



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

Διευθύντρια ΠΜΣ: Καθηγήτρια Ιωάννα Γριβέα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Γενετική Βάση Εγκεφαλικής Παράλυσης: Ανασκόπηση»

Ζιάγκαλου Ελπίδα

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Λάρισα, Έτος 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1^ο Μέλος (Επιβλέπων Καθηγητής):

Ευθύμιος Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^ο Μέλος:

Δημήτριος Ζαφειρίου, Καθηγητής Παιδονευρολογίας - Αναπτυξιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

3^ο Μέλος:

Γεώργιος Βάρτζελης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νευρολογίας,
Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

“Genetic Basis of Cerebral Palsy: Review”

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας"

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	5
Abstract	6
Πίνακας Συντομογραφιών	7
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	9
1.1 Επιδημιολογία και ταξινόμηση.....	10
1.2 Αιτιολογία.....	12
1.3 Οι γενετικοί παράγοντες στην εγκεφαλική παράλυση	14
Κεφάλαιο 2: Σκοπός	16
Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία.....	17
3.1 Σχεδιασμός Μελέτης	17
3.2 Κριτήρια Συμμετοχής	17
3.3 Αναζήτηση Μελετών.....	18
3.4 Επιλογή Μελετών	18
3.5 Εξαγωγή Δεδομένων.....	19
Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα.....	21
4.1 Γονίδια του νευρικού συστήματος.....	32
4.2 Γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος	36
4.3 Γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία	42
4.4 Γονίδια που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία	43
4.5 Γονίδια του συνδετικού ιστού	45
4.6 Συνθήκες μονοξειδίου του αζώτου.....	46
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση.....	47
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	50

Περίληψη

Αντικείμενο: Ως εγκεφαλική παράλυση ορίζεται μια ομάδα μη εξελισσόμενων διαταραχών της κίνησης και στάσης, που προκαλούν περιορισμό στη δραστηριότητα. Πρόκειται για το συχνότερο αίτιο κινητικής αναπηρίας στην παιδική ηλικία, με επιπολασμό 1-4 ανά 1000 ζώντες γεννήσεις. Η αιτιολογία της εγκεφαλικής παράλυσης δεν είναι σαφής και δεδομένου ότι πρόκειται για μια διαταραχή που εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις από τη γέννηση, η γενετική φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο.

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση γονιδιακών πολυμορφισμών από τη βιβλιογραφία που συσχετίζονται με την παθογένεση της εγκεφαλικής παράλυσης.

Μέθοδος: Διεξάχθηκε ανασκόπηση της παγκόσμιας βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PUBMED, COCHRANE και EMBASE με λέξεις κλειδιά: Cerebral Palsy AND Polymorphisms. Προς αποκλεισμό διπλότυπων εργασιών χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα ENDNOTE. Στην εργασία συμπεριλήφθηκαν μόνο πρωτότυπες μελέτες.

Αποτελέσματα: Από την ανασκόπηση προέκυψαν 38 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής που είχαν οριστεί. Από αυτές οι περισσότερες αφορούσαν μελέτες περιπτώσεων μαρτύρων και η πλειοψηφία τους είχε πραγματοποιηθεί στην Κίνα. Η μελέτη των γονιδίων που εντοπίστηκαν συσχετίσεις έδειξε ότι η γενετική βάση της εγκεφαλικής παράλυσης έγκειται σε διατάραξη συγκεκριμένων λειτουργιών, που περιλαμβάνουν τη νευρική λειτουργία, το ανοσοποιητικό σύστημα, την αυτοφαγία, τη θρομβόλυση, τη λειτουργία του συνδετικού ιστού και την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου.

Συμπεράσματα: Αρκετοί πολυμορφισμοί φαίνεται να συσχετίζονται με την εμφάνιση της εγκεφαλικής παράλυσης. Ωστόσο ο αριθμός των μελετών είναι μικρός. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για τη διεύρυνση της γνώσης αυτού του πεδίου. Η κατανόηση της γενετικής βάσης της εγκεφαλικής παράλυσης θα συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της νόσου, στη δυνατότητα πρόωμης διάγνωσης, όπως και στην ανάπτυξη θεραπειών που θα βελτιώσουν την λειτουργικότητα των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους.

Λέξεις κλειδιά: εγκεφαλική παράλυση, νευρογενετική, γενετική βάση, πολυμορφισμοί

Abstract

Background: Cerebral palsy refers to a collection of non-progressive movement and posture disorders, These can limit the ability to perform various activities. It is the primary reason for motor disability in childhood, with a prevalence of 1-4 per 1000 live births. The etiology of cerebral palsy remains uncertain. Since it is a disorder that is almost always present from birth, genetics appear to play a significant role.

Purpose: The purpose of this study is to present genetic polymorphisms from the literature that are linked to the pathogenesis of cerebral palsy.

Method: A review of the international literature was conducted utilizing the PUBMED, COCHRANE and EMBASE databases, employing the keywords: Cerebral Palsy AND Polymorphisms. The ENDNOTE program was used to exclude duplicate studies. Only original studies were included in this study.

Results: The review yielded 38 studies that met the selection criteria set. Of these, most involved case-control studies and the majority were conducted in China. The study of genes that identified associations showed that the genetic basis of cerebral palsy lies in the disruption of specific functions, including nervous function, the immune system, autophagy, thrombolysis, connective tissue function and nitric oxide production.

Conclusions: Several polymorphisms appear to be linked to the occurrence of cerebral palsy. However, the quantity of studies is limited. Further research is needed to enhance understanding in this domain. Understanding the genetic basis of cerebral palsy will contribute to a better insight of the condition, the possibility of early diagnosis and create treatments to enhance patients' abilities and well-being.

Key words: cerebral palsy, neurogenetics, genetic basis, polymorphisms

Πίνακας Συντομογραφιών

CP: Cerebral Palsy

GMFCS: Gross Motor Function Classification System

BFMF: Bimanual Fine Motor Function

MACS: Manual Ability Classification System

CFCF: Communication Function Classification System

EFM: Electronic Fetal Monitoring

PRISMA 2020: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses 2020

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

CNV: Copy Number Variants

ADL: Activities of Daily Living

APO E: ApolipoproteinE

AP : Adaptor Protein

eQTL: expression Quantitative Trait Loci

OL: Oligodendrocytes

OLIG2: Oligodendrocyte transcription factor 2

OPCs: Oligodendrocyte progenitor cell

GAD: Glutamic acid decarboxylase

GABA: γ -Aminobutyric acid

miR: micro RNA

LTA: Lymphotoxin A

TNF- β : tumor Necrosis Factor β

IL: Interleukin

COX: Cyclooxygenase

MLEC: Malectin

ELAV1: embryonic lethal abnormal vision like RNA binding protein 1

ALOX5AP: lipoxygenase-activating protein

LTB4: (leukotriene B4

OPN: Osteopontin

MTHFR: Methylenetetrahydrofolate reductase

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Οι πρώτες περιγραφές της εγκεφαλικής παράλυσης ως κλινικής οντότητας αποδίδονται στο Βρετανό ορθοπεδικό χειρουργό William John Little. Το 1861 έγραψε μια μονογραφία, *«σχετικά με την επίδραση του ανώμαλου τοκετού, του δύσκολου τοκετού, του πρόωρου τοκετού και της νεογνικής ασφυξίας στην ψυχική και φυσική κατάσταση του παιδιού»*, προτείνοντας για πρώτη φορά τη συσχέτιση περιγεννητικής ασφυξίας και δυσμενών νευρολογικών [1]. Τρεις δεκαετίες αργότερα ο Sigmund Freud, νευρολόγος και ιδρυτής της ψυχανάλυσης, αμφισβήτησε τα συμπεράσματα του Little για την αιτιολογία της εγκεφαλικής παράλυσης. Με γνώμονα την παρατήρηση ότι τα παιδιά με εγκεφαλική παράλυση παρουσιάζουν ιατρικές συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της διανοητικής αναπηρίας, της επιληψίας και των οπτικών διαταραχών, πρότεινε πως το αφετήριο γεγονός της εγκεφαλικής παράλυσης ανευρίσκεται πιθανότατα στη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του εγκεφάλου [2]. Παρά τις υποθέσεις του Φρόιντ, η αντίληψη πως οι επιπλοκές κατά τον τοκετό αποτελούν την κύρια αιτία της εγκεφαλικής παράλυσης ήταν ευρέως αποδεκτή από την ιατρική, την επιστημονική και την λαϊκή κοινότητα. Πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν περίπου έναν αιώνα αργότερα, πως μόνο μια μειοψηφία των περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης οφείλεται σε περιγεννητική ασφυξία, ενισχύοντας την υπόθεση του Freud [3-6].

Η εγκεφαλική παράλυση είναι ένας κλινικός περιγραφικός όρος που εφαρμόζεται σε μια εξαιρετικά ετερογενή ομάδα νευροαναπτυξιακών διαταραχών που μοιράζονται την παρουσία κινητικών βλαβών που συχνά συνυπάρχουν με ένα ευρύ φάσμα περαιτέρω διαταραχών. Το 2004 η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για τον Ορισμό και την Ταξινόμηση της Εγκεφαλικής Παράλυσης όρισε την εγκεφαλική παράλυση ως *«μια ομάδα μόνιμων διαταραχών της ανάπτυξης της κίνησης και της στάσης του σώματος, που προκαλούν περιορισμό δραστηριότητας, που αποδίδονται σε μη προοδευτικές διαταραχές που εμφανίστηκαν στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του εμβρύου ή του βρέφους. Οι κινητικές διαταραχές της εγκεφαλικής παράλυσης συχνά συνοδεύονται από διαταραχές της αίσθησης, της αντίληψης, της γνώσης, της επικοινωνίας και της συμπεριφοράς, από επιληψία και από δευτερογενή μυοσκελετικά προβλήματα»* [7]. Στις περισσότερες περιπτώσεις κλινικής διάγνωσης εγκεφαλικής παράλυσης, ελάχιστες προσπάθειες προσδιορισμού της υποκείμενης αιτιολογίας. Ο εντοπισμός συγκεκριμένων αιτιών θα είχε πολλά οφέλη για τους πάσχοντες και τις οικογένειές τους, όπως καλύτερη κατανόηση της κατάστασης, ακριβή εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής, έγκαιρη παρέμβαση και, πιο σημαντικό, περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες για την ανάπτυξη ειδικών ιατρικών θεραπειών και θεραπευτικών παρεμβάσεων για την εγκεφαλική παράλυση.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται αρχικά αναλυτική παρουσίαση της κλινικής οντότητας που εξετάζεται, με στόχο την καλύτερη κατανόηση της μελέτης. Σκοπός αυτής είναι η εξέταση του ολόένα αυξανόμενου όγκου στοιχείων που υποστηρίζουν τη συμβολή των γενετικών ανωμαλιών στην εμφάνιση της εγκεφαλικής παράλυσης. Έπειτα της παρουσίασης κύριων γνώσεων στη συμβολή του γενετικού υποβάθρου στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης, πραγματοποιείται συστηματική αναζήτηση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων πρωτογενών μελετών που παρουσιάζουν γενετικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την εμφάνιση της παθολογίας αυτής.

1.1 Επιδημιολογία και ταξινόμηση

Η εγκεφαλική παράλυση αποτελεί την πιο συχνή αιτία σωματικής αναπηρίας στα παιδιά. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της εγκεφαλικής παράλυσης παραμένει σταθερός σε 2–3 ανά 1.000 ζώντες γεννήσεις για περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες, παρά τις προόδους στη μαιευτική και νεογνική φροντίδα [8]. Το αυξανόμενο προσδόκιμο ζωής των ατόμων με εγκεφαλική παράλυση οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των ενηλίκων με τη διαταραχή και κατά συνέπεια την αλλαγή των ιατρικών αναγκών και των απαιτήσεων κοινωνικής φροντίδας [9].

Η ταξινόμηση της εγκεφαλικής παράλυσης μπορεί να γίνει βάσει τεσσάρων βασικών συνιστωσών: τύπος και σοβαρότητα των κινητικών ανωμαλιών, ανατομική κατανομή, σχετικές βλάβες και χρονισμός του υποτιθέμενου αιτιολογικού συμβάντος (προγεννητικό, περιγεννητικό ή μεταγεννητικό) [10]. Η ενδελεχής φυσική και νευρολογική εξέταση επιτρέπει την αναγνώριση του μη φυσιολογικού νευρομυϊκού τόνου (υποτονία ή υπερτονία) καθώς και του κυρίαρχου τύπου κινητικής βλάβης, που μπορεί να είναι σπαστική, αταξική, δυσκινητική (δυστονία ή χοραιοαθέτωση) ή μικτή. Τα χαρακτηριστικά και η σοβαρότητα των κινητικών εκδηλώσεων θα πρέπει να περιγράφονται για κάθε άκρο και τον κορμό, διαφοροποιώντας έτσι τη μονόπλευρη από αμφοτερόπλευρη προσβολή και καθιερώνοντας μια ανατομική κατανομή (μονοπληγία, διπληγία, τριπληγία, ημιπληγία και τετραπληγία) [11]. Αυτά τα συστήματα ταξινόμησης χρησιμοποιούνται συχνά για την κατανόηση της περιοχής του εγκεφάλου που πιθανώς επηρεάζεται (πυραμιδικά ή εξωπυραμιδικά συστήματα). Έχουν ωστόσο χαμηλή αξιοπιστία ακόμη και μεταξύ έμπειρων κλινικών γιατρών [12,13].

Σε μια προσπάθεια καθιέρωσης ενός ακριβούς, αξιόπιστου και τυποποιημένου συστήματος ταξινόμησης για την εγκεφαλική παράλυση, οι Palisano et al. [14] ανέπτυξαν το Σύστημα Ταξινόμησης Λειτουργιών Αδρής Κινητικότητας (Gross Motor Function Classification

System, GMFCS), μια ταξινόμηση πέντε επιπέδων που βασίζεται στις αδρές κινητικές ικανότητες του παιδιού, τους λειτουργικούς περιορισμούς και την ανάγκη για αμαξίδιο ή άλλων βοηθητικών συσκευών για τη βάδιση. Το GMFCS έχει εφαρμοστεί με επιτυχία παγκοσμίως σε ποικίλες ρυθμίσεις, όπως κλινική διαχείριση ρουτίνας (αξιολόγηση κινητικότητας, σχεδιασμός παρέμβασης και πρόγνωση), έρευνα (επιλογή δειγμάτων και διαστρωμάτωση) και χορήγηση υγειονομικής περίθαλψης [15-17]. Για την αξιολόγηση της λεπτής κινητικότητας συμπληρωματικά του GMFCS αναπτύχθηκε και επικυρώθηκε η κλίμακα Bimanual Fine Motor Function (BFMF) [18,19], ενώ έχει σχεδιαστεί και ένα Σύστημα Ταξινόμησης Χειροκίνητων Ικανοτήτων (Manual Ability Classification System, MACS), το οποίο αξιολογεί την ικανότητα χρησιμοποίησης χεριών για συνήθεις δραστηριότητες σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση [20]. Το Σύστημα Ταξινόμησης Λειτουργιών Επικοινωνίας (Communication Function Classification System, CFCS) αναπτύχθηκε πρόσφατα σε μια προσπάθεια αξιολόγησης της λειτουργικής ικανότητας επικοινωνίας των ατόμων με εγκεφαλική παράλυση σε καταστάσεις της καθημερινής ζωής [21]. Η ανάπτυξη αντικειμενικών και έγκυρων λειτουργικών συστημάτων ταξινόμησης έχει βελτιώσει σημαντικά την παροχή υγειονομικής περίθαλψης και τις τυποποιημένες ερευνητικές προσπάθειες.

Αν και το χαρακτηριστικό γνώρισμα της εγκεφαλικής παράλυσης είναι το έλλειμμα κίνησης και στάσης, τα άτομα με αυτή τη διαταραχή να παρουσιάζουν αρκετές ακόμη βλάβες και ιατρικές καταστάσεις.

