



**Fundació**  
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM  
Malalties neurodegeneratives



## **IMPACTE DE L'APNEA OBSTRUCTIVA DEL SON EN LA PROGRESSIÓ DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER. PAPER DE LA HIPÒXIA I LA FRAGMENTACIÓ DEL SON**

**Gerard Piñol Ripoll**

Hospital de Santa Maria

**Ramon Farré Ventura**

Facultat de Medicina UB

**David Gozzal**

University of Chicago Medical Center

## 1. Resum del projecte

### Introducció

La malaltia d'Alzheimer (MA) és la causa més freqüent de demència en tot el món i es caracteritza per un deteriorament progressiu de la cognició, la funcionalitat i la conducta, fet que suposa una càrrega considerable per a la societat.

Entre un 25% i un 40% dels pacients amb MA lleu i moderada tenen problemes per dormir i l'apnea obstructiva del son (SAOS) està present en fins a un 50% dels casos. Hi ha una relació bidireccional entre l'alteració del son i la MA. La fragmentació del son augmenta l'expressió de beta amiloide ( $A\beta$ ). D'altra banda, la hipòxia facilita la patogènesi de la MA per mitjà de múltiples mecanismes, com l'augment de la generació d' $A\beta$ , l'estimulació de la hiperfosforilació de tau i el deteriorament de la funció de la barrera hematoencefàlica. Tots dos fenòmens, la hipòxia i la fragmentació del son, estan presents en la SAOS. No obstant això, no es disposa de dades sobre l'impacte de la SAOS en la progressió de la malaltia en pacients amb MA simptomàtica i de la importància relativa de la fragmentació del son o la hipòxia en aquest grup de pacients.

### Objectius

La nostra hipòtesi és que la SAOS empitjora la progressió cognitiva i conductual dels pacients amb MA. Els models de ratolins permeten estudiar les vies fisiopatològiques de progressió de la malaltia sota condicions d'hipòxia intermitent i fragmentació del son.

Els objectius de l'estudi van ser els següents:

Avaluar la progressió cognitiva i conductual en pacients amb MA lleu amb i sense SAOS.

Identificar biomarcadors que ajudin a avaluar la progressió de la MA.

Establir un model de ratolí amb hipòxia intermitent (HI) i fragmentació de la son (FS).  
Caracteritzar el rendiment cognitiu i conductual del model de ratolí en diferents períodes de temps.

## 2. Resultats

La cohort va incloure 128 pacients amb una mediana d'edat (IQR) de 75,0 anys (72,0; 79,2) i un 57,8% eren dones. Es va diagnosticar SAOS a 116 subjectes (90,6%). La distribució de la gravetat lleu, moderada i greu de la SAOS va ser de 29 (22,7%), 37 (28,9%) i 50 (39,1%) respectivament. Pel que fa als símptomes del son, la cohort va mostrar valors normals de somnolència diürna (puntuació mitjana d'EES: 5 [3; 8]), mentre que els símptomes més comuns van ser nictúria (89,1%) i roncs (71,1%).

Els participants amb SAOS greu van incloure una proporció més alta d'homes grans, i es van associar amb roncs i sedentarisme. No es van trobar diferències significatives en l'avaluació cognitiva entre els pacients amb i sense SAOS greu en cap dels dominis. La prevalença d'APOE ε4 no va ser significativament diferent entre els pacients amb i sense SAOS greu.

Tot i aquesta prevalença tan elevada de SAOS, s'ha observat que les escales clíniques de cribatge per a aquesta síndrome, com ara STOP-Bang i l'escala de Berlín, no són útils per a la detecció d'aquesta entitat, fet que reforça la necessitat de crear escales específiques per a aquest tipus de població.

Pel que fa al model murí, es van exposar ratolins C57BL/6J mascles a HI o aire ambient (AR) durant 3-240 dies, i després se'n van seleccionar la meitat a l'atzar i es va deixar que es recuperessin en condicions normòxiques durant un període de temps equivalent a l'exposició prèvia. Es va fer una nova prova de reconeixement d'objectes (NOR). El rendiment de NOR va ser estable al llarg del temps en l'AR. HI va induir reduccions significatives en l'índex de reconeixement que van progressar durant els primers 45 dies i es van estabilitzar a partir de llavors. La recuperació normòxica de l'índex de reconeixement va ser essencialment completa i indistingible de l'AR en ratolins exposats a exposicions més curtes a HI (< 90 dies). No obstant això, van sorgir dèficits residuals significatius després de la recuperació normòxica després d'exposicions prolongades a HI ( $p < 0,01$ ).

A més, es va produir una atenuació gradual de la magnitud de la recuperació en l'índex de reconeixement amb exposicions HI cada vegada més llargues (MANOVA  $p < 0,0001$ ). L'HI durant el període de repòs redueix el rendiment de NOR d'una

manera dependent del temps. La reversió dels dèficits de rendiment de NOR és poc probable després d'una durada prolongada d'HI. Aquestes troballes suggereixen que el reconeixement primerenc de l'apnea del son i el tractament efectiu són crítics per a la restauració dels efectes cognitius adversos de la malaltia. La fragmentació del son en models murins va demostrar que incrementa l'expressió de tau fosforilada a ser396 sense alterar els nivells d'amiloide.

Posteriorment es va ampliar l'estudi en exosomes. Per a aquest efecte, es van aïllar exosomes del plasma de pacients amb SAOS abans ( $n = 20$ ; edat mitjana: 56 anys; 10 dones; IMC: 29,4) i després de 3 mesos de tractament amb CPAP ( $n = 20$ ; adherència  $> 85\%$ ,  $> 6$  hores/nit), 10 pacients aparellats per edat, sexe, IAH i IMC que van decidir no fer servir CPAP i controls aparellats sense SAOS ( $n = 12$ ). Es van agregar exosomes aïllats a un sistema *in vitro* de barrera hematoencefàlica (BBB) que hem descrit recentment en nens (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 prèvia a la impressió] PubMed PMID: 29053009) i els canvis en la resistència del camp del corrent elèctric (TEER) es van mesurar al llarg del temps i van revelar una interrupció significativa del BBB només en el grup amb SAOS en comparació amb el grup control ( $p < 0,001$ ), no es van observar canvis en la interrupció de la BBB en el grup de SAOS no tractada, mentre que es van produir millores significatives després del tractament amb CPAP ( $p < 0,001$ ). A més, vam exposar cultius primaris de neurones a exosomes de pacients amb SAOS sense tractar i controls aparellats sense SAOS i vam avaluar l'expressió de tau fosforilada a ser396 (clon EPR2731, Abcam) usant transferències Western.

## **Conclusions**

Hi va haver una alta prevalença de SAOS en pacients amb MA lleu-moderada. La SAOS no es va associar amb somnolència o pitjor funció cognitiva. APOE  $\epsilon 4$  no es va relacionar amb la presència o la gravetat de la SAOS. Es requeriran més estudis longitudinals per avaluar si la SAOS afecta l'evolució cognitiva en pacients amb MA. En models animals i cultius cel·lulars tant l'HI com l'FS han demostrat que alteren el rendiment cognitiu dels murins i incrementen l'expressió de tau hiperfosforilada.