

GENETIKA I CEREBRALNA PARALIZA

BISERKA REŠIĆ*

Posljednje desetljeće je svjedok napredovanja u genetskom testiranju i boljem razumijevanju genske pozadine složenih poremećaja. Sve donedavno cerebralna paraliza je razmatrana kao stanje primarno vezano uz perinatalne komplikacije. Mnogo dokaza naglašava jak genetski utjecaj na pojavu cerebralne paralize. Kao i mnoga genetska stanja, cerebralna paraliza pokazuje složeno nasljeđe. To podrazumijeva etiološku i genetsku heterogenost sa složenim interakcijama s mnogostrukim utjecajima okoliša. Pažljivo planirana dijagnostička evaluacija može utvrditi uzrok cerebralne paralize u 75% i više slučajeva. Cerebralna paraliza i njoj srodni razvojni poremećaji su češći u muškaraca nego u žena. Postoje važne neurobiološke razlike između muškaraca i žena s obzirom na njihov odgovor na moždane ozljede. Utjecaj biološkog spola na ozljedu mozga i efikasnost neuroprotektivnih intervencija je važno područje za buduća istraživanja. Važno je utvrditi koja od spolnih razlika kod djece s cerebralnom paralizom ima izvor u različitom putu stanične smrti. Spontani prijevremeni porod je još uvijek vodeći uzrok perinatalnom morbiditetu i mortalitetu u razvijenom svijetu. Kao etiološki važan čimbenik cerebralnoj paralizama, je i prijevremeni porod koji može biti genetski uzrokovan. Brojni geni su povezani s prijevremenim porodom, uključujući gene koji kodiraju adrenergičke beta-receptore, gene koji su odgovorni za trombofiliju i druge koji se odnose na imune procese. Polimorfizam nekih gena može biti odgovoran za štetni upalni odgovor kod onih koji ga posjeduju. Naglašen imuni odgovor na stimulaciju infekcijom ima vrlo veliki utjecaj na buduću trudnoću. Vulnerabilnost različitih moždanih struktura ovisi o gestacijskoj dobi kada je poremećaj nastao. Bolji uvid u ove mehanizme može razvit strategiju koja bi zaštitila mozak i smanjila incidenciju cerebralne paralize i njoj srodnih poremećaja.

Deskriptori: GENETIČKI UTJECAJ, CEREBRALNA PARALIZA, PRIJEVREMENI POROD, POLIMORFIZAM, IMUNI ODGOVOR

Skrćenice:

CP - cerebralna paraliza; SNP - polimorfizam u jednom nukleotidu (engl. single nucleotide polymorphisms); HI - hipoksija-ishemija; TNF α - tumor nekrotizirajući čimbenik α (engl. tumor necrosis faktor alfa); IL 1b - interleukin; NO - dušikov monoksid; NOS - sintaza dušikova monoksida; IVK - intraventrikularno krvarenje; AIF - apoptoza inducirajući faktor; HIE - hipoksično ishemična encefalopatija; PVL - periventrikularna leukomalacija; FVL - faktor V Leiden; FIRS - fetalni upalni odgovor (engl. Fetal Inflammatory Response Syndrome); PARP1 - poli -ADP-riboza-polimeraza; TLR4 - Toll-lik receptor

Uvod

Cerebralna paraliza (CP) je klinički entitet kojim se označuje grupa neprogresivnih, ali često promjenjivih motoričkih poremećaja uzrokovanih razvojnim pore-

mećajem ili oštećenjem mozga u ranom stadiju razvoja. Radi se o heterogeno skupini neprogresivnih kliničkih simptoma, koje karakteriziraju poremećaji pokreta i položaja s često pridruženim drugim neurorazvojnim odstupanjima kao što su smetnje govora, umna zaostalost, oštećenja sluha i vida, epilepsija i drugo (1, 2). Iako samo stanje nije progresivno, kliničke manifestacije i neuropatološke lezije se mogu mijenjati tijekom vremena kako sazrijeva mozak (1, 2).

