



Editorial

Sueño y cáncer

Sleep and Cancer

José M. Marín ^{a,b}^a Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España^b CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

«Dulce es el sueño del trabajador, coma mucho, coma poco; pero al rico no le deja dormir la abundancia»

Eclesiastés 5:12

La cantidad y calidad de sueño ha preocupado desde siempre a la humanidad. Se sabe que el sueño es esencial para mantener la vida en general y la vida humana en particular. Todos los pacientes con enfermedades orgánicas agudas y crónicas presentan alteraciones del sueño. En particular, los pacientes con cáncer manifiestan síntomas de cansancio e insomnio pre y post-dormicional. Este editorial no aborda dicho tema, sino al contrario, discute de como los trastornos respiratorios primarios del sueño pueden influir en el desarrollo de cáncer, y cuál es el papel presente y futuro del neumólogo.

El ritmo circadiano es una función biológica esencial de todos los seres vivos, y determina los cambios fisiológicos y de comportamiento a lo largo de las 24 h del día. En los mamíferos, el «marcapasos» circadiano está situado dentro del núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo. La ritmicidad de su funcionamiento está determinada genéticamente y ya existen estudios preliminares sobre la presencia de algunos polimorfismos de genes que determinarían anomalías del ritmo sueño-vigilia. Por otra parte, en personas con trabajos a turnos o altamente expuestas a la luz durante la noche, se han descrito modificaciones epigenéticas en genes claves de la regulación circadiana, que además alteran simultáneamente la transcripción de genes reguladores relacionados con la susceptibilidad a cáncer¹. Estudios epidemiológicos llevados a cabo en estos trabajadores, encuentran asociación entre riesgo de cáncer y trabajo a turnos. La información es especialmente consistente en el caso del cáncer de mama². Los potenciales mecanismos intermedios que explicarían la relación entre trabajos a turno y riesgo de cáncer son desconocidos. Se sabe que la melatonina posee efectos oncogénicos supresores. *In vitro*, la melatonina aumenta la expresión del gen PER2 uno de cuyos efectos es reducir la producción de β-catenina. Esta proteína aumenta los niveles de ciclina D, que activa la proliferación de células neoplásicas. En las propias células tumorales de Ca de mama se han descrito varios receptores para melatonina que afectan a la fisiología tumoral. Tanto en varones como en mujeres que trabajan a

turnos, los niveles de melatonina durante la noche y en orina de 24 h están reducidos, y además fluctúan mucho menos que en trabajadores a turnos fijos de mañana/tarde³. Este hallazgo apoyaría los estudios experimentales antes comentados, sin embargo, no se ha demostrado, hasta la fecha, una relación causal entre los niveles de melatonina y el riesgo de cáncer. Tampoco se han realizado ensayos de intervención con melatonina en animales o humanos.

La duración del sueño, tanto por defecto como por exceso, y su relación con el riesgo de cáncer, se ha evaluado en algunos estudios poblacionales con resultados inconsistentes. Independientemente del «tiempo de sueño» real, que es difícil de establecer ya que se basa en cuestionarios referidos, es más fácil de estudiar la fragmentación del sueño (FS) y su relación con el riesgo de cáncer. En modelos animales en los que se indujo FS, preservando el tiempo de sueño y obviando el potencial efecto de la hipoxia intermitente (HI), se pudo establecer cómo el grado de FS estaba asociado a mayores tasas de proliferación y desarrollo tumoral⁴. Adicionalmente y también en modelos animales, Almendros et al. evaluaron el efecto de la HI, obviando en este caso el efecto de la FS. Claramente demostraron que la HI se asociaba a un crecimiento más rápido de melanomas, y a un desarrollo precoz y más intenso de metástasis a distancia⁵. Hasta la fecha no existen estudios experimentales en los que se haya evaluado la importancia relativa de estos 2 mecanismos intermedios (FS e HI) en un mismo modelo animal. ¿Qué mecanismos intermedios podrían favorecer la oncogénesis inducida por FS e HI? En modelos de ratas se ha demostrado recientemente que la HI no inducía alteraciones directas displásicas, sino que alteraba la polaridad de los macrófagos transformándolos en un fenotipo menos inmunocompetente (M2), que permitía una mayor proliferación tumoral⁶. Los macrófagos M2 también se incrementaron en los modelos animales de FS, en este caso aumentando la expresión de receptores *toll-like* 4⁴. Parece, por tanto, que los 2 componentes principales de la apnea obstructiva del sueño (AOS), la FS y la HI, promueven modificaciones de la inmunidad innata.

Si los fenómenos arriba descritos se confirman en humanos, se podría inferir que los pacientes con AOS tienen disminuida la vigilancia y el control del crecimiento de las neoplasias. El Grupo Español de Sueño demostró casi simultáneamente con el grupo de Wisconsin, que los pacientes con AOS, no tratados, presentaban una mayor incidencia de neoplasias^{7,8}, apoyando, por tanto, con datos epidemiológicos los resultados de la investigación *in vitro*.

Correo electrónico: jmbarint@unizar.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.08.004>

0300-2896/© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

No obstante, un estudio poblacional canadiense no ha confirmado esta asociación⁹. El lector interesado puede consultar la excelente revisión reciente de Martínez-García en la revista ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA sobre el tema¹⁰.

¿Qué traslación clínica puede deducirse de los estudios actuales sobre la relación «sueño y cáncer»? En opinión de este editoria- lista, todavía no hay estudios robustos que permitan establecer una relación entre la cantidad y la calidad de sueño y el cáncer. Por el momento debemos insistir en la necesidad de una correcta higiene de sueño y evitar tratamientos que alteren el sueño natural. Como neumólogos, somos los principales responsables del manejo de los pacientes con AOS. No existe todavía evidencia para establecer una relación causal entre AOS y cáncer, y por tanto no es necesario realizar una búsqueda activa de neoplasias en la primera consulta de un paciente con AOS, ni se debe modificar nuestra conducta tera- péutica actual. No obstante, la información disponible nos obliga a incrementar nuestra alerta sobre el potencial riesgo de cáncer como comorbilidad en pacientes con AOS, y seguir con cierta regularidad y sin alarma a nuestros pacientes.

Bibliografía

- Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: Potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2013;17:273–84.
- Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajcarvi A, Orsini N, et al. Night shift work and breast cancer; a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39:431–47.
- Papantoniou K, Pozo OJ, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X, et al. Circadian variation of melatonin, light exposure, and diurnal preference in day and night shift workers of both sexes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1176–86.
- Hakim F, Wang Y, Zhang SX, Zheng J, Yolcu ES, Carreras A, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res.* 2014;74:1329–37.
- Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabañas ML, Campos-Rodríguez F, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186:303–7.
- 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.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, 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.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:190–4.
- Kendzierska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ.* 2014;186:985–92.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farré R. Relación entre apnea del sueño y cáncer. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:456–61.