



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**"Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ DJ-1 ΩΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ"**

υπό

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Δ. ΒΑΒΟΥΓΓΙΟΥ

Ειδικευόμενου Νευρολογίας 2015

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2015

© 2015 Γεώργιος Βαβουγιός

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (1η/30-09-2015 Σ.Ε.Σ.):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος **Χατζηγεωργίου**
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ευθύμιος **Δαρδιώτης**
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αναστάσιος **Γερμενής**
Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζωή **Δανιήλ**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Παναγιώτης **Λιάκος**
Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Σωτήριος **Ζαρογιάννης**
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη συγγραφή της διατριβής μου, δεν μπορώ παρά να αποτυπώσω την ευγνωμοσύνη μου για τους ανθρώπους που συνάντησα κατά τη διάρκειά της, και με βοήθησαν να την κάνω από υπόθεση, πραγματικότητα. Η παράθεσή τους, αντίστοιχα, οφείλει να γίνει χρονολογικά. Είμαι ευγνώμων, λοιπόν:

- ❖ *Για την αγάπη των γονιών μου, ιδιαίτερα αυτά τα τέσσερα χρόνια.*
- ❖ *Για την πίστη του Νικόλαου Νικολάου στις ικανότητές μου σα γιατρό, και την στήριξη της πορείας μου σαν άνθρωπο, ήδη από μαθητή.*
- ❖ *Για το ότι ο Κώσταντίνος Γουργουλιάνης μου έκανε την τιμή να με διάλεξει για μαθητή του, και πίστεψε σταθερά σε μένα σε όλη τη διάρκεια της πορείας μου.*
- ❖ *Για την γνωριμία μου με την Ειρήνη Τσιλιώνη, άριστη φίλη, εξαιρετική συνεργάτιδα και ενίοτε μέντορα στο εργαστήριο της πνευμονολογικής κλινικής.*
- ❖ *Στον Σωτήριο Ζαρογιάννη, για τη διάλεξή του στο μεσοθηλίωμα, κάποιες μέρες Πνευμονολογίας, στις οποίες γνώρισα έναν φίλο, δάσκαλο και συνεργάτη.*
- ❖ *Στη Νόρα Κερενίδη, για κάθε σπιρομέτρηση, στατιστική ανάλυση και συζήτηση για τη DJ-1 στα κακοήγη νεοπλάσματα του πνεύμονα.*

- ❖ Στον Γεώργιο Χατζηγεωργίου και τον Ευθύμιο Δαρδιώτη, ως την πρώτη μου ουσιαστική γνωριμία με τη νευρολογία και την έρευνα γύρω από αυτήν.
- ❖ Στην Κατερίνα Αχμάντ και τους ασθενείς υπό τη φροντίδα της, για την αιγίδα και τη συμμετοχή τους στα πρώτα βήματα αυτής της έρευνας.
- ❖ Στον Μάρκο Μηνά, έναν φίλο που χάθηκε νωρίς αλλά πρόλαβε να δώσει πολλά. Όσο προχωράμε μπροστά, σε θυμόμαστε πάντα.
- ❖ Στην Άννα Τουτουδάκη και την Ελένη Σουλούκου, που γνώριζαν πάντοτε το απαραίτητο επόμενο βήμα μου, πριν καν το καταλάβω εγώ.
- ❖ Σε όλη την Πνευμονολογική Κλινική, παρόντες και απελθόντες σε αυτή: ήταν σπάνια, δυσεύρετη χαρά να νιώθω σπίτι μου το μέρος όπου σπούδασα και εργάστηκα.
- ❖ Στον Ρίζο Τζέλιο, την Ειρήνη Σταφυλά και τον Γιάννη Γεωργιάδη για τις επανειλημμένες λαρισινές διασώσεις της κοινωνικής ζωής ενός εργασιομανή υποψηφίου διδάκτορα.
- ❖ Στην Κάρεν-Αγγελική Κρόγκφελτ, που ήταν από τους πρώτους που θέλησαν να διαβάσουν αυτό το σύγγραμμα.
- ❖ Στη Φανή και τη Μαρία Ζαχαράκη, για την σπάνια ευχαρίστηση του να ξυπνάς πρωί, θέλοντας να ταξιδέψεις στη δουλειά με το νωρίτερο τρένο.
- ❖ Στη Θεοδώρα Μποσνακίδου και τον Χαράλαμπο Βρούζα, γιατί τον χρόνο που έδωσαν σε έναν νεαρό στρατεύσιμο γιατρό, προκειμένου να προχωρήσει τη διατριβή του.
- ❖ Στον Δήμο-Δημήτριο Μητσικώστα, για τον χρόνο και την εμπιστοσύνη που μου έδωσε άμεσα και κατά την ανάγκη μου, παρόλο με γνώριζε ελάχιστα.

- ❖ *Αντίστοιχα, στην Πολένα Βαλκιμάδη, τον Χάρη Γερασίμου και τη Γιολάντα Βουράκη, που εξασφάλισαν την τελική μου ευθεία προς αυτή τη διατριβή.*
- ❖ *Στους φίλους μου – τελευταίους αλλά όχι ελάχιστους σε αυτόν τον βραχύ απολογισμό: Τον Αχιλλέα, τον Παναγιώτη, τον Βασίλη, τον άλλο Παναγιώτη, τον Παυλούκο (ξέρω ότι θα το διαβάσεις αυτό) ως άμεσα εμπλεκόμενους – αλλά και όσους παραλείπω να κατονομάσω σαφώς λόγω ταξιδέτησης. Σκορπισμένοι στην Ελλάδα και την υφήλιο, μακριά από τα γέλια της πρώτης μας νιότης, συγγραφείς των δικών τους ιστοριών.*

Κλείνοντας, οφείλω να εκφράσω την ανησυχία μου ότι σε κάθε επόμενη ανάγνωση του παραπάνω απολογισμού θα σκέφτομαι τι άλλο μένει να προστεθεί. Υποχρεωτικά σταματώ εδώ, αφήνοντας τις απολογίες για τυχόν παραλείψεις μου να γίνουν δια ζώσης. Συνοψίζω λοιπόν, με μία απλή αλλά ακριβή φράση: Το «ευχαριστώ», το όποιο ευχαριστώ, είναι λίγο.

Βαβουγιός Γεώργιος

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

George Vavougiος, Doctor of Medicine

Scientific Research Associate, Department of Respiratory Medicine

Resident Neurologist, Athens Naval Hospital

University of Thessaly School of Medicine

Date June 14, 2015

Contact Information

Business Address: Respiratory Medicine Department,
University Hospital of Larissa, University of Thessaly School
of
Medicine, Larissa 41110, Greece.

Business Phone Number: (+30) 2410-682812
Fax: (+30) 2410-670240
Email: dantevavougiος@hotmail.com
Foreign Languages: English, German

Education

2010 M.D., University of Patras School of Medicine

2011 Ph.D. Student, University of Thessaly School of Medicine

Certifications

2012 ICH-GCP Course Certification

Employment History

2011 – 2013 Scientific Research Associate, University of Thessaly Medical School, Department of Respiratory Medicine

2013 – 2014 Drafted Petty Officer (MD) 3rd Class, Hellenic Navy General Staff, Medical Directorate

2015 – present Resident of Neurology, Neurology Clinic, Athens Naval Hospital

Honors and Awards

2012 Commendation, 21st Annual Conference of the Hellenic Thoracic Society for the oral presentation “DJ-1/PARK7 in Obstructive Sleep Apnea”

2012 Commendation, 22nd Annual Conference of the Hellenic Thoracic Society, “Smoking Relapse Predictors: A Logistic Regression Based Model”.

2013 Bursary Recipient, Sleep and Breathing 2013 Conference, “The DJ-1 protein as a novel biomarker in obstructive sleep apnea syndrome”.

2015 Bursary Recipient, Sleep and Breathing 2015 Conference, “Phenotypes of Comorbidity in OSAS patients”.

Proffered Communications

2012 Oral Presentation, 21st Annual Conference of the Hellenic Thoracic Society, “DJ-1 in Obstructive Sleep Apnea”.

2012 Oral Presentation, 21st Annual Conference of the Hellenic Thoracic Society, “DJ-1 in malignant pleural effusions due to lung cancer: Levels and Correlations with oxidative stress biomarkers”.

2013 Contributing Author, ASCO Annual Meeting 2013, “Clinical significance of cytokines levels in exhaled breath condensate (EBC) and serum of lung cancer patients”. Georgia Lamprodinou, Athanasios Athanasiadis, Theodora Kerenidi, Dimitrios Doufexis, Martha Lada, Irimi Tsilioni, George Roussos, George Vavougiou, Konstantinos Gourgoulianis

Poster Presentations

2013 22nd Annual Conference of the Hellenic Thoracic Society, “Relapse Predictors in unaided smoking cessation”.

2013 22nd Annual Conference of the Hellenic Thoracic Society, “Smoking Relapse Predictors: A Logistic Regression Based Model”.

2013 Sleep and Breathing Conference 2013, “The DJ-1 protein as a candidate biomarker in obstructive sleep apnea syndrome”.

- 2013** ICMB/ECCB, Computational transcriptomic analysis reveals a significant role for PARK7 and for ESC/E(Z), Sin-3, NuRD and PcG protein complexes in malignant pleural mesothelioma."
- 2013** ERS Barcelona 2013, "Peak expiratory flow (PEF) as a predictive factor of elevated fraction exhaled nitric oxide (FENO) in young healthy swimmers in indoor chlorinated pools". S. Peletidou, G. Vavougiou, et al.
- 2013** ERS Barcelona 2013, "The protein DJ-1 in malignant pleural effusions due to lung cancer: Levels and correlations with oxidative stress biomarkers"
- 2015** 37th Annual Conference, Hellenic Society for Biological Sciences, "Transcriptomic analysis of the differential expression of Claudins and their correlations in malignant pleural mesothelioma: Assessment of asbestos exposure". E. Rouka, G Vavougiou et al.
- 2015** 37th Annual Conference, Hellenic Society for Biological Sciences, "Intracellular Chloride Channels 3 and 4 are overexpressed in malignant pleural mesothelioma and mediate epithelial to mesenchymal transition". V. Tasiopoulou, D. Magouliotis, G.Vavougiou et al.

Publications

1. Vavougiou G, Pastaka C, Tsilioni I, Natsios G, Seitanidis G, Florou E, Gourgoulianis KI. The DJ-1 protein as a candidate biomarker in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* (2014) 18: 897-900. DOI: 10.1007/s11325-014-0952-6
2. Vavougiou G, Kerenidi T, Tsilioni I, Zarogiannis SG, Gourgoulianis KI. Pleural effusion levels of DJ-1 are increased in elderly lung cancer

patients with malignant pleural effusions. *Redox Rep*, Accepted on 15 June 2015 [Epub, Ahead of Print].

3. Vavougiou GD, Solenov EI, Hatzoglou C, Baturina GS, Katkova LE, Molyvdas PA, Gourgouliaanis KI, Zarogiannis SG. Computational genomic analysis of PARK7 interactome reveals high BBS1 gene expression as a prognostic factor favoring survival in malignant pleural mesothelioma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015:ajplung.00051.2015. doi: 10.1152/ajplung.00051.2015

4. Natsios G, Pastaka C, Vavougiou G, Zarogiannis SG, Tsolaki V, Dimoulis A, Seitanidis G, Gourgouliaanis KI. Age, Body Mass Index, and Daytime and Nocturnal Hypoxia as Predictors of Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015: doi: 10.1111/jch.12645.

5. Kalkanis A, Kalkanis D, Drougas D, Vavougiou GD, Datseris I, Judson MA, Georgiou E. Correlation of spleen metabolism assessed by 18F-FDG PET with serum interleukin-2 receptor levels and other biomarkers in patients with untreated sarcoidosis. *Nucl Med Commun*. 2015 Nov 4. [Epub ahead of print]

6. Tasiopoulou V, Magouliotis D, Solenov EI, Vavougiou G, Molyvdas PA, Gourgouliaanis KI, Hatzoglou C, Zarogiannis SG. Transcriptional over-expression of chloride intracellular channels 3 and 4 in malignant pleural mesothelioma. *Comput Biol Chem*. 2015 Sep 28;59(Pt A):111-116. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2015.09.012. [Epub ahead of print]

**"Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ DJ-1 ΩΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ"**

ΒΑΒΟΥΓΓΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπων)*,
2. **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ευθύμιος Δαρδιώτης**, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1	Φυσιολογία του ύπνου	18
1.1	Εισαγωγή.....	18
1.2	Αρχιτεκτονική του ύπνου.....Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	8
1.3	Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνου	22
1.4	Ορισμός του ΣΑΑΥ και σχετικών εννοιών	30
1.5	Παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ	33
1.6	Θεραπεία του ΣΑΑΥ	50
Κεφάλαιο 2	Οξειδαναγωγική ομοίσταση	56
2.1	Βασικές Έννοιες.....	57
2.2	Οξειδαναγωγική φυσιολογία.....	65
2.3	Οξειδωτικό Stress.....	69
Κεφάλαιο 3	Η Πρωτεΐνη DJ-1	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
3.1	Κρυσταλλική Δομή	81
3.2	Λειτουργικές Τροποποιήσεις	82
3.3	Φυσιολογικές Δράσεις.....	84

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1	Υπόθεση	92
4.2	Πληθυσμός και Μέθοδοι	94
4.3	Συμπεράσματα.....	98
4.4	Συζήτηση	106
Κεφάλαιο 6	Σύνοψη Διατριβής	113
Βιβλιογραφία		114

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο όρος «διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο» (Sleep Disordered Breathing, SDB) αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα χρόνιων διαταραχών της αναπνευστικής προσπάθειας κατά την διάρκεια του ύπνου. Από τις διαταραχές που αφορά ο όρος αυτός, το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) εκτιμάται πως είναι η συχνότερη. Το ΣΑΑΥ επιφέρει δυνητικά δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του πάσχοντος, τόσο από την ίδια την κλινική εξέλιξη του ίδιου του συνδρόμου, όσο και από την συχνότερη από τους υγιείς εμφάνιση συννοσηροτήτων.

Το οξειδωτικό stress θεωρείται πως αποτελεί έναν από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του ΣΑΑΥ, ο οποίος συμβάλλει καθοριστικά και στην περαιτέρω ανάπτυξη άλλων νοσηροτήτων, όπως οι εκ του καρδιαγγειακού. Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την διερεύνηση της ενδεχόμενης χρησιμότητας ποικίλλων βιολογικών δεικτών οξειδωτικού stress στο ΣΑΑΥ.

Διαρκή στόχο αυτής της συνεχιζόμενης προσπάθειας, είναι η ανάδειξη βιοδεικτών οι οποίοι θα συσχετίζουν τους κλινικούς χαρακτήρες του συνδρόμου με τα πολλαπλά μονοπάτια της οξειδωτικής ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Φυσιολογία του Ύπνου

1.1 Εισαγωγή

Ο ύπνος αποτελεί μία καθολική βιολογική διεργασία για μια πληθώρα οργανισμών, από τα έντομα¹ ως τον άνθρωπο. Παρόλο που ένας θετικός ορισμός της «υπνικής υγείας» είναι ακόμη και σήμερα δύσκολο να προσεγγιστεί², η σημασία του ύπνου για την ομοιόσταση είναι δεδομένη από την μελέτη της παθοφυσιολογίας του. Η διαταραχή ενός ομαλού κικκάδιου ρυθμού και η υπνική αποστέρηση στον άνθρωπο έχουν συνδεθεί τόσο με μεταβολικές διαταραχές³ όσο και με επιβράδυνση των γνωστικών του λειτουργιών⁴. Νόσοι όπως η Οικογενής Θανατηφόρος Αϋπνία δείχνουν ότι η πλήρης αποστέρηση του ύπνου είναι ενδεχομένως και θανάσιμη⁵.

Συμπερασματικά, εκτός από την προαναφερθείσα καθολικότητα του ύπνου ως βιολογικό φαινόμενο, η παθολογία του σκιαγραφεί και τον κρίσιμο ρόλο του ως ομοιοστατικό μηχανισμό – η πλήρης σημασία του οποίου μένει να εξακριβωθεί πλήρως.

1.2 Η αρχιτεκτονική του Ύπνου

Παρότι γίνεται αντιληπτός ως μία ενιαία διεργασία, ο ύπνος ως βιολογική λειτουργία αποτελείται από μία υποκείμενη δομή με διακριτά στάδια. Η πρώτη διαπίστωση μίας λανθάνουσας, δυναμικής δομής του ύπνου πραγματοποιείται το 1937 από τους Loomis *et al*, με την χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ)⁶.

Η σύγχρονη θεώρηση της αρχιτεκτονικής του ύπνου αναγνωρίζει σε πρώτο επίπεδο δύο εναλλασσόμενους κύκλους ύπνου, τον Rapid Eye Movement (REM) και

Non Rapid Eye Movement (NREM). Ο ύπνος REM χαρακτηρίζεται από ταχείες, ρυθμικές κινήσεις των ματιών από τις οποίες και κατονομάστηκε. Είναι κατεχοχίν συνδεδεμένος με την διεργασία των ονείρων, ενώ χαρακτηρίζεται από και μια πληθώρα φυσιολογικών μεταβολών σε σχέση με τον ύπνο NREM (Πίνακας 1)⁷.

Σε ένα επόμενο επίπεδο οργάνωσης, ο ύπνος NREM χωρίζεται σε 4 διακριτά στάδια, με βάση ηλεκτροεγκεφαλογραφικά και φυσιολογικά κριτήρια. Κάποιοι ερευνητές περαιτέρω κατατάσσουν τα στάδια 3 και 4 ως «Ύπνο Βραδέων Κυμάτων» (Slow Wave Sleep, SWS)⁷. Ο Πίνακας 2. παρουσιάζει μία σύνοψη των διαφορετικών χαρακτηριστικών των διαφόρων σταδίων του ύπνου⁷⁻⁹.

Παρότι η σημασία της εναλλαγής μεταξύ των δύο αυτών κύκλων δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη, φαίνεται πως είναι εξαιρετικά ευεπίφορη τόσο σε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ενός ατόμου¹⁰ αλλά και διαφοροποιημένη κατά υποκείμενη νόσο¹¹⁻¹³. Η τελευταία αυτή υποκείμενη διάκριση μπορεί να είναι τόσο καλά ορισμένη, ώστε να χαρακτηρίζει σαφώς ακόμη και συναφείς νόσους, όπως την πρωτοπαθή αϋπνία από την μείζονα καταθλιπτική¹⁴.

Δεδομένων των συνεπειών της υπνικής αποστέρησης³⁻⁵, γίνεται σαφές ότι τόσο ποσοτικές (διάρκεια) όσο και ποιοτικές αλλαγές (αρχιτεκτονική) έχουν άμεσες βιολογικές συνέπειες. Ως βιολογική διεργασία, ο ύπνος φαίνεται επίσης εξαρτώμενος από ομοιοστατικούς μηχανισμούς, από τους οποίους μία σημαντική παρέκκλιση μπορεί να αποτελεί αφετηρία ή εκδήλωση νόσου.

Πίνακας 1. Φυσιολογικές μεταβολές Ύπνου στη φάση REM έναντι της φάσης NREM

Μυοσκελετικό	Μυική ατονία
Καρδιαγγειακό	Αύξηση του καρδιακού ρυθμού Αύξηση της καρδιακής συχνότητας
Νευρικό	Αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, Απώλεια θερμορύθμισης Αύξηση εγκεφαλικής αιμάτωσης Απώλεια Θερμορύθμισης Αύξηση εγκεφαλικής δραστηριότητας σε κινητικές και αισθητικές περιοχές του εγκεφάλου
Αναπνευστικό	Αύξηση της αντίστασης των ανώτερων αεραγωγών Αύξηση αναπνευστικής συχνότητας Παροξυσμικές αναπνευστικές παύσεις βραχείας διάρκειας Κατάργηση αντανακλαστικού του βήχα

Πίνακας 2. Σύνοψη χαρακτηριστικών των σταδίων της αρχιτεκτονικής του ύπνου.

Στάδιο Ύπνου	Διάρκεια (%)	ΗΕΓ Χαρακτηριστικά	Εκτιμώμενος Βιολογικός Ρόλος
<u>NREM</u>	75-80%		
Στάδιο 1	2-5%	Μετάπτωση από α-κύματα (εγρήγορσης) σε κύματα χαμηλού δυναμικού και μεικτής συχνότητας	Μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο
Στάδιο 2	45-55%	Χαμηλά δυναμικά, μεικτής συχνότητας. Υπνικές άτρακτοι και συμπλέγματα K	Σταθεροποίηση αναμνήσεων
Slow Wave Sleep (SWS)	3-8% (Στάδιο 3)	Υψηλά Δυναμικά, Βραδέα κύματα, δ-κύματα	Αποκατάσταση υπνικής αποστέρησης.
	10-15% (Στάδιο 4)		Ομοιάσταση του ενεργειακού μεταβολισμού του εγκεφάλου.
<u>REM</u>	20-25%	Αποσυγχρονισμός, θ-κύματα, βραδέα α-κύματα, κυματομορφές «sawtooth»	Έκκριση ορμονών. Σταθεροποίηση αναμνήσεων

1.3 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο : Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας /Υποπνοιας στον Ύπνο

1.3.1 Σύνομη Ιστορική Αναδρομή: Οι πρώτοι καταγεγραμμένοι ασθενείς και η εξέλιξη ενός ορισμού

Ιχνηλατώντας την ιστορία του ΣΑΑΥ, ανατρέχουμε σε μεταιχμιακές συναντήσεις ιστορίας, λογοτεχνίας και ιατρικής. Αιώνες πριν την διαπίστωση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας αλλά και τον συμβατικό ορισμό του συνδρόμου, ο τυπικός του φαινότυπος είχε ήδη αποτυπωθεί με αρκετή οξυδέρκεια. Παρά τα μεγάλα άλματα στην κλινική σκέψη στα τέλη του 19ου αιώνα, το ΣΑΑΥ παρέμενε σχετικά υποβολιμαίο. Όπως διαπιστώνει ο Lavie¹⁵, η λάθος διάγνωση της ημερήσιας υπνηλίας ως ναρκοληψία, αλλά και ο σκεπτικισμός απέναντι στην αναγνώρισή της ως σύμπτωμα ήταν τα δύο μεγαλύτερα εμπόδια στην αναγνώριση αυτής της κλινικής οντότητας

Η πρώτη περιγραφή υπέρβαρου ατόμου με αυξημένη ημερήσια υπνηλία αποτυπώνεται κατά τον Kryger στο πρόσωπο του Διονυσίου, Τυράννου της Ηρακλείας του Πόντου (περί τα 360 πχ)¹⁶. Μία επόμενη ακούσια καταγραφή του φαινοτύπου του ΣΑΑΥ αποδίδεται από τον Baris Feriss στον αιδεσιμότατο James Douglas, συγκεκριμένα στο πορτραίτο του Francis Gose. Στην χαλκογραφία αυτή, όπου φιλοτεχνήθηκε περί τα 1785, απεικονίζεται η χαρακτηριστική φυσιognωμία ενός υπέρβαρου άντρα με παχύ λαιμό, αποκοιμισμένου σε μια καρέκλα¹⁷.

Η πιο σημαντική ίσως, εξίσου ατυχηματική καταγραφή του φαινοτύπου αυτού έρχεται το 1836 από τον Charles Dickens, στο πρώτο λογοτεχνικό έργο του με

τίτλο “The Posthumous Papers of the Pickwick Club”¹⁸. Ο παράγωγος όρος “pickwickian” επρόκειτο να αποτελέσει σημείο αναφοράς στη βιβλιογραφία του 19^{ου} – 20^{ου} αιώνα για ένα σύνολο μελετών, των οποίων οι ασθενείς ανταποκρίνονταν στον Fat Boy Joe του μυθιστορήματος του Dickens. Χαρακτηριστικά, ο πρώτος ασθενής στον οποίο αποδίδεται ο όρος αναφέρεται από τον Richard Caton το 1889, ο οποίος μάλιστα έχρισε την κλινική εικόνα που περιέγραψε ως «ναρκοληψία»¹⁹. Ένας σύγχρονός του, ο Morrison περιέγραψε επίσης το 1889 μία παρόμοια περίπτωση του «Pickwickian» φαινότυπου²⁰, ενώ αναδρομικά ο Bray αναγνωρίζει στην μελέτη του 1866 από τον Russel μία περίπτωση ενός “Pickwickian-like” συνδρόμου²¹.

Ο όρος “Pickwickian Syndrome” έγινε και πάλι γνωστός από την μελέτη των Bickelmann et al μόλις το 1956²². Η πρόοδος ωστόσο αφορούσε την συσχέτιση της υποαερισμού και της παχυσαρκίας, χωρίς να συνεκτιμηθεί η επίπτωση του στον ύπνο. Η τελευταία αυτή σύνδεση πραγματοποιείται συγχρόνως αλλά ανεξάρτητα από τους τους Jung et al (1965)²³ και Gastaut et al (1966)²⁴. Οι Gastaut et al αναφέρουν συγκεκριμένα, για πρώτη φορά, τον όρο «αποφρακτική υπνική άπνοια» ενώ η ημερήσια υπνηλία εντάσσεται σε μία κλινική οντότητα που περιλαμβάνει περιοδικές αφυπνίσεις, και υποαερισμό κατά τη διάρκεια το ύπνου. Προτείνεται, μάλιστα, η απώλεια βάρους ως μέθοδος αποκατάστασης της διαταραχής του αερισμού στον ύπνο²⁴.

Παρά το γεγονός ότι το ΣΑΑΥ είχε πρακτικά σκιαγραφηθεί την δεκαετία του ‘60, και η έρευνα στον ύπνο είχε ενισχυθεί με το ΗΕΓ από το ‘37⁶, ο τυπικός ορισμός του συνδρόμου έμελε να καθυστερήσει μία δεκαετία ακόμη. Το 1976, οι Guillemont

et al επισφραγίζουν τον ορισμό «Obstructive Sleep Apnea Syndrome», αποσυνδέοντας την παχυσαρκία ως απαραίτητο στοιχείο της κλινικής εικόνας²⁵.

Εν κατακλείδι, θα λέγαμε πως η σκιαγράφιση του ΣΑΑΥ ως κλινικό σύνδρομο και όχι επιφανόμενο υπήρξε συνυφασμένη με την πορεία των ανακαλύψεων αναφορικά με την φυσιολογία του ύπνου αλλά και την επίπτωση τους στην ημερήσια ζωή ενός ατόμου. Όπως θα δούμε παρακάτω, το επόμενο βήμα για το ΣΑΑΥ ήταν οι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που το ανέδειξαν ως συχνότατο πρόβλημα στον γενικό πληθυσμό.

Πίνακας 3. Η χρονολογική εξέλιξη της ταυτοποίησης του ΣΑΑΥ ως κλινική οντότητα

438 πΧ Πιθανώς ο παλαιότερος καταγεγραμμένος ασθενής με αυξημένη ημερήσια υπνηλία και παχυσαρκία

1765 μΧ “Το πορτραίτο του Francis Gose” από τον αιδ, James Douglas

1836 μΧ Ο Charles Dickens περιγράφει τον Fat boy Joe, συνάμα εμπνέοντας την ορολογία «Pickwickian”

1889 μΧ Ο Richard Caton χρησιμοποιεί τον όρο “Pickwickian” για να περιγράψει την κατάσταση του ασθενούς του

1956 μΧ Ο όρος «Pickwickian Syndrome» επανέρχεται από τους Bickelmann et al, χωρίς να εκτιμάται η συνεισφορά του ύπνου

1965 – 1966 μΧ Οι Jung et al (1965) και Gastaut et al (1966) αναφέρουν τον όρο «Αποφρακτική Υπνική Άπνοια»

1976 μΧ Οι Guilleminault et al αναγνωρίζουν το ΣΑΑΥ σαν ξεχωριστή κλινική οντότητα.

1.3.2 Ταξινόμια και Επιδημιολογία του ΣΑΑΥ

Ο όρος «διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο» (Sleep Disordered Breathing, SDB) αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα χρόνιων διαταραχών της αναπνευστικής προσπάθειας κατά την διάρκεια του ύπνου. Κλινικά χαρακτηρίζονται από μερική ή πλήρη διακοπή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, η οποία συνεπάγεται από αυξημένη ημερήσια υπνηλία, κόπωση και μείωση της ποιότητας ζωής. Από τις διαταραχές που αφορά ο όρος αυτός, το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) εκτιμάται πως είναι η συχνότερη, με δυνητικά δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του πάσχοντος²⁶.

Η δέκατη αναθεώρηση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας (ICD-10, version 10 / 2015) κατατάσσει το ΣΑΑΥ και το σύνδρομο κεντρικών απνοιών στον ύπνο (ΣΚΑΥ) ως τις δύο διαταραχές που συνθέτουν το φάσμα των «απνοιών στον ύπνο». Παράλληλα, το ΣΑΑΥ διαχωρίζεται σαφώς πλέον το “Pickwickian Syndrome” (παχυσαρκία με κυψελιδικό υποαερισμό) και την άπνοια των νεογνών²⁷.

Η επιδημιολογία του ΣΑΑΥ στηρίζεται σε κυρίως δεδομένα από δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, την Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS)²⁸ και την Sleep Heart Study (SHS)²⁹. Συνδυάζοντας δεδομένα και από μικρότερες μελέτες προερχόμενες από την Ασία και την Ευρώπη, ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ στον ενήλικο πληθυσμό εκτιμάται σε 3-28% για τις γυναίκες και 17-27% για τους άνδρες³⁰. Ο πίνακας 4 συνοψίζει τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΑΑΥ³¹.

Πίνακας 4. Παράγοντες Κινδύνου για το ΣΑΑΥ

Φύλο	3:1 Άνδρες προς Γυναίκες (προ Εμμηνόπαυσης) 1:1 Άνδρες προς Γυναίκες (μετά την Εμμηνόπαυση) 1:1 Άνδρες προς Γυναίκες (προ Εφηβείας)
Ηλικία	Μεσήλικες
Εθνικότητα	African American > Caucasian = Asian
Ανατομία Ανώτερου Αεραγωγού	Υπετροφικές αμυγδαλές, αδenoειδείς εκβλαστήσεις
BMI	>25 kgr/m ²
Περιφέρεια Λαιμού	43.2 cm για Άνδρες, 40.2 cm για Γυναίκες
Ανατομία Προσωπικού Κρανίου	Οπισθογναθία, Μικρογναθία
Ιστορικό	Οικογενειακό Ιστορικό ΣΑΑΥ
Συνήθειες τρόπου ζωής	Κάπνισμα, Αλκοόλ
Ενδοκρινικές Διαταραχές	Υποθυρεοειδισμός, Ακρομεγαλία

1.3.3 Κλινική παρουσίαση του ΣΑΑΥ

Μία ποικιλία συμπτωμάτων έχει συνδεθεί με την υποκείμενη παρουσία του ΣΑΑΥ σε ένα ασθενή. Τα συχνότερα ενοχλήματα είναι τα ακόλουθα ^{32,33}:

- Ροχαλητό: Είναι συνήθως χρόνιο, δυνατό, και μπορεί να ακολουθείται από αναπνευστικές παύσεις ή εργώδη αναπνοή. Είναι δυνατότερο στην ύπτια θέση, παρά στην πλάγια. Καθώς ο ασθενής ενδέχεται να μην συνειδητοποιεί το συγκεκριμένο πρόβλημα, συχνά αποτελεί γεγονός που αναφέρεται από κάποιο σύντροφο. Παρά το ότι δεν αποτελεί αποκλειστικό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ, το χρόνιο ροχαλητό αποτελεί ειδικότερο δείκτη από ό,τι το διαλείπον.
- Αυξημένη Ημερήσια Υπνηλία: Συνήθως εισβάλλει κατά τα διαστήματα της μέρας όπου απαιτείται μειωμένη δραστηριότητα ή αδράνεια από τον ασθενή. Είναι δυνατόν ωστόσο, ανάλογα με την σοβαρότητα, να εμφανιστεί και σε καταστάσεις όπως η οδήγηση, καθιστώντας τους ασθενείς σε αυξημένη κίνδυνο πρόκλησης τροχαίου ατυχήματος ³⁴.

