



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΟΥ
ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ»

ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ
ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ, 2014

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Α. ΤΣΕΖΟΥ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δήμας Κωνσταντίνος: Επ. Καθηγητής ΠΘ

Γιαπιτζάκης Χρήστος: Επ. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Γκρέτση Βασιλική: Ερευνήτρια Γ' ΕΚΕΤΑ

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Νευροεκφυλιστικά σύνδρομα με εναπόθεση σιδήρου στον εγκέφαλο
3. Νευροεκφυλισμός που συνδέεται με την κινάση του παντοθενικού (Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration , PKAN)
 - 3.1. Κλινική εικόνα της PKAN
 - 3.1.1. Έναρξη κλινικών συμπτωμάτων
 - 3.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας
 - 3.1.3. Η πορεία της ασθένειας
 - 3.2. Νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της PKAN
 - 3.3. Νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της PKAN
 - 3.4. Μοριακή γενετική της PKAN
 - 3.5. Μοριακή παθογένεση της PKAN
 - 3.6. Διάγνωση της PKAN
4. Νευροεκφυλισμός που συνδέεται με το PLA2G6 γονίδιο
 - 4.1. Κλινική εικόνα της PLAN
 - 4.1.1. Έναρξη κλινικών συμπτωμάτων
 - 4.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας
 - 4.1.3. Η πορεία της ασθένειας
 - 4.2. Νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της PLAN
 - 4.3. Νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της PLAN
 - 4.4. Μοριακή γενετική της PLAN
 - 4.5. Μοριακή παθογένεση της PLAN
 - 4.6. Διάγνωση της PLAN
5. Νευροεκφυλιστική ασθένεια που συνδέεται με το γονίδιο *FA2H* (FA2H-associated Neurodegeneration, FAHN/SPG35)
6. Νευροεκφυλιστική ασθένεια που συνδέεται με πρωτεΐνη μιτοχονδριακής μεμβράνης (Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration (MPAN))
7. Νευροεκφυλιστική ασθένεια που συνδέεται με τη β-έλικα (Beta-propeller associated neurodegeneration, BPAN syndrome)
8. Νόσος Kufor-Rakeb (PARK9)
9. Ασερουλοπλασμιναιμία

- 10. Νευροφερριτινοπάθεια (Neuroferritinopathy)**
- 11. Θεραπεία των NBIA και των συναφών ασθενειών**
- 12. Συμπεράσματα**

Περίληψη

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου αλλά και ολόκληρου του ανθρώπινου οργανισμού. Οποιαδήποτε αλλαγή στην ομοιόσταση του σιδήρου (συσσώρευση / μείωση) μπορεί να προκαλέσει νευρικές διαταραχές. Η γνώση μας και η αντίληψη για τις Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες που οφείλονται σε Συσσώρευση Σιδήρου στον Εγκέφαλο (NBIA) συνεχώς αυξάνεται. Εκτός από τα κύρια σύνδρομα όπως ο νευροεκφυλισμός που σχετίζεται με την κινάση του παντοθενικού (PKAN) και ο νευροεκφυλισμός που σχετίζεται με το *PLA2G6* γονίδιο, έχουν ταυτοποιηθεί διάφορες άλλες γενετικές αιτίες που οδηγούν σε συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (όπως *ATP13A2*, *FA2H*, *CP*, *FTL*). Στην αναγνώριση των διαφορετικών συνδρόμων έχει συμβάλει η διευρυμένη γνώση και κατάταξη των κλινικών συμπτωμάτων, η παθολογοανατομία και άρτιες απεικονιστικές μέθοδοι (MRI). Η μοριακή παθογένεση δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως και η πληθώρα των ερευνών δεν έχει καταλήξει σε τελικά συμπεράσματα. Εν τούτοις, υπάρχει μεγάλη ελπίδα πως σύντομα θα κατανοηθούν οι μηχανισμοί που σχετίζονται με το μεταβολισμό του σιδήρου και τη σύνδεσή του με τους νευροεκφυλιστικούς μηχανισμούς. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη και την καθιέρωση νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

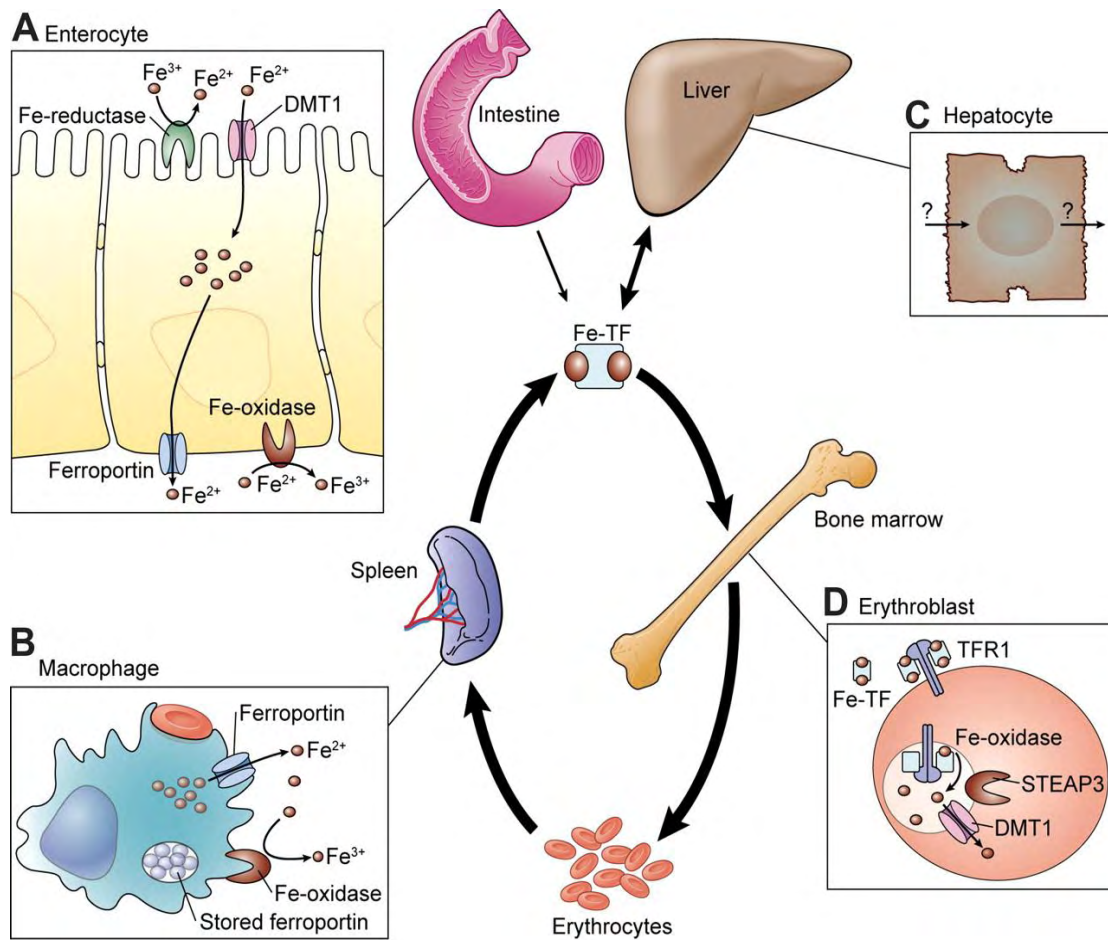
Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι η παρουσίαση των γενετικών, μοριακών, κλινικών και παθολογικών χαρακτηριστικών των NBIA όπως και ο μηχανισμός παθογένεσής τους. Γίνεται επίσης αναφορά σε θεραπευτικά πρωτόκολλα και στόχους.

1. Εισαγωγή

Ο σίδηρος αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης και άλλων ουσιών όπως είναι τα κυτοχρώματα, η οξειδάση του κυτοχρώματος, η υπεροξειδάση και η καταλάση, έτσι η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αυτός χρησιμοποιείται από το σώμα είναι απαραίτητη. Το ολικό ποσό του σιδήρου στο σώμα είναι, κατά μέσο όρο, 4 έως 5 γραμμάρια, από τα οποία τα 65% περίπου βρίσκονται στην αιμοσφαιρίνη. Τα 4% περίπου αυτού του ποσού βρίσκονται στη μυοσφαιρίνη, το 1% σε διάφορες ενώσεις της αίμης που προάγουν τις οξειδώσεις στα κύτταρα, το 0,1% είναι συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη τρανσφερρίνη στο πλάσμα του αίματος και τα 15 έως 30% είναι εναποθηκευμένα κυρίως στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, με τη μορφή φερριτίνης (Guyton and Hall, 2008).

Η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και συγκεκριμένα από όλα τα τμήματα του λεπτού εντέρου (Εικόνα 1). Το ήπαρ εκκρίνει προς τη χολή μέτρια ποσά αποτρανσφερρίνης, η οποία φέρεται με τη χολή προς το δωδεκαδάκτυλο. Μετά από την απορρόφηση ο σίδηρος συνδέεται στο πλάσμα του αίματος με βήτα σφαιρίνη, την αποτρανσφερρίνη, για να σχηματίσει τρανσφερρίνη, που στη συνέχεια φέρεται στο πλάσμα. Ο σίδηρος είναι χαλαρά συνδεδεμένος με το μόριο της τρανσφερρίνης, και κατά συνέπεια, μπορεί να αποδοθεί σε οποιοδήποτε ιστικό κύτταρο, σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Περίσσεια σιδήρου στο πλάσμα του αίματος μπορεί να εναποτίθεται σε όλα τα κύτταρα του σώματος (Guyton and Hall, 2008).

Στο κυτόπλασμα των κυττάρων, ο σίδηρος συνδέεται, κατά κύριο λόγο, με μια πρωτεΐνη, την αποφερριτίνη, για να σχηματίσει φερριτίνη. Το μοριακό βάρος της αποφερριτίνης είναι 460.000 περίπου, και διάφορα ποσά σιδήρου συνδέονται με αυτό το μεγάλο μόριο, με αποτέλεσμα η φερριτίνη να περιέχει από ελάχιστο μόνο μέχρι σχετικά μεγάλο ποσό σιδήρου. Ο σίδηρος της φερριτίνης χαρακτηρίζεται ως απόθεμα σιδήρου (Guyton and Hall, 2008).



Εικόνα 1 Ομοίωση του σιδήρου. Το κεντρικό τμήμα της εικόνας περιγράφει τη ροή του σιδήρου μέσα στο σώμα (μέσα από το λεπτό έντερο), στην τρανσφερρίνη (Tf), στα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών, στα κυκλοφορούντα ερυθροκύτταρα, στα μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν γηράσκοντα ερυθροκύτταρα και ανακυκλώνουν το σίδηρο (σπλήνας), στην αποθήκευσή του στα ηπατοκύτταρα και πίσω στην Tf. (A) Μεταφορά του σιδήρου μέσα από κύτταρα του εντερικού αυλού. (B) Φαγοκύτωση των ερυθροκυττάρων και ανακύκλωση σιδήρου από μακροφάγα ιστού. (C) Ηπατική μεταφορά σιδήρου, με βέλη που υποδεικνύουν ότι ούτε η είσοδος ούτε η έξοδος είναι πλήρως κατανοητή. (D) Πρόσληψη σιδήρου μέσα από τον κύκλο της τρανσφερρίνης μέσα στα ερυθροκύτταρα.

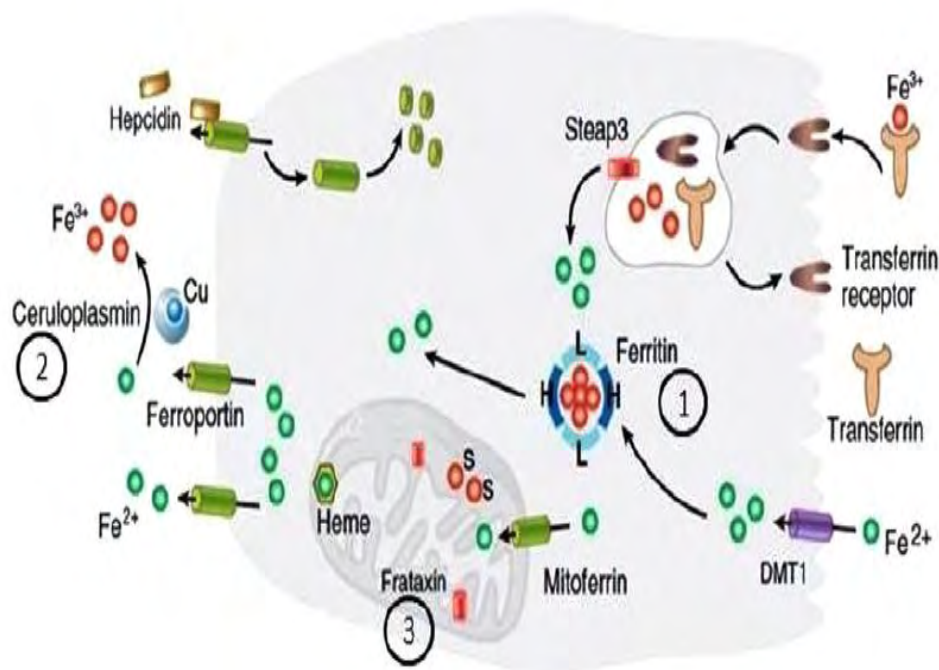
Μικρότερα ποσά σιδήρου από τα αποθέματα σιδήρου του σώματος βρίσκονται εναποθηκευμένα σε εξαιρετικά αδιάλυτη μορφή, την αιμοσιδηρίνη. Αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα όταν το ολικό ποσό του σιδήρου στο σώμα είναι περισσότερο από εκείνο που είναι δυνατόν να συγκρατηθεί από το σύστημα

της αποφερριτίνης. Η αιμοσιδηρίνη σχηματίζει μεγάλους σβώλους σε κύτταρα και γι' αυτό και μπορεί να χρωματίζεται και να παρατηρείται σε μεγάλα σωματίδια σε τομές ιστών (Guyton and Hall, 2008).

Όταν το ποσό του σιδήρου του πλάσματος είναι πολύ χαμηλό, ο σίδηρος απελευθερώνεται πολύ εύκολα από τη φερριτίνη και δυσκολότερα από την αιμοσιδηρίνη. Στη συνέχεια, ο σίδηρος μεταφέρεται με την τρανσφερρίνη του πλάσματος στα διάφορα μέρη του σώματος, όπου χρειάζεται. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό του μορίου της τρανσφερρίνης είναι ότι συνδέεται ισχυρά με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών. Στη συνέχεια, μαζί με τον σίδηρο που συγκρατεί, προσλαμβάνεται από τις ερυθροβλάστες με ενδοκύτωση. Στο τέλος, η τρανσφερρίνη αποδίδει τον σίδηρο κατευθείαν στα μιτοχόνδρια, όπου συντίθεται η αίμη (Guyton and Hall, 2008).

Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν συμπληρώσει τον κύκλο ζωής τους και καταστρέφονται, η αιμοσφαιρίνη η οποία απελευθερώνεται από τα κύτταρα προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του συστήματος των μακροφάγων μονοκυττάρων. Κατά τη διεργασία αυτή, ο ελεύθερος σίδηρος είτε αποθηκεύεται με το απόθεμα της φερριτίνης, είτε επαναχρησιμοποιείται για τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης (Guyton and Hall, 2008).

Όταν το σώμα έχει κορεστεί από σίδηρο, έτσι ώστε ουσιαστικά όλη η αποφερριτίνη στις περιοχές των αποθεμάτων σιδήρου να είναι ήδη συνδεδεμένη με σίδηρο, ο ρυθμός της απορρόφησης του σιδήρου από το έντερο ελαττώνεται σε μεγάλο βαθμό. Αντίθετα, όταν τα αποθέματα σιδήρου έχουν εξαντληθεί, ο ρυθμός απορρόφησης σιδήρου επιταχύνεται κατά πολύ και φθάνει το πενταπλάσιο ή και περισσότερο του ρυθμού απορρόφησης, σε σύγκριση με περιόδους κατά τις οποίες τα αποθέματα είναι πλήρη. Με αυτόν τον τρόπο, το ολικό ποσό του σιδήρου στο σώμα ρυθμίζεται, κατά μέγιστο μέρος, με μεταβολές του ρυθμού απορρόφησής του (Guyton and Hall, 2008). Στον εγκέφαλο, ο σίδηρος είναι απαραίτητος όχι μόνο για τη σύνθεση του DNA και την μιτοχονδριακή αναπνοή, αλλά και για τη βιοσύνθεση των νευροδιαβιβαστών, την αξονική ανάπτυξη και την προσυναπτική μεταγωγή σήματος με τη μεσολάβηση υποδοχέα (Zheng and Monnot, 2012).



Εικόνα 2 Μονοπάτια της κυτταρικής ομοιόστασης σιδήρου και νευρολογικές διαταραχές που συνδέονται με της συσσώρευση σιδήρου. Η πρόσληψη του σιδήρου γίνεται μέσω μιας δισθενούς πρωτεΐνης μεταφορέα την DMT1 ή μέσω της ενδοκύτωσης του υποδοχέα της τρανσφερρίνης. Το βήμα (3) είναι μια φερριρεδοουκτάση (σιδηροαναγωγάση) με σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση σιδήρου (με τη μεσολάβηση τρανσφερρίνης) μέσα στο κύτταρο. Η φερριτίνη είναι η κύρια αποθηκευτική πρωτεΐνη αποτελούμενη από βαριές και ελαφριές αλυσίδες. Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τις ελαφριές αλυσίδες της φερριτίνης συνδέονται με νευροφερριτινοπάθεια (1). Η ομοιόσταση του σιδήρου ρυθμίζεται από την επιδίνη, η οποία συνδέεται με τη φερριτίνη, ο μόνος γνωστός κυτταρικός σίδηρος. Η σερουλοπλασμίνη συμμετέχει στην απελευθέρωση του σιδήρου. Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη σερουλοπλασμίνη είναι υπεύθυνες για την ασερουλοπλασμιναιμία (2). Ο σίδηρος εισέρχεται στα μιτοχόνδρια με τη βοήθεια της μιτοφερρίνης, η Φραξατίνη είναι μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη που συμμετέχει στη δημιουργία του συμπλόκου Fe-S και στη βιοσύνθεση της αίμης. Μεταλλάξεις στην φραξατίνη προκαλούν αταξία Friedreich. (Schneider et al., 2012)

2. Νευροεκφυλιστικά σύνδρομα με εναπόθεση σιδήρου στον εγκέφαλο

Οι βιολογικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την ομοιόσταση του σιδήρου παίρνουν μέρος στην διαδικασία της απορρόφησης, διανομής, βιομετατροπής και της απέκκρισης. Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), αυτές οι διαδικασίες βρίσκονται πρωτίστως στον εγκεφαλικό φραγμό, για παράδειγμα, στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και στον αιματο-εγκεφαλονωτιαίο φραγμό. Ο εγκεφαλικός φραγμός, είτε δομικά είτε λειτουργικά, μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία των μετάλλων στο ΚΝΣ. Ακολούθως, μια διαταραγμένη ομοιόσταση των μετάλλων του εγκεφάλου μπορεί να είναι ο αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση και την εξέλιξη νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Zheng and Monnot, 2012).