Οι συχνότερα αναφερόμενες συννοσηρότητες περιλαμβάνουν διανοητικές αναπηρίες στο 30-65% των περιπτώσεων, επιληπτικές διαταραχές στο 30-50%, ελλείμματα ομιλίας και γλώσσας στο 40%, προβλήματα όρασης στο 40% και προβλήματα ακοής στο 5-15% [22-26]. Επιπλέον συστήματα που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν το σωματοαισθητικό (ελλείμματα στη στερεογνωσία και την ιδιοδεκτικότητα) [27], το ουρογεννητικό (ενοούρηση, ουρολοιμώξεις και δυσλειτουργία της ούρησης) [28,29], το γαστρεντερικό (δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αναπνευστική δυσκοιλιότητα) [30], το αναπνευστικό (υποτροπιάζουσα πνευμονία, ατελεκτασία, βρογχεκτασίες, περιοριστική πνευμονοπάθεια) [30] και το ενδοκρινικό (μειωμένη ανάπτυξη και οστεοπενία) [31,32]. Το 20% των ατόμων με εγκεφαλική παράλυση έχουν ψυχοκοινωνικά προβλήματα και προβλήματα συμπεριφοράς και το 9% έχουν διαταραχή του φάσματος του αυτισμού [33]. Η σοβαρότητα της κινητικής έκπτωσης μαζί με την παρουσία και την έκταση των συνοδών διαταραχών καθορίζει το λειτουργικό επίπεδο των ατόμων με εγκεφαλική παράλυση καθώς και την επιβάρυνση και τις προκλήσεις που τίθενται στους φροντιστές και τελικά στο σύστημα υγείας.

1.2 Αιτιολογία

Η αιτιολογία της εγκεφαλικής παράλυσης έχει αποδοθεί σε ένα ευρύ φάσμα προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών παραγόντων που μπορεί να εμφανίζονται ως μεμονωμένα, ξεχωριστά ευρήματα ή ως συνδυασμός πολλαπλών πιθανών παραγόντων κινδύνου. Η παρουσία και η συμβολή μεμονωμένων συμβάντων ποικίλλει σε κάποιο βαθμό μεταξύ των ομάδων κύησης και των υποτύπων εγκεφαλικής παράλυσης [34]. Οι πιο συχνά αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, περιγεννητική ασφυξία, λοίμωξη, φλεγμονή, πυρετό της μητέρας κατά τον τοκετό, πολλαπλές κύσεις, διαταραχές πήξης, ισχαιμικό εγκεφαλικό, μητρική νόσος του θυρεοειδούς και παθολογία του πλακούντα [35-37]. Ωστόσο παρά τον μεγάλο αριθμό γνωστών και προτεινόμενων αιτιολογιών, ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός παραμένει στην πλειονότητα των περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης αδιευκρίνιστος.

Ο πιο μελετημένος και ακόμα αμφιλεγόμενος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την εγκεφαλική παράλυση είναι η περιγεννητική ασφυξία. Ιστορικά θεωρείται ότι η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο, που προκαλείται από ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη γέννα, είναι το βασικό αίτιο εγκεφαλικής παράλυσης [38-40]. Με βάση αυτή την υπόθεση προτάθηκε ότι η ανίχνευση και η έγκαιρη παρέμβαση σε επεισόδια περιγεννητικής ασφυξίας θα μείωνε το ποσοστό εγκεφαλικής παράλυσης και θα βελτίωνε τα μακροπρόθεσμα νευρολογικά αποτελέσματα των νεογνών σε κίνδυνο. Τεχνολογίες όπως η ηλεκτρονική παρακολούθηση εμβρύου (electronic fetal monitoring, EFM) αναπτύχθηκαν και εισήχθησαν γρήγορα στην κλινική πράξη, χωρίς επαρκή υποστηρικτικά στοιχεία από επιστημονικές μελέτες [41,42]. Η EFM, που θεωρείται πρότυπο φροντίδας, χρησιμοποιείται πλέον ευρέως για την έγκαιρη ανίχνευση εμβρυϊκής δυσφορίας που προκύπτει από υποξία κατά τον τοκετό και παρά την πενταπλάσια αύξηση του ποσοστού των καισαρικών τομών που οφείλεται εν μέρει στη χρήση του EFM, το ποσοστό της εγκεφαλικής παράλυσης παραμένει σταθερό στην πάροδο του χρόνου [8,43,44]. Μεγάλες πληθυσμιακές ελεγχόμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες σε διαφορετικά χρονικά πλαίσια και σε διαφορετικούς πληθυσμούς, έδειξαν ότι η περιγεννητική ασφυξία είναι μια όχι τόσο συχνή αιτία νεογνικής εγκεφαλοπάθειας, αντιπροσωπεύοντας λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης [3,5,45-48].

Παρόλο που η πλειονότητα των περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης δεν προκαλείται από περιγεννητική ασφυξία, με τις περιπτώσεις που μπορούν να αποφευχθούν με μαιευτική παρέμβαση να αποτελούν ακόμη μικρότερο ποσοστό [49], εκτιμάται ότι το 76% των μαιευτηρίων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) έχουν αντιμετωπίσει δικαστικές διαμάχες για ιατρικό λάθος, τις περισσότερες φορές για εικαζόμενη κακοδιαχείριση γέννησης με αποτέλεσμα την εγκεφαλική παράλυση [42].

Σε μια προσπάθεια να βοηθηθούν οι κλινικοί γιατροί και τα νομικά δικαστήρια να προσδιορίσουν εάν ένα οξύ περιστατικό κατά τον τοκετό ήταν πιθανότατα η αιτία οποιασδήποτε συγκεκριμένης περίπτωσης εγκεφαλικής παράλυσης, δημοσιεύθηκε ένα αντικειμενικό πρότυπο αποδεικτικών στοιχείων από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για την Εγκεφαλική Παράλυση [50]. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές που υποστηρίζονται από πολλές ιατρικές σχολές και κοινωνίες παγκοσμίως περιλαμβάνουν τρία βασικά και πέντε μη βασικά κριτήρια για τον καθορισμό οξέος επεισόδιου περιγεννητικής υποξίας (Πίνακας 1). Η απουσία οποιουδήποτε από τα βασικά κριτήρια υποδηλώνει ισχυρά ότι η υποξία δεν ήταν η αιτία της εγκεφαλικής παράλυσης.

Πίνακας 1: Κριτήρια που προτείνονται από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για την Εγκεφαλική Παράλυση για τον καθορισμό ενός οξέος υποξικού συμβάντος [51].

Απαραίτητα κριτήρια
1. Μεταβολική οξέωση στο νεογνικό αίμα, ομφάλιο αρτηριακού αίμα ή πολύ πρώιμο νεογνικό αίμα (pH < 7,00 με έλλειμμα βάσης >12 mmol/l).
2. Πρώιμη έναρξη σοβαρής ή μέτριας νεογνικής εγκεφαλοπάθειας σε βρέφη κύησης >34 εβδομάδων.
3. Εγκεφαλική παράλυση σπαστικού τετραπληγικού ή δυσκινητικού τύπου.
Κριτήρια που μαζί υποδηλώνουν έναν ενδογεννητικό χρόνο, αλλά από μόνα τους δεν είναι ειδικά.
4. Ένα υποξικό συμβάν αμέσως πριν ή κατά τον τοκετό.
5. Ξαφνική, ταχεία και παρατεταμένη επιδείνωση καρδιακού εμβρυικού ρυθμού συνήθως μετά το υποξικό συμβάν, με φυσιολογικό προηγούμενως πρότυπο.
6. Apgar skor 0–6 για περισσότερο από 5 λεπτά.
7. Πρώιμα στοιχεία πολυσυστημικής εμπλοκής.
8. Πρώιμα απεικονιστικά στοιχεία οξείας εγκεφαλικής ανωμαλίας.

Μια εναλλακτική υπόθεση για την αιτιολογία της εγκεφαλικής παράλυσης είναι ότι προκαλείται από πολλές διαφορετικές και μεμονωμένες σπάνιες γονιδιακές ανωμαλίες, όπως και άλλες αναπτυξιακές διαταραχές του εγκεφάλου, όπως νοητικές αναπηρίες [52], διαταραχές του φάσματος του αυτισμού [53] και επιληψία [54]. Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες

νευροαναπτυξιακές διαταραχές, η συμβολή των γονιδιακών ανωμαλιών στην εμφάνιση της εγκεφαλικής παράλυσης έχει ελάχιστα διερευνηθεί και πιθανότατα αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό ποσοστό του 70-80% των περιπτώσεων που αποδίδονται σε προγεννητικά αίτια. Επιπλέον οι γονιδιακές ανωμαλίες θα μπορούσαν επίσης να είναι η υποκείμενη αιτία σε περιπτώσεις όπου εντοπίζονται «κλασικοί» παράγοντες κινδύνου, όπως η προωρότητα, οι παθήσεις πήξης ή ο δύσκολος τοκετός [55]. Πράγματι τα παιδιά με δυσπλασίες στην ανάπτυξη του φλοιού παρουσιάζουν επιπλοκές κατά τη γέννηση πολύ πιο συχνά από άλλα, γεγονός που συχνά οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση της περιγεννητικής ασφυξίας [56].

1.3 Οι γενετικοί παράγοντες στην εγκεφαλική παράλυση

Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα πολλά αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν σθεναρά τη συμβολή πολλαπλών γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία της εγκεφαλικής παράλυσης, ως εξής:

1. Μεταλλάξεις σε πολλαπλά γονίδια έχουν ως αποτέλεσμα μενδελικές διαταραχές που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά της εγκεφαλικής παράλυσης και αρκετές νέες μονογονιδιακές μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί σε ιδιοπαθείς περιπτώσεις εγκεφαλικής παράλυσης [57-61].
2. Ο επιπολασμός των συγγενών ανωμαλιών σε άτομα με εγκεφαλική παράλυση (11–32%) είναι σημαντικά υψηλότερος από το ποσοστό στο γενικό πληθυσμό (2–3%) [62,63]. Η πλειονότητα των δυσπλασιών σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση είναι εγκεφαλικές, εκ των οποίων η μικροκεφαλία και η υδροκεφαλία είναι οι πιο συχνές. Μεταξύ των μη εγκεφαλικών δυσπλασιών, οι πιο συχνές είναι καρδιακές, μυοσκελετικές, ουροποιητικές ανωμαλίες και σχιστίες του προσώπου [64,65].
3. Μελέτες που βασίζονται σε μητρώα έχουν αναφέρει σημαντικά υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας για εγκεφαλική παράλυση σε μονοζυγωτικά δίδυμα σε σύγκριση με διζυγωτικά ζεύγη διδύμων [66].
4. Ο κίνδυνος εγκεφαλικής παράλυσης σε συγγενείς οικογένειες είναι περίπου 2,5 φορές υψηλότερος από τον κίνδυνο σε μη συγγενικές οικογένειες [67,68].
5. Οικογενής συσσώρευση περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης έχει αναφερθεί από διάφορες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της ταυτοποίησης πανομοιότυπων συνδρόμων εγκεφαλικής παράλυσης στην ίδια οικογένεια [69-73].

6. Η επίδραση της πατρικής ηλικίας έχει περιγραφεί σε ορισμένες μορφές εγκεφαλικής παράλυσης [74].

Επιπλέον μια ποσοτική ανάλυση παραγόντων κινδύνου που διεξήχθη σε 681 άτομα με συγγενή εγκεφαλική παράλυση, από τη μελέτη της εγκεφαλικής παράλυσης με βάση τον πληθυσμό της δυτικής Σουηδίας, υπολόγισε ότι το 60% των περιπτώσεων ημιπληγικής εγκεφαλικής παράλυσης, το 45% των σπαστικών διπληγικών και η πλειονότητα των περιπτώσεων με μεμονωμένη αταξία, έχουν γενετική βάση [75]. Η μαθηματική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για αυτή τη μελέτη, η οποία βασίστηκε στην ανάλυση ιατρικού ιστορικού προγεννητικών και περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου, έχει προηγουμένως επικυρωθεί και εφαρμοστεί επιτυχώς για τη μελέτη ατόμων με διανοητική αναπηρία [76].

Παρά τον αυξανόμενο όγκο στοιχείων για γονιδιακά αίτια της εγκεφαλικής παράλυσης, έχει προταθεί παραδοσιακά ότι οι γενετικές και μεταβολικές ανωμαλίες θα πρέπει να αποκλείονται πριν από τη διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης [77]. Ωστόσο ο ολοκληρωμένος γενετικός έλεγχος προσφέρεται σπάνια ως μέρος της διαγνωστικής εξέτασης των προσβεβλημένων ατόμων, καθιστώντας έτσι την ανακάλυψη γονιδίων αιτιακών για την εγκεφαλική παράλυση μια πρόκληση. Επιπλέον σε πολυάριθμες μελέτες που τα άτομα με εγκεφαλική παράλυση έχουν μελετηθεί και έχει βρεθεί ότι φέρουν γενετικές μεταλλάξεις, η διάγνωση συχνά αλλάζει και η εγκεφαλική παράλυση θεωρείται ως αρχική εσφαλμένη διάγνωση [78]. Δεν αποτελεί έκπληξη, επομένως, το γεγονός ότι οι γνώσεις μας για γενετική βάση της εγκεφαλικής παράλυσης υστερούν σε σχέση με άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

Κεφάλαιο 2: Σκοπός

Παρά την εκτεταμένη έρευνα στο πεδίο της εγκεφαλικής παράλυσης η ακριβής αιτιολογία της παραμένει ακόμη άγνωστη. Μελέτες προτείνουν πως γενετικοί παράγοντες ενδέχεται να παίζουν ρόλο στην παθογένεση της νόσου.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τους υποκείμενους γενετικούς παράγοντες της εγκεφαλικής παράλυσης και τον πιθανό ρόλο τους στην ανάπτυξη αυτής της πολύπλοκης νευρολογικής νόσου. Η κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην εγκεφαλική παράλυση έχει ως απώτερο στόχο τη βελτίωση της πρόληψης, διάγνωσης αλλά και των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία

3.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses). Για τη διεξαγωγή της μελέτης ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα:

- 1) Αναζήτηση Βιβλιογραφίας: Εκτενής έρευνα σε διεθνείς μηχανές αναζήτησης καθώς και στις βιβλιογραφίες αναφοράς των σχετικών με το θέμα της εργασίας μελετών για τον εντοπισμό όλων των σχετικών άρθρων.
- 2) Επιλογή Μελετών: Επιλογή των μελετών που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια.
- 3) Εξαγωγή Δεδομένων: Συλλογή και ταξινόμηση των δεδομένων από τις επιλεγείσες μελέτες.
- 4) Σύνθεση Δεδομένων και Ανάλυση: Ανάλυση των ευρημάτων, σύγκριση και ερμηνεία τους.

3.2 Κριτήρια Συμμετοχής

Τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού επιλέχθηκαν από τους συγγραφείς. Δεν τέθηκε κανένας περιορισμός σχετικά με τη γλώσσα της συγγραφής, τη χώρα ή την ημερομηνία των μελετών. Συμπεριλήφθηκαν μόνο πρωτότυπες μελέτες ασθενών μαρτύρων και κοόρτης που εξετάζουν την παρουσία μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphism SNP) σε ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση. Βιβλία, περιλήψεις, επιστολές, πρακτικά συνεδρίων, ανασκοπήσεις όπως και μετα-αναλύσεις εξαιρέθηκαν από τη συλλογή.

Τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού των μελετών σχετικά με τον τύπο της μελέτης, τη γλώσσα συγγραφής και τη χώρα διεξαγωγής αναγράφονται ταξινομημένα στον ακόλουθο Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών

Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
Κανένας περιορισμός στη γλώσσα συγγραφής	Βιβλία, Περιλήψεις, Επιστολές, Πρακτικά συνεδρίων
Κανένας περιορισμός στην ημερομηνία δημοσίευσης	Μελέτες CNV (Copy Number Variations), RFLP (restriction fragment length polymorphism), VNTR (variable number of tandem repeats), SSR (simple sequence repeats), STR (simple tandem repeat)
Κανένας περιορισμός στη χώρα διεξαγωγής της μελέτης	
Μελέτες ασθενών μαρτύρων	
Μελέτες κοορτής	
Μελέτες SNP	

3.3 Αναζήτηση Μελετών

Η αναζήτηση μελετών πραγματοποιήθηκε από έναν ερευνητή στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PUBMED, COCHRANE και EMBASE. Επιπλέον εξετάστηκαν οι βιβλιογραφίες αναφοράς των σχετικών άρθρων για ενδεχομένως νέες επιλέξιμες μελέτες μέσω της «διαδικασίας χιονοστιβάδας». Η αναζήτηση περιορίστηκε στη χρονική περίοδο μέχρι την ημέρα που πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων.

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε συνδύασε τους όρους CEREBRAL PALSY AND POLYMORPHISM.