Άλλα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν ^{32,35}:

- Πρωινή ή ανθεκτική στη θεραπεία κεφαλαλγία
- Γνωστικά ελλείμματα – διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης
- Ευερεθιστότητα, καταθλιπτικό συναίσθημα, ευμετάβλητη συμπεριφορά, μειωμένη libido
- Ενούρηση

- Ξηροστομία ή ερεθισμένος φάρυγγας
- Ανθεκτική υπέρταση
- Οίδημα κάτω άκρων
- Υπερκινητικότητα (κυρίως στα παιδιά)

Στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι δυνατόν να διαπιστωθούν τα ακόλουθα ευρήματα³⁶:

- Περισσότερα από 5 επεισόδια διακοπής της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου, διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων και i) συχνές αφυπνίσεις ii) επεισόδια αποκορεσμού σχετιζόμενα με τα επεισόδια άπνοιας iii) βραδυκαρδία.
- Το Multiple Sleep Latency Test (MSLT) ενδέχεται να δείξει έναν μέσο χρόνο έλευσης ύπνου <10 λεπτά.

Ο συνδυασμός κλινικής εικόνας και νυκτερινής οξυμετρίας είναι ικανός να προβλέψει περίπου το ένα τρίτο μόλις από όλους όσους θα έχουν τελικά ΣΑΑΥ³³, καθιστώντας την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ως ένα απαραίτητο εργαλείο για την διάγνωση.

1.4 Ορισμός του ΣΑΑΥ και σχετικών εννοιών

1.4.1 Εισαγωγικές έννοιες

Οι παρακάτω έννοιες θα αξιοποιηθούν προκειμένου να δοθεί ένας ορισμός του ΣΑΑΥ^{37,38}:

- Άπνοια: διακοπή της ροής αναπνευστικής ροής για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα
- Υπόπνοια: μείωση της αναπνευστικής ροής με επακόλουθο αποκορεσμό $\geq 4\%$
- Δείκτης Άπνοιας/Υπόπνοιας (Apnoea Hypopnea Index, AHI): η μέση συχνότητα επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου, όπως διαπιστώνονται από πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.
- Δείκτης Αναπνευστικής Δυσχέρειας: Όπως και ο AHI, με την προσθήκη των Αφυπνίσεων Σχετιζομένων με Αναπνευστική προσπάθεια (Respiratory-Effort Related Arousals, RERAs).
- Υπνηλία: κατηγοριοποιείται βάση βαρύτητας σε
 - i) Ήπια (Μέσος χρόνος έλευσης ύπνου 10-15 λεπτά στο MLST): χαρακτηρίζεται από επεισόδια έλευσης ύπνου σε κατάσταση χαλάρωσης κυρίως.

- ii) Μέτρια (Μέσος χρόνος έλευσης ύπνου 5-10 λεπτά στο MLST):
χαρακτηρίζεται από επεισόδια έλευσης ύπνου σε καταστάσεις που απαιτούν ήπια συγκέντρωση.

- iii) Μέτρια (Μέσος χρόνος έλευσης ύπνου <5 λεπτά στο MLST):
χαρακτηρίζεται από επεισόδια έλευσης ύπνου σε καταστάσεις που απαιτούν ήπια έως μέτρια συγκέντρωση. Το στάδιο αυτό επηρεάζει έντονα την επαγγελματική και κοινωνική ζωή ενός ατόμου.

1.4.2 Ορισμός – Διαγνωστικά Κριτήρια ΣΑΑΥ

- AHI ή RDI ≥ 5 και συνοδό συμβατή με ΣΑΑΥ κλινική παρουσίαση.
- AHI ή RDI ≥ 15 ανεξαρτήτως συνοδών συμπτωμάτων^{37,38}

1.4.3 Σταδιοποίηση σε σχέση με την βαρύτητα της νόσου

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ καθορίζεται με βάση τιμές του RDI ή AHI, οι οποίες συνήθως ανταποκρίνονται στις ακόλουθες κλινικές παρουσιάσεις του συνδρόμου³⁶:

- **5 \leq RDI ή AHI \leq 15: Ήπιο ΣΑΑΥ**

Η συνοδός υπνηλία (ή αϋπνία) είναι επίσης ήπια. Το μεγαλύτερο μέρος του ύπνου είναι συνήθως ελεύθερο αναπνευστικών διαταραχών. Τα επεισόδια άπνοιας ενδέχεται να συνδυάζονται με ήπια επεισόδια αποκορεσμού ή και καλοήθεις καρδιακές αρρυθμίες.

- **15 < RDI ή AHI ≤ 30: Μέτριο ΣΑΑΥ**

Σχετίζεται με μέτρια υπνηλία ή και ήπια αϋπνία. Τα επεισόδια άπνοιας ενδέχεται να συνδυάζονται με μέτρια επεισόδια αποκορεσμού ή και μέτριας επικινδυνότητας καρδιακές αρρυθμίες.

- **RDI ή AHI > 30: Σοβαρό ΣΑΑΥ**

Σχετίζεται με σοβαρή υπνηλία. Το μεγαλύτερο μέρος του ύπνου χαρακτηρίζεται από αναπνευστικά επεισόδια. Τα επεισόδια άπνοιας ενδέχεται να συνδυάζονται με σοβαρά επεισόδια αποκορεσμού και μέτριες έως σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες. Ενδέχεται να υπάρχουν συμπτώματα και σημεία αναπνευστικής ή καρδιακής ανεπάρκειας.

1.4.4 Σταδιοποίηση σε σχέση με την χρονιότητα

Με βάση το την διάρκειά του, το ΣΑΑΥ μπορεί να χαρακτηριστεί περαιτέρω ως εξής³⁷:

- **Οξύ:** λιγότερο από 2 εβδομάδες
- **Υποξύ:** πάνω από 2 εβδομάδες αλλά λιγότερο από 6 μήνες
- **Χρόνιο:** έξι μήνες ή περισσότερο

1.5 Παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ

Η φυσιολογική ήρεμη αναπνοή επιτυγχάνεται μέσω της ροή του αέρα από το εξωτερικό περιβάλλον διαμέσου του ανώτερου αεραγωγού προς τις κυψελίδες. Η διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια της αναπνοής εξαρτάται από την αλληλεπίδραση ανατομικών στοιχείων όπως η διάμετρος του αεραγωγού, και λειτουργικών στοιχείων όπως οι διαστολές μύες του.

Το κεντρικό παθοφυσιολογικό γεγονός στο ΣΑΑΥ είναι η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Η μοναδιαία διαταραχή στο ΣΑΑΥ, το «κβάντο» της νόσου, είναι η άπνοια.

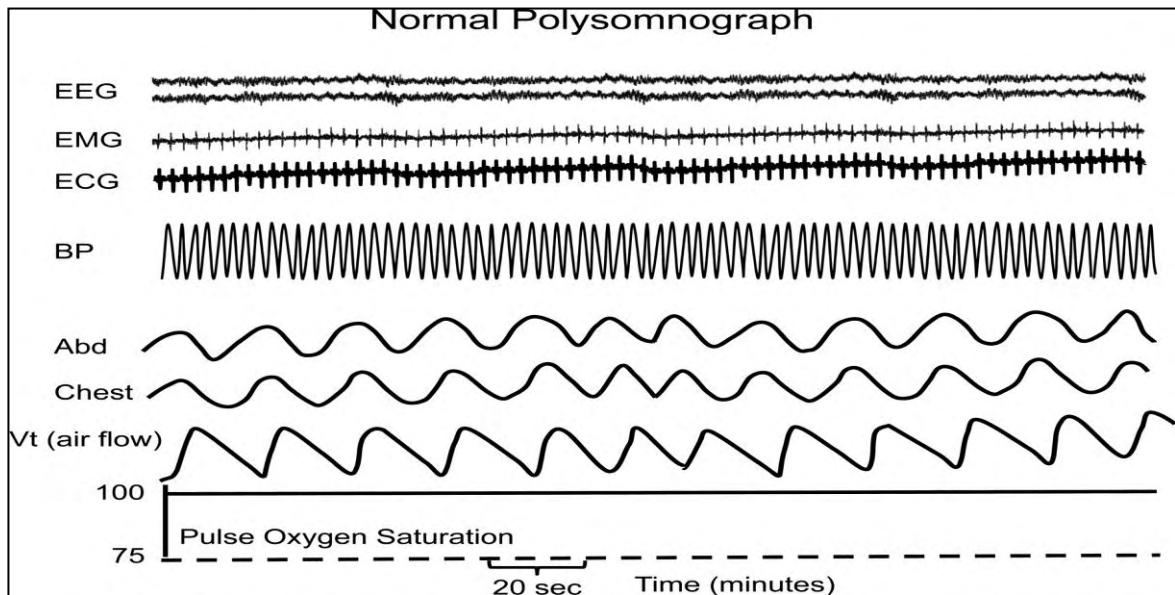
1.5.1 Περιγραφή μιας άπνοιας ως αναπνευστικό γεγονός

Μία ατελής μερική απόφραξη (στένωση) του ανώτερου αεραγωγού οδηγεί στην ανάπτυξη ροχαλητού. Ο μηχανισμός πίσω από αυτό το φαινόμενο βασίζεται στην αρχή του Bernoulli : η αρνητική πίεση που αναπτύσσεται πέραν του σημείου της στένωσης του ανώτερου αεραγωγού οδηγεί στην ανάπτυξη αρνητικής πίεσης. Μαλακοί ιστοί όπως η μαλθακή υπερώα δονούνται, με αποτέλεσμα την παραγωγή του ήχου που γίνεται αντιληπτός ως «ροχαλητό»³⁸.

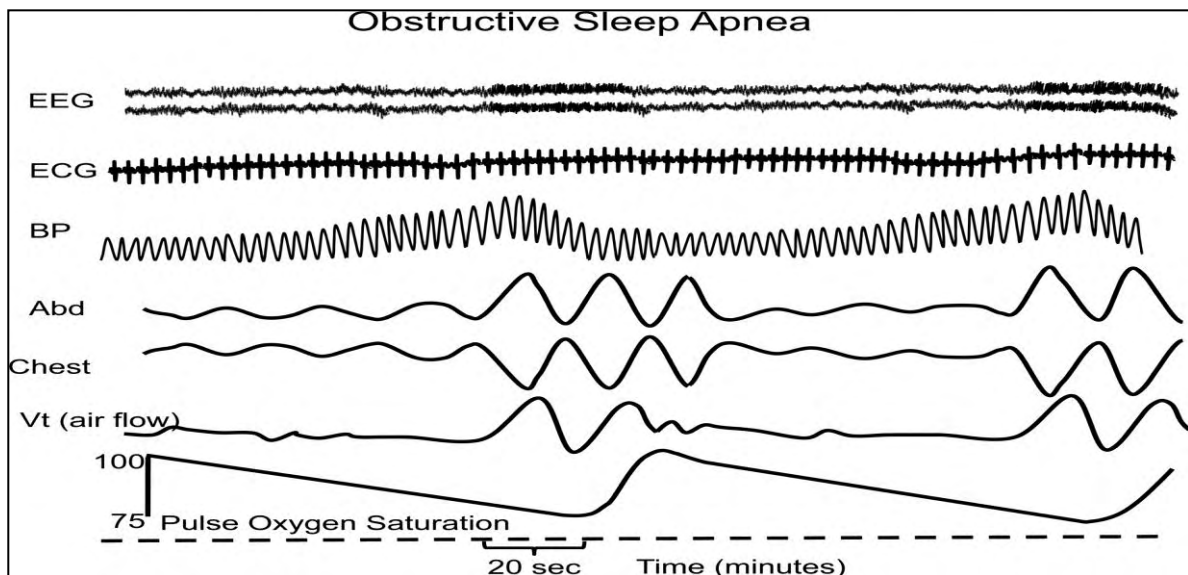
Μία πλήρης απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού για δέκα και πλέον δευτερόλεπτα, συνιστά μία άπνοια. Μία άμεση συνέπεια της άπνοιας είναι η πτώση της μερικής πίεσης οξυγόνου (pO_2) και η αύξηση της μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα (pCO_2). Σε ανταπόκρισης της αυξημένης pCO_2 , περιφερικοί και κεντρικοί χημειοϋποδοχείς επάγουν μία ένταση της αναπνευστικής προσπάθειας. Δεδομένης της πλήρους αποφραξης, η εντεινόμενη αυτή προσπάθεια οδηγεί στην ανάπτυξη

ακόμη πιο αρνητικών πιέσεων εντός του ανώτερου αεραγωγού, επιβαρύνοντας την αρχική διαταραχή. Η απαρτίωση των σημάτων των αρτηριακών χημειοϋποδοχέων και ενδεχομένως των χημειοϋποδοχέων του ανώτερου αεραγωγού έχουν ως αποτέλεσμα την αφύπνιση και την άμεση μείωση της αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Οι αφυπνίσεις αυτές συνήθως δεν οδηγούν σε εγρήγορση, ενώ την διάνοιξη του ανώτερου αεραγωγού μπορεί να διαδέχονται περίοδοι υπεραερισμού (εικόνες 1 και 2)³⁹.

Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 1. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ενός υγιούς ατόμου. Χαρακτηριστική είναι εδώ η συμφασικότητα των κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος στην εκτέλεση των αναπνευστικών κινήσεων.

Εικόνα 2. Πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ενός ασθενή με ΣΑΑΥ. Παρουσιάζονται δύο αναπνευστικά γεγονότα (άπνοιες). Παρόλο που υπάρχει αναπνευστική προσπάθεια (όπως φαίνεται από τις κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος), δεν υπάρχει ροή αέρα. Χαρακτηριστική είναι επίσης η αύξηση της ΑΠ και η πτώση του κορεσμού. Μετά την αφύπνιση, αποκαθίσταται η ροή αέρα, ο καρδιακός ρυθμός, η ΑΠ και ο κορεσμός. [Πηγή:](#) βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή³⁹.

Σε υγιή άτομα, οι αλλαγές του ελέγχου της αναπνοής αλλά και της μορφολογίας του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο, αποτελούν το υπόβαθρο πάνω το οποίο μπορεί να εμφανισθούν άπνοιες και κατ' επέκταση το ΣΑΑΥ. Πριν επεκταθούμε στους παθογενετικούς μηχανισμούς ωστόσο, είναι σκόπιμο να γίνει μια ανασκόπηση στους φυσιολογικούς μηχανισμούς που καθορίζουν την βατότητα του ανώτερου αεραγωγού.

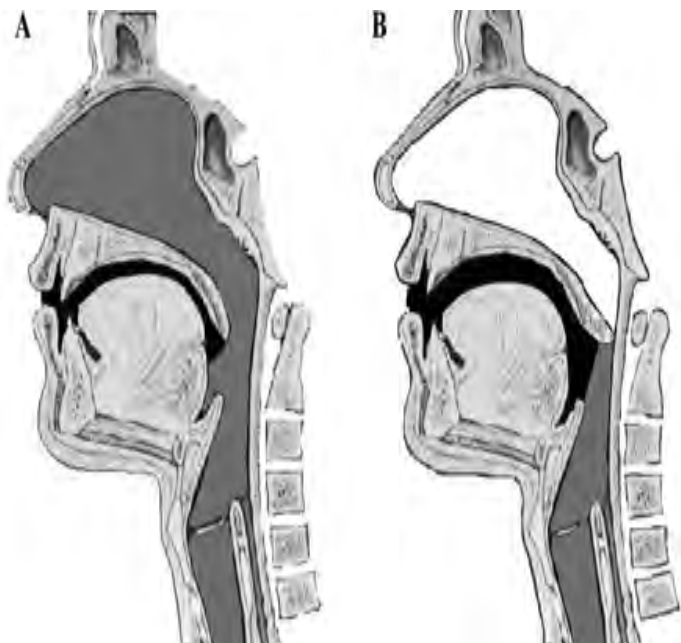
1.5.2 Ανατομία του ανώτερου αεραγωγού: Ρινικές και στοματικές κοιλότητες

Ο ανώτερος αεραγωγός περιλαμβάνει τις ρινικές κοιλότητες, την στοματική κοιλότητα και τον φάρυγγα, ενώ λειτουργικά μπορεί να συμπεριλαμβάνει τον λάρυγγα και την τραχεία.

Το εγγύς τμήμα εκατέρωθεν του ρινικού διαφράγματος αποτελεί τις ρινικές κοιλότητες. Εκτείνεται από τους ρώθωνες ως την αρχή του φάρυγγα (ρινοφάρυγγας). Επαλείφεται από κροσσωτό επιθήλιο⁴⁰ (Εικόνα 3). Οι παραλλαγές τις ρινικής ανατομίας και αποφρακτικές παθολογίες της ενδέχεται να συνυπάρχουν με ήπιο ΣΑΑΥ⁴¹, ωστόσο δεν εμφανίζεται συσχέτιση με κάποιο κριτήριο βαρύτητας της νόσου⁴².

Η στοματική κοιλότητα ξεκινάει από τα χείλη και περιλαμβάνει 1) το προστόμιο, τον χώρο μεταξύ χειλέων και οδόντων και 2) την εγγύς στοματική κοιλότητα που περιλαμβάνει το έδαφος του στόματος και την σκληρή υπερώα⁴³ (Εικόνα 3).

Εικόνα 3.



Εικόνα 3.

Σχηματική αναπαράσταση του ανώτερου αεραγωγού σε οβελιαία τομή. Απεικονίζονται η ρινική και στοματική κοιλότητα. Στην εικόνα Β, έχει πραγματοποιηθεί μία εισπνοή κατά την οποία με λευκό χρώμα σημαίνεται ο αναπνευστικός «νεκρός χώρος».

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή⁴⁴.

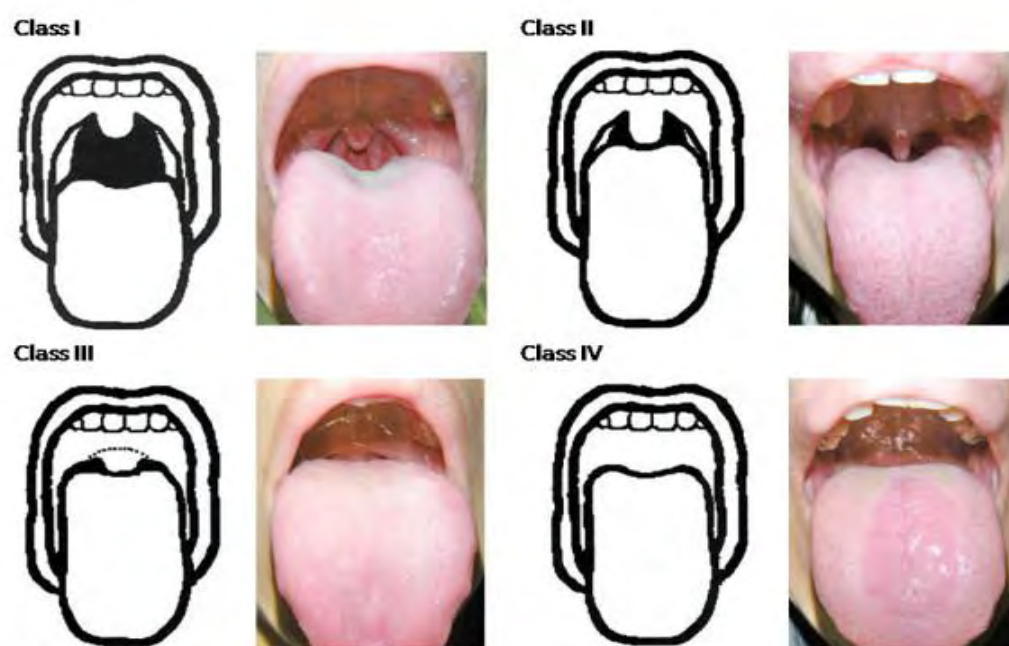
Παραλλαγές στην μορφολογία της στοματικής κοιλότητας έχουν συσχετιστεί με συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑΥ, όπως οι ακόλουθες ⁴⁵:

- Στενή, οξυκόρυφη σκληρή υπερώα
- Μακρογλωσσία
- Υπερπλασία της σταφυλής
- Υπετροφία παρίσθμιων αμυγδαλών
- Οπισθογναθισμός
- Διαταραχές της κροταφογναθικής άρθρωσης

Υψηλές τιμές του τροποποιημένου Mallampatti Score (I και II) έχουν αναφερθεί ως συσχετιζόμενες με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σε σχέση με χαμηλές (III έως IV)^{46,47}. Μία μετανάλυση του 2010 ωστόσο τείνει να αμφισβητήσει την χρησιμότητα του ως χρήσιμη διαγνωστική δοκιμασία για τεκμηρίωση ύπαρξης ΣΑΑΥ (εικόνα 4)

48

Εικόνα 4.



Εικόνα 4.

Στην Αναισθησιολογία, το τροποποιημένο Mallampati Score χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ευκολίας διασωλήνωσης, ενώ έχει αναφερθεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΑΥ. Η σταδιοποίηση βασίζεται στο κατά πόσον είναι ορατά στην επισκόπηση οι υπερώιες πτυχές, η σταφυλή και η σκληρά υπερώα^{46,47}.

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή⁴⁹.

1.5.3 Ανατομία του ανώτερου αεραγωγού: ο φάρυγγας

Ο φάρυγγας είναι ένας ινομυώδης σωλήνας σχήματος U, εκτεινόμενος από την βάση του κρανίου έως τον κρικοειδή χόνδρο προσθίως και τον Α6 σπόνδυλο οπισθίως. Το ανώτερο τμήμα του επικοινωνεί με την ρινική κοιλότητα (ρινοφάρυγγας) και την στοματική κοιλότητα (οροφάρυγγας) ενώ το κατώτερο με τον λάρυγγα (υποφάρυγγας / λαρυγγοφάρυγγας)^{50,51}.

Η γεωμετρία του φάρυγγα μπορεί να εμφανίζει παραλλαγές οι οποίες να ευνοούν την ανάπτυξη απνοιών. Μελέτες μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging, MRI) έχουν αποκαλύψει συγκεκριμένες ιδιομορφίες του φάρυγγα και των ιστών του σε απνοϊκούς ασθενείς^{52,53}:

- Ο ανώτερος αεραγωγός των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι στενότερος από εκείνον των υγιών μαρτύρων. Η στένωση αφορά την πλάγια διάμετρο παρά την προσθιο-οπίσθια. Η εν λόγω διαφορά διαμέτρου δεν συσχετίστηκε με την απόσταση μεταξύ των κλάδων της κάτω γνάθου.
- Η περιοχή με το ελάχιστο εμβαδό αφορούσε το οπισθοϋπερώιο τμήμα του φάρυγγα (velopharynx). Το ελάχιστο εμβαδό ήταν μικρότερο κατά μέσο όρο στους ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

- Η μειωμένη διάμετρος του αεραγωγού αναφέρεται πως συσχετίζεται με πάχυνση των οπίσθιων φαρυγγικών τοιχωμάτων. Η εναπόθεση νησιδίων λιπώδους ιστού φαίνεται πως δεν συνεισέφερε σημαντικά στην πλάγια συμπίεση του αεραγωγού.
- Ο όγκος της γλώσσας και των πλάγιων φαρυγγικών τοιχωμάτων αποτελούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΑΑΥ.

Τέλος, οι Schwab et al έδειξαν ότι η ανατομία του ανώτερου αεραγωγού και συγκεκριμένα η διάπλαση των μαλακών ιστών του καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες⁵⁴. Συμπερασματικά, γίνεται αντιληπτό ότι ποικίλες μορφολογικές παραλλαγές του φάρυγγα μπορούν ήδη να αυξάνουν την ευεπιφορία για ΣΑΑΥ. Καθώς αυτά τα στατικά στοιχεία αλληλεπιδρούν με δυναμικά, όπως οι μύες του φάρυγγα, καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό ή ανάπτυξη ή και η βαρύτητα της κλινικής εικόνας του ΣΑΑΥ.

1.5.4 Ανατομία του ανώτερου Αεραγωγού: Διαστολείς Φαρυγγικοί Μύες

Οι διαστολείς φαρυγγικοί μύες αποτελούνται από μία ομάδα είκοσι μυών που ελέγχουν την κίνηση της γλώσσας, μαλθακής υπερώας, και του υοειδούς οστού. Παράλληλα, εμπλέκονται στην φώνηση, την κατάποση, την αναπνοή και το αντανακλαστικό του βήχα. Η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού διατηρείται σε μεγάλο βαθμό από τον τόνο και την δραστηριότητα των διαστολέων φαρυγγικών μυών (εικόνα 5). Οι διαστολείς φαρυγγικοί μύες διεκπεραιώνουν αυτόν τον σκοπό

επιτελώντας ένα σύνολο σύνθετων δράσεων, στις οποίες συντονίζονται και με το διάφραγμα³⁹:

- ❖ Ο γενειογλωσσικός έλκει την γλώσσα προς τα εμπρός, εμποδίζοντας την πτώση της και την επακόλουθη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.
- ❖ Ο γενειοϋειδής, ο στέρνοϋσειδής και ο θυρεοϋσειδής, οι οποίοι μετακινούν το υοειδές οστό πρόσθια, ώστε να διευρυνθεί και να σταθεροποιηθεί το φαρυγγικό τμήμα του ανώτερου αεραγωγού.
- ❖ Οι τείνοντες την υπερώα, που απομακρύνουν την μαλακή υπερώα από το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα.

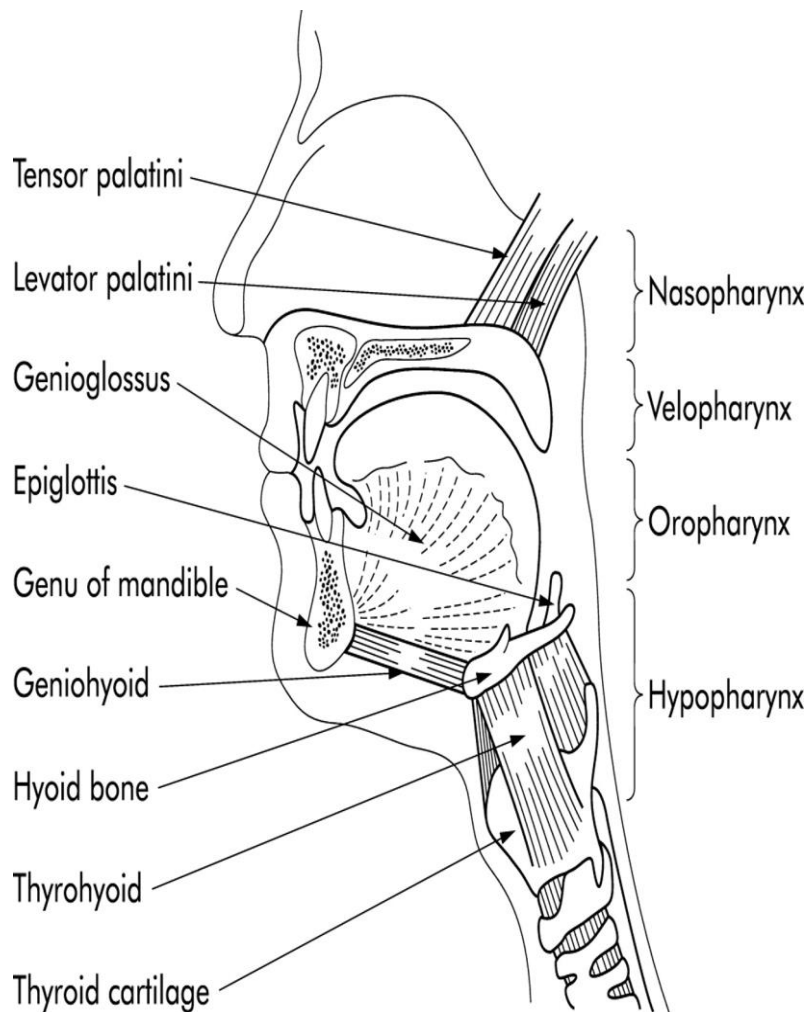
Οι διαστολείς φαρυγγικοί μύες αποτελούν στο σύνολό τους το απαγωγό σκέλος του αντανακλαστικού του φαρυγγικού διαστολέα, ενός σημαντικού μηχανισμού διατήρησης της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Τα προσαγωγά ερεθίσματα αυτού του αντανακλαστικού περιλαμβάνουν⁵⁵:

- Σήματα από προκινητικούς βηματοδοτικούς νευρώνες του Δημιουργού Κεντρικού Σχεδίου (Central pattern generator).
- Σήματα από τους μηχανοϋποδοχείς αρνητικής πίεσης στον φάρυγγα.
- Σήματα περιφερικών χημειοϋποδοχέων.
- Σήματα από το πνευμονογαστρικό νεύρο, αναφορικά με την όγκο των πνευμόνων.

- Σήματα εγρήγορης από τον δικτυωτό σχηματισμό.

Τα πολλαπλά αυτά σήματα απαρτιώνονται σε κινητικούς πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους, προκειμένου να παραχθεί μία συντονισμένη απόκριση από τους φαρυγγικούς διαστολείς .

Εικόνα 5.



Εικόνα 5.

Σχηματική αναπαράσταση του ανώτερου αεραγωγού σε οβελιαία τομή. Απεικονίζονται οι λειτουργικές υποδιαρέσεις του φάρυγγα, μαζί με κάποιες κύριες ανατομικές δομές. Από τους φαρυγγικούς διαστολείς, στην εικόνα αναπαριστώνται οι γενειογλωσσικός, ανεκκτήρας της υπερώας, ο τείνων την υπερώας, ο γενειοϋοειδής, και ο θυροειδοϋοειδής.

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή⁵⁶.

1.5.5 Στατική μηχανική του φάρυγγα

Προκειμένου να μελετηθούν οι μηχανικές ιδιότητές του, ο φάρυγγας αντιμετωπίζεται ως ένας ενδοτικός αυλός. Η διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ δυνάμεων που τείνουν να προκαλέσουν σύμπτωση των τοιχωμάτων του κι εκείνων που. Η μηχανική αυτού του αυλού καθορίζεται από μία δυναμική ισορροπία πιέσεων, η οποία μπορεί να εκφραστεί με τον ακόλουθο τύπο⁵⁵:

$$P_{tm} = P_l - P_{ti}$$

Όπου 1) P_{tm} είναι η διατοιχωματική πίεση, 2) P_l η πίεση εντός του αυλού και 3) P_{ti} η πίεση των περιβάλλοντων ιστών.

Η μείωση της P_{tm} είναι ευθέως ανάλογη της μείωσης της εγκάρσιας επιφάνειας του φάρυγγα (A_i). Η τιμή της P_{tm} για την οποία το A_i μηδενίζεται, ονομάζεται πίεσης σύγκλεισης του φάρυγγα (P_{crit})⁵⁵. Όπως είδαμε παραπάνω, ανατομικές παραλλαγές του φάρυγγα που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη ΣΑΑΥ μπορούν να ενσωματωθούν στο μοντέλο ως η συνισταμένη αύξηση της P_{ti} .

