

Asociación de apnea obstructiva del sueño y cáncer. Un nuevo modelo para el enfoque de la comorbilidad

Association between obstructive sleep apnea and cancer. A new model to the comorbidity approach

Francisco García-Río^{1,2,3}

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES); ³Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España

A partir de los clásicos estudios realizados en modelos animales que mostraron la capacidad de la hipoxia para potenciar el crecimiento de células tumorales y el desarrollo de metástasis, durante la última década se han generado sucesivas evidencias que apoyan la existencia de una asociación entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el cáncer. Tanto estudios epidemiológicos como cohortes clínicas de pacientes con AOS han demostrado que la apnea del sueño se asocia a una mayor incidencia, agresividad y mortalidad por cáncer¹. Esta asociación, confirmada por varios metaanálisis², se refiere tanto a cáncer de cualquier origen como, de forma más específica, a una pléyade de neoplasias de diversas localizaciones. De todos los tipos de tumores, destaca en particular el melanoma, que ha sido ampliamente evaluado por el Grupo Español de Sueño. En una numerosa cohorte de pacientes con melanoma se ha demostrado que aquellos que presentaban mayores índices de apneas-hipopneas y de desaturación sufrían una mayor agresividad e invasividad del melanoma³.

Ante la indudable fortaleza de las evidencias generadas, cabe preguntarse cómo abordar la contribución de la AOS a la evolución del cáncer. Mientras en otros ámbitos de la comorbilidad de los trastornos del sueño se ha optado por analizar directamente el impacto de la supresión de las apneas-hipopneas sobre la regresión o el control de dichos trastornos, desde un principio resultaba obvio que no era la aproximación más

adecuada para los pacientes oncológicos. Teniendo en cuenta la patogenia del cáncer, la letalidad de muchos tumores y los resultados obtenidos con las distintas opciones terapéuticas, resultaba complejo plantear un análisis genérico del efecto del tratamiento de la AOS en estos enfermos. Por dicho motivo, la mayoría de los esfuerzos se han centrado en conocer las bases biológicas de la asociación entre AOS y cáncer como paso previo necesario para el planteamiento de cualquier intervención.

Sin lugar a duda, la obesidad resulta un factor de confusión importante en la relación entre la AOS y el cáncer, puesto que resulta conocido que el acúmulo de tejido adiposo contribuye a la carcinogénesis de diferentes estirpes tumorales⁴. En cualquier caso, como la asociación entre las apneas-hipopneas y el cáncer se mantiene después de corregirla por los índices de composición corporal¹⁻⁴, resulta obvio que no puede atribuirse exclusivamente a una mayor prevalencia de obesidad entre los pacientes apneicos.

Centrándonos en las posibles vías patogénicas, inicialmente se propuso que la AOS podría afectar al mecanismo de inmunovigilancia, favoreciendo el fenómeno de escape de células tumorales, lo que justificaría la mayor incidencia y agresividad de muchos tumores. La repercusión de la AOS sobre el sistema inmunitario afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. Con respecto a la primera, datos procedentes de

Correspondencia:

Francisco García-Río
E-mail: fgr01m@gmail.com

Fecha de recepción: 16-01-2023

Fecha de aceptación: 30-01-2023

DOI: 10.24875/RPR.M23000009

Disponible en internet: 03-03-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(1):1-3

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

modelos animales mostraron que la hipoxia intermitente favorece la diferenciación de macrófagos hacia un fenotipo TAM (*tumor associated macrophages*), que resulta más tolerante a las células tumorales⁵. Poco después se comprobó que los pacientes con AOS grave presentan en sangre periférica una mayor concentración de macrófagos del fenotipo TAM que los sujetos no apneicos, y que dichas células tenían una menor capacidad fagocítica y de citólisis⁶. Además, se verificó que los pacientes con AOS grave también muestran un defecto en la maduración de algunas subpoblaciones de células NK (*natural killer*), comprometiendo su capacidad citotóxica frente a distintas células tumorales⁶. Interesantemente, tanto la diferenciación fenotípica de los macrófagos como el defecto en la maduración de las células NK parecen mediados por un incremento de los niveles circulantes del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) inducido por la hipoxia intermitente, que revierte tras la restauración de una adecuada oxigenación⁶.