3.4 Επιλογή Μελετών

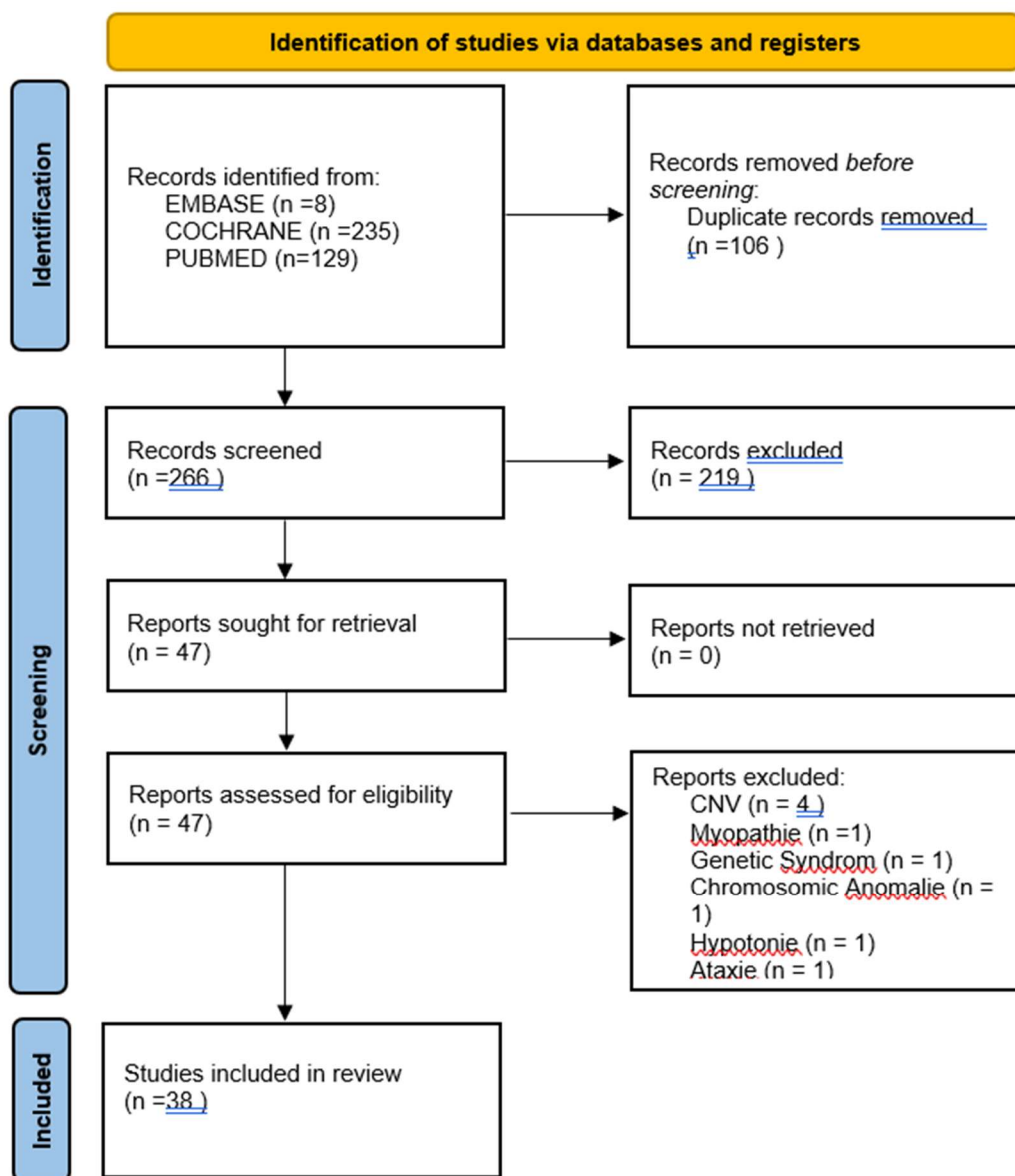
Έπειτα της αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων, όλες οι συλλεχθείσες μελέτες εξετάστηκαν από έναν ερευνητή. Οι διπλότυπες εργασίες αφαιρέθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού ENDNOTE. Στη συνέχεια έγινε ένα αρχικό screening σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Το πλήρες κείμενο των εναπομείναντων μελετών εξετάστηκε εκ νέου ως προς την εκπλήρωση των κριτηρίων επιλογής.

Η παραπάνω διαδικασία ανέδειξε συνολικά 372 μελέτες. Έπειτα της αφαίρεσης διπλοτύπων απέμειναν 266 μελέτες. Η αναζήτηση στις λίστες αναφοράς σχετικών μελετών μέσω της

«διαδικασίας χιονοστιβάδας» δεν ανέδειξε καμία επιπλέον σχετική μελέτη. Μετά το αρχικό screening σε επίπεδο τίτλου και περίληψης απέμειναν 47 άρθρα, το πλήρες κείμενο των οποίων εξετάστηκε ως προς την εκπλήρωση των κριτηρίων. Από αυτά 38 θεωρήθηκαν επιλέξιμα.

Στο ακόλουθο διάγραμμα ροής απεικονίζονται αναλυτικά τα βήματα της επιλογής των μελετών.

Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής PRISMA 2020



3.5 Εξαγωγή Δεδομένων

Τα δεδομένα των μελετών εξήχθησαν από έναν ερευνητή με τη χρήση φύλλου επεξεργασίας δεδομένων Excel. Στο φύλλο επεξεργασίας τα δεδομένα που εξήχθησαν ταξινομήθηκαν σε

όνομα συγγραφέων, έτος δημοσίευσης, φυλή συμμετεχόντων, πηγή δημοσίευσης, μελετόμενα γονίδια, πολυμορφισμοί, αριθμός περιστατικών, αριθμός δείγματος ελέγχου και το χαρακτηριστικό με το οποίο έγινε η συσχέτιση.

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση προέκυψαν 38 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση [79-116]. Από αυτές, μία μελέτη [116] δεν εντόπισε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών που αξιολογήθηκαν και της εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης. Από τις μελέτες που εντοπίστηκαν, η πλειοψηφία τους αφορούσε μελέτες ασθενών-μαρτύρων (29/38 μελέτες, 76.3%), ενώ συμπεριλαμβάνονται ακόμα πληθυσμιακές μελέτες (4/38, 10.5%), τυχαιοποιημένες (2/38, 5.3%), αναδρομικές (2/38, 5.3%) και μία μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (1/38, 2.6%). Οι περισσότερες μελέτες προέρχονται από πληθυσμούς της Κίνας (19/38, 50%), ενώ άλλες χώρες που έχουν δημοσιεύσει μελέτες είναι κατά σειρά συχνότητας οι Η.Π.Α. (6/38, 15.8%), η Αυστραλία (5/38, 13.2%), η Κροατία (2/38, 5.3%), η Τουρκία (1/38, 2.6%), η Δανία (1/38, 2.6%), η Φινλανδία (1/38, 2.6%), το Ηνωμένο Βασίλειο (1/38, 2.6%), το Μεξικό (1/38, 2.6%) και το Ισραήλ (1/38, 2.6%). Το μέγεθος δείγματος κυμαίνεται μεταξύ 105 και 3162 ατόμων. Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της παρούσας ανασκόπησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Στους Πίνακες 4 και 5 παρουσιάζονται οι πολυμορφισμοί και οι απλότυποι, αντίστοιχα, που βρέθηκαν να συσχετίζονται με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης και επιμέρους χαρακτηριστικά αυτής. Στη συνέχεια γίνεται παρουσίαση των αποτελεσμάτων ομαδοποιώντας τα γονίδια στα οποία εντοπίστηκαν συσχετίσεις ανάλογα με τις διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν.

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης.

Άρθρο	Χώρα μελέτης	Είδος μελέτης	Αριθμός περιστατικών με εγκεφαλική παράλυση	Μέγεθος δείγματος ομάδας ελέγχου
Clark [79]	Η.Π.Α.	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	25	195
Güvener [80]	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	176	178
Qiao [81]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	782	778
He [82]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	74	99
Shi [83]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	916	957
Xia [84]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	715	658
Wang [85]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	782	770
Hou [86]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	105	114
Bi [87]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	351	220
Khankhanian [88]	Η.Π.Α.	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	250	305
Xu [89]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	715	658
Lin [90]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	392	374
Bi [91]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	713	753
Chen [92]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	542	483
Cheng [93]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	159	169
Kapitanović Vidak [94]	Κροατία	Αναδρομική μελέτη	60	84
Wang [95]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	592	600
Xu [96]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	350	242
Xia [97]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	282	197
Wang [98]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	517	502
Costantine [99]	Η.Π.Α.	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	24	231
Kapitanović [100]	Κροατία	Αναδρομική μελέτη	60	84

Djukic [101]	Αυστραλία	Πληθυσμιακή μελέτη	443	883
Gibson [102]	Αυστραλία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	443	883
Nelson [103]	Η.Π.Α.	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	96	119
Hollegaard [104]	Δανία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	203	167
Hale [105]	Η.Π.Α.	Μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος	604	2558
Gibson [106]	Αυστραλία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	443	883
Kallankari [107]	Φινλανδία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	25	195
Gibson [108]	Αυστραλία	Πληθυσμιακή μελέτη	413	856
Li [109]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	233	256
O'Callaghan [110]	Αυστραλία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	587	1154
Rajatileka [111]	Ηνωμένο Βασίλειο	Πληθυσμιακή μελέτη	541	-
Shang [112]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	715	658
Wu [113]	Η.Π.Α.	Πληθυσμιακή μελέτη	138	165
Sun [114]	Κίνα	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	763	738
Torres-Merino [115]	Μεξικό	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	48	57
Fattal-Valevski [116]	Ισραήλ	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	49	118

Πίνακας 4: Οι πολυμορφισμοί που βρέθηκαν να σχετίζονται με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης (με πράσινο παρουσιάζονται πολυμορφισμοί που φαίνεται να λειτουργούν προστατευτικά στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης ή σχετικών χαρακτηριστικών).

Άρθρο	Γονίδια που εντοπίστηκαν συσχετίσεις	Πολυμορφισμοί				Χαρακτηριστικό με το οποίο εντοπίστηκε συσχέτιση
		rsID	Αλληλόμορφο	OR (95%CI)	P-value	
Clark [79]	TLR4	rs4986790	G/A	5.5 (1.1–26.9)	0.03	Εγκεφαλική παράλυση
Güvener [80]	COL4A2	rs9521733	C/T	-	0.03	Εγκεφαλική παράλυση με επιβράδυνση της ανάπτυξης
Qiao [81]	IL2RA	rs2025345	A/G	0.929 (0.798–1.081)	0.048	Σπαστική τετραπληγία
		rs12722561	C/T	1.284 (1.031–1.599)	0.045	Εγκεφαλική παράλυση με καθολική αναπτυξιακή καθυστέρηση
He [82]	ADRB2	rs1042714	C/G	4.33 (1.10–17.14)	0.04	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
Shi [83]	MLEC	rs10431386	C/T	1.587 (1.198–1.967)	0.006	Εγκεφαλική παράλυση
		rs7964786	C/T	1.956 (1.238–2.519)	0.005	Εγκεφαλική παράλυση
Xia [84]	ATG7	rs1470612	A/G	1.281 (1.077–1.523)	0.02	Εγκεφαλική παράλυση
				1.408 (1.141–1.738)	0.004	Εγκεφαλική παράλυση σε αγόρια
				1.689 (1.249–2.287)	0.0024	Σπαστική διπληγία
		rs2594972	T/C	1.376 (1.168–1.618)	0.0004	Εγκεφαλική παράλυση
				1.515 (1.244–1.848)	0.0004	Εγκεφαλική παράλυση σε αγόρια
				1.718 (1.236–2.387)	< 0.0001	Σπαστική διπληγία
		rs11706903	A/C	1.318 (1.067–1.628)	0.04	Εγκεφαλική παράλυση σε αγόρια
Wang [85]	IL-23R	rs11805303	C/T	0.835 (0.723–0.964)	0.014	Εγκεφαλική παράλυση
		rs10889677	A/C	1.178 (1.002–1.386)	0.048	Εγκεφαλική παράλυση
				1.293 (1.034–1.619)	0.004	Εγκεφαλική παράλυση με καθολική αναπτυξιακή καθυστέρηση
				1.176 (0.947–1.460)	0.004	Εγκεφαλική παράλυση με νεογνική εγκεφαλοπάθεια
Hou [86]	TNF-α	rs1799724	T/C	-	0.034	Εγκεφαλική παράλυση
	MTHFR	rs9651118	C/T	-	< 0.001	Εγκεφαλική παράλυση

Bi [87]	COL4A1	rs1961495	C/T	1.387 (1.088-1.767)	0.008	Εγκεφαλική παράλυση
		rs1411040	A/G	1.746 (1.148-2.656)	0.009	Εγκεφαλική παράλυση
Khankhania n [88]	IL6	rs1800795	C/G	2.5 (1.4-4.6)	0.002	Εγκεφαλική παράλυση
		rs2069832	A/G	2.7 (1.4-5.5)	0.001	Εγκεφαλική παράλυση
		rs2069833	C/T	2.4 (1.3-4.6)	0.004	Εγκεφαλική παράλυση
		rs1554606	T/G	2.5 (1.5-4.5)	0.0005	Εγκεφαλική παράλυση
		rs2069845	G/A	2.3 (1.2-4.3)	0.009	Εγκεφαλική παράλυση
Xu [89]	ATG5	rs6568431	C/A	1.388 (1.173-1.643)	0.0005	Εγκεφαλική παράλυση
				1.511 (1.251-1.824)	8.50e-005	Σπαστική διπληγία
				1.927 (1.533-2.421)	7.35e-008	Σπαστική τετραπληγία
Bi [91]	IL6	rs2069837	G/T	-	0.013	Σπαστική εγκεφαλική παράλυση σε αγόρια
		rs1800796	A/G	-	0.011*	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία
		rs2066992	C/G	-	0.012*	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία
		rs2069837	G/T	-	0.005*	Εγκεφαλική παράλυση σε τελειόμηνα αγόρια
Chen [92]	IL6	rs1800796	G/C	1.39	0.033	Σπαστική τετραπληγία σε αγόρια
		rs2069837	G/A	1.58	0.012	Σπαστική τετραπληγία σε αγόρια
Cheng [93]	MTHFR	rs4846049	T/G	-	0.014	Εγκεφαλική παράλυση με νοητική καθυστέρηση
		rs1476413	T/C	-	0.011	Εγκεφαλική παράλυση με νοητική καθυστέρηση
		rs1801131	T/G	-	0.004	Εγκεφαλική παράλυση με νοητική καθυστέρηση
Kapitanović Vidak [94]	TNFa	rs1799964	T/C	2.212 (1.068-4.584)	0.032*	Εγκεφαλική παράλυση
			T/C + C/C	2.339 (1.169-4.678)	0.016*	Εγκεφαλική παράλυση
			C	2.065 (1.165-3.658)	0.013*	Εγκεφαλική παράλυση
			T/C	2.381 (1.021-5.551)	0.045	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία

	IL1b	rs16944	T/C + C/C	2.361 (1.046–5.332)	0.038	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία
			T/T	3.215 (1.111–9.309)	0.03	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία
			T	1.956 (1.111–3.444)	0.019	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία
Wang [95]	Nogo-A	rs1012603	T/C	0.783 (0.631–0.971)	0.026	Εγκεφαλική παράλυση
				0.749 (0.579–0.969)	0.028	Σπαστική διπληγία
				-	0.043	Σπαστική τετραπληγία σε κορίτσια
				0.711 (0.536–0.942)	0.017	Βαθμολογία 1 στο GMFCS
				0.691 (0.528–0.905)	0.007	Βαθμολογία >9 στο ADL
		rs12464595	T/C	0.667 (0.485–0.917)	0.012	Βαθμολογία >9 στο ADL
Xu [96]	ApoE	rs769446	C/T	-	0.005	Εγκεφαλική παράλυση
				-	0.001	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
Xia [97]	IL-10	rs3024490	G/T	0.702 (0.533–0.924)	0.011	Εγκεφαλική παράλυση
				0.573 (0.402–0.815)	0.002	Τετραπληγία
		rs1800871	C/T	0.696 (0.527–0.921)	0.011	Εγκεφαλική παράλυση
				0.549 (0.383–0.787)	0.001	Τετραπληγία
		rs1554286	C/T	0.612 (0.434–0.864)	0.005	Τετραπληγία
		rs1518111	A/G	1.696 (1.197–2.404)	0.003	Τετραπληγία
		rs1800896	A/G	2.881 (1.418–5.856)	0.002	Τετραπληγία
Wang [98]	AP4B1	rs1217401	G/A	0.47 (0.22–0.99)	0.042151	Εγκεφαλική παράλυση ως επακόλουθο της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας
Costantine [99]	VIP	rs17083008	G/A	2.67 (1.09–6.55)	0.03	Εγκεφαλική παράλυση
	GRIN3A	rs3739722	T/C	4.67 (1.36–16.01)	0.01	Εγκεφαλική παράλυση
Kapitanović [100]	COX-1	COX-1 -842	A/G	0.125 (0.016–0.983)	0.006	Εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία
Djukic [101]	TLR-4	TLR-4	G/A	0.59 (0.38–0.92)	-	Εγκεφαλική παράλυση
		Asp299Gly	G/A	0.69 (0.49–0.97)	-	Εγκεφαλική παράλυση

