



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΥΛΙΚΩΝ

**Βιοπληροφορική ανάλυση του νευρικού συστήματος**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Βασιλική Τσιμέκη**

**Επιβλέπων:** Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης

Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2015





**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΥΛΙΚΩΝ

**Βιοπληροφορική ανάλυση του νευρικού συστήματος**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Βασιλική Τσιμέκη**

**Επιβλέπων:** Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης

Καθηγητής ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

.....  
Κουτσούρης Δημήτριος  
Καθηγητής ΕΜΠ

.....  
Ματσόπουλος Γιώργος  
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....  
Πρέντζα Ανδριάννα  
Καθηγήτρια  
Πανεπιστημίου Πειραιά

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2015

.....

Βασιλική Τσιμέκη

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π

Copyright c Βασιλική Τσιμέκη, Σεπτέμβριος 2015

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τη συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τη συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

## Περίληψη

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος ελέγχει τη σκέψη, τα συναισθήματα και τις κινήσεις μας. Αποτελεί τον πιο περίπλοκο ιστό του σώματος, με αποτέλεσμα πολλές από τις λειτουργίες του να κατανοούνται ελάχιστα και άλλες να παραμένουν σχεδόν ακατανόητες. Οι περισσότερες νευρολογικές διαταραχές δεν είναι απόλυτα θεραπεύσιμες και τα αίτια που τις προκαλούν δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Ο τομέας της Βιοπληροφορικής καθώς και η ολοκλήρωση του Προγράμματος Ανθρώπινου Γονιδιώματος ( Human Genome Project ) , συμβάλλουν στον εντοπισμό των γονιδίων που ελέγχουν τις ασθένειες αυτές. Οι νέες τεχνολογίες επιτρέπουν στους ερευνητές να εντοπίσουν και να αναλύσουν τα γονίδια και τις πρωτεΐνες επισημαίνοντας με τον τρόπο αυτό την ακριβή φύση των διαφόρων ασθενειών και προβλέποντας τις αντιδράσεις των ατόμων με τα φάρμακα.

**Λέξεις κλειδιά:** Βιοπληροφορική, Νευρικό σύστημα, Νευρολογικές διαταραχές, Ιοντικοί δίαυλοι

## Abstract

The human brain controls our thoughts, feelings and movements. Being the most complex tissue of the body, causes many of the functions to be poorly understood and others to remain almost unknown. Most of the neurological disorders, whose causes have not been completely elucidated, are not fully treatable. Both Bioinformatics and the completion of the Human Genome Project, contribute to the identification of genes that control these diseases. New technologies allow researchers to identify and analyze genes and proteins pointing thus the exact nature of different diseases and predicting how people react to medications.

**Key words:** Bioinformatics, nervous system, neurological disorders, Ion channels

## Ευχαριστίες

Η διπλωματική αυτή εργασία εκπονήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2014-2015 υπό την επίβλεψη του κ. Δημητρίου Κουτσούρη, καθηγητή του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (Ε.Μ.Π.) της σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, στον οποίο και οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον μεταδιδακτορικό συνεργάτη του εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, κ. Ιωάννη Μακρή για την πολύτιμη βοήθεια που ήταν πάντοτε διατεθειμένος να προσφέρει, για την άριστη καθοδήγηση κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας αλλά και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα.

Έπειτα θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές της σχολής ΗΜΜΥ του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου που με καθοδήγησαν στο πολύ ενδιαφέρον και ευρύ αντικείμενο του ηλεκτρολόγου μηχανικού.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια μου για την υποστήριξη που μου παρέχει και τους φίλους μου για τη βοήθεια που μου προσέφεραν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών.

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract .....	4
Ευχαριστίες.....	5
<b>Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή</b>	
1.1. Ο τομέας της Βιοπληροφορικής.....	9
1.1.1. Αναγκαιότητα Βιοπληροφορικής.....	9
1.1.2 Εφαρμογές .....	11
1.2. Νευρικό Σύστημα .....	12
1.2.1. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	13
1.2.1.1. Εγκέφαλος.....	13
1.2.1.2. Νωτιαίος μυελός.....	14
1.2.2. Περιφερικό Νευρικό Σύστημα .....	15
1.2.3. Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα.....	15
Βιβλιογραφία .....	16
<b>Κεφάλαιο 2: Βασικές νευρολογικές διαταραχές</b>	
2.1. Ακίνητικά - δυσκαμπτικά σύνδρομα.....	19
2.1.1. Νόσος του Parkinson .....	19
2.1.1.1. Παθολογική ανατομική.....	20
2.1.1.2. Κλινική εικόνα.....	20
2.1.1.3. Γενετική.....	22
2.1.1.4. Διάγνωση .....	26
2.1.1.5 Θεραπεία .....	27
2.1.2. Άλλα Παρκινσονικά Σύνδρομα .....	32
2.2. Άνοιες .....	33
2.2.1. Διαχωρισμός Ανοιών.....	33
2.2.2. Νόσος Alzheimer.....	34
2.2.2.1. Παθολογική ανατομική.....	35
2.2.2.2. Κλινική εικόνα.....	35
2.2.2.3. Γενετική.....	36
2.2.2.4. Διάγνωση .....	39
2.2.2.5 Θεραπεία .....	40

2.3. Υπερκινητικά σύνδρομα.....	41
2.3.1. Νόσος Huntington.....	41
2.3.1.1. Παθολογική ανατομική.....	42
2.3.1.2. Κλινική εικόνα.....	42
2.3.1.3. Γενετική.....	44
2.3.1.4. Διάγνωση.....	45
2.3.1.5. Θεραπεία.....	46
2.3.2. Άλλα υπερκινητικά σύνδρομα.....	47
2.4. Επιληψία.....	47
2.4.1. Ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων και τον επιληπτικών συνδρόμων.....	48
2.4.2. Αιτιολογία.....	50
2.4.3. Γενετική.....	51
2.4.4. Διάγνωση.....	52
2.4.5. Θεραπεία.....	53
2.5. Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	58
2.5.1. Παθολογική ανατομική.....	59
2.5.2. Κλινική εικόνα.....	59
2.5.3. Γενετική.....	60
2.5.4. Διάγνωση.....	67
2.5.5. Θεραπεία.....	68
Βιβλιογραφία.....	71

### **Κεφάλαιο 3: Γονιδιακή έκφραση του ΚΝΣ**

3.1. Γονιδιακή έκφραση.....	77
3.2. Γονιδιωματική διαταραχή και γονιδιακή έκφραση στην ανάπτυξη του ΚΝΣ.....	78
3.2.1. Φυσιολογική γονιδιωματική ανάπτυξης του ΚΝΣ.....	78
3.2.2. Γονιδιωματικές αλλαγές που τροποποιούν την γονιδιακή έκφραση.....	79
3.2.3. Γονιδιωματικές διαταραχές που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ΚΝΣ.....	80
3.3. Γονιδιακή έκφραση στον εγκέφαλο.....	82
3.3.1. Προσδιορισμός γονιδιακής έκφρασης.....	83
3.3.2. Πλήρης ανατομικά άτλας: Γονίδια και αρχιτεκτονική είναι αλληλένδετα.....	83
3.3.3. Human Brain Project.....	84
3.3.3.1. Δεδομένα.....	85
3.3.3.2. Θεωρεία.....	86
3.3.3.3. Πλατφόρμες ICT.....	87



3.3.3.4. Εφαρμογές .....	88
3.3.3.5. Διάρκεια και κόστος .....	88
3.4. Ο αλγόριθμος FASTA .....	89
3.5. Ο αλγόριθμος BLAST .....	89
3.6. Σύγκριση των πρωτεϊνικών ακολουθιών που σχετίζονται με τις νευρολογικές διαταραχές .....	90
Βιβλιογραφία .....	100

#### Κεφάλαιο 4: Μεταλλάξεις ιοντικών διαύλων

4.1. Ιοντικοί δίαυλοι και το δυναμικό της μεμβράνης.....	101
4.1.1. Οι ιοντικοί δίαυλοι επιλέγουν τα ιόντα και ελέγχονται από αυτά.....	101
4.1.2. Ερεθίσματα διαφορετικών ειδών επηρεάζουν το ανοιγοκλείσιμο των ιοντικών διαύλων .....	102
4.2. Ιοντικοί δίαυλοι και σηματοδότηση σε νευρικά κύτταρα .....	102
4.2.1. Τα δυναμικά ενέργειας εξασφαλίζουν ταχύτατη επικοινωνία σε μεγάλες αποστάσεις.....	102
4.2.2. Τα δυναμικά ενέργειας συνήθως δημιουργούνται από διαύλους $Na^+$ που ελέγχονται από το δυναμικό.....	103
4.2.3. Οι ελεγχόμενοι από το δυναμικό δίαυλοι $Ca^{2+}$ των νευρικών απολήξεων μετατρέπουν τα ηλεκτρικά σήματα σε χημικά .....	103
4.3. Νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταλλάξεις ιοντικών διαύλων	104
4.3.1. Εισαγωγή.....	104
4.3.2. Ασθένειες που προκαλούνται από μεταλλάξεις στο KCNQ $K^+$ διαύλων .....	105
4.3.3. Μεταλλάξεις του KCNA1 $K^+$ διαύλου.....	106
4.3.4. Μεταλλάξεις σε τάση-ελεγχόμενους $Na^+$ δίαυλους.....	107
4.3.5. Μεταλλάξεις σε τάση-ελεγχόμενους $Ca^{2+}$ διαύλους .....	107
4.3.6. Ιοντικά κανάλια, νευρωνική διεγερσιμότητα και επιληψία.....	109
Βιβλιογραφία .....	110

#### Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα



# Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

---

## 1.1. Ο τομέας της Βιοπληροφορικής

Βιοπληροφορική είναι ο επιστημονικός χώρος όπου η σύμπραξη της Βιολογίας με την Πληροφορική, την Στατιστική και τα Μαθηματικά εξερευνά νέους τρόπους για την προσέγγιση των βιολογικών προβλημάτων, καθώς και την αντίληψη βασικών αρχών της Βιολογίας. Πρόκειται για γνωστικό χώρο με ευρύ πεδίο εφαρμογών. Θεωρώντας τα βιολογικά δεδομένα (DNA, RNA, πρωτεΐνες) ως ψηφιακή πληροφορία, εφαρμόζει αλγορίθμους για την επεξεργασία τους και την παραγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων με αποδοτικό τρόπο. Ο πρωταρχικός στόχος της Βιοπληροφορικής είναι να βοηθήσει στην κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών. Τα βιολογικά δεδομένα μπορούν εύκολα να απεικονιστούν σαν ψηφιακή πληροφορία. Αναλυτικότερα, τα βιολογικά μακρομόρια, όπως το DNA, το RNA και οι πρωτεΐνες, μπορούν να θεωρηθούν ως ακολουθίες συμβόλων, δηλαδή συμβολοσειρές. Για παράδειγμα το DNA μπορεί να θεωρηθεί ως μια ακολουθία χιλιάδων νουκλεοτιδίων ή βάσεων. Υπάρχουν τέσσερα είδη βάσεων και αντίστοιχα τέσσερα είδη νουκλεοτιδίων: η αδενίνη, η θυμίνη, η γουανίνη και η κυτοσίνη. Αντιστοιχίζοντας σε καθεμία απ' αυτές ένα σύμβολο, π.χ. «Α» για την αδενίνη, «Τ» για τη θυμίνη, «G» για τη γουανίνη και «C» για την κυτοσίνη, μπορούμε να κατασκευάσουμε τέτοιες συμβολοσειρές (π.χ. «...AAGATCGGTAC...»). Κατά παρόμοιο τρόπο, οι πρωτεΐνες μπορούν να περιγραφούν ως ακολουθίες αμινοξέων. Αυτού του είδους η αναπαράσταση είναι ιδιαίτερα πρόσφορη για επεξεργασία σε ηλεκτρονικό υπολογιστή που μπορεί να μας δώσει χρήσιμα αποτελέσματα [1,2]. Με αυτόν τον τρόπο δίνεται η δυνατότητα να εφαρμοστούν αλγόριθμοι, οι οποίοι χρησιμοποιώντας την υπολογιστική ισχύ που είναι πλέον ευρέως διαθέσιμη, επεξεργάζονται τα δεδομένα αυτά και παράγουν χρήσιμα αποτελέσματα. Επιστήμονες από το κλάδο της πληροφορικής σε συνεργασία με επιστήμονες Βιολόγους, συνεργάζονται μέσω του προγραμματισμού δημιουργώντας νέες δομές και διαδικασίες από τις οποίες οι εξαγόμενες πληροφορίες χρησιμοποιούνται στο πεδίο της Βιοπληροφορικής. Τα βιολογικά δεδομένα πλέον αποθηκεύονται σε βάσεις δεδομένων, των οποίων το μέγεθος αυξάνεται ραγδαία ημέρα με την ημέρα. Όλος αυτός ο όγκος δεδομένων πρέπει να αναλύεται καθημερινά. Μια από τις κυριότερες εκφάνσεις της Βιοπληροφορικής είναι η επεξεργασία αυτών των βάσεων δεδομένων, με την χρήση προγραμμάτων που έχουν δημιουργηθεί από πληροφορικούς και βιολόγους. Έτσι καθημερινά αναλύονται βιολογικές ακολουθίες πάνω από 260.000 οργανισμών, αριθμός που συνολικά αντιστοιχεί σε πάνω από 190 δισεκατομμύρια νουκλεοτίδια. Ο ρόλος τους είναι να ψάχνουν για μεταλλάξεις του γενετικού υλικού, να αναγνωρίζουν ακολουθίες που μοιάζουν με απώτερο σκοπό την αναγνώριση κοινών χαρακτηριστικών που πιθανώς να καταλήξει στην εξιχνίαση αγνώστων βιολογικών λειτουργιών [3].

### 1.1.1. Αναγκαιότητα Βιοπληροφορικής

Η ανακάλυψη του μοντέλου της διπλής έλικας για το DNA το 1953 από τους Watson και Crick αποτέλεσε την βάση για την εντυπωσιακή ανάπτυξη της σύγχρονης μοριακής βιολογίας τα επόμενα 50 χρόνια. Οι ολοένα και περισσότερες

ανακαλύψεις στον τρόπο λειτουργίας του DNA και άλλων μακρομοριακών ακολουθιών (RNA, πρωτεΐνες) τα επόμενα χρόνια, έφτασαν στο αποκορύφωμά τους τον Απρίλη του 2003 με την ανακοίνωση της επιτυχούς ολοκλήρωσης αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος από μια σειρά συνεργαζόμενων ερευνητικών κέντρων σε όλο τον κόσμο, τα οποία είχαν ξεκινήσει αυτό το εγχείρημα (γνωστό σαν Human Genome Project) από το 1990. Τα νέα δεδομένα στον χώρο της σύγχρονης μοριακής βιολογίας δημιούργησαν νέες απαιτήσεις, που ήταν δύσκολο να ικανοποιηθούν, αν η επιστήμη της βιολογίας δεν συνεργαζόταν με μια σειρά άλλων επιστημών. Η παράλληλη χρονικά ανάπτυξη της πληροφορικής τα τελευταία 50 περίπου χρόνια με αυτήν της βιολογίας οδήγησε, σε πολλές περιπτώσεις, σε πρώιμη συνεργασία μεταξύ των δυο αυτών εξαιρετικά διαχωρισμένων μέχρι πρότινος αντικειμένων.

