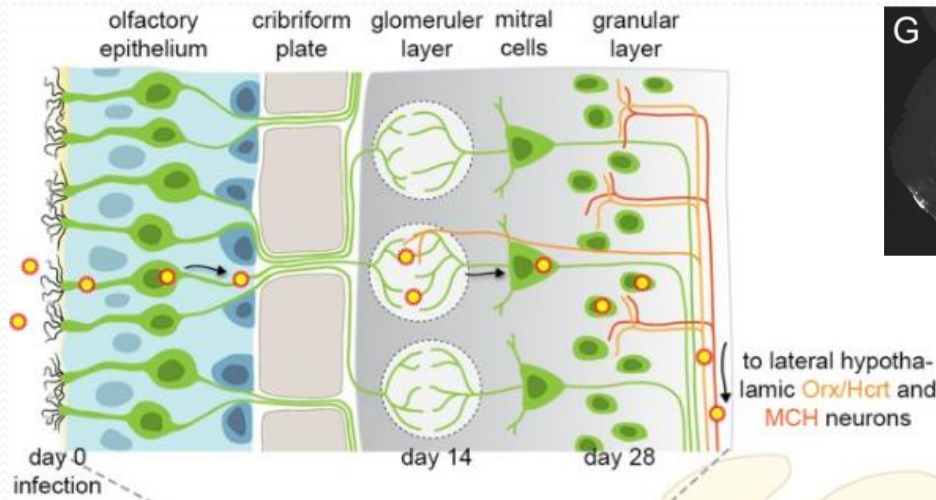
Published online 2015 Dec 14. doi: [10.1073/pnas.1521463112](https://doi.org/10.1073/pnas.1521463112)

PMID: [26668381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26668381/)

From the CoverPNAS Plus

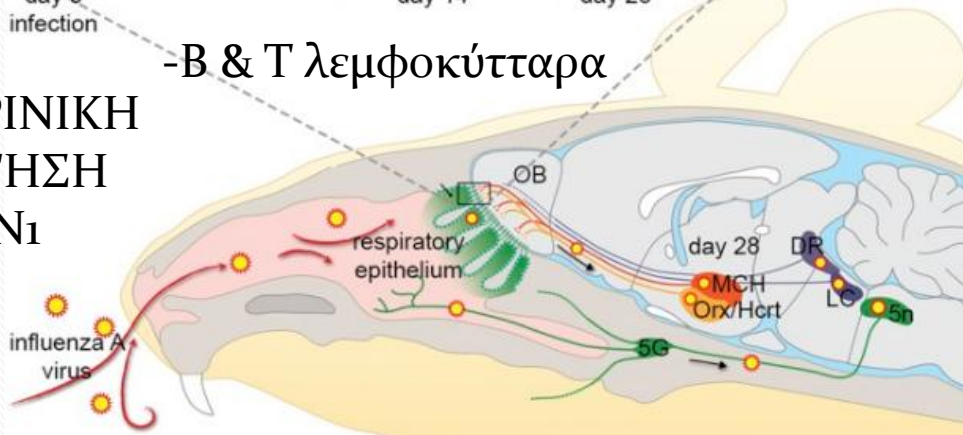
Neuroscience

## H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep–wake regulatory neurons in mice



-B & T λεμφοκύτταρα

ΕΝΔΟΡΙΝΙΚΗ  
ΧΟΡΗΓΗΣΗ  
ΙΟΥ H1N1



1. ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΠΟ ΤΟΝ  
ΙΟ : LH/PEF = ΟΡΕΞΙΝΗ  
(56% ΑΠΩΛΕΙΑ)  
& ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΕ TMN, VTA,  
DRN, LC

2. ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΑ =  
ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ ΜΕ  
ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ 4  
ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ  
ΙΩΣΗ

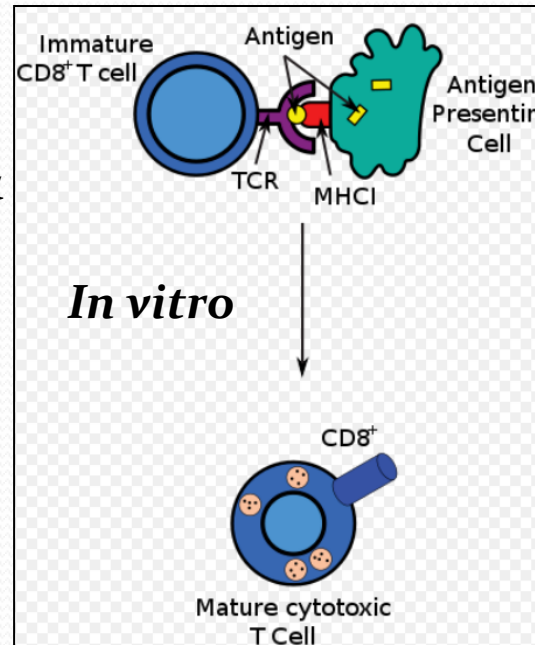
Tesoriero et al 2016

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Sep 27; 113(39): 10956–10961.  
 Published online 2016 Sep 12. doi: [10.1073/pnas.1603325113](https://doi.org/10.1073/pnas.1603325113)  
 Medical Sciences

PMCID: PMC5047186  
 PMID: [27621438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621438/)

## CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice

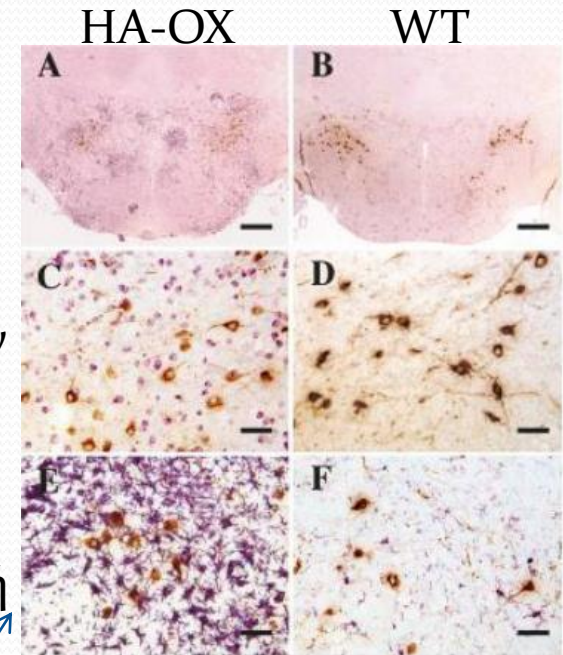
Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια = εκφράζουν γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας του Η1Ν1 μόνο σε κύτταρα OX