Prevalencija CP je 2-3 na 1.000 živorođene djece. Ona se ne smanjuje usprkos dobro razvijenom porodničtvu i opremljenim jedinicama Intenzivnog liječenja (1, 2). Ranija razmatranja su smatrala da su intrapartalno uzrokovana hipoksija i ishemijska najčešći uzrok CP. Poznato je da mnogi etiološki čimbenici mogu već intrauterino djelovati sa posljedičnim kasnijim razvojem CP. Neke studije navode da oko 70-80% slučajeva CP nastaje zbog prenatalnih uzroka (1-3).

Uzrok CP ostaje još uvijek nepoznata u velikom postotku oboljelih.

Sve više se govori o genetskim čimbenicima kao uzroku CP (3). Genetski čimbenici mogu biti uzrok različitih patoloških procesa ili pak mogu modificirati njihov tijek i mogu utjecati na perinatalno oštećenje (3, 4). U središtu zanimanja su DNA polimorfizmi koji govore o njihovoj povezanosti s većom pojavnosti neke bolesti (3, 5). Najveći broj polimorfizama je polimorfizam u jednom nukleotidu (engl. *single nucleotide polymorphisms* - SNPs) gdje se jedan od četiri nukleotida (A, T, C ili G) zamjenjuje s drugim. SNPs uzrokuju promjene sekvencije DNA i na taj način mijenjaju ekspresiju i funkciju gena. Hoće li osoba oboljeti, ovisi o udruženom učinku nekoliko SNP-ova gena ključnih za razvoj bolesti i čimbenika okoliša (3).

Dosadašnje studije raspravljaju o potencijalnom genetskom utjecaju u razvo-

*Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu

Prof. dr. sc. Biserka Rešić
Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu
21000 Split, Šoltanska 2
E-mail: biserka.resic@st.htnet.hr

ju perinatalne lezije, posebice periventrikularne leukomalacije (5). U patogenezi nastajanja oštećenja mozga smatra se da polimorfizmi različitih gena mogu modificirati rizik za leziju s posljedičnim razvojem CP (3, 4). Polimorfizam određenih gena mogu mijenjati osjetljivost rizičnih čimbenika predisponirajućih za CP kao što su prijevremeni porod, poremećaji krvarenja i zgrušavanja, osjetljivost za infekcije, autoimuni odgovori majke i drugo (3-5). U etiologiji CP uz genetsku zastupljenost svakako igraju veliku ulogu okolišni čimbenici što podrazumijeva etiološku i genetsku heterogenost u nastanku CP (4, 5).

Dosad je objavljeno niz radova u kojima se pokušalo dokazati povezanost polimorfizma gena s CP (3). Ispitivani su polimorfizmi različitih gena vezanih za citokine, trombofiliju, displaziju ili kortikalnu disgenezu i neki drugi, a koji bi bili povezani s CP (4-10).

Etiologija cerebralne paralize

Etiologija CP je multifaktorijska, udružena genetskim i okolišnim čimbenicima (3). Iako još uvijek prevladava mišljenje da je vodeći uzrok CP hipoksija i ishemija, utvrđeno je da je to slučaj u 7-8% bolesnika s CP, s rasponom 3-20% ovisno o pojedinom istraživaču (2, 4). Težina krajnjeg neuromotornog oštećenja ne ovisi isključivo o težini hipoksično-ishemičnog (HI) oštećenja, odnosno nakon djelovanja naizgled jednakog stupnja hipoksije - ishemije razvijaju se različiti stupnjevi hipoksično-ishemičkog oštećenja i neuromotornog odstupanja (4). Ova različitost može biti rezultat interakcije okolišnih čimbenika i genetske predispozicije pojedinca na osnovi genotipa polimorfizama određenih gena (3). U nastanku HI oštećenja nezrelog mozga važnu ulogu u kaskadi pokrenutih procesa vezanih za hipoksiju imaju slobodni radikali posebice dušikov monoksid reguliran od eNOS (4, 7). Polimorfizam gena eNOS-a može biti povezan s težinom HI lezije sa posljedičnim razvojem CP (9, 11). Istraživanje Veldmana i sur. polimorfizma -786T/C (rs2070744) smještenog u 5'-regiji NOS3 gena pokazalo je da rjeđi C alel značajno smanjuje aktivnost NOS3 genskog promotora te bi