Οι σύγχρονοι στόχοι της επιστήμης της Μοριακής Βιολογίας επικεντρώνονται στις ακόλουθες περιοχές:

Προσδιορισμός ακολουθιών και σύγκριση των γονιδιωμάτων διαφορετικών οργανισμών. Οργανισμοί οι οποίοι είναι συγγενείς έχουν κοινές πρωτεΐνες, οπότε η σύγκριση διαφορετικών γονιδιωμάτων μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την εξελικτική πορεία των οργανισμών. Επίσης η σύγκριση των ακολουθιών DNA μεταξύ διαφορετικών ειδών βοηθά σημαντικά στη μελέτη και την κατανόηση των σχέσεων μεταξύ τους [4].

Αναγνώριση γονιδίων και καθορισμός των λειτουργιών που ρυθμίζουν. Η ακολουθία του DNA παρουσιάζει ορισμένα δομικά χαρακτηριστικά κρίσιμα για τη λειτουργία του όπως τα σημεία πρόσδεσης στα οποία συνδέονται πρωτεΐνες ή συμπλέγματα πρωτεϊνών. Η μελέτη αυτών των περιοχών βοηθά στην αναγνώριση των γονιδίων και στον καθορισμό των ιδιοτήτων τους [5].

Κατανόηση της γονιδιακής έκφρασης. Κάθε γονίδιο δραστηριοποιείται μέσα στο κύτταρο μετά την παραγωγή της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Η έκφραση των γονιδίων ποικίλλει στα διάφορα κύτταρα και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση είναι το ίδιο το περιβάλλον του κυττάρου, η λήψη βιοχημικών σημάτων και η παρουσία πρωτεϊνών. Η κατανόηση της γονιδιακής έκφρασης βοηθά στην κατανόηση βασικών κυτταρικών λειτουργιών όπως ο πολλαπλασιασμός, η αναπνοή και ο μεταβολισμός [6].

Κατανόηση Γενετικών Ασθενειών. Η μετάλλαξη των γονιδίων ευθύνεται για ένα σύνολο ασθενειών. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα γονίδια επηρεάζουν τις ασθένειες και η κατανόηση των λειτουργιών των πρωτεϊνών, που τα γονίδια κωδικοποιούν, μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη θεραπείας που στοχεύει στον περιορισμό και τη βελτίωση ελαττωματικών γονιδίων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η προδιάθεση των παιδιών για ορισμένες ασθένειες είναι κωδικοποιημένη στο γενετικό υλικό, με την κατάλληλη προληπτική ιατρική θεραπεία μπορούν έγκαιρα να αποφευχθούν οι παράγοντες που μπορούν να εκδηλώσουν τη συγκεκριμένη ασθένεια [7].

Η Μοριακή Βιολογία ασχολείται σε μεγάλο βαθμό με τη σύγκριση και την κατηγοριοποίηση μοριακών δομών όπως τα γονίδια, οι ακολουθίες του DNA, και οι

πρωτεΐνες. Τα δεδομένα αυτά προέρχονται από πειραματικά δεδομένα και έρευνες ή από υπάρχουσες βάσεις μοριακών δεδομένων. Η χρήση των εργαλείων της Πληροφορικής μπορεί να επιλύσει αρκετά υπολογιστικά προβλήματα που προκύπτουν όπως:

Διασύνδεση της γονιδιακής ακολουθίας. Οι σύγχρονες μέθοδοι ανάγνωσης της ακολουθίας του DNA βασίζονται στην σταδιακή ανάγνωση τμημάτων ( fragments) από το υπό μελέτη μόριο, που μπορεί να φθάνει και τις χιλιάδες βάσεις αμινοξέων. Η διαδικασία επανασύνδεσης υπόκειται σε σφάλματα και αποτελεί μια πολύτιμη αλλά ταυτόχρονα πολύπλοκη διαδικασία [8].

Σύγκριση ακολουθιών. Υπάρχει μια βασική αρχή η οποία θέλει τις ακολουθίες του DNA και των πρωτεϊνών που μοιάζουν να εμφανίζουν παρόμοια λειτουργία. Αυτό ισχύει και στην περίπτωση που οι ακολουθίες αυτές προέρχονται από διαφορετικά είδη. Για αυτό το λόγο το πρώτο βήμα στην αναγνώριση της δράσης μιας ακολουθίας είναι η σύγκριση της με άλλες για να εξερευνήσουμε πιθανές ομοιότητες στη δομή. Σε αυτό το σημείο εμπλέκονται αλγόριθμοι ανάκτησης πληροφορίας βάσει σχηματικών ομοιοτήτων [9].

Κατηγοριοποίηση των πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες κατηγοριοποιούνται σε οικογένειες με παρόμοια δομή και λειτουργία. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να γνωρίζουμε τη συμπεριφορά και την τρισδιάστατη δομή τους [10].

Εξαγωγή πληροφοριών από γονιδιακές ακολουθίες. Η μελέτη γονιδιακών ακολουθιών μπορεί να βοηθήσει στην εξαγωγή χρήσιμων αποτελεσμάτων γύρω από τη συμπεριφορά και τη βιολογική δράση των γονιδίων (εμπλοκή σε συγκεκριμένες ανωμαλίες, όμοια συμπεριφορά σε θεραπευτικές αγωγές κ.ά). Η πολύπλοκη φύση των γονιδίων κάνει πολύ δύσκολη την όλη διαδικασία [11].

Αναπαράσταση των κυττάρων ως μεταγραφικών δικτύων. Ένα ζωντανό κύτταρο μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια αλληλεπίδραση διαφορετικών κυτταρικών διαδικασιών. Αυτό μπορεί να μοντελοποιηθεί ως ένα δυναμικό σύστημα με συγκεκριμένες εισόδους (π.χ: φάρμακα, λαμβανόμενα σήματα από γειτονικά κύτταρα ή τον ανθρώπινο οργανισμό) και πιθανές καταστάσεις [12].

### 1.1.2 Εφαρμογές

Η Βιοπληροφορική με τις μεθόδους που εφαρμόζει, παράγει νέα γνώση, η οποία είναι πολύ σημαντική σε άλλους τομείς όπως η Ιατρική και η Φαρμακολογία [13,14].

#### ➤ **Βιοπληροφορική και ιατρικές επιστήμες**

Η Βιοπληροφορική έχει μια βαθιά επίδραση στις ιατρικές επιστήμες . Οι βιολογικές βάσεις δεδομένων βοήθησαν τους γιατρούς να διαγνώσουν την ασθένεια και να αναπτύξουν στρατηγικές για τη θεραπεία της. Με την ολοκλήρωση του Προγράμματος Ανθρώπινου Γονιδιώματος ( Human Genome Project ) , είναι πλέον ευκολότερο να εντοπιστούν τα γονίδια που ελέγχουν τις ασθένειες . Οι νέες

τεχνολογίες επιτρέπουν στους ερευνητές να εντοπίσουν και να αναλύσουν τα γονίδια και τις πρωτεΐνες επισημαίνοντας με τον τρόπο αυτό την ακριβή φύση των διαφόρων ασθενειών και προβλέποντας τις αντιδράσεις των ατόμων με τα φάρμακα.

### ➤ **Βιοπληροφορική και φαρμακολογία**

Οι μολυσματικές ασθένειες είναι παγκοσμίως από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες. Αυτό οφείλεται στην απουσία των αποτελεσματικών φαρμάκων και στο υψηλό κόστος των φαρμάκων που είναι ήδη διαθέσιμα. Η ανάπτυξη ενός φθηνού και αποτελεσματικού φάρμακου για μια ασθένεια είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει η ανθρωπότητα. Η λύση σε αυτό το πρόβλημα θα μπορούσε να είναι ο ορθολογικός σχεδιασμός φαρμάκων με τη χρήση Βιοπληροφορικής.

Το επίκεντρο της φαρμακευτικής βιομηχανίας έχει μετατοπιστεί από μία δοκιμαστική και λανθασμένη διαδικασία ανακάλυψη φαρμάκου, σε μία ορθολογική δομή σχεδιασμού φαρμάκων. Μια επιτυχημένη και αξιόπιστη διαδικασία σχεδιασμού θα μπορούσε να μειώσει το χρόνο αλλά και το κόστος ανάπτυξης χρήσιμων φαρμάκων. Υπολογιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της "ομοιότητας φαρμάκων" που δεν είναι τίποτα παρά ο εντοπισμός και η εξάλειψη υποψήφιων μορίων που είναι απίθανο να επιβιώσουν στα τελευταία στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης. Τα φάρμακα που παρουσιάζουν ομοιότητες θα μπορούσαν να ανιχνευθούν με γενετικό αλγόριθμο και προσεγγίσεις βασιζόμενες στο νευρωνικό δίκτυο.

Πραγματοποιούνται προσπάθειες στην κατασκευή αποδοτικών αλγορίθμων και καλύτερων ενεργειακών λειτουργιών για να προβλεφθούν οι πρωτεϊνικές δομές και η αλληλεπίδραση των μικρών μορίων με αυτές. Το τεχνικό εμπόδιο σε αυτές τις προσπάθειες είναι ότι το συγκεκριμένο εγχείρημα είναι υπολογιστικά απαιτητικό και δεν υπάρχει η υπολογιστική δύναμη να χειριστούμε ένα τόσο μεγάλο ζήτημα.

## **1.2. Νευρικό Σύστημα**

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό, και ένα πολύπλοκο δίκτυο νευρώνων. Ο ρόλος του νευρικού συστήματος είναι να συλλέγει πληροφορίες για τις συνθήκες του περιβάλλοντος, να αξιολογεί τη σημασία των πληροφοριών αυτών και να απαντά με κατάλληλους τρόπους συμπεριφοράς. Αποτελεί το σύστημα εκείνο που ρυθμίζει και ελέγχει τη λειτουργία όλων των οργάνων του ανθρωπίνου σώματος, καθώς, επίσης και τη μεταξύ τους αρμονική συνεργασία. Η γνώση της δομής και της οργάνωσης του νευρικού συστήματος είναι απαραίτητη, όχι μόνο για την κατανόηση της φυσιολογικής του λειτουργίας, αλλά και για την ανάδειξη των περιοχών που προσβάλλονται στα διάφορα νοσήματα.

Το νευρικό σύστημα μπορεί να διαιρεθεί σε κεντρικό, περιφερικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ο τρόπος με τον οποίο χωρίζεται το νευρικό σύστημα είναι κάπως αυθαίρετο. Όλα τα στοιχεία του νευρικού συστήματος συνεργάζονται στενά, με

τρόπο που δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Ωστόσο, ο κλασικός διαχωρισμός χρησιμεύει ως βάση για την εξέταση του εγκεφάλου και των συνδέσεών του [15].

### 1.2.1. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Καλύπτεται από τρεις μεμβράνες, τις μήνιγγες. Η εξωτερική μεμβράνη είναι η σκληρή μήνιγγα, η μεσαία είναι η αραχνοειδής μήνιγγα και η λεπτή εσωτερική μεμβράνη καλείται χοριοειδής μήνιγγα. Μέσα στο ΚΝΣ, μερικοί νευρώνες που έχουν παρόμοιες λειτουργίες σχηματίζουν ομάδες που ονομάζονται πυρήνες [15].

#### 1.2.1.1. Εγκέφαλος

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ο πιο περίπλοκος ιστός του σώματος. Συμμετέχει στην εκδήλωση ποικίλων συμπεριφορών, από τις πιο απλές κινήσεις και την αντίληψη αισθητικών ερεθισμάτων έως τη μάθηση και τη μνήμη. Είναι το όργανο της νόησης. Πολλές από τις λειτουργίες του εγκεφάλου κατανοούνται ελάχιστα. Στην πραγματικότητα, η σημαντικότερη λειτουργία του εγκεφάλου, η ικανότητα του να σκέπτεται, είναι σχεδόν εντελώς ακατανόητη. Ο εγκέφαλος βρίσκεται μέσα στο εγκεφαλικό κρανίο και περιβάλλεται από τις μήνιγγες. Διακρίνεται σε τρία τμήματα:

- Στα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια
- Στο εγκεφαλικό στέλεχος που αποτελείται από τους δύο οπτικούς θαλάμους, τα εγκεφαλικά σκέλη με το τετράδυμο πέταλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό
- Στην παρεγκεφαλίδα

Ένας άλλος διαχωρισμός του εγκεφάλου γίνεται σύμφωνα με την εμβρυϊκή διάπλασή του:

- Ο τελικός εγκέφαλος: Αποτελείται από το δεξί και αριστερό ημισφαίριο, τους συνδέσμους των ημισφαιρίων, τις δύο πλάγιες κοιλίες και τους πυρήνες του τελικού εγκεφάλου ή βασικά γάγγλια.
- Ο διάμεσος εγκέφαλος: Αποτελείται από τους δύο οπτικούς θαλάμους, τον υποθάλαμο με την υπόφυση, τον μεταθάλαμο και τη μέση ή τρίτη κοιλία.
- Ο μέσος εγκέφαλος: Συνδέει το διάμεσο εγκέφαλο με τη γέφυρα. Αποτελείται κοιλιακά από τα εγκεφαλικά σκέλη που εμπεριέχουν ανερχόμενες και κατερχόμενες νευρικές ίνες και ραχιαία από το τετράδυμο πέταλο με τα πρόσθια και τα οπίσθια διδύμια.
- Ο οπίσθιος εγκέφαλος: Αποτελείται κοιλιακά από τη γέφυρα και ραχιαία από την παρεγκεφαλίδα.
- Ο έσχατος εγκέφαλος: Αποτελείται από τον προμήκη μυελό και την τέταρτη κοιλία.

Κάθε μία από αυτές τις περιοχές έχει δεξιά και αριστερή πλευρά, που είναι συμμετρικές μεταξύ τους [15,16].

### 1.2.1.2. Νωτιαίος μυελός

Αποτελεί συνέχεια του εγκεφάλου και εκτείνεται από τη βάση του κρανίου μέχρι το σώμα του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου και προστατεύεται από τους σπονδύλους και τις μήνιγγες. Υποδιαιρείται λειτουργικά σε 31 νευροτόμια (8 αυχενικά, 12 θωρακικά, 5 οσφυϊκά, 5 ιερά και 1 κοκκυγικό) από το καθένα των οποίων εκφύονται τα δύο νωτιαία νεύρα (δεξιό και αριστερό). Το κάθε νωτιαίο νεύρο σχηματίζεται από την οπίσθια και την πρόσθια ρίζα του.

**Οι οπίσθιες ρίζες** αποτελούνται από αισθητικές νευρικές ίνες και «προσκολλημένα» σε αυτές βρίσκονται τα νωτιαία γάγγλια. Οι περιφερικές αποφυάδες των κυττάρων αυτών ξεκινούν από αισθητικά όργανα και μεταδίδουν ώσεις από την περιφέρεια προς το κέντρο, ενώ οι κεντρικές τους αποφυάδες περνούν προς το νωτιαίο μυελό όπου συνάπτονται με επόμενους νευρώνες.