			G/A or G/G	0.70 (0.50–0.98)	-	Εγκεφαλική παράλυση
			G/A	0.54 (0.33–0.87)	-	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
			G/A or G/G	0.55 (0.34–0.88)	-	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
			G/A	0.38 (0.16–0.90)	-	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
			G/A or G/G	0.44 (0.20–0.98)	-	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
	IL-6	IL-6 G-174C	G/G	1.89 (1.12–3.18)	-	Ημιπληγία
			C/G	8.89 (1.10–71.68)	-	Τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά
			G/G	14.61 (1.66–128.26)	-	Τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά
			C/G or G/G	10.42 (1.34–80.82)	-	Τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά
Gibson [102]	MBL	MBL -G54D	A/G	1.62 (1.07-2.44)	0.02	Διπληγία
			A/A or A/G	1.55 (1.03-2.32)	0.03	Διπληγία
			A/G	2.20 (1.13-4.24)	0.02	Διπληγία σε πρόωρα παιδιά
			A/A or A/G	2.12 (1.10-4.05)	0.02	Διπληγία σε πρόωρα παιδιά
		Οποιοσδήποτε πολυμορφισμός στο εξόνιο 1		1.94 (1.05-3.62)	0.03	Διπληγία σε πρόωρα παιδιά
		MBL -R52C	G/T	3.75 (1.03-11.13)	0.02	Τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά
		Οποιοσδήποτε πολυμορφισμός στο εξόνιο 1		0.33 (0.08-0.97)	0.05	Ημιπληγία σε πρόωρα παιδιά (<32)
	TNF-α	TNF-α -308	A/G	1.82 (1.04-3.15)	0.02	Τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά
			A/G or A/A	2.38 (1.02-5.58)	0.03	Ημιπληγία σε πρόωρα παιδιά (<32)
Nelson [103]	eNOS3	eNOS3 -922	A/G	-	<0.05	Εγκεφαλική παράλυση
	F7	F7 -323	10bp del/ins	-	<0.05	Εγκεφαλική παράλυση
		F7 - arg353gln	G/A	-	<0.05	Εγκεφαλική παράλυση
	PAI-1	PAI-1 -675	G5/G4	-	<0.05	Εγκεφαλική παράλυση
	TNF-β	LTA - thr26asn	C/A	-	<0.05	Εγκεφαλική παράλυση

	ADRB2	ADRB2 - gln27glu	C/G	-	<0.05	Εγκεφαλική παράλυση
Hollegaard [104]	IL18	rs1290349	C/A	0.416 (0.193-0.897)	0.025	Σπαστική εγκεφαλική παράλυση
		rs549908	A/C	0.733 (0.542-0.992)	0.044	Σπαστική εγκεφαλική παράλυση
		rs5744222	C/A	1.41 (0.998-2.00)	0.051	Σπαστική εγκεφαλική παράλυση
	IL1B	rs16944	G/A	0.676 (0.438-1.04)	0.076	Σπαστική εγκεφαλική παράλυση
Hale [105]	GRIK4	rs78686911	C/T	-	$<5.0 \times 10^{-8}$	Σπαστική εγκεφαλική παράλυση
Gibson [106]	MTHFR	MTHFR C677T	T/C	1.58 (1.02-2.45)	-	Διπληγία
			T/C	2.55 (1.12-5.74)	-	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
			T/T	1.91 (1.01-3.66)	-	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
				2.76 (1.21-6.12)		Διπληγία σε πρόωρα παιδιά (<32)
		MTHFR A1298C	C/A	0.33 (0.1-0.87)		Τετραπληγία
				0.16 (0.02-0.70)		Διπληγία σε πρόωρα παιδιά
Kallankari [107]	CCL18	rs2735835	G/A	0.42 (0.21-0.83)	0.01	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά (<32)
Gibson [108]	eNOS3	Enos3 -231	T/C	1.290 (1.003–1.670)	0.048	Εγκεφαλική παράλυση
				1.57 (1.12–2.23)	0.009	Εγκεφαλική παράλυση σε τελειόμηνα παιδιά
	TNF-β	LTA -T60N	A/A	1.490 (1.012–2.180)	0.043	Εγκεφαλική παράλυση
				1.82 (1.02–3.23)	0.04	Σπαστική ημιπληγία
				1.85 (1.01–3.38)	0.05	Σπαστική τετραπληγία
	EPCR	EPCR -4600	A/G	1.58 (1.05–2.33)	0.028	Εγκεφαλική παράλυση σε τελειόμηνα παιδιά
	IL-8	IL-8 -251	A/T	2.11 (1.29–3.43)	0.027	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
	ADRB2	ADRB2 -Q27E		1.65 (1.04–2.63)	0.032	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά
	NOS2A	NOS2A -231	T/C	2.77 (1.16 – 6.63)	0.02	Εγκεφαλική παράλυση σε κορίτσια
	PAI-1	PAI-1 -675	5G/4G	1.92 (1.09 – 3.38)	0.02	Εγκεφαλική παράλυση σε κορίτσια

	ALOX5AP-2	LPGA SG13S32		2.03 (1.13–3.64)	0.02	Εγκεφαλική παράλυση σε κορίτσια
	MTHFR	MTHFR -677	T/C	1.63 (1.10 –2.42)	0.02	Εγκεφαλική παράλυση σε κορίτσια
Li [109]	miR-124	rs3802169	T/C	3.71 (1.74–7.92)	0.00031	Εγκεφαλική παράλυση
		rs191727850	G/A	2.18 (1.36–3.49)	0.0014	Εγκεφαλική παράλυση
O'Callaghan [110]	NOS2A	rs1137933		0.57 (0.4-0.82)	0.001	Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά (<32)
Rajatileka [111]	EAAT2	g.-200C>A	A/C	↑πιθανότητας 4 φορές		Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά (<32)
		g.-181A>C	C/A	↑πιθανότητας 6 φορές		Εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά (<32)
Shang [112]	OPN	rs1126616	C/T	0.694 (0.575–0.837)	0.0006	Εγκεφαλική παράλυση
Wu [113]	NOS2A	NOS2A -231	T/C	1.9 (1.2–3.1)	0.04	Εγκεφαλική παράλυση
	apoE	apoE ε4		1.7 (1.01–2.9)	0.04	Εγκεφαλική παράλυση
[114]	OLIG2	rs6517135	C/T	0.558 (0.376–0.829)	0.003	Εγκεφαλική παράλυση από υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια
Torres-Merino [115]	NOS2A	CCTTTn NOS2A microsatellite		2.6531 (0.9612–7.3232)	< 0.0469	Εγκεφαλική παράλυση
		NOS2A -511	T/C	2.6325 (1.1348–6.1066)	0.0189*	Εγκεφαλική παράλυση

*συχνότητα γονοτύπου

Πίνακας 5: Οι απλότυποι που βρέθηκαν να σχετίζονται με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης (με πράσινο παρουσιάζονται απλότυποι που φαίνεται να λειτουργούν προστατευτικά στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης ή σχετικών χαρακτηριστικών).

Άρθρο	Γονίδια που εντοπίστηκαν συσχετίσεις	rsID	Απλότυπος	OR (95%CI)	P-value	Χαρακτηριστικό με το οποίο εντοπίστηκε συσχέτιση
Xia [84]	ATG7	rs346078, rs1470612, rs11706903, rs2606750	GAAG	4.661 (2.125–10.226)	0.000026	Εγκεφαλική παράλυση
Wang [85]	IL-23R	rs11805303, rs10889677	CC		0.036	Εγκεφαλική παράλυση
			TA		0.013	Εγκεφαλική παράλυση
Khankhanian [88]	IL6	rs1800795, rs2069832, rs2069833, rs1474348		3.0 (1.5-6.0)	0.0007	Εγκεφαλική παράλυση
		rs1800795, rs2069832, rs2069833, rs1474348, rs1474347, rs1554606, rs2069845		4.3 (2.0-10.1)	0.00007	Εγκεφαλική παράλυση
Lin [90]	GAD1	rs3791862, rs16858977	GG	1.8765 (1.0301-3.4184)	0.0371	Εγκεφαλική παράλυση
Bi [91]	IL6	rs1800796, rs2069837, rs2066992	CAT	1.331 (1.068–1.659)	0.011	Σπαστική τετραπληγία σε αγόρια
			GGG	0.764 (0.591–0.987)	0.039	Σπαστική τετραπληγία σε αγόρια
Chen [92]	IL6	rs1800796, rs2069837	GG	0.619 (0.430–0.889)	0.009	Σπαστική τετραπληγία σε αγόρια
Cheng [93]	MTHFR	rs4846049, rs1476413, rs1801131, rs1801133, rs9651118		2.695 (1.470-4.941)	0.001	Εγκεφαλική παράλυση με νοητική καθυστέρηση
Wang [95]	RTN4	rs1012603, rs12464595, rs2864052	TTGGG	1.457 (1.153–1.841)	0.002	Εγκεφαλική παράλυση
Xu [96]	ApoE	rs769446, rs405509, rs121918399, rs429358, rs190853081	CCCTG	2.059 (1.199–3.534)	0.007	Εγκεφαλική παράλυση
Sun [112]	OLIG2	rs6517135, rs1005573, rs6517137, rs9653711	CTTG	0.52 (0.31–0.86)	0.01	Εγκεφαλική παράλυση από υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια

Torres-Merino [115]	NOS2A	CCTTTn NOS2A microsatellite, -511	(CCTTT)14/TT	9.561 (1.1321–80.753)	0.0164	Εγκεφαλική παράλυση
------------------------	-------	--------------------------------------	--------------	-----------------------	--------	---------------------

4.1 Γονίδια του νευρικού συστήματος

ADRB2

Το γονίδιο *ADRB2* έχει συσχετιστεί επανειλημμένα με την εγκεφαλική παράλυση. Από την παρούσα μελέτη προέκυψε ότι ο πολυμορφισμός *ADRB2* -gln27glu συνδέεται με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης [103], ενώ οι πολυμορφισμοί rs1042714 [82] και *ADRB2* -Q27E [108] πιο συγκεκριμένα με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης σε πρόωρα παιδιά.

Το *ADRB2* εμπλέκεται στη ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής αίματος και πιθανώς παίζει σημαντικό ρόλο στην εγκεφαλική βλάβη σε πρόωρα βρέφη [108]. Η εξαρτώμενη από τον υποδοχέα ανταπόκριση της εγκεφαλικής ροής αίματος στην αδρενεργική διέγερση είναι απαραίτητη για την προσαρμογή του εμβρύου και του νεογνού στο στρες της γέννησης, της μόλυνσης, της υποξίας και της υπεροξίας [108]. Η διέγερση *ADRB2* επηρεάζει επίσης την κυκλοφορία του πλακούντα [117], ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στη μόλυνση [118] και επηρεάζει την έκκριση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [119].

Nogo-A

Το Nogo-A, ως σταθεροποιητής και τροποποιητής των νευρωνικών δικτύων, δρα ως κρίσιμος παράγοντας στη μετανάστευση και την ανάπτυξη νευρωνικών δικτύων [120]. Το Nogo-A είναι απαραίτητο για την αγγειακή ανάπτυξη και την εγκεφαλική κυκλοφορία [121]. Επιπλέον προηγούμενες έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι το Nogo-A εμπλέκεται σε νευρολογικές διαταραχές όπως η αποπληξία, η νόσος Alzheimer, η σχιζοφρένεια και η σκλήρυνση κατά πλάκας [122]. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έντονα ότι το γονίδιο Nogo-A μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεση της εγκεφαλικής παράλυσης.

Δύο πολυμορφισμοί στο γονίδιο *Nogo-A* βρέθηκαν ότι λειτουργούν προστατευτικά στην εγκεφαλική παράλυση. Το rs1012603 συσχετίστηκε με εγκεφαλική παράλυση, σπαστική διπληγία, σπαστική τετραπληγία σε κορίτσια, βαθμολογία 1 στο GMFCS και βαθμολογία >9 στο ADL (Activity of Daily Life), ενώ το rs12464595 συσχετίστηκε με βαθμολογία >9 στο ADL. Επίσης, ο απλότυπος [rs1012603, rs12464595, rs2864052] TTGGG συσχετίστηκε με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης [95].

APOE

Η ανθρώπινη απολιποπρωτεΐνη E (Apolipoprotein E, APOE) παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση των φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη καθώς και στη

επιδιόρθωση, την αναδιαμόρφωση και την προστασία των νευρώνων [123]. Το γονίδιο (*ApoE*) για αυτή την πρωτεΐνη εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και είναι γνωστό ότι είναι πολυμορφικό. Η APOE συντίθεται κυρίως από αστροκύτταρα και η κύρια λειτουργία της είναι η μεταφορά λιπιδίων για να σχηματίσουν τα δομικά συστατικά της μυελίνης [124]. Τα σύμπλοκα APOE και λιπιδίων συνδέονται με τους υποδοχείς APOE στις επιφάνειες των νευρικών κυττάρων επιτρέποντάς τους να εσωτερικεύονται, παρέχοντας ένα μηχανισμό για τη συντήρηση και επιδιόρθωση των κυτταρικών μεμβρανών, τη νευροδιαβίβαση και την απόκριση του εγκεφάλου σε διάφορες προσβολές [125].

Ο πολυμορφισμός rs769446 αναφέρθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης γενικά και ειδικότερα σε πρόωρα παιδιά [96] και ο πολυμορφισμός apoE ε4 για εγκεφαλική παράλυση [113]. Ακόμα, ως παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση αναφέρεται και ο απλότυπος [rs769446, rs405509, rs121918399, rs429358, rs190853081] CCCTG [96].

AP4B1

Τα σύμπλοκα πρωτεΐνης προσαρμογέα (Adaptor Protein, AP) είναι βασικοί παράγοντες στη μεταφορά μεμβρανικών πρωτεϊνών. Το AP-4 αποτελείται από δύο μεγάλες υπομονάδες (ε και β4), μια μεσαία υπομονάδα (μ-ARP2, επίσης γνωστή ως μ4) και μια μικρή υπομονάδα (σ4). Το AP-4 εκφράζεται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα σε όλα τα εμβρυολογικά και μεταγεννητικά στάδια ανάπτυξης και μεσολαβεί στη διακίνηση υποδοχέων γλουταμικού σε αυτό [126].

Ο πολυμορφισμός rs1217401 χαρακτηρίστηκε ως προστατευτικός για την εγκεφαλική παράλυση ως επακόλουθο της υποξικής-ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας σε μια μελέτη [98].

VIP

Το VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) είναι ένας ενδογενής νευρορρυθμιστής και νευροπροστατευτικό πεπτίδιο στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το VIP διεγείρει τα αστροκύτταρα να παράγουν νευροπροστατευτικούς παράγοντες, ιδιαίτερα τον ισχυρό νευροτροφικό παράγοντα που εξαρτάται από τη δραστηριότητα (activity-dependent neurotrophic factor, ADNF) και την εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα νευροπροστατευτική πρωτεΐνη (activity-dependent neuroprotective protein, ADNP) και αναστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών από ενεργοποιημένη μικρογλοία [127].

Το rs17083008 συσχετίστηκε ισχυρά με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης [99].

GRIN3A

Οι υποδοχείς N-μεθυλο-D-ασπαρτικού (N-methyl-D-aspartate, NMDA) είναι τετραμερείς διάυλοι γλουταμικού/ιόντος ασβεστίου που εκφράζονται σε αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα και είναι απαραίτητοι στη διεγερτική συναπτική μετάδοση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το NR3A, που κωδικοποιείται από το γονίδιο *GRIN3A*, είναι ένας από τους δύο τύπους της υπομονάδας NR3 και έχει αποδειχθεί ότι εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε ολιγοδενδροκύτταρα, όπου η τοξικότητα του γλουταμικού οδηγεί σε βλάβη στο περίβλημα της μυελίνης [128].

Ο πολυμορφισμός rs3739722 συσχετίστηκε ισχυρά με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης [99].

GRIK4

Το γονίδιο *GRIK4* κωδικοποιεί την υπομονάδα γλουταμινικού υποδοχέα 1 (glutamate receptor subunit 1, KA1) τύπου καϊνικού οξέος, η οποία συν-συναρμολογείται με άλλες υπομονάδες υποδοχέα γλουταμικού για να σχηματίσει διαύλους ιόντων επιλεκτικών κατιόντων και εμπλέκονται στη ρύθμιση απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών και στον έλεγχο διεγερσιμότητας των νευρώνων. [129].