Η ρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου είναι κρίσιμη (Εικόνα 2). Είτε η έλλειψη, είτε η συσσώρευση του σιδήρου μπορούν να προκαλέσουν ασθένεια (Fleming and Ponka, 2012). Ανάμεσα σε άλλα, ο εγκέφαλος μπορεί να πάθει βλάβη από τη διανομή του μεταβολισμού του σιδήρου και ως εκ τούτου, τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για το μεταβολισμό του σιδήρου κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης και την υπερβολική εναπόθεση σιδήρου όπως αυτό παρατηρείται σε σύνδρομα Νευροεκφυλιστικών Ασθενειών με Εναπόθεση Σιδήρου στον Εγκέφαλο (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation-NBIA) και άλλες νευρολογικές διαταραχές. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας μπορεί να είναι η ένδειξη για την ανάπτυξη μηχανιστικών θεραπειών. Ειδικότερα, οι μονογονιδιακές ασθένειες μπορεί να είναι ιδανικά μοντέλα για τη μελέτη της νευροεκφυλιστικών διεργασιών (Schneider and Bhatia, 2013).

Μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων και μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου η ποσότητα του σιδήρου διαφέρει σημαντικά με μεγάλες συγκεντρώσεις στα ολιγοδενδροκύτταρα ιδιαίτερα στο φλοιό και στην ένωση φλοιού – υποφλοιού, και χαμηλές συγκεντρώσεις στους νευρώνες και στα αστροκύτταρα (Connor et al., 1990). Τα επίπεδα σιδήρου μπορεί να διαφέρουν στην μικρογλοία, εφόσον αυτά τα κύτταρα αποθηκεύουν και απελευθερώνουν σίδηρο σύμφωνα με τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών (Connor and Menzies, 1990). Τα επίπεδα σιδήρου στον εγκέφαλο εξαρτώνται επίσης και από την ηλικία. Ουσιαστικά δεν υπάρχει ανίχνευση σιδήρου στον

εγκέφαλο σε νεογέννητα (Scenck and Zimmerman, 2004; Taylor and Morgan, 1990; Zecca et al., 2001), αλλά ο σίδηρος συσσωρεύεται κατά την ανάπτυξη. Συσσώρευση σιδήρου παρατηρείται επίσης σε περιοχές μυελινοποίησης (Todorich et al., 2009). Κατά την ενηλικίωση και στην Τρίτη ηλικία, αργή σταδιακή αύξηση εναπόθεσης σιδήρου παρατηρείται στην μικρογλοία και στα αστροκύτταρα (Conor et al., 1990), και αυτό φαίνεται κυρίως στην ωχρά σφαίρα, στον κόκκινο πυρήνα, στην μέλανα ουσία (*pars reticulata*), στον οδοντωτό πυρήνα και στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, σε μικρότερο βαθμό στον κερκοφόρο πυρήνα, στον θάλαμο και στην πρόσθια φαιά ουσία όπως αυτό είναι καταγεγραμμένο στην ιστοχημεία (Schenck and Zimmer, 2004; Hallgern and Sourander, 1958; Morris et al., 1992) και στην τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (Drayer et al, 1986; Yao et al., 2009; Pfefferbaum et al., 2009). Οι πρώτες μελέτες που έγιναν για τον σίδηρο στον ανθρώπινο εγκέφαλο το 1920 έδειξαν διαφορές στις συγκεντρώσεις με τις υψηλότερες να σημειώνονται στην ωχρά σφαίρα και στην μέλανα ουσία (*pars reticulata*) (Schenk and Zimmerman, 2004). Δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός ο λόγος για τον οποίο αυξάνεται η συσσώρευση σιδήρου με την ηλικία. Έχουν γίνει υποθέσεις ότι η δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Farral and Warlaw, 2009; Faucheux et al., 1999) μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη είσοδο σιδήρου σε συγκεκριμένες περιοχές.

Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι η συσσώρευση του σιδήρου ενεργοποιείται από έναν αποπτωτικό καταρράκτη ή είναι αποτέλεσμα κυτταρικής βλάβης. Έχει φανεί ότι η απόπτωση με τη μεσολάβηση του κεραμιδίου εξαρτάται από την αυξημένη κυτταρική πρόσληψη σιδήρου (Matsunaga et al., 2004). Είναι λοιπόν κατανοητό ότι η συσσώρευση σιδήρου που παρατηρείται στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές μπορεί να είναι ένας μη ειδικός δείκτης ή επιφαινόμενο της απόπτωσης. Σε μοντέλα αρουραίου, η συσσώρευση σιδήρου και η νευρωνική απώλεια έχουν παρατηρηθεί στη μέλανα ουσία (Sastry and Arendash, 1995). Ο εκφυλισμός των νευρώνων της μέλανας ουσίας σε αυτήν την έρευνα μπορεί να έχει προκληθεί από την απονεύρωση τους και την επακόλουθη απώλεια της τροφικής υποστήριξης. Υπάρχουν πειραματικές αποδείξεις ότι η παθολογία του φλοιού ή οι βλάβες της λευκής ουσίας που οδηγούν σε καθοδική απόφραξη των βασικών γαγγλίων μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε συσσώρευση σιδήρου σε αυτές τις

δομές. Εν τούτοις, απομυελινωτικές ή αγγειακές βλάβες της λευκής ουσίας μπορούν να οδηγήσουν σε συσσώρευση σιδήρου μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού. Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τη μυελίνωση, αλλά υψηλά ποσά απελευθερωμένου σιδήρου από τα κατεστραμμένα ολιγοδενδροκύτταρα προφανώς δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επαναμυέλωση. Σε αντίθεση, η πρόσληψη σιδήρου από το πλάσμα μπορεί να είναι απαραίτητη ενώ ο «παλιός» μη ανακυκλώσιμος σίδηρος μετατοπίζεται καθοδικά μέσα στα βασικά γάγγλια (Dwork et al., 1990). Έτσι, η κατεστραμμένη λευκή ουσία μπορεί να είναι πηγή ανώμαλης συσσώρευσης σιδήρου και πρόσφατες μελέτες αξιολόγησαν το ρόλο του σιδήρου στην πολλαπλή σκλήρυνση και σε άλλες διαταραχές που επηρεάζουν τη λευκή ουσία (Berlet and Volt, 1980; Williams et al., 2012; Bagnato et al., 2011). Εκτός από την απομυελίνωση, αγγειακές αλλαγές που οφείλονται στη ηλικία και μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες που οδηγούν σε υποξία μπορεί επίσης να ενισχύουν την κυτταρική πρόσληψη του σιδήρου μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα της υποξίας hypoxia-inducible-factor-1 (HIF1) (Lee and Anderson, 2006; Qi and Dawson, 1995). Η βιογένεση των μιτοχονδρίων, η οποία επέρχεται σε αντίδραση της υποξίας στους νευρώνες, είναι ένας ικανοποιητικός μηχανισμός που διατηρεί την παραγωγή της ενέργειας (Gutsaeva et al., 2008). Η αυξημένη πρόσληψη του σιδήρου μπορεί έτσι να είναι απαραίτητη για τα ένζυμα που συμμετέχουν στην παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια (Cowen and Olmstead, 1963).

Συνολικά, παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο εάν η αυξημένη περιεκτικότητα του σιδήρου στον εγκέφαλο, που τεκμηριώθηκε σε πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, είναι η άμεση αιτία του νευροεκφυλισμού, μια δευτερεύουσα εκδήλωση σε ένα παθοφυσιολογικό καταρράκτη, ή απλά ένας μη ειδικός δείκτης του νευροεκφυλισμού (Schneider et al., 2013).

Γενικά τα σύνδρομα με NBIA περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από εναπόθεση σιδήρου στα βασικά γάγγλια. Η κάθε ασθένεια παρουσιάζεται με διαφορετικά κλινικά συμπτώματα, αλλά μοιράζονται ένα κοινό χαρακτηριστικό που είναι η εναπόθεση σιδήρου στον εγκέφαλο (Chih-Hong Lee et al., 2013).

Εκτός από τον νευροεκφυλισμό που σχετίζεται με την κινάση του παντοθενικού (PKAN) (Gregory and Hayflick, 2009), εξελίξεις στον τομέα της

νευρογενετικής έχουν οδηγήσει στην ταυτοποίηση αρκετών γονιδίων που ευθύνονται για NBIA σύνδρομα (Dusek et al., 2012, Schneider et al., 2012) όπως *PLA2G6*-συσχετιζόμενο νευροεκφυλισμό (PLAN) (Gregory et al., 2008), νευροεκφυλισμός που σχετίζεται με πρωτεϊνικές μεμβράνες του μιτοχονδρίου

Πίνακας 1 Επισκόπηση των ασθενειών με NBIA και των γνωστών γονιδίων

Όνομα ασθενείας	Γονίδιο	Χρωμοσωμική θέση	% NBIA	Κληρονομία	Περιοχές συσσώρευσης σιδήρου
PKAN	<i>PANK2</i>	20p13	35%-50%	AY	ΩΣ
PLAN	<i>PLA2G6</i>	22q12	20%	AY	ΩΣ και ΜΟ
MPAN	<i>C19orf12</i>	19q12	6%-10%	AY	ΩΣ και ΜΟ
BPAN	<i>WDR45</i>	Xp11	1%-2%	ΧΣΕ	ΩΣ, ΜΟ, αλλαγές στη ΛΟ
FAHN	<i>FA2H</i>	16q23	Σπάνια	AY	ΩΣ, αλλαγές στη ΛΟ
Kufor-Rakeb σύνδρομο	<i>ATP13A2</i>	1p36	Σπάνια	AY	ΚΦΠ και Κ
Νευροφερριτινοπάθεια	<i>FTL</i>	19q13	Σπάνια	ΑΕ	Κ, ΩΣ, ΚΦΠ, ΜΟ, ΚΠ
Ασερουλοπλασμιναιμία	<i>CP</i>	3q23	Σπάνια	AY	ΒΓ, Θ, ΟΠ

PKAN: pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PLAN: *PLA2G6*-associated neurodegeneration, MPAN: mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, BPAN: beta-propeller protein-associated neurodegeneration, FAHN: fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration, CP: ceruloplasmin, FA2H: fatty acid 2-hydroxylase, FTL: ferritin light chain, WDR45: WD repeat-containing protein 45, AY: αυτοσωματική υπολειπόμενη, ΑΕ: αυτοσωματική επικρατής, ΧΣΕ: Χ συνδεόμενη επικρατής, ΩΣ: ωχρά σφαίρα, ΜΟ: μέλανα ουσία, ΛΟ: λευκή ουσία, ΚΦΠ: κέλυφος φακοειδούς πυρήνα, Κ: κερκοφόρος, ΚΠ: κόκκινος πυρήνας, ΒΓ: βασικά γάγγλια, Θ: θάλαμος, ΟΠ: οδοντωτός πυρήνας

(MPAN) και τον νευροεκφυλισμό που σχετίζεται με τη β' έλικα (BPAN) (Πίνακας 1). Τα περισσότερα από τα μείζων σύνδρομα με NBIA στην παιδική ηλικία έχουν αυτοσωματική υπολειπόμενη επικράτηση, εκτός από την BPAN, που δείχνει μια X-συνδεόμενη κληρονομηση της ασθένειας (Kurian and Hayflick, 2013) Σε αυτήν την επισκόπηση θα παρουσιαστούν τα κυριότερα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενειών με την περισσότερη βάση να έχει δοθεί στην PKAN και την PLAN. Αυτοί οι δυο τύποι NBIA αποτελούν περίπου τα δυο-τρίτα των ασθενών με παιδική έναρξη της νόσου (Schneider and Bhatia, 2010).

3. Νευροεκφυλισμός που συνδέεται με την κινάση του παντοθενικού (Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration, PKAN)

Η πρώτη περιγραφή της PKAN σαν κλινικό σύνδρομο έγινε το 1924 (Hallervorden, 1924) και ήταν γνωστή ως σύνδρομο Hallervorden-Spatz (HSS) (Dooling et al. 1974). Το σύνδρομο μετονομάστηκε σε PKAN μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο επειδή ο Hallervorden ήταν ναζιστής γιατρός. Είναι το κυριότερο σύνδρομο ανάμεσα στις NBIA διαταραχές και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *PANK2*. Ο επιπολασμός της ασθένειας, σε παγκόσμια κλίμακα, εκτιμάται ότι είναι 1:1.000.000 άτομα. Σε μερικές περιπτώσεις και εξαιτίας του φαινομένου του ιδρυτή, η PKAN είναι περισσότερο συχνή, όπως για παράδειγμα στη Νοτιοδυτική περιοχή της Δομινικανής Δημοκρατίας (1:10.000) (Schneider, et al., 2013). Η PKAN είναι το πιο συχνός τύπος της NBIA με συχνότητα 50% στην παιδική NBIA. Η συχνότητα των φορέων στο γενικό πληθυσμό είναι 1/275-500. Η PKAN χαρακτηρίζεται από την έναρξη προοδευτικών νευρολογικών συμπτωμάτων σε συνδυασμό με εναπόθεση σιδήρου στα βασικά γάγγλια (Kurian and Hayflick 2013). Η πλειοψηφία των ασθενών με PKAN παρουσιάζουν την κλασική μορφή της ασθένειας και ως εκ τούτου έχουν σχετικά ομοιογενή χαρακτηριστικά (Hayflick et al., 2003). Η άτυπη PKAN περιλαμβάνει ένα φάσμα με μεγαλύτερη μεταβλητότητα και στην ηλικία έναρξης της ασθένειας αλλά και στην παρουσίαση των συμπτωμάτων (Gregory et al., 2009)

3.1. Κλινική εικόνα της ΡΚΑΝ

3.1.1. Έναρξη κλινικών συμπτωμάτων

Κλασσική ΡΚΑΝ: Το 75% των περιπτώσεων με ΡΚΑΝ παρουσιάζουν κλασσικό φαινότυπο με εμφάνιση των συμπτωμάτων στην παιδική ηλικία και γρήγορη εξέλιξη της ασθένειας. Στην πλειοψηφία των ασθενών η ΡΚΑΝ εμφανίζεται στην ηλικία των 3-4 ετών και πριν την ηλικία των 6 ετών σε ποσοστό σχεδόν 90% (Hayflick 2006; Hayflick et al. 2003). Ορισμένα παιδιά παρουσιάζουν ένα ιστορικό που αποτελείται από γενικά, όχι καθορισμένα χαρακτηριστικά όπως αδεξιότητα, δυσπραξία, κινητική/καθολική νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση. Μερικά από τα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται νωρίς είναι ανωμαλίες στην βάδιση και ορθοστατική αστάθεια τα οποία είναι αποτέλεσμα συνδυασμού σπαστικότητας των κάτω άκρων, δυστονίας και ακαμψίας. Το περπάτημα στις μύτες των δακτύλων και η δυστονία στο επάνω μέρος του σώματος είναι λιγότερο κοινά σημάδια (Kurian and Hayflick 2013).

Άτυπη ΡΚΑΝ: Σε αντίθεση με την τυπική ΡΚΑΝ, η άτυπη εμφανίζεται σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία όπως αυτή των 14 ετών (εύρος 1-28 έτη) (Hayflick et al., 2003), συχνά με δυσκολίες στην ομιλία, ήπια διαταραχή βάδισης με λεπτή δυστονία, ή νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά (Kurian and Hayflick 2013).

3.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας

Κλασσική ΡΚΑΝ: Τα κλινικά χαρακτηριστικά της κλασσικής ΡΚΑΝ παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ομοιογένεια μεταξύ των ασθενών. Στην κλασσική ΡΚΑΝ, το πιο κοινό εξωπυραμιδικό χαρακτηριστικό που αναφέρεται πάντα είναι η δυστονία. Η δυστονία μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε σημείο του σώματος όμως συχνά είναι πιο εμφανής στα άκρα και το πρόσωπο (Kurian and Hayflick 2013). Η πλειοψηφία των ασθενών με ΡΚΑΝ έχουν στοματογοναθική δυστονία και δυσαρθρία (Hartig et al. 2006). Η κρανιακή δυστονία μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενα τραύματα στη γλώσσα και για αυτό το λόγο, σε κάποιες περιπτώσεις απαιτείται ολική αφαίρεση των

δοντιών (Gregory and Hayflick 2013). Η δυστονία των άκρων μπορεί να προκαλέσει κατάγματα των μακρών οστών όπου η ακραία πίεση των οστών και η οστεοπενία συμβάλλουν στους παράγοντες κινδύνου. Η χοραιοαθέτωση, ο παρκινσονισμός και άλλα κινητικά χαρακτηριστικά είναι σπάνια. Έχουν επίσης περιγραφεί και πυραμιδικά χαρακτηριστικά. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιο χαρακτηριστικό σε αυτήν την ομάδα των ασθενών (Kurian and Hayflick, 2013).

Τα δύο τρίτα των ασθενών με την κλασική PKAN (Hayflick et al., 2003) παρουσιάζουν χρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της όρασης (Hayflick et al., 2003). Στα κλινικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνεται και η νυκταλωπία με επακόλουθο την προοδευτική μείωση της περιφερικής όρασης και μερικές φορές την τύφλωση. Έχουν παρατηρηθεί ανώμαλες κάθετες σακκαδικές κινήσεις των ματιών. Επιπροσθέτως έχει παρατηρηθεί τμηματική παράλυση της ίριδας και μερική απώλεια του κοραίου χείλους της ίριδας (Egan et al., 2005). Από τις πρώιμες αλλαγές, οι οποίες παρατηρούνται κατά τη βυθοσκόπηση, είναι και η εμφάνιση κηλίδων στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, και αργότερα κατά την πορεία της ασθένειας, υπάρχουν ενδείξεις για το σχηματισμό θραυσμάτων οστού, επιφανούς χοριοειδούς αγγείωσης και “bull’s-eye” δακτυλιοειδούς ωχροπάθειας. Η χρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια πιθανότατα απαντάται νωρίς στην πορεία της νόσου και απαιτείται μια πλήρης οφθαλμολογική εξέταση και εκτίμηση η οποία θα περιλαμβάνει ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ERG) και εξέταση οπτικού πεδίου για ακριβή διάγνωση (Kurian and Hayflick 2013).

Ένα ακόμα σύμπτωμα που μπορεί να αναπτυχθεί παράλληλα με τη πρόοδο της νόσου είναι και η γνωσιακή δυσλειτουργία, μολονότι το πρόβλημα παρουσιάζεται με διαφορετική δριμύτητα ανάμεσα στους ασθενείς (Freeman et al., 2007). Η ηλικία εμφάνισης της νόσου PKAN είχε ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση με τη διανοητική αναπηρία (Freeman et al., 2007). Τέλος, η ακανθοκύτωση παρουσιάζεται στο 8% των προσβεβλημένων ατόμων. Η ασθένεια έχει μια προοδευτική πορεία, με τα παιδιά που πάσχουν να καθλώνονται σε αναπηρικό καρότσι μέσα σε λίγα χρόνια (Schneider et al., 2012).