**Οι πρόσθιες ρίζες** αποτελούνται από κινητικές ίνες με φυγόκεντρη μεταβίβαση των ώσεων. Αυτές συνενώνονται με τις οπίσθιες ρίζες και σχηματίζουν τα **μικτά νωτιαία νεύρα**. Μια εγκάρσια διατομή του νωτιαίου μυελού αποκαλύπτει ότι γύρω από τον κεντρικό σωλήνα υπάρχει φαιά ουσία. Η φαιά ουσία σχηματίζει σχήμα «Η» του οποίου τα κάθετα σκέλη ονομάζονται φαιές στήλες και το εγκάρσιο φαιός σύνδεσμος. Στη φαιά ουσία βρίσκονται τα σώματα των νευρώνων με χωρική κατανομή σύμφωνα με τη λειτουργική τους αποστολή.

Έτσι τα οπίσθια κέρατα της φαιάς στήλης εντοπίζονται μόνο αισθητικοί νευρώνες των ανερχόμενων οδών, στα πλάγια κέρατα νευρώνες που ανήκουν στο ΑΝΣ, και στα πρόσθια κέρατα κινητικοί νευρώνες. Από τους κινητικούς νευρώνες ξεκινούν οι νευρικές ίνες που εγκαταλείπουν το νωτιαίο μυελό και προχωρούν στους μύες για να νευρώσουν τις μυϊκές ίνες των σκελετικών μυών. Οι νευρώνες αυτοί διακρίνονται κυρίως σε δύο τύπους, τους α- κινητικούς νευρώνες και του γ- κινητικούς νευρώνες.

Από τους α- κινητικούς νευρώνες ξεκινούν μεγάλες τύπου Αα νευρικές ίνες που περνούν από τα νωτιαία νεύρα και νευρώνουν τις σκελετικές μυϊκές ίνες. Η νευρική ίνα μαζί με τις σκελετικές ίνες που νευρώνει αποτελούν την **κινητική μονάδα**. Οι α-κινητικοί νευρώνες είναι νευρώνες που λειτουργούν στην παραγωγή σύσπασης.

Οι γ- κινητικοί νευρώνες είναι αριθμητικά σχεδόν μισοί από τους κινητικούς νευρώνες. Μεταβιβάζουν ώσεις με νευρικές ίνες τύπου Αν στις ενδοκαψικές μυϊκές ίνες. Οι ίνες αυτές αντιδρούν στην επιμήκυνση της μυϊκής ατράκτου και ενεργοποιούν με κεντρομόλες ίνες τους α- κινητικούς νευρώνες διατηρώντας έτσι πάντα κάποιο βαθμό σύσπασης.

Εξωτερικά της φαιάς ουσίας βρίσκεται η λευκή ουσία. Η λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού διαιρείται σε ημιμόρια με την ανάδυση των πρόσθιων και οπίσθιων ριζών των νωτιαίων νεύρων σε τρεις δέσμες: την πρόσθια, πλάγια και την οπίσθια. Τις δέσμες αυτές στελεχώνουν δεμάτια νευρικών ινών που διακρίνονται σε [15]:

- **Κατιόντα- φυγόκεντρα.** Μεταβιβάζουν διεγέρσεις από τον εγκέφαλο προς το νωτιαίο μυελό.
- **Ανιόντα- κεντρομόλα.** Μεταβιβάζουν διεγέρσεις από την περιφέρεια προς τον εγκέφαλο.



- **Θεμέλια.** Συνδέουν νευροτόμια και βοηθούν στην εξάπλωση των διεγέρσεων μεταξύ τους.

### **1.2.2. Περιφερικό Νευρικό Σύστημα**

Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) αποτελείται από τα μέρη εκείνα του νευρικού συστήματος που βρίσκονται έξω από τη σκληρή μήνιγγα. Τα στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν τους αισθητικούς υποδοχείς για τα διάφορα είδη ερεθισμάτων, την περιφερική μοίρα των νωτιαίων και εγκεφαλικών νεύρων, καθώς επίσης και όλα τα περιφερικά τμήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τα αισθητικά νεύρα που μεταφέρουν πληροφορίες από την περιφέρεια στο ΚΝΣ ορίζονται ως προσαγωγά (κεντρομόλα) νεύρα. Αντιθέτως, τα περιφερικά κινητικά νεύρα που μεταφέρουν πληροφορίες από το ΚΝΣ σε περιφερικούς ιστούς ορίζονται ως απαγωγά (φυγόκεντρα) νεύρα. Τα περιφερικά γάγγλια είναι ομάδες νευρικών κυττάρων που σχηματίζουν μικρούς όζους ή συσσωρεύματα έξω από το ΚΝΣ [15].

### **1.2.3. Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα**

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) είναι το τμήμα εκείνο του νευρικού συστήματος που ρυθμίζει και ελέγχει τις σπλαγχνικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης, της πέψης, της ρύθμισης της θερμοκρασίας του σώματος και της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Αν και το ΑΝΣ είναι λειτουργικά διακριτό σύστημα, ανατομικά αποτελείται από τμήμα του ΚΝΣ και του ΠΝΣ. Ο όρος ΑΝΣ χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να δηλώσει φυγόκεντρους (δηλαδή κινητικούς) μόνο νευρώνες που στέλνουν πληροφορίες από το ΚΝΣ σε περιφερικούς ιστούς, αλλά αυτός ο ορισμός δεν θεωρείται πλέον ορθός. Ο έλεγχος της λειτουργίας των σπλάγχων επιτυγχάνεται με τα αντανακλαστικά τόξα που συνίστανται από σπλαγχνικούς προσαγωγούς (δηλαδή αισθητικούς) νευρώνες που στέλνουν πληροφορίες από την περιφέρεια στο ΚΝΣ, από κέντρα ελέγχου στο ΚΝΣ που λαμβάνουν αυτά τα σήματα και από σπλαγχνικές κινήσεις απαγωγές οδούς. Επιπλέον, οι σπλαγχνικές κεντρομόλες ίνες πορεύονται χαρακτηριστικά μαζί με τις σπλαγχνικές φυγόκεντρες ίνες[15].

## Βιβλιογραφία

- [1]. <http://bioinformatics.biol.uoa.gr/msc/gr/general.html>
- [2]. <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%92%CE%B9%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B7%CF%80%CE%BF%CF%86%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CE%AE>
- [3]. Langridge R. Interactive three-dimensional computer graphics in molecular biology. *Fed Proc* 1974;**33**(12):2332-5.
- [4]. Lesk AM, Chothia C. How different amino acid sequences determine similar protein structures: the structure and evolutionary dynamics of the globins. *J Mol Biol* 1980;**136**(3):225-70.
- [5]. Chung SY, Subbiah S. A structural explanation for the twilight zone of protein sequence homology. *Structure* 1996;**4**(10):1123-7.
- [6]. Elber R. Novel methods for molecular dynamics simulations. *Curr Opin Struct Biol* 1996;**6**(2):232-5. 16. Surles MC, Richardson JS, Richardson DC, Brooks FP, Jr. Sculpting proteins interactively: continual energy minimization embedded in a graphical modeling system. *Protein Sci* 1994;**3**(2):198-210.
- [7]. Bairoch A, Bucher P, Hofmann K. The PROSITE database, its status in 1997. *Nucleic Acids Res* 1997;**25**(1):217-21.
- [8]. Wei L, Altman R. Recognizing Protein Binding Sites Using Statistical Descriptions of their 3D Environments. In: Altman R, Dunker, K, Klein, T, Hunter, L, ed. *Pac Symp Biocomput*. Singapore: World Scientific Publishing, 1998:497-508. vol 3).
- [9]. Durbin R, Eddy S, Krogh A, Mitchison G. *Biological Sequence Analysis*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1998.
- [10]. Gerstein M, Levitt M. Using iterative dynamic programming to obtain accurate pairwise and multiple alignments of protein structures. *Ismb* 1996;**4**:59-67.
- [11]. Orengo CA, Taylor WR. SSAP: sequential structure alignment program for protein structure comparison. *Methods Enzymol* 1996;**266**:617-35.
- [12]. Salamov AA, Solovyev VV. Protein secondary structure prediction using local alignments. *J Mol Biol* 1997;**268**(1):31-6.
- [13]. Bioinformatics in support of molecular medicine. R.B. Altman. Author's site at <http://smi-web.stanford.edu/people/altman/>.
- [14]. New advances in Pharmacogenomics. B. Destenaves and F. Thomas. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2000. 4:440-444.

[15]. Βορον Βουλραερ: Ιατρική φυσιολογία: Κυτταρική και Μοριακή προσέγγιση  
Τόμος 1.

[16]. Α.Κ. ΠαπανικολάουCenter of Clinical Neurosciences, Houston, Texas 77030,  
USA Brain and Conscience.



# Κεφάλαιο 2: Βασικές νευρολογικές διαταραχές

---

## 2.1. Ακίνητικά - δυσκαμπτικά σύνδρομα

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η νόσος του Parkinson. Στην ίδια κατηγορία ταξινομούνται και πολλές παρεμφερείς διαταραχές [1].

### 2.1.1. Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1817 από το James Parkinson. Μετά τη νόσο του Alzheimer, είναι η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη νευροεκφυλιστική ασθένεια.

Είναι η πιο συχνή μορφή διαταραχής του εξωπυραμιδικού συστήματος, καθώς καλύπτει το 80% των εξωπυραμιδικών συνδρόμων. Πρόκειται για εκφυλιστική νόσο του νευρικού συστήματος που οφείλεται σε βλάβη των βασικών γαγγλίων. Κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ο τρόπος ηρεμίας, η δυσκαμψία και η βραδυκινησία. Η νόσος συνήθως εκδηλώνεται κατά τη μέση και τρίτη ηλικία, με συχνότερη έναρξη κατά την 6η δεκαετία, ενώ είναι σπάνια σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών: άνω του 1% σε ηλικίες άνω των 60 ετών, 2% σε ηλικίες άνω των 70 και 6% σε ηλικίες άνω των 90 ετών. Ωστόσο, στο 10-15% των περιπτώσεων, οι ασθενείς βρίσκονται σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών και η νόσος χαρακτηρίζεται ως νόσος του Πάρκινσον πρώιμης έναρξης. Τέλος, η νόσος φαίνεται να απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα στους άντρες από ότι στις γυναίκες, ιδιαίτερα στις πιο προχωρημένες ηλικίες. Ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται σε 160 περιπτώσεις 100.000 πληθυσμού και η επίπτωση σε 20 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως. Στις ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας παρατηρείται προοδευτική αύξηση της συχνότητας της νόσου.

Υπολογίζεται ότι περίπου 2 με 3 στους 1000 ανθρώπους στον γενικό πληθυσμό πάσχουν από νόσο Parkinson, αλλά η συχνότητα της νόσου αυξάνει με την πάροδο του χρόνου. Λόγω της αύξησης του μέσου όρου ζωής εκτιμάται ότι η συνολική επιβάρυνση του πληθυσμού με τη νόσο Πάρκινσον θα αυξηθεί σημαντικά στο άμεσο μέλλον [1, 2].

#### 2.1.1.1. Παθολογική ανατομική

Η συμπτωματολογία της νόσου του Parkinson οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια. Η ντοπαμίνη συντίθεται από το αμινοξύ τυροσίνη, που μετατρέπεται σε διυδροξυφαινυλανίνη (L-Dopa) και στη συνέχεια σε ντοπαμίνη, με τη βοήθεια του ενζύμου αποκαρβοξυλάση της Dopa. Η ντοπαμίνη, μετά τη σύνθεσή της, μεταφέρεται στις νευρωνικές συνάψεις και αποθηκεύεται στα προσυναπτικά κυστίδια. Μετά την απελευθέρωση της στη συναπτική σχισμή, η ντοπαμίνη συνδέεται με τους μετασυναπτικούς υποδοχείς της ντοπαμίνης ή επαναπρολαμβάνεται από τους προσυναπτικούς υποδοχείς. Η ντοπαμίνη μεταβολίζεται με τη δράση δύο ενζύμων, της μονοαμινοξειδάσης Β και της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT).

Η βασική ανατομική αλλοίωση που παρατηρείται στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο του Parkinson είναι η εκφύλιση των κεχρωσμένων νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας, που παράγουν τη νευρομεταβιβαστική ουσία ντοπαμίνη. Χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα είναι και τα σωμάτια του Lewy, που είναι ηωσινόφιλα κατταροπλασματικά έγκλειστα και ανευρίσκονται στους νευρώνες που δεν έχουν υποστεί εκφύλιση.

Πάντως η νόσος δεν εκδηλώνεται κλινικά, παρά μόνο όταν έχει καταστραφεί μεγάλο ποσοστό (σχεδόν 80%) των νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Τα συμπτώματα της νόσου εκδηλώνονται όταν η παραγωγή της ντοπαμίνης μειωθεί πέρα από το κρίσιμο όριο.

Τα αίτια που προκαλούν τις παθολογικές αλλοιώσεις της νόσου του Parkinson δεν είναι γνωστά. Υπάρχουν ενδείξεις για ορισμένους πιθανούς μηχανισμούς, όπως η δράση ελεύθερων ριζών, καθώς ο εγκέφαλος καταναλώνει μεγάλες ποσότητες οξυγόνου, χωρίς να διαθέτει επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών ουσιών (γλουταθειόνη και βιταμίνες C και E), με αποτέλεσμα να προσβάλλεται από τη δράση ελεύθερων ριζών. Άλλος μηχανισμός που πιθανολογείται είναι η μιτοχονδριακή διαταραχή, καθώς σε ασθενείς με νόσο του Parkinson έχει διαπιστωθεί δυσλειτουργία της αναπνευστικής αλυσού στη μέλαινα ουσία [1, 3, 4].

### 2.1.1.2. Κλινική εικόνα

- **Πρωτογενή συμπτώματα**

Η ολοκληρωμένη κλινική εικόνα της νόσου δεν αφήνει συνήθως αμφιβολίες ως προς τη διάγνωση. Η νόσος του Πάρκινσον χαρακτηρίζεται από τέσσερα πρωτογενή συμπτώματα, τα οποία είναι:

1. **Τρόμος ηρεμίας:** Αποτελεί το πιο εμφανές κλινικό σύμπτωμα που συχνά αρχίζει στο ένα άκρο. Έχει συχνότητα 4-6 κύκλων ανά δευτερόλεπτο και συνήθως επεκτείνεται προοδευτικά (μερικές φορές σε διάστημα αρκετών ετών), καταλαμβάνοντας και άλλα μέλη αμφοτερόπλευρα και σε μερικές περιπτώσεις το κεφάλι (κάτω γνάθος, γλώσσα), αλλά μερικές φορές παραμένει πλαγιωμένος σε όλη τη διάρκεια της νόσου. Ο τρόμος ηρεμίας είναι έκδηλος κατά την ανάπαυση, επεκτείνεται με τη συναισθηματική φόρτιση και την πνευματική προσπάθεια, ενώ υποχωρεί κατά τις εκούσιες κινήσεις και τον ύπνο. Ο distal resting tremor (3-6) Hz αποτελεί την πιο συχνά παρατηρούμενη μορφή τρόμου στη νόσο του Πάρκινσον (69-100% των περιπτώσεων)

2. **Δυσκαμψία:** Εμφανίζεται στο 89-99% των ασθενών της νόσου κατά τη διάρκεια υλοποίησης των κινήσεων. Οφείλεται στην υπερτονία των μυών και εκδηλώνεται με αντίσταση κατά τις παθητικές κινήσεις των αρθρώσεων. Η αντίσταση δεν εξαρτάται από την ταχύτητα της κίνησης και είναι συνεχής σε όλη τη διάρκειά της, γεγονός που της προδίδει πλαστικό χαρακτήρα. Κατά την επαναλαμβανομένη παθητική

κίνηση μιας άρθρωσης, ο εξεταστής αντιλαμβάνεται διαδοχικές, μικρής διάρκειας εναλλαγές του μυϊκού τόνου, που γίνονται αντιληπτές ως διακοπές της κίνησης. Οι αρθρώσεις στις οποίες η υπερτονία είναι συνήθως πιο εμφανής είναι εκείνες του καρπού και του αγκώνα. Η δυσκαμψία συμμετέχει στη διαμόρφωση της χαρακτηριστικής κυρτής θέσης του σώματος κατά την όρθια στάση.