Κατά την εισπνοή, η P_l μέσω της δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ροή αέρα από το εξωτερικό περιβάλλον (P_{atm}) προς τους πνεύμονες. Η αθροιστική μείωση της P_{tm} τελικά θα έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του A_i σε ευένδοτα σημεία του φάρυγγα. Δεδομένης μιας απουσίας αντιρροπιστικών μηχανισμών, η μείωση του A_i θα οδηγήσει τελικά στον μηδενισμό του, και επομένως την δημιουργία σημείου απόφραξης⁵⁶.

Το πιο συχνό σημείο απόφραξης φαίνεται πως είναι το οπισθοϋπερώιο τμήμα του φάρυγγα (velopharynx) και ο οροφάρυγγας, με τη μαλθακή υπερώα και τη γλώσσα αντίστοιχα να προπίπτουν στο οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα⁵⁶. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η λύση της απόφραξης επέρχεται με την αφύπνιση, κατά την οποία επαναδραστηριοποιούνται οι μηχανισμοί που επιτελούν τη διαστολή του φάρυγγα.

1.5.6 Απαρτιωμένη Παθοφυσιολογία του Ανώτερου Αεραγωγού στο ΣΑΑΥ

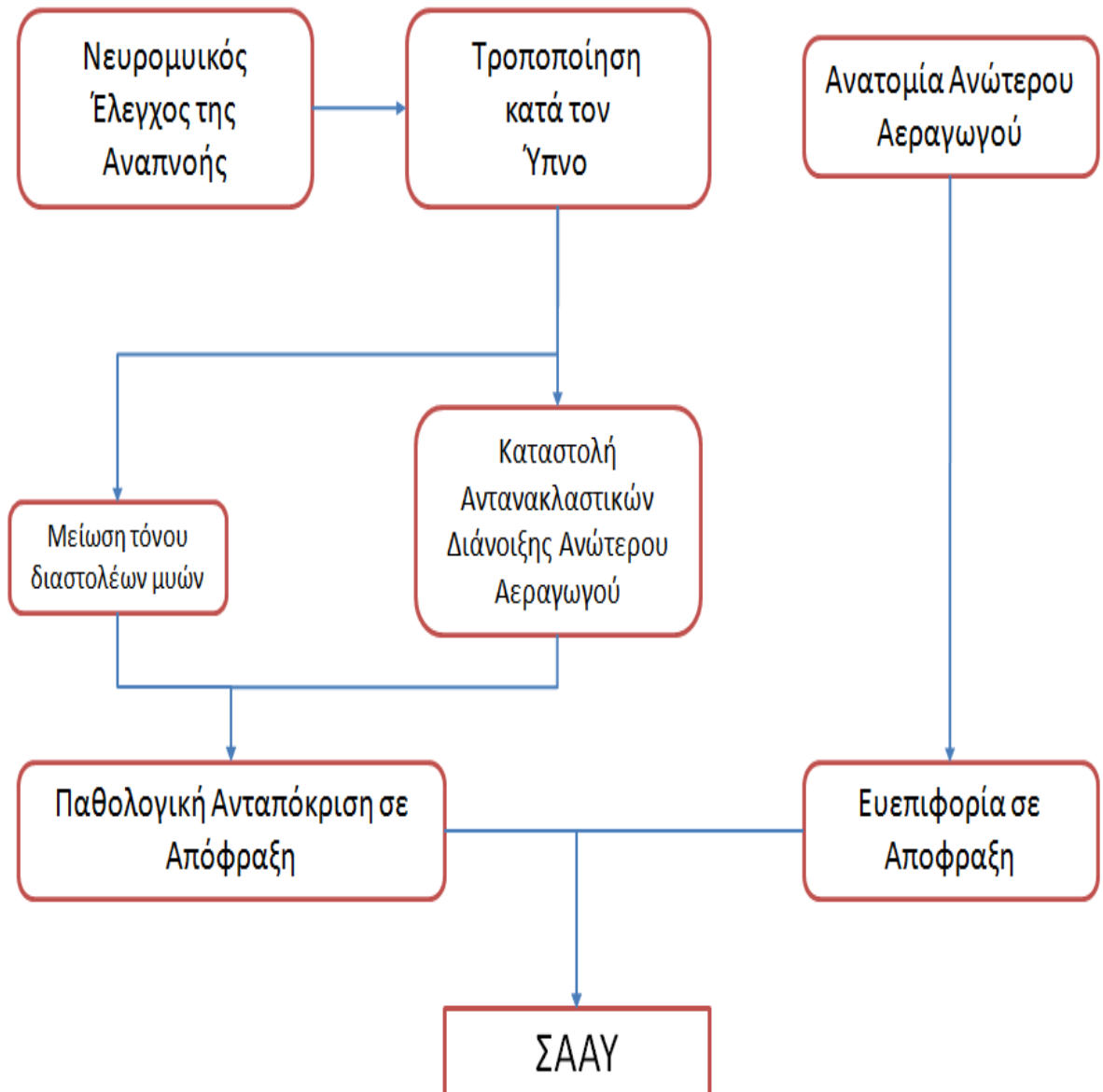
Όπως είδαμε παραπάνω, η βατότητα του ανώτερου αεραγωγού και ειδικότερα του φάρυγγα αφορά την συνεχή αλληλεπίδραση μεταξύ δυναμικά μεταβαλλόμενων στοιχείων (μύες) και παθητικά μεταβαλλόμενων ή στατικών στοιχείων (ανατομικά χαρακτηριστικά και βλεννογόνο).

Κατά την διάρκεια του ύπνου επέρχονται σημαντικές αλλαγές τόσο στην διατήρηση αυτής της ισορροπίας, όσο και στο υπόβαθρο της σε φυσιολογικά άτομα. Μία κύρια αλλαγή είναι η ύπτια θέση του ατόμου, η οποία λόγω βαρύτητας κάνει πιο πρόσφορη την πρόπτωση της γλώσσας προς το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα. Επιπλέον, η μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο NREM χαρακτηρίζεται από μειωμένες νευρικές ώσεις στους φαρυγγικούς διαστολείς. Η επακόλουθη μείωση του τόνου των φαρυγγικών διαστολέων επιδεινώνεται περαιτέρω από την μετάβαση στον ύπνο REM. Κατά συνέπεια, το αντανακλαστικό των φαρυγγικών διαστολέων καταστέλλεται, όπως επίσης και άλλα αντανακλαστικά που συμβάλλουν στην βατότητα του ανώτερου αεραγωγού (λχ, το αντανακλαστικό της αρνητικής πίεσης)^{39,56}.

Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί σε αυτό το σημείο ότι οι ανωτέρω μηχανισμοί αφορούν φυσιολογικά άτομα, ελεύθερα ιστορικού ΣΑΑΥ. Στην περίπτωση ασθενών με ΣΑΑΥ, η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού ευνοείται περαιτέρω τόσο από ανατομικές ανωμαλίες όσο και από την υπολειτουργία των μηχανισμών ελέγχου της αναπνοής στον ύπνο. Παρόλο λοιπόν που το βασικό γεγονός στο ΣΑΑΥ (απόφραξη ανώτερου αεραγωγού) είναι κοινό, η παθοφυσιολογική του βάση ενδέχεται να ποικίλλει. Χαρακτηριστικά, στην μελέτη των Eckert *et al* αναδείχθηκε η ετερογένεια ως προς την συμμετοχή ανατομικών και φυσιολογικών στοιχείων προς την δημιουργία του ΣΑΑΥ⁵⁷.

Η στρωμάτωση της αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου μπορεί να γίνει και με βάση την ηλικία: ενώ οι ανατομικές ανωμαλίες μπορεί να προεξάρχουν στους νεότερους, ο πλημμελής έλεγχος της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου ενδέχεται να αποτελεί τον βασικό μηχανισμό στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς⁵⁸. Όπως θα δούμε παρακάτω, η ετερογένεια του ΣΑΑΥ αφορά όχι μόνο την αιτιοπαθογένειά του, αλλά και τις κλινικές εκδηλώσεις του.

Σχήμα 1. Ανατομικοί και λειτουργικοί αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες στο ΣΑΑΥ



1.5.7 Συννοσηρότητα του ΣΑΑΥ

Το μη θεραπευόμενο ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί επιδημιολογικά με μία πληθώρα συστηματικών επιπλοκών και συννοσηρότητας. Ο πίνακας 5 συνοψίζει κάποιες από τις κυριότερες επιπλοκές του συνδρόμου^{59,60}.

Πίνακας 5. Συννοσηρότητα του ΣΑΑΥ κατά συστήματα

Καρδιαγγειακό	Υπέρταση
	Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
	Αρρυθμία
Ενδοκρινολογικό	Διαβήτης Τύπου 2
	Παχυσαρκία
	Κατάθλιψη
Νευρικό	Έλλειμμα μνήμης και γνωστικών λειτουργιών
	Διαταραχές Συναισθήματος και Διάθεσης
	Σκλήρυνση κατά Πλάκας
	Επιληψία
	Χρόνια Κεφαλαλγία
	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πέραν της σύμπτωσης με ορισμένες νόσους, το ΣΑΑΥ αυξάνει σημαντικά τόσο τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, όσο και την πιθανότητα πρόκλησης τροχαίων ατυχημάτων⁶⁰. Δεδομένης της δυσμενέστερης πρόγνωσης κάθε συννοσηρότητας όταν επιπλέκεται με το ΣΑΑΥ⁶⁰, καθίσταται σαφής η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση.

1.6 Θεραπεία του ΣΑΑΥ

Όπως διαπιστώθηκε, το ΣΑΑΥ είναι μία κλινική οντότητα που αφενός δυσχεραίνει την καθ'ημέρα ζωή του πάσχοντος, αφετέρου συνδυάζεται με ποίκιλλες συννοσηρότητες σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι στον γενικό πληθυσμό.

Με βάση τα παραπάνω, οι αδροί θεραπευτικοί στόχοι που διαμορφώνονται στην αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ είναι :

- Η αποκατάσταση της φυσιολογικής αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου.
- Η ανακούφιση των συμπτωμάτων που συνθέτουν την κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ, όπως η ημερήσια υπνηλία.

Είναι σημαντικό επίσης να τονιστεί πως η επιτυχημένη θεραπεία του ΣΑΑΥ φαίνεται πως βελτιώνει και την έκβαση των συνοδών νόσων του^{59,60}.

1.6.2 Θεραπευτικές Επιλογές

Η επιλογή θεραπείας στο ΣΑΑΥ βασίζεται κατά κύριο λόγο στην βαρύτητα του συνδρόμου, όπως αυτή τεκμηριώθηκε από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Ανά στάδιο βαρύτητας, ποικίλες θεραπευτικές επιλογές μπορεί να είναι διαθέσιμες, όπως συνοψίζονται στον πίνακα 6⁶¹:

Πίνακας 6. Ενδεικνυόμενες θεραπευτικές επιλογές κατά βαρύτητα

Βαρύτητα ΣΑΑΥ	Θεραπευτική Παρέμβαση
Ήπιο	Διακοπή Καπνίσματος
	Διακοπή Αλκόολ
	Μείωση Βάρους (μέχρι BMI ≤ 25 kg/m ²)
	Ύπνος σε πλάγια θέση
	Στοματικά προθέματα
Μέτριο / Σοβαρό	CPAP
	Χειρουργική αναδόμηση Ανώτερου Αεραγωγού

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η διαχείριση του ΣΑΑΥ γίνεται σε συνεργασία με τον ασθενή. Πέραν της βαρύτητας της νόσου, σημαντικός παράγοντας για την επιτυχία της κάθε παρέμβασης είναι και η ικανότητα του

ασθενή να προσαρμοστεί επιτυχώς στις απαιτήσεις της, αλλά και η τυχόν δυσανεξία που μπορεί να αναπτύξει απέναντι σε μία παρέμβαση.

Παρακάτω, θα δούμε πιο αναλυτικά την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπευτικής παρέμβασης στο ΣΑΑΥ.

1.6.3 Συμπεριφορικές Στρατηγικές

Στις συμπεριφορικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ συμπεριλαμβάνονται οι διακοπή καπνίσματος / αλκοόλ / υπνωτικών, η απώλεια βάρους μέσω άσκησης / δίαιτας όπως επίσης και η αλλαγή στη στάση σώματος κατά τον ύπνο . Ειδικότερα, η απώλεια βάρους έχει δειχθεί να βελτιώνει τον ΑΗΙ σε παχύσαρκους ασθενείς, ενώ συνίσταται και ως επικουρική θεραπεία σε μέτριο και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ⁶².

1.6.4 Στοματικά Προθέματα

Τα στοματικά προθέματα μπορεί επίσης να συνεισφέρουν διευρύνοντας μηχανικά τις αεροφόρους οδούς και αποκαθιστώντας την βατότητά τους στον ύπνο. Χωρίζονται σε δύο ευρείες κατηγορίες ανάλογα με την λειτουργία τους σε⁶³:

- Τα προθέματα τροποποίησης θέσης κάτω γνάθου (Mandibular Repositioning Appliances, MRAs): Καλύπτουν την άνω και κάτω οδοντοστοιχία ενώ φέρουν την κάτω γνάθο σε μία πιο πρόσθια θέση σε σχέση με την θέση ανάπαυσης.

- Τα προθέματα συγκράτησης γλώσσας (Tongue Retaining Devices, TRDs): Η βάση της λειτουργίας τους είναι στην παρεμπόδιση της πτώσης της γλώσσας προς το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα, και την δημιουργία απόφραξης. Σε αντίθεση με τα MRAs συγκρατούν μόνο την γλώσσα, χωρίς να τροποποιούν την θέση της κάτω γνάθου.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως τα στοματικά προθέματα, αν και λιγότερα αποτελεσματικά από το CPAP ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν και στο μέτριο βαθμού ΣΑΑΥ, αν ο ασθενής εκδηλώσει δυσανεξία στο CPAP⁶¹.

1.6.5 Positive Airway Pressure Devices

Η πιο αποτελεσματική και ευρύτερα μελετημένη ως σήμερα θεραπευτική παρέμβαση στο ΣΑΑΥ αφορά την εφαρμογή αερισμού θετικής πίεσης (positive air pressure, PAP). Οι συσκευές αυτές διατηρούν τον αεραγωγό ανοιχτό μέσω άσκησης ήπιας θετικής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου στους ασθενείς με ΣΑΑΥ⁶⁴. Ανάλογα με τον τρόπο που παρέχεται η PAP στον ασθενή, οι υπάρχουσες συσκευές χωρίζονται σε⁶¹:

1. CPAP (constant positive airway pressure / συνεχής αερισμός θετικής πίεσης).
2. BPAP (biphasic positive airway pressure / διφασικός αερισμός θετικής πίεσης)
3. APAP (autotitrating positive airway pressure / αερισμός θετικής πίεσης αυτόματης ρύθμισης παρεχόμενου όγκου)

Οι συσκευές CPAP αποτελούν την πρώτη εκλογή για θεραπεία, ενώ οι BPAP και APAP κυρίως σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει δυσανεξία στο CPAP, πχ. Υποκειμενική δυσκολία κατά την εκπνοή λόγω της εφαρμοζόμενης θετικής πίεσης. Προκειμένου να τεκμηριωθεί η βέλτιστη τιμή πίεσης στην οποία θα ρυθμιστεί η συσκευή CPAP για τον κάθε ασθενή, απαιτείται μία πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου⁶¹.

Ενώ η εφαρμογή CPAP θεωρείται αποτελεσματική στο να αποκαταστήσει τις φυσιολογικές συνέπειες του συνδρόμου όπως τον αποκορεσμό, την απορρύθμιση του καρδιακού ρυθμού και την αναπνοή κατά τον ύπνο, τυχόν αφαίρεσή της οδηγεί αυτόματα σε υποτροπή⁶¹.

Η θεραπεία με CPAP έχει δειχθεί πως μειώνει τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών όπως ο αιφνίδιος θάνατος, τα μη θανάσιμα καρδιαγγειακά επεισόδια. Παράλληλα, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, αλλά και βελτιώνει την έκβαση της ανθεκτικής στην θεραπεία υπέρτασης, μειώνοντας σημαντικά τόσο την ημερήσια όσο και νυκτερινή αρτηριακή πίεση των ασθενών⁶⁵.

Με βάση τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία με CPAP αποτελεί πρώτη εκλογή στην περίπτωση του μέτριου και σοβαρού συνδρόμου, ενώ συνιστά προαιρετική επιλογή στην περίπτωση του ηπίου συνδρόμου⁶¹.

1.6.6 Χειρουργικές Θεραπείες

Η χειρουργική θεραπεία του ΣΑΑΥ αφορά συνήθως κάποια από τις ακόλουθες περιπτώσεις⁶¹:

1. Σε τεκμηριωμένη μείζονα ανατομική ανωμαλία του ανώτερου αεραγωγού η οποία είναι δυνατόν να διορθωθεί επεμβατικά όπως επί παραδείγματι, υπερτροφία παρίσθμιων αμυγδαλών (Θεραπεία Πρώτης Γραμμής).
2. Αποτυχία θεραπείας με PAP, είτε λόγω δυσανεξίας του ασθενή, ή μη υποστροφής του ΣΑΑΥ (Θεραπεία Δεύτερης Γραμμής).
3. Συνδυαστικά με άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής (Επικουρική Θεραπεία).

Οι διαθέσιμες χειρουργικές θεραπείες για το ΣΑΑΥ χωρίζονται σε δύο αδρές κατηγορίες:

- τις επεμβάσεις χειρουργικής αναδόμησης ανώτερου αεραγωγού (Θεραπείες Πρώτης και Δεύτερης Γραμμής).
- την βαριατρική επέμβαση (Επικουρική Θεραπεία).

Οι επεμβάσεις διεύρυνσης ανώτερου αεραγωγού μπορεί να αφορούν εκλεκτικά διάφορα τμήματα του, από τα ρινικά περάσματα ως και τον λάρυγγα – ή να αφορούν την συνολική αναδόμησή του .Από τις διαθέσιμες μέχρι σήμερα χειρουργικές θεραπείες, αποτελεσματικότερες ως προς την αντιμετώπιση του συνδρόμου θεωρούνται η τραχειοστομία και η επέμβαση πρόωσης γνάθου – με την τελευταία να εμφανίζει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με το CPAP^{66,67}.

Η τραχειοστομία αποτέλεσε την πρώτη μορφή χειρουργικής θεραπείας του ΣΑΑΥ την δεκαετία του '70. Παρά την επιτυχημένη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ, ενδεχόμενες επιπλοκές όπως η στένωση της τραχείας, διάβρωση

αγγείων, υποτροπιάζουσα πυώδης βρογχίτιδα, δυσχέρεια ομιλίας και αισθητική παραμόρφωση, καθιστούν την τραχειοστομία ασυνήθη εκλογή θεραπείας για το ΣΑΑΥ⁶⁸.

Τέλος, οι βαριατρικές επεμβάσεις χρησιμοποιούνται σήμερα ως επικουρική θεραπεία του ΣΑΑΥ σε πάσχοντες από νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ή $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ με συννοσηρότητες)^{69,70}. Αξίζει να αναφερθεί ότι μακροπρόθεσμα έχουν αναφερθεί υποτροπές του συνδρόμου ακόμη και σε ασθενείς όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση του BMI ⁶³ κάτι που πιθανώς υπονοεί την ύπαρξη και άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών για το ΣΑΑΥ πέραν της νοσογόνου παχυσαρκίας⁷¹.

1.6.7 Φαρμακολογικές Θεραπείες

Με βάση τις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες, δεν υπάρχει διαθέσιμη φαρμακολογική θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής. Η χρήση τους περιορίζεται είτε στην επικουρική θεραπεία, ή στην συμπτωματική ανακούφιση.

Ενδεικτικά, η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών ενδέχεται κατά περίπτωση να συνεπικουρεί στην μείωση του AHI σε ασθενείς με ΣΑΑΥ συνδυαζόμενο με ρινική συμφόρηση. Η modafinil ενδείκνυται στην αντιμετώπιση υπολειμματικής υπνηλίας μετά από θεραπεία PAP, και εφόσον έχουν διερευνηθεί διεξοδικά άλλα αναστρέψιμα αίτια υπνηλίας⁷⁰.

2.ΟΞΕΙΔΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ

2.1 Βασικές Έννοιες

2.1.1 Οξειδαναγωγή

Ένας ευρύς ορισμός της έννοιας της οξειδαναγωγής είναι εκείνος που περιλαμβάνει τις αντιδράσεις κατά τις οποίες ένα ηλεκτρόνιο μεταφέρεται από ένα μόριο σε ένα άλλο. Το μόριο – δότης του ηλεκτρονίου αποτελεί το αναγωγικό μέσο ενώ το μόριο που δέχεται το ηλεκτρόνιο οξειδωτικό μέσο. Τα οξειδωτικά μέσα νοούνται ως συζευγμένα με οξειδωτικά μέσα στις αντιδράσεις οξειδαναγωγής⁷².

Μία συναφής έννοια με την οξειδαναγωγή είναι αυτή του αριθμού οξείδωσης. Ως αριθμό οξείδωσης ορίζουμε τον φορτίο ενός ατόμου, όπως αυτό προσδιορίζεται με βάση του παρακάτω συμβατικούς κανόνες⁷³:

1. Ο αριθμός οξείδωσης ενός ελεύθερου στοιχείου είναι ίσος με το μηδέν.
2. Ο αριθμός οξείδωσης ενός μονοατομικού ιόντος είναι ίσος με το καθαρό του φορτίο.
3. Το αλγεβρικό άθροισμα των αριθμών οξείδωσης των ατόμων :
 - i) ισούται με το μηδέν, για ένα ουδέτερο άτομο.
 - ii) ισούται με το συνολικό φορτίο, για ένα ιόν.

Με βάση αυτές τις αρχές, η οξειδαναγωγή μπορεί να οριστεί ως μία μεταβολή του αριθμού οξείδωσης, όπου η αύξηση συνίσταται σε οξείδωση και η μείωση σε αναγωγή.

Οι αντιδράσεις οξειδαναγωγής είναι κεντρικής σημασίας για την βιοχημεία, δεδομένου ότι χαρακτηρίζουν κάποιες από τις κυριότερες βιολογικές διεργασίες, όπως επί παραδείγματι την οξειδωτική φωσφορυλίωση⁷⁴.

2.1.2 Οξειδωτικά

Ως «οξειδωτικά» για έναν οργανισμό αναφερόμαστε σε δύο ευρείες κατηγορίες μορίων⁷⁵:

- Στις ελεύθερες ρίζες, δηλαδή εξαιρετικά αντιδραστικά μόρια με (ένα ή περισσότερα) ασύζευκτα ηλεκτρόνια.
- Στα μη ριζικά οξειδωτικά, των οποίων η αντιδραστικότητα είναι κυμαινόμενη.

Με βάση την προέλευσή τους σε έναν οργανισμό, μπορούν περαιτέρω να διακριθούν σε:

- Ενδογενή⁷⁶, δηλαδή παράγωγα βιολογικών διεργασιών του ίδιου του οργανισμού.
- Εξωγενή, εισερχόμενα σε έναν οργανισμό με την τροφή⁷⁷ ή την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία⁷⁸ και οι χημικοί ρύποι⁷⁹.

Συνολικά, ο βιολογικός ρόλος των οξειδωτικών στους οργανισμούς είναι εξαιρετικά σύνθετος. Η αρχική θεώρηση για τα οξειδωτικά εστίαζε κυρίως στην τοξικότητά τους για τα υπόλοιπα βιομόρια, αποδίδοντάς τους τον ρόλο του μεταβολικού καταλοίπου⁸⁰. Η σύγχρονη θεώρηση έχει μετατοπίσει το βάρος της βιολογικής τους σημασίας σε ένα ενδιάμεσο ρόλο: τα οξειδωτικά μόρια, και ειδικά τα αντιδρώντα είδη οξυγόνου (reactive oxygen species / ROS) φαίνεται πως αποτελούν κρίσιμους διαμεσολαβητές μίας πληθώρας βιολογικών διεργασιών⁸¹.

Σε αυτές τις διεργασίες περιλαμβάνονται από τις πλέον αδρές, όπως η βακτηριοκτόνος «οξειδωτική έκρηξη» των μακροφάγων⁸² – έως τις πλέον σύνθετες, μεταξύ των οποίων είναι η ενδοκυττάρια σηματοδότηση⁸³ αλλά και οι αποφάσεις κυτταρικής μοίρας⁸⁴. Συχνά, το ίδιο οξειδωτικό που μπορεί να επιτελεί μία βασική βιολογική λειτουργία για έναν οργανισμό, μπορεί να είναι ικανό να προκαλέσει συγκεκριμένες βλάβες σε άλλα βιολογικά του μόρια, όπως φαίνεται στον πίνακα 7^{82,85-87}.

Πίνακας 7. Παθολογικοί και φυσιολογικοί ρόλοι για ορισμένα ROS

Όνομασία	Τύπος	Φυσιολογικός Ρόλος	Παθολογικός Ρόλος
Υδροξύλιο	OH·	Βακτηριοκτόνο των Μακροφάγων	Το ισχυρότερο βιολογικό οξειδωτικό
Περοξυνιτρίτης	ONOO·-/ONOOH	Σύνθετος έλεγχος σε σηματοδοτικά μονοπάτια εξαρτώμενα από φωσφορυλίωση και νιτροσιλίωση	Διαμεσολάβ ηση κυτταρικού θανάτου σε νόσους του καρδιαγγειακού
Υπεροξείδιο	O ₂ ·-	Ενδοκυττάρια σηματοδότηση, Έλεγχος κυτταρικής αύξησης, αγγειοσύσπαση	Βλάβες ισχαιμίας – επαναιμάτωσης,
Μονοξείδιο του Αζώτου	NO	Αγγειοδιαστολή	επαναιμάτωσης, κυτταρική γήρανση, φλεγμονώδεις νόσοι
			Οξείδωση και απαμίνωση βάσεων DNA Μακροφάγων

Καθοριστικός παράγοντας για την βιολογική τους σημασία (τόσο την φυσιολογική όσο και την παθολογική) είναι η αντιδραστικότητά (reactivity) τους. Κατά αυτόν τον τρόπο, εξαιρετικά αντιδραστικά μόρια όπως το υδροξύλιο είναι μάλλον μη χρηστικά ως ενδοκυττάρια αγγελιαφόροι λόγω του βραχέως χρόνου ζωής τους, ενώ οι βλάβες που προκαλούν περιορίζονται σε στόχους εγγύς του σημείου παραγωγής τους. Άλλα, λιγότερο αντιδραστικά μόρια ενδεχομένως να

εμφανίζουν μεγαλύτερη ικανότητα για εξειδικευμένες βλάβες, αλλά και δυνητικά μεγαλύτερη βιολογική χρησιμότητα. Τα μείζονα ριζικά και μη ριζικά οξειδωτικά παρουσιάζονται κατά σειρά ταχύτητας αντίδρασης με την μεθειονίνη στον πίνακα 8⁸⁸.

Πίνακας 8. Σταθερές αντίδρασης για τα ορισμένα οξειδωτικά με το αμινοξύ μεθειονίνη

Όνομασία	Τύπος	Σταθερά Αντίδρασης (M [*] s ⁻¹)	Κατηγορία Οξειδωτικού
Υδροξύλιο	OH·	7 x 10 ⁹	Ριζικό
Καρβονικό Ανιόν	CO ₃ ^{-·}	3.2 x 10 ⁸	Ριζικό
Υποχλωριώδες Οξύ	HOCl	1.8 x 10 ⁷	Μη Ριζικό
Μονοατομικό Οξυγόνο	¹ O ₂	2 x 10 ⁷	Μη Ριζικό
Τριατομικό Οξυγόνο	O ₃	5 x 10 ⁶	Μη Ριζικό
Αζίδιο	N ₃	< 10 ⁶	Ριζικό
Περοξυνιτρίτης	ONOO·/ONOOH	3.6 x 10 ⁻²	Μη Ριζικό
Υπεροξειδίο	O ₂ ^{-·}	<0.3	Ριζικό
Υπεροξειδίο του Υδρογόνου	H ₂ O ₂	2 x 10 ⁻²	Μη Ριζικό
Μονοξειδίο του Αζώτου	NO	Πολύ Αργή	Ριζικό

Τα οξειδωτικά παρατίθενται κατά αύξουσα σειρά σταθεράς αντίδρασης.

2.1.3 Αντιοξειδωτικά

Με βάση τον επικαιροποιημένο ορισμό των Haliwell και Gutteridge, ως αντιοξειδωτικό προσδιορίζουμε οποιοδήποτε μόριο μπορεί, προστιθέμενο σε μία αντίδραση οξειδαναγωγής, να αποτρέψει, καθυστερήσει ή αναστρέψει την οξείδωση του αρχικού υποστρώματος⁸⁹.

Με βάση αυτόν τον ευρέως διαδεδομένο ορισμό, η έννοια των αντιοξειδωτικών στην βιολογία είναι επίσης αρκετά ευρύτερη από αυτή των οξειδωτικών. Όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, τα οξειδωτικά είναι διαμεσολαβητές μιας πληθώρας κυτταρικών λειτουργιών, ενώ παράλληλα δύνανται να προκαλέσουν βλάβες σε κρίσιμα βιομόρια. Υπό αυτή την έννοια, τα αντιοξειδωτικά συμπληρώνουν το φάσμα ενός ομοιοστατικού παρά γνήσια αμυντικού μηχανισμού, ο οποίος φαίνεται πως εξελικτικά έχει ως στόχο να συντηρήσει την οξειδαναγωγική ισορροπία του κυττάρου⁸³.

Η οξειδαναγωγική ομοιόσταση (*redox homeostasis*) στους οργανισμούς διαμεσολαβείται με βάση τρεις βασικούς άξονες, ακολουθώντας τον ορισμό των αντιοξειδωτικών: α) την αποτροπή σχηματισμού οξειδωτικών β) την πρόληψη των βλαβών που ενδέχεται να προκαλέσουν γ) την επιδιόρθωση των βλαβών που προκαλούν. Με βάση τα παραπάνω, είναι σκόπιμο τα αντιοξειδωτικά να περιγράφονται με βάση την συμμετοχή τους στον αντίστοιχο άξονα. Μία ενδεικτική παρουσίασή τους γίνεται στον πίνακα 9⁹⁰⁻¹¹⁰.

Πίνακας 8. Ενζυματικά και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά.

Κατηγορία	Στρατηγική	Μηχανισμός Δράσης
Αντιοξειδωτικών		
Πρόληψη		
	Metal Chelation ^a	Ceruloplasmin ; Transferrin ; Ferritin; Metalothioneins; Albumin
	↓UVR Penetration ^b	Carotenoids; Melanin
	“Substrate Diversion” ^c	Glutathione S-Transferrases; Ascorbic Acid
Εξουδετέρωση		
	Αδρανοποίηση ROS (Scavenging) ^d	Superoxide Dismutases; Catalases; Glutathione Peroxidases; Thioredoxins; Bilirubin
	Επαγωγή Έκφρασης Αντιοξειδωτικών	DJ-1; Nrf2; Melatonin; OxyR
Επιδιόρθωση		
	Removal	Redoxyendonucleases; Glycosylases; 20s Proteasome; Lon Protease

Replacement / Repair Gluthathione Reductase; Thioredoxin Reductase;
Ascorbate

^aΟ όρος “Chelation” (σχηματισμός χηλικών ενώσεων) αναφέρεται στον σχηματισμό δύο ή περισσότερων διπολικών δεσμών μεταξύ ενός πολυδραστικού συναρμοστή και ενός κεντρικού ατόμου ή ιόντος.