Άτυπη PKAN: Υπάρχουν πολύ καλά καθορισμένες διαφορές ανάμεσα στα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται μεταξύ ασθενών με την κλασική μορφή της PKAN και αυτών με τη άτυπη PKAN. Στην άτυπη PKAN, το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως προβλήματα στη συμπεριφορά, φωνητικά και κινητικά τικ (Scarano et al., 2002), εμμονές, ψυχαναγκαστική διαταραχή, επιθετικότητα, αλλαγή της προσωπικότητας, συναισθηματική αστάθεια, παρορμητικότητα, κατάθλιψη, μια τύπου μετωποκροταφική άνοια στην αρχή της ασθένειας (Pellecchia et al., 2005), και σπάνια ψυχωτικά συμπτώματα (Valle-Lopez et al., 2011; Pellecchia et al., 2005). Κοινές είναι επίσης οι ανωμαλίες στο λόγο και περιλαμβάνουν παλιλαλία, ταχυλαλία και δυσαρθρία (Benke & Butterworth, 2001; Benke et al., 2000). Όπως και στην κλασική PKAN, πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν κινητικά προβλήματα κατά την πορεία της ασθένειας. Πράγματι, και λαμβάνοντας ένα αναδρομικό ιστορικό, αποκαλύπτεται πως οι ασθενείς είχαν σημάδια αδεξιότητας στη παιδική ή την εφηβική τους ηλικία. Η δυστονία είναι το πιο κοινό εξωπυραμιδικό χαρακτηριστικό στην άτυπη PKAN, αν και παρουσιάζει μικρότερη δριμύτητα από ότι στην κλασική PKAN (Hayflick et al., 2003). Άλλα κινητικά συμπτώματα είναι ο παρκινσονισμός, εστιακές δυστονίες (Zhou et al., 2001), καθαρή ακινησία που ξεκινά στην ενήλικη ζωή (Molinuevo et al., 2003), σημάδια φλοιονωτιαίας οδού, πάγωμα κατά τη βάδιση (Guimaraes & Santos, 1999), και ένα τύπου τρομώδες σύνδρομο (Yamashita et al., 2004). Η μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει περιγραφεί σπάνια στην άτυπη PKAN, όμως η πιο σύγχρονη βιβλιογραφία προτείνει ότι οι υποκλινικές αλλαγές του αμφιβληστροειδούς ίσως είναι περισσότερο κοινές από το αναμενόμενο. Όπως και στην κλασική PKAN, οι γνωσιακές δυσλειτουργίες έχουν επίσης αναφερθεί σαν ένας όψιμος φαινότυπος στην άτυπη PKAN (Freeman et al., 2007).

3.1.3. Η πορεία της ασθένειας

Η PKAN είναι μία νευροεκφυλιστική ασθένεια όπου οι δεξιότητες που χάνονται δεν επανακτώνται. Ο ρυθμός εξέλιξης της ασθένειας φαίνεται να είναι γρηγορότερος σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου. Η ασθένεια παρουσιάζει ένα πρότυπο σταδιακής μείωσης των ικανοτήτων, με περιόδους

σχετικής κλινικής σταθερότητας συνδυασμένες με επεισοδιακή νευρολογική χειροτέρευση, γνωσιακή εξασθένηση και απώλεια κινητικών δεξιοτήτων. Η αιτία για αυτό το πρότυπο παλινδρόμησης δεν είναι ξεκάθαρη και φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση με συνοδές λοιμώξεις ή ασθένειες (Gregory and Hayflick, 2013). Στην πλειοψηφία των ασθενών με την κλασική PKAN, υπάρχει απώλεια της βάδισης μέσα σε 10-15 χρόνια από τη διάγνωση (Hartig et al., 2006; Hayflick et al., 2003). Συχνά απαντώνται και δευτερεύουσες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον γαστρεντερικό σωλήνα, όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσφαγία και δυσκοιλιότητα. Ο πρόωρος θάνατος είναι προδιαγεγραμμένος, όμως η πρόοδος της ιατρικής έχει ως επακόλουθο, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με PKAN να επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωση. Ο θάνατος οφείλεται δευτερευόντως σε καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές, επιπλοκές που οφείλονται σε ελλιπή θρέψη και σπανάρις στην κατάσταση της δυστονίας. Η άτυπη PKAN φαίνεται ότι είναι λιγότερο επιθετική ασθένεια σε σχέση με την κλασική PKAN και τα περισσότερα άτομα διατηρούν την ικανότητα βάδισης μέχρι την ενηλικίωση, με την απώλειά της να λαμβάνει χώρα σε ένα μεγαλύτερο χρονικό πλαίσιο, συνήθως μεταξύ 15-40 χρόνια από την έναρξη της ασθένειας (Kurian and Hayflick 2013).

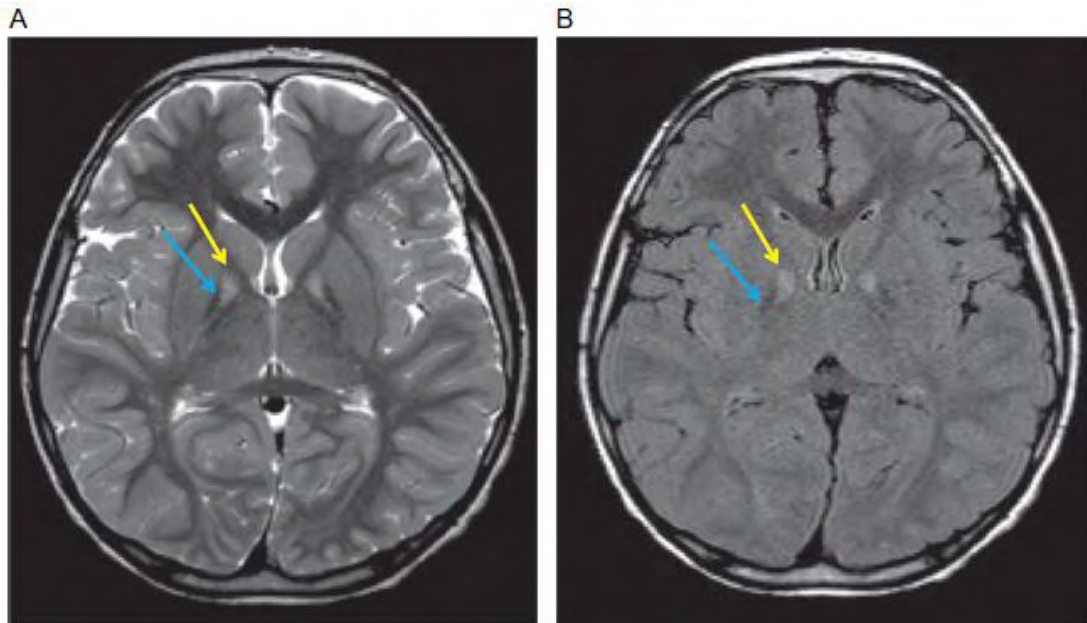
3.2. Νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της PKAN

Παλαιότερα, πριν την εποχή της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI, «Μαγνητική τομογραφία»), η διάγνωση των NBIA διαταραχών μπορούσαν να διαγνωστούν με εξέταση μετά θάνατον, στην οποία μπορούσε κανείς να παρατηρήσει μια καφέ χρώση εντός της ωχράς σφαίρας και της μέλανας ουσίας που οφειλόταν στην πλούσια εναπόθεση σιδήρου (Hallenvorden, 1924). Η ωχρά σφαίρα είναι η δομή που επηρεάζεται περισσότερο, με μείωση των βιώσιμων νευρώνων που βρίσκονται στο εσωτερικό της. Ο σίδηρος διανέμεται περιαγγειακά, με τη μορφή κοκκώδους εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης, (Kurian and Hayflick, 2013). Επίσης έχουν παρατηρηθεί σφαιροειδή (διογκωμένοι άξονες) (Koerpen and Dickinson, 2001) στο σύστημα της ωχράς σφαίρας και της μέλανας ουσίας όπως και στον εγκέφαλο (Swaiman, 2001). Μεγάλες σφαιροειδείς δομές

(εκφυλισμένοι νευρώνες) είναι θετικές στη βαφή για τον εντοπισμό της ουβικουιλίνης και μικρότερα αξονικά σφαιροειδή είναι θετικά για την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς μετά από ανίχνευση με ανοσολογικές αντιδράσεις (Kruer et al., 2011; Malandrini et al., 1995).

3.3. Νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της PKAN

Η MRI του εγκεφάλου είναι η απεικονιστική εξέταση επιλογής για τη διαγνωστική αξιολόγηση σε μια ύποπτη PKAN. Το κυριότερο χαρακτηριστικό της νευροαπεικόνισης είναι το σημάδι που ονομάζεται «μάτι της τίγρης» (“eye-of-the-tiger”) το οποίο ορίζεται ως μια κεντρική περιοχή αυξημένης έντασης εντός της μειωμένης σε ένταση ωχράς σφαίρας σε μια στεφανιαία ή εγκάρσια T2 απεικόνιση (Εικόνα 3). Κάποιοι ασθενείς με PKAN μπορεί επίσης να έχουν μια επιπρόσθετη μείωση έντασης η οποία είναι ενδεικτική της εναπόθεσης σιδήρου μέσα στην μέλαινα ουσία (McNeill et al., 2008). Το «μάτι της τίγρης» είναι ένα σημάδι με το οποίο μπορεί να γίνει πρόβλεψη για μια τουλάχιστον μεταλλαγή στο *PANK2* γονίδιο (Ching et al., 2002; Guimaraes & Santos, 1999). Επιπλέον, η MRI έχει προβλέψει με ακρίβεια την PKAN σε προσυμπτωματικά αδέρφια (Hayflick et al., 2001). Η πλειοψηφία των ασθενών με μεταλλαγή στο γονίδιο *PAKN2* έχουν το κλασικό σημάδι «μάτι της τίγρης», όμως υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών στους οποίους δεν εμφανίζεται και αυτό συμβαίνει για διάφορους λόγους: η εικόνα μπορεί να έχει ληφθεί πολύ νωρίς στην πορεία της νόσου (Chiapparini et al., 2011), σε πιο προχωρημένη νόσο, η περιοχή της αυξημένης έντασης έχει αντικατασταθεί από μια πιο ομοιόμορφη, μειωμένης σε ένταση περιοχή εξαιτίας της αυξανόμενης εναπόθεσης σιδήρου (Baumeister et al., 2005; Delgado et al., 2012), και τέλος, συγκεκριμένες μεταλλαγές του *PANK2* μπορεί να σχετίζονται με χαρακτηριστικά της NBIA που όμως στη νευροαπεικόνιση δεν εμφανίζουν το «μάτι της τίγρης», όπως παρατηρήθηκε σε ασθενή με PKAN στη Δομινικανή Δημοκρατία (Delgado et al., 2012). Πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι παρόμοια σημάδια με το «μάτι της τίγρης» έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες NBIA διαταραχές (Hogarth et al., 2013).



Εικόνα 3 Ακτινολογικά ευρήματα της PKAN σε MRI εγκεφάλου. Εγκάρσια T2 (A) και FLAIR (B) λήψεις που δείχνουν το σημάδι «μάτι της τίγρης» με υπερενίσχυση της έσω ωχράς σφαίρας (κίτρινο βέλος) περιβαλλόμενη από μια υποενισχυμένη περιοχή (μπλε βέλος) (Kurian and Hayflick, 2013).

3.4. Μοριακή γενετική της PKAN

Το 2001 αποδείχθηκε ότι η PKAN οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *PANK2* (*Pantothenate Kinase 2*, Παντοθεκινή Κινάση 2) (Zhou et al., 2001). Η PKAN κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωρισθεί μεταλλάξεις σε όλες τις κωδικές περιοχές του *PANK2* γονιδίου (Hartig et al., 2006; Hayflick et al., 2003). Έχει αναφερθεί μια μεγάλη ποικιλία μεταλλαγών αλλά οι περισσότερες από αυτές είναι παρανοηματικές και κατανέμονται στις συντηρημένες περιοχές του *PANK2*. Ανά τον κόσμο, η παρανοηματική μεταλλαγή c.1561G>A είναι η πιο κοινή αιτία της PKAN και πολλοί PKAN ασθενείς με αυτή τη μεταλλαγή μοιράζονται ένα κοινό απλότυπο κάτι που υποδηλώνει την ύπαρξη του φαινομένου του «ιδρυτή» (Kurian and Hayflick, 2013). Το φαινόμενο του «ιδρυτή» έχει αναφερθεί σε ορισμένους πληθυσμούς συμπεριλαμβανομένης της Ολλανδίας (Rump et al., 2005) και μιας μικρής απομονωμένης κοινότητας από τη Δομινικανή

Δημοκρατία (c.680A>G, p.Tyr227Cys), όπου υπάρχει μια σημαντική αύξηση στη συχνότητα των φορέων με c.680A>G (Delgado et al., 2012).

Άλλες πιο κοινά αναγνωρισμένες μεταλλαγές περιλαμβάνουν τις c.1351C>T και c.1583C>T. Έχουν επίσης αναγνωριστεί πολλές σπάνιες παραλλαγές του *PANK2* και έχουν αναφερθεί «ιδιωτικές» μεταλλαγές σε ξεχωριστές οικογένειες. Σε ποσοστό περίπου 5-10% των περιπτώσεων, μόνο ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο μπορεί να ανιχνευθεί. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις έχουν επιλυθεί με ανάλυση γενετικής δόσης με την εφαρμογή της μεθοδολογίας MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ή aCGH (array comparative genomic hybridization) σε επίπεδο εξονίων, όπου ανιχνεύθηκαν δευτερεύουσες μεταλλαγές όπως απαλοιφή ή διπλασιασμός εξονίου. Μεταλλαγές στον υποκινητή, σε ρυθμιστικές περιοχές ή σε περιοχές ιντρονίων (οι οποίες δεν μπορούν να ανιχνευθούν με τις βασικές διαγνωστικές τεχνικές) μπορούν επίσης να θεωρηθούν άλυτες υποθέσεις της «μιας μετάλλαξης» (Kurian and Hayflick, 2013).

Οι ασθενείς που παρατηρούνται φανερώνουν τις συνεχώς αναδυόμενες συσχετίσεις φαινοτύπου και γονοτύπου. Ασθενείς με 2 μηδενικές μεταλλαγές (με αποτέλεσμα την απουσία του *PANK2* ενζύμου) παρουσιάζουν το φαινότυπο της πρώιμης έναρξης της ασθένειας. Ομοζυγώτες της c.1561G>A παρερμηνεύσιμης μεταλλαγής παρουσιάζουν την κλασική PKAN. Μια πρόσφατη μελέτη των μεταλλαγών του *PANK2* επιβεβαίωσε ότι η αλλαγή p.Gly521Arg οδηγεί στο σχηματισμό μιας πρωτεΐνης η οποία έχει αναδιπλωθεί λανθασμένα και δεν είναι ενεργή (Zhang et al., 2006). Η ομοζυγωτία άλλων αλληλομόρφων δεν φαίνεται να προβλέπει καθαρά το φαινότυπο. Ενδοοικογενειακές παραλλαγές της ασθένειας σε οικογένειες με πολλά προσβεβλημένα άτομα είναι περισσότερο εμφανείς με την άτυπη παρά με την κλασική μορφή της PKAN (Kurian and Hayflick, 2013).

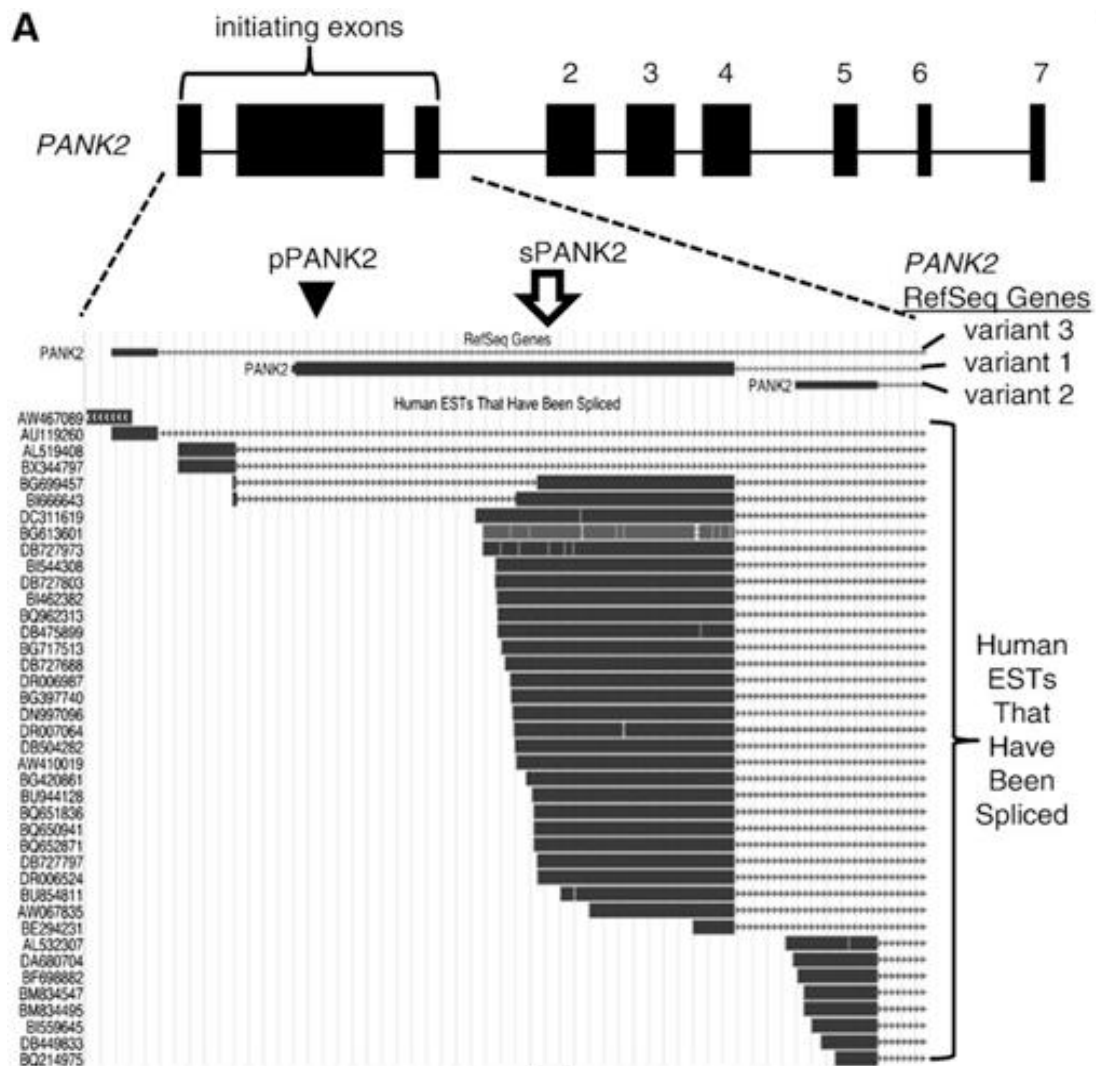
Το Μάρτιο του 2014 οι Tanteles et al., ανακοίνωσαν την ανακάλυψη μια μεταλλαγής σε μια οικογένεια από την Κύπρο. Η ανάλυση της μεταλλαγής έγινε με απευθείας ανάλυση σε όλη την κωδική περιοχή του γονιδίου *PANK2* μαζί με ανάλυση MLPA και αποκαλύφθηκε ομοζυγωτία για μια παρανοηματική μεταλλαγή c. 695A>G (p.Asp232Gly) στο εξόνιο 2 του γονιδίου. Μετά από ανάλυση και στο γονιδίωμα των γονέων αποκαλύφθηκε ότι και οι δύο ήταν

φορείς της συγκεκριμένης μεταλλαγής, αφού προφανώς είχαν έναν κοινό πρόγονο. Ο ασθενής έχει την άτυπη μορφή της PANK (Tanteles et al., 2014).