3. *Βραδυκινησία*: Αναφέρεται στη δυσκολία έναρξης καθημερινών δραστηριοτήτων ή κινήσεων και στη μείωση του ρυθμού εκτέλεσής τους και κυρίως όσων αφορούν την αυτόματη και αυτοματοποιημένη κινητικότητα. Χαρακτηρίζει το 77-98% των ασθενών της ΝΠ. Πρόκειται κυρίως για μείωση κινητικότητας των μμικών μυών, που έχει ως αποτέλεσμα το χαρακτηριστικό ανέκφραστο πρόσωπο, ελάττωση της έντασης της φωνής και μονότονη ομιλία με περιορισμό των χειρονομιών. Η γραφή μεταβάλλεται ενώ η βάδιση είναι αργή. Μερικές φορές, ιδίως υπό συνθήκες συναισθηματικής φόρτισης, η βραδυκινησία εναλλάσσεται με περίοδο αυξημένης κινητικότητας, στη διάρκεια της οποίας ο ασθενής μετακινείται συνεχώς (ακαθισία) ή και ανεξέλεγκτης κινητικότητας, κατά την οποία εμφανίζει αιφνίδια επιτάχυνση των κινήσεων.

4. *Διαταραχή αντανακλαστικών στάσεως*: Έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της στάσης και της ισορροπίας, με συνεχείς πτώσεις. Ωστόσο, παρατηρείται μόνο στο 37% των ασθενών που βρίσκονται στα πρώτα χρόνια εμφάνισης της νόσου (διάρκεια νόσου < 5 χρόνια) [1].

- **Μη κινητικά συμπτώματα**

Αν και η ΝΠ θεωρείται κινητική δυσλειτουργία, πολλά μη κινητικά συμπτώματα της νόσου έχουν πλέον προσδιοριστεί κλινικά:

1. *Όσφρηση*: Διαταραχές της όσφρησης που αφορούν ανίχνευση, διάκριση και προσδιορισμό οσμών αποτελούν κοινό γνώρισμα της ΝΠ, και μπορούν να ανιχνεύονται από ειδικές οσφρητικές εξετάσεις. Αν και δεν αποτελούν ειδικό γνώρισμα για τη ΝΠ αφού μπορούν να επηρεάζονται από άλλες δυσλειτουργίες ή καταστάσεις όπως είναι η ρινίτιδα και το κάπνισμα αντίστοιχα, μελέτες έδειξαν ότι η οσφρητική εξέταση διαφοροποιεί τους παρκινσονικούς ασθενείς από φυσιολογικά άτομα με ευαισθησία 88% και ειδικότητα 83%. Κατά συνέπεια, η εκτεταμένη υποσμία μπορεί να χρησιμοποιείται ως ένα επιπρόσθετο κριτήριο που χαρακτηρίζει τη ΝΠ.

2. *Όραση*: Η διαταραχή της λειτουργίας της όρασης είναι ένα κοινό, μη κινητικό σύμπτωμα της ΝΠ, που έχει πιστοποιηθεί τόσο κλινικά, όσο και με νευροφυσιολογικές μεθόδους. Γενικά, η δυσλειτουργία της όρασης σχετίζεται με τη σοβαρότητα των κινητικών συμπτωμάτων της ΝΠ. Πιστεύεται ότι οφείλεται στο ντοπαμινεργκό έλλειμμα που δημιουργείται στους νευρώνες του αμφιβληστροειδούς, καθώς η υποκατάσταση της ντοπαμίνης βελτιώνει την οπτική βλάβη.

3. *Διαταραχές του ύπνου*: Οι διαταραχές του ύπνου και της ρύθμισής του αποτελούν γνωστό χαρακτηριστικό της συμπτωματολογίας της ΝΠ. Από αυτές, οι διαταραχές στο REM ύπνο, που εμφανίζονται συχνά στη ΝΠ, θεωρείται πιθανό να σχετίζονται με τις παραισθήσεις στα πλαίσια ψυχωτικών φαινομένων που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς. Κάποιες διαταραχές του ύπνου όπως το περπάτημα και η ομιλία κατά τη διάρκειά του συνοδεύουν σε πολλές περιπτώσεις ψυχιατρικές παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής.

4. *Κατάθλιψη*: Το 70% των ασθενών της ΝΠ εκδηλώνουν ψυχιατρικά συμπτώματα. Το πιο σύνηθες από αυτά, η κατάθλιψη, αποτελεί ένα κοινό γνώρισμα στη ΝΠ που χαρακτηρίζει κατά μέσο όρο ποσοστό 46% των ασθενών της νόσου. Δε φαίνεται να συνδέεται με τη διάρκεια της νόσου, ούτε με τα πρωτογενή της συμπτώματα. Η κατάθλιψη εκδηλώνεται με τη μορφή δυσφορίας, απαισιοδοξίας, ενοχής και θλίψης και μπορεί να προκαλεί την εκδήλωση και άλλων μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ΝΠ με κατάθλιψη έχουν μειωμένη διανοητική λειτουργία και ανωμαλίες μνήμης και λόγου σε σύγκριση με ασθενείς της νόσου χωρίς κατάθλιψη. Η αιτιολογία της κατάθλιψης της ΝΠ δε σχετίζεται με την υπόλοιπη συμπτωματολογία της νόσου. Η κατάθλιψη διακρίνεται σε τονική, που περιγράφει τη σταθερή και με μικρό ρυθμό αλλαγή της διάθεσης, και σε φασική, που συμβαίνει κατά διαστήματα, συχνά σε συνάρτηση της θεραπευτικής αγωγής.

5. *Ψύχωση*: Από τα πιο κοινά μη κινητικά συμπτώματα της ΝΠ είναι τα ψυχωτικά φαινόμενα που χαρακτηρίζουν συνήθως προχωρημένα στάδια της νόσου και εμφανίζονται στο 1/3 των ασθενών υπό χρόνια φαρμακευτική αγωγή. Η ψύχωση ορίζεται ως διαταραχή της αντίληψης και της νόησης και συχνά περιλαμβάνει παραισθήσεις, εμμονές, παράνοια, ντελίριο, ειδικότερα σε ασθενείς με σύνδρομο άνοιας, και τέλος διαταραχές του ύπνου. Οι οπτικές παραισθήσεις είναι το πιο συχνά εμφανιζόμενο σύμπτωμα της ψύχωσης στη ΝΠ σε συχνότητες 20-40% των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή. Εμφανίζονται αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της νόσου [1].

### 2.1.1.3. Γενετική

Η αιτιολογία της νόσου του Parkinson δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται ότι η νόσος προκαλείται από συνδυασμό δράσης διαφόρων εξωγενών και ενδογενών παραγόντων (ιοί, τοξικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, κληρονομικότητα). Ωστόσο, η ανακάλυψη γονιδίων που ευθύνονται για την κληρονομική μορφή της νόσου, ανανέωσε τα δεδομένα σχετικά με γενετικούς παράγοντες ευαισθησίας που μπορεί να παίζουν ρόλο και στη σποραδική μορφή της νόσου. Σήμερα, πιστεύεται ότι η νόσος είναι πολυπαραγοντική, στην εξέλιξη της οποίας μπορεί να συμμετέχουν το περιβάλλον, η γήρανση και το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου.

Σε ότι αφορά τους εξωγενείς παράγοντες, η υποψία για συμμετοχή ιών στην αιτιολογία της νόσου στηρίζεται στις περιπτώσεις εμφάνισης παρκινσονισμού σε άτομα που στο παρελθόν είχαν προσβληθεί από ληθαργική εγκεφαλίτιδα. Υπεύθυνος για αυτή τη νόσο θεωρήθηκε ιός, που όμως ποτέ δεν απομονώθηκε.



Ως προς τους τοξικούς παράγοντες, ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η εμφάνιση συμπτωμάτων, που ομοιάζουν προς τη νόσο του Parkinson, σε χρήστες τοξικών ουσιών. Τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στην ουσία μεθυλ-φαινυλ-τετραϋδροπυρίνη (MPTP), που προκαλεί διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας. Άλλοι τοξικοί παράγοντες που προκαλούν εξωπυραμιδική διαταραχή είναι το μονοξειδίο του άνθρακα, το μαγγάνιο και το κυάνιο [1].

Ως προς την κληρονομικότητα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ποσοστό περίπου 15% των ασθενών έχουν συγγενή που πάσχει από την ίδια νόσο. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε ίσως να δικαιολογηθεί από την υψηλή συχνότητα της νόσου στο γενικό πληθυσμό, αλλά θα πρέπει να τονισθεί ότι πρόσφατα έχει απομονωθεί ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 4, που είναι υπεύθυνο για ορισμένες σπάνιες οικογενείς μορφές της νόσου με επικρατητική μεταβίβαση και πρώιμη έναρξη. Μέχρι σήμερα, 10 γενετικοί τόποι έχουν συσχετιστεί με την κληρονομικότητα της νόσου (PARK1-PARK11), εκ των οποίων 6 γονίδια έχουν ήδη ταυτοποιηθεί και οι μεταλλάξεις τους θεωρούνται άμεσα υπεύθυνες για την παθογένεια της κληρονομικής ΝΠ. Τα γονίδια αυτά είναι η α-συνουκλεΐνη (PARK1), το parkin (PARK2), το UCH-L1 (PARK5), το PINK1 (PARK6), το DJ1 (PARK7) και το LRRK2 (PARK8) [5,6].

### **Α-συνουκλεΐνη**

Η α-συνουκλεΐνη ήταν το πρώτο γονίδιο που ανακαλύφθηκε ότι προκαλεί ΝΠ σε μία οικογένεια στην Ιταλία και στη συνέχεια σε αρκετές οικογένειες στην Ελλάδα. Τρεις μεταλλάξεις του με λάθος νόημα (A53T, A30P και E46K), καθώς και ο τριπλασιασμός του γονιδίου ο οποίος βρέθηκε αργότερα σε μία οικογένεια, έχουν συνδεθεί με την παθογένεια μίας μορφής της νόσου που κληρονομείται με επικρατή τρόπο.

Η α-συνουκλεΐνη αποτελείται από 140 αμινοξέα και το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο μακρό σκέλος του χρωματοσώματος 4 (4q21). Είναι άφθονη στον εγκέφαλο [12] και εκφράζεται κυρίως στις προσυναπτικές μεμβράνες και τις υπομεμβρανώδεις κύστες [13]. Πρόκειται για εγγενώς ξετυλιγμένη πρωτεΐνη που συνδέεται αντιστρεπτά στα όξινα φωσφολιπίδια των μεμβρανών και αναδιπλώνεται λαμβάνοντας α-ελικοειδή διαμόρφωση. Η αναδίπλωση αυτή αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να ασκήσει το φυσιολογικό βιολογικό της ρόλο [14]. Σε κάθε περίπτωση αδυναμίας αναδίπλωσης, η α-συνουκλεΐνη παρουσιάζει αυξημένη τάση πολυμερισμού και ινιδισμού που τελικά οδηγούν σε κυτταρική βλάβη [15].

Η α-συνουκλεΐνη εκτός από τη δυνατότητα σύνδεσης με τα λιπίδια των μεμβρανών (κυρίως το φωσφατιδικό οξύ), συμμετέχει στις μεμβrano-συσχετιζόμενες διαδικασίες στο προσυναπτικό τερματικό και είναι αρνητικός ρυθμιστής της νευροδιαβίβασης ντοπαμίνης [16]. Επιπλέον, φαίνεται να έχει ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα [13] και αλληλεπιδρά με διάφορες άλλες πρωτεΐνες [17].

Η ανακάλυψη ότι η α- συνουκλεΐνη αποτελεί το κύριο συστατικό των σωματίων Lewy και ο προσδιορισμός μεταλλάξεων στον αντίστοιχο γενετικό τόπο, δείχνουν ότι η αλλαγή της ροπής της α- συνουκλεΐνης προς διαμόρφωση ινιδικών συνόλων, αποτελεί κυρίαρχο γεγονός στη νευροεκφυλιστική διαδικασία της νόσου του Parkinson.

Οι σημειακές μεταλλάξεις είναι σπάνιες. Έχουν περιγραφεί τρεις: Ala53Thr [18, 19], Ala30Pro [20] και E46K [21]. Η μεταλλαγμένη α- συνουκλεΐνη εμφανίζει αυξημένη τάση πολυμερισμού προς σχηματισμό αδιάλυτων ινιδίων. Η εξελικτική αυτή διαδικασία περιλαμβάνει ένα πρώτο στάδιο σχηματισμού ολιγομερών μορφών οι οποίες μπορούν να σχηματισθούν και από μόρια φυσιολογικής α- συνουκλεΐνης όμως οι μεταλλαγμένες μορφές και ιδίως η A30P μορφή, εμφανίζουν αυξημένη τάση προς σχηματισμό πρωτοϊνιδίων [22,23]. Η μη-σωστή αναδίπλωση του μορίου της α- συνουκλεΐνης, οδηγεί σε παρεκκλίνουσες αλληλεπιδράσεις με άλλα βιολογικά μόρια που οδηγούν σε κυτταρική βλάβη. Έτσι η A30P μετάλλαξη οδηγεί σε μείωση της σύνδεσής της στις κυστιδικές μεμβράνες των εγκεφαλικών κυττάρων [24], γεγονός που αυξάνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης οδηγώντας σε παρεκκλίνουσες αλληλεπιδράσεις με νευροπαθολογικά αποτελέσματα. Η E46K όπως και η A53T μετάλλαξη αυξάνουν τη σύνδεση της πρωτεΐνης στα αρνητικά φορτισμένα λιποσώματα [25,26] και οδηγούν σε αύξηση της συνάθροισης των ινών. Η ίδια τάση αύξησης σχηματισμού ολιγομερών μορφών α- συνουκλεΐνης, βρέθηκε να προκαλείται σε ασθενείς με υπερέκφραση της α- συνουκλεΐνης, που βρέθηκε ότι οφειλόταν σε πολλαπλασιασμό του γονιδίου. Οι πολλαπλασιασμοί φαίνεται να είναι πιο κοινοί από τις σημειακές μεταλλάξεις. Έχουν περιγραφεί διπλασιασμοί και τριπλασιασμοί [27,28]. Πρόσφατα [29] σε Σουηδο-Αμερικανική οικογένεια, περιγράφηκε διπλασιασμός στους ασθενείς του Σουηδικού κλάδου και τριπλασιασμός στους ασθενείς του Αμερικανικού κλάδου. Για την ερμηνεία του φαινομένου του πολλαπλασιασμού του γονιδίου προτάθηκε άνισος επανασυνδυασμός για τον διπλασιασμό και άνισος επιχιασμός για τον τριπλασιασμό [29].