to moglo upućivati da je -786T/C SNP funkcionalan i odgovoran za promjenu ekspresije NOS3 gena (12). Dosta studija je istraživalo povezanost polimorfizama gena za eNOS s nastankom perinatalnog oštećenja mozga i cerebralne paralize u različitim populacijama svijeta (10-12). Australaska skupina istraživača je dokazala povezanost polimorfizma -922A/G (rs1800779) NOS3 gena s cerebralnom paralizom u nedonoščadi i povezanost polimorfizma -922A/G i to heterozigotnog AG genotipa i homozigotnog GG genotipa s kliničkom slikom CP u nedonoščadi, rođenih prije 32. tjedna (8, 9, 13). Također su pokazali sličnu povezanost i funkcionalnog polimorfizma rs1799983 -894G/T ili Glu298Asp istog gena (13). Studije, Gibsona i sur. isto su potvrdile povezanost NOS3 promotorskog polimorfizma -922A/G (rs1800779) u nedonoščadi s cerebralnom paralizom, ali nisu našli korelaciju s drugim analiziranim polimorfizmom rs1799983 (-894G/T) (Glu298Asp) (8, 9, 13).

Drugi autori nisu dokazali alelnu povezanost polimorfizama -894G/T, -922A/G i -690C/T, NOS3 gena s hipoksično-ishemičnim inzultom (14). Cho i sur. su pronašli povezanost AbT NOS3 haplotipa polimorfizama Glu298Asp (rs1799983), VNTR u intronu 4 i 786T/C (rs2070744) s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom (15). Također su našli da je učestalost G alela polimorfizma Glu298Asp (rs1799983), češća u oboljeloj skupini nego u kontrolnoj, te su potvrdili da su TC genotip i C alel -786C/T (rs2070744) češći u pacijenata s HI encefalopatijom i perzistirajućom plućnom hipertenzijom (15). U najnovijoj studiji povezanosti polimorfizama gena NOS3 s intraventrikularnim krvarenjem u populaciji Afričko-Američke dojenčadi Vannemreddy i sur. potvrdili su da se mutiran -786C/T alel javlja 2 puta češće u nedonoščadi s respiratornim distres sindromom, bronhopulmonalnom displazijom i intraventrikularnim krvarenjem (OR>2,3 [95% CI 1,1-5,2] p<0,05) (16).

Kuzmanić Šamija je analizirajući polimorfizam gena za eNOS, logističkom regresijskom analizom pokazala da je statistički značajno veća pojava razvoja hipoksično-ishemičnog oštećenja

mozga u djece s TT genotipom polimorfizma rs1808593 (p=0,025). Usporedba učestalosti TT i TG genotipa polimorfizma rs1808593 s pojavom hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga pokazala je statistički značajnu razliku u distribuciji genotipova rs1808593 između oboljele i kontrolne skupine (p=0,03) kojoj doprinosi veća učestalost TT genotipa, a manja TG genotipa u oboljeloj skupini. Omjer izgleda za nastanak hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga je 1,9 puta veći u djece s TT nego s TG genotipom (11).

Nedavno objavljeni radovi su pokazali da polimorfizam apolipoproteina E (APOE) može biti odgovoran za različitost osjetljivost na HI encefalopatiju (6).

Kuroda i suradnici u velikoj skupini pacijenata sa kongenitalnom CP dokazali su značajnu povezanost između APOE ε4 i CP u odnosu na kontrolnu skupinu (OR 5.5, 95% CI 1.-35.9, P = 0.022, svi subtipovi OR 3.4, 95% CI 1.-8.7, P = 0.003) (6).