3.5. Μοριακή παθογένεση της PKAN

Υπάρχουν τέσσερα γονίδια στο ανθρώπινο γονιδίωμα, τα οποία κωδικοποιούν για τα Pank (pantothenate kinase, παντοθενική κινάση) ένζυμα. Οι διαφορετικές ισομορφές (Pank1a και b, Pank2, Pank3 και Pank4) μοιράζονται μια κοινή C-τελική καταλυτική περιοχή αποτελούμενη από 350 αμινοξέα με περίπου 80% ομοιότητα και διαφέρουν από τη N-τελική περιοχή, η οποία συμβάλει στον καθορισμό του κυτταρικού εντοπισμού τους και των ρυθμιστικών τους ιδιοτήτων (Leonardi et al., 2005; Alfonso-Pecchio et al., 2012; Garcia et al., 2012). Το γονίδιο *PANK2* αποτελείται από έξη πυρηνικά εξόνια και διαφορετικά εναρκτήρια εξόνια (εικόνα 4). Το μετάγραφο 1 (NM_153638) είναι το πιο κοινό (Polster et al., 2010) και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 570 αμινοξέα, με μια μακριά N-τελική περιοχή. Σήματα στόχευσης που υπάρχουν μέσα στη N-τελική περιοχή της πρωτεΐνης την οδηγούν στα μιτοχόνδρια, όπου δυο διαδοχικές πρωτεολυτικές διασπάσεις από τη μιτοχονδριακή πεπτιδάση οδηγούν στην ωρίμανση και στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης, με μοριακή μάζα 48kD (Kotzbauer et al., 2005). Έχει περιγραφεί η εναλλακτική χρήση ενός καθοδικού CTG κωδικονίου για την έναρξη της μεταγραφής. Έτσι το γονίδιο *PANK2* κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 50.5 kD η οποία εντοπίζεται πάντα στα μιτοχόνδρια και είναι μια λειτουργική κινάση του παντοθενικού (Zhou et al., 2001; Johnson et al., 2004). Έχουν περιγραφεί επίσης διαφορετικά μετάγραφα, αλλά κωδικοποιούν μικρές, μη λειτουργικές κυτοσολικές πρωτεΐνες. Διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν δείξει ότι η ώριμη πρωτεΐνη Pank2 παραμένει εντός της εσωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου (Alfonso-Pecchio et al., 2012, Brunetti et al., 2012). Μια πρόσφατη ανάλυση της κυτταρικής διαμερισματοποίησης των Pank πρωτεϊνών (Alfonso-Pecchio et al., 2012) επιβεβαίωσε την αρχική έρευνα των Hörtnagel et al. (2003) και έδειξε τον πυρηνικό εντοπισμό της Pank2, με την αναγνώριση σημάτων εισόδου και εξόδου από τον πυρήνα που οδηγούν την πρωτεΐνη μέσα στον πυρήνα και ακολούθως την έξοδό της για

την τελική μεταφορά της στα μιτοχόνδρια. Η λειτουργική πρωτεΐνη υπάρχει σαν διμερές. Το γονίδιο *PANK2* στον ποντικό έχει την ίδια δομή με αυτό του



Εικόνα 4. The structure of *PANK2* RefSeq mRNA variants, human spliced ESTs and sequence conservation. The sPANK2 leucine initiation codon (arrow) and pPANK2 methionine initiation codon (triangle) are designated. The enhanced region is adapted from the UCSC Human Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>) and corresponds to chr20:3869450-3870650 on Human GRCh37 Assembly (hg19)(Kent et al., 2002). The conservation summary is adapted from the ECR Browser (ecrbrowser.dcode.org) (Ovcharenko et al., 2004)

ανθρώπου εν τούτοις υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές για τον κυτταρικό εντοπισμό της πρωτεΐνης του ποντικού, η οποία εναλλακτικά έχει καταγραφεί είτε στο κυτοσόλιο (Leonardi et al., 2007b) είτε στα μιτοχόνδρια (Brunetti et al., 2012).

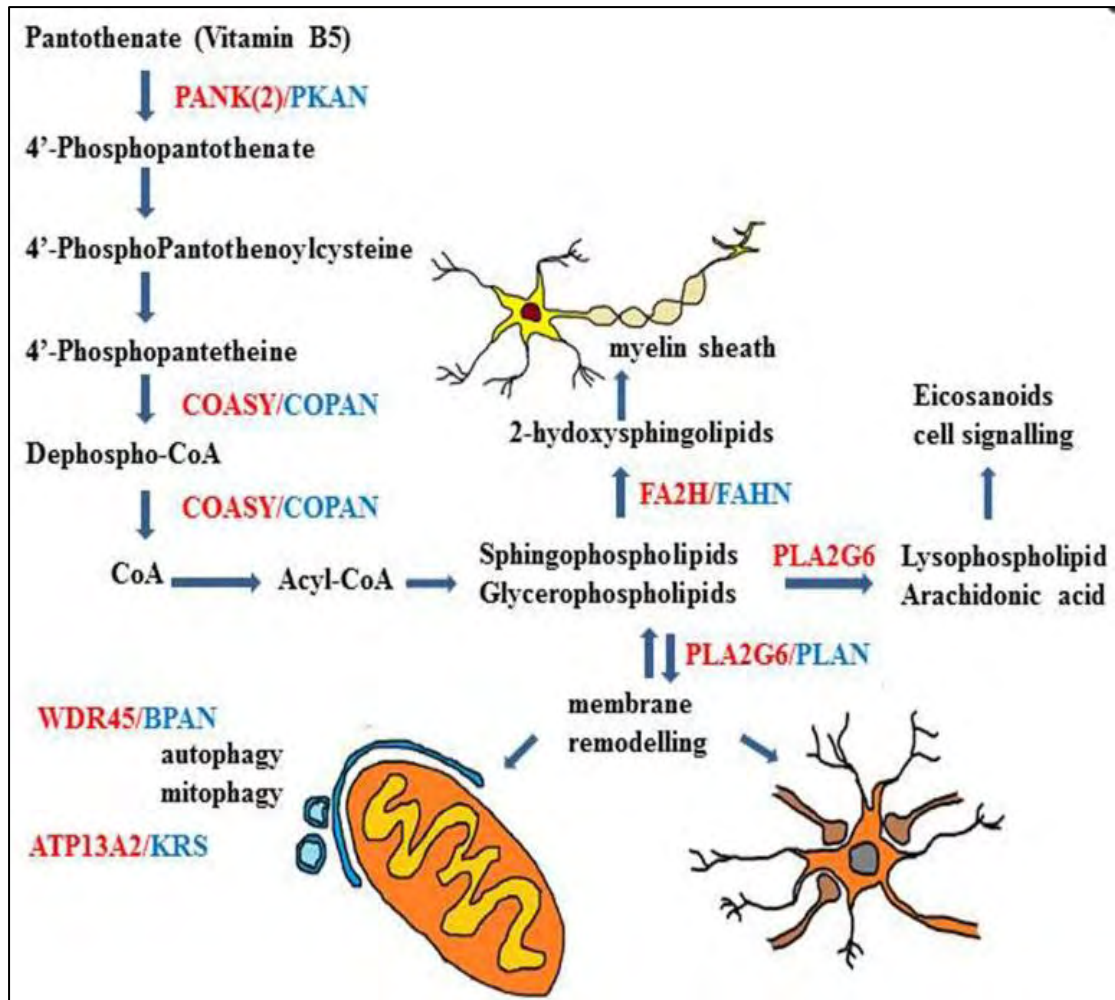
Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει πλήρης κατανόηση των προβλημάτων στο μηχανισμό που συνδέει τη λειτουργία του *PANK2* με τη νευροεκφυλιστική διαδικασία και την εναπόθεση σιδήρου στον εγκέφαλο, αν και πρόσφατα δεδομένα παρουσιάζουν νέες προοπτικές και από τη θεραπευτική σκοπιά (Levi and Finazzi, 2014).

Η αναγνωρισμένη λειτουργία του *Pank2* είναι η κατάλυση της βιοσύνθεσης του πρώτου και περιοριστικού βήματος της βιοσύνθεσης του CoA (Εικόνα 5). Το χαρακτηριστικό της PKAN είναι η απώλεια της λειτουργίας της κινάσης 2 του παντοθενικού, μια από τις τέσσερις ανθρώπινες πρωτεϊνικές κινάσες του παντοθενικού (Kurian and Hayflick, 2013).

Η κινάση του παντοθενικού είναι ένα ουσιώδες ρυθμιστικό ένζυμο της βιοσύνθεσης του συνενζύμου A (CoA), καταλύοντας τη φωσφορυλίωση του παντοθενικού (βιταμίνη B5), της N-παντοθενυλοκουστεΐνης και της παντεθίνης. Το CoA έχει πολλαπλούς ρόλους κατά τη σύνθεση της τριφωσφατάσης της αδενοσίνης και λειτουργεί σαν λιπαρό οξύ και νευροδιαβιβαστής του μεταβολισμού. Οι μεταλλάξεις στο *PANK2* είναι αναγκαίες ώστε να προκληθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί (Brunetti et al., 2012).

Η ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στο μεταβολικό μονοπάτι και στην εξέλιξη του νευροεκφυλισμού έχει επιβεβαιωθεί από την πρόσφατη αναγνώριση μεταλλάξεων στο *COASY* (*coenzyme A synthase, συνθάση του συνενζύμου A*) σε δυο περιπτώσεις με κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά με NBIA (Dusi et al., 2014). Το *COASY* είναι ένα δυσλειτουργικό ένζυμο με ενεργότητα 4'-PP αδενυλοτρανσφεράσης και κινάσης του δίφωσφο-CoA, καταλύοντας τα δυο τελευταία βήματα στη βιοσύνθεση του CoA. Σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές που έδειχναν τον εντοπισμό του *COASY* στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου, βρέθηκε ότι βρίσκεται στη μήτρα του μιτοχονδρίου, πιθανότατα αγκυροβολημένο στην εσωτερική μεμβράνη (Tahiliani and Neely, 1987, Zhyvoloup et al., 2002).

Η συσσώρευση του σιδήρου στην ωχρά σφαίρα είναι ένα συνεχές χαρακτηριστικό των ασθενών με PKAN αλλά ακόμα δεν υπάρχει εξήγηση του φαινομένου και έχουν γίνει λίγες προσπάθειες για την κατανόησή του, επίσης τα διαθέσιμα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την ασθένεια δεν δείχνουν σημάδια συσσώρευσης σιδήρου (Levi and Finazzi, 2014). Μια πιθανή ερμηνεία του φαινομένου είχε συνδεθεί με την ανίχνευση αυξημένων αναμεμιγμένων δισουλφιδίων γλουταθειόνης-κυστεΐνης μαζί με μειωμένη ενεργότητα διοξυγενάσης της κυστεΐνης στην ωχρά σφαίρα σε ασθενείς με PKAN (Perry et al., 1985). Η συσσώρευση της κυστεΐνης επάγει μια ανώμαλη παραγωγή ROS με επακόλουθη καταστροφή λιπιδίων και των μεμβρανών των νευρώνων. Δύο έρευνες έχουν μελετήσει κυτταρικά μοντέλα για την διερεύνηση πιθανών βιοχημικών μηχανισμών προσπαθώντας να συνδέουν το CoA με τον μεταβολισμό του σιδήρου. Μπλοκάρισμα του *PANK2* με siRNA σε διαφορετικές ανθρώπινες κυτταρικές γραμμές έδειξαν μία μείωση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και ανεξήγητα σημάδια ανεπάρκειας σιδήρου μαζί μείωση της φερριτίνης και αύξηση του υποδοχέα της τρανσφερρίνης, TfR1 καθώς και των επιπέδων της ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης (Poli et al., 2010). Η ποσότητα της ακονιτάσης, ενός σίδηρο-εξαρτώμενου ενζύμου, επίσης παρουσίασε μείωση τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στα μιτοχόνδρια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα μειωμένα επίπεδα της Pank2 συνδέονται με μεγάλη αύξηση της έκφρασης της φεροπορτίνης, η οποία εξάγει τον σίδηρο από το κύτταρο, συνιστώντας έτσι μια εξάρτηση ανάμεσα στη λειτουργία της Pank2 και της μεταφοράς του σιδήρου στον εγκέφαλο. Η οξειδωτική κατάσταση και η αντίδραση στην περίσσεια σιδήρου αναλύθηκαν στους ινοβλάστες από τρεις ασθενείς PKAN και από μάρτυρες (Campanella et al. 2012). Ανιχνεύτηκαν σημάδια οξειδωτικού στρες στα κύτταρα των ασθενών σε βασικές συνθήκες, και αυξήθηκε η παραγωγή ROS σε αυτά τα κύτταρα μετά την έκθεσή τους σε σίδηρο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες οι ινοβλάστες των PKAN ασθενών δεν ήταν σε θέση να διαμορφώσουν την σύνδεση του IRP1 στο mRNA που είχε ως αποτέλεσμα βλάβη στην ρύθμιση της φερριτίνης και του TFR1 και σε αυξημένες ποσότητες



Εικόνα 5 Σχηματική περιγραφή των γονιδίων και των βιοχημικών μονοπατιών που εμπλέκονται στους διαφορετικούς τύπους των NBIA διαταραχών. Τα βιοχημικά μονοπάτια του μεταβολισμού των λιπιδίων και η αναδιαμόρφωση των μεμβρανών/οργανιδίων φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό μηχανιστικό ρόλο σε πολλές γενετικές NBIA ασθένειες (Levi and Finazzi, 2014). Το PANK2 συνδέεται με την PANK (σελίδα 13), το FA2H συνδέεται με την ασθένεια FAHN (σελίδα 37), το PLA2G6 συνδέεται με την PLAN (σελίδα 27), το WDR45 συνδέεται με την BPAN (σελίδα 39) και το ATP13A2 συνδέεται με το σύνδρομο Kufor-Rakeb (σελίδα 40)

ελεύθερου σιδήρου μέσα στο κύτταρο. Τα δεδομένα έδειξαν ότι η αυξημένη παραγωγή ROS σε σχέση με ανωμαλίες του Pank2 μπορούν να διαταράξουν την δράση του IRP1 καθώς και τον έλεγχο του ελεύθερου σιδήρου στο κύτταρο δημιουργώντας έτσι τις συνθήκες για την συνέχιση της παραγωγής ROS σε έναν φαύλο κύκλο που μπορεί να προξενήσει προβλήματα στους

νευρώνες. Παρά το γεγονός ότι η βιολογική και κλινική έννοια της συσσώρευσης σιδήρου στον εγκέφαλο των ασθενών παραμένει ασαφής, η χορήγηση DFP, ενός χηλικού παράγοντα του σιδήρου επιδρά θετικά και φαίνεται ότι μειώνει τα ποσοστά του σιδήρου στον εγκέφαλο σε δύο περιπτώσεις ιδιοπαθούς NBIA σε ενήλικες. (Forni et al. 2008 Kwiatkowski et al., 2012). Πιο πρόσφατα, δυο κλινικές μελέτες έχουν δοκιμάσει τις θεραπευτικές δυνατότητες της DFP. Ενώ η μείωση του σιδήρου στην ωχρά σφαίρα ήταν σταθερή, στη μια περίπτωση το κλινικό όφελος απουσίαζε (Zorzi et al., 2011) και στην άλλη περίπτωση ήταν μόνο μερικό (Abbuzese et al., 2011). Αυτή τη στιγμή υφίσταται μια έρευνα σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01741532>).

Η δυσλειτουργία, επομένως του *PANK2* οδηγεί σε νευροτοξική εναπόθεση των υποστρωμάτων του, της κυστεΐνης και της παντεΐνης (Yang et al., 2000; Yoon et al., 2000). Η κυστεΐνη είναι μια ισχυρή χηλική ένωση του σιδήρου και υψηλά επίπεδα κυστεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε δευτερεύουσα εναπόθεση σιδήρου και δευτερεύον, επαγόμενο από στρες, οξειδωτικό νευρωνικό τραυματισμό (Kurian and Hayflick, 2013).

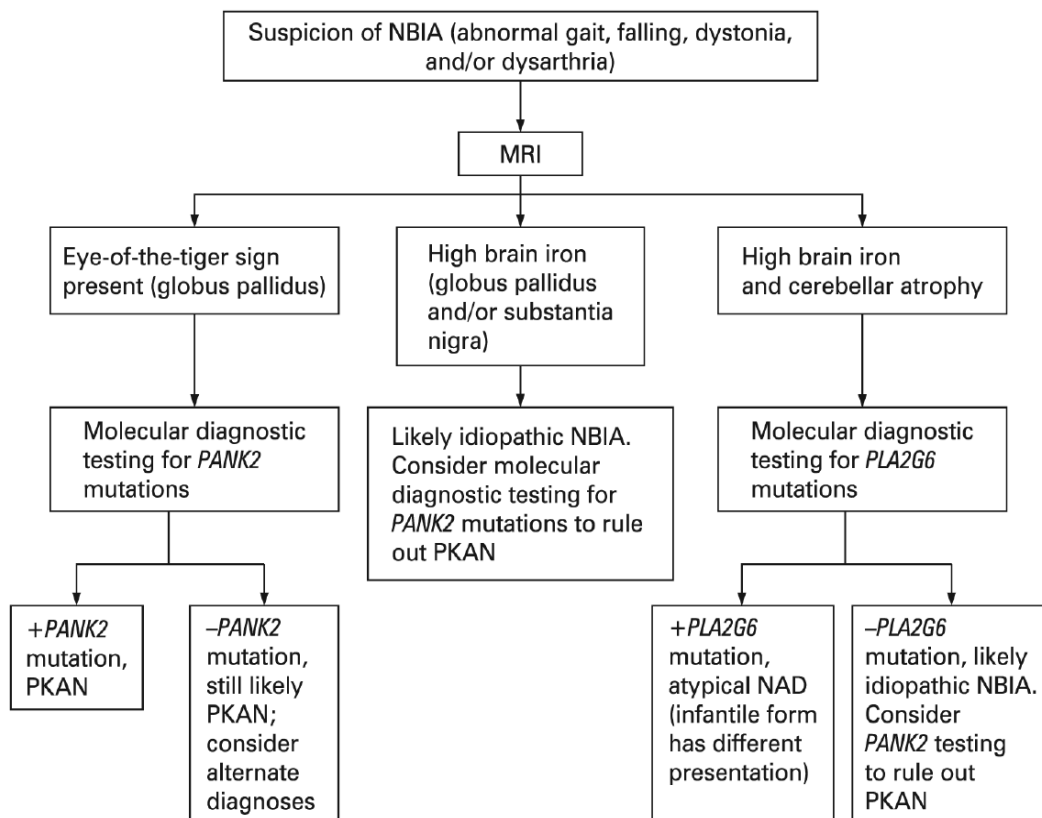
Πρόσφατα δεδομένα που προέρχονται από *Pank2*-ελλατωματικούς νευρώνες knockout ποντικών δείχνουν δυνητική αλλαγή της μιτοχονδριακής μεμβράνης, διογκωμένα μιτοχόνδρια και ελαττωματική αναπνοή (Brunetti et al., 2012). Το γεγονός ότι δεν υπάρχει ένα μεγάλο σε μέγεθος μοντέλο, το οποίο θα αντιπροσωπεύει τον ανθρώπινο φαινότυπο, είναι ένας περιοριστικός παράγοντας για τη διευκρίνιση των μηχανισμών στην PKAN. Μέχρι σήμερα η *Drosophila melanogaster* είναι ένα από τα καλύτερα μοντέλα (Rana et al., 2010).

3.6. Διάγνωση της PKAN

Η διάγνωση υποψήφιων ασθενών για PKAN απαιτεί έναν πλήρη κλινικό έλεγχο αλλά και μοριακές διαγνωστικές εξετάσεις για τον εντοπισμό μεταλλάξεων (εικόνα 6). Η κλινική εκτίμηση περιλαμβάνει τα εξής:

1. Λεπτομερής νευρολογική εξέταση

2. Νευροαναπτυξιολογική εκτίμηση από μία διεπιστημονική ομάδα συμπεριλαμβανομένων των ψυχοθεραπευτών, εργοθεραπευτών, και λογοθεραπευτών
3. Οφθαλμολογική εκτίμηση και ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα
4. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου
5. Γενετική συμβουλευτική
6. Τακτικός έλεγχος ύψους, βάρους και διατροφικής κατάστασης (Kurian and Hayflick, 2013)



Εικόνα 6 Διαγνωστικό μονοπάτι για τις NBIA (Gregory et al., 2009)

4. Νευροεκφυλισμός που συνδέεται με το *PLA2G6* γονίδιο (PLA2G6-associated neurodegeneration, PLAN)

Το 1952, ο Seitelberger (1952) πρώτος περιέγραψε μια μορφή βρεφικής νόσου που χαρακτηριζόταν από νευρολογική παλινδρόμηση και εναπόθεση λιπιδίων στον εγκέφαλο. Η ασθένεια αργότερα ονομάστηκε νηπιακή νευροαξονική δυστροφία (Infantile Neuroaxonal Dystrophy, INAD). Πολύ

αργότερα βρέθηκε το υπεύθυνο γονίδιο για την ασθένεια, το *PLA2G6* (Morgan et al., 2006). Πρόσφατα το όνομα της ασθένειας άλλαξε σε PLAN και είναι η δεύτερη μείζονος σημασίας NBIA η οποία περιλαμβάνει τρεις επικαλυπτόμενους φαινότυπους:

- Κλασική INAD
- Άτυπη NAD, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Karak
- *PLA2G6*-συνδεόμενη δυστονία-παρκινσονισμός.