Por otra parte, también se ha demostrado que la AOS se asocia a una mayor expresión de diversos mediadores del control inmunitario (*immune-checkpoints*), que inhiben la función de los principales componentes del sistema inmune adaptativo, las células T. En concreto, se ha descrito que los pacientes con AOS grave presentan una mayor expresión del inmunorregulador PD1-PD-L1, lo que reduce la proliferación de células T CD4+ y CD8+, así como su capacidad citotóxica cuando son expuestas a células tumorales⁷. Resulta más importante constatar que este fenómeno se mantiene en pacientes con cáncer ya establecido, de tal forma que la AOS grave incrementa la expresión del eje PD1-PD-L1 en los enfermos con melanoma, asociándose a una mayor agresividad e invasividad⁸. También es importante precisar que este efecto resulta mediado por la hipoxia intermitente y no por la fragmentación del sueño⁹, atenuándose con la edad¹⁰.

Otro fenómeno necesario para la progresión del cáncer es la angiogénesis, que resulta esencial para que las células con mutaciones neoplásicas que han evadido el sistema inmunitario puedan recibir el sustrato energético que permita su crecimiento, haciéndose viables. Diversos estudios han demostrado que la AOS se asocia a un incremento de los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular, que es uno de los principales agentes inductores de la angiogénesis¹¹. Más recientemente se ha descrito la implicación de otros agentes proangiogénicos y prolinfangiogénicos, como el MDK (*midkine*), que también está elevado en

los pacientes con AOS grave y muestra capacidad para inducir la proliferación *in vitro* de células de melanoma bajo condiciones de hipoxia intermitente¹².

A diferencia de los dos mecanismos descritos, que justifican la generación de un microambiente protumoral, los hallazgos más recientes indican que los trastornos del sueño también podrían contribuir directamente a la agresividad intrínseca de las células tumorales. Así, se ha descrito que los pacientes apneicos jóvenes y no obesos experimentan una mayor activación de la cadena de señalización intracelular TGF- β -SMAD, que constituye una de las principales vías reguladoras de la progresión de células cancerígenas¹³. Este efecto parece deberse a la mayor inducción, mediada por la hipoxia intermitente, de la expresión de PSPC1 (*paraspeckle component 1*), un integrante de la cromatina del núcleo celular que regula la transición epitelio-mesénquima y la adquisición de características similares a las CSC (*cancer stem cells*), elementos clave para el desarrollo de metástasis¹⁴. Este fenómeno también resulta relevante en enfermos con un cáncer ya establecido. De hecho, en pacientes con melanoma, la gravedad de la AOS se asocia con mayores niveles séricos de PSPC1, lo cual, junto con la hipoxia intermitente, aumenta las capacidades de autorreprogramación de la transición epitelio-mesénquima y la adquisición de características de CSC por parte de las células del melanoma, promoviendo su agresividad intrínseca¹⁵.

Aunque hasta el momento solo hemos empezado a conocer las bases que soportan la asociación entre AOS y cáncer, la información biológica obtenida ya nos proporciona enseñanzas importantes para trasladarlas a la clínica durante los próximos años. Los cambios descritos acontecen en fases muy incipientes del proceso oncogénico, por lo que, aunque en apariencia son reversibles, su supresión probablemente tendrá poco efecto en un paciente que ya haya desarrollado una enfermedad neoplásica con relevancia clínica. Ello nos llevará a profundizar en la necesidad de una intervención precoz para reducir el riesgo de los fenómenos de inmunoevasión e inicio de la angiogénesis, en concordancia con otras medidas de prevención primaria. A su vez, el mejor conocimiento de las potenciales vías patogénicas nos facilitará una más adecuada selección de los sujetos de riesgo, que según los datos actuales se corresponden con menores de 55 años, no obesos y con AOS grave. Además, nos permitirá la identificación de algunos posibles biomarcadores, como PD-L1, MDK o PSPC1. Estas sustancias, cuya determinación

en sangre periférica resulta muy sencilla, muestran un incipiente valor para la estimación pronóstica, que en breve se potenciará mediante su uso combinado a modo de *biomarker score*.