Από μια μελέτη συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα προέκυψε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs78686911 και σπαστικής εγκεφαλικής παράλυσης [105]. Ο πολυμορφισμός αυτός έχει βρεθεί μέσω αναλύσεων eQTL (expression Quantitative Trait Loci) ότι μειώνει την έκφραση του γονιδίου *GRIK4*.

EAAT2

Στον εγκέφαλο, οι νευρωνικοί και νευρογλοιακοί διεγερτικοί μεταφορείς αμινοξέων (excitatory amino acid transporters, EAATs) παίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση του εξωκυτταρικού γλουταμικού κάτω από τα νευροτοξικά επίπεδα. Η δραστηριότητα του κυρίως αστρογλοιακού μεταφορέα γλουταμικού υψηλής συγγένειας EAAT2 είναι υπεύθυνη για το 90% της συνολικής πρόσληψης γλουταμικού [130]. Επιπλέον ο EAAT2 έχει συσχετιστεί με την παθολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας [131]. Ο EAAT2 εκφράζεται ευρέως στη λευκή ουσία του αναπτυσσόμενου ανθρώπινου εγκεφάλου [132] και η έκφρασή του αυξάνεται σε αντιδραστικά αστροκύτταρα σε μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό πρόωρων βρεφών με περικοιλιακή λευκομαλακία, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει απόκριση είτε σε υποξική-ισχαιμική βλάβη

είτε σε φλεγμονή [133]. Συλλογικά αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η απορρυθμισμένη δραστηριότητα EAAT2 μπορεί να συμβάλλει στη βλάβη της λευκής ουσίας.

Δύο πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στον υποκινητή του γονιδίου, g.-200C>A και g.-181A>C, φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης σε παιδιά που έχουν γεννηθεί πριν τις 32 εβδομάδες κύησης κατά 4 και 6 φορές, αντίστοιχα [111].

OLIG2

Η λευκή ουσία του εγκεφάλου περιέχει ολιγοδενδροκύτταρα (oligodendrocytes, OLs), τα οποία είναι ένας τύπος νευρογλοίας που σχηματίζουν περιβλήματα μυελίνης γύρω από τους νευράξονες και είναι απαραίτητα για τη διάδοση των νευρικών ερεθισμάτων. Τα OL είναι ευάλωτα κύτταρα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Ο εγκεφαλικός τραυματισμός προκαλεί μεγάλη απώλεια OL, μετά την οποία η αποτελεσματική αναγέννηση των OL από τους προγονούς τους είναι ζωτικής σημασίας για την επιδιόρθωση νευρώνων και την προστασία από την εγκεφαλική παράλυση. Ο παράγοντας μεταγραφής ολιγοδενδροκυττάρων (Oligodendrocyte transcription factor, OLIG2) είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται σε προγονικά κύτταρα ολιγοδενδροκυττάρων (Oligodendrocyte progenitor cell, OPCs) και επηρεάζει τη διαδικασία επιδιόρθωσης [134]. Ο OLIG2 είναι ένας βασικός μεταγραφικός παράγοντας που καθορίζει πρώτα τη διαφοροποίηση των κινητικών νευρώνων σε πρώιμους εμβρυϊκούς εγκεφάλους [135] και στη συνέχεια κατευθύνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των OPC σε αναπτυσσόμενους ή τραυματισμένους εγκεφάλους [136].

Οι Sun et al. [114] αναφέρουν ότι ο πολυμορφισμός rs6517135 και ο απλότυπος [rs6517135, rs1005573, rs6517137, rs9653711] CTTG λειτουργούν προστατευτικά στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης από υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

GAD1

Το γονίδιο GAD1, μήκους 46 kb, με 17 εξόνια, που εντοπίζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 2q31, κωδικοποιεί το ισόμορφο 67 kDa (GAD67) της L-γλουταμινικής αποκαρβοξυλάσης. Το GAD67 είναι μία από τις δύο κύριες ισομορφές του GAD, ενός ενζύμου που μετατρέπει το γλουταμικό σε GABA. Το GAD67 υπάρχει ως ομο- και ως ετεροδιμερές, τόσο σε διαλυτές όσο και σε συνδεδεμένες με μεμβράνη μορφές [137]. Πολλά δείχνουν ότι η GAD1 παίζει έναν σημαντικό ρόλο σε νευρολογικές ασθένειες, όπως ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια.

Στη μελέτη των Lin [90] ο απλότυπος [rs3791862, rs16858977] GG συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης.

miR-124

Τα MicroRNA (miR) είναι μια ομάδα μη κωδικοποιητικού RNA που αποτελούνται από ~25 νουκλεοτίδια που έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των γονιδίων. Τα miR διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαμόρφωση της γονιδιακής έκφρασης σε διάφορες βιολογικές διεργασίες όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η ωρίμανση των κυττάρων, η μετανάστευση, η μετάσταση, ο κυτταρικός θάνατος και η αυτοφαγία [138]. Το miR-124 ανακαλύφθηκε το έτος 2002 [139] και μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί τρεις υποτύποι ανθρώπινου miR-124, που όλοι εκφράζονται σε αφθονία σε νευρωνικά κύτταρα [140]. Το miR-124 ρυθμίζει αρκετές βασικές βιολογικές διεργασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η νευρωνική διαφοροποίηση, η αυτοφαγία και η φλεγμονή [189].

Δύο πολυμορφισμοί στο miR-124 (rs3802169, rs191727850) βρέθηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης.

4.2 Γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος

TLR4

Ο TLR4 είναι ένας υποδοχέας δέσμευσης αντιγόνου, που είναι σημαντικός για την ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση μέσω της αναγνώρισης λιποπολυσακχαρίτη και παίζει ρόλο στην ιογενή λοίμωξη. Η γενετική ευαισθησία στην έκθεση σε ιούς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης.

Οι Clark et al. [79] εντόπισαν έναν πολυμορφισμό (rs4986790) στο γονίδιο του υποδοχέα 4, *TLR4*, ο οποίος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης. Οι Djukic et al. [101] αναφέρουν τον πολυμορφισμό TLR-4 Asp299Gly ως προστατευτικό για την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης και εγκεφαλική.

TNF-α

Ο TNF-α είναι μια κρίσιμη προφλεγμονώδης κυτοκίνη που απελευθερώνεται ως απόκριση στη μόλυνση και αναγνωρίζει τα παθογόνα με σκοπό την ανοσοαπόκριση [122]. Μια υπόθεση αναφέρει ότι η περιγεννητική φλεγμονή και η υπερβολική παραγωγή TNF-α συμβάλλουν στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης σε πρόωρα βρέφη.

Η παρούσα μελέτη εντόπισε δύο πολυμορφισμούς, τον rs1799724 που σχετίζεται με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης [86], τον rs1799964 που συσχετίστηκε με εγκεφαλική παράλυση και εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία [94] ενώ ο TNF-α -308 συσχετίστηκε με τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά και ημιπληγία σε παιδιά που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες κύησης [102].

TNF-β

Η λεμφοτοξίνη-A (Lymphotoxin, LTA) ή παράγοντας νέκρωσης όγκου βήτα (TNF-β), δρα ως ρυθμιστής στο ανοσοποιητικό σύστημα. Είναι ένας βασικός ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιπιδίων, που εκκρίνεται από τα λεμφοκύτταρα και έχει 35% ταυτότητα και 50% ομολογία στην αλληλουχία αμινοξέων του TNF-alpha [142].

Δύο πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο έχουν συσχετιστεί με την εγκεφαλική παράλυση. Ο LTA -thr26asn [103] συσχετίστηκε με εγκεφαλική παράλυση, ενώ ο LTA -T60N με εγκεφαλική παράλυση, σπαστική ημιπληγία και σπαστική τετραπληγία [108].

IL1b

Η ιντερλευκίνη-1 βήτα (Interleukin-1β, IL-1β) είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία παράγεται ως ανοσοαπόκριση τόσο σε τραυματισμό όσο και σε λοίμωξη [143]. Η αυξημένη παραγωγή της IL-1β εμπλέκεται σε μια ποικιλία κυτταρικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης [144]. Η IL-1β επάγει μια ενδοκυτταρική οδό σηματοδότησης, που οδηγεί σε αλλοιωμένη έκφραση των γονιδίων-στόχων της και στην επαγωγή μιας προ-φλεγμονώδους απόκρισης [145]. Θεωρείται ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες που διεγείρονται από την IL-1β σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

Ο πολυμορφισμός rs16944 εξετάστηκε σε 2 μελέτες, ωστόσο ο ρόλος του στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης παραμένει αμφιλεγόμενος, με τους Kapitanović Vidak et al. [94] να τον αναφέρουν ως προστατευτικό στην εμφάνιση σπαστικής εγκεφαλικής παράλυσης και τους Hollegaard et al. [104] ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης με περικοιλιακή λευκομαλακία.

IL6

Η ιντερλευκίνη-6 (IL6) είναι ένα κυτταρικό μόριο σηματοδότησης που έχει συσχετιστεί με περισσότερες από 20 ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών, νευρολογικών, αγγειακών και κακοήθων διεργασιών. Τόσο το γονίδιο *IL-6* όσο και τα επίπεδα πρωτεΐνης IL-

6 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης [88]. Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 του εγκεφαλονωτιαίου υγρού έχουν συσχετιστεί με χειρότερα νευρολογικά αποτελέσματα μετά από υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια [146]. Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα του ομφάλιου λώρου και στο αμνιακό υγρό και εντός των εγκεφαλικών βλαβών έχουν συσχετιστεί με περικοιλιακή λευκομαλακία, έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα βρέφη [147]. Τα υψηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης IL-6 στο αίμα του ομφάλιου λώρου προβλέπουν επίσης εγκεφαλικές βλάβες στην μαγνητική τομογραφία σε πρόωρα βρέφη [148].

Από την ανασκόπηση εντοπίστηκαν οι πολυμορφισμοί rs1800795, rs2069832, rs2069833, rs1554606 και rs2069845 που σχετίζονται με εγκεφαλική παράλυση [88], το rs2069837 που σχετίζεται με σπαστική εγκεφαλική παράλυση σε αγόρια, τα rs1800796, rs2066992 και rs2069837 που σχετίζονται με εγκεφαλική παράλυση σε τελειόμηνα αγόρια [91], τα rs1800796 και rs2069837 που σχετίζονται με σπαστική τετραπληγία σε αγόρια [92] και το IL-6 G-174C που έχει συσχετιστεί με ημιπληγία και τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά [101]. Ακόμα, έχουν αναφερθεί τρεις απλότυποι, συγκεκριμένα ο [rs1800795, rs2069832, rs2069833, rs1474348] και ο [rs1800795, rs2069832, rs2069833, rs1474348, rs1474347, rs1554606, rs2069845] που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης [88] και οι [rs1800796, rs2069837, rs2066992] CAT ή GGG [91] και [rs1800796, rs2069837] GG [92] που συσχετίστηκαν με σπαστική τετραπληγία σε αγόρια.

IL8

Η ιντερλευκίνη-8 είναι μέλος της οικογένειας των χημειοκινών. Οι χημειοκίνες είναι εξειδικευμένες κυτοκίνες που παράγονται και εκκρίνονται από μια ποικιλία τύπων φυσιολογικών και νεοπλασματικών ανθρώπινων κυττάρων, οι οποίοι έχουν οριστεί από την ικανότητά τους να προκαλούν κατευθυνόμενη μετανάστευση λευκοκυττάρων. Γενικά εκκρίνονται ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες, φλεγμονώδεις κυτοκίνες και παθοφυσιολογικές καταστάσεις [149]. Μεταξύ των πρώτων χημειοκινών που ανακαλύφθηκαν, η IL-8 αναγνωρίστηκε ως ένας χημειοτακτικός παράγοντας που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα που προάγει την κατευθυντική μετανάστευση ουδετερόφιλων, βασεόφιλων και T λεμφοκυττάρων [150]. Αργότερα βρέθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτοάνοσες, φλεγμονώδεις και μολυσματικές ασθένειες [151]. Λόγω των ισχυρών προφλεγμονωδών ιδιοτήτων της, η IL-8 ρυθμίζεται στενά και η έκφρασή της είναι χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη σε φυσιολογικούς ιστούς.

Ο πολυμορφισμός IL-8 -251 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης σε πρόωρα παιδιά [108].

IL10

Η IL-10 είναι μια κύρια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη και έχει προταθεί ότι παίζει κρίσιμο ρόλο στην νευρωνική ομοιόσταση και την επιβίωση των κυττάρων [152]. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν αμφισβητήσει την αντίληψη της IL-10 αποκλειστικά ως ανοσοκατασταλτικής κυτοκίνης, επειδή η IL-10 μπορεί επίσης να διεγείρει τις ανοσολογικές αποκρίσεις προάγοντας τον πολλαπλασιασμό και την κυτταροτοξική δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων και των CD8⁺ T-κυττάρων [153] καθώς και την επιβίωση, πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, έκφραση MHC τάξης II και παραγωγή αντισωμάτων B-κυττάρων [154].

Οι Xia et al. [97] εντόπισαν αρκετούς πολυμορφισμούς του γονιδίου *IL-10* που φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης. Οι πολυμορφισμοί rs3024490 και rs1800871 φαίνεται να επιδρούν προστατευτικά στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης και τετραπληγίας και ο rs1554286 στην εμφάνιση τετραπληγίας. Από την άλλη, τα rs1518111 και rs1800896 αναφέρονται ως παράγοντες κινδύνου για τετραπληγία [97].

IL18

Η IL-18 αναγνωρίστηκε αρχικά ως παράγοντας που προάγει την παραγωγή IFN-γ [155] και αρχικά ονομαζόταν παράγοντας επαγωγής IFN-γ. Περαιτέρω μελέτη έδειξε ότι η IL-18 είχε δομή που σχετίζεται με την IL-1 [156] και αργότερα διαπιστώθηκε ότι ο υποδοχέας IL-18 μοιάζει με αυτόν για την IL-1 [157]. Η IL-18, η IL-1 και οι παράγοντες που αλληλοεπιδρούν με τους υποδοχείς Toll, στέλνει σήματα μέσω του MyD88 που ενεργοποιεί τον παράγοντα σχετιζόμενο με τον υποδοχέα TNF και τελικά τον πυρηνικό παράγοντα κB [158]. Πολλοί τύποι κυττάρων έχουν αναφερθεί ότι παράγουν IL-18, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων [159]. Το mRNA ή πρωτεΐνη της IL-18 παρατηρείται επίσης στα κύτταρα Kupffer [160], τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοία [161], τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και των αεραγωγών [162] και στα κερατινοκύτταρα [163] και στους οστεοβλάστες [164].

Στη μελέτη των Hollegaard [104] εντοπίστηκαν τρεις πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σπαστικής εγκεφαλικής παράλυσης. Οι πολυμορφισμοί rs1290349 και rs549908 δρουν προστατευτικά, ενώ ο rs5744222 φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο.

IL2RA

Η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η πρώτη κυτοκίνη που κλωνοποιήθηκε μοριακά, είναι μια τυπική κυτοκίνη άλφα έλικας που συνδέεται και μεταδίδει σήματα μέσω του συμπλέγματος υποδοχέα IL-2 (IL2R), το οποίο αποτελείται από 3 διαφορετικές υπομονάδες, την IL2RA (ιντερλευκίνη 2 υπομονάδα υποδοχέα άλφα), την IL2RB (υπομονάδα βήτα υποδοχέα ιντερλευκίνης 2) και την IL2RG (γ υπομονάδα υποδοχέα ιντερλευκίνης 2). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η οδός σηματοδότησης του συμπλέγματος IL-2/IL2R παίζει βασικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και στη δημιουργία κυττάρων τελεστών και μνήμης για την προώθηση των ανοσολογικών αποκρίσεων. Επιπλέον η οδός σηματοδότησης του συμπλέγματος IL-2/IL2R μπορεί να προάγει τη δημιουργία, την επιβίωση και τη λειτουργική δραστηριότητα των κυττάρων Treg για τον έλεγχο των ανοσολογικών αποκρίσεων και τη διατήρηση της αυτοανοχής [165].

Οι Qiao et al. [81] αναφέρουν τον πολυμορφισμό rs2025345 ως προστατευτικό για την εμφάνιση σπαστικής τετραπληγίας, ενώ ο πολυμορφισμός rs12722561 συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης με καθολική αναπτυξιακή καθυστέρηση.