Η PLAN είναι μια σπάνια ασθένεια και το ποσοστό του επιπολασμού της εκτιμάται ότι είναι 1/εκατομύριο (Gregory et al., 2009).

4.1. Κλινική εικόνα της PLAN

4.1.1. Έναρξη κλινικών συμπτωμάτων

Κλασική INAD: Η INAD συνήθως εμφανίζεται μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών. Τα βρέφη συνήθως γεννιούνται έπειτα από μια κατά τα άλλα φυσιολογική εγκυμοσύνη και σε νηπιακή ηλικία εμφανίζουν μια φυσιολογική νευροαναπτυξιακή πορεία. Κατά την έναρξη, η πλειοψηφία των παιδιών παρουσιάζουν νευρολογική παλινδρόμηση και απώλεια των δεξιοτήτων που είχαν αποκτηθεί μέχρι τότε. Στα αρχικά στάδια της ασθένειας παρατηρείται συχνά η διαταραχή της βάρδισης και η απώλεια την κίνησης, όπως επίσης η υποτονία και ο στραβισμός (Kurian and Hayflick, 2013).

Άτυπη NAD: Οι ασθενείς με άτυπη NAD εμφανίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας λίγο αργότερα κατά την πρώιμη παιδική ηλικία αλλά μπορεί επίσης αυτά να καθυστερήσουν και μέχρι το τέλος της δεύτερης δεκαετίας (Kurian and Hayflick, 2013). Όπως στην INAD, έτσι και εδώ τα συμπτώματα σχετίζονται με διαταραχή στη βάρδιση ή αταξία, όμως ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζουν δυσκολίες κοινωνικοποίησης και επικοινωνίας, προβλήματα στην ομιλία και αυτιστικά χαρακτηριστικά (Gregory et al., 2008). Μάλιστα, αυτά τα χαρακτηριστικά που δεν είναι πολύ καλά καθορισμένα, μπορεί να είναι τα μοναδικά συμπτώματα για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα πριν την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων (Kurian and Hayflick, 2013).

PLA2G6-συσχετιζόμενη δυστονία-παρκινσονισμός: Αυτός ο τύπος της PLAN έχει μεγάλο ηλικιακό εύρος έναρξης (4-30 χρόνια) (Bower et al, 2011; Paisan-Ruiz et al., 2009; Yoshino et al., 2010), παρόλο που εμφανίζεται κυρίως στην πρώιμη ενήλικη ζωή. Τα άτομα που εμφανίζουν αυτή την ασθένεια στην παιδική ηλικία παρουσιάζουν χαρακτηριστικά όμοια με εκείνα των ασθενών της άτυπης NAD, ενώ οι νέοι ενήλικες παρουσιάζουν διαταραχή στη βάδιση και νευροψυχιατρικά συμπτώματα (Kurian and Hayflick, 2013).

4.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας

Κλασσική INAD: Η κλινική εικόνα σε αυτόν τον τύπο της PLAN είναι αρκετά ομοιογενής. Η σωματική υποτονία παρατηρείται συχνά νωρίς στην πορεία της νόσου. Συχνά επίσης αναφέρονται σημάδια από τον ανώτερο κινητικό νευρώνα. Αρχικά οι ασθενείς έχουν αυξημένα αντανακλαστικά και υπερτονικότητα και αργότερα στην πορεία της νόσου, υπάρχουν στοιχεία για σπαστική τετραπληγία, με σημάδια της πυραμιδικής οδού, απουσία αντανακλαστικών και συσπάσεις κατά την κλινική εξέταση. Οπτικά χαρακτηριστικά όπως στραβισμός και νυσταγμός παρατηρούνται συχνά. Με την πρόοδο της νόσου και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, παρατηρείται ωχρότητα του οπτικού νεύρου και έπειτα ατροφία του οπτικού. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι αρκετά συχνές στην INAD και είναι συνήθως μια όψιμη εκδήλωση της ασθένειας (Nardocci et al., 1999; Wu et al., 2009).

Άτυπη NAD: Οι ασθενείς με άτυπη NAD παρουσιάζουν μικρότερη ομοιογένεια στην κλινική τους παρουσίαση από αυτούς με την κλασσική INAD. Κατά την πορεία της ασθένειας, οι ασθενείς αναπτύσσουν ένα ,κατά κύριο λόγο, εξωπυραμιδικό φαινότυπο με εξέχοντα χαρακτηριστικά την δυστονία και τη δυσαρθρία. Κοινές είναι επίσης και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές (Gregory et al., 2008) και συμπεριλαμβάνουν υπερκινητικότητα, παρορμητισμός, μειωμένη προσοχή και περιόδους συναισθηματικής αστάθειας. Τα οπτικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στην INAD. Η σπαστική τετραπληγία μπορεί να παρουσιαστεί αλλά συνήθως είναι χαρακτηριστικό τελικού σταδίου της ασθένειας και σε αντίθεση με την INAD, σπάνια προηγείται από πρώιμη σωματική υποτονία (Kurian and Hayflick, 2013).

PLA2G6-συσχετιζόμενη δυστονία-παρκινσονισμός: Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία μόνο λίγες περιπτώσεις αυτού του τύπου PLAN, η οποία έχει έναρξη κατά την ενήλικη ζωή. Η δυστονία-παρκινσονισμός έχει παρατηρηθεί ότι αναπτύσσεται αργά κατά την εφηβεία ή νωρίς στην εικοσαετία και σχετίζεται με ραγδαία ύφεση στη γνωστική λειτουργία. Συχνά καταγράφονται ψυχιατρικά χαρακτηριστικά που μπορεί να προηγούνται ή να συμβαίνουν ταυτόχρονα με την κινητική δυσλειτουργία. Ο παρκινσονισμός εκδηλώνεται με προοδευτική βραδυκινησία, τρόμο ηρεμίας, ακαμψία και ορθοστατική αστάθεια. Ένα ακόμα συχνό χαρακτηριστικό είναι η δυστονία του χεριού/ποδιού αλλά ορισμένοι ασθενείς θα έχουν επίσης μια περισσότερο γενικευμένη δυστονία. Αν και έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς αποκρίνονται στη L-dopa, μάλλον είναι ένα προσωρινό αποτέλεσμα και οι ασθενείς αναπτύσσουν ραγδαία προοδευτικά κινητικά συμπτώματα τα οποία σχετίζονται με τη θεραπεία (Kurian and Hayflick, 2013).

4.1.3. Η πορεία της ασθένειας

Κλασσική INAD: Η INAD έχει τον γρηγορότερο ρυθμό εξέλιξης της νόσου. Σοβαρή νευρολογική παλινδρόμηση οδηγεί σε σπαστικότητα, συσπάσεις, προοδευτική γνωστική δυσλειτουργία και προβλήματα όρασης. Κατά το τελικό στάδιο της νόσου τα παιδιά είναι σε κατάσταση φυτού. Ο θάνατος επέρχεται συχνά κατά το τέλος της πρώτης δεκαετίας και είναι αποτέλεσμα δευτερογενών επιπλοκών όπως συνοδές αναπνευστικές ασθένειες ή πνευμονία από εισρόφηση. Η κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τη μακροβιότητα αυτών των παιδιών (Kurian and Hayflick, 2013).

Άτυπη NAD: Οι προσβεβλημένοι ασθενείς έχουν συχνά αρκετά σταθερή πορεία κατά την πρώιμη παιδική ηλικία με νευρολογική επιδείνωση στα μέσα της παιδικής ηλικίας (Nardocci et al., 1999). Οι περιπτώσεις με άτυπη NAD είναι σπάνιες και στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί πολύ λίγα περιστατικά, συμπεριλαμβανομένων αυτών με σύνδρομο Karak (Mubaidin et al., 2003). Κατά συνέπεια, πολύ λίγα δεδομένα είναι γνωστά για τη διάρκεια ζωής στην άτυπη NAD, αν και με την λιγότερο σοβαρή παρουσίαση και πορεία, είναι τυπικά μεγαλύτερη από αυτήν που έχει περιγραφεί στην τυπική ασθένεια (Kurian and Hayflick, 2013).

PLA2G6-συσχετιζόμενη δυστονία-παρκινσονισμός: Η σπανιότητα των περιστατικών απαγορεύουν την ακριβή εικόνα μιας μακροπρόθεσμης πρόγνωσης. Η κινητική και η γνωσιακή εξασθένηση έχουν ραγδαία πρόοδο στους προσβεβλημένους ασθενείς (Kurian and Hayflick, 2013).

4.2. Νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της PLAN

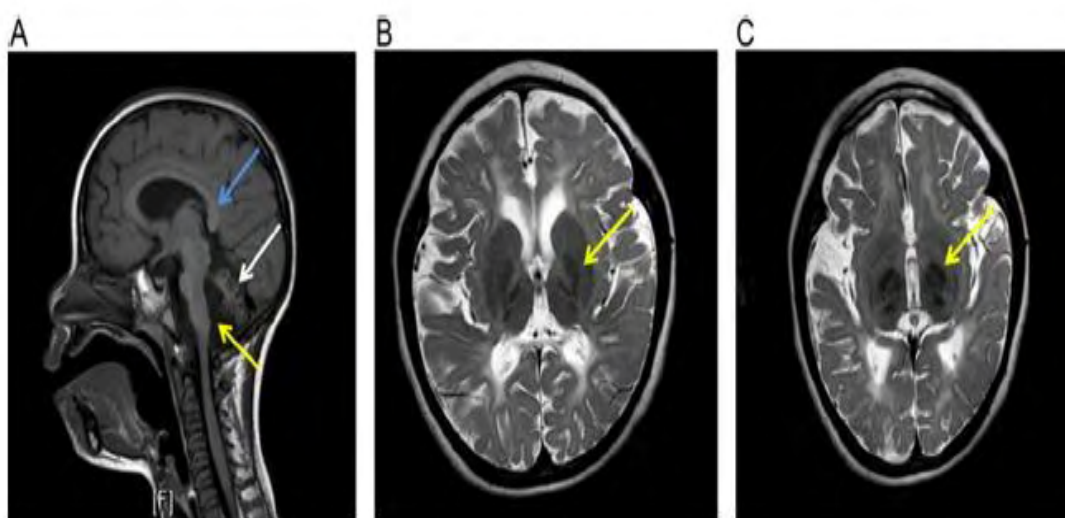
Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η δομή των νευρώνων σε επιπεφυκότα, δέρμα, μύες, πρωκτικό ή γαστροκνήμιο νευρικό ιστό αποδεικνύουν την παρουσία αξονικών σφαιριδίων σε μεταγενέστερο στάδιο στην INAD. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σταθερά ευρήματα σε πρώιμα στάδια της νόσου ή πράγματι σε όλους τους ασθενείς με INAD. Η παρουσία περιφερικών σφαιροειδών έχει αναφερθεί στην άτυπη PLAN αλλά όχι σε ασθενείς με PLA2G6-συσχετιζόμενη δυστονία-παρκινσονισμό. Η έλευση της μοριακής διάγνωσης έχει άρει την ανάγκη για βιοψία, επομένως, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν αυτό το παθολογικό σημάδι είναι όντως έκδηλο στους μη-INAD PLAN υποτύπους (Kurian and Hayflick, 2013).

Οι Paisán-Ruiz et al. (2012) προέβησαν σε παθολογοανατομική εξέταση του εγκεφάλου σε ασθενείς με PLAN (ηλικία θανάτου 8-36 ετών) και απέδειξαν μια εκτενή, θετική στην α-συνουκλεΐνη, Lewy παθολογία. Στα τρία-πέμπτα των ασθενών, υπήρχε εναπόθεση υπερφωσφορυλιωμένης tau πρωτεΐνης. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι σε περιπτώσεις PLA2G6-συσχετιζόμενης δυστονίας-παρκινσονισμού, υπήρχε λιγότερη συμμετοχή της πρωτεΐνης tau αλλά υπήρχε ακόμα παθολογία α-συνουκλεΐνης. Αυτά τα δεδομένα προτείνουν μια σύνδεση ανάμεσα στα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά της PLAN και των παρκινσονικών διαταραχών.

4.3. Νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της PLAN

Για την INAD, η εγκεφαλική ατροφία είναι ένα καθολικό χαρακτηριστικό και συχνά το πιο πρώιμο σημάδι στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) (Εικόνα 7) (Farina et al., 1999). Επιπλέον παρουσιάζεται γλοίωση της παρεγκεφαλίδας σε πολλές περιπτώσεις αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με INAD (Kurian et al., 2008). Δευτερεύουσες ανωμαλίες του οπίσθιου

μεσολόβιου (κάθετος προσανατολισμός, λέπτυνση και επιμήκυνση του σπληνίου) με δευτερογενή παρεγκεφαλιδική ατροφία έχουν αναφερθεί (Kurian and Hayflick, 2013). Έχει περιγραφεί επίσης συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο μέσα στη (μεσαία) ωχρά σφαίρα (McNeil et al., 2008), στον οδοντωτό πυρήνα και στη μέλανα ουσία, με τη βαρύτητα να αυξάνεται με τη ηλικία (Kurian et al., 2008). Η ατροφία του οπτικού είναι επίσης έκδηλη ακτινολογικά με μειωμένο τον όγκο του οπτικού χιάσματος και των οπτικών νεύρων.



Εικόνα 7 Ακτινολογικά χαρακτηριστικά της PLAN σε MRI εγκεφάλου. Οβελιαία T1-ακολουθία (A) δείχνει ανώμαλο προσανατολισμό του πρόσθιου σπληνίου του corpus callosum (μπλε βέλος), εμφανής claval υπερτροφία (κίτρινο βέλος), και ατροφία της παρεγκεφαλίδας (άσπρο βέλος). Οι T2 ακολουθίες δείχνουν χαμηλότερη ένταση στην ωχρά σφαίρα (B) και στη μέλανα ουσία (C), και τα δυο υποδεικνύονται με τα κίτρινα βέλη. Συμμετρικές αλλαγές λευκής ουσίας είναι έκδηλες στις εικόνες (B) και (C), κάτι που παρατηρείται στην PLAN (Kurian and Hayflick, 2013).

Στην άτυπη NAD, η συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο είναι το κύριο νευροακτινολογικό χαρακτηριστικό με ή χωρίς παρεγκεφαλιδική ατροφία. Σε ασθενείς με PLA2G6-συσχετιζόμενη δυστονία-παρκινσονισμός, μέχρι σήμερα, οι αναφορές απλά παρουσιάζουν με λεπτομέρειες την παρουσία μη ειδικών αλλαγών όπως εγκεφαλική ατροφία (Kurian and Hayflick, 2013).

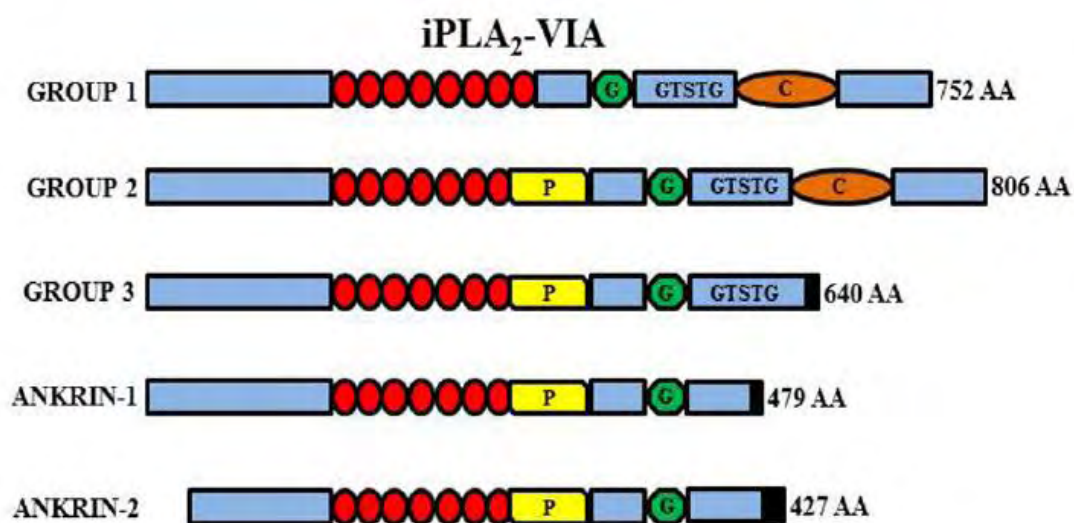
4.4. Μοριακή γενετική της PLAN

Το 2006, οι Morgan et al., (2006) αναγνώρισαν το *PLA2G6* ως το υπεύθυνο γονίδιο INAD και την άτυπη NAD. Η PLAN κληρονομείται με έναν αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η αναγνώριση δύο μεταλλάξεων που προκαλούν την ασθένεια θα οδηγήσει στην κατάλληλη γενετική συμβουλευτική θεραπεία, σε προγεννητικό έλεγχο καθώς και σε προεμφυτευτική διάγνωση.

Το *PLA2G6* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q13.1 και περιέχει 19εξόνια. Πολλαπλές παραλλαγές μεταγράφων πιθανόν να προκύπτουν από εναλλακτικό μάτισμα και εκφράζονται σε διάφορα επίπεδα στους περισσότερους ιστούς. Οι δύο κύριες ισομορφές (iPLA2β/iPLA2-VIA-1 και iPLA2γ/iPLA2-VIA-2) μοιάζουν αρκετά, είναι και οι δύο καταλυτικά ενεργές και έχουν νουκλεοτιδική περιοχή δέσμευσης, κλασική GSXSG αλληλουχία λιπάσης, και μια θέση σύνδεσης με καλμοδουλίνη στην C-τελική περιοχή (Εικόνα 8) (Levi and Finazzi, 2014).

Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί και καταγραφεί πάνω από εβδομήντα μεταλλάξεις στο *PLA2G6* που προκαλούν ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων των παθολογικών παρανοηματικών παραλλαγών, μικρών ελλείψεων εξονίων, μη νοηματικών μεταλλάξεων, μεταλλάξεων ματίσματος και πιο πρόσφατες αλλαγές αριθμού αντιγράφων (Crompton et al., 2010). Κοινές μεταλλάξεις έχουν καταγραφεί σε μια σειρά από αναφερόμενες μη συγγενικές οικογένειες αν και το κοινό εθνικό παρελθόν σε αυτές τις οικογένειες οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μπορεί να υπάρχει το φαινόμενο του ιδρυτή (όπως η ομοζυγωτική μετάλλαξη c.1634A>C, p.Lys545Thr σε κάποιες πακιστανικές οικογένειες PLAN) (Kurian and Hayflick, 2013)

Κάποιοι περιορισμένοι συσχετισμοί γονοτύπου – φαινοτύπου είναι εμφανείς αν και φαίνεται ότι όπως και στην PKAN όλα τα άτομα με δύο μηδενικά αλληλόμορφα εμφανίζουν την βρεφική μορφή της νόσου PLAN. Επιπροσθέτως, ασθενείς με άτυπη NAD τείνουν να έχουν δύο παρανοηματικές *PLA2G6* μεταλλάξεις. Επιπλέον μεταλλάξεις του *PLA2G6* που σχετίζονται με δυστονία και πάρκινσον έχει αποδειχθεί ότι δεν βλάπτουν την καταλυτική δραστηριότητα του ενζύμου (Engel et al., 2010) σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις που μελετήθηκαν για τον INAD.