Τόσο οι σημειακές μεταλλάξεις όσο και οι πολλαπλασιασμοί του γονιδίου της α- συνουκλεΐνης, οδηγούν σε αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας της νόσου. Οι πολύμορφες μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί [30, 31] φαίνεται να συνδέονται με αυξημένη έκφραση της α- συνουκλεΐνης και σχετίζονται με τη σποραδική μορφή της PD. Σε όλες τις περιπτώσεις, η αυξημένη τάση πολυμερισμού και η αλλαγή της δυνατότητας σύνδεσης στις λιπιδικές μεμβράνες, δείχνουν να είναι κεντρικά γεγονότα στη νευροεκφυλιστική διαδικασία.

Παρά το γεγονός ότι η μελέτη των μεταλλάξεων του γονιδίου της α- συνουκλεΐνης, έχει προσφέρει ανεκτίμητη βοήθεια στην κατανόηση της παθογενετικής δράσης της α- συνουκλεΐνης, οι μεταλλάξεις αποτελούν μόνο ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων της PD. Περισσότερες από 90% των περιπτώσεων της νόσου χαρακτηρίζονται ως σποραδικές και εμφανίζουν τα ίδια ιστοπαθολογικά ευρήματα με τις κληρονομικές μορφές. Κυρίαρχο και προκλητικό παραμένει το θέμα της κατανόησης των μηχανισμών που οδηγούν το φυσιολογικό μόριο της α- συνουκλεΐνης στο σχηματισμό τοξικών ολιγομερών. Οι μετα-μεταφραστικές

τροποποιήσεις των πρωτεϊνών και οι σχετικές κυτταρικές διαβάσεις έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο της προσπάθειας κατανόησης του νευροεκφυλισμού στην PD.

### **Parkin**

Μεταλλάξεις του γονιδίου parkin βρέθηκαν ότι είναι η αιτία μίας υπολειπόμενης κληρονομικής μορφής της νόσου. Το γονίδιο ανακαλύφθηκε το 1998, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και η μετάλλαξη του προκαλεί νεανική μορφή της νόσου (έναρξη συμπτωμάτων συνήθως στην ηλικία 20-30 ετών). Το γονίδιο parkin ευθύνεται για το 49% της κληρονομικής και το 19% της σποραδικής μορφής της ΝΠ με πρώιμη εμφάνιση.

Το parkin είναι μια E3-λιγκάση αποτελούμενη από 465 αμινοξέα και παίζει ρόλο στην αποικοδόμηση μη φυσιολογικών πρωτεϊνών στο κύτταρο. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου επηρεάζουν την ενεργότητα της E3 λιγκάσης της πρωτεΐνης, γεγονός που πιστεύεται ότι πυροδοτεί τον κυτταρικό θάνατο κάνοντας τους νευρώνες πιο ευάλωτους σε κυτταροτοξικές παραμέτρους που παρατηρούνται από τη διατάραξη του συστήματος αποικοδόμησης πρωτεϊνών του κυττάρου. Η μορφή αυτή κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και τα χαρακτηριστικά της είναι η απουσία σωματίων του Lewy από τη μέλανα ουσία και η σύντομη εμφάνιση δυσκινησίας [7].

### **UCH-L1**

Το UCH-L1 εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο και καταλύει την υδρόλυση του καρβοξυτελικού άκρου των εστέρων της ουμπικιτίνης, μπορεί όμως και να διμερίζεται και να δρα και ως λιγκάση της ουμπικιτίνης. Το 1998 οι Leroy et al περιέγραψαν την παρουσία μιας μετάλλαξης (Ile93Met) στο γονίδιο UCH-L1 σε ασθενείς- μέλη γερμανικής οικογένειας. Το πρότυπο κληρονομικότητας ήταν συμβατό με αυτοσωμική επικρατούσα μεταβίβαση με ατελή διεισδυτικότητα. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία σωματίων του Lewy στη μέλανα ουσία στην εν λόγω μορφή, καθώς δεν έχουν περιγραφεί άλλες οικογένειες που να φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη.

Έχει παρατηρηθεί, ωστόσο η ύπαρξη ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο της UCH-L1 (Ser 18Tyr), που σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Parkinson. Αναφορικά με τον προστατευτικό ρόλο του συγκεκριμένου πολυμορφισμού, πιθανών οφείλεται στο γεγονός ότι η UCH-L1 ασκεί μια διπλή ενζυμική δράση (ubiquitin C-τελική υδρολάση που επηρεάζεται από την μετάλλαξη Ile93Met και ubiquitin-λιγκάση που επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό Ser 18Tyr ) [8].

### **PINK 1**

Δύο μεταλλάξεις του γονιδίου PINK1 βρέθηκαν να ευθύνονται για μία υπολειπόμενη κληρονομική μορφή της ΝΠ στην Ευρώπη. Το PINK1 εκφράζεται σε όλους τους ιστούς και ιδιαίτερα στον εγκέφαλο σε υψηλά επίπεδα.

Το γονίδιο PINK 1 αναγνωρίζεται εντός του γενετικού τόπου PARK6 ύστερα από την ανακάλυψη μετάλλαξης του γονιδίου σε ασθενείς με αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας της νόσου του Parkinson και μικρή ηλικία έναρξης και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δράση κινάσης σερίνης-θρονίνης, η οποία φυσιολογικά εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια. Ως φυσιολογική δράση της πρωτεΐνης PINK 1 (PTEN- induced putative kinase1) πιθανολογείται η προστασία της μιτοχονδριακής λειτουργίας σε καταστάσεις οξειδωτικού stress ενώ δεν αποκλείεται η απώλεια της φωσφορυλίωσης μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και η επακόλουθη μιτοχονδριακή δυσκλειτουργία να αποτελούν τα αίτια της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Η πρωτεΐνη PINK1 επάγεται από την πρωτεΐνη PTEN, η οποία με τη σειρά της, ρυθμίζεται αρνητικά από την DJ-1, γεγονός που καθιστά πιθανή μια λειτουργική αλληλεπίδραση, έστω και έμμεση, μεταξύ PINK1 και DJ-1 στα πλαίσια μιας κοινής βιολογικής οδού[10].

### **DJ1**

Το DJ1 είναι μία ομοδιμερής πρωτεΐνη που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς και στον εγκέφαλο. Έντεκα διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού (με λάθος νόημα, ελλείμματα) βρέθηκαν αν ενέχονται σε μία μορφή υπολειπόμενης κληρονομικής μορφής της ΝΠ. Η DJ1 πρωτεΐνη φαίνεται ότι παίζει ρόλο στη διατήρηση της σταθερότητας του mRNA μέσω αλληλεπίδρασής της με το c-myc, ενώ έχει βρεθεί ότι αποκρίνεται και προστατεύει έναντι του οξειδωτικού stress [9].

### **LRRK2**

Το γονίδιο LRRK2 εντοπίζεται τον γενετικό τόπο PARK8 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη LRRK2 (leukine-rich repeat kinase 2) ή dardarin, μια κινάση η οποία βρίσκεται μεταλλαγμένη στο 1.6% περίπου των ασθενών με ιδιοπαθή ΝΠ και στο 5-6.6% περίπου των ασθενών με οικογενή ΝΠ. Η κληρονομικότητα της νόσου σε ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου LRRK2 ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της ΝΠ και ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία με L-Dopa, ενώ χαρακτηριστική είναι η ποικιλία παθολογοανατομικών εικόνων με ή χωρίς την παρουσία σωματίων Lewy και την περιστασιακή παρουσία συσσωρεύσεων της πρωτεΐνης Tau (νευροϊνιδίων), χαρακτηριστικών στη νόσο του Alzheimer και στη μετωποβρεγματική άνοια με παρκινσονισμό και συνδέεται με μεταλλάξεις του γονιδίου της Tau πρωτεΐνης στο χρωμόσωμα 17. Ο φυσιολογικός ρόλος της πρωτεΐνης LRRK2 ή dardarin παραμένει άγνωστος, ωστόσο θεωρείται πιθανό ότι η μετάλλαξη της προκαλεί απρόσφορη φωσφορυλίωση και τροποποίηση πρωτεϊνών, όπως της  $\alpha$ -synuclein και της Tau με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους [11].

#### **2.1.1.4. Διάγνωση**

Η διάγνωση της νόσου του Parkinson τίθεται με κλινικά κριτήρια. Ο παρακλινικός έλεγχος, καθώς δεν παρέχει ευρήματα ή ενδείξεις που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση, χρησιμεύει κυρίως για τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων.

## Η συμβολή της απεικόνισης στη διάγνωση

Η αξονική (CT) και η μαγνητική (MRI) τομογραφία εγκεφάλου είναι απολύτως φυσιολογικές στην ιδιοπαθή νόσο Parkinson (η υποκείμενη βλάβη δεν είναι δομική, αλλά λειτουργική). Μπορεί να φανούν χρήσιμες στη διάγνωση των δευτεροπαθών και των ατύπων παρκινσονικών συνδρόμων.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) διενεργείται μόνο σε ολιγάριθμα εξειδικευμένα κέντρα, έχει εξαιρετικά υψηλό κόστος και περιορίζεται συνήθως για ερευνητική χρήση. Αν και είναι η καλύτερη μέθοδος για τη διάκριση προσυναπτικού και μετασυναπτικού ελλείμματος ντοπαμίνης, οι γνωματεύσεις καταλήγουν πάντοτε με τη διατύπωση «συνιστάται κλινική συναξιολόγηση»...

Η τομογραφία εκπομπής μονήρους δέσμης φωτονίων (SPECT, DaTSCAN) είναι περισσότερο διαθέσιμη και σαφώς πιο οικονομική σε σχέση με το PET. Συγκρινόμενη με το PET χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ευαισθησία, αν και διαθέτει υψηλά επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας στη διαφορική διάγνωση της νόσου Parkinson από τον ιδιοπαθή τρόμο. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται η αδυναμία διάκρισης της ιδιοπαθούς νόσου Parkinson από τα άτυπα (επαυξημένα) παρκινσονικά σύνδρομα καθώς και ο περιορισμός που η ένεση ραδιοϊσοτόπων επιβάλλει στις επαναλήψεις της εξέτασης.

Η διακρανιακή υπερηχογραφία (TCS) του εγκεφαλικού παρεγχύματος φαίνεται ότι συνιστά μια ιδιαίτερη περίπτωση συνεισφοράς της σύγχρονης απεικόνισης στη διάγνωση της νόσου Parkinson. Το εύρημα της υπερηχογένειας της μέλαινας ουσίας είναι σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου και έχει συσχετισθεί με την ανίχνευση αυξημένης συγκέντρωσης σιδήρου στη μέλαινα ουσία του μεσεγκεφάλου. Το γεγονός της παρουσίας του ευρήματος ήδη από τα προκλινικά στάδια της νόσου έχει οδηγήσει στο να προτείνεται η διενέργεια TCS για την ανίχνευση ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νόσου Parkinson. Πρόκειται για μια φθηνή, γρήγορη, μη επεμβατική μέθοδο, χωρίς έκθεση στην ακτινοβολία, με εύκολη και ακίνδυνη επαναληψιμότητα, που μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση της ιδιοπαθούς νόσου Parkinson από τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται η μικρότερη ευαισθησία συγκριτικώς με το PET (κυρίως) αλλά και το SPECT, η εξάρτηση του αποτελέσματος από τις ικανότητες του εξεταστή, και το απροσπέλαστο οστικό παράθυρο που αφορά το 10% του πληθυσμού [1].

### 2.1.1.5 Θεραπεία

Εφόσον δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά η νόσος του πάρκινσον προκαλεί ποικίλου βαθμού αναπηρία σε ποσοστό 50% των ασθενών στην διάρκεια της πρώτης δεκαετίας μετά την εκδήλωση της και στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με τη συμπλήρωση 15 ετών από την έναρξη της [1].

#### Γενικές αρχές της θεραπείας

1. Επιδιώκεται η διατήρηση της λειτουργικής επάρκειας και αυτοεξυπηρέτησης του ασθενούς για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με τον κατάλληλο συνδυασμό φαρμάκων

2. Η θεραπεία εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την συμπτωματολογία, την βαρύτητα της νόσου, την ηλικία, τη γνωστική λειτουργία, τις επαγγελματικές υποχρεώσεις κ.λ.π. Με βάση την βαρύτητα μπορούμε να χωρίσουμε την νόσο σε ένα πρώιμο (μη επιτεπλεγμένο) στάδιο και σε ένα προχωρημένο (επιτεπλεγμένο) στάδιο.

3. Εάν υπάρξει στο μέλλον θεραπεία η οποία θα έχει νευροπροστατευτική δράση θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν ενωρίτερα.

4. Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από μικρές δόσεις οι οποίες θα αυξάνονται σταδιακά. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη φαρμακευτική αγωγή που επιφέρει ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα.

### **Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία πρώιμης (μη επιτεπλεγμέ-νης) νόσου του Πάρκινσον**

Στα αρχικά στάδια της νόσου η θεραπεία αποβλέπει: 1)στη βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας και 2) στην καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών παρενεργειών.

#### ***Αναστολείς του ενζύμου MAO-B***

Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεργιλίνη και ρασαγιλίνη) βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου αλλά η δράση τους είναι ασθενέστερη της λεβοντόπα και πιθανόν και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών (Επίπεδο Α). Χορηγούνται μία φορά την ημέρα, δεν χρειάζονται τιτλοποίηση και είναι γενικώς καλά ανεκτοί, ιδιαίτερα η ρασαγιλίνη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρώιμη χορήγηση ρασαγιλίνης μπορεί να επιφέρει μακροπρόθεσμα οφέλη στα κινητικά συμπτώματα της νόσου, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί εάν αυτό οφείλεται σε νευροτροποποιητική / νευροπροστατευτική δράση ή σε βελτίωση της συμπτωματολογίας.

#### ***Αμανταδίνη***

Η αμανταδίνη χορηγούμενη σαν μονοθεραπεία επιφέρει μία μέτρια βελτίωση, η οποία φαίνεται σε λίγες ημέρες και αφορά σε όλα τα συμπτώματα της νόσου. Η διάρκεια του θεραπευτικού οφέλους είναι άγνωστη.

#### ***Αντιχολινεργικά***

Τα αντιχολινεργικά φάρμακα (τριεξιφενυδίλη, ορφενεδρίνη, βιπεριδίνη) επιφέρουν μικρή ή μέτρια βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της νόσου (όχι απαραίτητα περισσότερο του τρόμου), χορηγούμενα είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (Επίπεδο Β). Η χρήση τους είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω των παρενεργειών από την κεντρική και περιφερική αντιχολινεργική τους δράση.