Απώλεια κυττάρων ορεξίνης

Γλοΐωση/φλεγμονή

8 ημέρες



I.V

60 ημέρες

**ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ  
 ΜΕ  
 ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ**

ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ:

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΙΚΤΥΩΝ

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑΣ

```
graph LR; A[ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑΣ] --> B[ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α]; A --> C[ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β];
```

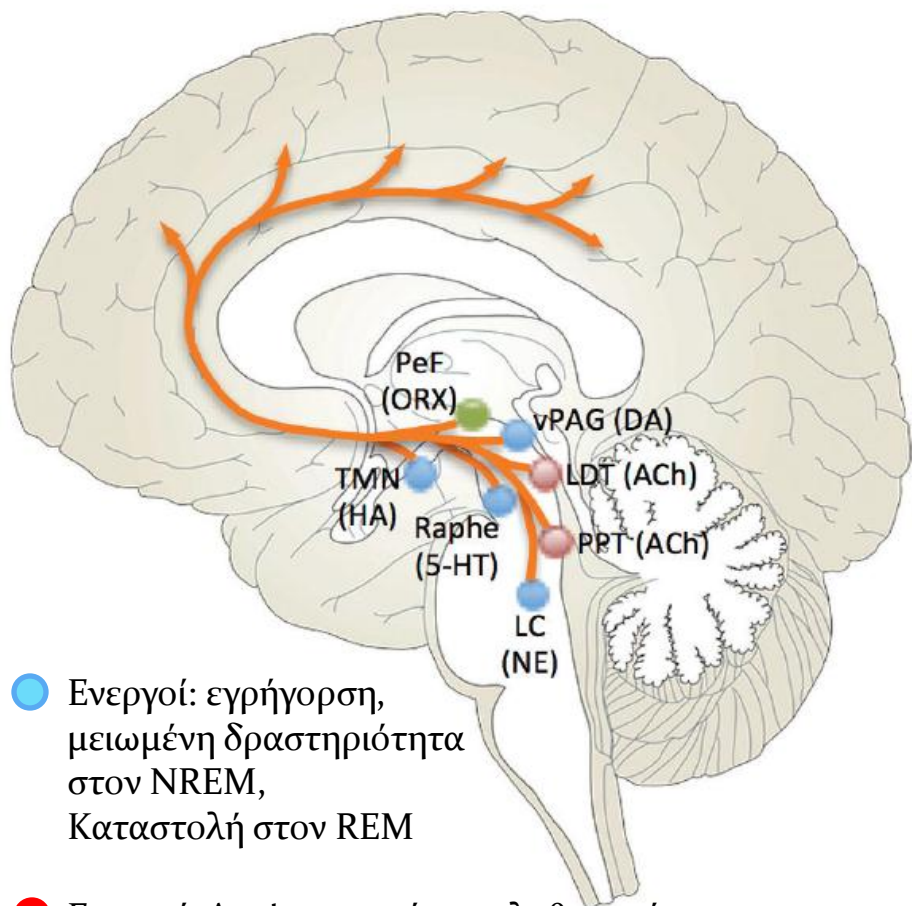
### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α

- Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας
- ✓ Αποσταθεροποίηση μηχανισμών αφύπνισης/διέγερσης/εγρήγορσης
- ✓ NREM

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β

- Καταπληξία, υπναγωγικές παραισθήσεις, παράλυση ύπνου
- ✓ Εισβολή REM ύπνου με μυική ατονία

## ΔΙΚΤΥΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ/ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ

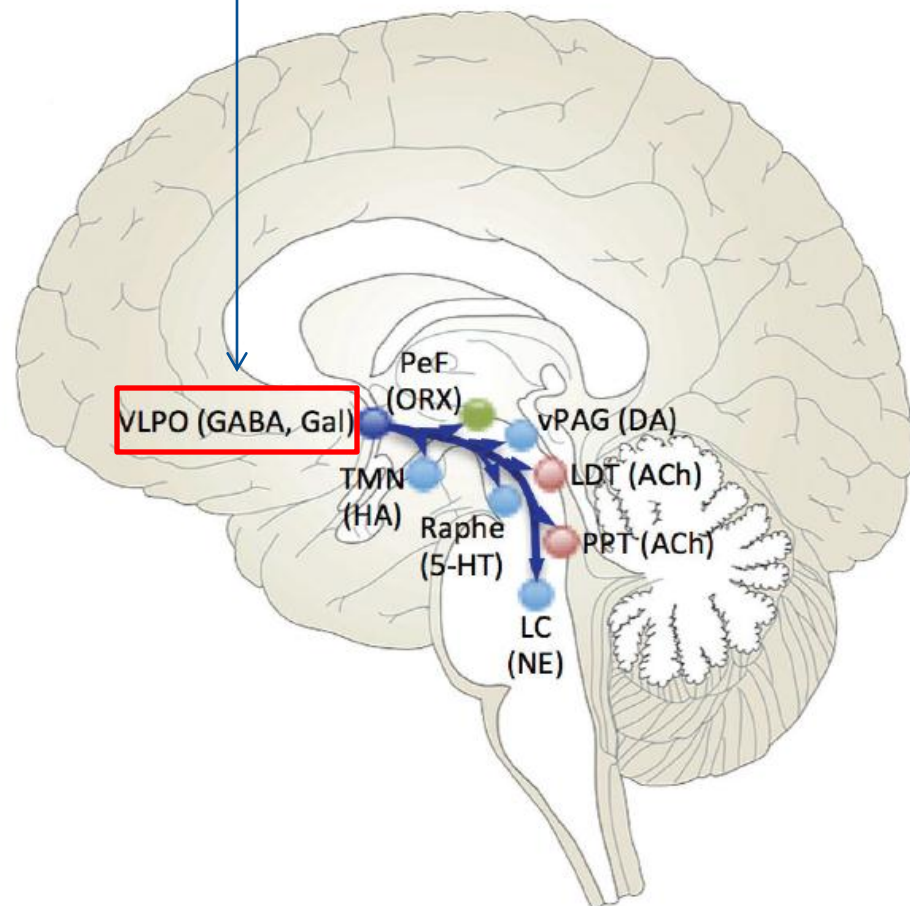


● Ενεργοί: εγρήγορση, μειωμένη δραστηριότητα στον NREM, Καταστολή στον REM

● Ενεργοί: Διαφορετικοί υποπληθυσμοί ενεργοί σε εγρήγορση ή REM

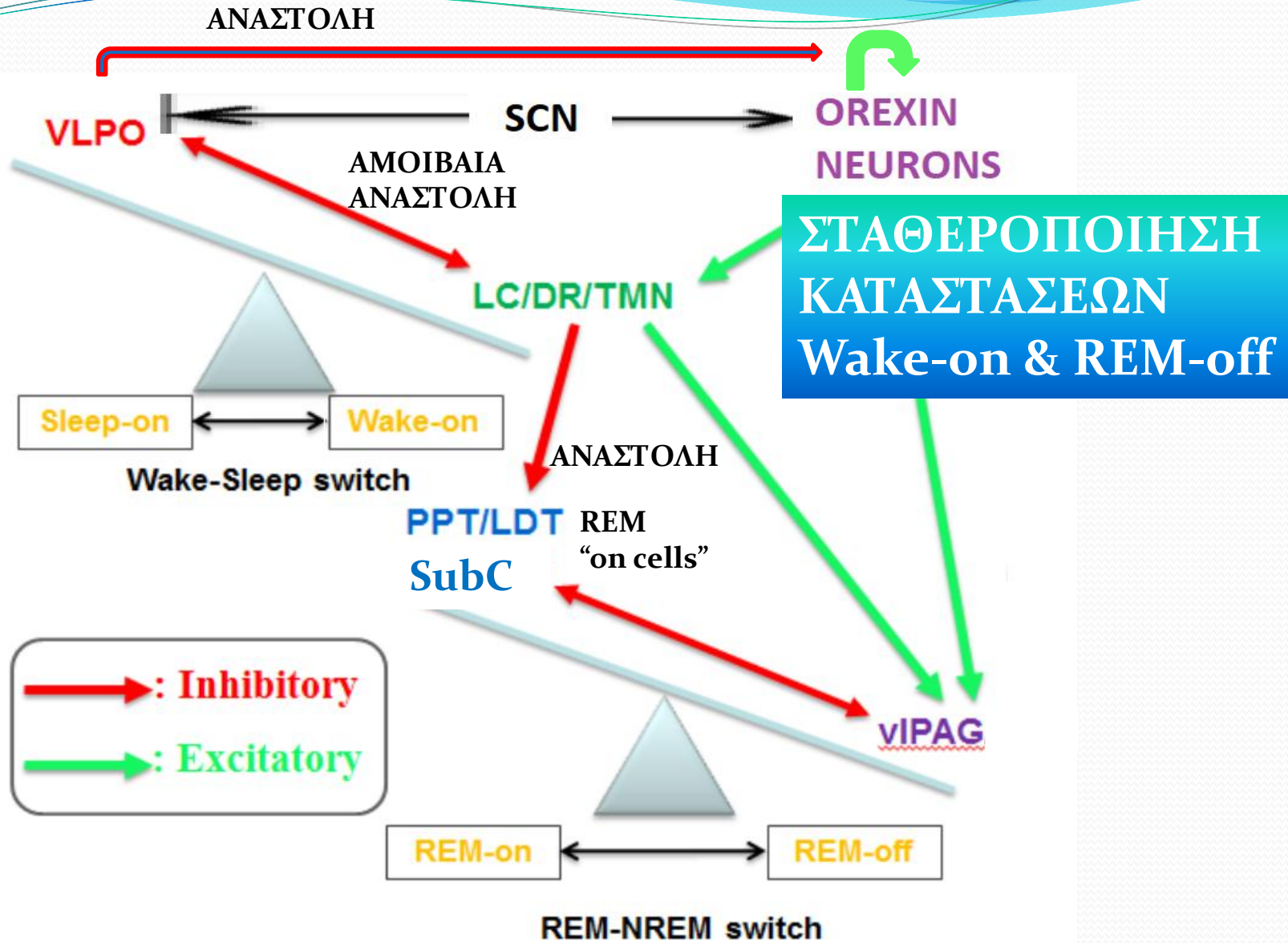
● Ενεργοί: εγρήγορση

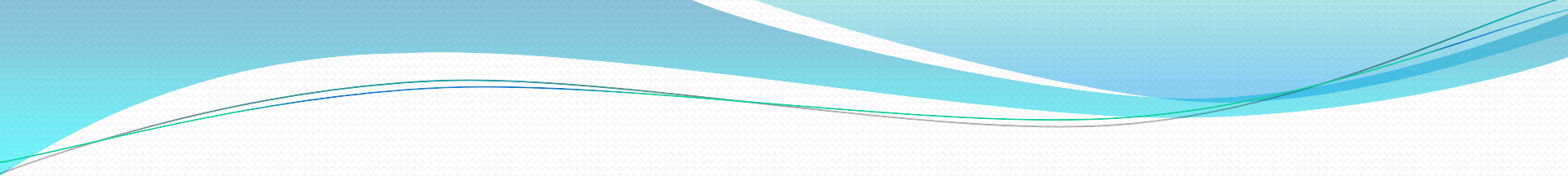
## ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΕΞΩ ΠΡΟΟΠΤΙΚΟΣ





# ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ “FLIP-FLOP” Saper et al 2010





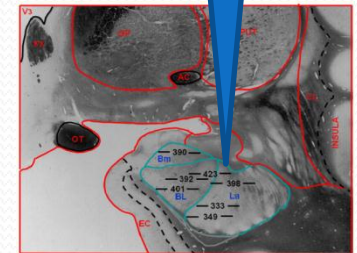
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ  
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ/ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ  
ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΟΡΕΞΙΝΗΣ/ΥΠΟΚΡΕΤΙΝΗΣ ΣΕ  
ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ/ΥΠΝΟΥ ΣΤΟΝ  
ΑΝΘΡΩΠΟ?