Citokin, Prijevremeni porod

Spontani prijevremeni porod je još uvijek vodeći uzrok perinatalnom morbiditetu i mortalitetu u razvijenom svijetu, a događa se u 5-12% svih trudnoća, ovisno o populaciji (17, 18). Prijevremeno rođena djeca predstavljaju visokorizičnu populaciju za oštećenje mozga koje zahvaćaju bijelu tvar, od kojih se periventrikularna leukomalacija smatra za najčešću koja dovodi do neurološkog i intelektualnog oštećenja (18-20). Poznato je da je intrauterina infekcija najčešći uzrok prijevremenog poroda i neonatalnih komplikacija. Kao odgovor na invaziju mikroorganizama oslobađaju se citokini i drugi upalni medijatori i uzrokuju štetni upalni odgovor tzv. fetalni upalni odgovor (engl. *Fetal Inflammatory Response Syndrome* - FIRS) (18). Aktivacija mreže citokina mogu uzrokovati oštećenje bijele tvari i prijevremeni porod te precipitirati budući nastanak CP (21, 22). Pretpostavlja se da interakcija gena i okoliša ima značajnu ulogu u etiopatogenezi prijevremenog poroda. Polimorfizam nekih gena može biti odgovoran za štetni upalni odgovor (FIRS) kod onih koji ga posjeduju (18). Polimor-

fizam proinflammatory citokina kao npr. tumor nekrotizirajući čimbenik alpha (engl. *tumor necrosis factor alpha* -TNFα), interleukin 1b (IL1β) i interleukin 6 (IL6) povezan je s povećanim rizikom prijevremenog poroda i neonatalnih komplikacija kao što je periventrikularna leukomalacija (8-10, 23, 24). Suprotno tome, polimorfizam antiinflammatory citokina je povezan s manjim rizikom prijevremenog poroda (23, 24).

Citokini i njihovi receptori su često kodirani polimorfizmima. Nasljedni polimorfizmi u području imunomodulatornih gena može pridonijeti u promjeni imunološke uloge i genske podloge raznim bolestima, uključujući CP (18, 23, 24). Nedavno je pokazano da je polimorfizam pojedinih gena za citokine povezan s povećanim rizikom prijevremenog poroda (25, 26).

Imunokompetentne stanice otpuštaju proinflammatory citokine, kao što su TNFα i IL1β, koji nakon djelovanja mikrobioloških metabolita posreduju u imunološkom odgovoru domaćina. Otpuštanje TNFα iz monocita pokazuje individualnu varijabilnost koja je vjerojatno posljedica genskog polimorfizma. Opisano je nekoliko funkcionalnih polimorfizama u promotorskoj regiji gena za TNFα. Kadhim i sur. su pokazali da je TNFα kodiran izrazito polimorfizmima genom, a nasljedni polimorfizam u promotorskoj regiji može pridonijeti varijacijama u njegovoj imunološkoj funkciji i genskoj podložnosti raznim bolestima, kao što je CP (27). Do sada su objavljena samo dva istraživanja o povezanosti polimorfizma gena TNFα i CP (9, 13). Gibson i sur. su dokazali povezanost TNFα-308 G/A polimorfizma i povećanog rizika CP u prijevremeno rođene djece (do 32. tjedna gestacijske dobi) (9).

Mnogi istraživači su istraživali polimorfizam TNFα na temelju hipoteze da su TNFα varijante bitne za patogenezu infekcije/upale kao npr. u slučaju sepse i septičkog šoka (27, 28). Istraživanja su pokazala da je polimorfizam TNFα 308 G/A najčešće analizirana sekvenca ovog citokina, ali rezultati nisu ujednačeni. Willson i sur. su pokazali da je TNFα 308A varijanta podložna povećanoj transkripciji gena u usporedbi s divljim

tipom i da je razina TNFα u krvi povišena (27). S druge strane, Stuber i sur. su pokazali da G/A varijanta TNFα 308 polimorfizma ne mijenja endotoxin-inducibilnu aktivnost promotora (28). Specifični polimorfizam na poziciji -308 sekvenca nukleotida na TNF2 alelu povezan je sa povećanom proizvodnjom TNFα kao odgovor na stimulaciju. Kod prijevremeno rođene djece je zapažena povišena razina TNFα u amnijskoj tekućini. Ova povezanost je neovisna o majčinom genotipu (28).

Sinergistički učinak za rizik prijevremenog poroda uz TNF 2 alele značajno je potpomognut i čimbenicima okoline. Polimorfizam za gen IL1β smješten je na 2 q, i utječe ne samo na razinu IL1β već i na podložnost raznim bolestima (29, 30). Kapitanović Vidak i sur. su potvrdili značajan utjecaj polimorfizma TNFα i IL1b u povećanoj razini ovih citokina, te većoj podložnosti oštećenju bijele tvari kod prijevremeno rođene djece. Dokazali su značajnu statističku povezanost između TNF α- 1031T/C s visokom ekspresijom genotipa (TC i CC) i rizikom za CP u prijevremeno rođenih. Također su prikazali statistički značajnu povezanost između TNF α- T/C- 1031 i IL1 β- 511 C/T i CP u djece s cističnom PVL (31).