#### ***Λεβοντόπα***

Η λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης μαζί με περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης (βενζεραζίδη ή καρβιντόπα) ή / και αναστολέα της κατεχολ-ο-μεθυλτρανσφεράσης (εντακαπόνη) παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της συμπτωματικής θεραπείας της νόσου (Επίπεδο Α). Η λεβοντόπα επιφέρει βελτίωση όλων των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Τα αποτελέσματα είναι τόσο θεαματικά ώστε η

καλή απάντηση στην λεβοντόπα να θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο της νόσου. Η θεραπεία όμως με λεβοντόπα συνοδεύεται από την εμφάνιση κινητικών παρενεργειών (διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας - ακινητικά επεισόδια και δυσκινησίες) με συχνότητα 10% των ασθενών ανά έτος θεραπείας. Συστήνεται η πρώιμη χορήγηση λεβοντόπα σαν μονοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πιο συχνά νευροψυχιατρικές παρενέργειες και σπανιότερα κινητικές επιπλοκές. Τα σκευάσματα λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης, αλλά έχουν μειωμένη και απρόβλεπτη βιοδιαθεσιμότητα με αποτέλεσμα ελάττωση της ισοδυναμίας της δόσης κατά 30%. Τέλος, η πρώιμη χρήση των σκευασμάτων λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης δεν είναι αποτελεσματική στην αποτροπή εμφάνισης των κινητικών παρενεργειών.

### **Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές**

Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές ασκούν την δράση τους διεγείροντας κατευθείαν τους μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές διακρίνονται σε εργοταμινικούς (βρωμοκρυπτίνη, λυσουρίδη, καμπεργολίνη, περγολίδη) και σε μη εργοταμινικούς (πραμιπεξόλη, πιριβεδίλη, ροπινιρόλη, ροτιγοτίνη). Προτιμώνται οι μη εργοταμινικοί αγωνιστές γιατί οι εργοταμινικοί προκαλούν πνευμονική, περικαρδιακή και οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση καθώς και ανεπάρκεια των καρδιακών βαλβίδων. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (πραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας απελευθέρωσης, πιριβεδίλη και διαδερμικό έμπλαστρο ροτιγοτίνης) χορηγούμενοι σαν μονοθεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (όχι όμως τόσο αποτελεσματικοί όσο η λεβοντόπα) και το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να κρατήσει αρκετά χρόνια. Η πραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη σε μονοθεραπεία εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο από την λεβοντόπα για την ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα, όσο λαμβάνει κανείς αγωνιστή σε μονοθεραπεία έχει μικρό κίνδυνο να εμφανίσει κινητικές επιπλοκές. Έτσι, η μονοθεραπεία με αγωνιστή – και εφόσον το αντιπαρκινσονικό της αποτέλεσμα κρίνεται επαρκές – καθυστερώντας τον χρόνο έναρξης της θεραπείας με λεβοντόπα, καθυστερεί έμμεσα τον χρόνο εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών. Το όφελος όμως από την καθυστέρηση της εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών μειώνεται από την μικρότερη βελτίωση των συμπτωμάτων και από την πιθανότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων, διαταραχής ελέγχου των παρορμήσεων, ημερήσιας υπνηλίας και αιφνιδίων επεισοδίων ύπνου. Επειδή οι νέοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών προτείνεται η έναρξη θεραπείας με έναν ντοπαμινεργικό αγωνιστή στην ομάδα αυτή των ασθενών.

### **Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία προχωρημένης (επιπεπλεγμένης) νόσου του Πάρκινσον**

Στην προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον όλοι οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με λεβοντόπα και η πλειονότητα τους έχει εμφανίσει τις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και τις δυσκινησίες. Την βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών συμπληρώνει η παρουσία των συμπτωμάτων που δεν απαντούν στην λεβοντόπα καθώς και των μη κινητικών συμπτωμάτων. Η θεραπεία στην

προχωρημένη νόσο αποβλέπει στη βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας, στην αντιμετώπιση των κινητικών επιπλοκών της θεραπείας και στη θεραπεία των μη κινητικών συμπτωμάτων για τον λόγο αυτό απαιτούνται σύνθετα θεραπευτικά σχήματα.

**Σε ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις:**

**Επιδείνωση στο τέλος της δόσης**

**Αναστολείς του ενζύμου κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT)**

Οι αναστολείς του ενζύμου COMT (εντακαπόνη, τολκαπόνη) μειώνουν τον μεταβολισμό της λεβοντόπα στην περιφέρεια ( η τολκαπόνη δρα και κεντρικά).

**Εντακαπόνη:** Χορηγούμενη σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοντόπα και διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας αυξάνει τον χρόνο «on», μεώνει τον χρόνο «off», και βελτιώνει την κινητικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες, πραγματοποιήθηκε μία μείωση της δόσης λεβοντόπα. Χορηγείται μαζί με το δισκίο λεβοντόπα (άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης). Λόγω της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και για την ευκολία χορήγησης κυκλοφορεί η εντακαπόνη σε ένα δισκίο μαζί με λεβοντόπα και καρβιντόπα.

**Τολκαπόνη:** Παρόλο που είναι πιο αποτελεσματική από την εντακαπόνη η χρήση της είναι περιορισμένη και συστήνεται μόνο σε αποτυχία της εντακαπόνης λόγω της ηπατοτοξικότητας της (χρειάζονται συχνοί έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας)

**Αναστολείς του ενζύμου MAO-B**

Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη) μειώνουν την διάρκεια του χρόνου «off» σε ασθενείς που βιώνουν εξασθένηση της δόσης. Υπάρχει μεγαλύτερη τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης.

**Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές**

Ηπραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη και η ροτιγοτίνη είναι αποτελεσματικοί στον έλεγχο των κινητικών διακυμάνσεων μειώνοντας την διάρκεια του χρόνου «off». Οι εργοταμινικοί αγωνιστές χρησιμοποιούνται σαν δεύτερης επιλογής θεραπεία λόγω των παρενεργειών τους. Σε βαριές μη ελεγχόμενες στην από του στόματος θεραπεία καταστάσεις χορηγούνται οι υποδόριες ενέσεις απομορφίνης. Η υποδόρια χορήγηση απομορφίνης έχει ταχεία έναρξη δράσης (μέσα σε 10 min) και βραχεία διάρκεια (45-90 min), για αυτό χρησιμοποιείται σαν φάρμακο «διάσωσης» προκειμένου για να ξεπεράσουν οι ασθενείς τα ακινητικά επεισόδια.

**Λεβοντόπα**

Η αλλαγή από τα κλασσικά σκευάσματα λεβοντόπα σε σκευάσματα ελεγχόμενης απελευθέρωσης λεβοντόπα μπορεί επίσης να βελτιώσει την επιδείνωση στο τέλος της δόσης

**Σοβαρές και απρόβλεπτες διακυμάνσεις ( on – off )**



### **Απομορφίνη ( συνεχής υποδότηα έγχυση με αντλία απομορφίνης)**

Σε ασθενείς με σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις οι οποίες δεν ελέγχονται με τις ενέσεις απομορφίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η αντλία απομορφίνης με την οποία επιτυγχάνεται συνεχής υποδότηα έγχυση απομορφίνης όλο το 24ωρο (η μέθοδος πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα).

### **Λεβοντόπα ( δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα )**

Σε ασθενείς με έντονες διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και δυσκινησίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί και συνεχής δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα με ειδική αντλία. Γίνεται μία μόνιμη γαστροστομία μέσω της οποίας περνά ο δωδεκαδακτυλικός σωλήνας ο οποίος συνδέεται με τη φορητή αντλία που περιέχει τη λεβοντόπα. Η μέθοδος πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

### **Σε ασθενείς με δυσκινησίες**

#### **Αμανταδίνη**

Η αμανταδίνη, βάσει της ιδιότητάς της να μπλοκάρει τους NMDA υποδοχείς, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση των δυσκινησιών στο μέγιστο της δόσης χορηγούμενη από το στόμα (Επίπεδο Α). Η αμανταδίνη μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλέβια. Η βελτίωση μπορεί να κρατήσει λιγότερο από 8 μήνες. Επομένως, η χρήση της συστήνεται σε ασθενείς με δυσκινησίες.

### **Αντιμετώπιση μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον**

#### **Άνοια**

Χορηγούνται αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη, donepezil, γαλανταμίνη) ή η μεμαντίνη. Πιο τεκμηριωμένη είναι η αποτελεσματικότητα της ριβαστιγμίνης.

#### **Κατάθλιψη**

Αποτελεί ένα από τα πιο συχνά μη κινητικά συμπτώματα της νόσου. Η θεραπεία της κατάθλιψης γίνεται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και με αναστολείς επαναπρόσληψης είτε σεροτονίνης, είτε σεροτονίνης / νοραδρεναλίνης, είτε νοραδρεναλίνης / ντοπαμίνης. Επίσης, η ενίσχυση της ντοπαμινεργικής αγωγής και ιδιαίτερα η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών μπορεί να αποβεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

#### **Ψύχωση**

Για την αντιμετώπιση της ψύχωσης στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον προτείνεται η χορήγηση άτυπων νευροληπτικών. Φάρμακο πρώτης επιλογής είναι η κλοζαπίνη αλλά χρειάζεται συχνό έλεγχο των λευκών αιμοσφαιρίων επειδή προκαλεί ουδετεροπενία. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κουετιαπίνη αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν είναι τεκμηριωμένη. Για τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά η αποτελεσματικότητά τους και η ασφάλεια δεν είναι τεκμηριωμένες. Τέλος, υπάρχουν αναφορές ότι οι αναστολείς της

ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη, δονεπεζίλη (Επίπεδο Γ)) μπορούν να βελτιώσουν τις ψυχωσικές εκδηλώσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με άνοια.

### **Διαταραχές του ύπνου**

Για τη διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM το φάρμακο εκλογής είναι μικρές δόσεις κλοναζεπάμης. Στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο η διαδερμική χορήγηση ροτιγοτίνης, η πραμιπεξόλη και η βραδείας απελευθέρωσης ροπινιρόλη βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου.

### **Διαταραχή του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος**

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ορθοστατική υπόταση είναι η φθοριοϋδροκορτιζόνη και η μιδοδρίνη. Για την ναυτία και τους εμέτους συστήνεται η δομπεριδόνη. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα που δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό χρησιμοποιούνται για τις ουρολογικές διαταραχές.

### **2.1.2. Άλλα Παρκινσονικά Σύνδρομα**

Σύνδρομα με παρόμοια συμπτωματολογία με αυτή του Πάρκινσον παρουσιάζονται συνοπτικά [1]:

- Φαρμακευτικός παρκινσονισμός
- Προοδευτική υπερπυρινική παράλυση
- Πολυσυστηματική ατροφία
  - Σύνδρομο Shy - Drager
  - Ελαιογεφυροπαρεγκεφαλιδική εκφύλιση
  - Μελαινοραβδωτή εκφύλιση
- Φλοιοβασική εκφύλιση
- Νόσος σωματιδίων Lewy
- Μετεγκεφαλιτιδικός παρκινσονισμός

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται αρκετές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από εξωπυραμιδική διαταραχή, σε συνδυασμό με συμπτώματα και σημεία πιο εκτεταμένης προσβολής του νευρικού συστήματος. Υπολογίζεται ότι αποτελούν ποσοστό περίπου 15% του συνόλου των παρκινσονικών συνδρόμων και η διαφοροποίηση τους από τη νόσο του Parkinson είναι μερικές φορές δύσκολη στα αρχικά στάδια. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα εξής:

- Προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση
- Πολυσυστηματική ατροφία
  - Σύνδρομο Shy-Drager
  - Ελαιο-γεφυρο-παρεγκεφαλιδική εκφύλιση
  - Μελαινοραβδωτή εκφύλιση

- Φλοιοβασική εκφύλιση
- Νόσος σωματίων Lewy

## 2.2. Άνοιες

Με τον όρο άνοια περιγράφεται η παθολογική κατάσταση της προοδευτικής έκπτωσης των προηγούμενων φυσιολογικών, νοητικών λειτουργιών. Η μεγαλύτερη πλειονότητα των ανοιών οφείλεται σε εκφυλιστικά και αγγειακά αίτια. Η νόσος Alzheimer καλύπτει το 60% περίπου των ανοιών, ενώ ένα άλλο 15-20% αναλογεί στη νόσο των σωματιδίων Lewy, η οποία έχει μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια, και το 15% περίπου ανήκει στις αγγειακές άνοιες. Οι υπόλοιπες άνοιες εμφανίζονται σπάνια. Ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας: όσο αυξάνει το προσδίκιμο επιβίωσης τόσο θα αυξάνει και ο αριθμός των ατόμων με άνοια [1].

### 2.2.1. Διαχωρίσμος Ανοιών

Οι αιτίες που προκαλούν άνοια είναι πάρα πολλές και η δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης επέβαλλε την μεγάλης πρακτικής σημασίας, διάκρισή τους σε αναστρέψιμες και σε μη αναστρέψιμες.

#### **Αναστρέψιμες άνοιες**

- Τοξικά αίτια
- Λοιμώδη αίτια
- Μεταβολικές διαταραχές
- Όγκοι
- Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
- Ενδοκρινοπάθειες
- Υδροκέφαλος χαμηλής πίεσης

#### **Μη αναστρέψιμες άνοιες**

- **Εκφυλιστικές**
  - Νόσος Alzheimer
  - Νόσος σωματιδίων Lewy
  - Μετωπο-κροταφική και νόσος Pick
  - Νόσος Huntington
  - Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση
  - Ιδιοπαθής θαλαμική εκφύλιση
- **Γενετικές βιοχημικές ανωμαλίες**
  - Νόσος Wilson
  - Μεταχρωματική λευκοδυστροφία

- Μιτοχονδριακές εγκεφαλοπάθειες
- **Αγγειακές άνοιες**
  - Πολυεμφρακτική
  - Νόσος Binswanger
  - Κενοτοποιώδης
  - Αμυλοειδική αγγειοπάθεια
  - Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

### 2.2.2. Νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος και αναμφίβολα η πιο συχνή μορφή άνοιας, αφού προσβάλλει το 10% των ατόμων άνω των 60 ετών και το 20% των ατόμων άνω των 80 ετών. Η επίπτωση της νόσου είναι 0.5% ανά έτος. Η νόσος παρουσιάζεται κατά την 7η δεκαετία της ζωής, αν και υπάρχουν πρώιμες περιπτώσεις (κυρίως οικογενείς) ακόμα και σε πολύ νέα ηλικία (30 ετών) ενώ φαίνεται να απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες από ότι στους άντρες [32]. Αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες ιατρικές προκλήσεις καθώς πλήττει πάνω από 26 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο ενώ στην Ελλάδα, υπολογίζεται πως υπάρχουν 140.000 με 160.000 ασθενείς με άνοια. Παρουσιάζει σχεδόν τον ίδιο επιπολασμό στις διάφορες χώρες και επομένως ο επιπολασμός δεν μπορεί να καθορίσει τα αίτιά της. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1906 στη Γερμανία από τον ψυχίατρο, νευροπαθολόγο Alois Alzheimer. Παρότι τα κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας ήταν γνωστά, ο Alzheimer ήταν ο πρώτος που συνέδεσε την εμφάνιση και επέκταση της ασθένειας με τις γεροντικές ή αμυλοειδικές πλάκες και τα νευροϊνιδιακά τολύπια [33].