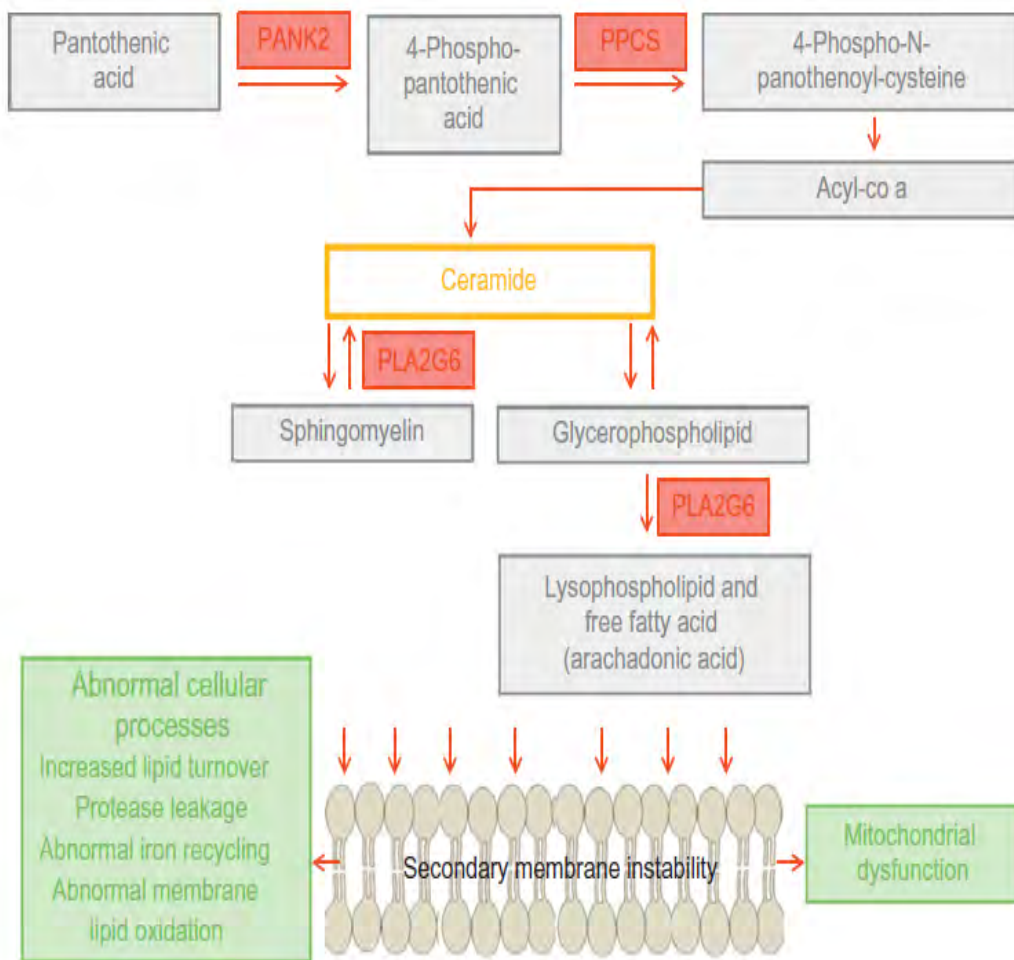
Εικόνα 8 Σχηματική παρουσίαση των διαφορετικών ισόμορφων iPLA₂-VIA

Group VI-1 is characterized by the presence of eight ankyrin repeats (red circles) , aglycine-rich, nucleotide-binding motif (G), a consensus lipase motif (GX SXG), and a catalytic modul in binding motif (C). Group VI-2 has the insertion of a proline - rich motif (P) in place of the eight ankyrin repeat. Group VI-3 has a truncated COOH-terminus but conserve the lipase motif while the ankyrin-1 and -2 lack the active site and are non- functional (Levi and Finazzi, 2014).

4.5. Μοριακή παθογένεση της PLAN

Το *PLA2G6* κωδικοποιεί ένα ένζυμο 85 kDa ανεξάρτητο ασβεστίου φωσφολιπάση A₂ iPLA₂-VIA (το οποίο είναι μία από τις πολλές ανεξάρτητες φωσφολιπάσες ασβεστίου) με ενεργή μορφή ένα τετραμερές. Αυτή η κατηγορία ενζύμων καταλύει την υδρόλυση των γλυκεροφωσφολιπιδίων δίνοντας ένα ελεύθερο λιπαρό οξύ (συνήθως το αραχιδονικό οξύ) και ένα λυοφωσφολιπίδιο (Εικόνα 9). Η πρωτεΐνη iPLA₂-VIA παίζει σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση του φωσφολιπιδίου , στην απελευθέρωση αραχιδονικού οξέως , στην σύνθεση προσταγλαδίνης και λευκοτριενίων και στην απόπτωση

(Balsinde & Balboa 2005). Τα ένζυμα iPLA2-VIA ρυθμίζουν τα επίπεδα των



Εικόνα 9 Ένζυμα του PLA2G6 και του PANK2: βιοχημικά μονοπάτια και εμπλεκόμενες κυτταρικές διαδικασίες στην PLAN και PKAN (Kurian and Hayflick, 2013).

φωσφολιπιδίων (Baburina & Jacowski , 1999) και έτσι παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της κυτταρικής μεμβράνης. Ελαττώματα στα iPLA2-VIA σε μία διατάραξη της ισορροπίας των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης προκαλούν δευτερεύουσες διαρθρωτικές συνέπειες για το κύτταρο. Αυτά μπορούν να συμβάλλουν στην αξονική παθολογία που παρατηρείται στην INAD (Morgan et al. , 2006).

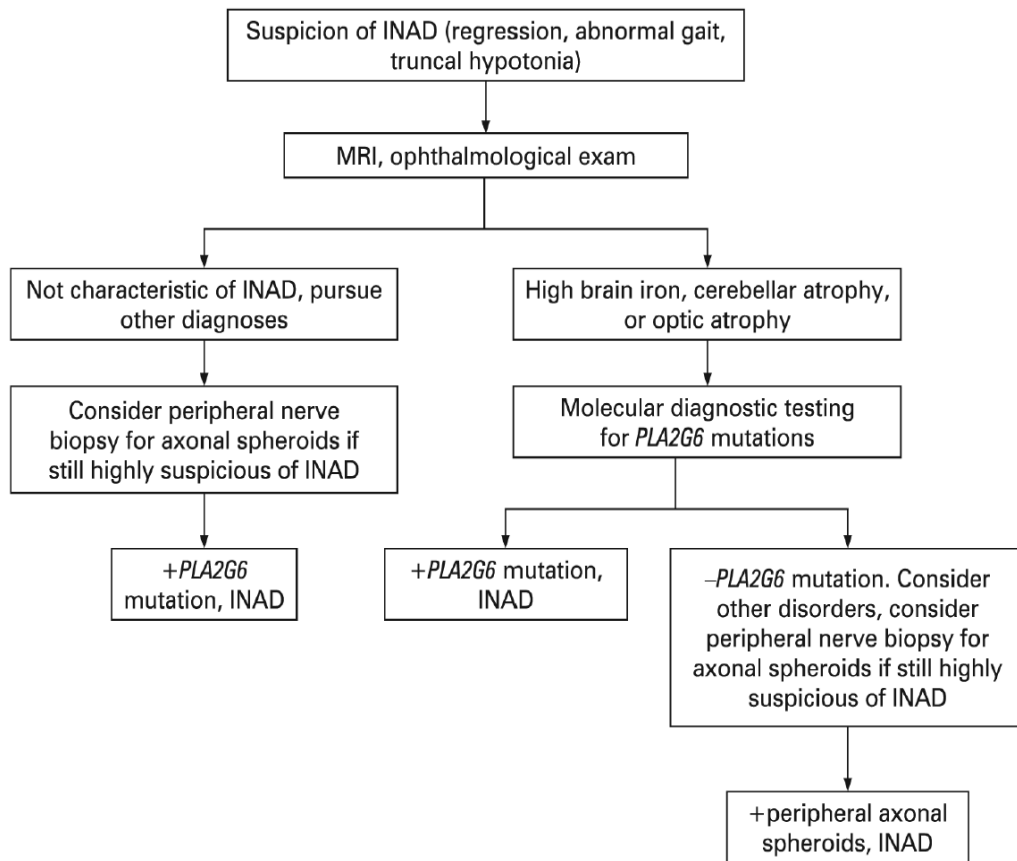
Και στα δύο μοντέλα ποντικών (knockout-knock in) της PLAN που έχουν αναπτυχθεί (Wada et al., 2013) φαίνεται προοδευτική μηχανική δυσλειτουργία , αιμοποιητικές ανωμαλίες καθώς και διαδεδομένα αξονικά σφαιροειδή σαν και αυτά που έχουν παρατηρηθεί στην ανθρώπινη ασθένεια.

4.6. Διάγνωση της PLAN

Όπως και στην περίπτωση της PKAN, για τη διάγνωση της PLAN απαιτείται πλήρης κλινικός έλεγχος και εκτίμηση αλλά μοριακές διαγνωστικές εξετάσεις (Εικόνα 10).

Η κλινική εκτίμηση απαιτεί τα εξής:

1. Αναλυτική νευρολογική εξέταση
2. Νευροαναπτυξιακή εκτίμηση από μία διεπιστημονική ομάδα με φυσιοθεραπευτές, εργασιακούς θεραπευτές καθώς και λογοθεραπευτές.
3. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.
4. Οφθαλμολογική εκτίμηση και εκτίμηση της απόκρισης σε οπτικό ερέθισμα σε περίπτωση οπτικής ατροφίας.
5. Εγκεφαλογράφημα.
6. Ηλεκτρομυογράφημα / Ηλεκτρονευρογράφημα.
7. Ιατρική γενετική διαβούλευση για την παροχή συμβουλών.
8. Εξέταση βιοψίας στην περίπτωση που υπάρχουν αμφιβολίες μετά από τις γενετικές δοκιμές.
9. Συχνή παρακολούθηση του ύψους , του βάρους και της διατροφής.
10. Περιοδική εκτίμηση της όρασης και της ακοής.
11. Ψυχιατρική εξέταση αν υπάρχουν επιφανή ψυχιατρικά συμπτώματα (Kurian and Hayflick, 2013).



Εικόνα 10 Διαγνωστικό μονοπάτι για την INAD (Gregory et al., 2009)

5. Νευροεκφυλιστική ασθένεια που συνδέεται με το γονίδιο FA2H (FA2H-associated Neurodegeneration, FAHN/SPG35)

Οι μεταλλάξεις του *FA2H* (*Fatty acid 2-hydroxylase*, Υδροξυλάση-2 Λιπαρού οξέος) αναγνωρίζονται ως άλλη μια περίπτωση NBIA (Kruer et al., 2010). Ωστόσο το κλινικό φάσμα περιλαμβάνει επίσης και την λευκοδυστροφία (Dick et al., 2010), που είναι μια μορφή κληρονομικής παραπληγίας (Hereditary Spastic Paraplegia, HSP) (Edvardson et al., 2008) και άλλα επικαλυπτόμενα σύνδρομα (Garone et al., 2011; Pierson et al., 2012). Το *FA2H* είναι άλλο ένα κλασικό παράδειγμα για το πώς αλλαγές σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο δημιουργούν φαινοτύπους που είναι πολύ πιο διαφορετικοί από ότι αναμενόταν αρχικά (φαινοτυπική μεταβλητότητα).

Ο κλινικός φαινότυπος του FAHN χαρακτηρίζεται από διαταραχή της βάδισης από την παιδική ηλικία, σπαστική τετραπληγία, βαριάς μορφής αταξία και

δυστονία. Ταυτόχρονα μπορεί να εμφανιστεί αποκλίνων στραβισμός και κρίσεις επικαλυπτόμενα με PLAN. Σε μαγνητική τομογραφία T2 απεικόνισης έχει παρατηρηθεί διμερής μείωση της ενίσχυσης στην ωχρά σφαίρα, συνέπεια της εναπόθεσης σιδήρου , επιφανής γεφυροπαραγκεφαλιδική ατροφία , ήπια ατροφία του φλοιού , αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και λέπτυνση του μεσολόβιου (Schneider et al, 2013).

Όπως συμβαίνει και με τα *PANK2* και *PLA2G6* έτσι και ο μεταβολισμός του *FA2H* περιλαμβάνει τον λιπιδιακό μεταβολισμό και τον μεταβολισμό του κεραμιδίου και έλλειψη του *FA2H* οδηγεί σε ανώμαλη μυελίνη (Bras et al., 2012). Παθολογοανατομικές μελέτες ανθρώπινων FAHN εγκεφάλων δεν υπάρχουν ακόμα. Προσφάτως ανεπτυγμένα μοντέλα ποντικών (Potter et al., 2011; Zoller et al., 2008) κατέδειξαν αξιοσημείωτη απομυελίνωση και βαθειά απώλεια νευραξόνων στο ΚΝΣ αλλά ταυτόχρονα διατηρημένη δομή και λειτουργία των περιφερικών νεύρων.

6. Νευροεκφυλιστική ασθένεια που συνδέεται με πρωτεΐνη μιτοχονδριακής μεμβράνης (Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration (MPAN))

Πρόσφατα η μετάλλαξη *C19orf12* (*Chromosome 19 open reading frame 12*) στο χρωμόσωμα 19q12 αναγνωρίστηκε ως μια νέα αιτία NBIA, κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο και εκπροσωπεί το 5-30% των περιπτώσεων NBIA (Hartig et al., 2011). Το *C19orf12* γονίδιο αποτελείται από τρία εξόνια και κωδικοποιεί δυο διαφορετικές ισομορφές mRNA. Έχουν αναγνωριστεί διαφορετικοί τύποι μεταλλαγών και ορισμένοι από αυτούς οδηγούν σε μη ενεργή μορφή πρωτεϊνών. Ανάμεσα στις παρανοηματικές μεταλλαγές, η c.32C>T είναι η πιο κοινή (Levi and Finazzi, 2014).

Η ηλικία αφετηρίας της μετάλλαξης είναι από 4 έως 30 χρόνια με μία μέση τιμή τα 11 χρόνια (Hogarth et al., 2012). Ο κλινικός φαινότυπος περιλαμβάνει σπαστικότητα, εξωπυραμιδικά χαρακτηριστικά (δυστονία και πάρκινσον), νευροπάθεια, οπτική ατροφία , δυσαρθρία , γνωστική εξασθένηση και ψυχιατρικά συμπτώματα (Hartig et al., 2011; Horvath et al., 2012; Goldman et al., 2013). Επίσης έχει αναφερθεί και ένας ήπιος φαινότυπος ο οποίος έχει

ομοιότητα με την ιδιοπαθή νόσο του Πάρκινσον. Η εναπόθεση σιδήρου ήταν εμφανής στην ωχρά σφαίρα και στην φαιά ουσία.

Διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν χαρακτηριστεί ως φαινόμενο του ιδρυτή σε μια πολωνική ομάδα.

Παθολογοανατομικές εξετάσεις του εγκεφάλου σε MPAN έδειξαν εναπόθεση σιδήρου στην ωχρά σφαίρα και την μέλανα ουσία, αξονικά σφαιροειδή, έγκλειστα σαν τα σωματίδια Lewy και έγκλειστα tau φωσφοπρωτεΐνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Hartig et al., 2011). Δεν είναι πολύ γνωστός ο τρόπος λειτουργίας αυτών των γονιδίων ή γιατί γίνεται η εναπόθεση σιδήρου.

7. Νευροεκφυλιστική ασθένεια που συνδέεται με τη β-έλικα (Beta-propeller associated neurodegeneration, BPAN syndrome)

Το σύνδρομο SENDA (Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood) είναι άλλος ένας υπότυπος νευροεκφυλιστικής ασθένειας με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (NBIA), που ανακαλύφθηκε πρόσφατα, και οφείλεται σε μεταλλαγές του γονιδίου *WDR45* (*WD repeat-containing protein 45, πρωτεΐνη 45 με WD επαναλήψεις*) (Haack, et al., 2013; Saitsu et al., 2013). Η BPAN οφείλεται σε “de novo” μεταλλαγές του *WDR45* γονιδίου και προκαλεί την απώλεια λειτουργίας της κωδικοποιούσας πρωτεΐνης. Αν και το γονίδιο είναι στο X χρωμόσωμα, οι άντρες και οι γυναίκες παρουσιάζουν τον ίδιο κλινικό φαινότυπο, πράγμα που φαίνεται να συμβαίνει εξαιτίας σωματικού μωσαϊκισμού ή αποφυγής της αδρανοποίησης του X χρωμοσώματος (Haack et al., 2012). Το γονίδιο *WDR45* κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη (WIP14) με επτά β-έλικες. Ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των WD40 πρωτεϊνών (Levi and Finazzi, 2014).

Το σύνδρομο SENDA ξεκινάει σε μικρή ηλικία με ψυχοκινητική καθυστέρηση η οποία παραμένει μέχρι την ενηλικίωση. Στη συνέχεια και ειδικότερα στην δεκαετία των 20 και των 30 οι ασθενείς εμφανίζουν μια προοδευτική δυστονία, πάρκινσον και άνοια. Επιπλέον χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν ανωμαλίες στην κινητικότητα των ματιών, διαταραχές του ύπνου και δυσαυτονομία. Μέσω της απεικόνισης φαίνεται μια υπερευαισθησία

σε T1-απεικόνιση προς την μέλανα ουσία , με ένα κεντρικό σήμα υποευαισθησίας και μια υποευαισθησία σε T2-απεικόνιση στην μέλανα ουσία και στην ωχρά σφαίρα , τα οποία συνιστούν την εναπόθεση σιδήρου. Το γονίδιο βρίσκεται στο X χρωμόσωμα και η ασθένεια εμφανίζεται σποραδικά. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι ημιζυγωτικές μεταλλαγές της βλαστικής σειράς στα αρσενικά μπορεί να είναι θανατηφόρες (Schneider et al., 2013).

Η λειτουργία του γονιδίου δεν έχει κατανοηθεί πλήρως αλλά παρόλα αυτά έχει προταθεί ένας ρόλος του γονιδίου στην αυτοφαγία. Θεραπευτικά υπάρχει μια αποδεδειγμένη απόκριση στην λεβοντόπα σε όσους έχει χορηγηθεί (Schneider et al, 2013).

8. Νόσος Kufor-Rakeb (PARK9)

Μεταλλάξεις στο *ATP13A2* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p προκαλούν την ασθένεια Kufor-Rakeb. Ο κλινικός φαινότυπος αποτελείται από παρκινσονισμό ευαίσθητο στην λεβοντόπα , σημάδια της πυραμιδικής οδού , κινητικές ανωμαλίες του ματιού, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος , ψυχιατρικά στοιχεία και άνοια. Η ηλικία έναρξης της ασθένειας είναι συνήθως κατά την εφηβεία (Di fonzo et al., 2007; Najim et al., 1994; Ramirez et al., 2006; Williams et al., 2005; Bhrens, 2010). Η απεικόνιση του εγκεφάλου είναι δυνατόν να δείξει διάχυτη μέτρια ατροφία του εγκεφάλου με εναπόθεση σιδήρου στα βασικά γάγγλια επηρεάζοντας το κέλυφος (Schneider et al., 2013).