ΝΑΙ! ΦΤΑΣΑΜΕ ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΔΙΥΛΗΣΗ...

# Human hypocretin and melanin concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction

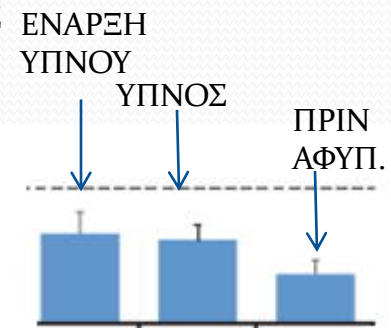
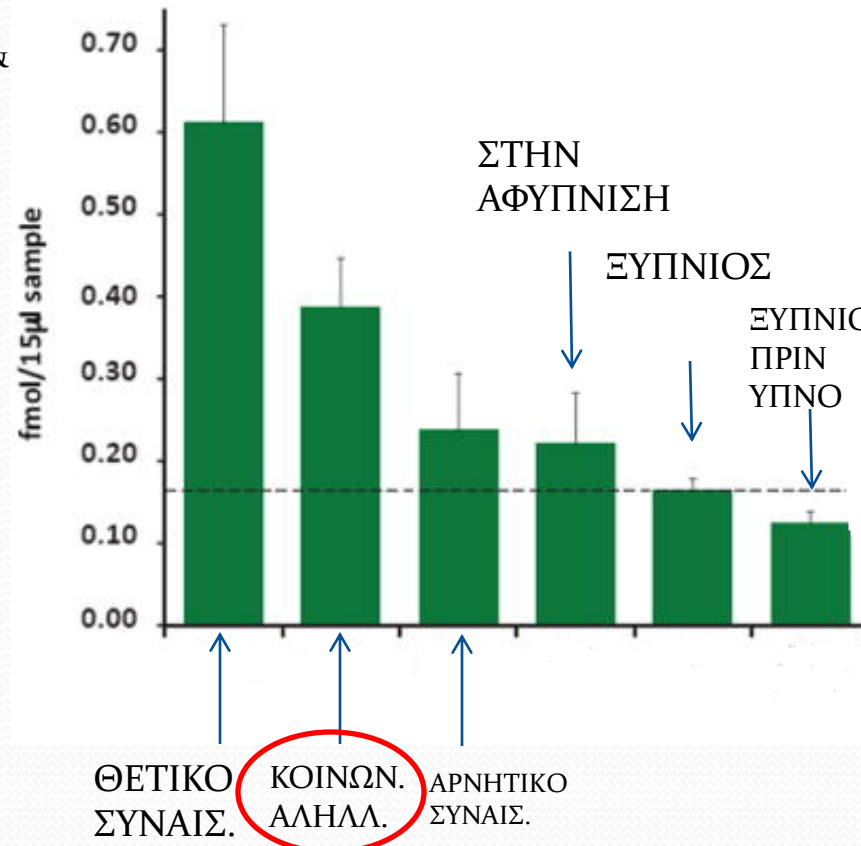
Ashley M. Blouin,<sup>1,2</sup> Itzhak Fried,<sup>3,4</sup> Charles L. Wilson,<sup>4,5</sup> Richard J. Staba,<sup>5</sup> Eric J. Behnke,<sup>3</sup> Hoa A. Lam,<sup>1</sup> Nigel T. Maidment,<sup>1,4</sup> Karl A. Karlsson,<sup>1,6</sup> Jennifer L. Lapierre,<sup>1</sup> and Jerome M. Siegel<sup>1,4,7,†</sup>

ΕΠΙΛΗΨΙΑ  
ΚΡΟΤΑΦΙΚΟΥ  
ΛΟΒΟΥ

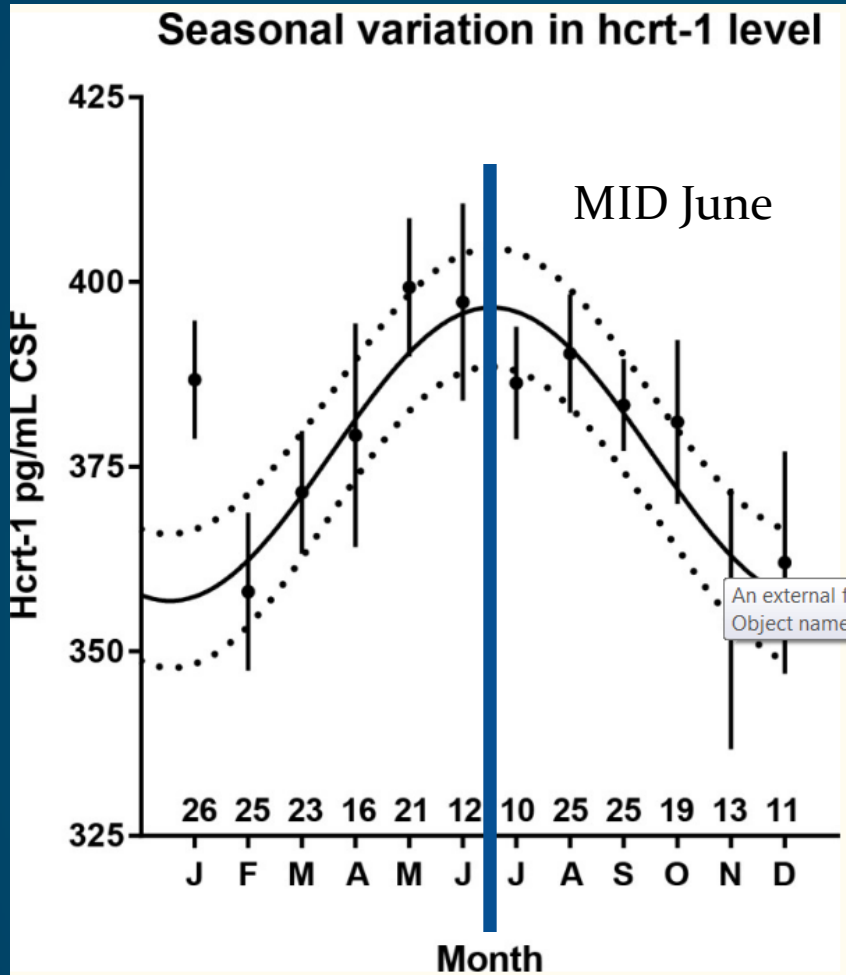


## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ Hcrt ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ & ΑΜΥΓΔΑΛΗΣ ΣΕ ΑΡΟΥΡΑΙΟΥΣ