^bUltra Violet Radiation (UVR): Υπεριώδης Ακτινοβολία.

^cSubstrate Diversion: Συνίσταται από την εκτροπή ROS προς υποστρώματα ώστε το τελικό προϊόν να εμφανίζει χαμηλή περαιτέρω αντιδραστικότητα, ουσιαστικά αποτρέποντας μια ενδεχόμενη αλυσιδωτή παραγωγή τους.

^dΗ αδρανοποίηση των ROS επιτελείται συχνά σε συνέργεια με το substrate diversion, λχ το σύστημα glutathione/glutathione-S-transferases. Επίσης, είναι δυνατόν η αδρανοποίηση των ROS φαίνεται πως είναι συνδεδεμένη με την επαγωγή ή καταστολή αντιοξειδωτικών μονοπατιών (sensing), ώστε αυτή να γίνεται σε ανταπόκριση με τις αλλαγές στα επίπεδά τους.

Μία σημαντική παρατήρηση για την λειτουργία των αντιοξειδωτικών είναι πως αποτελούν μέρος μόνο των μηχανισμών που υπάρχουν για την προστασία από τα οξειδωτικά. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι πολυεπίπεδες στρατηγικές περιθωριοποίησης: η συσπείρωση της χρωματίνης σε μη διαιρούμενα κύτταρα προσφέρει μία πληθώρα εξωτερικών στόχων έναντι του κωδικοποιούντος γενετικού υλικού¹¹¹. Σε επίπεδο κυτταρικού διαμερίσματος, η ενζυματική παραγωγή ROS φαίνεται πως είναι σαφώς κατανεμημένη, έτσι ώστε ακόμη και τα εξαιρετικά αντιδραστικά εξ αυτών να χρησιμοποιούνται άμεσα σε κυτταρικές λειτουργίες, όπως λχ. η κυτταρική μετανάστευση¹¹². Τέλος, σε επίπεδο κυττάρου, τα stem cells

εικάζεται πως εξελικτικά διατηρούνται σε περιβάλλοντα πτωχά σε οξυγόνο, αποφεύγοντας έτσι την συσσώρευση βλαβών στο γενετικό τους υλικό, προτού διαφοροποιηθούν⁸⁸.

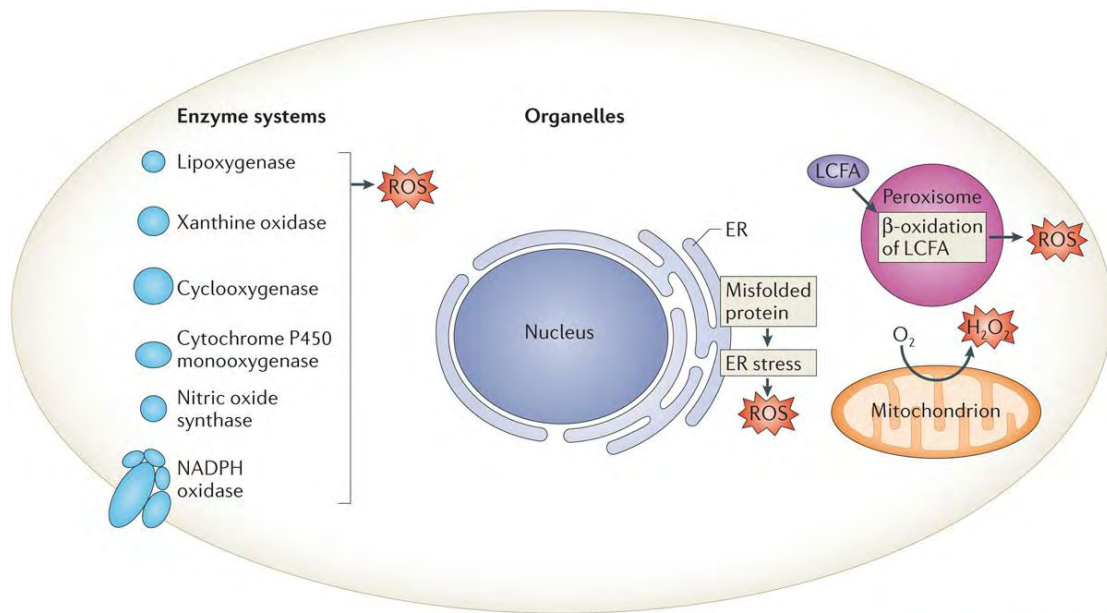
2.2 Οξειδαναγωγική Φυσιολογία

2.2.1 Το παράδειγμα των μιτοχονδρίων

Όπως είδαμε παραπάνω, η παραγωγή οξειδωτικών και ειδικότερα ROS προκύπτει ως μέρος της φυσιολογικής λειτουργίας ενός κυττάρου. Ειδικότερα, μπορεί να προκύψει¹¹³:

- από τα μιτοχόνδρια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης
- από το ενδοπλασματικό δίκτυο, ιδίως υπό συνθήκες stress
- από το υπεροξειδισμό, κατά τον μεταβολισμό λιπαρών οξέων μακριάς αλυσού
- από ποικίλα ένζυμα, ως προϊόν της καταλυτικής τους δράσης

Εικόνα 6.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Εικόνα 6.

Πηγές ενδοκυττάρων ROS. ER: Endoplasmic Reticulum, Ενδοπλασματικό δίκτυο. LCFA: Long Chain Fatty Acids, Λιπαρά Οξέα Μακριάς Αλύσου.

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή¹¹⁵.

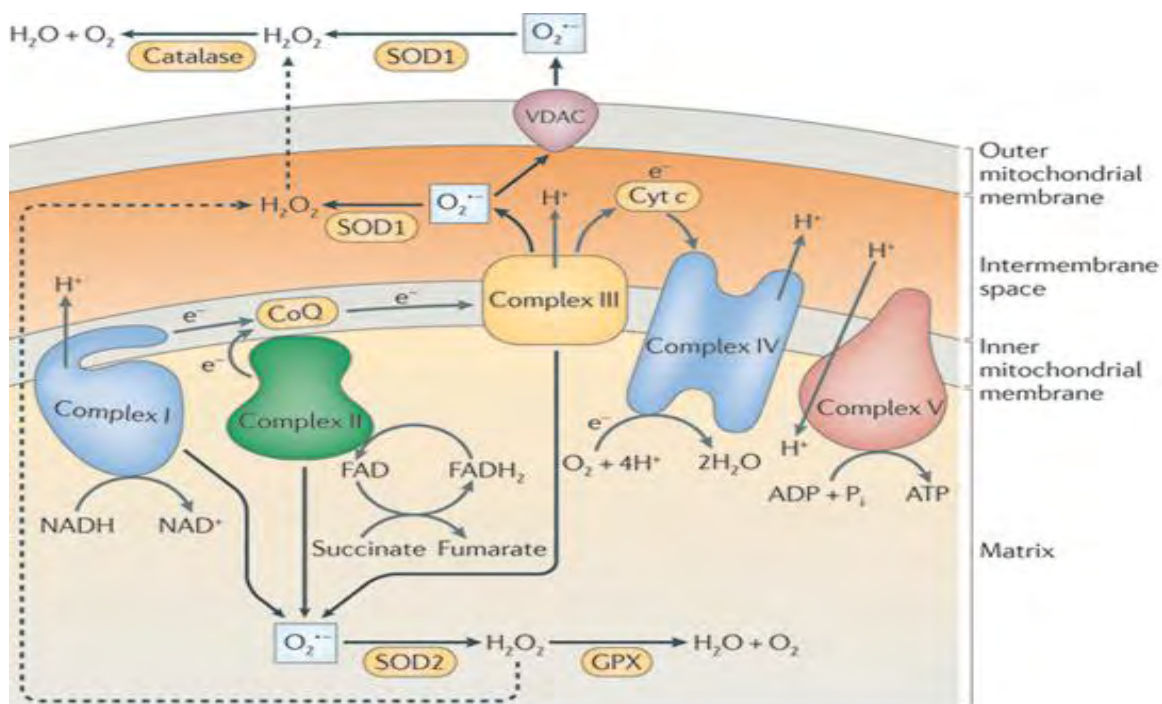
Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα φυσιολογικής αλληλεπίδρασης οξειδωτικών – αντιοξειδωτικών είναι αυτό των μιτοχονδρίων. Η βασική λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι η οξειδωτική φωσφορυλίωση μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, επιτελούμενη από ένα σύμπλοκο πέντε πρωτεϊνικών υπομονάδων που εδράζεται στην έσω μιτοχονδριακή μεμβράνη. Τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται από το σύμπλεγμα I προς το σύμπλεγμα V συζευγμένα με την απελευθέρωση ιόντων υδρογόνου προς από την μιτοχονδριακή μήτρα προς τον

διαμεμβρανικό χώρο. Η ηλεκτροχημική βαθμίδωση που συνεπάγεται αυτής της μεταφοράς χρησιμοποιείται από το σύμπλεγμα V για την σύνθεση ATP (adenine triphosphate) από ADP (adenine diphosphate) και ανόργανα φωσφορικά¹¹⁴.

Κατά την διάρκεια της φυσιολογικής κυτταρικής αναπνοής, περίπου 1-2% του ενδοκυττάριου οξυγόνου μετατρέπεται σε O_2^- , καθιστώντας τα μιτοχόνδρια μια κύρια πηγή ROS για το κύτταρο. Αιτία αυτής της μετατροπής είναι η διαρροή ηλεκτρονίων, κύριες εστίες της οποίας είναι τα συμπλέγματα I έως III¹¹⁵.

Ο έλεγχος των επιπέδων των παραγόμενων ROS επιτυγχάνεται μέσω αντιοξειδωτικών ενζύμων εξειδικευμένων ως προς το διαμέρισμα του μιτοχονδρίου στο οποίο δρουν. Κατά αυτό τον τρόπο, το O_2^- που απελευθερώνεται εντός της μιτοχονδριακής μήτρας (από τις υπομονάδες I και II) μετατρέπεται από την SOD2 σε H_2O_2 . Το O_2^- που απελευθερώνεται στον διαμεμβρανικό χώρο (από την υπομονάδα III) μετατρέπεται σε H_2O_2 από την SOD1 ή εναλλακτικά αποβάλλεται στο κυτταρόπλασμα μέσω τασεοελεγχόμενου ανιοντοεκλεκτικού διαύλου, όπου και πάλι αποτελεί υπόστρωμα για την κυτταροπλασματική SOD1. Αξίζει να σημειωθεί ότι το H_2O_2 αποτελεί ομοίως υπόστρωμα αντιοξειδωτικών, όπως η μιτοχονδριακή υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Glutathione Peroxidase, GPx) και η καταλάση (στο κυτταρόπλασμα)¹¹⁶ (εικόνα 7).

Εικόνα 7.



Nature Reviews | Immunology

Εικόνα 7.

Σχηματική αναπαράσταση των μιτοχονδριακών συμπλόκων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η διακεκομμένη γραμμή με αφετηρία του H₂O₂ υποδηλώνει την ελεύθερη μετακίνησή του μεταξύ των μιτοχονδριακών διαμερισμάτων. SOD: Superoxide Dismutase; ATP: Adenosine Triphosphate; ADP: Adenosine Diphosphate; NADH/NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide; FAD/FADH₂: Nicotinamide adenine dinucleotide; Cyt C: Cytochrome C; VDAC: Voltage-Dependent Anion-Selective Channel; CoQ: Coenzyme Q.

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή¹¹⁶.

2.3 Οξειδωτικό Stress

Όπως είδαμε παραπάνω, η παραγωγή οξειδωτικών εξισορροπείται από την δράση εξειδικευμένων αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Δεδομένου ότι κρίσιμες βιολογικές λειτουργίες όπως η οξειδωτική φωσφορυλίωση στηρίζονται εκ προοιμίου σε αντιδράσεις οξειδαναγωγής, θα λέγαμε ότι τόσο τα οξειδωτικά όσο και τα αντιοξειδωτικά επιτελούν την οξειδαναγωγική ομοιόσταση ενός κυττάρου.

Μία ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών, ευνοώντας τις πρώτες ορίζεται ως «οξειδωτικό stress»¹¹². Άμεση συνέπεια του οξειδωτικού stress είναι βλάβες σε βιολογικά μόρια και κατ' επέκταση κύτταρα, δυνητικά με συνέπειες για όλον τον οργανισμό¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Ως παθοφυσιολογικός μηχανισμός, το οξειδωτικό stress έχει συνδυαστεί με μία πληθώρα από οξείες και χρόνιες νόσους, αλλά και την φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Ο πίνακας 8 συνοψίζει νόσους στις οποίες οι αντίστοιχοι δείκτες οξειδωτικού stress εμφανίζονται σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (Πίνακας 9)¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Πίνακας 9. Δείκτες οξειδωτικού stress ανά νόσο

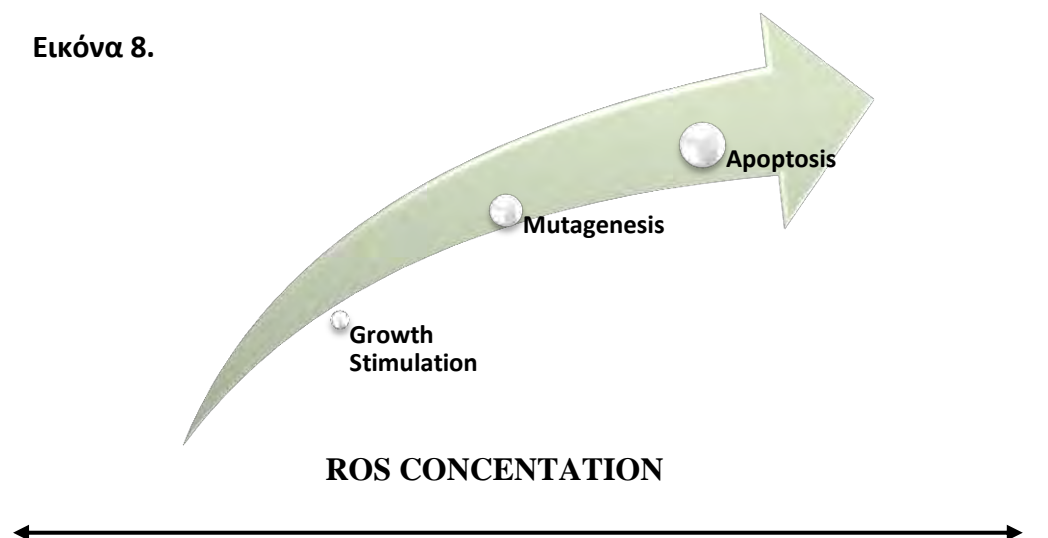
Νόσημα	Δείκτης Οξειδωτικού Stress
Κακοήθη Νεοπλασμάτα	MDA, GSH-GSSG Ratio, NO ₂ -Tyr, 8-OH-dG
Καρδιαγγειακά Νοσήματα	MDA, HNE, Acrolein, F ₂ -Isoprosane, GSH-GSSG Ratio, NO ₂ -Tyr
Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα	MDA, HNE, F ₂ -Isoprosane, GSH-GSSG Ratio, NO ₂ -Tyr, AGE HNE, Carbonylated Proteins, Iron Levels
ΣΑΑΥ	AOPP, FRAP, GSH, TBARS, PON-1

MDA: Malondialdehyde; TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances; GSH-GSSG Ratio: Reduced to Oxidized Glutathione Ratio; NO₂-Tyr: 3-nitrotyrosine; 8-OH-dG: 8-oh-deoxyguanosine; HNE: 4-Hydroxynonenal; PON-1: Paraoxygenase-1; FRAP: ferric reducing ability of plasma; AOPP: advanced oxidation protein products.

2.3.1 Οξειδωτικό Stress σε κακοήγη νεοπλάσματα

Το οξειδωτικό stress εμπλέκεται με μία πληθώρα μονοπατιών στην καρκινογένεση. Ένα βασικός κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός για αυτά τα μονοπάτια είναι η άθροιση βλαβών στο κυτταρικό DNA, οι οποίες αφενός δεν δύναται να επιδιορθωθούν πλήρως, αφετέρου οδηγούν σε τροποποιημένη γονιδιακή έκφραση¹²⁰. Εκτός αυτού, η βαθμίδωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ROS φαίνεται πως στα ανώτερα όρια της προωθεί την διαδικασία της ογκογένεσης, κάτι που μπορεί να αποδοθεί και στον σηματοδοτικό ρόλο που έχουν τόσο τα ROS, όσο και τα ενεργοποιημένα από αυτά αντιοξειδωτικά μόρια (Εικόνα 8)¹²⁰.

Εικόνα 8.



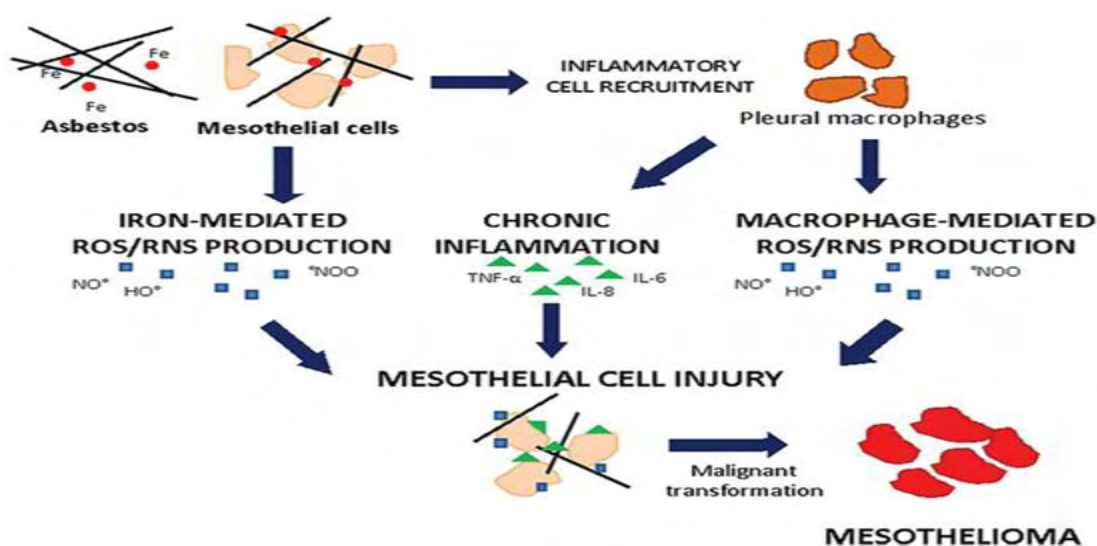
Εικόνα 8.

Σχηματική αναπαράσταση κυτταρικών γεγονότων που επάγονται σε συνάρτηση των μεταβολών της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ROS. Η εμφάνιση μεταλλάξεων αφορά μία ενδιάμεση συγκέντρωση ROS, κατά την οποία (φυσιολογικά) οι βλάβες αυτές είτε επιδιορθώνονται ή επάγουν αποπτωτικά μονοπάτια. Στην παθοφυσιολογία του καρκίνου, το τελευταίο αυτό βήμα αναστέλλεται, παρά την ανεπάρκεια των επιδιορθωτικών μηχανισμών (οι οποίοι βάση ορισμού, νοούνται εν προκειμένω ως «αντιοξειδωτικά»)

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή¹²⁰.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της ενσωμάτωσης μη αντιρροπούμενου οξειδωτικού stress στην πορεία από την γενετική βλάβη προς την καρκινογένεση αποτελεί το κακόηθες μεσοθηλίωμα. Οι ίνες αμιάντου, που αποτελούν τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνισή του κακοήθους μεσοθηλιώματος, έχει δειχτεί πως επάγουν τον σχηματισμό οξειδωτικών με τουλάχιστον δύο συγχρονικούς μηχανισμούς¹²¹.

Εικόνα 9.



Εικόνα 9.

Μηχανισμοί με τους οποίους οι ίνες αμιάντου επάγουν την εξαλλαγή των μεσοθηλιακών κυττάρων σε νεοπλασματικά. Ο σίδηρος που εμπεριέχεται ως πρόσμιξη ή συστατικό της δομής των ινών αμιάντου μπορεί να συμμετάσχει είτε σε αντιδράσεις Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + 2\text{OH}^\bullet$) ή Haber-Weiss ($\text{O}_2^\bullet + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^\bullet$), καθώς επίσης και στην απελευθέρωση RNS στο κυτταρικό διάλυμα. Ένα δεύτερος μηχανισμός αφορά την στρατολόγηση των υπεζωκοτικών μακροφάγων, τα οποία με την σειρά τους συμβάλλουν είτε μέσω απευθείας απελευθέρωσης ή της χρόνιας φλεγμονής σε περαιτέρω άθροιση ROS/RNS και βλάβη σε κρίσιμα βιομόρια, όπως το DNA, επάγοντας τελικά την καρκινογένεση.

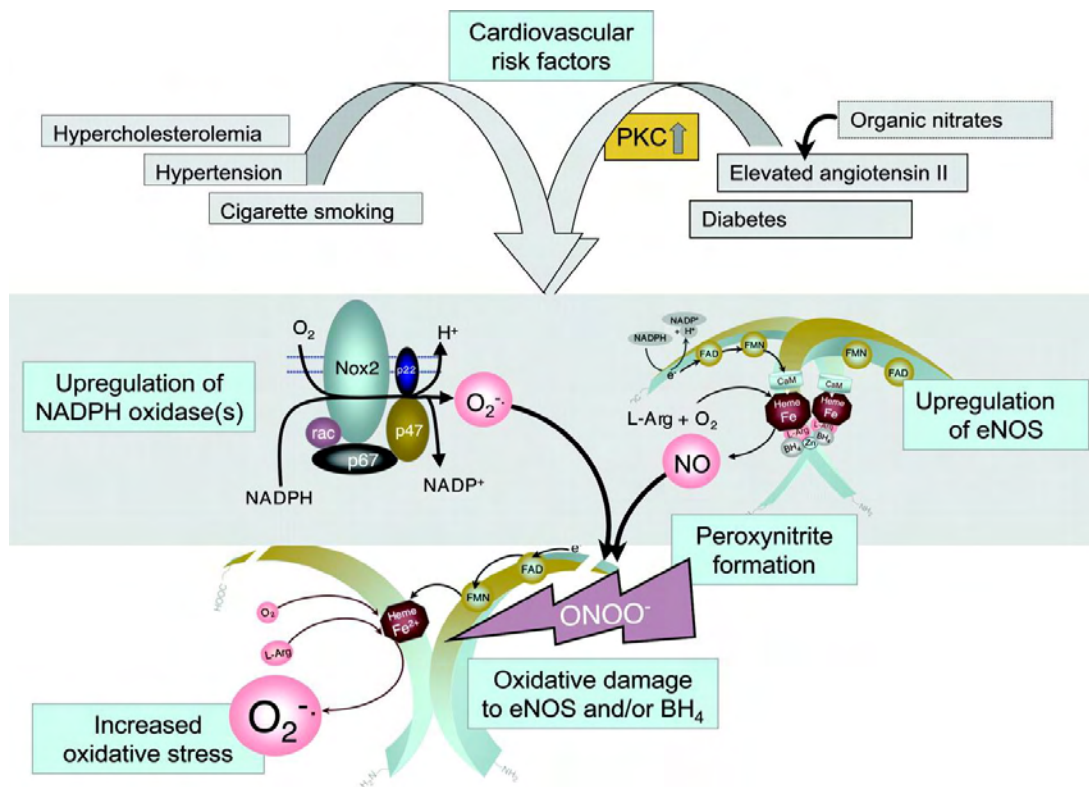
Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή¹²³.

2.3.2 Οξειδωτικό Stress σε καρδιαγγειακά νοσήματα

Το οξειδωτικό stress ασκεί μια πολυεπίπεδη επίδραση στην αιτιοπαθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η βάση αυτής της επίδρασης εντοπίζεται αρχικά στους μηχανισμούς οξειδαναγωγικής ομοιόστασης του ενδοθηλίου των αγγείων: υπάρχει τόσο φυσιολογική ενζυματική παραγωγή ROS, όσο και ένα εξειδικευμένο δίκτυο αντιοξειδωτικών που διατηρούν τα επίπεδά τους σε ισορροπία. Παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση (δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, υπέρταση κ.α.) φαίνεται πως επάγουν την απορρύθμιση αυτής της ισορροπίας και την εγκατάσταση οξειδωτικού stress στο ενδοθήλιο¹²².

Το άμεσο αποτέλεσμα αυτής της επαγωγής είναι αφενός οξειδωτικές τροποποιήσεις σε βιομόρια του ενδοθηλίου, αφετέρου η αποσύζευξη της ενδοθηλιακής συνθάσης του οξειδίου του αζώτου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) και χαμηλότερα επίπεδα NO. Οι αθροιζόμενες αυτές βλάβες οδηγούν σε τροπή του αγγειακού τόνου προς τον αγγειόσπασμο, την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών αλλά και μορίων συγκόλλησης, συνθέτοντας το φάσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Endothelial Dysfunction, ED). Η ED θεωρείται ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας καρδιαγγειακών νόσων, ενώ μεγαλύτερος βαθμός της ED έχει συσχετιστεί με χειρότερες κλινικές εκβάσεις¹²³.

Εικόνα 10.



Εικόνα 10.

Υποθετικοί μηχανισμοί ανάπτυξης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η ταυτόχρονη αυξορρύθμιση της οξειδάσης του NADPH και του eNOS έχει παρατηρηθεί σε αρκετές αγγειακές νόσους. Τα προϊόντα των δύο ενζύμων, NO και $O_2^{\cdot-}$, αντιδρούν προς σχηματισμό $ONOO^-$. Το $ONOO^-$ στη συνέχεια οξειδώνει τον συμπαράγοντα της eNOS, BH_4 . Η οξειδωτική αυτή βλάβη έχει ως συνέπεια την παράγωγή $O_2^{\cdot-}$ από την eNOS, μετατρέποντας το προστατευτικό για το ενδοθήλιο ένζυμο σε έναν τοξικό παράγοντα.

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή¹²³.

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως εκτός από τα αγγεία, τα ROS ασκούν εξίσου σημαντική απευθείας επίδραση στην καρδιακή λειτουργία με ποικίλους τρόπους. Η επίδραση αυτή περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την επαγωγή γονιδιακής έκφρασης, τον μυοκαρδιακό μεταβολισμό, την ρύθμιση της ροής ιόντων στον καρδιακό μυ, τον αγγειοκινητικό έλεγχο κ.α. Ως εκ τούτου, η εγκατάσταση του οξειδωτικού stress στο μυοκάρδιο συνεισφέρει ακόμη περισσότερο, αν και με μάλλον πιο σύνθετους μηχανισμούς, στην ευεπιφορία προς τις καρδιαγγειακές νόσους^{124,125}.

2.3.3 Οξειδωτικό Stress σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Το οξειδωτικό stress έχει μία σύνθετη παθοφυσιολογική σχέση με τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Η αιτιοπαθογένεια αυτής της σχέσης έγκειται εν πολλοίς στα ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου και των νευρώνων. Χαρακτηριστικά, ο εγκέφαλος¹²⁶:

1. καταναλώνει δυσανάλογα μεγάλα ποσά οξυγόνου (20%) σε σχέση με το σχετικό βάρος του ως προς ανθρώπινο σώμα (2%).
2. έχει μειωμένη σχετική αντιοξειδωτική ικανότητα σε σχέση με ιστούς όπως λ.χ. το ήπαρ.
3. Έχει ιστούς πλούσιους σε σίδηρο, ενώ με την γήρανση αυξάνεται και η συσσώρευση άλλων οξειδαναγωγικών μετάλλων όπως ο χαλκός και ο ψευδάργυρος.

Στα νευρωνικά κύτταρα, τόσο τα ROS όσο και τα RNS αποτελούν κρίσιμα σηματοδοτικά μόρια παρά την δυνητική τοξικότητά τους. Η θεωρία της επιλεκτικής νευρωνικής ευαλωτότητας (Selective Neuronal Vulnerability) στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ποικίλη απόκριση των νευρώνων σε σήματα stress, και την επακόλουθη ικανότητά τους για διατήρηση της ομοιόστασης τους και αποτροπή της απόπτωσης.

2.3.4 ΣΑΑΥ και Οξειδωτικό Stress

Το οξειδωτικό stress έχει μια πολυεπίπεδη σχέση με την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ. Όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από διαλείποντα επαναλαμβανόμενα επεισόδια διαλείπουσας πλήρους απόφραξης ανώτερου αεραγωγού (άπνοιες) κατά τη διάρκεια του ύπνου, με συνοδές πτώσης του κορεσμού οξυγόνου στη διάρκεια των επεισοδίων. Οι παραπάνω επακόλουθες περίοδοι διαλείπουσας υποξίας και επαναοξυγόνωσης θεωρείται ότι προσομοιάζουν σε παθοφυσιολογικό επίπεδο τις βλάβες ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, αν και οι πρώτες είναι πιο ήπιες σε έκταση από τις δεύτερες¹²⁷. Οι περίοδοι υποξίας και επαναοξυγόνωσης, γνωστές και ως διαλείπουσα υποξυγοναιμία, αποτελούν την παθοφυσιολογική βάση για την επαγωγή του οξειδωτικού stress στο ΣΑΑΥ.