En definitiva, el abordaje previo de los mecanismos implicados en esta emergente asociación nos permitirá evitar los errores cometidos en la aproximación a otras comorbilidades de la AOS («CPAP para todos»). Mientras tanto, necesitamos continuar adquiriendo instrumentos para un enfoque más personalizado, centrado en la intervención precoz, así como en la valoración del efecto de la AOS y de su supresión sobre el tratamiento convencional del cáncer, en particular de la inmunoterapia.

Bibliografía

1. Campos-Rodríguez F, Martínez-García M, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña ML, Masdeu M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:99-105.
2. Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:1427-40.
3. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Nagore E, Martorell A, Rodríguez-Peralto JL, Riveiro-Falkenbach E, et al. Sleep-disordered breathing is independently associated with increased aggressiveness of cutaneous melanoma: a multicenter observational study in 443 patients. *Chest*. 2018;154:1348-58.
4. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Almendros I, García-Río F, Sánchez-de-la-Torre M, Farre R, et al. Cancer and sleep apnea: cutaneous melanoma as a case study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1345-53.
5. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:593-601.
6. Hernández-Jiménez E, Cubillos-Zapata C, Toledano V, Pérez de Diego R, Fernández-Navarro I, Casitas R, et al. Monocytes inhibit NK activity via TGF-beta in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2017;49:1602456.
7. Cubillos-Zapata C, Avendaño-Ortiz J, Hernández-Jiménez E, Toledano V, Casas-Martín J, Varela-Serrano A, et al. Hypoxia-induced PD-L1/PD-1 crosstalk impairs T-cell function in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2017;50:1700833.
8. Cubillos-Zapata C, Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Sánchez de la Torre M, Nagore E, Martorell-Calatayud A, et al. Soluble PD-L1 is a potential biomarker of cutaneous melanoma aggressiveness and metastasis in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2019;53:1801298.
9. Cubillos-Zapata C, Almendros I, Díaz-García E, Toledano V, Casitas R, Galera R, et al. Differential effect of intermittent hypoxia and sleep fragmentation on PD-1/PD-L1 upregulation. *Sleep*. 2020;43:zs2285.
10. Cubillos-Zapata C, Balbás-García C, Avendaño-Ortiz J, Toledano V, Torres M, Almendros I, et al. Age-dependent hypoxia-induced PD-L1 upregulation in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2019;24:684-92.
11. Cubillos-Zapata C, Hernández-Jiménez E, Avendaño-Ortiz J, Toledano V, Varela-Serrano A, Fernández-Navarro I, et al. Obstructive sleep apnea monocytes exhibit high levels of vascular endothelial growth factor secretion, augmenting tumor progression. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7373921.
12. Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, Toledano V, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Proangiogenic factor midkine is increased in melanoma patients with sleep apnea and induces tumor cell proliferation. *FASEB J*. 2020;34:16179-90.
13. Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, Jaureguizar A, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Obesity attenuates the effect of sleep apnea on active TGF-β1 levels and tumor aggressiveness in patients with melanoma. *Sci Rep*. 2020;10:15528.
14. Díaz-García E, García-Tovar S, Casitas R, Jaureguizar A, Zamarrón E, Sánchez-Sánchez B, et al. Intermittent hypoxia mediates paraspeckle protein-1 upregulation in sleep apnea. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3888.
15. Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, García-Tovar S, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Obstructive sleep apnea is related to melanoma aggressiveness through paraspeckle protein-1 upregulation. *Eur Respir J*. 2022 Oct 20:2200707. doi: 10.1183/13993003.00707-2022. Online ahead of print.