Η ασθένεια Kufor-Rakeb οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *ATP13A2* (Ramirez et al, 2006) και υπάρχει μια υποθέτουν ότι παίζει ρόλο στις λυσοσωμικές οδούς (Paisan-Ruiz et al., 2010; Park et al., 2011). Η παθολογοανατομική εξέταση του εγκεφάλου ενός φορέα της μετάλλαξης *ATP13A2* έδειξε μια άφθονη νευρική και γλοιακή λιποφουσκίνωση στα βασικά γάγγλια , στην παρεγκεφαλίδα , στον φλοιό και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Τα έγκλειστα είχαν πολλές ομοιότητες με αυτά που παρατηρήθηκαν στην νευρική λιποφουσκίνωση (Bras et al., 2012).

Το γονίδιο κωδικοποιεί μια τύπου P ATPάση. Διαφορετικές έρευνες έχουν εξετάσει τη λειτουργία της πρωτεΐνης προτείνοντας τη συμμετοχή της στα λυσοσώματα και στα μιτοχόνδρια (Dehay et al., 2012). Αν και δεν υπάρχει

καμία ένδειξη για τη συμμετοχή της τύπου P ATPάσης στον χειρισμό του ενδοκυττάριου σιδήρου, τα λυσοσώματα και τα ενδοσώματα είναι θεμελιώδη για την ομοιοστάση του σιδήρου και η διατάραξη της λειτουργίας τους μπορεί να συνδέεται με την παρατηρούμενη συσσώρευση μετάλλου στον εγκέφαλο ορισμένων KRS ασθενών (Levi and Finazzi, 2014).

9. Ασερουλοπλάσμιναιμία

Η ασερουλοπλάσμιναιμία προκύπτει από μεταλλαγές του γονιδίου της σερουλοπλάσμινης στο χρωμόσωμα 3q. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η κλινική εικόνα της ασθένειας χαρακτηρίζεται από διαταραχές της κίνησης και άνοια με έναρξη των συμπτωμάτων στην ενήλικη ζωή (Schneider et al., 2011). Σε πρόσφατη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 51 έτη και μπορεί να φτάσει και τα 71 έτη. Από τις 28 ομόζυγες περιπτώσεις, το πιο κοινό χαρακτηριστικό ήταν η γνωσιακή δυσλειτουργία (42%), συνοδευόμενη από κρανιοπροσωπική δυσκινησία (28%), παρεγκεφαλιδική αταξία (46%) και εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς χιτώνα (75%) (McNeil et al., 2008).

Η κωδικοποιούσα πρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση του σιδήρου από τους ιστούς και μεταφέρει το 95% του χαλκού του πλάσματος. Η δυσλειτουργία της πρωτεΐνης οδηγεί σε μεγάλη συσσώρευση σιδήρου, όχι μόνο στον εγκέφαλο, αλλά και στο πάγκρεας και το συκώτι. Κατά τη διάγνωση, στους ομοζυγώτες, η σερουλοπλάσμιζι τυπικά δεν ανιχνεύεται στον ορό και τα επίπεδα χαλκού και σιδήρου είναι χαμηλά. Από την άλλη μεριά, η φερριτίνη αυξάνεται (McNeil et al., 2008).

10. Νευροφερριτινοπάθεια (Neuroferritinopathy)

Η νευροφερριτινοπάθεια είναι αποτέλεσμα μεταλλαγής του γονιδίου *FTL* (*Ferritin light chain, Ελαφριά αλυσίδα φερριτίνης*) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19q, και διαφέρει από τις άλλες διαταραχές που αναφέρθηκαν στο ότι κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Η μέση ηλικία έναρξης της ασθένειας είναι περίπου τα 40 έτη, με εξωπυραμιδικά χαρακτηριστικά όπως η χορεία και η δυστονία με φαινοτυπική ομοιότητα με την Νόσο του

Huntington's (Chinnery et al., 2007). Η πυραμιδική συμμετοχή και η αταξία συνήθως δεν εμφανίζονται (Chinnery, 1993-2005). Παρατηρείται το φαινόμενο του ιδρυτή σε περιοχή της Αγγλίας αλλά έχουν βρεθεί και άλλες περιπτώσεις σε διάφορες χώρες όπως Γαλλία, Ινδία και Ιαπωνία (Chinnery et al., 2003; Kubota et al., 2009)

Σε αντίθεση με την ασερουλοπλασμιναιμία, η φερριτίνη του ορού μπορεί να είναι χαμηλή. Η απεικόνιση MRI μπορεί να αποκαλύψει κυστικές αλλαγές στα βασικά γάγγλια και διμερή ωχρά νέκρωση, επιπρόσθετα της συσσώρευσης σιδήρου στον κερκοφόρο, στην ωχρά σφαίρα, στη μέλανα ουσία, στον κόκκινο πυρήνα και στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα (McNeill et al, 2008). Η παθολογία έχει δείξει ότι σφαιρικά έγκλειστα θετικά στη φερριτίνη σε περιοχές πλούσιες σε σίδηρο, συχνά συνεντοπίζονται με μικρογλοία, ολιγοδενδροκύτταρα και νευρώνες (Hautot et al., 2007). Επίσης έχουν παρατηρηθεί νευροαξονικά σφαιροειδή να λειτουργούν σαν ανοσοαντιδραστικά στην ουβικουιτίνη και την tau πρωτεΐνη. Τα κυριότερα σημεία που συμμετέχουν είναι το πρόσθιο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και η παρεγκεφαλίδα (Mancuso et al., 2005).

11. Θεραπεία της NBIA και των συναφών ασθενειών

Για την ανάπτυξη μηχανιστικών θεραπειών είναι απαραίτητη η κατανόηση της παθογένεση της NBIA και των συναφών ασθενειών. Μέχρι σήμερα οι θεραπευτικές επιλογές για της NBIA διαταραχές παραμένουν σε μεγάλο βαθμό συμπτωματικές. Η θεραπεία με φάρμακα, όπως ντοπαμινεργικά φάρμακα, αντιχολινεργικά, τετραβεναζίνη, βακλοφένη και άλλα μπορούν να προσφέρουν ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά σπάνια είναι ικανοποιητικά και δεν έχουν κανένα αντίκτυπο σε μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα (Schneider et al., 2013). Στερεοτακτικές διαδικασίες, για παράδειγμα μόνιμες αλλοιώσεις όπως θαλαμοτομία (Tsukamoto et al., 1992), εκτομή ωχράς σφαίρας (Balas, et al., 2006; Kyriagis et al., 2004; Justesen et al., 1999) ή εν τω βάθη εγκεφαλική διέγερση (Castelnau et al., 2005; Mikati et al., 2009; Krause et al., 2006; Szumowski et al., 2010) μπορούν να προσδώσουν ένα πλεονέκτημα αλλά επίσης δεν μπορούν να σταματήσουν τον νευροεκφυλισμό. Ο πιο αποτελεσματικός στόχος φαίνεται να είναι η εν τω

βάθη εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation, DBS). Η μεγαλύτερη έρευνα μέχρι σήμερα, αναφέρει 23 ασθενείς με PKAN οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με DBS και έχει βρεθεί βελτίωση στη δυστονία αλλά και στην ποιότητα ζωής μέχρι και 15 μήνες μετά την DBS (Timmermann et al., 2010). Αν και η έκταση του αποθέματος του σιδήρου και η καταστροφή της ωχράς σφαίρας δεν φαίνεται να επηρεάζουν το άμεσο αποτέλεσμα της DBS, το πλεονέκτημα σταδιακά εξαφανίζεται με το χρόνο εξαιτίας της φυσικής προόδου της ασθένειας. Ορισμένοι συστήνουν να γίνει η επέμβαση τους ασθενείς σε πρώιμο στάδιο της ασθένειας έτσι ώστε να εμποδιστούν οι καθορισμένες σκελετικές παραμορφώσεις για να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής (Timmermann et al., 2011). Άλλοι προτείνουν ότι μπορεί να υπάρξει ευεργετική επίδραση περισσότερο σε ασθενείς με κινητική και αξονική δυστροφία, παρά σε ασθενείς με σταθερή και στοματογοναθική δυστονία (Adamovicova et al., 2011).

Με την υπόθεση ότι ο σίδηρος έχει αιτιολογικό ρόλο, διερευνούνται χημικοί παράγοντες οι οποίοι μειώνουν την ποσότητα του ελεύθερου σιδήρου (Li and Jankovic, 2011; Zhu et al., 2010), ωστόσο με ανάμεικτα αποτελέσματα μέχρι τώρα (Πίνακας 2). Οι χρησιμοποιούμενες δόσεις ντεφιπρόνης ήταν ανάμεσα σε 25-30mg/kg την ημέρα. Ωστόσο, δεν έχει προταθεί καμία επίσημη σύσταση ή οδηγία για τη θεραπεία με χημικούς παράγοντες. Εκτός από τις πολυάριθμες αναφορές περιπτώσεων ασθενών, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα από τη φάση II κλινικών δοκιμών για την PKAN, αξιολογώντας τα κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα. (Zorzi et al., 2010; Abbruzzese et al., 2011). Εννέα ασθενείς ολοκλήρωσαν την εξάμηνη μελέτη και τέσσερις την δωδεκάμηνη. Παρατηρήθηκε μια σημαντική μέση μείωση του σιδήρου στην ωχρά σφαίρα (Zorzi et al., 2010). Εν τούτοις, δεν υπήρξε κλινικό πλεονέκτημα, όπως αυτό βαθμολογήθηκε από την κλίμακα Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) πράγμα που μπορεί να οφείλεται στη σχετικά μικρή διάρκεια της θεραπείας είτε η προϋπάρχουσα από καιρό ασθένεια είχε καταστρέψει σε μεγάλο βαθμό τους νευρώνες για να επιτρέψει στη θεραπεία να λειτουργήσει.

Πίνακας 2 Κύρια χαρακτηριστικά του χηλικού παράγοντα ντεφιπρόνη, για τον οποίο έχουν δημοσιευθεί έρευνες πάνω στην παιδική NBIA (Schneider et al., 2013)

	Deferiprone	
Route of administration	Oral	
Plasma half-life	Moderate (<2 hours). Requires at least 3-times per-day dosing	
Important side effects	Rare but severe agranulocytosis; mild neutropenia; common abdominal discomfort; erosive arthritis	
Ability to chelate intracellular cardiac and other tissue iron in humans	High in clinical and in in-vitro studies	
Reported use in patients NBIA disorders and dose used	Zorzi et al. (2011), PKAN, n=9, median 30 % T2* increase in GP, no clinical improvement	25 mg/kg/day orally in a liquid formulation in 2 divided doses for 6 months
	Abbruzzese et al. (2011), PKAN (n=4) and idiopathic NBIA (n=2), 20-30 % T2* increase in GP in 3 pts, Mild-moderate clinical improvement in 2 pts. Moderate clinical improvement in 1 pt	30 mg/kg/day in 2 divided doses for 12 months
	Kwiatkowski et al. (2012), late-onset autosomal dominant NBIA, n=1, T2* increase in SN/dentate nuclei, Moderate clinical improvement	30 mg/kg/day in 2 divided doses for 32 months
	Fomi et al. (2008), late-onset idiopathic NBIA, n=1, Reduced T2 hypointensities in BG, Moderate clinical improvement	15 mg/kg/day twice a day for 8 months

12. Συμπεράσματα

Η ομοίωση του σιδήρου αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εύρυθμη λειτουργία του σώματος και του εγκεφάλου. Η αυξημένη συσσώρευση του στον εγκέφαλο προκαλεί νευροεκφυλισμό με δυσμενής συνέπειες για τον ασθενή.

Τόσο το PKAN όσο και το PLAN είναι βασικοί υπότυποι NBIA. Και στις δυο διαταραχές αναφέρονται η νευρολογική παλινδρόμηση σε συνδυασμό με γνωστική εξασθένηση, προοδευτική μηχανική δυσλειτουργία (με πυραμιδικά και εξωπυραμιδικά χαρακτηριστικά) καθώς και νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά. Και οι δύο διαταραχές συνδέονται με έναν αριθμό χαρακτηριστικών αλλά επικαλυπτόμενων φαινοτύπων.

Η διάγνωση των NBIA πραγματοποιείται με απεικονιστικές μεθόδους (MRI), ενδεδειγμένο κλινικό έλεγχο των συμπτωμάτων και μοριακές διαγνωστικές εξετάσεις για τον εντοπισμό των μεταλλαγών.

Οι περισσότερες νευροεκφυλιστικές ασθένειες που σχετίζονται με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο οφείλονται σε μεταλλαγές γονιδίων που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Για τον σκοπό της γενετικής συμβουλευτικής κάθε παιδί που γεννιέται από έναν ασθενή με PKAN έχει 1 στις 4 πιθανότητες να πάσχει από PKAN, 1 στις 2 να είναι ασυμπτωματικός φορέας και 1 στις 4 να μην έχει κανένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Πρακτικά θα πρέπει να γίνεται έλεγχος στους συγγενείς των πασχόντων για την ανίχνευση φορέων. Επίσης θα πρέπει να γίνεται προγεννητικός έλεγχος για μελλοντικές εγκυμοσύνες και τέλος προεμφυτευτική γενετική διάγνωση συστήνεται σε περιπτώσεις που ένας συγγενής πάσχει από την ασθένεια ενώ συγχρόνως έχουν αναγνωριστεί και οι μεταλλάξεις αυτής (Kurian and Hayflick, 2013).

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση των κλινικών, των μοριακών και των παθολογικών χαρακτηριστικών των PKAN και PLAN η θεραπεία παραμένει παρηγορητική με θεραπείες που ελάχιστα επηρεάζουν τις συγκεκριμένες ασθένειες. Η θεραπεία είναι απλά υποστηρικτική και βοηθά στην καταπολέμηση των συμπτωμάτων όπως η δυστονία.

Η πρόοδος στις γενετικές μοριακές τεχνικές αλλά και η διαθεσιμότητα γενετικών δοκιμών θα οδηγήσει σε έναν πιο λεπτομερειακό χαρακτηρισμό των υπότυπων και του κλινικού φάσματος των PLAN και PKAN και των άλλων NBIA. Οι μελλοντικές έρευνες θα ρίξουν άπλετο φως στον επιγενετικό μηχανισμό και θα καθορίσουν συγκεκριμένο φαινότυπο για το PLAN και το PKAN.

Παρά τις δυσκολίες στην κατανόηση της παθογένειας των NBIA γίνονται προσπάθειες για την εύρεση θεραπείας. Σε ασθενείς PKAN που έχουν μειωμένη ενεργότητα PKAN2 έχει μελετηθεί η πιθανότητα να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά υψηλή δόση παντοθενικού. Το παντοθενικό το δέχεται καλά ο οργανισμός του ασθενή και δεν έχει παρατηρηθεί τοξικότητα. Το αποτέλεσμα της χρήσης του παντοθενικού σε PKAN ασθενείς είναι προς το παρόν άγνωστο αν και ασθενείς με άτυπη PKAN παρουσίασαν βελτίωση στα κινητικά συμπτώματα, στο λόγο, στις γνωσιακές δυσλειτουργίες και

γενικότερα παρουσίασαν ευεξία κατά την διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να αναφερθεί βέβαια ότι καμία από τις παραπάνω έρευνες και παρατηρήσεις δεν έχει εκδοθεί. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ο χηλικός παράγοντας του σιδήρου ντεφιπρόνη ερευνάται ως προς την θεραπευτική του αξία στην ΡΚΑΝ. Αν τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά θα δοκιμασθεί μελλοντικά και στην PLAN. Μέχρι σήμερα πάντως αναφέρονται τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα (Kurian and Hayflick, 2013).

Θα πρέπει οι έρευνες στο μέλλον να δώσουν προτεραιότητα στην εύρεση μιας αποτελεσματικής θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι ασθένειες αυτές μειώνουν το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, Marchese R, Murgia D, Melis M, et al. A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Haematologica*. 96:1708–11, 2011.

Adamovicova M, Jech R, Urgosik D, Spackova N, Krepelova A. Pallidal stimulation in siblings with pantothenate kinase-associated neurodegeneration: four-year follow-up. *Mov Disord*. 26:184–7, 2011.

Alfonso-Pecchio A., Garcia M., Leonardi R., Jackowski S. Compartmentalization of mammalian pantothenate kinases. *PLoS One* 7(11): e49509, 2012

Balas I, Kovacs N, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallido thalamotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. *Mov Disord*. 21:82–5, 2006

Baumeister, F. A., Auer, D. P., Hortnagel, K., Freisinger, P., & Meitinger, T. The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348, 33–40, 2005

Bagnato F, Hametner S, Yao B, Van GP, Merkle H, Cantor FK, Lassmann H, Duyn JH. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain* 134: 3602–15, 2011

Behrens MI, Bruggemann N, Chana P, Venegas P, Kagi M, Parrao T, et al. Clinical spectrum of Kufor-Rakeb syndrome in the Chilean kindred with ATP13A2 mutations. *Mov Disord*. 25: 1929–37, 2010

Benke, T., & Butterworth, B. Palilalia and repetitive speech: Two case studies. *Brain and Language*, 78: 62–81, 2001

Benke T., Hohenstein C., Poewe W., & Butterworth, B. Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69: 319–324, 2000

Berlet HH, Volk B. Studies of human myelin proteins during old age. *Mech. Ageing Dev*. 14: 222, 1980

Bower MA., Bushara K., Dempsey MA., Das S., & Tuite PJ. Novel mutations in siblings with later-onset PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN). *Movement Disorders*, 26: 1768–1769, 2011

Brunetti D., Dusi S., Morbin M., Uggetti A., Moda F., D'Amato I., et al. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Altered mitochondria membrane potential and defective respiration in Pank2 knock-out mouse model. *Human Molecular Genetics*, 21: 5294–5305, 2012

Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro R. Mutation of the Parkinsonism Gene ATP13A2 Causes Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.*21:2646–50. 2012

Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol.* 57: 738–41, 2005

Campanella A., Privitera D., Guaraldo M., Rovelli E., Barzaghi C., Garavaglia B. et al. Skin fibroblasts from pantothenate kinase-associated neurodegeneration patients show altered cellular oxidative status and have defective iron-handling properties. *Hum.Mol.Genet.* 2: 4049–4059, 2012

Chiapparini L., Savoirdo M., D'Arrigo S., Reale C., Zorzi G., Zibordi F., et al. The “eye-of-the-tiger” sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Neuropediatrics*, 42: 159–162, 2011

Chih-Hong Lee, Chin-Song Lu, Wen-Li Chuang, Tu-Hsueh Yeh, Shih-Ming Jung, Chia-Ling Huang and Szu-Chia Lai. Phenotypes and Genotypes of Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Asian and Caucasian Populations: 2 Cases and Literature Review. *The Science World Journal.* 2013: 7pages, 2013

Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 130:110–119, 2007

Chinnery PF. Neuroferritinopathy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2005.

Chinnery PF, Curtis AR, Fey C, et al. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet* 40: e69, 2003

Ching, K. H., Westaway, S. K., Gitschier, J., Higgins, J. J., & Hayflick, S. J. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology*, 58: 1673–1674, 2002

Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J. Neurosci. Res.* 27: 595–611, 1990.

Connor JR, Menzies SL. Altered cellular distribution of iron in the central nervous system of myelin deficient rats. *Neuroscience.* 34: 265–71, 1990.