2.3.5 Επαγωγή του οξειδωτικού Stress στο ΣΑΑΥ

Υπάρχει μία πληθώρα στοιχείων για την επαγωγή οξειδωτικού stress στο ΣΑΑΥ από ποικίλες πηγές:

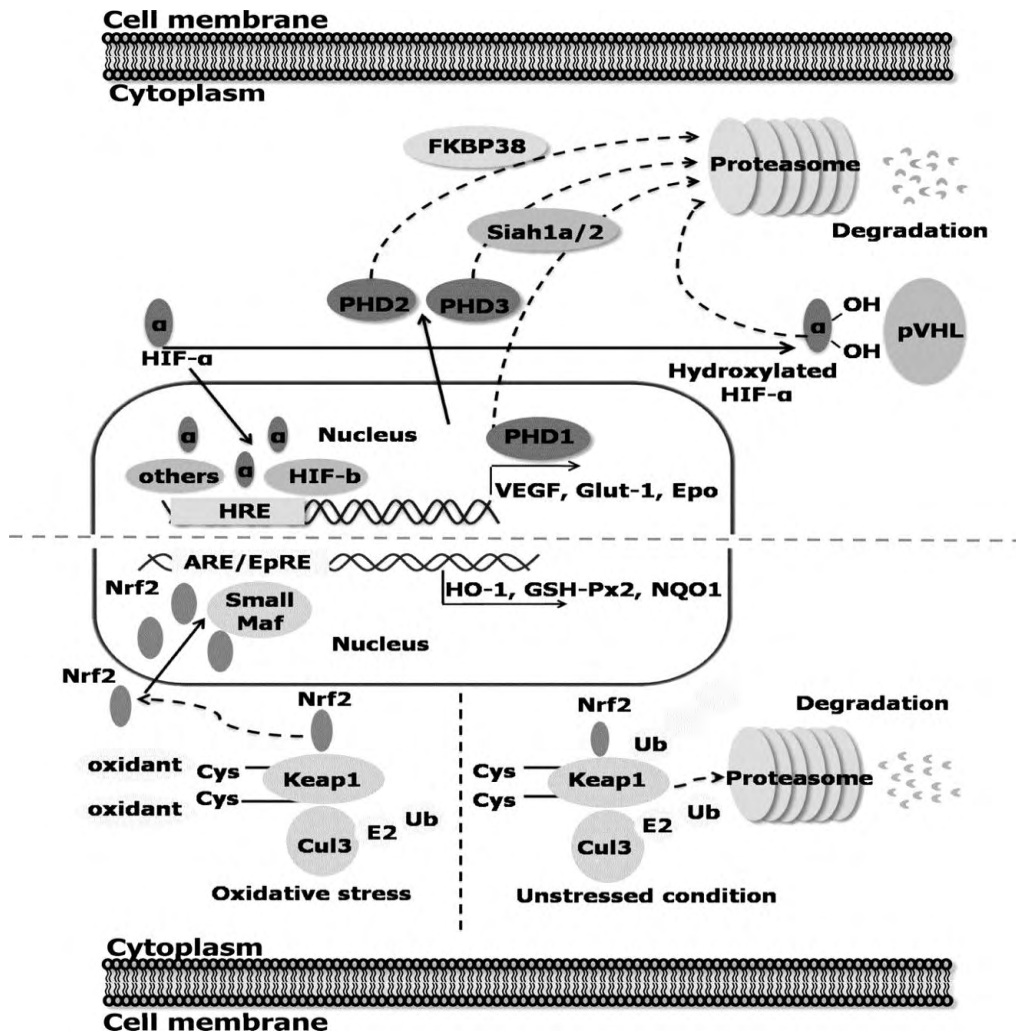
1. Μιτοχόνδρια: Υπό φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης, έχει παρατηρηθεί παροξυσμική υπερπαραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια (Superoxide Flash, SF) με τυχαία κατανομή ως προς το χώρο και το χρόνο. Ο υποθετικός μηχανισμός των SFs αφορά την αύξησης σύνδεσης της διαρροής ROS από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (Electron Transfer Chain, ETC) και το άνοιγμα του MPTP (Mitochondrial Permeability Transition Pore), το οποίο οδηγεί σε περιοδικές εκροές μεγάλων ποσοτήτων ROS προς το κυτταρόπλασμα. Σε μοντέλα υποξίας/επανοξυγόνωσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα SFs ειδικά στη φάση της επανοξυγόνωσης¹²⁸. Είναι επίσης σημαντικό να παρατηρηθεί ότι εκτός από την αυξημένη αλλά παροξυσμική παραγωγή ROS, στο μοντέλο της διαλείπουσας υποξυγοναιμίας, υπάρχει και σταθερά αυξημένη διαρροή ROS από την ETC υπό συνθήκες υποξίας, αποτελώντας ένα ακόμη εναλλακτικό μονοπάτι για την υπερπαραγωγή τους¹²⁹.
2. NOX και eNOS: Οι οξειδάσες του NADPH (NOX) και η οξειδάση της ξανθίνης (XO) είναι ένζυμα που αυξάνουν την καταλυτική τους δραστηριότητα σε συνθήκες υποξίας, όπως ¹³⁰. Σε συνθήκες οξειδωτικού stress το eNOS ευνοεί την παραγωγή ROS έναντι του NO, καθώς υπάρχουν πολύ λιγότεροι συμπαράγοντες διαθέσιμοι για την σύνθεση του δεύτερου¹³¹. Τέλος, όπως είδαμε παραπάνω, το παραγόμενο NO είναι δυνατόν να συνδυαστεί περαιτέρω με υπεροξείδιο, προς παραγωγή ONOO¹²³.

3. Λευκά Αιμοσφαίρια: Η υποξία/επανοξυγόνωση αποτελεί προφλεγμονώδες ερέθισμα για μια λευκά αιμοσφαίρια όπως τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, τα μονοκύτταρα, αλλά και τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. επάγοντας αυξημένη παραγωγή ROS. Η υπερπαραγωγή αυτή των ROS έχει να κάνει τόσο με την έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης, όσο και με την αλληλεπίδρασή των κυττάρων αυτών (ειδικότερα, των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρρηνων) με το ενδοθήλιο^{132,133}. Ειδικότερα για τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, η αναστολή της απόπτωσής τους όπως αναφέρεται να συμβαίνει σε ασθενείς με ΣΑΑΥ έναντι υγιών αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό επίτασης της υπερπαραγωγής ROS¹³⁴.

2.3.6 Υποξία και Οξειδωτικό Stress στο γονιδιακό επίπεδο: Το μονοπάτι HIF-PHD

Οι προλυυδροξυλάσες (prolylhydroxylases, PHDs) είναι μία κατηγορία ενζύμων τα οποία διαμεσολαβούν την ενζυματική υδροξυλίωση του HIF-α (hypoxia-inducible factor α). Ο υδροξυλιωμένος HIF-α αναγνωρίζεται ακολούθως από την pVHL (von Hippel-Lindau protein), μία E3 λιγάση της ουβικουιτίνης και αποδομείται στο πρωτεάσωμα. Καθώς ο HIF-α μεταγράφεται και μεταφράζεται συνεχώς, η αποδόμηση του αποτελεί ουσιαστικά μια μέθοδο ελέγχου των επιπέδων του. Υπό συνθήκες οξειδωτικού stress, ο έλεγχος αυτός άρεται καθώς οξειδωτικά μόρια όπως τα ROS και το NO μπορούν να αναστείλλουν την δραστικότητα των PHDs, επιτρέποντας την σταθεροποίηση του HIF-α και την περαιτέρω επαγωγή των δράσεών του (εικόνα 11)¹²⁹.

Εικόνα 11.



Εικόνα 11.

Το μονοπάτι HIF-PHD. Υπό συνθήκες οξειδωτικού stress, ROS και NO απενεργοποιούν τις PHDs, επιτρέποντας την σταθεροποίηση του HIF-α, και την περαιτέρω επαγωγή των δράσεών του.

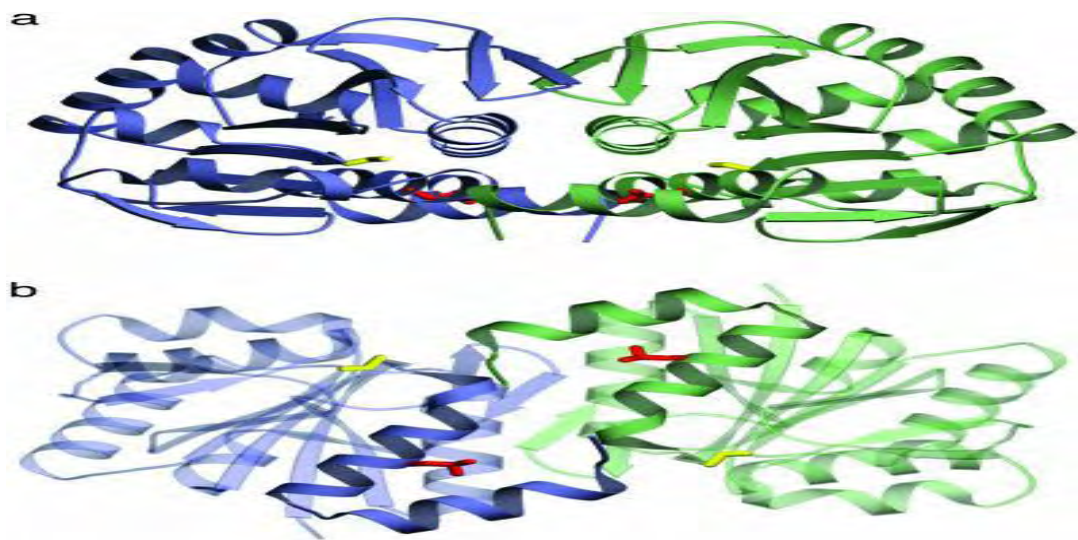
Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή¹²⁹.

**3. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ DJ-1 ΣΤΗΝ
ΟΞΕΙΔΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ
ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΝΟΣΟΥΣ.**

3.1 Κρυσταλλική δομή

Η κρυσταλλική δομή της πρωτεΐνης DJ-1 έχει προσδιοριστεί ως ένα ομοδιμερές συνολικής μοριακής μάζας 40 kDa¹³⁵. Κρίσιμο ρόλο για την δομική σταθερότητα αλλά και τις περαιτέρω δράσεις του αποτελεί ένα υψηλά συντηρημένο κατάλοιπο κυστεΐνης (C106), το οποίο είναι εξαιρετικά ευαίσθητο σε οξείδωση¹³⁶ (Εικόνα 11). Η DJ-1 φαίνεται πως είναι φυσιολογικά ολιγομερές in vivo, δεδομένου ότι τα μονομερή της είναι συνέπεια αλλά και χαρακτηριστικό παθολογικών αλλοιώσεων της¹³⁷.

Εικόνα 12.



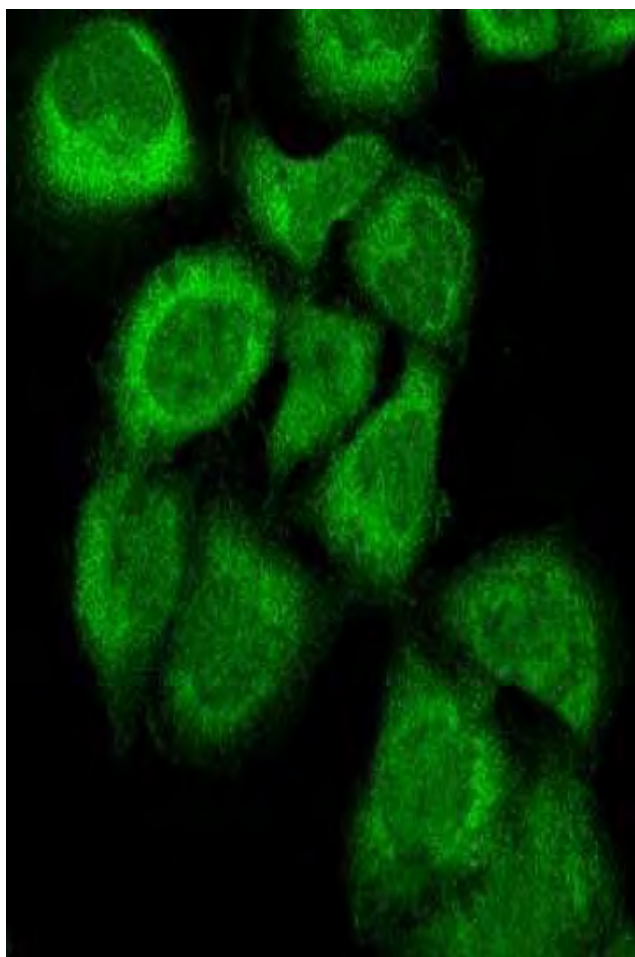
Εικόνα 12. Κρυσταλλογραφική δομή της DJ-1. Δύο όψεις (a και b), η a σε 90° περιστροφή σε σχέση με την b. Το μονομερές A είναι με μωβ, το μονομερές B με πράσινο. Η C106 έχει σημειωθεί με κίτρινο χρώμα, ενώ με κόκκινο η λευκίνη-166, που μεταλλάσσεται σε προλίνη στην οικογενή μορφή της νόσου του Parkinson, PARK7. Στην b, επισημαίνεται (έντονα χρώματα) η ασυνήθης συναξονική διάταξη μεταξύ των δύο τελικών α-ελικών, στο σημείο διάδρασης των μονομερών.

Πηγή: βλέπε βιβλιογραφική αναφορά¹³⁷.

3.2 Λειτουργικές τροποποιήσεις της πρωτεΐνης DJ-1

Η πρωτεΐνη DJ-1/PARK7 ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1997 από την ομάδα των Nagakubo και συνεργατών, χαρακτηριζόμενη αρχικά ως μία καθολικά εκφραζόμενη ογκοπρωτεΐνη με μεταμορφωτική δράση στην κυτταρική σειρά NIH3T3, μέσω του μονοπατιού του H-ras¹³⁸.

Εικόνα 13.



Εικόνα 13. Κυτταροπλασματική εντόπιση της πρωτεΐνης DJ-1/PARK7 σε κυτταρική σειρά A-431 μέσω ανοσοφθορισμού. Η εικόνα χρησιμοποιεί φίλτρο ώστε να προβάλλεται με πράσινο χρώμα το PARK7 Antibody.

Πηγή: βλέπε βιβλιογραφική αναφορά¹³⁹.

Έκτοτε, ένα σύνολο μελετών έχει καταδείξει ένα ευρύτερο σύνολο φυσιολογικών λειτουργιών στο κύτταρο.

3.2.1. Μη οξειδωμένη μορφή του καταλοίπου C106

Ένα καθοριστικό σημείο ελέγχου της δραστηριότητας της DJ-1 είναι, όπως προαναφέρθηκε, η οξείδωση της C106. Όταν η C106 δεν έχει υποστεί οξείδωση, η DJ-1 έχει δειχθεί πως παρουσιάζει ικανότητα πρόσδεσης σε πολλαπλές και συγκεκριμένες θέσεις mRNA, μειώνοντας τον ρυθμό μεταγραφής αντιοξειδωτικών γονιδίων. Η πρόσδεση αυτή είναι αντιστρεπτή, και καταργείται σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού φορτίου¹⁴⁰.

3.2.2. Σημασία και βιολογική επίδραση της οξείδωσης του C106

Η λειτουργία της DJ-1 φαίνεται πως καθορίζεται με ακρίβεια ανάλογα με τον βαθμό οξείδωσης του C106, είτε σε σουλφινικό κυστεϊνικό (Cys-SO₂H) ή σε σουλφονικό κυστεϊνικό (Cys-SO₃H) οξύ, χαρακτηρίζοντας την ενεργοποίηση και την απενεργοποίησή της, αντίστοιχα και αναφορικά με τις περαιτέρω δράσεις της¹⁴¹.

3.2.3. Άλλες λειτουργικές τροποποιήσεις της DJ-1

Μια ακόμη λειτουργική τροποποίηση της πρωτεΐνης DJ-1 προκύπτει από την μετα-μεταγραφική τροποποίησή της από την πρωτεΐνη small ubiquitin-like modifier-1 (SUMO1), στο αμινοξύ 130 (K130) ενός καταλοίπου λυσίνης της DJ-1. Η τροποποίηση αυτή (SUMOυλίωση) είναι απαραίτητη για την μετατόπιση της DJ-1

από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα¹⁴². Η SUMΟυλίωση είναι αντιστρεπτή, και χαρακτηρίζεται από την σύνδεση της SUMO1 σε συγκεκριμένα πρωτεϊνικά υποστρώματα¹⁴³. Η DJ-1 με την σειρά της φαίνεται να μπορεί να ασκεί ρυθμιστική δράση στην SUMΟυλίωση, όπως στην περίπτωση αναστολής της SUMΟυλίωσης της τυροσινικής υδροξυλάσης (TH)¹⁴⁴.

Μια άλλη τροποποίηση είναι η διατομή της DJ-1 από την κασπάση-6. Το αμινοτελικό διατμημένο θραύσμα της DJ-1 φαίνεται πως εντοπίζεται κυρίως στον πυρήνα του κυττάρου, και δρα ως ενισχυτής της απόπτωσης¹⁴⁵.

3.3. Φυσιολογικές Δράσεις της DJ-1

Αν και είναι δύσκολο να επιμεριστούν οι δράσεις της DJ-1 λόγω των πολύπλοκων και συχνά διαπλεγμένων δράσεών τους, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάση των λειτουργιών που εξυπηρετούν. Ο διαχωρισμός αυτός είναι περισσότερο χρηστικός παρά απόλυτος, καθώς πολλές από αυτές τις δράσεις παρουσιάζουν σημαντική ομολογία, όπως θα φανεί και παρακάτω.

3.3.1 Αισθητήριο Οξειδωτικού Stress

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε σταθερή κατάσταση η πρωτεΐνη DJ-1 διατηρεί μεταγραφική αναστολή αντιοξειδωτικών γονιδίων μέσω πρόσδεσής σε mRNA, μια διαδικασία αντιστρεπτή υπό συνθήκες οξειδωτικού φορτίου. Σε συνδυασμό με την συγκεκριμένη ενεργοποίηση-απενεργοποίηση με βάση τον

βαθμό οξειδωσής της, ένας πρώιμος χαρακτηρισμός της δράσης της DJ-1 είναι αυτής ενός αισθητηριακού μηχανισμού οξειδωτικού φορτίου για το κύτταρο.

3.3.2 Μιτοχονδριακή Ομοιόσταση

Η DJ-1 αν και φυσιολογικά ανευρίσκεται στα μιτοχόνδρια, δύναται επίσης να μετατοπιστεί σε αυτά από το κυτταρόπλασμα¹⁴⁶, κατόπιν οξειδωσης της C106¹⁴⁷. Η μετατόπιση αυτή θεωρείται πως γίνεται σε συνδυασμό με συνοδούς πρωτεΐνες όπως η HSP70 και η CHIP¹⁴⁸. Ένας άλλος γνωστός μηχανισμός μετατόπισης της DJ-1 στα μιτοχόνδρια περιλαμβάνει την κυτταροπροστατευτική απόκριση σε έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB). Σε συνδυασμό με την προσβολή από UVB και υπό συνθήκες οξειδωτικού φορτίου, η DJ-1 συνδέεται με την μιτοχονδριακή αντιαποπτωτική πρωτεΐνη BCL-XL, αποτρέποντας την σήμανσή της από την ουβικουιτίνη και τελικά την αποδόμησή της¹⁴⁹.

Εντός των μιτοχονδρίων, οι δράσεις της φαίνεται να είναι πολλαπλές. Μελέτες σε νευρικά κύτταρα υποδηλώνουν την εμπλοκή της DJ-1 στην διατήρηση της μιτοχονδριακής μορφολογίας¹⁵⁰, αλλά και της λειτουργίας του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I με το οποίο και συνδέεται, διατηρώντας την λειτουργία του υπό συνθήκες stress¹⁵¹. Παρά την αναφερόμενη σύνδεση με το μιτοχονδριακό σύμπλεγμα I, η απώλεια της DJ-1 φαίνεται να μην επηρεάζει την μιτοχονδριακή αναπνοή. Αντίθετα, φαίνεται πως διατηρεί έμμεσα το διαμεμβρανικό δυναμικό και την σύγκλιση των πόρων μεταβολής μιτοχονδριακής διαπερατότητας, ρυθμίζοντας το οξειδωτικό φορτίο του μιτοχονδρίου¹⁵².

Μία άλλη δράση της DJ-1 στα μιτοχόνδρια, ανταγωνιστική της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53, είναι η επαγωγή της πρόσδεσης μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και μιτοχονδρίων¹⁵³. Η πρόσδεση αυτή είναι κρίσιμης σημασίας για το κύτταρο, καθώς όχι μόνο καθορίζει την λειτουργία των μιτοχονδρίων, αλλά επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων, την πρωτεϊνοσύνθεση, και την αναδίπλωση των πρωτεϊνών¹⁵⁴.

3.3.3 Μεταγραφική Ρύθμιση και Πρωτεϊνικές Αλληλεπιδράσεις

Η DJ-1 τροποποιεί την έκφραση ποικίλων πρωτεϊνών, ασκώντας έλεγχο στο μεταγραφικό επίπεδο. Το σύνολο των σύνθετων λειτουργιών του εμπίπτουν υπό το πλαίσιο μίας απόκρισης επιβίωσης και διατήρησης της ομοιόστασης του κυττάρου υπό συνθήκες οξειδωτικού φορτίου.

Στην περίπτωση των υποδοχέων των ανδρογόνων (androgen receptors-AR) φαίνεται πως ασκεί ευοδοτική δράση, μέσω ανταγωνιστικής πρόσδεσής του στην ίδια θέση σύνδεσης με την ανασταλτική πρωτεΐνη PIASx-α, την οποία και εκτοπίζει¹⁵⁵. Η ευοδοτική αυτή δράση φαίνεται πως δρα ανταγωνιστικά και με άλλους αρνητικούς ρυθμιστές, όπως η DJ-1-binding protein (DJBP)¹⁵⁶.

Στα ντοπαμινεργικά κύτταρα, η πρόσδεση της DJ-1 την TH και την αποκαρβοξυλάση της 4-διυδροξυ-L-φαινυλαλανίνης (DDC) έχει ως αποτέλεσμα την προαγωγή της βιοσύνθεσης της ντοπαμίνης. Η οξείδωση της C106 διαδραματίζει και εδώ κεντρικό ρόλο, ωστόσο αναφέρεται πως οι Cys-SH, Cys-SOH μορφές επιτελούν την πρόσδεση με την TH και DDC, ενώ οι Cys-SO₂H, Cys-SO₃H δεν έχουν τέτοια ενεργότητα¹⁵⁷.

Η αλληλεπίδραση της DJ-1 με το p53 είναι αρκετά σύνθετη. Παραπάνω αναφέρθηκε η ανταγωνιστική τους δράση σχετικά με την πρόσδεση μιτοχονδρίου-ενδοπλασματικού δικτύου. Σε μεταγραφικό επίπεδο, η DJ-1 μπορεί επίσης να αναστείλει την μεταγραφική δραστηριότητα του p53, μειώνοντας τα επίπεδα της πρωτεΐνης Bax και τελικά αποτρέποντας την ενεργοποίηση των κασπασών¹⁵⁸. Η αναστολή του μονοπατιού p53-Bax-Caspase δρα κυτταροπροστατευτικά, αναστέλλοντας την ευόδωση της απόπτωσης λόγω αυξημένου οξειδωτικού φορτίου.

Η απευθείας σύνδεση p53 και DJ-1 στην περιοχή πρόσδεσης του πρώτου με το DNA, μετά από την εκλεκτική οξείδωση της C106 (Cys-SO₂H), είναι μία ακόμη αναφερόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο αυτών πρωτεϊνών. Το σύμπλεγμα που δημιουργείται αποτρέπει την αναγνώριση και επακόλουθη σύνδεση του p53 με προαγωγές περιοχές γονιδίων όπως το DUSP1, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού των Extracellular signal-Regulated Kinases (ERK) και την αποτροπή της απόπτωσης¹⁵⁹.

Η σύνδεση DJ-1 και p53 φαίνεται πως μπορεί να έχει και ευοδοτικό χαρακτήρα για το p53 ωστόσο. Η απευθείας σύνδεση των δύο δύναται να επαναφέρει την μεταγραφική δραστηριότητα του p53 με το να αποτρέψει την SUMOύλιωσή του, μέσω της αλληλεπίδρασης DJ-1 και της Topors/p53BP3, μίας εξειδικευμένης για το p53 SUMO-1 λιγάσης¹⁶⁰.

Η πρωτεΐνη Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2) είναι ένα ακόμη στόχος της DJ-1. Αποτρέποντας την σύνδεση της Nrf2 με την ανασταλτική πρωτεΐνη Keap1, επιτρέπει την είσοδό της στον πυρήνα και την έναρξη ενός καταρράκτη αντιδράσεων στα πλαίσια της αντιοξειδωτικής απόκρισης¹⁶¹.

Στο ίδιο μοτίβο, υπό συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού φορτίου, η αλληλεπίδραση της DJ-1 με τις κινάσες Erk1/2 οδηγεί στην πυρηνική μετατόπισή τους. Αυτό έχει ως συνέπεια την ενεργοποίηση της ETS domain-containing protein (Elk1), και τελικά την προαγωγή της έκφρασης της Superoxide Dismutase-1 (SOD1), ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου¹⁶².

Η οξειδωτική τροποποίηση της DJ-1 συμβάλλει σημαντικά και στον έλεγχο που ασκεί στην έκφραση ενός ενζύμου συγγενικού με την SOD1, της MnSOD (SOD2), το οποίο δρα σαν άμυνα για το μιτοχονδριακό οξειδωτικό stress. Συγκεκριμένα, η DJ-1 παρεμποδίζει τη SUMOύλωση της pyrimidine tract-binding protein-associated splicing factor (PSF), μία απαραίτητη τροποποίηση για την ανασταλτική δράση της PSF στην μεταγραφή αντιοξειδωτικών γονιδίων του μιτοχονδρίου, όπως αυτό της MnSOD¹⁶³.

Ένα ακόμη αντιοξειδωτικό ένζυμο του οποίου η έκφραση ρυθμίζεται από την DJ-1 είναι και η γλουταθειόνη. Συγκεκριμένα, υπό συνθήκες οξειδωτικού φορτίου, η DJ-1 αυξάνει τα επίπεδα mRNA και την δραστικότητα της Κυστεϊνικής Λιγάσης του Γλουταμικού (GCL), του ενζύμου που καταλύει το πρώτο βήμα για τη βιοσύνθεση της γλουταθειόνης¹⁶⁴.

3.3.4. Κυτταρική Επιβίωση

Πέρα από την δράση της ως αισθητήρας και ρυθμιστής του οξειδωτικού φορτίου υπό την έννοια της μεταβολικής επιβάρυνσης, η DJ-1 έχει και μία σειρά από απευθείας κυτταροπροστατευτικές δράσεις. Χαρακτηριστικό τους είναι η απευθείας αναστολή μονοπατιών που σχετίζονται με τον κυτταρικό θάνατο.

Μία τέτοια περίπτωση είναι η αλληλεπίδρασή του με το μονοπάτι της apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1). Χαρακτηριστικά, η DJ-1 συνδέεται με την πρωτεΐνη Daxx, μεταφέροντάς την στον πυρήνα. Αυτή η διαμερισματοποίηση παρεμποδίζει την σύνδεση της Daxx με την ASK1, ένα κρίσιμο βήμα για την προαγωγή του κυτταρικού θανάτου μέσω αυτού του μονοπατιού¹⁶⁵. Επιπρόσθετα, υπό την παρουσία οξειδωτικού φορτίου, η DJ-1 παρεμποδίζει την αποσύνδεση της θειορεδοξίνης (Trx) από το ανενεργό σύμπλεγμα Trx-ASK1, διασφαλίζοντας με έναν ακόμη τρόπο την αδρανοποίησή του¹⁶⁶.

Η αντιαποπτωτική δράση της DJ-1 δύναται να ασκηθεί και επιγενετικά, μέσω συμπλεγμάτων αποακετυλίωσης όπως το Mi-2/NuRD. Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση DJ-1 και NuRD υπό συνθήκες stress φαίνεται πως αναστέλλει την ενεργοποίηση αποπτωτικών μονοπατιών, όπως αυτό του p53¹⁶⁷.

3.3.4. Άλλες αναφερόμενες δράσεις

Εκτός από τις προαναφερόμενες δράσεις της DJ-1, οι οποίες αφορούν σε γενικά πλαίσια την οξειδωτική ομοιόσταση του κυττάρου, υπάρχει και μία σειρά δράσεών της που ενδεχομένως να ταξινομείται αρκετά πιο δύσκολα.

Μία τέτοια δράση είναι η αναφερόμενη εμπλοκή της DJ-1 στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η DJ-1 είναι θετικός ρυθμιστής της έκφρασης του γονιδίου του υποδοχέα της Low Density Lipoprotein (LDLR). Πιο ειδικά, η DJ-1 διαμεσολαβεί την σύνδεση του Sterol Regulatory Element binding protein-2 (SREBP-2) στο Sterol Regulatory Element (SRE) στην περιοχή του προαγωγού του γονιδίου της LDLR. Αυτό είναι ένα απαραίτητο βήμα για την

έκφραση του γονιδίου, και φαίνεται πως επίσης εξαρτάται από το οξειδωτικό status της C106 στην DJ-1¹⁶⁸.

Πειράματα σε ποντίκια αναφέρουν επίσης και την ενδεχόμενη συμμετοχή της DJ-1 στη διαδικασία της γονιμοποίησης¹⁶⁹. Μελέτες σε ανθρώπινο αναπαραγωγικό ιστό έδειξαν πως η DJ-1 ενδέχεται να συμμετέχει στην γονιμοποίηση τόσο στη σύνδεση σπερματοζωαρίου-ωαρίου όσο και στην κίνηση των σπερματοζωαρίων. Ο ακριβής μηχανισμός μένει να διευκρινιστεί¹⁷⁰.

Μία ακόμη αναφερόμενη δράση της DJ-1 είναι η προστασία του κυττάρου από μη- ή κακώς αναδιπλωμένες πρωτεΐνες. Αυτό επιτυγχάνεται με τον σχηματισμό ενός συμπλέγματος με δραστικότητα E3 λιγάσης, από κοινού με την pten-induced putative kinase 1 (PINK-1) και την Parkin. Το σύμπλεγμα αυτό διαμεσολαβεί την αποδόμηση μη- ή κακώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών-υποστρωμάτων της Parkin μέσω της οδού ουβικουιτίνης – πρωτεασώματος¹⁷¹. Ειδικά για την περίπτωση της A53T α-Synuclein (A53T SNCA), μίας μορφής της πρωτεΐνης SNCA που σχετίζεται με μία οικογενή μορφή της νόσου του Parkinson (PD), η DJ-1 εμποδίζει την συσσώρευσή της σε κυτταροτοξικά ολιγομερή και προάγοντας την βιοσύνθεση της HSP70^{164, 172}.

Στα αστροκύτταρα, οι δράσεις της DJ-1 φαίνεται πως είναι πιο σύνθετες. Μετά από παλμιτοϋλίωση των C46, C53, C106 και του C-τελικού άκρου της, η DJ-1 δύναται να επιμεριστεί στα lipid rafts (λιπιδικές μικροδομές, LR) και να ασκήσει έλεγχο στην εξαρτώμενη από τα LR ενδοκυττάρωση. Αντιγόνα όπως ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) φάνηκε πως αυξάνουν τον επιμερισμό της DJ-1 στα LR¹⁷³. Σε ό,τι αφορά την συμμετοχή του στην ανοσολογική απόκριση των αστροκυττάρων

και της μικρογλοίας, αυτή φαίνεται πως επιτελείται μέσω του μονοπατιού του Signal Transducers and Activators of Transcription-1 (STAT-1). Πιο ειδικά, η DJ-1 επικουρεί την αλληλεπίδραση μεταξύ του STAT-1 και της φωσφατάσης του, SHP-1 (Src-homology 2-domain containing protein tyrosine phosphatase-1), εμποδίζοντας την εκτεταμένη ενεργοποίηση του πρώτου και την παρατεινόμενη φλεγμονή¹⁷⁴.

Η DJ-1 δύναται να ασκήσει τροποποιητική επίδραση στην φλεγμονώδη απόκριση και στο επίπεδο της κολλαγονογένεσης. Η συγκεκριμένη δράση της αποτελεί μέρος ενός καταρράκτη αντιδράσεων με αφετηρία τον TNFα. Ακολουθεί η ενεργοποίηση του μονοπατιού ASK1-MKK4-JNK1 με επακόλουθο την οξείδωση της DJ-1. Η οξειδωμένη DJ-1 είναι απαραίτητη για την αλληλεπίδραση μεταξύ NonO (Non-POU domain-containing octamer-binding protein, ενός μεταγραφικού παράγοντα) με το TaRE (TNFα Response Element). Το τελικό βήμα είναι η ενεργοποίηση συμπλεγμάτων αποακετυλίωσης και μεθυλίωσης που ως απώτατη συνέπεια έχουν την αποσιώπηση της κολλαγονογένεσης που επάγεται από τη φλεγμονή¹⁷⁵.