Η ασθένεια αυτή δεν αποτελεί ένα φυσιολογικό μέρος της γήρανσης. Προκαλεί μία βαθμιαία εκφύλιση του εγκεφάλου και έχει σαν αποτέλεσμα την σταδιακή έκπτωση των νοητικών ικανοτήτων του ατόμου στα προχωρημένα στάδια, της κινητικότητας και της καθημερινής λειτουργικότητας. Στην ουσία προσβάλλονται όλες οι εγκεφαλικές νοητικές λειτουργίες και η προσωπικότητα του ασθενούς οδηγείται σταδιακά σε πλήρη αποσύνθεση.

Η πρόγνωση είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, καθώς η διάρκεια της ασθένειας ποικίλλει. Το Αλτσχάιμερ αναπτύσσεται για μια απροσδιόριστη χρονική περίοδο, και μπορεί να αναπτυχθεί για χρόνια. Η μέση υπολογιζόμενη διάρκεια ζωής μετά από τη διάγνωση είναι περίπου επτά έτη. Λιγότεροι από 3% των ατόμων ζουν περισσότερο από δεκατέσσερα έτη μετά από τη διάγνωση. Η αιτία και η πρόοδος η της ασθένειας δεν είναι κατανοητή καλά ακόμη. Η έρευνα δείχνει ότι η ασθένεια συνδέεται με πλάκες στον εγκέφαλο. Από το 2008, περισσότερες από 500 κλινικές δοκιμές ερευνούν πιθανές θεραπείες για την ασθένεια, αλλά είναι άγνωστο εάν οποιαδήποτε από αυτές θα αποδειχθεί επιτυχής. Πολλά μέτρα έχουν προταθεί για την πρόληψη του Αλτσχάιμερ, αλλά η αξία τους δεν είναι ακόμη αποδεδειγμένη στην επιβράδυνση ή τη μείωση της δριμύτητας της ασθένειας [1,34].

### 2.2.2.1. Παθολογική ανατομική

Η νόσος Alzheimer παρουσιάζει μακροσκοπικές και μικροσκοπικές ανατομικές βλάβες. Μακροσκοπικώς παρατηρείται ατροφία κροταφικού και βρεγματικού λοβού. Οι ατροφίες που υπάρχουν συνάδουν με τα κλινικά συμπτώματα που παρουσιάζονται στη νόσο. Η ατροφία του κροταφικού λοβού, του οποίου περιοχή με ιδιαίτερη λειτουργική σημασία είναι ο ιππόκαμπος, αποτελεί την αιτία της αδυναμίας καταγραφής νέων πληροφοριών, με αποτέλεσμα τις διαταραχές της πρόσφατης μνήμης. Η ατροφία του βρεγματικού λοβού έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή των κατασκευαστικών δεξιοτήτων που θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά συμπτώματα της νόσου. Σε όψιμα στάδια της νόσου παρατηρείται διάχυτη φλοιώδης και κεντρική ατροφία.

Μικροσκοπικώς παρουσιάζονται δύο ειδών βλάβες, οι γεροντικές πλάκες και οι νευροϊνιδιακοί θύσανοι. Οι γεροντικές πλάκες κατανέμονται κυρίως στον ιππόκαμπο και στο βρεγματικό λοβό. Συντίθεται από β-αμυλοειδές, πρωτεΐνη που προέρχεται από τον παθολογικό μεταβολισμό μίας άλλης πρωτεΐνης της "πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς" (APP). Οι νευροϊνιδιακοί θύσανοι είναι ενδοκυτταρικοί σχηματισμοί αποτελούμενοι από περιελιγμένα νευροϊνίδια, τα οποία περιέχουν μια υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη γνωστή ως πρωτεΐνη τ (tau).

Χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer είναι η μεγάλη απώλεια νευρώνων διαφόρων νευρομεταβιβαστικών συστημάτων. Τις μεγαλύτερες απώλειες παρουσιάζουν οι χολινεργικοί νευρώνες και ακολουθούν οι σεροτονινεργικοί και οι νοραδρενεργικοί. Η μεγάλη έλλειψη ακετυλχολίνης ώθησε στην ιδέα της χρησιμοποίησης φαρμάκων για ενίσχυση της ακετυλχολίνης [1].

### 2.2.2.2. Κλινική εικόνα

Το πρώτο σύμπτωμα είναι η διαταραχή στην καταγραφή νέων μνημονικών παραστάσεων και πληροφοριών, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μη θυμάται τα πρόσφατα γεγονότα. Παρουσιάζει επίσης διαταραχή στην αντίληψη του χώρου και του χρόνου. Στη συνέχεια διαταράσσονται οι κατασκευαστικές δεξιότητες. Σε πιο προχωρημένο στάδιο παρουσιάζονται διαταραχές στο λόγο ο οποίος γίνεται πτωχός, χωρίς νοηματική συνοχή. Αδιαφορία και ευερεθιστότητα αντικαθιστούν την ευαισθησία που χάνεται, ενώ αναφέρονται και ψυχικές διαταραχές (παρανοϊκές ιδέες, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη και άρση αναστολών). Στα τελικά στάδια υπάρχει πλήρης έκπτωση όλων των νοητικών λειτουργιών και αύξηση του τόνου των μυών, είτε πυραμιδικού, είτε εξωπυραμιδικού τύπου [35].

#### 1. Γνωστικές διαταραχές

Συνήθως η πρώτη λειτουργία που διαταράσσεται στη νόσο είναι αυτή της μνήμης. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να εντοπιστούν πρώιμα πρόδρομα συμπτώματα, τα οποία πιθανώς να αποτελούν μια πρώιμη έκφραση της νόσου,

αρκετά χρόνια πριν εκδηλωθεί και διαγνωστεί η νόσος. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η νόσος μπορεί να αποτελεί μια χρόνια διαδικασία που ξεκινά πολλά χρόνια πριν εκδηλωθεί, ενώ τελευταίες έρευνες δείχνουν ότι η διαταραχή της οπτικής μνήμης (σχετίζεται με τη μνήμη από την παρατήρηση και επεξεργασία οπτικών εικόνων) μπορεί να δείξει την προδιάθεση για τη νόσο περισσότερο από μια δεκαετία πριν από τη διάγνωση.

Στην ήπια γνωστική διαταραχή οι εξεταζόμενοι παρουσιάζουν υποκειμενικές μόνο διαταραχές της μνήμης ή διαπιστώνεται ήπια μόνο έκπτωση, που αφορά περισσότερο τη λειτουργική μνήμη. Όσο η νόσος εξελίσσεται είναι διαταραγμένα όλα τα μνημονικά συστήματα και ο ασθενής δυσκολεύεται να αποθηκεύσει πληροφορίες και γεγονότα. Βασικό χαρακτηριστικό είναι ότι ο ασθενής ξεχνά πληροφορίες που έλαβε πρόσφατα ενώ η προγενέστερη μνήμη διατηρείται αρχικά και διαταράσσεται σταδιακά με την εξέλιξη της νόσου [36].

## **2. Λειτουργικές διαταραχές**

Μία βασική κατηγορία συμπτωμάτων είναι η δυσκολία του ασθενή να ανταποκριθεί στις καθημερινές του δραστηριότητες. Οι λειτουργικές ικανότητες του πάσχοντος περιορίζονται προοδευτικά με την εξέλιξη της νόσου [35].

## **3. Κινητικές και αισθητικές διαταραχές**

Προβλήματα στην κίνηση και τις αισθήσεις δεν παρατηρούνται στην ήπια μορφή της νόσου. Ο ασθενής δυσκολεύεται να ανταποκριθεί σε ταυτόχρονα ερεθίσματα λόγω της διαταραχής της προσοχής. Περίπου 40% των ασθενών παρουσιάζου δυσκαμψία των άκρων και αγκυλώσεις των μεγάλων αρθρώσεων, με αποτέλεσμα τα άκρα να βρίσκονται σχεδόν μόνιμα σε κάμψη. Συχνά στη νόσο εμφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου Παρκινσον και γίνονται πιο έντονα με την εξέλιξη της νόσου. Τα πιο συχνά είναι η βραδυκίνηση και η υπερτονία, ενώ σπάνια είναι ο τρόμος των άκρων [35].

## **4. Ψυχολογικά συμπτώματα**

Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο συχνά έχουν παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις και παρανοϊκές ιδέες με αποτέλεσμα να γίνονται επιθετικά. Η κατάθλιψη και το αγχος εμφανίζονται κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου. Ο ασθενής παρουσιάζει ανήσυχη συμπεριφορά, έλλειψη πρωτοβουλίας και επικοινωνίας και αδιαφορεί για συνηθισμένες δραστηριότητες οι οποίες παλιότερα τον ενδιέφεραν [35].

### **2.2.2.3. Γενετική**

Η γενετική συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια της νόσου του Alzheimer είναι από παλιά γνωστή από επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και από μελέτες με οικογένειες και διδύμους. Η νόσος Alzheimer διακρίνεται συχνά σε δύο μορφές:

1. **Κληρονομική ή οικογενής:** Αρχίζει σε νέα ηλικία και αφορά το 5% όλων των περιπτώσεων.

2. **Σποραδική:** Αφορά το 95% των περιπτώσεων και παρατηρείται τυπικά σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

Η σποραδική μορφή εμφανίζεται τυχαία στις οικογένειες και δεν έχουν, τουλάχιστον προς το παρόν, ανιχνευθεί μεταλλάξεις σε γονίδια (στο γενετικό υλικό, DNA) που είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση της. Όμως η κληρονόμηση του γονιδίου E4 που κωδικοποιεί για την απολιποπρωτεΐνη E, είναι ο σημαντικότερος γενετικός παράγοντας που προδιαθέτει για την εμφάνιση της νόσου Alzheimer σε ηλικίες άνω των 65 ετών [37,38]. Επίσης, πολυμορφισμοί στα γονίδια CR1, PICALM και APOJ προδιαθέτουν για την εμφάνιση της σποραδικής μορφής της νόσου.

Οι οικογενείς μορφές της νόσου περιλαμβάνουν τους εξής κλινικούς τύπους:

1. **Νόσος του Alzheimer σε πρώιμη έναρξη** (προγεροντική άνοια). Η γενετική συμμετοχή στη μορφή αυτή (έναρξη πριν το 65ο έτος) είναι ιδιαίτερα ισχυρή και οι σχετικές μελέτες έχουν ήδη αναδείξει τρία επικρατητικά γονίδια που η μεταλλαγή τους μπορεί να προκαλέσει τη νόσο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η πιθανότητα μεταβίβασης της μετάλλαξης σε κάθε ένα από τα τέκνα του πάσχοντος είναι 50%. Τα γονίδια αυτά είναι γνωστά ως PSEN1, PSEN2 και APP [1].

## **APP**

Το γονίδιο της APP (amyloid precursor protein) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, που είναι πρόδρομη της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς η οποία εντοπίζεται στις γεροντικές πλάκες. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 και οι μεταλλάξεις του είναι υπεύθυνες για το 5% περίπου των περιπτώσεων της νόσου σε πρώιμη έναρξη. Περισσότερες από 30 μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με τη νόσο Alzheimer.

Το γονίδιο κλωνοποιήθηκε το 1987 μετά από παρατήρηση πως η άνοια εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ατόμων με σύνδρομο Down (τρισωμία 21) που φτάνουν στην ενηλικίωση και που παρουσιάζουν παθολογοανατομική εικόνα τύπου Alzheimer. Η μετέπειτα ανακάλυψη μεταλλάξεων του γονιδίου της APP σε οικογένειες με πρώιμη έναρξη της νόσου προκάλεσε την υπόθεση πως κάποιες περιπτώσεις νόσου Alzheimer είχαν σχέση με υπερπαραγωγή του β- αμυλοειδούς ως αδιάλυτες πλάκες. Οι θέσεις των μεταλλάξεων είναι συγκεκριμένες, γύρω από τις περιοχές που κόβονται από τις σεκρετάσες β και γ συγκεκριμένα. Αποτέλεσμα της συσσώρευσης Αβ πεπτιδίου είναι ο σταδιακός τραυματισμός των νευρώνων, διαταραχή της μεταβολικής και ιονικής ομοιόστασης - οξειδωτικό stress, διάχυτη δυσλειτουργία νευρώνων και θάνατος κυττάρων του ιππόκαμπου και του φλοιού.

## **PSEN1**

Το γονίδιο της πρεσενιλίνης-1 εντοπίστηκε το 1992 και αποτελεί το πιο συχνό γονίδιο. Έχουν βρεθεί περίπου 25 διαφορετικές μεταλλάξεις που ενοχοποιούνται για το 70% των περιπτώσεων της νόσου με πρώιμη έναρξη. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14, κωδικοποιεί μια μεμβρανική πρωτεΐνη, την πρεσενιλίνη-1. Οδηγεί σε δημιουργία αμυλοειδικών πλακών καθώς αποτελεί τμήμα της  $\gamma$ -σεκρετάσης. Οι ασθενείς με μετάλλαξη της PSEN1 έχουν χαρακτηριστικά μικρή ηλικία εισβολής, μεταξύ 20 και 62 ετών.

## PSEN2

Τέλος αναγνωρίστηκε ένα τρίτο γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και κωδικοποιεί μια άλλη μεμβρανική πρωτεΐνη, την πρεσενιλίνη-2. Επίσης συντελεί στην εμφάνιση αμυλοειδικών πλακών. Μεταλλάξεις της SPEN2 σε ασθενείς έχουν εισβολή σε ηλικία μεταξύ 30 και 86 ετών. Στις οικογένειες που έχει εξακριβωθεί γενετική μετάλλαξη στην οικογενή πρώιμη έναρξη της νόσου, λιγότερο από το 5% της μετάλλαξης είναι στο γονίδιο της πρεσενιλίνης-2.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν οικογενείς περιπτώσεις της νόσου με πρώιμη έναρξη που δεν οφείλονται σε καμία από τις παραπάνω μεταλλάξεις. Προφανώς υπάρχουν και άλλα γονίδια που μέχρι στιγμής τουλάχιστον δεν έχουν χαρτογραφηθεί [39].

**2. Νόσος του Alzheimer σε όψιμη έναρξη** (γεροντική άνοια). Υπάρχουν γονίδια που δεν προκαλούν απευθείας τη νόσο αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε μεγάλη ηλικία. Αυτά τα γονίδια είναι ο λόγος που οι συγγενείς πασχόντων από τη νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο όψιμης ανάπτυξης της νόσου. Η μορφή αυτή έχει συνδεθεί με το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE).