Cowen D, Olmstead EV. Infantile neuroaxonal dystrophy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 22: 175–236, 1963

Crompton D, Rehal PK., MacPherson L, Foster K, Lunt P, Hughes I, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis is an effective tool for the detection of novel intragenic PLA2G6 mutations: Implications for molecular diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism* 100: 207–212, 2010

del Valle-Lopez P, Perez-García R, Sanguino-Andres R, & Gonzalez-Pablos E. Adult onset Hallervorden–Spatz disease with psychotic symptoms. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 39: 260–262, 2011

Dehay B, Ramirez A, Martinez-Vicente M, Perier C, Cannon MH, Doudnikoff E, et al. Loss of P-type ATPase ATP13A2/PARK9 function induces general lysosomal deficiency and leads to Parkinson disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 9611–9616, 2012

Delgado RF, Sanchez PR, Speckter H, Then EP, Jimenez R, Oviedo J, et al. Missense PANK2 mutation without “eye of the tiger” sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35: 788–794, 2012

Deng X, Vidal R, Englander EW. Accumulation of oxidative DNA damage in brain mitochondria in mouse model of hereditary ferritinopathy. *Neurosci Lett* 479: 44–48, 2010

Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, Giraudo S, Tassorelli C, Iliceto G, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 68: 1557–62, 2007

Dick KJ, Eckhardt M, Paisan-Ruiz C, Alshehhi AA, Proukakis C, Sibbain NA, et al. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat.* 31: 1251–60, 2012

Dooling EC, Schoene WC, Richardson EP. Hallervorden–Spatz syndrome. *Archives of Neurology* 30: 70–83, 1974

Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson G A. MRI of brain iron. *Am. J. Roentgenol.* 147: 103-10, 1986

Dusek P, Jankovic J, Weidong L. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 46: 1–18, 2012

Dusi S, Valletta L, Haack TB, Tsuchiya Y, Venco P, Pasqualato S, et al. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am.J.Hum.Genet.* 94: 11–22, 2014

Dwork AJ, Lawler G, Zybert PA, Durkin M, Osman M, Willson N, Barkai AI. An autoradiographic study of the uptake and distribution of iron by the brain of the young rat. *Brain Res.* 518: 31–9, 1990

Edvardson S, Hama H, Shaag A, Gomori JM, Berger I, Soffer D, et al. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am J Hum Genet.* 83:643–8, 2008

Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, Gregory A, Coryell J, Westaway SK., et al. Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden–Spatz syndrome). *American Journal of Ophthalmology*, 140: 267–274, 2005

Engel LA, Jing Z, O'Brien DE, Sun M, & Kotzbauer PT. Catalytic function of PLA2G6 is impaired by mutations associated with infantile neuroaxonal dystrophy but not dystonia-parkinsonism. *PLoS One*, 5: e12897, 2010

Farina L, Nardocci N, Bruzzone MG, D'Incerti L, Zorzi G, Verga L, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: Neuroradiological studies in 11 patients. *Neuroradiology*, 41: 376–380, 1999

Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood–brain barrier: ageing and microvascular disease —systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Aging* 30: 337–52, 2009

Faucheux BA, Bonnet AM, Agid Y, Hirsch EC. Blood vessels change in the mesencephalon of patients with Parkinson's disease. *Lancet* 353: 981–2, 1999

Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *New England Journal of Medicine* 366: 348–359, 2012

Forni GL, Balocco M, Cremonesi L, Abbruzzese G, Parodi RC, and Marchese R. Regression of symptoms after selective iron chelation therapy in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 23, 904–907, 2008

Freeman K, Gregory A, Turner A, Blasco P, Hogarth P, and Hayflick S. Intellectual and adaptive behavior functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Journal of Intellectual Disability Research* 51: 417–426, 2007

Garcia M, Leonardi R, Zhang YM, Rehg JE, and Jackowski S. Germline deletion of pantothenate kinases 1 and 2 reveals the key roles for CoA in post natal metabolism. *PLoS ONE* 7:e4087, 2012

Garone C, Pippucci T, Cordelli DM, Zuntini R, Castegnaro G, Marconi C, et al. FA2H-related disorders: a novel c.270+3A9T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev Med Child Neurol.* 53(10): 958–61, 2011

Goldman JG, Eichenseer SR, Berry-Kravis E, Zimnowodzki S, Gregory A, Hogarth P et al. Clinical features of neurodegeneration with brain iron

accumulation due to a C19orf12 gene mutation. *Mov Disord.* 28(10):1462-3, 2013

Gregory A and Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation disorders overview. In R. A. Pagon, M. P. Adam, T. D. Bird, C. R. Dolan, C. T. Fong, and K. Stephens (Eds.), *GeneReviews™* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 2013

Gregory A, Polster BJ Hayflick S. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 46(2): 73–80, 2009

Gregory A., Westaway SK., Holm IE., Kotzbauer PT., Hogarth P., Sonek S. et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2. *Neurology* 71: 1402–1409, 2008

Guimaraes, J., & Santos, J. V. Generalized freezing in Hallervorden–Spatz syndrome: Case report. *European Journal of Neurology*, 6: 509–513, 1999

Gutsaeva DR, Carraway MS, Suliman HB, Demchenko IT, Shitara H, Yonekawa H, Piantadosi C A. Transient hypoxia stimulates mitochondrial biogenesis in brain subcortex by a neuronal nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J. Neurosci.* 28: 2015–24, 2008

Guyton AC, Hall JE. *Ιατρική Φυσιολογία*. Αθήνα: Παρισσιανού Α.Ε., 2008

Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, Gregory A, Wieland T, Schwarzmayr T, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am.J.Hum.Genet.* 91: 1144–1149, 2012

Hallervorden J. Uber eine familiare Erkrankung im extrapyramidalen System. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 81: 204–210, 1924

Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the 1461 human brain. *J. Neurochem.* 3: 41–51, 1958

Hartig MB, Hortnagel K, Garavaglia B, Zorzi G, Kmiec T, Klopstock T, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Annals of Neurology*, 59: 248–256, 2006

Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet.* 89: 543–50, 2011

Hautot D, Pankhurst QA, Morris CM, et al. Preliminary observation of elevated levels of nanocrystalline iron oxide in the basal ganglia of neuroferritinopathy patients. *Biochim Biophys Acta* 1772: 21–25, 2007

Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation: from genes to pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol.* 13: 182–185, 2006

Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 136(6): 1708–17, 2013

Hayflick SJ, Penzien JM, Michl W, Sharif UM, Rosman NP and Wheeler PG. Cranial MRI changes may precede symptoms in Hallervorden–Spatz syndrome. *Pediatric Neurology*, 25: 166–169, 2001

Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med.* 348: 33–40, 2003

Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New form of neurodegeneration with brain iron accumulation: Features associated with MPAN. *Neurology*, 80: 268–275, 2013

Hörtnagel K, Prokisch H, and Meitinger T. An isoform of hPANK2, deficient in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, localizes to mitochondria. *Hum. Mol. Genet.* 12: 321–327, 2003

Horvath R, Holinski-Feder E, Neeve V, Neeve V, Pyle A, Griffin H, et al. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy and peripheral neuropathy. *Mov Disord.* 27:789–93, 2012

Justesen CR, Penn RD, Kroin JS, Egel RT. Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report *J Neurosurg.* 90:551–4, 1999

Johnson MA, Kuo YM, Westaway SK, Parker SM, Ching KH, Gitschier J, et al. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1012: 282–298, 2004

Koeppen AH and Dickson AC. Iron in the Hallervorden–Spatz syndrome. *Pediatric Neurology*, 25, 148–155, 2001

Kruer MC, Hiken M, Gregory A, Malandrini A, Clark D, Hogarth P, et al. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Brain* 134: 947–958, 2011

Kruer MC, Paisan-Ruiz C, Boddaert N, Yoon BS, Hama H, Gregory A, et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol.* 68: 611–8, 2010

Kotzbauer PT, Truax AC, Trojanowski JQ, and Lee VM. Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. *J. Neurosci.* 25, 689–698, 2005

Krause M, Fogel W, Tronnier V, Pohle S, Hortnagel K, Thyen U, et al. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord*. 21: 2255–7, 2006

Kubota A, Hida A, Ichikawa Y, et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy: description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlations. *Mov Disord* 24: 441–445, 2009

Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN): Review of Two Major Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) Phenotypes. *International Review of Neurobiology* 110: 49-71, 2013

Kurian, M. A., Morgan, N. V., MacPherson, L., Foster, K., Peake, D., Gupta, R., et al. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 70: 1623–1629, 2008

Kwiatkowski A, Ryckewaert G, JissendiTchofo P, Moreau C, Vuillaume I, Chinnery PF, et al. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat. Disord*. 18: 110–112, 2012

Kyriagis M, Grattan-Smith P, Scheinberg A, Teo C, Nakaji N, Waugh M. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health*. 40:322–5, 2004

Lee CH, Lu CS, Chuang WL, Yeh TH, Jung SM, Huang CL, Lai SC. Phenotypes and genotypes of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration in Asian and Caucasian populations: 2 cases and literature review. *Scientific World Journal* 860539, 2013

Lee DW, Andersen JK. Role of HIF-1 in iron regulation: potential therapeutic strategy for neurodegenerative disorders. *Curr. Mol. Med*. 6 :883–93, 2006

Leonardi R, Zhang YM, Rock CO and Jackowski S. Coenzyme A: back in action. *Prog. Lipid Res*. 44: 125–153, 2005

Levi S, Finazzi D. Neurodegeneration with brain iron accumulation: update on pathogenic mechanisms. *Front. Pharmacol* 5: 99, 2014

Li X, Jankovic J. Iron chelation and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm*. 118: 473–7, 2011

Malandrini A, Cavallaro T, Fabrizi GM, Berti G, Salvestroni R and Salvadori C. Ultrastructure and immunoreactivity of dystrophic axons indicate a different pathogenesis of Hallervorden–Spatz disease and infantile neuroaxonal dystrophy. *Virchows Archiv*, 427: 415–421, 1995

Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM, et al. Hereditary ferritinopathy: a novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *J Neuropathol Exp Neurol.* 64: 280–294, 2005

Matsunaga T, Kotamraju S, Kalivendi SV, Dhanasekaran A, Joseph J, Kalyanaraman B. Ceramide-induced intracellular oxidant formation, iron signaling, and apoptosis in endothelial cells: protective role of endogenous nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 279: 28614–24, 2004

McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 70: 1614–1619, 2008

McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, et al. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol* 60: 200–205, 2008

Mikati MA, Yehya A, Darwish H, Karam P, Comair Y. Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Eur J Paediatr Neurol.* 13:61–4, 2009

Molinuevo JL, Marti MJ, Blesa R and Tolosa E. Pure akinesia: An unusual phenotype of Hallervorden–Spatz syndrome. *Movement Disorders* 18: 1351–1353, 2003

Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nature Genetics* 38: 752–754, 2006

Morris CM, Candy JM, Oakley AE, Bloxham CA, Edwardson JA. Histochemical distribution of non-haem iron in the human brain. *Acta Anat (Basel)* 144: 235–57, 1992

Mubaidin A, Roberts E, Hampshire D, Dehyyat M, Shurbaji A, Mubaidien M. et al. Karak syndrome: A novel degenerative disorder of the basal ganglia and cerebellum. *Journal of Medical Genetics* 40: 543–546, 2003

Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, HiariM. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand.* 89: 347–52, 1994

Nardocci N, Zorzi G, Farina L, Binelli S, Scaioli W, Ciano C, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: Clinical spectrum and diagnostic criteria. *Neurology* 52: 1472–1478., 1999

Paisán-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Annals of Neurology* 65: 19–23, 2009

Paisan-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, Sina F, Elahi E, et al. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord.* 25:1791–800, 2010

Paisán-Ruiz C, Li A, Schneider SA, Holton JL, Johnson R, Kidd D, et al. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiology of Aging* 33: 814–823, 2012

Park JS, Mehta P, Cooper AA, Veivers D, Heimbach A, Stiller B, et al. Pathogenic effects of novel mutations in the P-type ATPase ATP13A2 (PARK9) causing Kufor-Rakeb syndrome, a form of early-onset Parkinsonism. *Hum Mutat.* 32(8):956–64, 2011

Pellecchia MT, Valente EM, Cif L, Salvi S, Albanese A, Scarano V, et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 64: 1810–1812, 2005

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Rohlfing T, Sullivan E V. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging: comparison of field-dependent (FDRI) and phase (SWI) methods. *Neuroimage.* 47 :493–500, 2009

Perry TL, Norman MG, Yong VW, Whiting S, Crichton JU, Hansen S, et al. Hallervorden–Spatz disease :cysteine accumulation and cysteine dioxygenase deficiency in the globus pallidus. *Ann. Neurol.* 18: 482–489, 1985

Pierson TM, Simeonov DR, Sincan M, Adams DA, Markello T, Golas G, et al. Exome sequencing and SNP analysis detect novel compound heterozygosity in fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration. *Eur J Hum Genet.* 20:476–9, 2012

Poli M, Derosas M, Luscieti S, Cavadini P, Campanella A, Verardi R, et al. Pantothenate kinase-2 (Pank2) silencing causes cell growth reduction, cell-specific ferroportin upregulation and iron deregulation. *Neurobiol. Dis.* 39: 204–210, 2010

Polster BJ, Yoon MY and Hayflick SJ. Characterization of the human PANK2 promoter. *Gene* 465: 53–60, 2010

Potter KA, Kern MJ, Fullbright G, Bielawski J, Scherer SS, Yum SW, et al. Central nervous system dysfunction in a mouse model of FA2H deficiency. *Glia* 59: 1009–1021, 2011

Qi Y, Jamindar TM, Dawson G. Hypoxia alters iron homeostasis and induces ferritin synthesis in oligodendrocytes. *J. Neurochem.* 64: 2458–64, 1995

Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 38:1184–91, 2006

Rana A, Seinen E, Siudeja K, Muntendam R, Srinivasan B, van der Want JJ, et al. Pantethine rescues a Drosophila model for pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 6988–6993, 2010

Rump P, Lemmink HH, Verschuuren-Bemelmans CC, Grootscholten PM, Fock JM, Hayflick SJ, et al. A novel 3-bp deletion in the PANK2 gene of Dutch patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Evidence for a founder effect. *Neurogenetics* 6: 201–207, 2005

Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet.* 45: 445–9, 2013

Sastry S, Arendash G W. Time-dependent changes in iron levels and associated neuronal loss within the substantia nigra following lesions within the neostriatum/globus pallidus complex. *Neuroscience* 67: 649–66, 1995

Scarano V, Pellecchia MT, Filla A and Barone P. Hallervorden–Spatz syndrome resembling a typical Tourette syndrome. *Movement Disorders* 17: 618–620, 2002

Schenck JF, Zimmerman EA. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed.* 17:433–45, 2004

Schneider SA., & Bhatia KP. Rare causes of dystonia parkinsonism. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 10: 431–439, 2010

Schneider SA. & Bhatia KP. Excess iron harms the brain: the syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Journal of Neural Transmission* 120(4): 695-703, 2013

Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 27: 42–53, 2012

Schneider SA, Dusek P, Hardy J, Westenberger A, Jankovic J, Bhatia KP. Genetics and Pathophysiology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Curr Neuropharmacol.* 11(1): 59–79, 2013

Schneider SA, Zorzi G, Nardocci N. Pathophysiology and treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation in the pediatric population. *Curr Treat Options Neurol.* 15(5): 652-67, 2013

Seitelberger, F. Eine unbekannte Form von infantiler lipoid-Speicher Krankheit des Gehirns. In: *First international congress of neuropathology, Rome, Italy, 1952*

- Swaiman KF. Hallervorden–Spatz syndrome. *Pediatric Neurology* 25: 102–108, 2001
- Szumowski J, Bas E, Gaarder K, Schwarz E, Erdogmus D, Hayflick S. Measurement of brain iron distribution in Hallevorden-Spatz syndrome. *J Magn Reson Imaging*. 31: 482–9, 2010
- Tahiliani AG and Neely JR. Mitochondrial synthesis of coenzyme A is on the external surface. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 19, 1161–1167, 1987
- Tanteles GA, Spanou-Aristiou E, Antoniou C, Christophidou-Anastasiadou V, Kleopa KA. *Journal of the Neurological Sciences* 340: 233-236, 2014
- Taylor EM, Morgan EH. Developmental changes in transferrin and iron uptake by the brain in the rat. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 55: 35–42, 1990
- Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 133:701–12, 2010
- Todorich B, Pasquini J M, Garcia C I, Paez P M, Connor J R. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia*. 57: 467–7, 2009
- Tsukamoto H, Inui K, Taniike M, Nishimoto J, Midorikawa M, Yoshimine T, et al. A case of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy. *Brain Dev.* 14: 269–72, 1992
- Wada H, Kojo S and Seino KI. Mouse models of human INAD by Pla2g6 deficiency. *Histology and Histopathology* 28: 965–969, 2013
- Wei Zheng, Andrew D. Monnot. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: Implication in neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 133(2): 177-188, 2012
- Williams R, Buchheit CL, Berman NE, LeVine SM. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 120: 7–25, 2012
- Williams DR, Hadeed A. al Din, A. S.; Wreikat, A. L.; Lees, A. J. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord.* 20: 1264–71, 2005
- Wu Y, Jiang Y, Gao Z, Wang J, Yuan Y, Xiong H, et al. Clinical study and PLA2G6 mutation screening analysis in Chinese patients with infantile neuroaxonal dystrophy. *European Journal of Neurology* 16: 240–245, 2009
- Yang EY, Campbell A and Bondy SC. Configuration of thiols dictates their ability to promote iron-induced reactive oxygen species generation. *Redox Report* 5: 371–375., 2000

Yamashita S, Maeda Y, Ohmori H, Uchida Y, Hirano T, Yonemura K, et al. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration initially presenting as postural tremor alone in a Japanese family with homozygous N245S substitutions in the pantothenate kinase gene. *Journal of Neurological Sciences* 225: 129–133, 2004

Yao B, Li TQ, Gelderen P, Shmueli K, de Zwart JA, Duyn JH. Susceptibility contrast in high field MRI of human brain as a function of tissue iron content. *Neuroimage*. 44: 1259–66, 2009

Yoon SJ, Koh YH, Floyd RA and Park JW. Copper, zinc superoxide dismutase enhances DNA damage and mutagenicity induced by cysteine/iron. *Mutation Research*, 448, 97–104, 2000

Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology* 75: 1356–1361, 2010

Zecca L, Gallorini M, Schunemann V, Trautwein A X, Gerlach M, Riederer P, Vezzoni P, Tampellini D. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J. Neurochem*. 76: 1766–73, 2001

Zhang YM, Rock CO and Jackowski S. Biochemical properties of human pantothenate kinase 2 isoforms and mutations linked to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry* 281: 107–114, 2006

Zheng W, Monnot AD. Regulation of Brain Iron and Copper Homeostasis By Brain Barrier Systems: Implication in Neurodegenerative Diseases. *Pharmacol Ther*. 133(2): 177-188, 2012

Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J and Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden–Spatz syndrome. *Nature Genetics* 28: 345–349, 2001

Zhu W, Li X, Luo F, Kaur D, Andersen JK, Jankovic J, et al. Genetic iron chelation protects against proteasome inhibition-induced dopamine neuron degeneration. *Neurobiol Dis*. 37: 307–13, 2010

Zhyvoloup A, Nemazanyy I, Babich A, Panasyuk G, Pobigailo N, Vudmaska M, et al. Molecular cloning of CoA synthase. The missing link in CoA biosynthesis. *J. Biol. Chem*. 277: 22107–22110, 2002

Zöller I, Meixner M, Hartmann D, Büsow H, Meyer R, Gieselmann V, et al. Absence of 2-hydroxylated sphingolipids is compatible with normal neural development but causes late-onset axon and myelin sheath degeneration. *J. Neurosci*. 28: 9741–9754, 2008

Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, Bertini E, Russo L, Piga A, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: Results of a phase II pilot trial. *Mov Disord.* 26: 1756–9, 2011