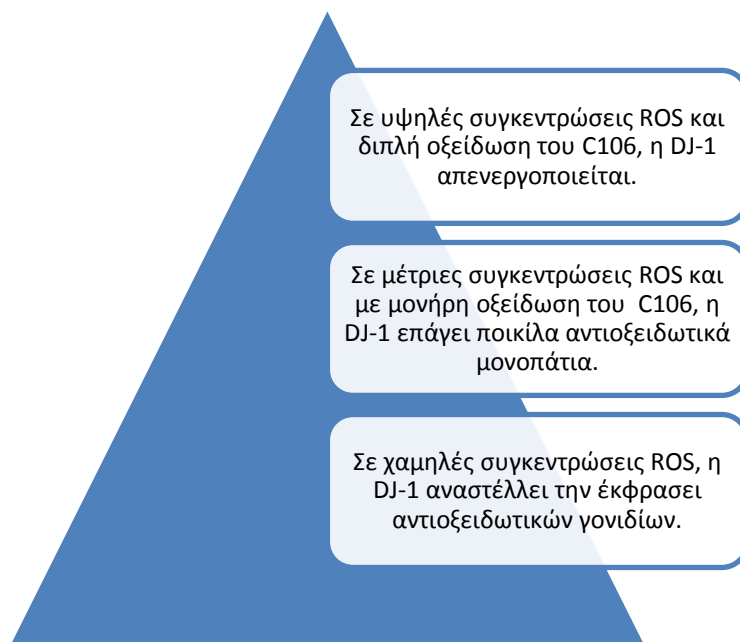
4.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 Υπόθεση εργασίας

Όπως είδαμε παραπάνω, μια πληθώρα μελετών έχει καταδείξει το οξειδωτικό stress ως έναν βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στο ΣΑΑΥ, τόσο ως συνέπεια του πρωταρχικού αποφρακτικού γεγονότος, όσο και ως επαγωγός συννοσηροτήτων. Η πρωτεΐνη DJ-1 αποτελεί ένα μόριο με πολλαπλές λειτουργίες, η έκφραση της οποίας επάγεται υπό συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού φορτίου. Η αντιοξειδωτική δράση της DJ-1 μπορεί να διεκπεραιωθεί τόσο με την απευθείας συλλογή ROS, όσο και με την ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που μετέχουν σε αντιοξειδωτικά μονοπάτια^{154,153}. Σύμφωνα με τα την παρούσα γνώση για την DJ-1, η πρωτεΐνη αυτή φαίνεται να εμφανίζει δύο συγκεκριμένα και συνδεδεμένα φυσιολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία την καθιστούν εξαιρετικά διακριτή ως αντιοξειδωτικό αλλά και βιολογικό δείκτη.

Αφενός, η οξείδωση ενός συντηρημένου καταλοίπου κυστεΐνης (σημασμένου ως C106) καθορίζει την λειτουργικότητά, διαμερισματοποίηση ή και ολωσδιόλου απενεργοποίηση του μορίου. Αναλόγως της συγκέντρωσης των ROS, ο βαθμός της οξείδωσης του C106 του επιτρέπει να δρα ως ένας «διακόπτης» μονής διεύθυνσης: σε χαμηλές συγκεντρώσεις ROS, το κατάλοιπο C106 της DJ-1 δεν έχει δεχτεί οξείδωση, και δρα περιορίζοντας την μεταγραφή αντιοξειδωτικών γονιδίων. Σε μέτριες συγκεντρώσεις ROS και μονήρη οξείδωση του C106, η DJ-1 δρα επάγοντας ποικίλα αντιοξειδωτικά μονοπάτια (όπως είδαμε παραπάνω), ενώ τελικά σε υψηλές συγκεντρώσεις ROS και διπλή οξείδωση του C106, η DJ-1 απενεργοποιείται¹⁴¹.

Σχήμα 2. Λειτουργικότητα της DJ-1 με βάση την συγκέντρωση ROS.



Το δεύτερο από τα πλεονεκτήματα της DJ-1 συνιστά η δράση του ως ένας μεταγραφικός ενεργοποιητής για ένα μεγάλο εύρος αντιοξειδωτικών, όπως είδαμε παραπάνω. Συνυπολογίζοντας την επακριβή τροποποίηση της λειτουργίας του με βάση τον βαθμό οξείδωσης της C106., θα χαρακτηρίζαμε την DJ-1 ως μέρος ενός μηχανισμού που συνδέει με εξαιρετικά λεπτομερή τρόπο την αντιοξειδωτική απόκριση σε σχέση με τη διακύμανση στα επίπεδα οξειδωτικού stress. Παρά ταύτα, μέχρι σήμερα τα επίπεδα της πρωτεΐνης DJ-1 δεν έχουν προσδιοριστεί σε οποιοδήποτε βιολογικό δείγμα από ασθενείς με ΣΑΑΥ.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, οι στόχοι της παρούσας μελέτης είναι:

1. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της πρωτεΐνης DJ-1 στον ορό

2. Η συσχέτισή τους με κλινικά, δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΑΑΥ.

4.2 Πληθυσμος και μεθοδοι

4.2.1 Πληθυσμός της μελέτης

Ως κατάλληλοι να συμμετάσχουν στη μελέτη κρίθηκαν άτομα τα οποία με συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο, τα οποία κατόπιν πλήρους πολυκαταγραφικής μελέτης στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών στον Ύπνο διαπιστώνονταν να εμφανίζουν AHI ≥ 5 επεισόδια την ώρα. Προ της συμμετοχής στη μελέτη, οι ασθενείς ενημερώνονταν πλήρως για τις διαδικασίες της, την χρήση των δεδομένων, όπως και τον σκοπό αλλά και τη διάρθρωση της μελέτης. Τελική προϋπόθεση για την συμμετοχή τους αποτέλεσε η κατόπιν ενημέρωσης συγκατάθεσή τους. Αντίστοιχα, τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη τέθηκαν προκειμένου να αποφευχθεί η συνύπαρξη άλλων πηγών συστηματικού οξειδωτικού stress πέραν του ΣΑΑΥ, για τον πληθυσμό της μελέτης. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκε η παρουσία οποιασδήποτε συνθήκης από τις παρακάτω:

1. Η τεκμηρίωση συστηματικής/χρόνιας νόσου από το ατομικό ιστορικό των συμμετεχόντων.
2. Η πρόσφατη λήψη συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής (έως και έναν μήνα από την αιμοληψία για συλλογή δείγματος ορού).
3. Συμπτώματα και σημεία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής.

4.2.2 Πολυκαταγραφική Μελέτη Ύπνου

Οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη υπεβλήθησαν σε πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, η οποία διενεργήθηκε στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείο Λάρισας. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου προσωπικού, με τη χρήση του συστήματος Alice 4 (Healthdyne; Marietta, GA).

Μια πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου περιλαμβάνει τυπικά τις εξής μετρήσεις:

1. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ).
2. Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) πρόσθιου κνημιαίου – υπογενειδίου.
3. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ).
4. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).
5. Καταγραφή θωρακικών και κοιλιακών κινήσεων .
6. Καταγραφή αναπνευστικών ροών δια του στόματος / ρινικών περασμάτων.
7. Κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος (SaO₂) με παλμική οξυμετρία.
8. Καταγραφή θέσης σώματος κατά τον ύπνου.

Με βάση τα δεδομένα από τις παραπάνω μετρήσεις και βάση συγκεκριμένων κριτηρίων, ορίζονται τα ακόλουθα γεγονότα, κατά τη διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου:

- Ως αφύπνιση ορίστηκε μία αύξηση της συχνότητας στο ΗΕΓ μεγαλύτερη των 3 δευτερολέπτων και μικρότερη των 15.
- Ως αποκορεσμός ορίστηκε η μείωση του SaO₂ κατά τουλάχιστον 4%

- Ως άπνοια ορίστηκε η πλήρης διακοπή αναπνευστικής ροής για πάνω από 10 δευτερόλεπτα. Ως αποφρακτική άπνοια ορίστηκε η άπνοια που συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, με βάση τις θωρακικές / κοιλιακές κινήσεις
- Ως υπόπνοια ορίστηκε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα τρία ενδεχόμενα:
 1. >50% μείωση της αναπνευστικής ροής
 2. <50% μείωση της αναπνευστικής ροής και αποκορεσμό >3%
 3. Μέτρια μείωση της αναπνευστικής ροής με συνοδό τεκμηριωμένη αφύπνιση στο ΗΕΓ.

4.2.3 Προσδιορισμός των επιπέδων της πρωτεΐνης DJ-1 στον ορό

Στις μετρήσεις της μελέτης, την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου διαδεχόταν πρωινή αιμοληψία (9:00πμ). Μέρος του δείγματος χρησιμοποιείτο για τον άμεσο προσδιορισμό του λιπιδικού προφίλ των ασθενών (HDL, LDL, VLDL, Χοληστερόλη, Τριγλυκερίδια). Το εναπομείναν μέρος τιθόταν σε φυγόκεντρο περί τις 3000rpm, και το υπερκείμενο αποθηκευόταν στους -80o C μέχρι να συγκεντρωθεί το σύνολο των απαιτούμενων δειγμάτων.

Η μέτρηση των επιπέδων της πρωτεΐνης DJ-1 στον ορό πραγματοποιήθηκε με εμπορικά διαθέσιμα kits ανοσοπροσοροφητικής ανάλυσης στέρεας φάσης με απορρόφηση ενζύμου (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) κατά τις προδιαγραφές του πρωτοκόλλου της κατασκευάστριας εταιρείας (MBL International, Woburn, MA, USA).

Το kit που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη αξιοποιεί τις αρχές της sandwich ELISA. Χαρακτηριστικά, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (2H2) ειδικό για την DJ-1 έχει χρησιμοποιηθεί ως προ-επίστρωση μιας μικροπλάκας ELISA. Στη συνέχεια,

οι κυψελίδες (wells) επωάζονται με standards (δείγματα αναφοράς – γνωστής συγκέντρωσης) και άγνωστα δείγματα. Η DJ-1 στη συνέχεια δεσμεύεται στο καθηλωμένο αντίσωμα της πλάκας. Μετά την έκπλυση των μη δεσμευμένων ουσιών, ακολουθεί η επόμενη επώαση των wells, αυτή τη φορά με ένα ειδικό για την DJ-1 αντίσωμα, δεσμευμένο με το ένζυμο HRP (horse-raddish peroxidase). Η περίσσεια συμπλόκων αντισώματος – ενζύμου απομακρύνεται αντίστοιχα με την επόμενη έκπλυση. Το εναπομένον σύμπλοκο αφήνεται να αντιδράσει με το χρωμογόνο υπόστρωμα H₂O₂ -tetramethylbenzidine. Η χρωμογόνος αντίδραση αυτή διακόπτεται με την προσθήκη όξινου διαλύματος και η απορρόφηση (absorbance) του παραγόμενου κίτρινου προϊόντος μετριέται στα 450nm. Η απορρόφηση αυτή είναι ανάλογη της ποσότητας της DJ-1 στο διάλυμα, ενώ η καμπύλη αναφοράς δομείται εν συνεχεία με βάση τις τιμές της οπτικής πυκνότητας (optical density, OD) σε σχέση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της DJ-1 στα δείγματα αναφοράς. Τέλος, η συγκέντρωση της DJ-1 στα άγνωστα δείγματα προσδιορίζεται συγκρίνοντας την οπτική πυκνότητα του άγνωστου δείγματος, με την προκύπτουσα από την καμπύλη αναφοράς αντίστοιχη συγκέντρωση.

4.2.4 Στατιστική ανάλυση

Η υπόθεση της κανονικής κατανομής των δεδομένων υπό μελέτη ελέγχθηκε με βάση το Kolmogorov-Smirnov test. Δεδομένα με κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ως διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25%-75%). Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκαν με βάση είτε την Pearson's R ή την Spearman's Rho Correlation Coefficient, για παραμετρικές και

μη παραμετρικές μεταβλητές αντίστοιχα. Για όλα τα προαναφερθέντα test, μία $p\text{-value} \leq 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο λογισμικό SPSS 19.0 (IBM, CA, USA).

4.3 Αποτελέσματα

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 120 ασθενείς από το Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου του πανεπιστημίου της Λάρισας, 100 άντρες και 20 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 48 ± 10 χρόνια (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού (n=120)

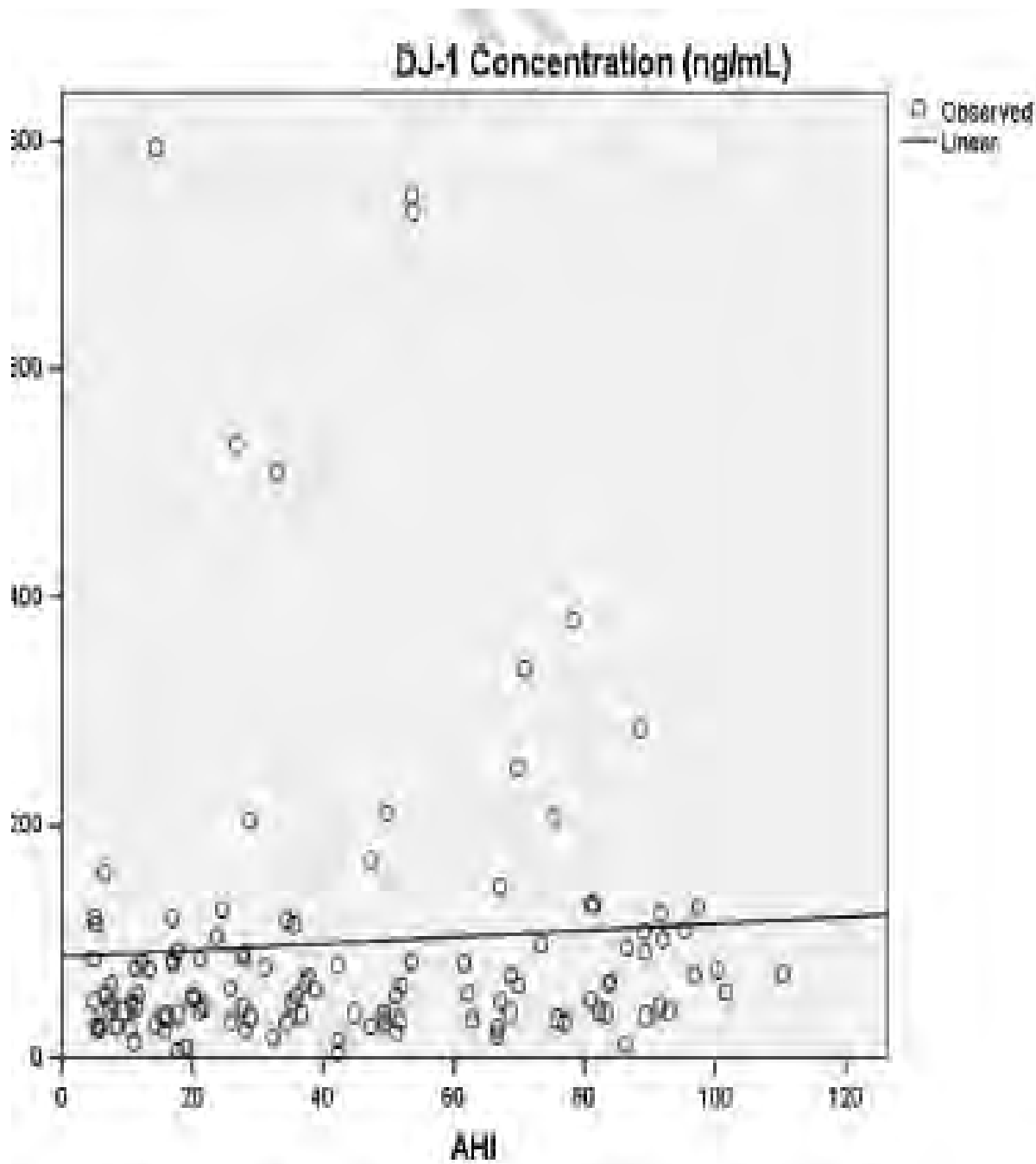
Μεταβλητή	Παράμετρος	Τιμή
Φύλο	Male	100(83.3%)
	Female	20 16.7% Female
Ηλικία (years)		48 ± 10
BMI (kg/m^2)		32.9 ± 6.8
AHI		44.4 ± 30.2
ODI		46.4 ± 34.2

Καθώς τα προς συσχέτιση δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικά test. Η διάμεση τιμή των επιπέδων της DJ-1 προσδιορίστηκε στα 56.7ng/mL (IQR: 34.9–99.3ng/mL). Ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (Spearman’s Rank Correlation Coefficient) με τον δείκτη άπνοιας υπόπνοιας (AHI) τον δείκτη αποκορεσμού (ODI) και την LDL. (Πίνακας 11, σχήματα 3-5). Πέραν των αναφερομένων, δεν ανευρέθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων του DJ-1 και άλλων δημογραφικών, κλινικών, ή βιοχημικών μεταβλητών. Ελέγχοντας για BMI>30, η συσχέτιση μεταξύ επιπέδων LDL και DJ-1 παρέμεινε στατιστικά σημαντική (Spearman’s $\rho=-0.316$, $p=0.031$).

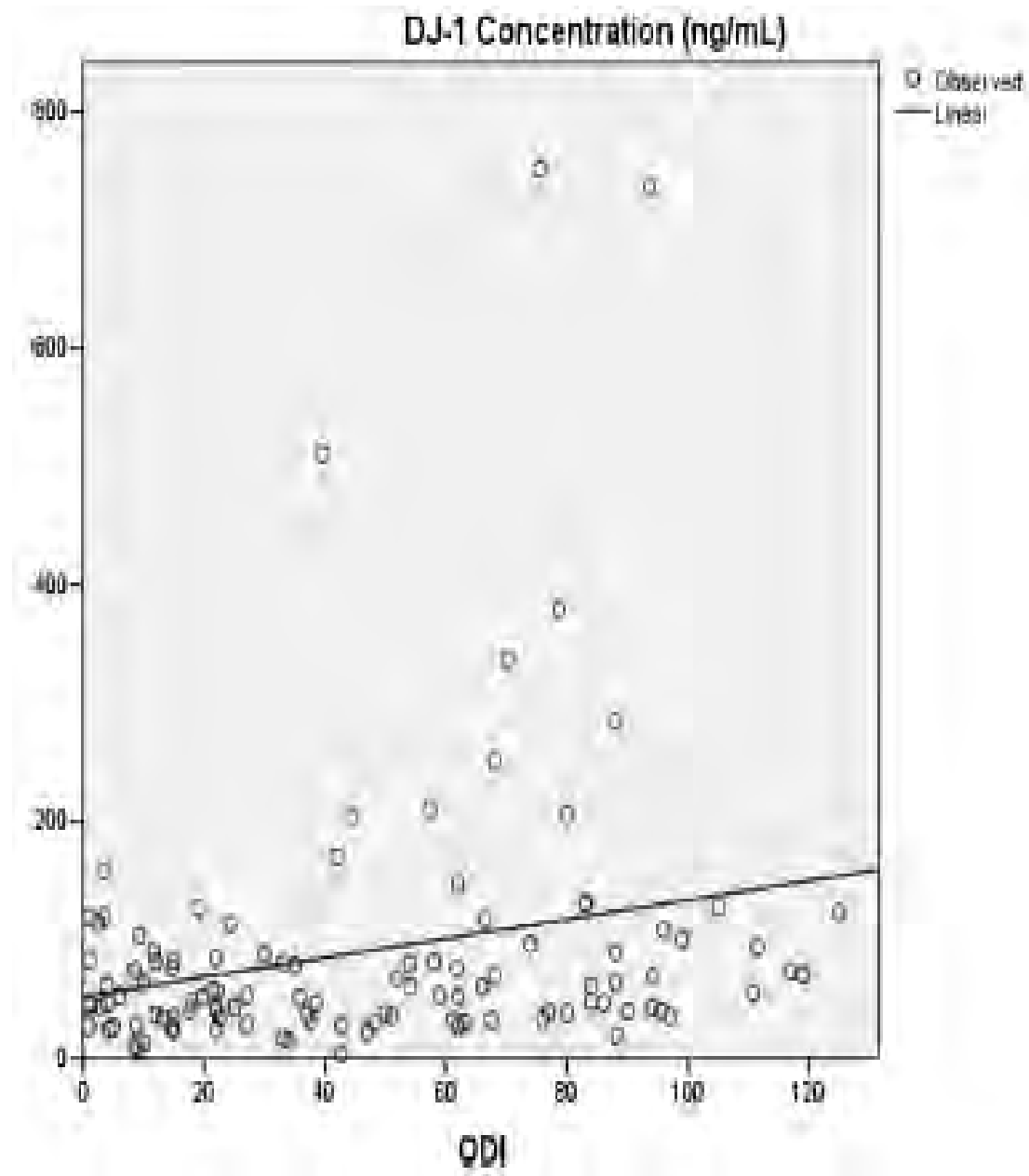
Πίνακας 11. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τα επίπεδα της DJ-1.

Μεταβλητή	Spearman’s ρ	p-value
AHI	0.189	0.040
ODI	0.239	0.012
LDL	-0.205	0.042

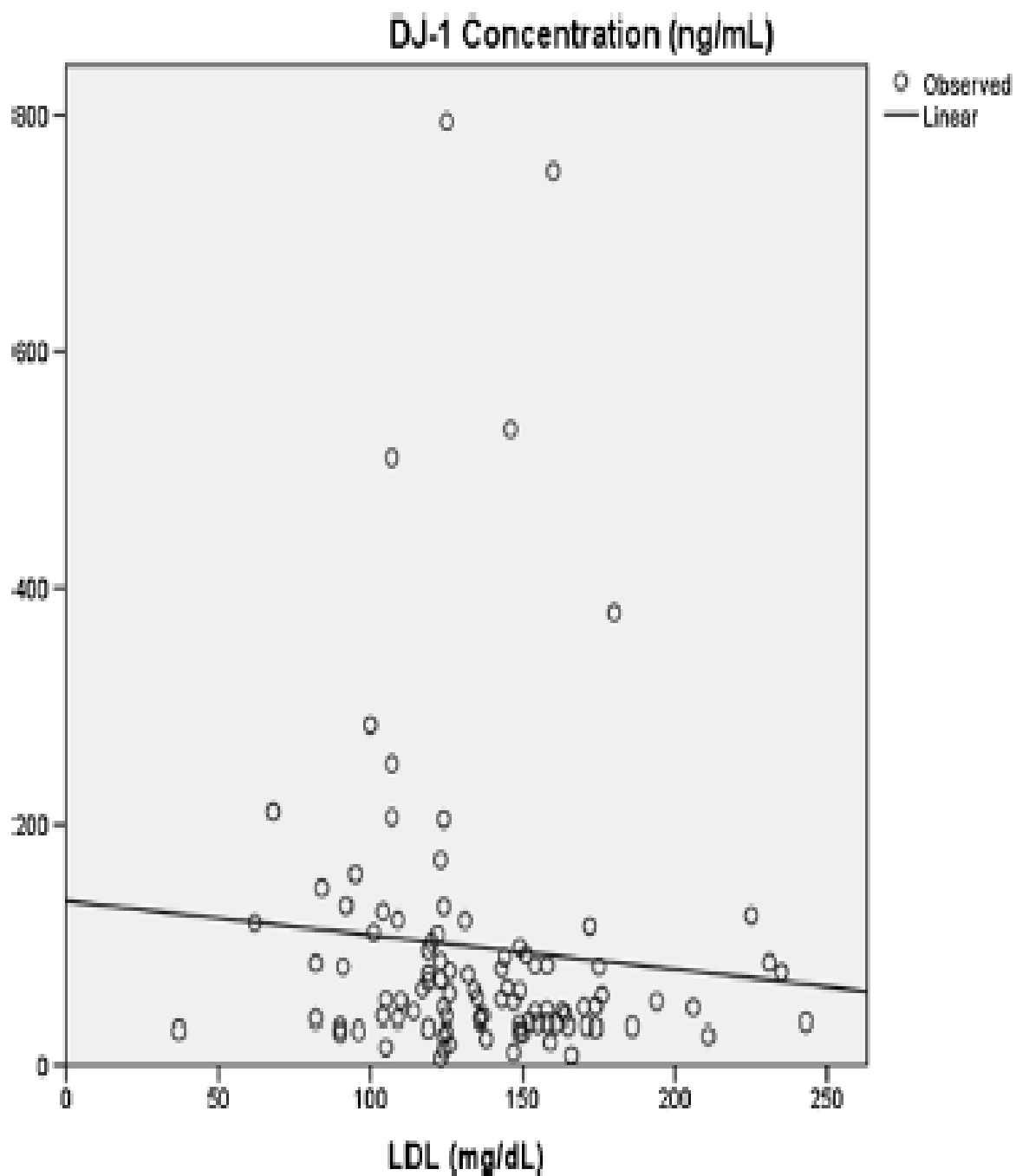
Σχήμα 3. Συσχέτιση συγκέντρωσης DJ-1 με AHI.



Σχήμα 4. Συσχέτιση συγκέντρωσης DJ-1 με ODI.



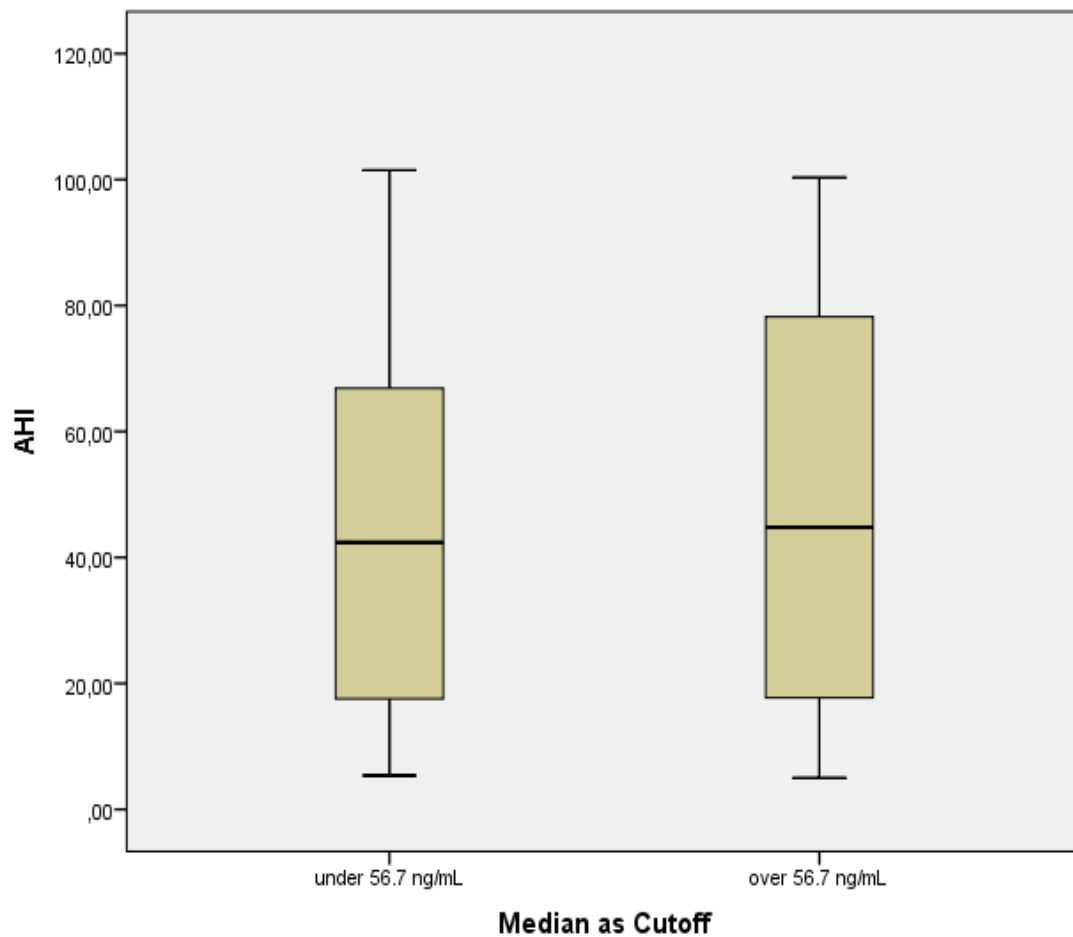
Σχήμα 5. Συσχέτιση συγκέντρωσης DJ-1 με συγκέντρωση LDL.



Τέλος, εφαρμόζοντας ως τιμή cutoff τα 56.7ng/mL, τα δύο προκύπτοντα group (1:κάτω των 56.7ng/mL, 2: άνω των 56.7ng/mL) εμφάνισαν διαφορές στη διάμεση

τιμή των AHI, ODI και LDL (Independent Samples Mann-Whitney U test), σχήματα 6-8.

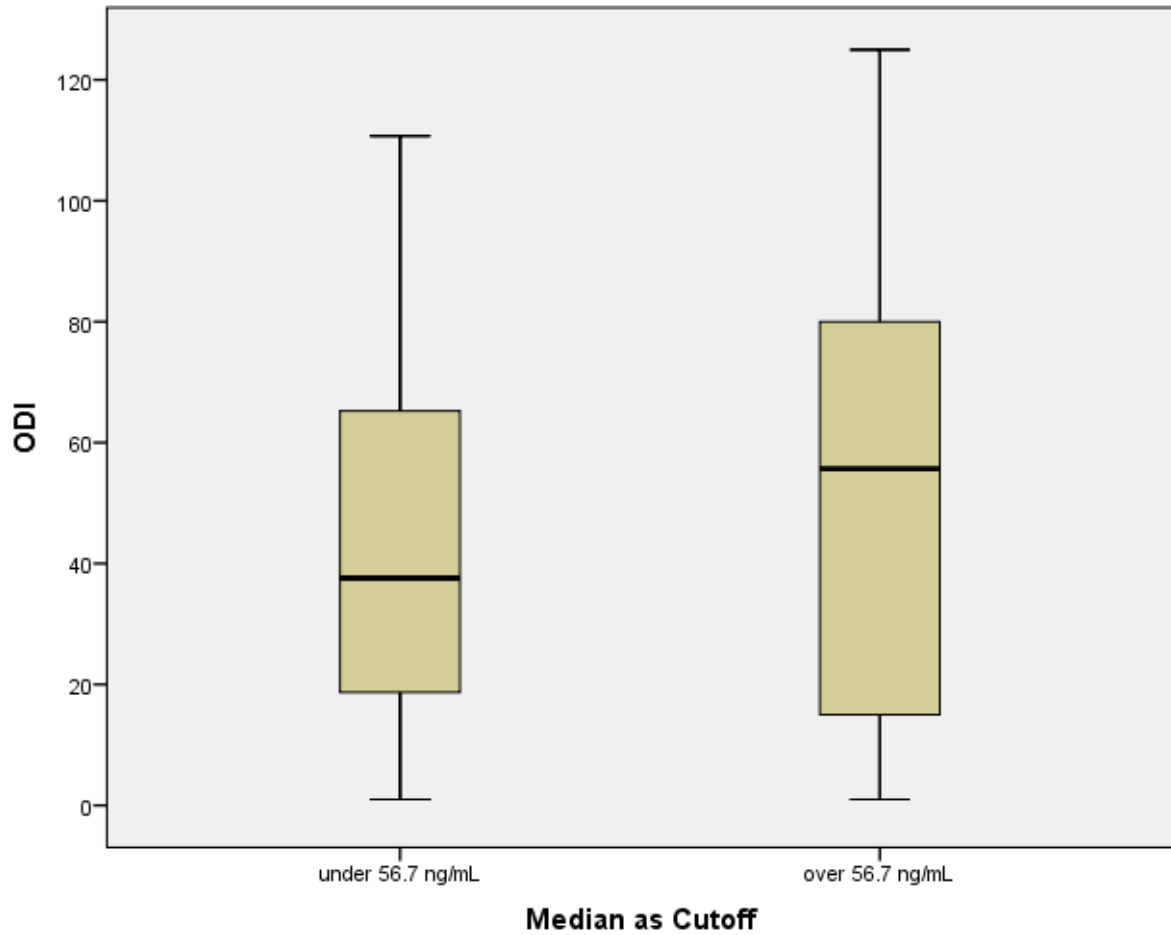
Σχήμα 6. Boxplots για τα cutoff groups σε σχέση με AHI.



