



**Fundació**  
La Marató de TV3

20<sup>è</sup> SIMPOSIUM  
Enfermedades neurodegenerativas



## **IMPACTO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. PAPEL DE LA HIPOXIA Y LA FRAGMENTACIÓN DEL SUEÑO**

**Gerard Piñol Ripoll**

Hospital de Santa Maria

**Ramon Farré Ventura**

Facultat de Medicina UB

**David Gozzal**

University of Chicago Medical Center

## 1. Resumen del proyecto

### Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en todo el mundo y se caracteriza por un deterioro progresivo de la cognición, la funcionalidad y la conducta, lo que supone una carga considerable para la sociedad.

Entre el 25% y el 40% de los pacientes con EA leve y moderada tienen problemas para dormir y la apnea obstructiva del sueño (SAOS) está presente hasta en un 50% de los casos. Existe una relación bidireccional entre la alteración del sueño y la EA. La fragmentación del sueño aumenta la expresión de beta amiloide ( $A\beta$ ). Por otro lado, la hipoxia facilita la patogénesis de la EA a través de múltiples mecanismos, como el aumento de la generación de  $A\beta$ , la estimulación de la hiperfosforilación de tau y el deterioro de la función de la barrera hematoencefálica. Ambos fenómenos, la hipoxia y la fragmentación del sueño, están presentes en la SAOS. Sin embargo, no se dispone de datos sobre el impacto de la SAOS en la progresión de la enfermedad en pacientes con EA sintomática y la importancia relativa de la fragmentación del sueño y/o la hipoxia en este grupo de pacientes.

### Objetivos

Nuestra hipótesis es que la SAOS empeora la progresión cognitiva y conductual de los pacientes con EA. Los modelos de ratones ofrecen un modelo excelente para estudiar las vías fisiopatológicas de progresión de la enfermedad bajo condiciones de hipoxia intermitente y fragmentación del sueño.

Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

- Evaluar la progresión cognitiva y conductual en pacientes con EA leve con y sin SAOS.
- Identificar biomarcadores que ayuden a evaluar la progresión de la EA.
- Establecer un modelo de ratón con hipoxia intermitente (IH) y fragmentación del sueño (SF).
- Caracterizar el rendimiento cognitivo y conductual del modelo de ratón en diferentes periodos de tiempo.

## 2. Resultados

La cohorte incluyó a 128 pacientes con una mediana (IQR) de 75,0 años (72,0; 79,2) y un 57,8% eran mujeres. Se diagnosticó SAOS a 116 sujetos (90,6%). La distribución de la gravedad leve, moderada y grave de la SAOS fue de 29 (22,7%), 37 (28,9%) y 50 (39,1%) respectivamente. Con respecto a los síntomas del sueño, la cohorte mostró valores normales de somnolencia diurna (puntuación media de EES: 5 [3; 8]), mientras que los síntomas más comunes fueron nicturia (89,1%) y ronquidos (71,1%).

Los participantes con SAOS grave incluyeron una mayor proporción de hombres mayores y se asociaron con ronquidos y sedentarismo. No se encontraron diferencias significativas en la evaluación cognitiva entre los pacientes con y sin SAOS grave en ninguno de los dominios. La prevalencia de APOE  $\epsilon$ 4 no fue significativamente diferente entre los pacientes con y sin SAOS grave.

A pesar de esta prevalencia tan elevada de la SAOS, se ha observado que las escalas clínicas de cribado para la misma, como el STOP-Bang y la escala de Berlín, no son útiles para la detección de esta entidad, lo que refuerza la necesidad de crear escalas específicas para este tipo de población.

En cuanto al modelo murino, se expusieron ratones C57BL/6J macho a IH o aire ambiente (RA) durante 3-240 días, y luego se seleccionaron la mitad al azar y se dejó que se recuperaran en condiciones normóxicas durante un período de tiempo equivalente a la exposición previa. Se realizó una nueva prueba de reconocimiento de objetos (NOR). El rendimiento de NOR fue estable a lo largo del tiempo en la AR. HI indujo reducciones significativas en el índice de reconocimiento que progresaron durante los primeros 45 días y se estabilizaron a partir de entonces. La recuperación normóxica del índice de reconocimiento fue esencialmente completa e indistinguible de la AR en ratones expuestos a exposiciones más cortas a IH (< 90 días). Sin embargo, surgieron déficits residuales significativos después de la recuperación normóxica después de exposiciones prolongadas a IH ( $p < 0,01$ ). Además, se produjo una atenuación gradual de la magnitud de la recuperación en el índice de reconocimiento con exposiciones a IH cada vez más largas (MANOVA  $p < 0,0001$ ). La IH durante el período de reposo reduce el rendimiento de NOR de una manera dependiente del tiempo. La reversibilidad de los déficits de rendimiento NOR es poco probable después

de una duración prolongada de IH. Estos hallazgos sugieren que el reconocimiento temprano de la apnea del sueño y el tratamiento efectivo son críticos para la restauración de los efectos cognitivos adversos de la enfermedad. La fragmentación del sueño en modelos murinos demostró incrementar la expresión de tau fosforilada en ser396 sin alterar los niveles de amiloide.

Posteriormente se amplió el estudio en exosomas. Para este efecto, se aislaron exosomas del plasma de pacientes con SAOS antes ( $n = 20$ ; media de edad: 56 años, 10 mujeres; IMC: 29,4) y después de 3 meses de tratamiento con CPAP ( $n = 20$ ; adherencia  $> 85\%$ ,  $> 6$  horas/noche), 10 pacientes emparejados por edad, sexo, IAH e IMC que decidieron no usar CPAP y controles emparejados sin SAOS ( $n = 12$ ). Se agregaron exosomas aislados a un sistema *in vitro* de barrera hematoencefálica (BBB) que hemos descrito recientemente en niños (Khalyfa A, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. *Plasma Exosomes Disrupt Blood Brain Barrier in Children with OSA and Neurocognitive Deficits*. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 20. doi: 10.1164/rccm.201708-1636LE. [Epub antes de imprenta] PubMed PMID: 29053009) y los cambios en la resistencia del campo de la corriente eléctrica (TEER) se midieron a lo largo del tiempo, revelando una interrupción significativa del BBB solo en el grupo con SAOS en comparación con el grupo control ( $p < 0,001$ ), no se observaron cambios en la interrupción de la BBM en el grupo de SAOS no tratado, mientras que se produjeron mejoras significativas después del tratamiento con CPAP ( $p < 0,001$ ). Además, expusimos cultivos primarios de neuronas a exosomas de pacientes con SAOS sin tratar y controles emparejados sin SAOS y evaluamos la expresión de tau fosforilada en ser396 (clon EPR2731, Abcam) usando transferencias Western.

## **Conclusiones**

Hubo una alta prevalencia de SAOS en pacientes con EA leve-moderada. La SAOS no se asoció con somnolencia o peor función cognitiva. APOE  $\epsilon 4$  no se relacionó con la presencia o la gravedad de la SAOS. Se requerirán más estudios longitudinales para evaluar si la SAOS afecta la evolución cognitiva en pacientes con EA. En modelos animales y cultivos celulares tanto la IH como la fragmentación del sueño han demostrado alterar el rendimiento cognitivo de los murinos e incrementar la expresión de tau hiperfosforilada.