Pojačan imuni odgovor na stimulaciju infekcijom ima vrlo veliki utjecaj na buduću tijek trudnoće. Genetski utjecaj je inače priznat kao značajan dio patogeneze prijevremenih poroda, te stoga ne čudi da osobna ili obiteljska anamneza o prijevremenom porodu signifikantno povećava rizik (32).

Smatra se da su brojni geni povezani s prijevremenim porodom, uključujući one za beta adrenergičke receptore, gene koji su odgovorni za trombofiliju i druge koji se odnose na imune procese. Pretpostavlja se da genetske varijante posteljinih antifibrinolitičkih inhibitor plazminogen aktivatora (PAI-2), trombo-modulina i alfa aducina pridonose riziku spontanog prijevremenog poroda, te različitoj sklonosti za moždano oštećenje (32).

U istraživanju Djukica i sur. je pokazano da je polimorfizam gena za citokin TLR-4 (Toll-like receptor-4) Asp299Gly,

povezan uz smanjenu učestalost CP, dok je za polimorfizam IL-6 G-174C ili IL-4 C-589T dokazao da može pridonijeti nastanku jednostranih i obostranih tipova CP, u slučaju kada se istovremeno radilo o izlaganju utjecaju virusa (33). Ova opažanja ukazuju na mogućnost da CP nastaje kao posljedica neuroleptičkog utjecaja virusa i genetske podložnosti djelovanju infekcije.

U istraživanju Gibson i sur. su pokazali povezanost varijante beta adrenergičkog receptora i NOS s prijevremenim porodom, te potencijalnu vezu genetskih varijanti posteljinih antifibrinolitičkih (PAI-2 variant, trombo-modulina i alpha aducina i prijevremenog poroda (32).

Buduće studije bi trebale identificirati gene sa štetnim upalnim odgovorom i povećanim rizikom za prijevremeni porod za vrijeme rane trudnoće. Ovo će omogućiti razvoj preventivnih i/ili terapijskih koncepta.

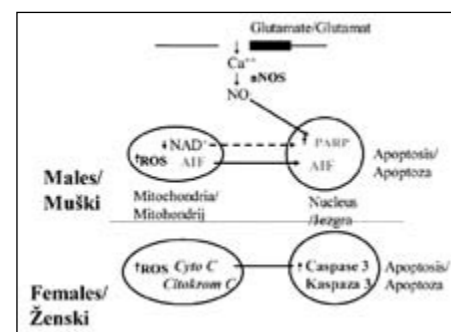
Istraživanja novijeg datuma su pokazala da spol ima značajnu ulogu u patogenezi nastanka razvojnih poremećaja mozga (34). Poznato je da estrogeni tijekom života odrasle osobe štite mozak od moždanog udara i drugih ozljeda, no čini se da spolne razlike imaju vrlo veliki utjecaj i na nezreli mozak (35). Pokazalo se da su CP i njoj srodni razvojni poremećaji češći u muškaraca (34). Nedavno objavljena analiza velike europske baze podataka na 4500 djece s CP je pokazala da je incidencija CP u muške djece čak 30% veća, neovisno da li se radilo o prijevremeno rođenoj djeci (34).

Mehanizam odgovoran za ovu razliku među spolovima nije poznat, no smatra se da intrinzične razlike između muškaraca i žena utječu na osjetljivost mozga na ozljedu. Muškarci rođeni prije vremena su podložniji ozljedama bijele tvari i intraventrikularnom krvarenju (IVK) nego žene. Eksperimentalne studije na životinjama govore o različitom utjecaju spolnog hormona estrogena na hipoksično-ishemična oštećenja, te o različitom utjecaju na fetus i novorođenče u usporedbi s odraslim osobama (35). Bolji uvid u ove mehanizme bi pomogao u razvoju strategije koja bi zaštitila mozak i smanjila incidenciju CP i njoj srodnih poremećaja.