Group 1: 42.4 (IQR: 50.9) vs. Group 2: 44.8 (IQR: 61.4),

Independent Samples Mann-Whitney-U test, P = 0.043

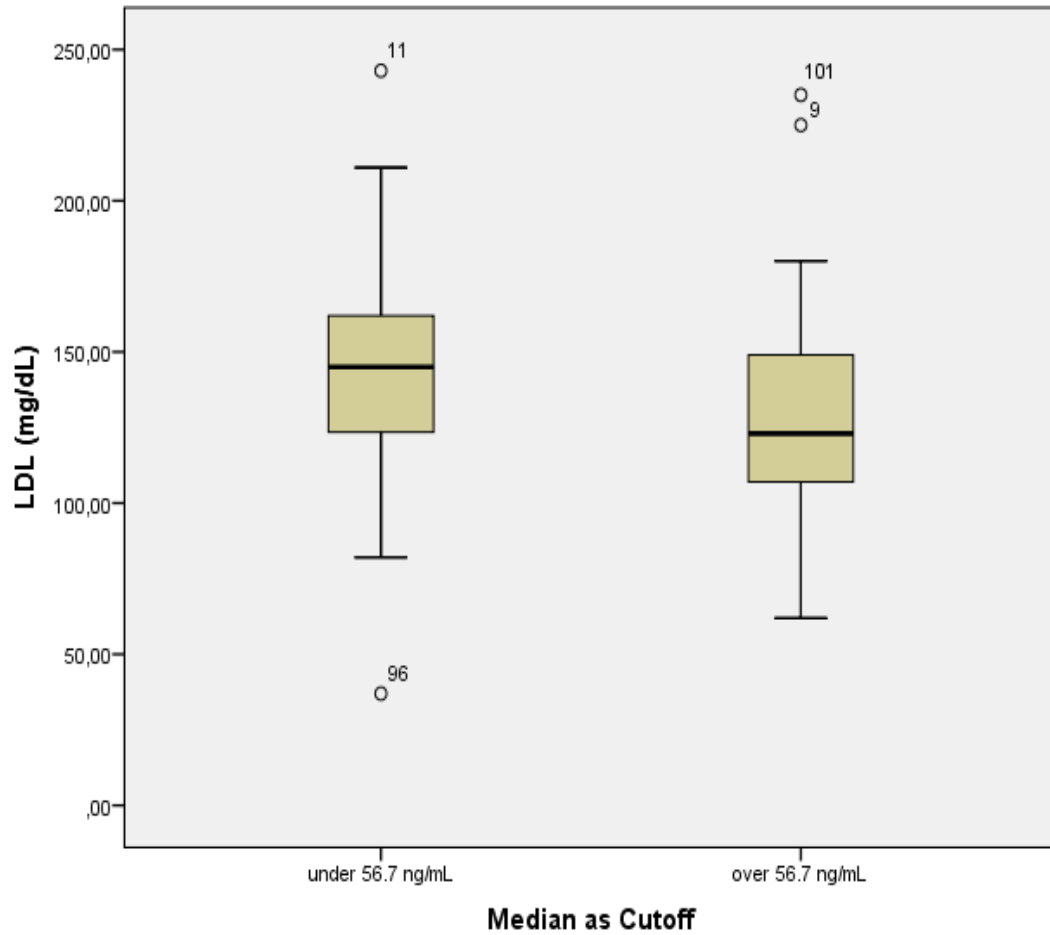
Σχήμα 7. Boxplots για τα cutoff groups σε σχέση με ODI



Group 1: 37.6 (IQR:50) vs. Group 2: 55.7 (IQR:66)

Independent Samples Mann-Whitney-U test, P = 0.035

Σχήμα 7. Boxplots για τα cutoff groups σε σχέση με LDL



Group 1: 145.5 (IQR:39.2) vs. Group 2: 123 (IQR:42.7)

Independent Samples Mann-Whitney-U test, P = 0.02

4.4 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, προσδιορίστηκαν για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία τα επίπεδα της πρωτεΐνης DJ-1 στον ορό ασθενών με ΣΑΑΥ. Οι ως τώρα μελέτες που ασχολήθηκαν με την έκκριση της DJ-1 στον ορό, είχαν εστιάσει κυρίως σε νεοπλάσματα και νευροεκφυλιστικές νόσους. Παράλληλα, δεν υπάρχουν μελέτες που να προσδιορίζουν τα επίπεδα της DJ-1 σε υγιή άτομα, ήτοι χωρίς μείζονα νοσηρότητα, με προκαθορισμένη όμως πηγή οξειδωτικού stress όπως πχ, παχυσαρκία.

Είναι σημαντικό να τονιστεί εδώ πως τόσο η πολυλειτουργικότητα της D-1 όσο και η εμφάνιση της σε ένα ευρύ φάσμα νόσων δεν μειώνουν την θεωρητική χρησιμότητά της ως βιολογικό δείκτη οξειδωτικού stress – καθώς με βάση την παρούσα γνώση για το μόριο, ο βαθμός οξείδωσης της C106 ελέγχει με ακρίβεια τόσο τη λειτουργικότητα όσο και την μοίρα του¹⁴¹. Επιπροσθέτως, αυτή η επακριβής ρύθμιση της DJ-1 φαίνεται πως είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με άλλες κυτταρικές λειτουργίες τις οποίες επικουρεί. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού αποτελεί η ρύθμιση του 20S πρωτεασώματος από ένα μοριακό κύκλωμα, κατά το οποίο ο βαθμός οξείδωσης της DJ-1 καθορίζει ταχύτητα την μοίρα άλλων βιομορίων¹⁷⁷. Συνοψίζοντας λοιπόν τη θεώρηση της DJ-1 αναφορικά με τις πολλαπλές λειτουργίες της, θα λέγαμε ότι όσο σύνθετες κι αν είναι, το πρωταρχικό ρυθμιστικό στοιχείο είναι το οξειδωτικό stress – ή, ενδεχομένως ορθότερα, η σύνδεση της οξειδαναγωγικής ομοιόστασης με τον κυτταρικό μεταβολισμό.

Ένα επόμενο φυσιολογικό πλεονέκτημα της DJ-1 έρχεται με βάση το γεγονός ότι δεν ανευρίσκεται ενζυμικός μηχανισμός (λχ, σύστημα αναγωγής) που να

διαμεσολαβεί το turnover από την οξειδωμένη μορφή στην ανηγμένη μορφή¹⁶¹. Δεδομένης της επαγωγής της έκφρασής της από οξειδωτικό stress, αλλά και της μη αντιστρεπτής δέσμευσης της με ROS, θα λέγαμε πως τα αυξημένα επίπεδα DJ-1 αντιπροσωπεύουν μία πρώιμη φάση της οξειδαναγωγικής ομοιόστασης σε ό,τι αφορά την de novo υπερπαραγωγή ROS στα κυτταρικά διαμερίσματα. Έμμεσα στοιχεία από την έκκρισή του σε νεοπλάσματα υποδεικνύουν περαιτέρω την γραμμική αύξηση της έκφρασής του, σε ανταπόκριση προς εξαιρετικά κυτταροτοξικά ερεθίσματα, όπως τα χημειοθεραπευτικά μέσα¹⁷⁸.

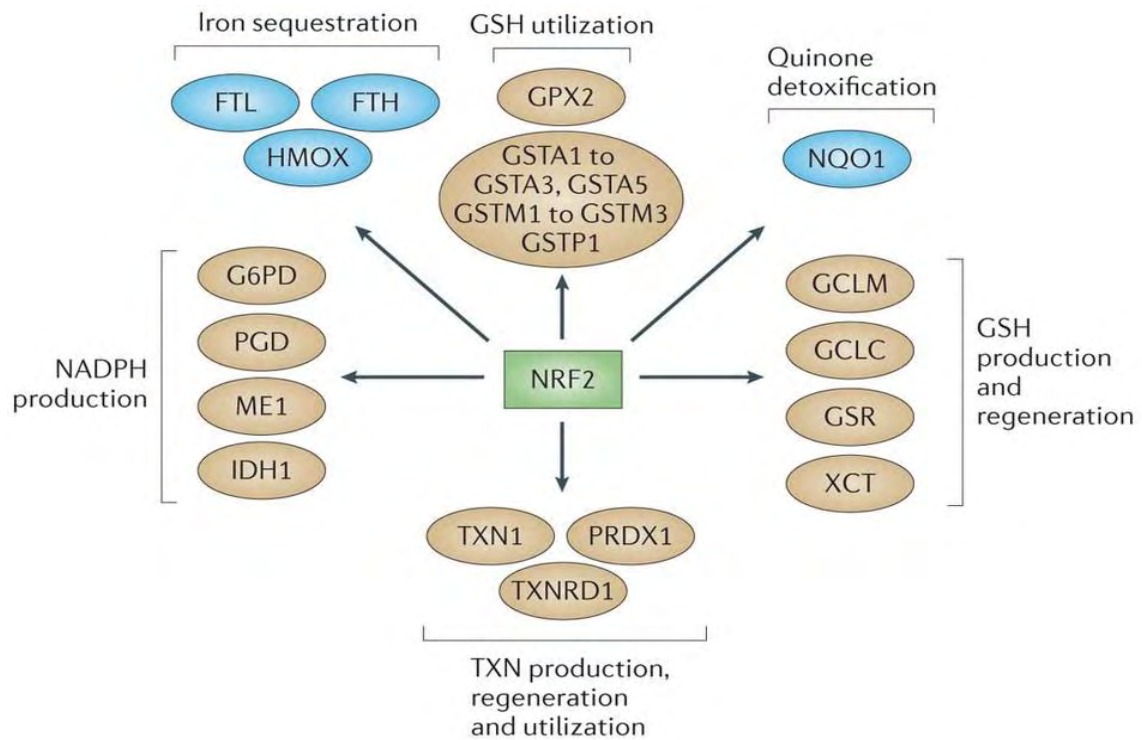
Αξίζει να αναφερθεί ότι η πρωτεΐνη DJ-1 υπερεκφράζεται σε νεοπλάσματα προερχόμενα από ένα μεγάλο εύρος ιστών, όπως αυτά του παγκρέατος, ενδομητρίου, μαστού, πνεύμονα, προστάτη, ωθηκών και λάρυγγα¹⁷⁹⁻¹⁸⁴, μεταξύ άλλων. Στην πλειονότητα αυτών των νεοπλασμάτων, η συμμετοχή της DJ-1 στην νεοπλασία αφορά την χρησιμοποίηση του από τα υπερμεταβολικά καρκινικά κύτταρα ως προαγωγό μονοπατιών επιβίωσης αλλά και ως σταθερή άμυνα κατά του οξειδωτικού stress¹⁸⁵. Συμπερασματικά λοιπόν, παρόλο που η ειδικότητα της DJ-1 σαν βιοδείκτης είναι αρκετά ευρεία σε ό,τι αφορά και τα νεοπλάσματα, οι παράμετροι κάτω από τις οποίες επάγεται η έκφρασή της παραμένουν οι ίδιες, ήτοι την κυτταρική απάντηση στο οξειδωτικό φορτίο. Περισσότερες έρευνες στον τομέα της περιφερικής έκκρισης της DJ-1 είναι απαραίτητες, προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει επικάλυψη ή διάσταση μεταξύ των μοτίβων της έκφρασης της DJ-1 στο ΣΑΑΥ και σε νεοπλασματικές νόσους, όπως πχ το καρκίνωμα του παγκρέατος¹⁷⁸.

Σε ό,τι αφορά το ΣΑΑΥ, το οξειδωτικό stress αποτελεί ένα επακόλουθο για την εξέλιξη της παθολογίας του, από το πρωταρχικό μηχανικό γεγονός (απόφραξη) ως τις μεταβολικές του συνέπειες – με βασική διαφορά την υπόθεση εργασίας πως

οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί στους ασθενείς με ΣΑΑΥ διατηρούνται, παρά την έκτροπη παραγωγή ROS. Ειδικότερα για το ΣΑΑΥ, η βαρύτητα κατά ΑΗΙ της νόσου έχει βρεθεί να συσχετίζεται με τα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού stress^{186, 187}, και ειδικότερα με το ODI¹⁸⁶ – ευρήματα που αναπαρήχθησαν και στη δική μας μελέτη, χρησιμοποιώντας ωστόσο διαφορετικό δείκτη οξειδωτικού stress. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει το γεγονός ότι πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν ή και βρίσκονται κοινά μονοπάτια με την DJ-1, όπως η SOD1 και η GSH, αποτελούν ήδη βιοδείκτες υπό αξιολόγηση για το ΣΑΑΥ¹⁸⁸. Η συγκεκριμένη σύνδεση αυτών των μονοπατιών με την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ, παρόλο που δεν είναι σαφώς καθορισμένη, φαίνεται να σκιαγραφείται από αρκετές μελέτες πάνω στο μοντέλο της διαλείπουσας υποξίας, αλλά και το cross-talk μεταξύ των μονοπατιών της υποξίας – οξειδωτικού stress.

Τουλάχιστον δύο ανεξάρτητα σηματοδοτικά μονοπάτια φαίνεται να εμπλέκονται στην ανωτέρω σύνδεση: αυτό του NRF2 και αυτό του HIF1^{129,189,190}. Όπως αναφέραμε παραπάνω, η πρωτεΐνη DJ-1 αποτελεί ίσως τον βασικότερο ρυθμιστή του μονοπατιού της NRF2, επιτρέποντας την αποσύνδεσή του δεύτερου από τον αναστολέα του, KEAP1, και την περαιτέρω πυρηνική του μετατόπιση προς επαγωγή μιας ευρείας σειράς αντιοξειδωτικών μέσω πρόσδεσης στους προαγωγούς τους (εικόνα 14)¹⁶¹.

Εικόνα 14.



Nature Reviews | Drug Discovery

Εικόνα 14.

Το NRF2 επάγει μια πληθώρα αντιοξειδωτικών μονοπατιών με την ενεργοποίησή του, υπό συνθήκες οξειδωτικού stress. Αδρά, οι δράσεις του μπορούν να ομαδοποιηθούν σε μονοπάτια που προάγουν α) την παραγωγή NADPH β) την παραγωγή, ενίσχυση της καταλυτικής δράσης και αναγέννηση της GSH γ) την παραγωγή και αναγέννηση τηςθειορεδοξίνης δ) την εξουδετέρωση των κινονών μέσω της NQO1 ε) την ενδοκυττάρια διαμερισματοποίηση του σιδήρου.

Πηγή: βλέπε βιβλιογραφική αναφορά¹⁸¹.

Αντίστοιχα, το μονοπάτι HIF1-VHL που όπως είδαμε αποτελεί ένα βασικό μοριακό μηχανισμό που συνδέει την υποξία και το οξειδωτικό stress στο γονιδιακό επίπεδο. Σε κυτταρικά μοντέλα υποξίας, οι Parsanejad et al έδειξαν ότι η DJ-1 αναστέλει την διαμεσολαβούμενη από την VHL σήμανση της HIF-1α από την ουβικουιλίνη, αποτελώντας έτσι έναν θετικό ρυθμιστή των επιπέδων της δεύτερης υπό συνθήκες οξειδωτικού stress και υποξίας¹⁹⁰. Συμπερασματικά, μέσω δύο ανεξαρτήτων μηχανισμών, η DJ-1 φαίνεται πως βρίσκεται σε κεντρικό σημείο στην απόκριση κατά του οξειδωτικού stress και της υποξίας – γεγονός που πιθανώς αποτελεί και την παθοφυσιολογική βάση πάνω στην οποία μπορεί να σχηματιστεί μία υπόθεση για τα ευρήματα της μελέτης μας, αναφορικά με τις συσχετίσεις DJ-1 και ODI, AHI.

Επιπροσθέτως, μία δυνητικά πρόσφορη κατεύθυνση για την περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της DJ-1 στο ΣΑΑΥ θα ήταν η συνδυαστική χρήση αντιδραστηρίων ειδικών για οξειδωμένες μορφές της DJ-1, με την απευθείας μέτρηση ROS στο ίδιο δείγμα.

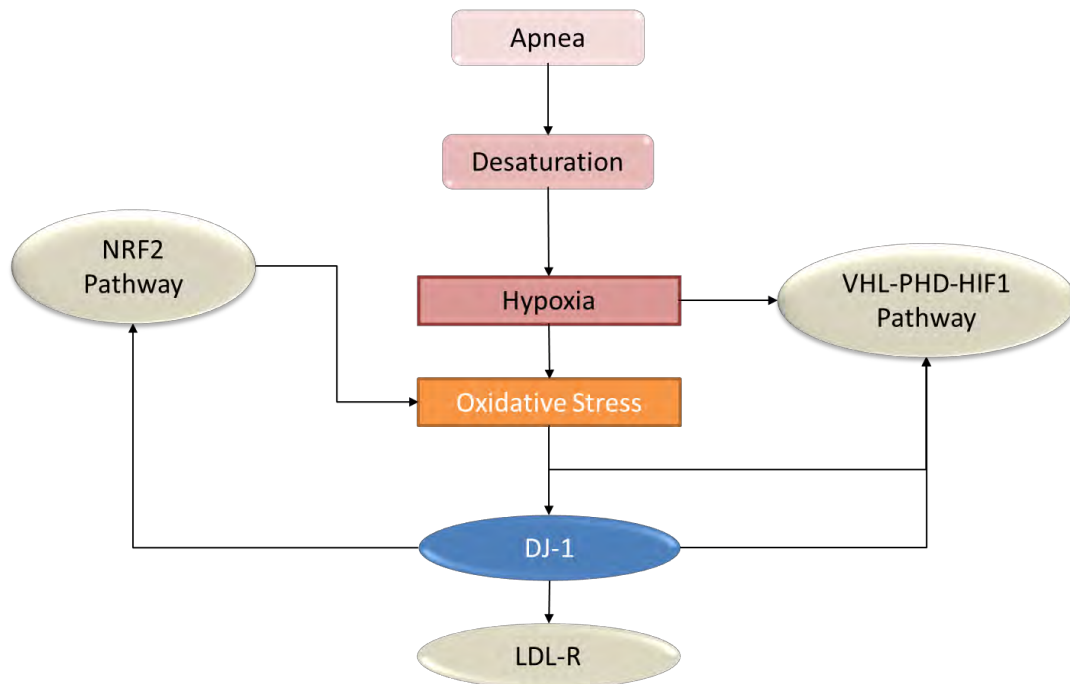
Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η συσχέτιση της DJ-1 με την LDL ορού, η οποία εντοπίζεται στην παρούσα μελέτη. Παρόλο που η παρούσα είναι πρώτη αναφορά για συσχέτιση των επιπέδων των δύο μορίων σε ex vivo δείγμα από ανθρώπους, υπάρχουν σχετικά ευρήματα από μελέτες σε μύες και επίμυες. Χαρακτηριστικά, οι Yamaguchi et al¹⁶⁸ αναφέρουν πως η DJ-1 ρυθμίζει τον μεταβολισμό της χοληστερόλης με το να ενεργοποιεί μεταγραφικά το γονίδιο του υποδοχέα της LDL. Η αρνητική συσχέτιση που αναφέρουν μεταξύ των δύο μορίων θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ύπαρξη ενός αντίστοιχου μηχανισμού στους ανθρώπους, γεγονός που ωστόσο μένει να τεκμηριωθεί. Παρόμοιως, η

απορρύθμιση της έκφρασης της DJ-1 στα λιποκύτταρα αναφέρεται ως παράγοντας που προάγει τόσο την παχυσαρκία όσο και την φλεγμονή σχετιζόμενη με την παχυσαρκία¹⁹¹. Αντίστοιχα, οι Seyfarth et al¹⁹², αναφέρουν την εμφάνιση παχυσαρκίας κατόπιν δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά (High Fat Diet, HFD) σε επίμυες που δεν εκφράζουν DJ-1 (DJ-1 knockdown mice, “DJ-1(-/-)”).

Προκειμένου να συνθέσουμε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σε ένα ενιαίο μοντέλο, αξίζει να αναλογιστούμε τόσο την φύση των ROS ως ενδοκυττάρους σηματοδότες, όσο και την εξάρτηση της λειτουργίας της DJ-1 με βάση τον βαθμό οξειδωσης του C106. Στην μελέτη των Shi et al¹⁹³, το προτεινόμενο μοντέλο είναι αυτό της σύνδεσης του οξειδωτικού stress του ραβδωτού μυός με την μεταβολική του λειτουργία. Όπως είδαμε παραπάνω, η απορρύθμιση του DJ-1 μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική δυσλειτουργία και την εμφάνιση παχυσαρκίας, ενώ η απορρύθμιση της έκφρασής του στο αγγειακό ενδοθήλιο ενδεχομένως να αποτελεί μία από τις πρωταρχικές βλάβες στην αθηρωμάτωση¹⁹⁴. Υπό αυτό το πρίσμα, φαίνεται πως η DJ-1 ανήκει παθοφυσιολογικά στο μεταίχιμιο μεταξύ μεταβολικής δυσλειτουργίας και νόσου, σε ό,τι αφορά το ΣΑΑΥ.

Μελλοντικές κατευθύνσεις για την περαιτέρω τεκμηρίωση της χρησιμότητας της DJ-1 ως δείκτη, θα πρέπει κυρίως να εστιάσουν τόσο στην ειδικότητά της ως δείκτη, όσο και στην μέτρησή του σε άλλες νόσους. Πιο ειδικά, ένα επόμενο βήμα θα αποτελούσε η προοπτική ανίχνευση του DJ-1 σε δείγματα συμπυκνώματος εκπνεόμενου αέρα (Exhaled Breath Condensate, EBC), δεδομένης της προηγούμενης ανίχνευσης δεικτών οξειδωτικού stress στο EBC, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ¹⁹⁵.

Εικόνα 15.



Εικόνα 15.

Ένα υποθετικό μοντέλο για τον υποκείμενο μηχανισμό της έκκρισης του DJ-1 στο ΣΑΑΥ. Η διαλείπουσα υποξία που σχετίζεται με τα απνοϊκά γεγονότα κατά τον ύπνο τελικά οδηγεί στην εμφάνιση και εγκατάσταση οξειδωτικού stress. Τουλάχιστον δύο διαφορετικά μονοπάτια, αυτό του NRF2 και αυτό του VHL-PHD-HIF1 ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια αυτού του καταρράκτη (cascade) κυτταρικών γεγονότων, ώστε να επαναφέρουν την οξειδαναγωγική ομοιόσταση του κυττάρου. Παράλληλα, η DJ-1 επάγει την έκφραση του LDL-R, κάτι που θεωρητικά θα μειώσει την ελεύθερη (μη δεσμευμένη) LDL – πιθανώς απομονώνοντας (sequestering) την ελεύθερη LDL από τα ROS όσο υπερσχύουν οι συνθήκες της υπερπαραγωγής τους. Μία ανεπάρκεια αυτού του τελευταίου μηχανισμού θα μπορούσε να εμπλέκεται και στην αθηρωμάτωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το οξειδωτικό stress έχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου (ΣΑΑΥ). Η πρωτεΐνη DJ-1 λειτουργεί ως αισθητήρας του οξειδωτικού στρες, ενεργώντας τόσο ως συλλέκτης αντιδρώντων ειδών οξυγόνου (ROS) και ως ρυθμιστής της αντιοξειδωτικής απόκρισης. Ο σκοπός της μελέτης μας είναι να προσδιορίσει τα επίπεδα ορού της DJ-1 σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και να ανιχνευθούν πιθανές συσχετίσεις με τα κλινικά, δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά. Μέθοδοι: Η μελέτη συμπεριέλαβε 120 άτομα από το Εργαστήριο Διαταραχών του Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας (100 άνδρες vs 20 γυναίκες, μέσης ηλικίας 48 ± 10 , δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) > 5 επεισόδια ανά ώρα ύπνου). Τα παραπάνω άτομα υποβλήθηκαν σε πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG), ακολουθούμενη από πρωινή αιμοληψία. Τα επίπεδα της DJ-1 στον ορό προσδιορίστηκαν με ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS 19. Αποτελέσματα: Η διάμεσος των επιπέδων της DJ-1 στον ορό ήταν 56,7 ng / mL (IQR, 34,9 έως 99,3 ng / mL). Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις διαπιστώθηκαν μεταξύ των επιπέδων DJ-1 και του AHI (Spearman's Rho = 0,189, P = 0,04), δείκτης αποκορεσμού (ODI; Spearman's Rho = 0,239, P = 0,012), και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL; Spearman's Rho = -0,205, p = 0,042).

Συμπεράσματα: Η DJ-1 ενδεχομένως αποτελεί έναν χρήσιμο βιοδείκτη σε ασθενείς με ΣΑΑΥ λόγω των συσχετίσεών της με τους δείκτες AHI και ODI. Η συσχέτιση με

την LDL ορού απαιτεί περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις σε καρδιαγγειακές συννοσηρότητες σε ασθενείς με ΣΑΥΥ.

SUMMARY

Background: Oxidative stress has a central role in the pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The DJ-1 protein functions as a sensor of oxidative stress, acting both as a reactive oxygen species scavenger (ROS) and an antioxidative response regulator. The aim of our study is to determine the serum levels of DJ-1 in OSAS patients and assess possible correlations with their clinical, demographical, and biochemical characteristics.

Methods: The study included 120 subjects from the Sleep Disorder Laboratory of the University Hospital of Thessaly (100 males vs 20 females, mean age 48 ± 10 , Apnea–Hypopnea Index (AHI) >5 episodes per hour of sleep). Subjects underwent full-night polysomnography (PSG) followed by morning blood sampling. Serum DJ-1 levels were determined via ELISA kits. Statistical analysis was performed using SPSS 19.

Results: The median DJ-1 levels were 56.7 ng/mL (IQR, 34.9–99.3 ng/mL). Statistically significant correlations were detected between DJ-1's levels and AHI (Spearman's $\rho = 0.189$, $P = 0.04$), Desaturation Index (ODI; Spearman's $\rho = 0.239$, $P = 0.012$), and serum low-density lipoprotein (LDL) (Spearman's $\rho = -0.205$, $P = 0.042$).

Conclusions: DJ-1 may be a useful biomarker in OSAS due to its correlations with AHI and ODI. The correlation with serum LDL warrants further investigation regarding possible implications in OSAS patients' cardiovascular comorbidities.

Βιβλιογραφία

- [1] **Eban-Rothschild, A., and Bloch, G.** "Social influences on circadian rhythms and sleep in insects". *Adv. Genet.*, 2012: 77: 1-32.
- [2] **Buysse D.J.** "Sleep health: can we define it? Does it matter?". *Sleep*, 2014: 37: 9-17.
- [3] **Davies S.K., Ang J.E., Revell V.L., et al.** "Effect of sleep deprivation on the human metabolome". *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2014: 111: 10761-10766.
- [4] **Goel, N., Basner M., Rao, H. et al.** "Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance". *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2013: 119: 155-190.
- [5] **Montagna, P.** "Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology". *Sleep Med. Rev.*, 2005: 9: 339-353.
- [6] **Loomis, A. L., Newton Harvey, E. and Hobart, G.A.** "Cerebral States during Sleep, as studied by human Brain Potentials". *J. Exp. Psych.*, 1937; 21(2):127-144.
- [7] **Horne, J.** "Human slow wave sleep: a review and appraisal of recent findings, with implications for sleep functions, and psychiatric illness". *Experientia*, 1992: 48: 941-954.
- [8] **Roth, T.** "Slow wave sleep: does it matter?". *J. Clin. Sleep Med.*, 2009: 5: S4-5.

- [9] **Walsh, J.K., Hall-Porter, J.M., Griffin, K.S. et al.** "Enhancing slow wave sleep with sodium oxybate reduces the behavioral and physiological impact of sleep loss". *Sleep*, 2010: 33: 1217-1225.
- [10] **Awad, K.M., Drescher, A.A., Malhotra, A. et al.** "Effects of exercise and nutritional intake on sleep architecture in adolescents". *Sleep Breath.*, 2013: 17: 117-124.
- [11] **Ferreira, J.J., Desboeuf, K., Galitzky, M. et al.** "Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers". *Eur. J. Neurol.*, 2006: 13: 209-214.
- [12] **Cuturic, M., Abramson, R.K., Vallini, D. et al.** "Sleep patterns in patients with Huntington's disease and their unaffected first-degree relatives: a brief report". *Behav. Sleep Med.*, 2009: 7: 245-254.
- [13] **McKinley, P.S., Ouellette, S.C., and Winkel, G.H.** "The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model". *Arthritis Rheum.*, 1995: 38: 826-834.
- [14] **Staner, L., Cornette, F., Maurice, D. et al.** "Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia". *J. Sleep Res.*, 2003: 12: 319-330.
- [15] **Lavie, P.** "Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome". *Arch. Intern. Med.*, 1984: 144: 2025-2028.

- [16] **Kryger, M.H.** "Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea". *Clin. Chest Med.*, 1985; 6: 555-562.
- [17] **Barry Ferriss, J.** "Obstructive sleep apnoea syndrome: the first picture?". *J R Soc Med.* 2009; 102(5): 201–202.
- [18] **Dickens, C.J.H.** "The Posthumous Papers of the Pickwick Club". London: *Chapman and Hall*, 1837.
- [19] **Caton, R.** "Case of narcolepsy". *Clin. Soc. Trans.* 1889;22:133–137
- [20] **Morison A.** "Somnolence with cyanosis cured by massage". *Practitioner* 1889:277–81.
- [21] **Bray, G.A.** "What's in a name? Mr. Dickens' "Pickwickian" fat boy syndrome". *Obes. Res.*, 1994; 2: 380-383.
- [22] **Bickelmann, A.G., Burwell, C.S., Robin, E.D. et al.** "Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome". *Am. J. Med.*, 1956; 21: 811-818.
- [23] **Jung, R., and Kuhlo, W.** "Neurophysiological Studies of Abnormal Night Sleep and the Pickwickian Syndrome". *Prog. Brain Res.*, 1965; 18: 140-159.
- [24] **Gastaut, H., Tassinari, C.A., and Duron, B.** "Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome". *Brain Res.*, 1966; 1: 167-186.