Correlation of Hcrt in Hypothalamus and Amygdala			
	Number of XY Pairs	R Value	P Value
Rat 1	235	0.6575*	<0.0001
Rat 2	244	0.7264*	<0.0001
Rat 3	246	0.5924*	<0.0001
Rat 4	256	0.4982*	<0.0001



# “TIME OF YEAR CONSIDERATION” CONSIDERATIONS-CSF/LP



- ❑ 227 humans CSF obtained via LP during 09:00-12.00
- ❑ Highest levels **during mid summer, 10.6% change compared to winter.**
- ❑ **Increased Social Interaction?**

Boddum et al 2016

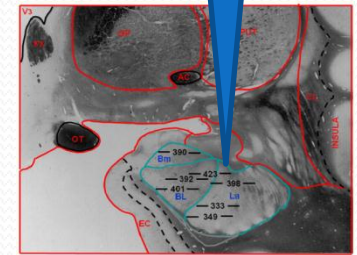
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ?  
ΓΙΑΤΙ ΠΥΡΟΔΟΤΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΕΝΤΟΝΕΣ  
ΣΥΓΚΙΝΗΣΙΑΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ?  
ΠΟΙΟ/Α ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΣΥΣΤΗΜΑ/ΤΑ  
ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΜΠΛΕΚΕΤΑΙ/ΟΝΤΑΙ?



# Human hypocretin and melanin concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction

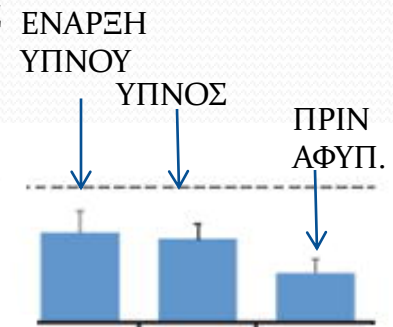
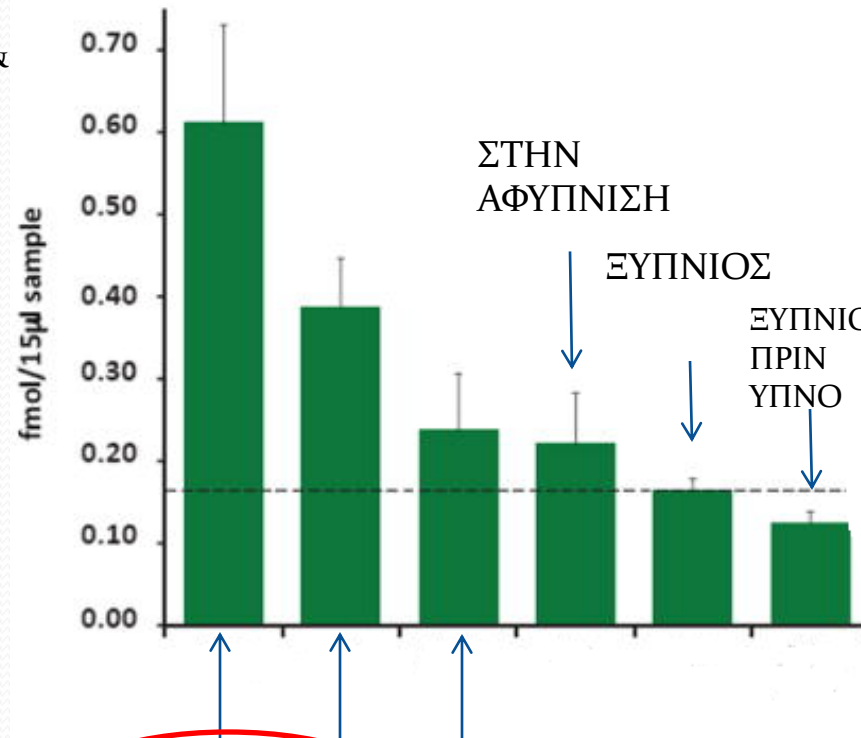
Ashley M. Blouin,<sup>1,2</sup> Itzhak Fried,<sup>3,4</sup> Charles L. Wilson,<sup>4,5</sup> Richard J. Staba,<sup>5</sup> Eric J. Behnke,<sup>3</sup> Hoa A. Lam,<sup>1</sup> Nigel T. Maidment,<sup>1,4</sup> Karl A. Karlsson,<sup>1,6</sup> Jennifer L. Lapierre,<sup>1</sup> and Jerome M. Siegel<sup>1,4,7,†</sup>

ΕΠΙΛΗΨΙΑ  
ΚΡΟΤΑΦΙΚΟΥ  
ΛΟΒΟΥ



## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ Hcrt ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ & ΑΜΥΓΔΑΛΗΣ ΣΕ ΑΡΟΥΡΑΙΟΥΣ

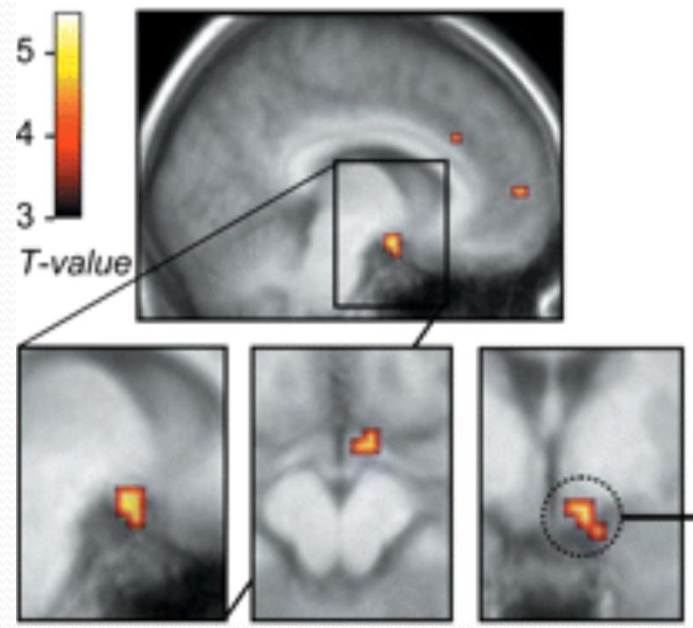
Correlation of Hcrt in Hypothalamus and Amygdala			
	Number of XY Pairs	R Value	P Value
Rat 1	235	0.6575*	<0.0001
Rat 2	244	0.7264*	<0.0001
Rat 3	246	0.5924*	<0.0001
Rat 4	256	0.4982*	<0.0001