Eksperimentalne studije na glodavcima potvrđuju hipotezu da muškarci i žene različito odgovaraju na moždane ozljede u ranom stadiju razvoja kada je utjecaj hormona smanjen (34, 35). Utvrđeno je da su XY stanice mnogo osjetljivije na toksične efekte NO- i glutamata nego XX stanice (36). Također je dokazano da muške i ženske stanice umiru različitim staničnim putovima koji vode do apoptoze (37). U HI encefalopatiji povišena je razina ekscitacijskog neurotransmitera glutamata unutar sinapse, te dolazi do ekscitativne proizvodnje slobodnih radikala unutar mitohondrija. Muška novorođenčad su osjetljivija na glutamatom posredovanu excitotoksičnost koja aktivacijom enzima poli-AD-riboza-polimeraze (PARP-1) inducira apoptozu inducirajući faktor (AIF) odgovoran za apoptozu. Dok je kod muških stanica zastupljeno otpuštanje AIF iz mitohondrija u jezgru, kod žena dominira otpuštanje citokroma C iz mitohondrija u citoplazmu i aktivacija kaspaze-3 dovodeći tako do apoptoze (37). Ove studije ukazuju da spol ima jak utjecaj u odabiru puta stanične smrti. Nove informacije o neurobiologiji putova stanične smrti otvaraju novu perspektivu u patogenezi moždane ozljede. (Slika 1).

Nasljedne trombofilije

Trombofilija može biti povezana s mnogim perinatalnim rizičnim čimbenicima (PVL; Intrauterinim zastojeom rasta; preklampsijom i dr.), koji imaju za posljedicu razvoj CP. Polimorfizmi gena za trombofiliju u majke i djeteta mogu biti udruženi s CP (38, 39).



Slika 1. Schematski dijagram nekih važnijih putova stanične smrti koji su pokazali ovisnost o spolu u in vivo i in vitro modelima hipoksično-ishemijske i oksidativnog stresa

U posljednje vrijeme je objavljen veliki broj istraživanja o povezanosti nasljednih trombofilija i trudnoća s lošim ishodom, između ostalih i onih koje su povezane s CP (40, 41). Ispitivano je osam SNPs faktor V Leiden (FVL) (arg506gln ili G1691A), Prothrombin (G20210A, MTHFRC677T, MTHFR A1298C, FVII -323 10 bp del/ins, FVII arg353gln, FGB -455, PAI1 -675, PAI1 -11053), Endothelial Protein Receptor C (A4600G), TFPI -33 T/C, CBSI278T, ANX5 1C/T, THBD A43T, PAI2 N120D,N404 K, S413C, PLAT-33C/ u kojih je dokazana udružnost s CP (3, 8, 32, 39).

Dokazano je da polimorfizam gena za trombofiliju posebice FVL i metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) C6777T udružen je s razvojem CP. Polimorfizam gena MTHFR C677T je povezan s hiperhomocistinurijom koja može biti uzrokom venske i arterijske tromboze.

Pokazano je da su upravo minorne trombofilije (mutacija faktora V Leiden, mutacije protrombina II, mutacije metilen tetrahidrofolat reduktaz) češće povezane s lošim ishodom trudnoće i/ili sa CP. Do sada objavljena istraživanja ukazuju da CP koje su povezane s polimorfizmima gena za trombofiliju najčešće odgovaraju kliničkoj slici jednostrane CP, te se mutacija faktora V Leiden smatra za etiološki čimbenik u nastajanju porencefalije i jednostrane CP (39).

Poremećaj razvoja mozga

Različiti poremećaji razvoja mozga koji nastaju intrauterino ovisno o vremenu nastanka, odnosno razvojnom stadiju mozga i uzroku koji djeluje, koji može biti genski ili pak zbog utjecaja okolišnih čimbenika. Mnoge od njih povezuju se kasnije s različitim oblicima CP. Malformacije mozga koje se javljaju s kliničkim oblicima CP su shizencefalija, obiteljska porencefalija, polimikrogirija te različiti oblici holoprocencefalije za koje se većinu zna i genski uzrok (42-45). Najučestalije i najviše ispitani razvojni poremećaji mozga su kortikalne displazije i u većini slučajeva s kliničkom manifestacijom CP i epilepsije (46). Zna se da im je u osnovi poremećaj migracije ali u interakciji s polimorfizmima određenih gena. Mutaci-

ja u pet različitih gena (LIS1;DCX.14-3-3e, RELN i AR) dokazani su kod različitih stupnjeva lizencefalije i često su povezani s CP. Neprogresivne promjene kao što su X-vezana neprogresivna cerebralna hipoplazija i pontocerebelarna hipoplazija su također povezane s CP (47-49).