IL-23R

Η ιντερλευκίνη-23 (IL-23), επίσης γνωστή ως p19, είναι μέλος της οικογένειας των ετεροδιμερών κυτοκινών IL-12, η οποία παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα δένδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και μονοκύτταρα. Η IL-23 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης των ιστών και της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Η IL-23 εμπλέκεται στην παθογένεση πολλών χρόνιων φλεγμονώδων ασθενειών, όπως η ψωρίαση, η αρθρίτιδα και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Η IL-23 συνδέεται με τον υποδοχέα IL-23 (IL-23R) μέσω της N-τερματικής περιοχής ανοσοσφαιρίνης της, η οποία ενεργοποιεί τα κατάντη μονοπάτια σηματοδότησης και ασκεί βιολογικές λειτουργίες. Οι ανθρώπινοι υποδοχείς IL-23 (IL-23R) εκφράζονται κυρίως σε ενεργοποιημένα T κύτταρα μνήμης, φυσικά φονικά κύτταρα και ενδογενή ανοσοκύτταρα [166].

Οι Wang et al. [85] αναφέρουν προστατευτική επίδραση του rs11805303 στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης, ενώ το rs10889677 φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για εγκεφαλική παράλυση, εγκεφαλική παράλυση με καθολική αναπτυξιακή καθυστέρηση και εγκεφαλική παράλυση με νεογνική εγκεφαλοπάθεια. Οι απλότυποι [rs11805303, rs10889677] CC και TA συσχετίστηκαν επίσης με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης.

COX-1

Οι κυκλοοξυγενάσες είναι βασικά ένζυμα στη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες. Η οικογένεια COX (Cyclooxygenase) αποτελείται από δύο ισομορφές: την COX-1 και την COX-2. Η COX-1 είναι κυρίως υπεύθυνη για την παραγωγή προσταγλανδίνης κατά την έναρξη μιας φλεγμονώδους απόκρισης. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η COX-1 διευκολύνει την ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων και υποστηρίζει τις φλεγμονώδεις διεργασίες καθώς και ότι η γενετική διαγραφή του *COX-1* μειώνει σημαντικά τη νευροφλεγμονώδη απόκριση, το οξειδωτικό στρες και τη νευρωνική βλάβη ως απόκριση στον λιποπολυσακχαρίτη.

Ο πολυμορφισμός COX-1 -842 βρέθηκε να έχει προστατευτικό ρόλο στην εγκεφαλική παράλυση με περικοιλιακή λευκομαλακία [167].

MLEC

Η μαλεκτίνη (malectin, MLEC) είναι μια πρωτεΐνη δέσμησης υδατανθράκων, ενδοπλασματικού δικτύου τύπου I, αγκυρωμένη στη μεμβράνη, που αλληλεπιδρά απευθείας με την ELAV1 (embryonic lethal abnormal vision like RNA binding protein 1), έναν ρυθμιστή της μακροφαγικής διέγερσης.

Οι Shi et al. [83] εντόπισαν δύο πολυμορφισμούς (rs10431386, rs7964786) που προδιαθέτουν στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης.

MBL

Η MBL (Mannose-binding lectin) παίζει έναν αντιμολυσματικό ρόλο, εντοπίζοντας και απομακρύνοντας δυνητικά μολυσματικά παθογόνα από το σώμα [168]. Το ανθρώπινο γονίδιο *MBL* έχει έναν αριθμό πολυμορφικών θέσεων που είναι ικανές να μεταβάλλουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα MBL στο σώμα. Μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούντος MBL, ως αποτέλεσμα αυτών των πολυμορφισμών, οδηγούν σε μειωμένη ικανότητα άμυνας έναντι μολυσματικών παθογόνων, μείωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού σε τέτοιες λοιμώξεις και αύξηση της ευαισθησίας σε λοιμώξεις [102].

Τα δεδομένα συσχέτισης πολυμορφισμών στο *MBL* με εγκεφαλική παράλυση είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα. Ο πολυμορφισμός MBL -G54D συσχετίστηκε με διπληγία γενικά και ειδικότερα σε πρόωρα παιδιά, ο πολυμορφισμός MBL -R52C με τετραπληγία σε πρόωρα παιδιά, ενώ οποιοσδήποτε πολυμορφισμός στο εξόνιο 1 φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για διπληγία σε πρόωρα παιδιά και ημιπληγία σε παιδιά που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες κύησης [102].

ALOX5AP

Τα λευκοτριένια προέρχονται από την πυρηνική μεμβράνη και είναι βασικοί ανοσοτροποποιητικοί και προφλεγμονώδεις μεσολαβητές λιπιδίων [169], που παράγονται και εκκρίνονται ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα του ανοσοποιητικού και έχουν συσχετιστεί με την καρκινογένεση [170]. Η οδός των λευκοτριενίων ξεκινά με την οξείδωση του αραχιδονικού οξέος σε λευκοτριένιο A4 (lipoxygenase-activating protein, LTA4) μέσω πρωτεΐνης που ενεργοποιεί τη λιποξυγενάση (lipoxygenase-activating protein, ALOX5AP), η οποία μπορεί να μετατραπεί σε λευκοτριένιο B4 (leukotriene B4, LTB4) μέσω υδρολάσης λευκοτριενίου A4 ή να συζευχθεί με ανηγμένη λευκοτριένη C4 [171].

Ο πολυμορφισμός LPGA SG13S32 στο γονίδιο ALOX5AP συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης σε κορίτσια [108].

OPN

Η οστεοποντίνη (Osteopontin, OPN), επίσης γνωστή ως SPP1, είναι μια ευρέως εκφρασμένη πολυλειτουργική πρωτεΐνη που συμμετέχει σε πολυάριθμες βιοχημικές οδούς. Μία από τις βασικές λειτουργίες της είναι η δράση της ως προφλεγμονώδης κυτοκίνη που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα. Η OPN εκφράζεται αμέσως μετά την ενεργοποίηση των μακροφάγων από παθογόνα [172] και προάγει την παραγωγή της προφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 12 (IL-12) καθώς και την καταστολή της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 10 (IL-10) [173]. Η OPN σε ορισμένα πλαίσια μπορεί να παίζει προστατευτικό ρόλο στον εγκέφαλο, μέσω της ικανότητας προώθησης της κυτταρικής επιβίωσης.

Ο πολυμορφισμός rs1126616 στο γονίδιο *OPN* λειτουργεί προστατευτικά έναντι της εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης [112].

4.3 Γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία

ATG5

Το γονίδιο 5 που σχετίζεται με την αυτοφαγία (ATG5), ένα βασικό γονίδιο αυτοφαγίας, συμβάλλει στον σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων και η διαγραφή του μπορεί να εμποδίσει αποτελεσματικά την αυτοφαγία σε ζυμομύκητες, κύτταρα θηλαστικών και ποντίκια [174]. Τα ποντίκια με έλλειψη ATG5 πεθαίνουν εντός 1 ημέρας από τον τοκετό [174], ενώ τα ποντίκια με ειδική διαγραφή του *ATG5* στα νευρικά κύτταρα μπορεί να αναπτύξουν σταδιακά ελλείματα

στην κινητική λειτουργία, που συνοδεύονται από συσσώρευση κυτταροπλασματικών σωμάτων εγκλεισμού στους νευρώνες [175]. Η απώλεια ATG5 στα κύτταρα Purkinje προκαλεί τον εκφυλισμό των κυττάρων και εμφάνιση αταξικού βαδίσματος στα ζώα [176]. Η αυξημένη έκφραση ATG5, από την άλλη πλευρά, παρεμβαίνει στη νευρωνική διαφοροποίηση των κυττάρων νευροβλαστώματος [177]. Έχει αποδειχθεί ότι το ATG5 συμμετέχει στην πρόιμη νευρωνική διαφοροποίηση βλαστικών και προγονικών κυττάρων [178].

Το rs6568431 που εντοπίζεται στο γονίδιο *ATG5* έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης, σπαστικής διπληγίας και σπαστικής τετραπληγίας [89].

ATG7

Το ATG7 είναι απαραίτητο για την αυτοφαγία και έχει αποδειχθεί πως έχει ζωτικό ρόλο στην ανάπτυξη των αξόνων και των δενδριτών και στις διαδικασίες ωρίμανσης των συνάψεων, ενώ έχει αναφερθεί ο ρόλος του και στη λιπογένεση, τη γλυκονεογένεση και τον μεταβολισμό των λιπιδίων [179].

Οι Xia et al. [84] αναφέρουν τους πολυμορφισμούς rs1470612 και rs2594972 ως παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση -ιδιαίτερα σε αγόρια- και σπαστική διπληγία, ενώ ο πολυμορφισμός rs11706903 βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης μόνο σε αγόρια. Επιπλέον στη μελέτη αυτήν περιγράφεται ο απλότυπος [rs346078, rs1470612, rs11706903, rs2606750] (GAAG) ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη εγκεφαλικής παράλυσης.

4.4 Γονίδια που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία

MTHFR

Η μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή (Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) καταλύει αμετάκλητα τη μετατροπή του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφολικού σε 5-μεθυλτετραϋδροφυλλικό, που είναι ο δότης μεθυλίου για τη σύνθεση μεθειονίνης από την ομοκυστεΐνη και ένας βασικός δότης άνθρακα που συμμετέχει στη σύνθεση του DNA και της εθυλοσθινοδενίνης. Το MTHFR διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κατάστασης της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μετατρέποντάς την σε μεθειονίνη. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου *MTHFR* σχετίζονται με κληρονομικές θρομβοφιλίες [180], που μπορεί να οδηγήσουν σε δυσμενή έκβαση εγκυμοσύνης, όπως η εγκεφαλική παράλυση [181].

Μελέτες αναφέρουν συσχέτιση του rs9651118 με εγκεφαλική παράλυση [86], των rs4846049, rs1476413 και rs1801131 με εγκεφαλική παράλυση με νοητική καθυστέρηση, του MTHFR C677T με διπληγία, εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά, διπληγία σε παιδιά που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες κύησης [106] και του MTHFR -677 με εγκεφαλική παράλυση σε κορίτσια [108]. Ακόμα, αναφέρεται ο απλότυπος [rs4846049, rs1476413, rs1801131, rs1801133, rs9651118] ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης με νοητική καθυστέρηση [93].

F7

Η πήξη του αίματος ξεκινά με το σχηματισμό ενός συμπλόκου μεταξύ του ιστικού παράγοντα, μιας διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης μονής διέλευσης και του ενεργοποιημένου παράγοντα VII (FVIIa), μιας πρωτεάσης σερίνης που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό για την προπηκτική της δράση στον ιστικό παράγοντα. Η απουσία οποιουδήποτε από αυτά τα στοιχεία είναι ασυμβίβαστη με τη ζωή. Εκτεταμένες μελέτες πλάσματος και γενετικές έρευνες έχουν καθορίσει τη σημασία της παραλλαγής του γονιδίου *F7* για τον προσδιορισμό της μεγάλης διακύμανσης του FVII στη συγκέντρωση στο πλάσμα, με επιπτώσεις στην προδιάθεση για θρόμβωση τόσο στα άτομα όσο και στον πληθυσμό ως σύνολο [182].

Δύο πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο συσχετίστηκαν με εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης: F7 -323 και F7 -arg353gln [103].

PAI-1

Το PAI-1 έχει αναγνωριστεί ως κεντρικό μόριο που συνδέει την παθογένεση και την εξέλιξη των θρομβωτικών αγγειακών συμβάντων συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού. Ως κύριος ενδογενής αναστολέας του tPA, το PAI-1 μπορεί να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της επαναιμάτωσης και τον αιμορραγικό κίνδυνο της θρομβολυτικής θεραπείας με tPA. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του PAI-1 στο πλάσμα και των καταστάσεων προθρομβωτικής νόσου όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο διαβήτης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 στο πλάσμα σχετίζονται με αγγειακή θρόμβωση [183].

Ο πολυμορφισμός PAI-1 -675 βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης [103], και ειδικότερα σε κορίτσια [108].

CCL18

Τα χαμηλά επίπεδα της χημειοκίνης CCL18 στο αίμα του ομφάλιου λώρου έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με ενδοκοιλιακή αιμορραγία [184] και εγκεφαλική παράλυση [185] σε πρόωρα βρέφη. Επιπλέον, το CCL18 έχει προταθεί ότι έχει ρυθμιστικές ή αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [186].

Ο πολυμορφισμός rs2735835 βρέθηκε να λειτουργεί προστατευτικά στην εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης σε πρόωρα παιδιά που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες κύησης [107].

EPCR

Ο υποδοχέας πρωτεΐνης C των ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial cell protein C receptor, EPCR), που αρχικά αναγνωρίστηκε ως ειδική διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη ενδοθηλιακών κυττάρων ικανή να δεσμεύεται με την πρωτεΐνη C και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C [187], εκφράζεται σε πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και σε καρκινικά κύτταρα. Το EPCR διαδραματίζει βασικό ρόλο στην αντιπηκτική οδό πρωτεΐνης C προάγοντας την ενεργοποίησή της από το σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης [188].

4.5 Γονίδια του συνδετικού ιστού

COL4A1

Το COL4A1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13 και είναι ένα από τα βασικά συστατικά του κολλαγόνου τύπου IV στη βασική μεμβράνη. Η εκτεταμένη έκφραση του *COL4A1* μπορεί να είναι υπεύθυνη για μια γενική και συστηματική διαταραχή της βασικής μεμβράνης που εμφανίζεται με ποικίλους φαινοτύπους, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών χαρακτηριστικών όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, η βρεφική ημιπάρεση και η επιληψία [189].

Δύο πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης: rs1961495 και rs1411040 [91].

COL4A2

Το *COL4A2* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13 και είναι ένα από τα 6 γονίδια που κωδικοποιούν κολλαγόνο τύπου IV. Το COL4A2 είναι το πιο σημαντικό συστατικό του κολλαγόνου τύπου IV

στη βασική μεμβράνη και έχει βρεθεί ευρέως σε όλους τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού ιστού [189].

Οι Güvener et al. [80] εντόπισαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs9521733 και της εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης με επιβράδυνση της ανάπτυξης.

4.6 Συνθήσες μονοξειδίου του αζώτου

eNOS3

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένα αέριο ελεύθερης ρίζας που παίζει καθοριστικό ρόλο στη σηματοδότηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα [190]. Έχει αναγνωρισμένο ρόλο στη ρύθμιση της αιματικής ροής, της συναπτικής πλαστικότητας, διεγερσιμότητας και διεγερτικής τοξικότητας [191]. Η κύρια κυτταρική πηγή του NO είναι η σύνθεσή του από τρεις ισομορφές συνθήσας οξειδίου του αζώτου, μεταξύ των οποίων η eNOS3 [192].

Οι πολυμορφισμοί eNOS3 -922 [103] και eNOS3 -231 [108] αναφέρονται ως παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση, με τον δεύτερο να αποτελεί ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο σε τελειόμηνα παιδιά.

NOS2A

Μια ακόμη συνθήση NO είναι το iNOS, που κωδικοποιείται από το γονίδιο *NOS2A*, το οποίο βρίσκεται υπό τον μεταγραφικό έλεγχο φλεγμονωδών μεσολαβητών που παράγονται από ανοσοεπαρκή κύτταρα όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα [193].

Στο γονίδιο αυτό έχουν καταγραφεί πολλοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την εγκεφαλική παράλυση. Ο πολυμορφισμός rs1137933 αναφέρεται ως προστατευτικός για εγκεφαλική παράλυση σε πρόωρα παιδιά που έχουν γεννηθεί πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης [110]. Ο πολυμορφισμός NOS2A -231 αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση [113] και ειδικά σε κορίτσια [108]. Ακόμα, έχει καταγραφεί ένας πολυμορφισμός σε μικροδορυφόρο του γονιδίου CCTTTn NOS2A microsatellite, ο οποίος επίσης συσχετίστηκε με εγκεφαλική παράλυση. Ο απλότυπος [CCTTTn NOS2A microsatellite, -511] (CCTTT)14/TT φαίνεται να αυξάνει ραγδαία τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης.

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συστηματική συλλογή και παρουσίαση των μελετών που διερευνούν τη γενετική βάση της εγκεφαλικής παράλυσης. Από την ανασκόπηση προκύπτει ότι η εγκεφαλική παράλυση επηρεάζεται σημαντικά από το γενετικό υπόβαθρο, με τα γονίδια που σχετίζονται με αυτή να συμμετέχουν σε ποικίλες διεργασίες. Συγκεκριμένα, εκτός από γονίδια ειδικά για το νευρικό σύστημα, εντοπίστηκαν συσχετίσεις με γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος, γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία, γονίδια που σχετίζονται με τη θρομβόλυση, γονίδια του συνδετικού ιστού και γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου.