- [25] **Guilleminault, C., and Abad, V.C.** "Obstructive sleep apnea syndromes". *Med. Clin. North Am.*, 2004: 88: 611-630, viii.
- [26] **Schraufnagel, D.** "Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope", Available at: <http://www.thoracic.org/patients/patient-resources/breathing-in-america/resources/chapter-23-sleep-disordered-breathing>. Accessed September 2, 2015.
- [27] **World Health Organization.** "ICD-10, Version:2015, E66.2, Extreme obesity with alveolar hypoventilation". Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/E66.2>. Accessed September 2, 2015.
- [28] **Young, T.** "Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing". *Sleep. Med. Clin.*, 2009: 4: 37-46.
- [29] **Quan, S.F., Howard, B.V., Iber, C. et al.** "The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods". *Sleep*, 1997: 20: 1077-1085.
- [30] **Gharibeh, T., and Mehra, R.** "Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options". *Nat. Sci. Sleep*, 2010: 2: 233-255.
- [31] **Ho, M.L., and Brass, S.D.** "Obstructive sleep apnea". *Neurol. Int.*, 2011: 3: e15.
- [32] **National Heart, Lung, and Blood Institute.** "What Are the Signs and Symptoms of Sleep Apnea?" Available at:

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sleepapnea/signs>.

Accessed September 2, 2015.

- [33] **Deegan, P.C., and McNicholas, W.T.** "Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome". *Eur. Respir. J.*, 1996: 9: 117-124.
- [34] **Findley, L.J., Unverzagt, M.E., and Suratt, P.M.** "Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea". *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988: 138: 337-340.
- [35] **Bjornsdottir, E., Janson, C., Sigurdsson, J.F. et al.** "Symptoms of insomnia among patients with obstructive sleep apnea before and after two years of positive airway pressure treatment". *Sleep*, 2013: 36: 1901-1909.
- [36] **Thorpy, M.J.** "Classification of sleep disorders". *Neurotherapeutics*, 2012: 9: 687-701.
- [37] **Park, J.G., Ramar, K., and Olson, E.J.** "Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea". *Mayo Clin. Proc.*, 2011: 86: 549-554; quiz 554-545.
- [38] **Fajdiga, I.** "Snoring imaging: could Bernoulli explain it all?". *Chest*, 2005: 128: 896-901.
- [39] **Levitzky, M.G.** "Using the pathophysiology of obstructive sleep apnea to teach cardiopulmonary integration". *Adv. Physiol. Educ.*, 2008: 32: 196-202.

- [40] **Medical Subject Headings.** "Nasal Cavity". Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009296>. Accessed September 2, 2015.
- [41] **Georgalas, C.** "The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update". *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 2011: 268: 1365-1373.
- [42] **Leitzen, K.P., Brietzke, S.E., and Lindsay, R.W.** "Correlation between nasal anatomy and objective obstructive sleep apnea severity". *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2014: 150: 325-331.
- [43] **Medical Subject Headings.** "Mouth". Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009296>. Accessed September 2, 2015.
- [44] **Jiang, Y., Liang, Y., and Kacmarek, R.M.** "The principle of upper airway unidirectional flow facilitates breathing in humans". *J. Appl. Physiol.* (1985), 2008: 105: 854-858.
- [45] **Chervin, R.D., and Guilleminault, C.** "Obstructive sleep apnea and related disorders". *Neurol. Clin.*, 1996: 14: 583-609.
- [46] **Yagi, H., Nakata, S., Tsuge, H. et al.** "Morphological examination of upper airway in obstructive sleep apnea". *Auris Nasus Larynx*, 2009: 36: 444-449.
- [47] **Rodrigues, M.M., Dibbern, R.S., and Goulart, C.W.** "Nasal obstruction and high Mallampati score as risk factors for Obstructive Sleep Apnea". *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2010: 76: 596-599.

- [48] **Bins, S., Koster, T.D., de Heij, A.H. et al.** "No evidence for diagnostic value of Mallampati score in patients suspected of having obstructive sleep apnea syndrome". *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2011: 145: 199-203.
- [49] **Huang, H.H., Lee, M.S., Shih, Y.L. et al.** "Modified Mallampati classification as a clinical predictor of peroral esophagogastroduodenoscopy tolerance". *BMC Gastroenterol.*, 2011: 11: 12.
- [50] **Medical Subject Headings.** "Pharynx". Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010614>. Accessed September 2, 2015.
- [51] **Morris, I.R.** "Functional anatomy of the upper airway". *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 1988: 6: 639-669.
- [52] **Schwab, R.J., Gupta, K.B., Gefter, W.B. et al.** "Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995: 152: 1673-1689.
- [53] **Schwab, R.J., Pasirstein, M., Pierson, R. et al.** "Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003: 168: 522-530.

- [54] **Schwab, R.J., Pasirstein, M., Kaplan, L. et al.** "Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006: 173: 453-463.
- [55] **Pierce, R., White, D., Malhotra, A. et al.** "Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea". *Eur. Respir. J.*, 2007: 30: 345-353.
- [56] **Fogel, R.B., Malhotra, A., and White, D.P.** "Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome". *Thorax*, 2004: 59: 159-163.
- [57] **Younes M.** "Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders". *J. Appl. Physiol. (1985)*, 2008: 105: 1389-1405.
- [58] **Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S. et al.** "Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013: 188: 996-1004.
- [59] **Edwards, B.A., Wellman, A., Sands, S.A. et al.** "Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype". *Sleep*, 2014: 37: 1227-1236.
- [60] **Ho, M.L., and Brass, S.D.** "Obstructive sleep apnea". *Neurol. Int.*, 2011: 3: e15.

- [61] **Epstein, L.J., Kristo, D., Strollo, P.J., Jr. et al.** "Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults". *J. Clin. Sleep Med.*, 2009: 5: 263-276.
- [62] **Morgenthaler, T.I., Kapen, S., Lee-Chiong, T. et al.** "Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea". *Sleep*, 2006: 29: 1031-1035.
- [63] **Ng, A., Gotsopoulos, H., Darendeliler, A.M. et al.** "Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea". *Treat. Respir. Med.*, 2005: 4: 409-422.
- [64] **Sullivan, C.E., Issa, F.G., Berthon-Jones, M. et al.** "Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares". *Lancet*, 1981: 1: 862-865.
- [65] **Floras, J.S.** "Sleep apnea and cardiovascular risk". *J. Cardiol.*, 2014: 63: 3-8.
- [66] **Mehra, P., and Wolford, L.M.** "Surgical management of obstructive sleep apnea". *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*, 2000: 13: 338-342.
- [67] **Aurora, R.N., Casey, K.R., Kristo, D. et al.** "Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults". *Sleep*, 2010: 33: 1408-1413.
- [68] **Haapaniemi, J.J., Laurikainen, E.A., Halme, P. et al.** "Long-term results of tracheostomy for severe obstructive sleep apnea syndrome". *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 2001: 63: 131-136.

- [69] **Committee, S.G.** "SAGES guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery". *Surg. Endosc.*, 2008: 22: 2281-2300.
- [70] **Guardiano, S.A., Scott, J.A., Ware, J.C. et al.** "The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea". *Chest*, 2003: 124: 1615-1619.
- [71] **Pillar, G., Peled, R., and Lavie, P.** "Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery". *Chest*, 1994: 106: 1702-1704.
- [72] **Medical Subject Headings.** "Oxidation-Reduction". Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010084>. Accessed September 3, 2015
- [73] **Karen, P., McArdle, P., Takats, J.** "Toward a comprehensive definition of oxidation state (IUPAC Technical Report)". *Pure Appl. Chem.*, 2014: 86(6): 1017–1081
- [74] **Medical Subject Headings.** "Oxidative Phosphorylation". Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010084>. Accessed September 3, 2015.
- [75] **Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D. et al.** "Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress". *Redox Biol.*, 2015: 6: 183-197.
- [76] **Marnett, L.J., Riggins, J.N., and West, J.D.** "Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein". *J. Clin. Invest.*, 2003: 111: 583-593.

- [77] **Kwiterovich, P.O., Jr.** "The effect of dietary fat, antioxidants, and pro-oxidants on blood lipids, lipoproteins, and atherosclerosis". *J. Am. Diet. Assoc.*, 1997: 97: S31-41.
- [78] **Yamamori, T., Yasui, H., Yamazumi, M. et al.** "Ionizing radiation induces mitochondrial reactive oxygen species production accompanied by upregulation of mitochondrial electron transport chain function and mitochondrial content under control of the cell cycle checkpoint". *Free Radic. Biol. Med.*, 2012: 53: 260-270.
- [79] **Hatch, G.E.** "Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants". *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995: 61: 625S-630S.
- [80] **Brigelius-Flohe, R.** "Commentary: oxidative stress reconsidered". *Genes. Nutr.*, 2009: 4: 161-163.
- [81] **Freeman, B.A., and Crapo, J.D.** "Biology of disease: free radicals and tissue injury". *Lab. Invest.*, 1982: 47: 412-426.
- [82] **Slauch J.M.** "How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question". *Mol. Microbiol.*, 2011: 80: 580-583.
- [83] **D'Autreaux, B., and Toledano, M.B.** "ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis". *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007: 8: 813-824.
- [84] **Macip, S., Igarashi, M., Berggren, P. et al.** "Influence of induced reactive oxygen species in p53-mediated cell fate decisions". *Mol. Cell Biol.*, 2003: 23: 8576-8585.

- [85] **Liudet, L., Vassalli, G., and Pacher, P.** "Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways". *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 2009: 14: 4809-4814.
- [86] **Flora, S.J.** "Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure". *Oxid .Med. Cell Longev.*, 2009: 2: 191-206.
- [87] **Medical Subject Headings.** "Free Radicals". Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68005609>. Accessed September 3, 2015.
- [88] **Esposito, E., and Cuzzocrea, S.** "Role of nitroso radicals as drug targets in circulatory shock". *Br. J. Pharmacol.*, 2009: 157: 494-508.
- [89] **Halliwell, B.** "Biochemistry of oxidative stress". *Biochem. Soc. Trans.*, 2007: 35: 1147-1150.
- [90] **Sies, H.** "Oxidative stress: oxidants and antioxidants". *Exp. Physiol.*, 1997: 82: 291-295.
- [91] **Pacht, E.R., and Davis, W.B.** "Role of transferrin and ceruloplasmin in antioxidant activity of lung epithelial lining fluid". *J. Appl. Physiol. (1985)*, 1988: 64: 2092-2099.
- [92] **Balla, G., Jacob, H.S., Balla, J. et al.** "Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium". *J. Biol. Chem.*, 1992: 267: 18148-18153.

- [93] **Viarengo, A., Burlando, B., Ceratto, N. et al.** "Antioxidant role of metallothioneins: a comparative overview". *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 2000: 46: 407-417.
- [94] **Taverna, M., Marie, A.L., Mira, J.P. et al.** "Specific antioxidant properties of human serum albumin". *Ann. Intensive Care*, 2013: 3: 4.
- [95] **Fiedor, J., and Burda, K.** "Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease". *Nutrients*, 2014: 6: 466-488.
- [96] **Stahl, W., and Sies, H.** "Carotenoids and protection against solar UV radiation". *Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.*, 2002: 15: 291-296.
- [97] **Black, H.S., and Gerguis, J.** "Modulation of dietary vitamins E and C fails to ameliorate b-carotene exacerbation of UV carcinogenesis in mice". *Nutr. Cancer.*, 2003: 45: 36-45.
- [98] **Jansen, T., and Daiber, A.** "Direct Antioxidant Properties of Bilirubin and Biliverdin. Is there a Role for Biliverdin Reductase?". *Front. Pharmacol.*, 2012: 3: 30.
- [99] **Hayes, J.D., Flanagan, J.U., and Jowsey, I.R.** "Glutathione transferases". *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2005: 45: 51-88.
- [100] **Mari, M., Morales, A., Colell, A. et al.** "Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant". *Antioxid. Redox. Signal.*, 2009: 11: 2685-2700.
- [101] **Bannister, W.H.** "From haemocuprein to copper-zinc superoxide dismutase: a history on the fiftieth anniversary of the discovery of

- haemocuprein and the twentieth anniversary of the discovery of superoxide dismutase". *Free Radic. Res. Commun.*, 1988: 5: 35-42.
- [102] **Chelikani, P., Fita, I., and Loewen, P.C.** "Diversity of structures and properties among catalases". *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004: 61: 192-208.
- [103] **Arner, E.S., and Holmgren, A.** "Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase". *Eur. J. Biochem.*, 2000: 267: 6102-6109.
- [104] **Billia, F., Hauck, L., Grothe, D. et al.** "Parkinson-susceptibility gene DJ-1/PARK7 protects the murine heart from oxidative damage in vivo". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2013: 110: 6085-6090.
- [105] **Malhotra, D., Thimmulappa, R., Navas-Acien, A. et al.** "Expression of concern: Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008: 178: 592-604.
- [106] **Storz, G., and Tartaglia, L.A.** "OxyR: a regulator of antioxidant genes". *J. Nutr.*, 1992: 122: 627-630.
- [107] **Reiter, R.J., Tan, D.X., Manchester, L.C. et al.** "Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants". *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2003: 527: 539-548.
- [108] **Lu, A.L., Li, X., Gu, Y. et al.** "Repair of oxidative DNA damage: mechanisms and functions". *Cell. Biochem. Biophys.*, 2001: 35: 141-170.
- [109] **Davies, K.J.** "Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems". *IUBMB Life*, 2000: 50: 279-289.

- [110] **Friguet, B.** "Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress". *FEBS Lett.*, 2006: 580: 2910-2916.
- [111] **Ljungman, M., and Hanawalt, P.C.** "Efficient protection against oxidative DNA damage in chromatin". *Mol. Carcinog.*, 1992: 5: 264-269.
- [112] **Krause, M., and Gautreau, A.** "Steering cell migration: lamellipodium dynamics and the regulation of directional persistence". *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014: 15: 577-590.
- [113] **Holmstrom, K.M., and Finkel, T.** "Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling". *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014: 15: 411-421.
- [114] **Mehta, S.L., and Li, P.A.** "Neuroprotective role of mitochondrial uncoupling protein 2 in cerebral stroke". *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009: 29: 1069-1078.
- [115] **Orrenius, S., Gogvadze, V., and Zhivotovsky, B.** "Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death". *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2007: 47: 143-183.
- [116] **West, A.P., Shadel, G.S., and Ghosh, S.** "Mitochondria in innate immune responses". *Nat. Rev. Immunol.*, 2011: 11: 389-402.
- [117] **Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R. et al.** "Biomarkers of oxidative damage in human disease". *Clin. Chem.*, 2006: 52: 601-623.
- [118] **Lavie, L., Vishnevsky, A., and Lavie, P.** "Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea". *Sleep*, 2004: 27: 123-128.

- [119] **Archontogeorgis, K., Nena, E., Papanas, N. et al.** "Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of obstructive sleep apnea syndrome: current status and future perspectives". *Pulm. Med.*, 2014: 2014: 930535.
- [120] **Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J. et al.** "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease". *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2007: 39: 44-84.
- [121] **Benedetti, S., Nuvoli, B., Catalani, S. et al.** "Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma". *Oncotarget*, 2015: 6: 16848-16865.
- [122] **Schiffrin, E.L.** "Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase: a matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation". *Hypertension*, 2008: 51: 31-32.
- [123] **Forstermann, U., and Munzel, T.** "Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace". *Circulation*, 2006: 113: 1708-1714.
- [124] **Giordano, F.J.** "Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure". *J. Clin. Invest.*, 2005: 115: 500-508.
- [125] **Aksoy, S., Cam, N., Gurkan, U. et al.** "Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction". *Cardiol. J.*, 2012: 19: 381-386.

- [126] **Uttara, B., Singh, A.V., Zamboni, P. et al.** "Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options". *Curr. Neuropharmacol.*, 2009: 7: 65-74.
- [127] **McCord, J.M.** "Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury". *N. Engl. J. Med.*, 1985: 312: 159-163.
- [128] **Wang, W., Fang, H., Groom, L. et al.** "Superoxide flashes in single mitochondria". *Cell*, 2008: 134: 279-290.
- [129] **Miyata, T., Takizawa, S., and van Ypersele de Strihou, C.** "Hypoxia. 1. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: novel therapeutic targets". *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2011: 300: C226-231.
- [130] **Dopp, J.M., Philippi, N.R., Marcus, N.J. et al.** "Xanthine oxidase inhibition attenuates endothelial dysfunction caused by chronic intermittent hypoxia in rats". *Respiration*, 2011: 82: 458-467.
- [131] **Jelic, S., Padeletti, M., Kawut, S.M. et al.** "Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea". *Circulation*, 2008: 117: 2270-2278.
- [132] **Schulz, R., Mahmoudi, S., Hattar, K. et al.** "Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000: 162: 566-570.

- [133] **Dyugovskaya, L., Lavie, P., and Lavie, L.** "Phenotypic and functional characterization of blood gammadelta T cells in sleep apnea". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003: 168: 242-249.
- [134] **Dyugovskaya, L., Polyakov, A., Lavie, P. et al.** "Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008: 177: 544-554.
- [135] **Wilson, M.A., Collins, J.L., Hod, Y. et al.** "The 1.1-A resolution crystal structure of DJ-1, the protein mutated in autosomal recessive early onset Parkinson's disease". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2003: 100: 9256-9261.
- [136] **Giroto, S., Sturlese, M., Bellanda, M. et al.** "Dopamine-derived quinones affect the structure of the redox sensor DJ-1 through modifications at Cys-106 and Cys-53". *J. Biol. Chem.*, 2012: 287: 18738-18749.
- [137] **Maita, C., Maita, H., Iguchi-Arigo, S.M. et al.** "Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants". *PLoS One*, 2013: 8: e54087.
- [138] **Nagakubo, D., Taira, T., Kitaura, H. et al.** "DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997: 231: 509-513.
- [139] **Uhlen, M., Bjorling, E., Agaton, C. et al.** "A human protein atlas for normal and cancer tissues based on antibody proteomics". *Mol. Cell. Proteomics*, 2005: 4: 1920-1932.

- [140] **van der Brug, M.P., Blackinton, J., Chandran, J. et al.** "RNA binding activity of the recessive parkinsonism protein DJ-1 supports involvement in multiple cellular pathways". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2008: 105: 10244-10249.
- [141] **Wilson, M.A.** "The role of cysteine oxidation in DJ-1 function and dysfunction". *Antioxid. Redox. Signal.*, 2011: 15: 111-122.
- [142] **Wu, Y., Guo, Z., Wu, H. et al.** "SUMOylation represses Nanog expression via modulating transcription factors Oct4 and Sox2". *PLoS One*, 2012: 7: e39606.
- [143] **Shinbo, Y., Niki, T., Taira, T. et al.** "Proper SUMO-1 conjugation is essential to DJ-1 to exert its full activities". *Cell. Death. Differ.*, 2006: 13: 96-108.
- [144] **Zhong, N., Kim, C.Y., Rizzu, P. et al.** "DJ-1 transcriptionally up-regulates the human tyrosine hydroxylase by inhibiting the sumoylation of pyrimidine tract-binding protein-associated splicing factor". *J. Biol. Chem.*, 2006: 281: 20940-20948.
- [145] **Robert, G., Puissant, A., Dufies, M. et al.** "The caspase 6 derived N-terminal fragment of DJ-1 promotes apoptosis via increased ROS production". *Cell. Death Differ.*, 2012: 19: 1769-1778.
- [146] **Zhang, L., Shimoji, M., Thomas, B. et al.** "Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis". *Hum. Mol. Genet.*, 2005: 14: 2063-2073.

- [147] **Canet-Aviles, R.M., Wilson, M.A., Miller, D.W. et al.** "The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2004: 101: 9103-9108.
- [148] **Li, H.M., Niki, T., Taira, T. et al.** "Association of DJ-1 with chaperones and enhanced association and colocalization with mitochondrial Hsp70 by oxidative stress". *Free Radic. Res.*, 2005: 39: 1091-1099.
- [149] **Ren, H., Fu, K., Wang, D. et al.** "Oxidized DJ-1 interacts with the mitochondrial protein BCL-XL". *J. Biol. Chem.*, 2011: 286: 35308-35317.
- [150] **Wang, X., Petrie, T.G., Liu, Y. et al.** "Parkinson's disease-associated DJ-1 mutations impair mitochondrial dynamics and cause mitochondrial dysfunction". *J. Neurochem.*, 2012: 121: 830-839.
- [151] **Hayashi, T., Ishimori, C., Takahashi-Niki, K. et al.** "DJ-1 binds to mitochondrial complex I and maintains its activity". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009: 390: 667-672.
- [152] **Giaime, E., Yamaguchi, H., Gautier, C.A. et al.** "Loss of DJ-1 does not affect mitochondrial respiration but increases ROS production and mitochondrial permeability transition pore opening". *PLoS One*, 2012: 7: e40501.
- [153] **Ottolini, D., Cali, T., Negro, A. et al.** "The Parkinson disease-related protein DJ-1 counteracts mitochondrial impairment induced by the

tumour suppressor protein p53 by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria tethering". *Hum. Mol. Genet.*, 2013; 22: 2152-2168.

- [154] **Cali, T., Ottolini, D., and Brini, M.** "Calcium and endoplasmic reticulum-mitochondria tethering in neurodegeneration". *DNA Cell. Biol.*, 2013; 32: 140-146.
- [155] **Takahashi, K., Taira T., Niki T. et al.** "DJ-1 positively regulates the androgen receptor by impairing the binding of PIASx alpha to the receptor". *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 37556-37563.
- [156] **Niki, T., Takahashi-Niki, K., Taira, T. et al.** "DJBP: a novel DJ-1-binding protein, negatively regulates the androgen receptor by recruiting histone deacetylase complex, and DJ-1 antagonizes this inhibition by abrogation of this complex". *Mol. Cancer Res.*, 2003; 1: 247-261.
- [157] **Ishikawa, S., Taira, T., Niki, T. et al.** "Oxidative status of DJ-1-dependent activation of dopamine synthesis through interaction of tyrosine hydroxylase and 4-dihydroxy-L-phenylalanine (L-DOPA) decarboxylase with DJ-1". *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 28832-28844.
- [158] **Fan, J., Ren, H., Jia, N. et al.** "DJ-1 decreases Bax expression through repressing p53 transcriptional activity". *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 4022-4030.
- [159] **Kato, I., Maita, H., Takahashi-Niki, K. et al.** "Oxidized DJ-1 inhibits p53 by sequestering p53 from promoters in a DNA-binding affinity-dependent manner". *Mol. Cell Biol.*, 2013; 33: 340-359.

- [160] **Shinbo, Y., Taira, T., Niki, T. et al.** "DJ-1 restores p53 transcription activity inhibited by Topors/p53BP3". *Int. J. Oncol.*, 2005: 26: 641-648.
- [161] **Clements, C.M., McNally, R.S., Conti, B.J. et al.** "DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2". *Proc Natl. Acad. Sci. U S A*, 2006: 103: 15091-15096.
- [162] **Wang, Z., Liu, J., Chen, S. et al.** "DJ-1 modulates the expression of Cu/Zn-superoxide dismutase-1 through the Erk1/2-Elk1 pathway in neuroprotection". *Ann. Neurol.*, 2011: 70: 591-599.
- [163] **Zhong, N., and Xu, J.** "Synergistic activation of the human MnSOD promoter by DJ-1 and PGC-1alpha: regulation by SUMOylation and oxidation". *Hum.Mol. Genet.*, 2008: 17: 3357-3367.
- [164] **Zhou, W., and Freed, C.R.** "DJ-1 up-regulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T alpha-synuclein toxicity". *J. Biol. Chem.*, 2005: 280: 43150-43158.
- [165] **Junn, E., Taniguchi, H., Jeong, B.S. et al.** "Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death". *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2005: 102: 9691-9696.
- [166] **Im, J.Y., Lee, K.W., Junn, E. et al.** "DJ-1 protects against oxidative damage by regulating the thioredoxin/ASK1 complex". *Neurosci. Res.*, 2010: 67: 203-208.

- [167] **Opsahl, J.A., Hjernevik, L.V., Bull, V.H. et al.** "Increased interaction between DJ-1 and the Mi-2/ nucleosome remodelling and deacetylase complex during cellular stress". *Proteomics*, 2010: 10: 1494-1504.
- [168] **Yamaguchi, S., Yamane, T., Takahashi-Niki, K. et al.** "Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis". *PLoS One*, 2012: 7: e38144.
- [169] **Okada, M., Matsumoto, K., Niki, T. et al.** "DJ-1, a target protein for an endocrine disrupter, participates in the fertilization in mice". *Biol. Pharm. Bull.*, 2002: 25: 853-856.
- [170] **Yoshida, K., Sato, Y., Yoshiike, M. et al.** "Immunocytochemical localization of DJ-1 in human male reproductive tissue". *Mol. Reprod. Dev.*, 2003: 66: 391-397.
- [171] **Xiong, H., Wang, D., Chen, L. et al.** "Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation". *J. Clin. Invest.*, 2009: 119: 650-660.
- [172] **Batelli, S., Albani, D., Rametta, R. et al.** "DJ-1 modulates alpha-synuclein aggregation state in a cellular model of oxidative stress: relevance for Parkinson's disease and involvement of HSP70". *PLoS One*, 2008: 3: e1884.
- [173] **Kim, K.S., Kim, J.S., Park, J.Y. et al.** "DJ-1 associates with lipid rafts by palmitoylation and regulates lipid rafts-dependent endocytosis in astrocytes". *Hum. Mol. Genet.*, 2013: 22: 4805-4817.

- [174] **Kim, J.H., Choi, D.J., Jeong, H.K. et al.** "DJ-1 facilitates the interaction between STAT1 and its phosphatase, SHP-1, in brain microglia and astrocytes: A novel anti-inflammatory function of DJ-1". *Neurobiol. Dis.*, 2013; 60: 1-10.
- [175] **Zhang, C., Zhang, M.X., Shen, Y.H. et al.** "Role of NonO-histone interaction in TNFalpha-suppressed prolyl-4-hydroxylase alpha1". *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1783: 1517-1528.
- [176] **Natsios, G., Pastaka, C., Vavougiou, G. et al.** "Age, Body Mass Index, and Daytime and Nocturnal Hypoxia as Predictors of Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea". *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2015.
- [177] **Moscovitz, O., Ben-Nissan, G., Fainer, I. et al.** "The Parkinson's-associated protein DJ-1 regulates the 20S proteasome". *Nat. Commun.*, 2015; 6: 6609.
- [178] **Chen, Y., Kang, M., Lu, W. et al.** "DJ-1, a novel biomarker and a selected target gene for overcoming chemoresistance in pancreatic cancer". *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2012; 138: 1463-1474.
- [179] **Morelli, M., Scumaci, D., Di Cello, A. et al.** "DJ-1 in endometrial cancer: a possible biomarker to improve differential diagnosis between subtypes". *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2014; 24: 649-658.
- [180] **Kawate, T., Iwaya, K., Koshikawa, K. et al.** "High levels of DJ-1 protein and isoelectric point 6.3 isoform in sera of breast cancer patients". *Cancer Sci.*, 2015; 106: 938-943.

- [181] **Fan, J., Yu, H., Lv, Y. et al.** "Diagnostic and prognostic value of serum thioredoxin and DJ-1 in non-small cell lung carcinoma patients". *Tumour Biol.*, 2015.
- [182] **Schumann, C., Taratula, O., Khalimonchuk, O. et al.** "ROS-induced nanotherapeutic approach for ovarian cancer treatment based on the combinatorial effect of photodynamic therapy and DJ-1 gene suppression". *Nanomedicine*, 2015.
- [183] **Zhu, X.L., Sun, W., Lei W.B. et al.** "DJ-1-induced phosphatase and tensin homologue downregulation is associated with proliferative and invasive activity of laryngeal cancer cells". *Mol. Med. Rep.*, 2015: 12: 2003-2008.
- [184] **Tillman, J.E., Yuan, J., Gu, G. et al.** "DJ-1 binds androgen receptor directly and mediates its activity in hormonally treated prostate cancer cells". *Cancer Res.*, 2007: 67: 4630-4637.
- [185] **Zhu, H., Liao, S.D., Shi, J.J. et al.** "DJ-1 mediates the resistance of cancer cells to dihydroartemisinin through reactive oxygen species removal". *Free Radic. Biol. Med.*, 2014: 71: 121-132.
- [186] **Yamauchi, M., Nakano, H., Maekawa, J. et al.** "Oxidative stress in obstructive sleep apnea". *Chest*, 2005: 127: 1674-1679.
- [187] **Franco, C.M., Lima, A.M., Ataide, L., Jr. et al.** "Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms". *J. Mol. Neurosci.*, 2012: 47: 300-310.

- [188] **Ntalapascha, M., Makris, D., Kyparos, A. et al.** "Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome". *Sleep. Breath.*, 2013: 17: 549-555.
- [189] **Polotsky, V.Y., Savransky, V., Bevans-Fonti, S. et al.** "Intermittent and sustained hypoxia induce a similar gene expression profile in human aortic endothelial cells". *Physiol. Genomics*, 2010: 41: 306-314.
- [190] **Parsanejad, M., Zhang, Y., Qu, D. et al.** "Regulation of the VHL/HIF-1 pathway by DJ-1". *J. Neurosci.*, 2014: 34: 8043-8050.
- [191] **Gorrini, C., Harris, I.S., and Mak, T.W.** "Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy". *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2013: 12: 931-947.
- [192] **Kim, J.M., Jang, H.J., Choi, S.Y. et al.** "DJ-1 contributes to adipogenesis and obesity-induced inflammation". *Sci. Rep.*, 2014: 4: 4805.
- [193] **Seyfarth, K., Poschmann, G., Rozman, J. et al.** "The development of diet-induced obesity and associated metabolic impairments in Dj-1 deficient mice". *J. Nutr. Biochem.*, 2015: 26: 75-81.
- [194] **Shi, S.Y., Lu, S.Y., Sivasubramaniyam, T. et al.** "DJ-1 links muscle ROS production with metabolic reprogramming and systemic energy homeostasis in mice". *Nat. Commun.*, 2015: 6: 7415.
- [195] **Collins, A.R., Lyon, C.J., Xia, X. et al.** "Age-accelerated atherosclerosis correlates with failure to upregulate antioxidant genes". *Circ. Res.*, 2009: 104: e42-54.
- [196] **Petrosyan, M., Perraki, E., Simoes, D. et al.** "Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea". *Sleep. Breath.*, 2008: 12: 207-215.

Copyright Disclaimers εικονών που χρησιμοποιήθηκαν στη Διατριβή:

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες εικόνες από τις αναφερόμενες αντίστοιχες πηγές τους, υπό τις προϋποθέσεις που τέθηκαν από το καθεστώς πνευματικής ιδιοκτησίας τους

Εικόνες 1, 2 και 3. Δεν απαιτείται άδεια για αναπαραγωγή σε διδακτορική διατριβή.

Copyright © 2008, The American Physiological Society

Εικόνα 4. «This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited».

Εικόνα 5. RightsLink License Number: 3577090477766

Εικόνα 6. RightsLink License Number: 3642601360338

Εικόνα 7. RightsLink License Number: 3642700723724

Εικόνα 8. Δεν απαιτείται άδεια.

Εικόνα 9. « All site content, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License».

Εικόνα 10. RightsLink License Number: 3707751335059

Εικόνα 11. Δεν απαιτείται άδεια για αναπαραγωγή σε διδακτορική διατριβή.

Copyright © 2011, The American Physiological Society

Εικόνα 12. «Anyone may, without requesting permission, use original figures or tables published in PNAS for noncommercial and educational use (i.e., in a review article, in a book that is not for sale) provided that the original source and the applicable copyright notice are cited».

Εικόνα 13. «The use of data and images from this site in publications and presentations is permitted provided that the following conditions are met: The publication and/or presentation are solely for informational and non-commercial purposes. The source of the data and/or image is referred to this site (www.proteinatlas.org) and/or one or more of our publications are cited».

Εικόνα 14. RightsLink License Number: 3706570927553

Εικόνα 15. Δεν απαιτείται άδεια.