Zaključak

Otkriće značajnih novih dostignuća u genetskom testiranju je pridonijelo boljem razumijevanju genske podloge CP, koja je prije povezivana isključivo uz perinatalne komplikacije. Danas se međutim zna, na temelju ogromnog broja znanstvenih dokaza, da je uzrok CP heterogen i da u podlozi njenog nastanka uz polimorfizam određenih gena treba razmatrati i okolišne čimbenike. Važnost za daljnja istraživanja je interakcija između gena te gena i okolišnih čimbenika što će nam donijeti bolja saznanja patofizioloških zbivanja i omogućiti nove terapijske postupke i na taj način poboljšati ishod CP.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa. Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. SCPE collaboration. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol.* 2000; 42: 816-24.
2. Petersen MC, Palmer FB. Birthweight and risk for cerebral palsy. *Lancet* 2003; 362: 1089-90.
3. Calaghan ME, MacLennan AH, Hann EA, Dekker G. Genomic basis of cerebral palsy: systematic literature review. *Hum Genet.* 2009; 126: 14-172.
4. Nelson KB: Neonatal encephalopathy: Etiology and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 292.
5. Hemminki K, Sundquist K, Li X. Familial risks for main neurological diseases in siblings based on hospitalizations in Sweden. *Twin Res Hum Genet.* 2006; 9: 580-6.
6. Kuroda MM, Weck ME, Sarwark J, et al: Association of apolipoprotein genotype and cerebral palsy in children. *Pediatrics.* 2007; 119: 3063-13.
7. Gibson CS, MacLennan AH, Hague W, et al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1437.
8. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson C, et al. Fetal and maternal candidate single nucleotide polymorphism associations with cerebral palsy: a case-control study. *Pediatrics.* 2012; 129: 414.
9. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater P, et al. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 674.
10. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker G, et al. Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics.* 2008; 122: 1079-85.
11. Kuzmanić Šamija R. Polimorfizam gena endotelne sintaze, dušikova monoksida i perinatalno hipoksično-ishemično oštećenje mozga. Doktorska dizertacija, 2011.
12. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, et al. The Glu298 Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens.* 2002; 20: 2023-7.
13. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci D, et al. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2005; 57: 49-9.
14. Merrill JE. Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological. *Dev Neurosci.* 1992; 14: 10.
15. Cho M, Hyun KS, Chung D, et al. eNOS Gene Polymorphism in Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Korean J Pathol.* 2009; 43 (4): 306-11.
16. Vannemreddy P, Notarianni C, Yanamanda K, Napper D, Bocchini J. Is an endothelial nitric oxide synthase gene mutation a risk factor in the origin of intraventricular hemorrhage? *Neurosurg Focus.* 2010; 28 (1): 11.
17. Sado T, Kitanaka T, Naruse, et al. Anticytokine therapy in preterm labor. Current knowledge and future perspectives. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 71: 10.
18. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med.* 2006; 34: 12.
19. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001; 50: 55-62.
20. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology.* 2002; 22: 10-32.
21. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke.* 2007; 38: 72-30.
22. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts T, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet.* 2001; 358: 169-700.