Η αυτοφαγία είναι μια εξαιρετικά συντηρημένη κυτταρική διαδικασία που οδηγεί κατεστραμμένες πρωτεΐνες και οργάνδια στα λυσοσώματα για πέψη [194]. Η αυτοφαγία εμπλέκεται στον ενδοκυτταρικό ποιοτικό έλεγχο, την προσαρμογή σε έλλειψη θρεπτικών συστατικών, την ανάπτυξη και τη γήρανση [195]. Παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της φυσιολογικής ανάπτυξης του εγκεφάλου και της άμυνας έναντι παθολογικών διεργασιών [196] και η ανεπάρκεια αυτοφαγίας ή η υπερβολική ενεργοποίηση μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο και να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις [197]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η δραστηριότητα της αυτοφαγίας αυξάνεται στον ανώριμο εγκέφαλο μετά από ισχαιμική υποξία [198]. Δύο γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία, τα ATG5 και ATG7, βρέθηκαν να σχετίζονται με την ανάπτυξη εγκεφαλικής παράλυσης, ανοίγοντας μια νέα κατεύθυνση προς διερεύνηση όσον αφορά την αιτιολογία της νόσου.

Η αυξανόμενη χρήση της νευροαπεικόνισης έχει οδηγήσει στη συνειδητοποίηση ότι συχνά η ημιπαρετική εγκεφαλική παράλυση και μερικές φορές η τετραπληγική εγκεφαλική παράλυση προκαλούνται από περιγεννητικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [199]. Το περιγεννητικό εγκεφαλικό, με τη σειρά του, σχετίζεται μερικές φορές ή συχνά με κληρονομικές θρομβοφιλίες [200]. Η γενετική διερεύνηση της εγκεφαλικής παράλυσης δείχνει ότι πράγματι, αρκετά γονίδια συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.

Οι βασικές μεμβράνες είναι εξωκυτταρικά στρώματα που μπορούν να αλλάξουν την κυτταρική συμπεριφορά προς ρύθμιση της ανάπτυξης, της λειτουργίας και της επισκευής των ιστών [80]. Μεταλλάξεις στα γονίδια του κολλαγόνου τύπου IV *COL4A1* και *COL4A2* βρέθηκε πως μπορούν να παίζουν ρόλο στην παθογένεση της εγκεφαλικής παράλυσης.

Η συνθήκη του μονοξειδίου του αζώτου περιλαμβάνει μια οικογένεια ενζύμων που παράγει μονοξείδιο του αζώτου (NO), συμπεριλαμβανομένων των νευρωνικών (nNOS), των μακροφάγων ή επαγωγικών (iNOS) και των ενδοθηλιακών (eNOS) ισοενζύμων [190]. Το μονοξείδιο του αζώτου παίζει κεντρικό ρόλο στη σηματοδότηση στο νευρικό σύστημα, επομένως η διατάραξη της φυσιολογίας του θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε εγκεφαλική παράλυση.

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Κατά τη συστηματική ανασκόπηση μπορεί να μην προέκυψαν όλες οι σχετικές με το θέμα μελέτες. Επίσης οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα εστιάζουν έκαστη σε λίγα γονίδια, καθώς οι κοόρτες ήταν σχετικά μικρές. Καθώς διεξάγονται περισσότερες γενετικές μελέτες, θα υπάρχει αυξημένη ανάγκη για οριστική σύνδεση παραλλαγών και γονιδίων με την εγκεφαλική παράλυση. Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί το γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών προέρχεται από την Κίνα, ενώ υπάρχει σημαντική έλλειψη δεδομένων από άλλες περιοχές του κόσμου. Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν αντίστοιχες μελέτες, ώστε να εντοπιστούν τυχόν πολυμορφισμοί ειδικοί για μεμονωμένους πληθυσμούς.

Από την παρούσα μελέτη προκύπτει ένας μεγάλος αριθμός πολυμορφισμών που επηρεάζουν είτε θετικά είτε αρνητικά την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης γενικά ή σε συγκεκριμένο πληθυσμό. Ακόμα εντοπίστηκαν αρκετοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της εγκεφαλικής παράλυσης. Με την ανάπτυξη των μεθόδων αλληλούχησης τα επόμενα χρόνια θα υπάρξει η δυνατότητα να έχουμε μια πιο πλήρη εικόνα σχετικά με τη γενετική βάση της εγκεφαλικής παράλυσης και ποιοι μηχανισμοί συμμετέχουν στην εμφάνιση της κλινικής αυτής κατάστασης. Αυτός ο βελτιωμένος χαρακτηρισμός μεμονωμένων γονιδίων θα διευκολύνει επίσης την επακόλουθη ανακάλυψη γονιδίων, οδούς που συμβάλλουν στην παθογένεση της εγκεφαλικής παράλυσης και την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων. Η καλύτερη κατανόηση της γονιδιοματικής της εγκεφαλικής παράλυσης θα επιτρέψει επίσης τον εντοπισμό γονιδίων κινδύνου που συμβάλλουν μέσω ενός πολυπαραγοντικού και όχι αυστηρά μονογονιδιακού τρόπου. Η ανακάλυψη γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την εγκεφαλική παράλυση παρέχει νέες ευκαιρίες για λεπτομερή μελέτη που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών και παρεμβάσεων για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων από εγκεφαλική παράλυση.

Συμπερασματικά, η γενετική αιτιολογία συμβάλλει αξιοσημείωτα στην ανάπτυξη της εγκεφαλικής παράλυσης, δυνητικά μέσω τόσο διαταραγμένης ανάπτυξης του εγκεφάλου όσο

και απορρυθμισμένων αποκρίσεων σε παράγοντες κινδύνου. Έχει περιγραφεί ένας μικρός αριθμός επαναλαμβανόμενων γονιδίων με ισχυρές ενδείξεις παθογένειας. Ωστόσο υπάρχουν πιθανώς εκατοντάδες περισσότερα γονίδια που περιμένουν ανακάλυψη και/ή επικύρωση με ανάλυση αλληλουχίας μεγάλων κοορτών και μελέτες παρακολούθησης σχετικά με τις μοριακές συνέπειες των παραλλαγών που σχετίζονται με τον ασθενή θα δώσει ακόμα περισσότερο φως στο πεδίο. Θα χρειαστούν επίσης μελλοντικές μελέτες για την παροχή μιας πιο εις βάθος ανάλυσης της λειτουργίας των γονιδίων σε άτομα με επικαλυπτόμενους φαινοτύπους.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc Lond.* 1861;62:293–344.
2. Freud S. Die infantile Cerebrallähmung. In: Nothnagel H, editor. *Specielle Pathologie und Therapie.* Wien, Austria: Alfred Hölder; 1897.
3. Nelson KB, Ellenberg JH. Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders. *JAMA.* 1984;251:1843–1848.
4. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA.* 1997;278:207–211.
5. Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, Cummins S. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr.* 1990;116:615–619.
6. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998;317:1554–1558.
7. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8–14.
8. Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy--fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:628–633.
9. Tosi LL, Maher N, Moore DW, Goldstein M, Aisen ML. Adults with cerebral palsy: a workshop to define the challenges of treating and preventing secondary musculoskeletal and neuromuscular complications in this rapidly growing population. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51 Suppl 4:2–11.
10. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:571–576.
11. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:816–824.
12. Blair E, Stanley F. Interobserver agreement in the classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1985;27:615–622.
13. Howard J, Soo B, Graham HK, et al. Cerebral palsy in Victoria: motor types, topography and gross motor function. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:479–483.
14. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:214–223.
15. Shevell MI, Dagenais L, Hall N. Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level. *Neurology.* 2009;72:2090–2096.

16. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2000;80:974–985.
17. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA.* 2002;288:1357–1363.
18. Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:309–316.
19. Himmelmann K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:417–423.
20. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rosblad B, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:549–554.
21. Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53:704–710.
22. Parkes J, Dolk H, Hill N, Pattenden S. Cerebral palsy in Northern Ireland: 1981–93. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:278–286.
23. Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Drews CD. Prevalence of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta: 1985 through 1987. *J Pediatr.* 1993;123:S13–S20.
24. Beckung E, White-Koning M, Marcelli M, et al. Health status of children with cerebral palsy living in Europe: a multi-centre study. *Child Care Health Dev.* 2008;34:806–814.
25. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:4–13.
26. Colver AF, Gibson M, Hey EN, Jarvis SN, Mackie PC, Richmond S. Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964–1993. The North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:7–12.
27. Yekutieli M, Jariwala M, Stretch P. Sensory deficit in the hands of children with cerebral palsy: a new look at assessment and prevalence. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:619–624.
28. Ozturk M, Oktem F, Kisioglu N, et al. Bladder and bowel control in children with cerebral palsy: case-control study. *Croat Med J.* 2006;47:264–270.
29. Karaman MI, Kaya C, Caskurlu T, Guney S, Ergenekon E. Urodynamic findings in children with cerebral palsy. *Int J Urol.* 2005;12:717–720.
30. Pruitt DW, Tsai T. Common medical comorbidities associated with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20:453–467.

31. Henderson RC, Gilbert SR, Clement ME, Abbas A, Worley G, Stevenson RD. Altered skeletal maturation in moderate to severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:229–236.
32. Henderson RC, Kairalla JA, Barrington JW, Abbas A, Stevenson RD. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *J Pediatr*. 2005;146:769–775.
33. Pakula AT, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Cerebral palsy: classification and epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009;20:425–452.
34. Himmelmann K, Ahlin K, Jacobsson B, Cans C, Thorsen P. Risk factors for cerebral palsy in children born at term. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:1070–1081.
35. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:749–762.
36. Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:129–134.
37. Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:775–786.
38. Windle WF. Neurological and psychological deficits from asphyxia neonatorum. *Public Health Rep*. 1957;72:646–650.
39. O'Brien JR, Usher RH, Maughan GB. Causes of birth asphyxia and trauma. *Can Med Assoc J*. 1966;94:1077–1085.
40. Windle WF. Brain damage at birth. Functional and structural modifications with time. *JAMA*. 1968;206:1967–1972.
41. 43. Greene MF. Obstetricians still await a deus ex machina. *N Engl J Med*. 2006;355:2247–2248.
42. MacLennan A, Nelson KB, Hankins G, Speer M. Who will deliver our grandchildren? Implications of cerebral palsy litigation. *JAMA*. 2005;294:1688–1690.
43. Natale R, Dodman N. Birth can be a hazardous journey: electronic fetal monitoring does not help. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25:1007–1009.
44. Freeman R. Intrapartum fetal monitoring--a disappointing story. *N Engl J Med*. 1990;322:624–626.
45. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med*. 1986;315:81–86.
46. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr*. 1988;112:515–519.
47. Nelson KB. What proportion of cerebral palsy is related to birth asphyxia? *J Pediatr*. 1988;112:572–574.

48. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:587–595.
49. Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med*. 2003;349:1765–1769.
50. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ*. 1999;319:1054–1059.
51. Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic [corrected] insights into the causes and classification of [corrected] cerebral palsies [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):208]. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):283–292.
52. van Bokhoven H. Genetic and Epigenetic Networks in Intellectual Disabilities. *Annu Rev Genet*. 2011;45:81–104.
53. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet Med*. 2011;13:278–294.
54. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia*. 2011;52:423–432.
55. Fong CY, Mumford AD, Likeman MJ, Jardine PE. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:489–493.
56. Montenegro MA, Cendes F, Saito H, et al. Intrapartum complications associated with malformations of cortical development. *J Child Neurol*. 2005;20:675–678.
57. Lynex CN, Carr IM, Leek JP, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol*. 2004;4:20.
58. Lerer I, Sagi M, Meiner V, Cohen T, Zlotogora J, Abeliovich D. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3911–3920.
59. Verkerk AJ, Schot R, Dumee B, et al. Mutation in the AP4M1 gene provides a model for neuroaxonal injury in cerebral palsy. *Am J Hum Genet*. 2009;85:40–52.
60. Moreno-De-Luca A, Helmers SL, Mao H, et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. *J Med Genet*. 2011;48:141–144.
61. Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, et al. Adaptor Protein Complex 4 Deficiency Causes Severe Autosomal-Recessive Intellectual Disability, Progressive Spastic Paraplegia, Shy Character, and Short Stature. *Am J Hum Genet*. 2011;88:788–795.
62. Garne E, Dolk H, Krageloh-Mann I, Holst Ravn S, Cans C. Cerebral palsy and congenital malformations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:82–88.

63. Blair E, Al Asedy F, Badawi N, Bower C. Is cerebral palsy associated with birth defects other than cerebral defects? *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:252–258.
64. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr.* 2001;138:804–810.
65. Rankin J, Cans C, Garne E, et al. Congenital anomalies in children with cerebral palsy: a population-based record linkage study. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:345–351.
66. Petterson B, Stanley F, Henderson D. Cerebral palsy in multiple births in Western Australia: genetic aspects. *Am J Med Genet.* 1990;37:346–351.
67. al-Rajeh S, Bademosi O, Awada A, Ismail H, al-Shammasi S, Dawodu A. Cerebral palsy in Saudi Arabia: a case-control study of risk factors. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33:1048–1052.
68. Erkin G, Delialioglu SU, Ozel S, Culha C, Sirzai H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. *Int J Rehabil Res.* 2008;31:89–91.
69. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:235–241.
70. Palmer L, Petterson B, Blair E, Burton P. Family patterns of gestational age at delivery and growth in utero in moderate and severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:1108–1119.
71. 73. Amor DJ, Craig JE, Delatycki MB, Reddihough D. Genetic factors in athetoid cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2001;16:793–797.
72. Adler E. Familial cerebral palsy. *J Chronic Dis.* 1961;13:207–214.
73. Gustavson KH, Hagberg B, Sanner G. Identical syndromes of cerebral palsy in the same family. *Acta Paediatr Scand.* 1969;58:330–340.
74. Fletcher NA, Foley J. Parental age, genetic mutation, and cerebral palsy. *J Med Genet.* 1993;30:44–46.
75. Costeff H. Estimated frequency of genetic and nongenetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden. *Ann Hum Genet.* 2004;68:515–520.
76. Costeff H, Cohen BE, Weller L. Relative importance of genetic and nongenetic etiologies in idiopathic mental retardation: estimates based on analysis of medical histories. *Ann Hum Genet.* 1983;47:83–93.
77. Paneth N. Establishing the diagnosis of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51:742–748.
78. Kurian MA, Li Y, Zhen J, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study. *Lancet Neurol.* 2011;10:54–62.

79. Clark EAS, Weiner SJ, Rouse DJ, et al. Genetic Variation, Magnesium Sulfate Exposure, and Adverse Neurodevelopmental Outcomes Following Preterm Birth. *Am J Perinatol*. 2018;35(10):1012-1022.
80. Güvener O, Sezgin M, Tezol Ö, Barlas İÖ, Özdemir AA, Kanık EA. Are COL4A1 and COL4A2 gene polymorphisms associated with cerebral palsy?. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2021;67(2):242-249. Published 2021 May 25.
81. Qiao Y, Wang Y, Xu Y, et al. An association study of IL2RA polymorphisms with cerebral palsy in a Chinese population. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):208. Published 2022 Oct 4.
82. He XG, Peng QI, Chen YH, et al. Candidate single-nucleotide polymorphisms and cerebral palsy: A case-control study. *Biomed Rep*. 2015;3(6):849-852.
83. Shi W, Zhu Y, Zhou M, Ruan Y, Chen X, Chen X. Malectin gene polymorphisms promote cerebral palsy via M2-like macrophage polarization. *Clin Genet*. 2018;93(4):794-799.
84. Xia L, Xu J, Song J, et al. Autophagy-Related Gene 7 Polymorphisms and Cerebral Palsy in Chinese Infants. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:494.
85. Wang Y, Xu Y, Fan Y, et al. The Association Study of *IL-23R* Polymorphisms With Cerebral Palsy in Chinese Population. *Front Neurosci*. 2020;14:590098.
86. Hou R, Ren X, Wang J, Guan X. TNF- α and MTHFR Polymorphisms Associated with Cerebral Palsy in Chinese Infants. *Mol Neurobiol*. 2016;53(10):6653-6658.
87. Bi D, Wang H, Shang Q, et al. Association of COL4A1 gene polymorphisms with cerebral palsy in a Chinese Han population. *Clin Genet*. 2016;90(2):149-155.
88. Khankhanian P, Baranzini SE, Johnson BA, et al. Sequencing of the IL6 gene in a case-control study of cerebral palsy in children. *BMC Med Genet*. 2013;14:126. Published 2013 Dec 7.
89. Xu J, Xia L, Shang Q, et al. A Variant of the Autophagy-Related 5 Gene Is Associated with Child Cerebral Palsy. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:407. Published 2017 Dec 18.
90. Lin S, Li T, Zhu D, et al. The association between GAD1 gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. *Tsitol Genet*. 2013;47(5):22-27.
91. Bi D, Chen M, Zhang X, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J Neuroinflammation*. 2014;11:100. Published 2014 Jun 6.
92. Chen M, Li T, Lin S, et al. Association of Interleukin 6 gene polymorphisms with genetic susceptibilities to spastic tetraplegia in males: a case-control study. *Cytokine*. 2013;61(3):826-830.
93. Cheng X, Li T, Wang H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. *J Hum Genet*. 2011;56(1):17-21.