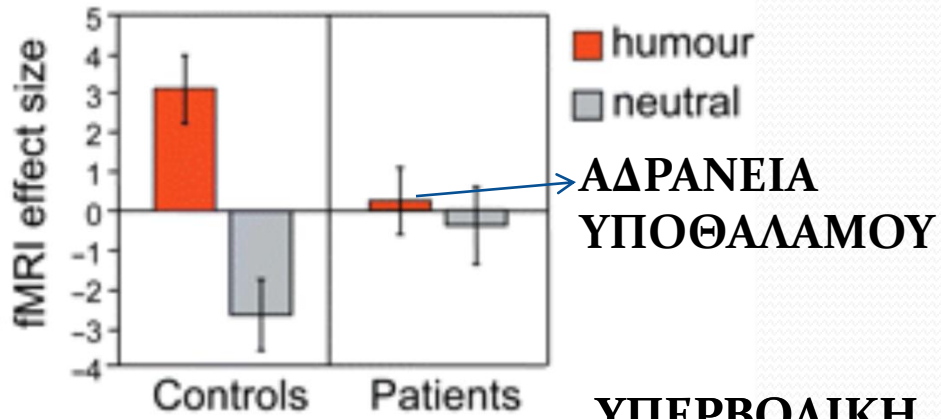
ΘΕΤΙΚΟ ΣΥΝΑΙΣ. ΚΟΙΝΩΝ. ΑΛΛΗΛ. ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΣΥΝΑΙΣ.

# fMRI σε ασθενείς με ναρκοληψία και καταπληξία κατά την προβολή χιουμοριστικών ή ουδέτερων εικόνων

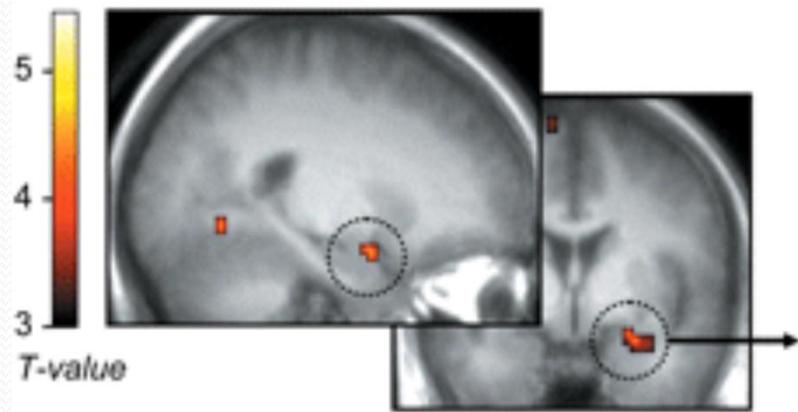
Controls > NC patients



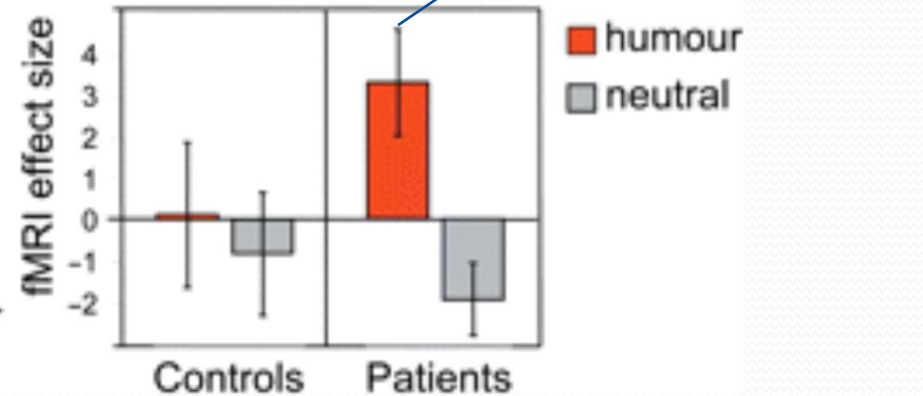
Hypothalamus: 12x, 3y, -18z



NC patients > Controls

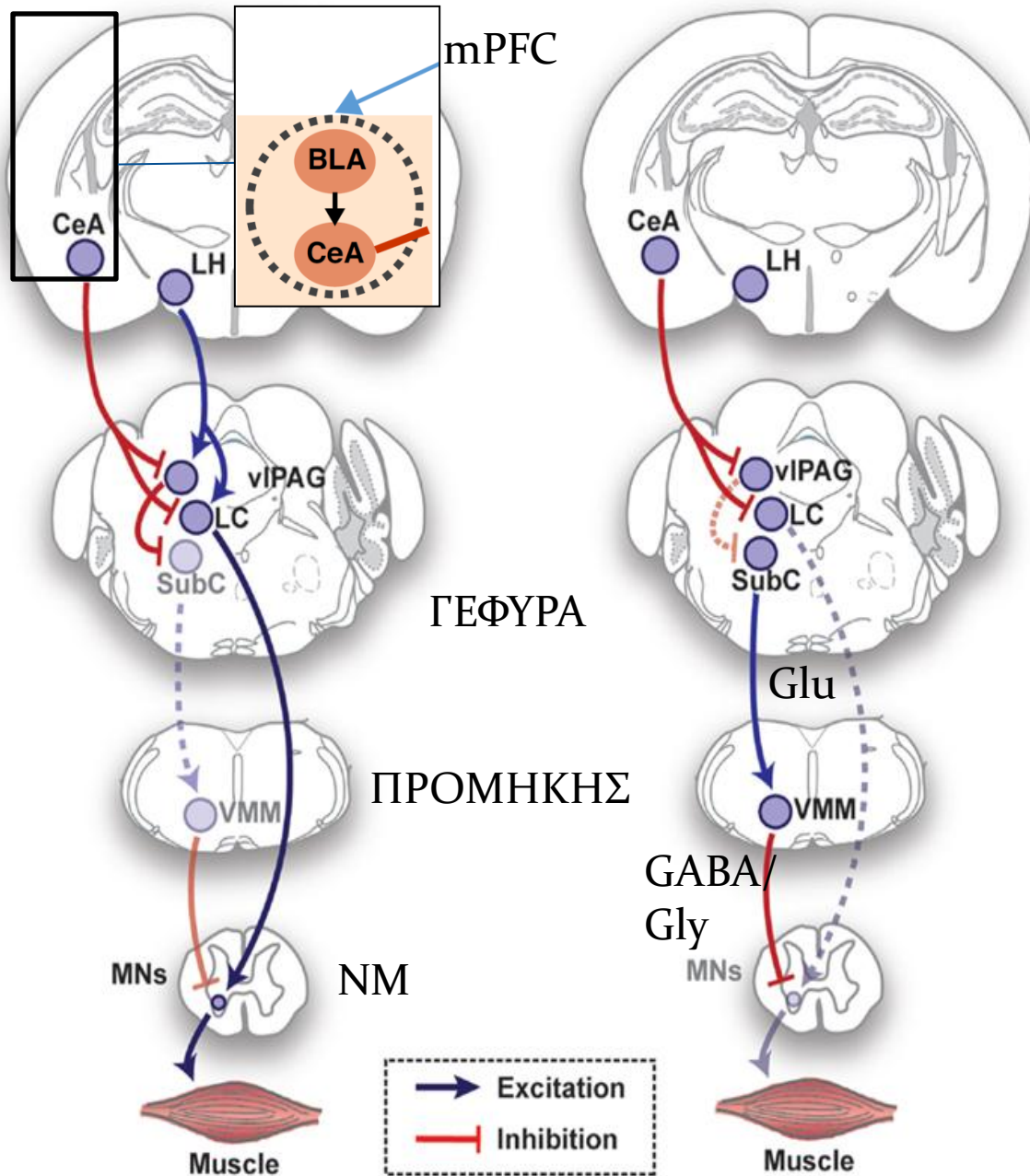


Amygdala: 33x, 3y, -21z



# Wake ΥΓΙΗΣ

# Cataplexy



❑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ REM και ΜΥΙΚΗ ΑΤΟΝΙΑ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

❑ vIPAG = ΕΞΩ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΕΡΙΥΔΡΑΓΩΓΟΣ ΦΑΙΑ ΟΥΣΙΑ

❑ SubC = ΠΥΡΗΝΑΣ ΥΠΟ ΤΟΥ ΥΠΟΜΕΛΑΝΑ ΤΟΠΟΥ

❑ VMM = ΕΣΩ ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΠΡΟΜΗΚΗΣ

❑ MN = ΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΝΕΥΡΩΝΑΣ

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑ ΟΡΕΞΙΝΩΝ/ΥΠΟΚΡΕΤΙΝΩΝ?

ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ ΔΕΝ ΕΧΟΥΜΕ  
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ!

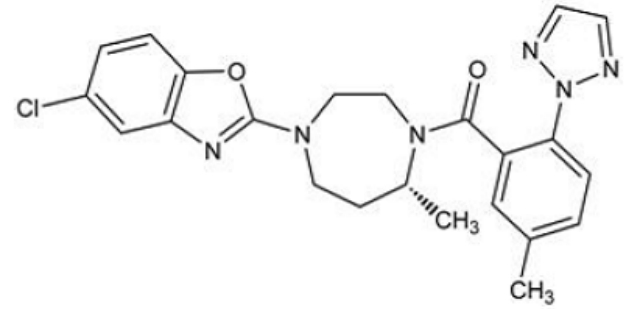
ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ:

-ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΠΟΥ

ΔΙΑΠΕΡΝΟΥΝ ΤΟΝ ΑΕΦ

-ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ?

# ANTAGONIST OF OX<sub>1/2</sub>R for Insomnia



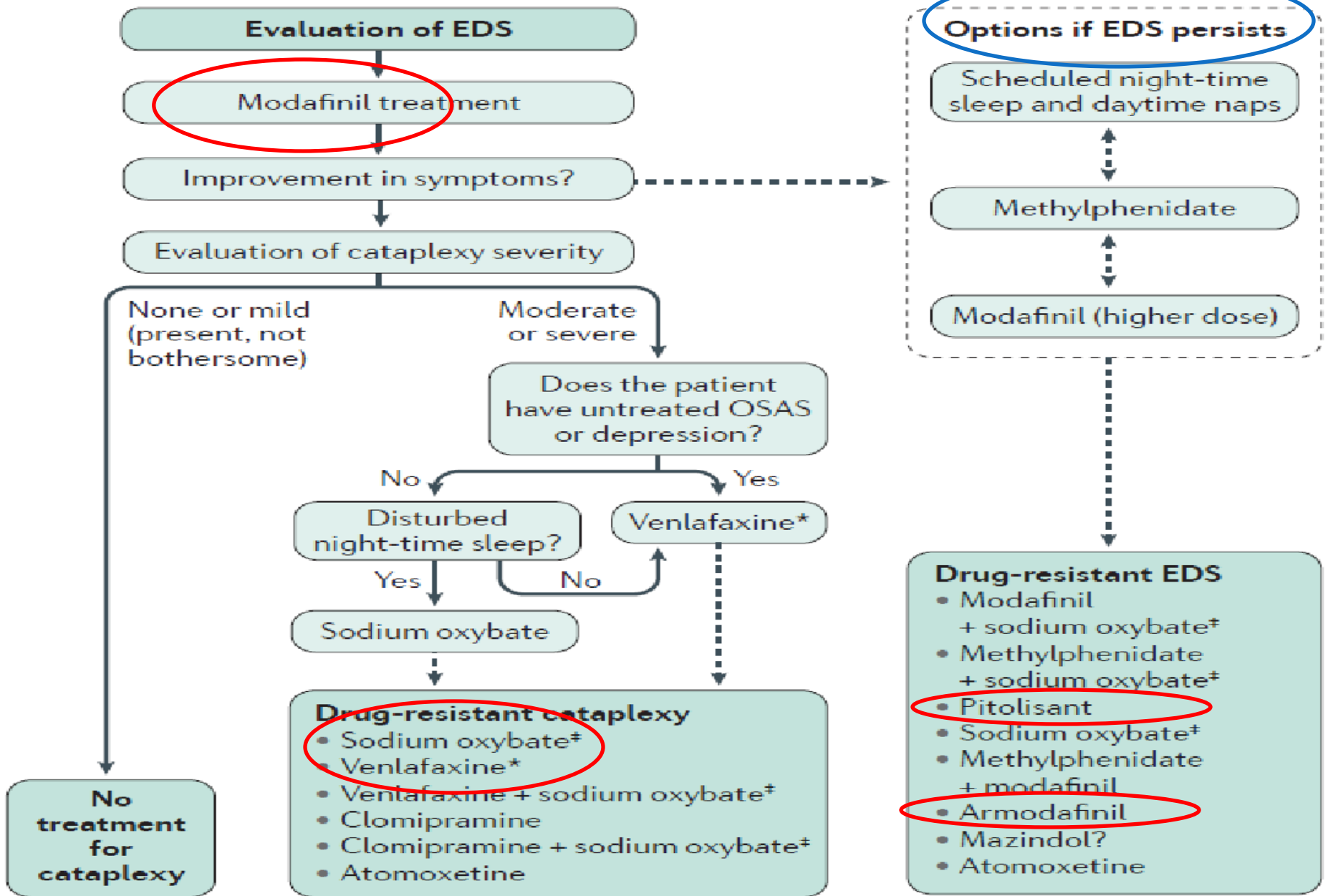
10-20 mg, taken no more than once per night and within 30 minutes of going to bed, with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening





# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΑΡΚΟΛΗΨΙΑ?

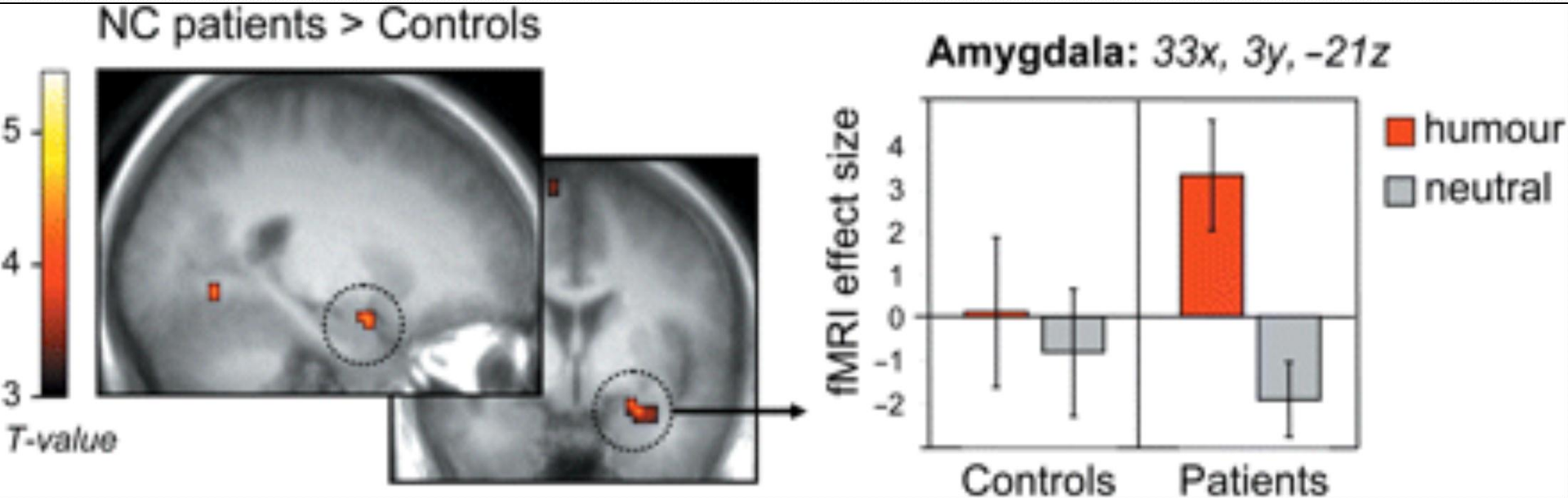
# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ



# FIRST LINE NARCOLEPSY TREATMENT DRUGS

EDS	APPROVED STATUS	DOSAGE (ADULT)	ACTION	MECHANISM
MODAFINIL	NT <sub>1/2</sub>	100-400 mg/day	DAT INH.	NA,HIS,GLUT, <sub>5</sub> H T,ACHE,OX (UP), GABA (DOWN)
ARMODAFINIL	NT <sub>1/2</sub>	100-250 mg/day	DAT INH.	SIMILAR TO MODAFINIL
PITOLISANT	NT <sub>1/2</sub>	9-36 mg/day	H <sub>3</sub> AUTORECEPTOR INV AGONIST	HIS UP
<b>CATAPLEXY</b>				
SODIUM OXYBATE (GHB)	NT <sub>1</sub>	Up to 9 g per night (2 doses)	GABAB (?) GHB (?) STIM.	UNKNOWN, BEHAVIOURAL?
<b>VENLAFAXINE (EFFEXOR)</b>	NO	37.5-300mg/day	SNR INH.	<b><sub>5</sub>HT</b> , NA ( <b>UP</b> )
<b>DISRUPTED NIGHT TIME SLEEP</b>				
SODIUM OXYBATE	NT <sub>1</sub>	AS FOR CATAPLEXY	AS FOR CATAPLEXY	AS FOR CATAPLEXY

# Ο ΠΙΘΑΝΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ



# Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity

[Emi Hasegawa](#),<sup>a,1</sup> [Takashi Maejima](#),<sup>a</sup> [Takayuki Yoshida](#),<sup>b</sup> [Olivia A. Masseck](#),<sup>c</sup>  
[Stefan Herlitze](#),<sup>c</sup> [Mitsuhiro Yoshioka](#),<sup>b</sup> [Takeshi Sakurai](#),<sup>a,1</sup> and [Michihiro Mieda](#)<sup>a,2</sup>





# Ο ΠΙΘΑΝΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