23. Gomez R, Romero R, Ghezzi, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 79: 19-202.
24. Haukim N, Bidwell JL, Smith A, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: online databases, supplement 2. *Genes Immun.* 2002; 3: 31-30.
25. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation - the role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 141: 9.
26. Kadhim H, Tabarki B, Verellen, et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology.* 2001; 56: 127-84.
27. Wilson AG, Symons JA, McDowell T, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 319-9.
28. Stuber F, Udalova IA, Book, et al. 308 tumor necrosis factor (TNF) polymorphism is not associated with survival in severe sepsis and is unrelated to lipopolysaccharide inducibility of the human TNF promoter. *J Inflamm.* 1995; 46: 4-50.
29. Pociot F, Mølviig J, Wogensen, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22: 39-402.
30. Chen H, Wilkins LM, Aziz, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 51-29.
31. Kapitanovic Vidak H, Catela Ivkovic T, Jokic, et al. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine.* 2012; 58: 5-64.
32. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker G, et al. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 384-91.
33. Djukic M, Gibson CS, MacLennan A, et al. Genetic susceptibility to viral exposure may increase the risk of cerebral palsy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49 (3): 247-53.
34. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud, et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 47-79.
35. Amateau SK, Alt JJ, Stamps CL, McCarthy MM. Brain estradiol content in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon. *Endocrinology.* 2004; 145: 290-917.
36. Bona E, Hagberg H, Loberg E, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res.* 1998; 43: 73-745.
37. Du L, Bayir H, Lai, et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem.* 2004; 279: 3856-570.
38. Nelson K.: Thrombophilias, perinatal stroke, and cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49: 875884.
39. Reid S, Halliday J, Ditchfield, et al: Factor V Leiden mutation: A contributory factor for cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 1419.
40. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Dell'Uomo, et al: Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 117: 14447.
41. Harteman JC, Groenendaal F, van Haastert I, et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54: 14-47.
42. Robinson RO: Familial schizencephaly. *Dev Med Child Neurol.* 1991; 33: 101012.
43. Zonana J, Adornato BT, Glass S, et al: Familial porencephaly and congenital hemiplegia. *J Pediatr.* 1986; 109: 67174.
44. Chang BS, Piao X, Giannini, et al: Bilateral generalized polymicrogyria (BGP): A distinct syndrome of cortical malformation. *Neurology.* 2004; 62: 172228.
45. Shanks DE, Wilson WG: Lobar holoprosencephaly presenting as spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol.* 1998; 30: 38386.
46. Wang VY, Edward F, Chang MD, Barbaro NM. Focal Cortical Dysplasia: A Review Of Pathological Features, Genetics, and Surgical Outcom.. *Neurosurg Focus.* 2006; 20.
47. Llaroshkin SN, Tanaka H, Markova E, et al: X-linked nonprogressive congenital cerebellar hypoplasia: Clinical description and mapping to chromosome Xq. *Ann Neurol.* 1996; 40: 75-83.
48. Salman MS, Blaser S, Buncic J, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1: New leads for an earlier diagnosis. *J Child Neurol.* 2003; 18: 22025.

Summary

GENETIC AND CEREBRAL PALSY

B. Rešić

The last decade has witnessed an unprecedented advancement in genetic testing and a better understanding of the genetic basis of complex traits. Previously, cerebral palsy has been considered by some to be a condition primarily associated with mismanaged perinatal events. An undeniable large body of evidence has now emerged that identifies cerebral palsy as being a predominantly neurogenetic condition. A carefully planned diagnostic evaluation can identify the cause of cerebral palsy in 75% or more of the cases. Cerebral palsy and related developmental disorders are more common in males than in females, but the reason for this disparity are uncertain. Males born very preterm also appear to be more vulnerable to white matter injury and intraventricular hemorrhage than females. Spontaneous preterm labor and preterm births are still the leading cause of perinatal morbidity and mortality in the developed world. Gene polymorphisms regulating the maternal immunologic response during pregnancy, potentially causing an inadequate immunologic response to an infectious stimulus, have been of particular interest. A number of genes are thought to be associated with preterm birth, including genes which encode the adrenergic β receptor, genes related to thrombophilia and others related to immune processes. The presented studies underline the central role of infection and inflammatory response in the fetal as well as in the maternal context. A genetic component is a part of the current conception of the pathogenesis of preterm birth. New information indicates that there are important neurobiological differences between males and females with respect to their response to brain injuries. This information is relevant to understanding the pathogenesis of CP as well as to the design of future clinical trials of potential neuroprotective strategies.

Descriptors: GENETIC, CEREBRAL PALSY, PRETERM LABOUR, POLYMORPHISMS, IMMUNOLOGIC RESPONSE

Primljeno/Received: 15. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 4. 2013.