94. Kapitanović Vidak H, Catela Ivković T, Jokić M, Spaventi R, Kapitanović S. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine*. 2012;58(1):57-64.
95. Wang Y, He L, Huang J, et al. Association of Nogo-A Gene Polymorphisms with Cerebral Palsy in Southern China: A Case-Control Study. *Dev Neurosci*. 2023;45(1):8-18.
96. Xu Y, Wang H, Sun Y, et al. The association of apolipoprotein E gene polymorphisms with cerebral palsy in Chinese infants. *Mol Genet Genomics*. 2014;289(3):411-416.
97. Xia L, Chen M, Bi D, et al. Combined Analysis of *Interleukin-10* Gene Polymorphisms and Protein Expression in Children With Cerebral Palsy. *Front Neurol*. 2018;9:182.
98. Wang H, Xu Y, Chen M, et al. Genetic association study of adaptor protein complex 4 with cerebral palsy in a Han Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6459-6467.
99. Costantine MM, Clark EA, Lai Y, et al. Association of polymorphisms in neuroprotection and oxidative stress genes and neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):542-550.
100. Kapitanović Vidak H, Catela Ivković T, Vidak Z, Kapitanović S. COX-1 and COX-2 polymorphisms in susceptibility to cerebral palsy in very preterm infants. *Mol Neurobiol*. 2017;54(2):930-938.
101. Djukic M, Gibson CS, MacLennan AH, et al. Genetic susceptibility to viral exposure may increase the risk of cerebral palsy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(3):247-253.
102. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, et al. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3).
103. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2005;57(4):494-499.
104. Hollegaard MV, Skogstrand K, Thorsen P, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Grove J. Joint analysis of SNPs and proteins identifies regulatory IL18 gene variations decreasing the chance of spastic cerebral palsy. *Hum Mutat*. 2013;34(1):143-148.
105. Hale AT, Akinnusotu O, He J, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Risk Factors for Spastic Cerebral Palsy. *Neurosurgery*. 2021;89(3):435-442.
106. Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, et al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1437.

107. Kallankari H, Huusko JM, Kaukola T, et al. Cerebral Palsy and Polymorphism of the Chemokine CCL18 in Very Preterm Children. *Neonatology*. 2015;108(2):124-129.
108. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, et al. Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2008;122(5):1079-1085.
109. Li H, Wang XL, Wu YQ, Liu XM, Li AM. Correlation of the predisposition of Chinese children to cerebral palsy with nucleotide variation in pri-miR-124 that alters the non-canonical apoptosis pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(9):1453-1462.
110. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multi-variable analysis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(7):575-581.
111. Rajatileka S, Odd D, Robinson MT, et al. Variants of the EAAT2 Glutamate Transporter Gene Promoter Are Associated with Cerebral Palsy in Preterm Infants. *Mol Neurobiol*. 2018;55(3):2013-2024.
112. Shang Q, Zhou C, Liu D, et al. Association Between Osteopontin Gene Polymorphisms and Cerebral Palsy in a Chinese Population. *Neuromolecular Med*. 2016;18(2):232-238.
113. Wu YW, Croen LA, Vanderwerf A, Gelfand AA, Torres AR. Candidate genes and risk for CP: a population-based study. *Pediatr Res*. 2011;70(6):642-646.
114. Sun L, Xia L, Wang M, et al. Variants of the OLIG2 Gene are Associated with Cerebral Palsy in Chinese Han Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neuromolecular Med*. 2019;21(1):75-84. doi:
115. Torres-Merino S, Moreno-Sandoval HN, Thompson-Bonilla MDR, et al. Association Between rs3833912/rs16944 SNPs and Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1800-1811.
116. Fattal-Valevski A, Kenet G, Kupferminc MJ, et al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy. *Thromb Res*. 2005;116(2):133-137.
117. Resch BE, Ducza E, Gáspár R, Falkay G. Role of adrenergic receptor subtypes in the control of human placental blood vessels. *Mol Reprod Dev*. 2003;66:166-171.
118. Loza MJ, Peters SP, Foster S, Khan IU, Penn RB. beta-Agonist enhances type 2 T-cell survival and accumulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:235-244.
119. Wessel J, Moratorio G, Rao F, Mahata M, Zhang L, Greene W, Rana BK, Kennedy BP, Khandrika S, Huang P, et al. C-reactive protein, an 'intermediate phenotype' for inflammation: Human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *J Hypertens*. 2007;25:329-343.
120. Zagrebelsky M, Korte M. Maintaining stable memory engrams: new roles for Nogo-A in the CNS. *Neuroscience*. 2014;283:17-25.

121. Schmandke A, Schmandke A, Schwab ME. Nogo-A: multiple roles in CNS development, maintenance, and disease. *Neuroscientist*. 2014;20((4)):372–386.
122. Objois C, Gebeile-Chauty S. Is premature birth an orthodontic risk factor? A controlled epidemiological clinical study. *Int Orthod*. 2019;17((3)):544–553.
123. Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, et al. ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo. *J Neurosci*. 2009;29(48):15317–15322.
124. Han X. The role of apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(15):1896–1906.
125. Cedazo-Mínguez A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Cell Mol Med*. 2007;11(6):1227–1238.
126. Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, et al. Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. *Am J Hum Genet*. 2011;88(6):788–795.
127. Dejda A, Sokotowska P, Nowak JZ. Neuroprotective potential of three neuropeptides PACAP, VIP and PHI. *Pharmacol rep*. 2005;57:307–320.
128. Káradóttir R, Cavelier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature*. 2005;438(7071):1162–1166.
129. Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther*. 2009;124(1):57–73.
130. Maragakis NJ, Rothstein JD. Glutamate transporters: animal models to neurologic disease. *Neurobiol Dis*. 2004;15:461–473.
131. Chao X-D, Fei F, Fei Z. The role of excitatory amino acid transporters in cerebral ischemia. *Neurochem Res*. 2010;35:1224–1230.
132. DeSilva TM, Kinney HC, Borenstein NS, Trachtenberg FL, Irwin N, Volpe JJ, Rosenberg PA. The glutamate transporter EAAT2 is transiently expressed in developing human cerebral white matter. *J Comp Neurol*. 2007;501:879–890.
133. DeSilva TM, Billiards SS, Borenstein NS, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC, Rosenberg PA. Glutamate transporter EAAT2 expression is up-regulated in reactive astrocytes in human periventricular leukomalacia. *J Comp Neurol*. 2008;508:238–248.
134. Gaber ZB, Novitsch BG. All the embryo's a stage, and Olig2 in its time plays many parts. *Neuron*. 2011;69(5):833–835.
135. Sagner A, Gaber ZB, Delile J, et al. Olig2 and Hes regulatory dynamics during motor neuron differentiation revealed by single cell transcriptomics. *PLoS Biol*. 2018;16(2):e2003127.

136. Zuo H, Wood WM, Sherafat A, Hill RA, Lu QR, Nishiyama A. Age-Dependent Decline in Fate Switch from NG2 Cells to Astrocytes After Olig2 Deletion. *J Neurosci*. 2018;38(9):2359-2371.
137. Lynex CN, Carr IM, Leek JP, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol*. 2004;4(1):20.
138. Qin Z., Wang P.Y., Su D.F., Liu X. miRNA-124 in Immune System and Immune Disorders. *Front. Immunol*. 2016;7:406.
139. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Yalcin A., Meyer J., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr. Biol*. 2002;12:735–739.
140. Smerkova K., Hudcova K., Vlahova V., Vaculovicova M., Pekarik V., Masarik M., Adam V., Klzek R. Label-free and amplification-free miR-124 detection in human cells. *Int. J. Oncol*. 2014;46:871–877.
141. Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111(4):290-298.
142. Al-Khatib SM, Abdo N, Al-Eitan LN, Al-Mistarehi AW, Zahran DJ, Kewan TZ. LTA, LEP, and TNF- α Gene Polymorphisms are Associated with Susceptibility and Overall Survival of Diffuse Large B-Cell lymphoma in an Arab Population: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(9):2783-2791.
143. Boato F, Hechler D, Rosenberger K, et al. Interleukin-1 beta and neurotrophin-3 synergistically promote neurite growth in vitro. *J Neuroinflammation*. 2011;8:183.
144. O'Léime CS, Cryan JF, Nolan YM. Nuclear deterrents: Intrinsic regulators of IL-1 β -induced effects on hippocampal neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2017;66:394-412.
145. Sims JE, Gayle MA, Slack JL, et al. Interleukin 1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(13):6155-6159.
146. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabanas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics*. 1997;14(5):789–794.
147. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol*. 1998;14(4):665–675.
148. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib L, Rutherford MA, Battin M, Roberts I. et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet*. 2001;14(9294):1699–1700.
149. Matsushima K, Oppenheim JJ. Interleukin 8 and MCAF: novel inflammatory cytokines inducible by IL 1 and TNF. *Cytokine*. 1989;1(1):2-13.

150. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:217-242.
151. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol.* 1994;56(5):559-564.
152. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage [published correction appears in Clin Perinatol. 2009 Mar;36(1):xvii]. *Clin Perinatol.* 2008;35(4):643-v.
153. Rowbottom AW, Lepper MA, Garland RJ, Cox CV, Corley EG. Interleukin-10-induced CD8 cell proliferation. *Immunology.* 1999;98(1):80-89.
154. Rousset F, Garcia E, Defrance T, et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(5):1890-1893.
155. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature.* 1995;378:88-91.
156. Bazan J.F., Timans J.C., Kastelein R.A. A newly defined interleukin-1? *Nature.* 1996;379:591.
157. Hoshino K, Tsutsui H, Kawai T, Takeda K, Nakanishi K, Takeda Y, Akira S. Generation of IL-18 receptor-deficient mice: evidence for IL-1 receptor-related protein as an essential IL-18 binding receptor. *J. Immunol.* 1999;162:5041-5044.
158. Adachi O, Kawai T, Takeda K, Matsumoto M, Tsutsui H, Sakagami M, Nakanishi K, Akira S. Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1- and IL-18-mediated function. *Immunity.* 1998;9:143-150.
159. Stoll S, Jonuleit H, Schmitt E, Muller G, Yarnauhi H, Kurimoto M, Knop J, Enk A.H. Production of functional IL-18 by different subtypes of murine and human dendritic cells (DC) DC-derived IL-18 enhances IL-independent Th 1 development. *Eur. J. Immunol.* 1998;28:3231-3239.
160. Matsui K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Hyodo Y, Hayashi N, Hiroishi K, Kawada N, Okamura H, Nakanishi K, Ifigashino K. *Propionibacterium acnes* treatment diminishes CD4⁺ NK1.1⁺ T cells but induces type 1 T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells. *J. Immunol.* 1997;159:97-106.
161. Prinz M, U.K. Hanisch Murine microglial produce and respond to interleukin-18. *J. Neurochem.* 1999;72:2215-2218.
162. Takeuchi M, Nishizaki Y, Sano O, Ohta T, Ikeda M, Kurimoto M. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic detection of interferon- γ -inducing factor (interleukin-18) in mouse intestinal epithelial cells. *Cell Tissue Res.* 1997;289:499-507.

163. Stoll S., Muller G., Kurimoto M., Saloga J., Tanimoto T., Yamauchi H., Okamura H., Knop J., Enk A.H. Production of IL-18 (IFN- γ -inducing factor) messenger RNA and functional protein by murine keratinocytes. *J. Immunol.* 1997;159:298–302.
164. Udagawa N., Horwood N.J., Elliott J., Mackay A., Owens J., Okamura H., Kurimoto M., Chambers T.J., Martin T.J., Gillespie M.T. Interleukin-18 (interferon- γ -inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon- γ to inhibit osteoclast formation. *J. Exp. Med.* 1997;185:1005–1012.
165. Abbas AK, Trotta E, Das RS, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol.* 2018;3(25):889.
166. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13(5):715-725.
167. Choi SH, Langenbach R, Bosetti F. Genetic deletion or pharmacological inhibition of cyclooxygenase-1 attenuate lipopolysaccharide-induced inflammatory response and brain injury. *FASEB J.* 2008;22(5):1491-1501.
168. Petersen SV, Thiel S, Jensen L, Vorup-Jensen T, Koch C, Jensenius JC. Control of the classical and the MBL pathway of complement activation. *Mol Immunol.* 2000;37(14):803-811.
169. Ye X, An L, Wang X, Zhang C, Huang W, Sun C, et al. ALOX5AP predicts poor prognosis by enhancing M2 macrophages polarization and Immunosuppression in serous ovarian cancer microenvironment. *Front Oncol.* 2021;11:675104.
170. Gür ZT, Çalışkan B, Banoglu E. Drug discovery approaches targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) for inhibition of cellular leukotriene biosynthesis. *Eur J Med Chem.* 2018;153:34–48.
171. Zheng JH, Ning GL, Xu WH, Wu XC, Ma XC. Lack of association between *ALOX5AP* genetic polymorphisms and risk of ischemic stroke: evidence from meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:357–367.
172. Brown A. Osteopontin: a key link between immunity, inflammation and the central nervous system. *Transl Neurosci.* 2012;3(3):288-293.
173. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science.* 2000;287(5454):860-864.
174. Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004;432(7020):1032-1036.
175. Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature.* 2006;441(7095):885-889.

176. Nishiyama J, Miura E, Mizushima N, Watanabe M, Yuzaki M. Aberrant membranes and double-membrane structures accumulate in the axons of Atg5-null Purkinje cells before neuronal death. *Autophagy*. 2007;3(6):591-596.
177. Chae M, Rhee GS, Jang IS, et al. ATG5 expression induced by MDMA (ecstasy), interferes with neuronal differentiation of neuroblastoma cells. *Mol Cells*. 2009;27(5):571-575.
178. Vázquez P, Arroba AI, Cecconi F, de la Rosa EJ, Boya P, de Pablo F. Atg5 and Ambra1 differentially modulate neurogenesis in neural stem cells. *Autophagy*. 2012;8(2):187-199.
179. Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry*. 2017;22(11):1576-1584.
180. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, et al. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3).
181. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med*. 1998;7(6):277-286.
182. Guix FX, Uribealago I, Coma M, Muñoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol*. 2005;76(2):126-152.
183. Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 2012;43(10):2833-2839.
184. Kallankari H, Kaukola T, Ojaniemi M, et al. Chemokine CCL18 predicts intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Ann Med*. 2010;42(6):416-425.
185. Kaukola T, Satyaraj E, Patel DD, et al. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum. *Ann Neurol*. 2004;55(2):186-194.
186. Krohn SC, Bonvin P, Proudfoot AE. CCL18 exhibits a regulatory role through inhibition of receptor and glycosaminoglycan binding. *PLoS One*. 2013;8(8):e72321.
187. Fukudome K, Esmon CT. Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem*. 1994;269:26486-26491.
188. Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Mollica JS, et al. The endothelial cell protein C receptor augments protein C activation by the thrombin-thrombomodulin complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:10212-10216.
189. Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2687-2695.
190. Hardingham N, Dachtler J, Fox K. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:190.

191. Steinert JR, Chernova T, Forsythe ID. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist*. 2010;16(4):435-452.
192. Guix FX, Uribealago I, Coma M, Muñoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol*. 2005;76(2):126-152.
193. Kendall HK, Marshall RI, Bartold PM. Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Dis*. 2001;7(1).
194. Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(9):709-730.
195. Oppenheim RW, Blomgren K, Ethell DW, et al. Developing postmitotic mammalian neurons in vivo lacking Apaf-1 undergo programmed cell death by a caspase-independent, nonapoptotic pathway involving autophagy. *J Neurosci*. 2008;28(6):1490-1497.
196. Yamamoto A, Yue Z. Autophagy and its normal and pathogenic states in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:55-78.
197. Xie C, Ginet V, Sun Y, et al. Neuroprotection by selective neuronal deletion of Atg7 in neonatal brain injury. *Autophagy*. 2016;12(2):410-423.
198. Sun Y, Li T, Xie C, et al. Dichloroacetate treatment improves mitochondrial metabolism and reduces brain injury in neonatal mice. *Oncotarget*. 2016;7(22):31708-31722.
199. Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ, Newman TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Pediatrics*. 2004;114(3):612-619.
200. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK; NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007;120(3):609-616.