## ApoE

Το ApoE γονίδιο είναι το πιο ξεκάθαρα εδραιωμένο γονίδιο και αποτελεί θέση αιαισθησίας για την εμφάνιση σποραδικής νόσου του Alzheimer σε γενεολογικά δέντρα οικογενούς όψιμης εγκατάστασης νόσου Alzheimer. Το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 (19q 13.2) και κατευθύνει την παραγωγή της ApoE, μιας πρωτεΐνης που αποτελεί μέρος των λιποπρωτεϊνών του σώματος. Η ApoE έχει τρεις απλοτύπους  $E_2$ ,  $E_3$ , και  $E_4$ . Κάθε άνθρωπος φέρει δύο αντίγραφα του γονιδίου της ApoE με κάποιο συνδυασμό των τριών ισομορφών. Όταν ένα άτομο ηλικίας 75 ετών έχει γονιδιακό έδαφος ApoE<sub>2-2</sub> τότε η πιθανότητα να αναπτύξει νόσο του Alzheimer είναι χαμηλή (20%), ενώ αν το γονιδιακό του έδαφος είναι ApoE<sub>4-4</sub>, η αντίστοιχη πιθανότητα είναι περίπου 95%.

Το εύρημα πάντως αυτό (αυξημένος κίνδυνος νόσησης σε ομοζυγώτες με ApoE<sub>4</sub>) αποκτά μεγάλη σημασία για τη μοριακή μελέτη της νόσου του Alzheimer γιατί εκτός



από τις οικογενείς μορφές με όψιμη έναρξη, φαίνεται να επηρεάζει και τις μορφές με πρόωπη έναρξη, αλλά και τις σποραδικές [37,38].

#### 2.2.2.4. Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου γίνεται από ειδικό νευρολόγο και θα στηριχθεί στην κλινική εικόνα και ίσως στα ευρήματα του παρακλινικού ελέγχου. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο Alzheimer με βάση τα κριτήρια του NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) είναι τα παρακάτω [1]:

- Άνοια που καθιερώνεται με τη βοήθεια της κλινικής διάγνωσης και γνωστικής εξέτασης.
- Προοδευτική επιδείνωση της μνήμης και άλλες γνωστικές δυσλειτουργίες.
- Καμία διαταραχή της συνείδησης.
- Απουσία συστηματικών ανωμαλιών ή άλλων ασθενειών του εγκεφάλου που θα μπορούσαν να αποτελέσουν την προοδευτική γνωστική πτώση.
- Ενθαρρυντικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν:
  - εναλλακτικά συμπεριφορικά σχέδια
  - οικογενειακό ιστορικό των ίδιων ανωμαλιών, ειδικά εάν επιβεβαιώνεται νευροπαθολογικά
- Στοιχεία που διαγιγνώσκουν τη νόσο Alzheimer αβέβαια ή απίθανα περιλαμβάνουν:
  - ξαφνική αρχή
  - εστιακά νευρολογικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένου ημιπάρεση, απώλεια αισθήσεων, ελλείματα οπτικών πεδίων
  - πρόωρη παρουσία αναταραχής βηματισμού

Διάφορες άλλες συστάσεις για τη διάγνωση της νόσου είναι:

- Γνωστικές εξετάσεις
- Κλινικές εξετάσεις
- Εργαστηριακές έρευνες
  - γενική αίματος
  - έλεγχος θυρεοειδούς (T3, T4, TSH)
  - ηλεκτρολύτες και ασβέστιο ορού
  - γλυκόζη ορού
  - έλεγχος ορού της B12
  - έλεγχος φυλλικού οξέος
  - έλεγχος επιπέδου ορού ομοκυστεΐνης
  - γενετικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου της ApoE γονιδίου
- Απεικονιστικός έλεγχος: Αξονική ή μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου της ατροφίας, αγγειακών αλλοιώσεων ή εγκεφαλικών επεισοδίων και όγκων του εγκεφάλου.
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για αποκλεισμό εγκεφαλοπαθειών, όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

- Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία επιτρέπει την οπτική απεικόνιση της δραστηριότητας και των αλληλεπιδράσεων των διαφόρων τμημάτων του εγκεφάλου μεταξύ τους, καθώς αυτά χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των νοητικών διεργασιών, συμμετέχοντας στην επεξεργασία πληροφοριών.

### **Απεικονιστικός έλεγχος**

Η απεικόνιση του εγκεφάλου με απεικονιστική (CT) ή μαγνητική (MRI), αναδεικνύουν, όχι πάντοτε, φλοιώδη ατροφία ιδίως μετωπιαία και κροταφικά, με πιθανή διάταση του κοιλιακού συστήματος. Δεν πρόκειται περί ειδικής εξέτασης για τη νόσο Alzheimer γιατί ατροφία παρουσιάζεται και σε φυσιολογικά άτομα των ίδιων ηλικιών, ενώ είναι δυνατόν να μην απεικονιστεί ατροφία σε αληθή νόσο Alzheimer. Είναι όμως σημαντικές εξετάσεις για τον εντοπισμό υδροκέφαλου, όγκου εγκεφάλου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συμβάλουν σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση και στη θεραπεία. Στα πρώτα στάδια της νόσου, η αξονική τομογραφία μπορεί να μην προσφέρει καμία βοήθεια. Η μαγνητική τομογραφία έχει το ξεχωριστό πλεονέκτημα ότι μπορεί να δείξει όχι μόνο τη διερεύνηση των αυλάκων στο φλοιό του εγκεφάλου και τη διάσταση του κοιλιακού συστήματος, αλλά ακόμα και τη λέπτυνση του φλοιού που συνοδεύει την ατροφία στη νόσο Alzheimer.

**SPECT:** Είναι η τομογραφία μονήρους φωτονίου και επιτρέπει τη μέτρηση της τοπικής εγκεφαλικής ροής, με αποτέλεσμα τη χρησιμοποίηση της στη μελέτη των εγκεφαλικών επεισοδίων, των ανοιών κ.α. Το SPECT στη νόσο Alzheimer συνήθως δείχνει κροταφοβρεγματική ελάττωση της αιματικής ροής και μερικές φορές και μετωπιαία. Εκτός από την αξία του στην πρώιμη διάγνωση το SPECT χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή.

**PET:** Είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και αποτελεί την εξέλιξη της τομογραφίας ανατομικής εικόνας σε τομογραφία λειτουργικής εικόνας με τη βοήθεια της πυρηνικής ιατρικής. Η εικόνα λαμβάνεται από μια συσκευή όμοια περίπου με της αξονικής χωρίς όμως πηγή ακτινών Χ. Η πηγή εδώ είναι τα εκπεμπόμενα ποζιτρόνια. Στις εικόνες που λαμβάνονται είναι δυνατή η τοπική μέτρηση διαφόρων ουσιών σε κάθε σημείο του εγκεφάλου. Οι εικόνες είναι έγχρωμες και τα φωτεινά χρώματα δείχνουν υπερδραστηριότητα, ενώ τα σκοτεινά υποδραστηριότητα. Το PET στην νόσο Alzheimer αναδεικνύει κροταφοβρεγματικό και μετωπιαίο υπομεταβολισμό που έχει τη δυνατότητα να βοηθήσει στη διάγνωση της νόσου ακόμα και σε πολύ πρώιμα στάδια. Αποτελεί εξέταση μεγαλύτερων δυνατοτήτων από το SPECT [1].

### **2.2.2.5 Θεραπεία**

Η κατανόηση της παθολογίας της άνοιας έχει αλλάξει την διαχείριση των ασθενών από μία συντηρητική, συμπτωματική προσέγγιση, σε μία πιο συγκεκριμένη βιολογικά και ιατρικά. Ριζική θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει όμως η έλλειψη ακετυλολίνης ώθησε την παραγωγή φαρμάκων για την ενίσχυσή της. (Η

ντονεζεπίλη, η ριβαστιγμίνη, η γκαλανταμίνη και η μεμαντίνη αναστέλλοντας την ακετυλχολινεστεράση, αυξάνουν τον χρόνο δράσης της ακετυλχολίνης προκαλώντας αύξηση της λειτουργικότητας των κυττάρων. )

Αναστολείς χολινεστεράσης: Ασθενείς με αγγειακή νόσο Alzheimer έχουν μειωμένη περιεκτικότητα τρανσφεράσης ακετυλχολίνης, η οποία οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης ακετυλχολίνης στο φλοιό και μειωμένη χολινεργική λειτουργία. Οι αναστολείς χολινεστεράσης αυξάνουν τη χολινεργική μετάδοση με την αναστολή της χολινεστεράσης στη συναπτική σχισμή. Οι τέσσερις αναστολείς που χρησιμοποιούνται είναι: η ταρκίνη, η δονεπεζίλη, η ριβαστιγμίνη και η γκαλανταμίνη.

Ταρκίνη: Είναι χρονολογικά το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας που κυκλοφόρησε στην αγορά. Διατίθεται σε δισκία 10,20,30 και 40 mg και η αγωγή αρχίζει με δόση 10 mg. Στη συνέχεια, ανά 6 εβδομάδες και ενώ το φάρμακο γίνεται αρκετά ανεκτό, γίνεται σταδιακή αύξηση μέχρι τα 40 mg που είναι η μέγιστη δόση. Η ταρκίνη μπορεί να παρουσιάσει ηπατοτοξικότητα. Υπολογίζεται ότι οι μισοί ασθενείς που έλαβαν μέρος στις διαφορετικές κλινικές μελέτες παρουσίασαν αύξηση ALT και στην πλειοψηφία αυτών η αύξηση εμφανίστηκε σε 18 εβδομάδες από την έναρξη της

Μεμαντίνη: Είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα του N-μέθυλο-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA). Ο μηχανισμός δράσης της μεμαντίνης είναι διαφορετικός από τους αναστολείς χολινεστεράσης. Είναι νευροπροστατευτική. Το γλουταμινικό είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής σε φλοιώδεις νευρώνες του ιππόκαμπου. Ένας από τους υποδοχείς που ενεργοποιούνται από το γλουταμινικό είναι ο υποδοχέας NMDA ο οποίος σχετίζεται με τη μάθηση και τη μνήμη. Η υπερβολική διέγερση του υποδοχέα προκαλεί τοξικότητα άρα οι παράγοντες που μπλοκάρουν την παθολογική διέγερση μπορούν να προστατευτούν από περαιτέρω βλάβη [1].

### 2.3. Υπερκινητικά σύνδρομα

Αυτή η κατηγορία έχει ως κύριο χαρακτηριστικό τις ακούσιες κινήσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται ο τρόμος, η δυστονία, η χορεία και ο βαλλισμός, οι στερεότυπες κινήσεις και ο μυόκλονος. Οι χορειακές κινήσεις είναι αιφνίδιες, άσκοπες, τιναγμοειδείς κινήσεις μικρής διάρκειας, που είναι δυνατόν να εκδηλωθούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, όπως πχ σε ένα άκρο ή στο πρόσωπο. Η αιτιολογία των χορειακών κινήσεων είναι ποικίλη αποτελούν όμως βασικό μέρος της κλινικής της χορεία του Huntington [1].

#### 2.3.1. Νόσος Huntington

Η νόσος του Huntington ή χορεία του Huntington είναι ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο νευροεκφυλιστικό νόσημα με συχνότητα εμφάνισης 3-7/100.000 πληθυσμού στη Δ. Ευρώπη και Β. Αμερική 1-5. Από τον Ιανουάριο του 1995 έως το Δεκέμβριο του 2008

διεξήχθη ευρείας κλίμακας γενετική και επιδημιολογική μελέτη της νόσου του Huntington στην Ελλάδα. Ο επιπολασμός της νόσου του Huntington στην Ελλάδα υπολογίστηκε στο 5,4 ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ η ελάχιστη μέση επίπτωση της νόσου εκτιμήθηκε από 2,2–4,4 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετήσια. Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από χορειακές κινήσεις, άνοια και διαταραχές συμπεριφοράς. Αν και η χορεία είναι η πιο χαρακτηριστική κινητική διαταραχή, η νόσος μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές στην οφθαλμοκίνηση, παρκινσονισμό, δυστονία (juvenile Huntington), μυόκλονο, αταξία, δυσαρθρία, δυσφαγία και σπαστικότητα, ενώ καθώς εξελίσσεται η χορεία αντικαθίσταται από δυστονία και βραδυκίνησια6-10. Η κατάθλιψη, με συχνή συνέπεια την αυτοκτονία, είναι η πιο κοινή ψυχιατρική εκδήλωση με ποσοστό 33-76%, ενώ δεν απουσιάζουν κρίσεις πανικού, μανιακά και ψυχωτικά επεισόδια11-17. Οι ασθενείς με νόσο Huntington εμφανίζουν γνωστική έκπτωση, βραδύτητα της σκέψης και διαταραχές του λόγου. Οι τελευταίες φαίνεται να σχετίζονται με την εκφύλιση του νεοραβδωτού σώματος και των μετωποραβδωτών οδών. Δεδομένου ότι η νόσος είναι κληρονομική έγιναν μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν τις γλωσσικές διαταραχές με τα ανατομικά κυκλώματα της νόσου και με τις κινητικές της διαταραχές. Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι τα 30-50 έτη. Περιστασιακά η νόσος εμφανίζεται και σε ανήλικους (νεανική μορφή ή τύπος Westphal). Σε αυτές τις περιπτώσεις η νόσος κληρονομείται από τον πατέρα, τα συμπτώματα είναι πολύ πιο βαριά, και η εξέλιξη της νόσου ταχύτερη [1,41].

### **2.3.1.1. Παθολογική ανατομική**

Στη νόσο Huntington εμφανίζεται απώλεια νευρικών κυττάρων και ατροφία στο νεοραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος), καθώς και σε βαθιές σιβάδες του εγκεφαλικού φλοιού (3,5,6). Ανάλογα με την εξέλιξη της, ατροφία μπορεί να παρατηρηθεί στην ωχρά σφαίρα, θάλαμο, υποθάλαμο, μέλαινα ουσία και παρεγκεφαλίδα 21. Λόγω της εκφυλιστικής της φύσης η πορεία της είναι προοδευτική με τελική κατάληξη το θάνατο (συνήθως 15-20 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων)18-20 [1].

### **2.3.1.2. Κλινική εικόνα**

Τα συμπτώματα της νόσου του Huntington συνήθως γίνονται αισθητά μεταξύ των 35 και 44 ετών, αλλά μπορούν να αρχίσουν σε οποιαδήποτε ηλικία από την παιδική ηλικία μέχρι το γήρας. Στα αρχικά στάδια, υπάρχουν μικρές αλλαγές στην προσωπικότητα, τη γνωστική λειτουργία, και τις σωματικές δεξιότητες. Τα σωματικά συμπτώματα είναι συνήθως το πρώτο, καθώς γνωστικά και ψυχιατρικά συμπτώματα δεν είναι γενικά αρκετά σοβαρά για να αναγνωρίζονται από μόνα τους στα πιο πρώιμα στάδια. Σχεδόν ο καθένας με τη νόσο του Huntington τελικά παρουσιάζει παρόμοια συμπτώματα, αν και στην αρχή η πρόοδος και το εύρος των σωματικών και ψυχικών συμπτωμάτων ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των ατόμων [41,42,43].

## **Διαταραχές της κίνησης**

Οι κινητικές διαταραχές που σχετίζονται με τη νόσο του Huntington μπορεί να περιλαμβάνει τόσο τις ακούσιες κινήσεις και απομειώσεις σε εκούσιες κινήσεις:

- Ακούσιες κινήσεις σπασμωδικές ή σπαρταράει (χορεία)
- Ακούσια, παρατεταμένη σύσπαση των μυών (δυστονία)
- Μυϊκή δυσκαμψία
- Αργή, ασυντόνιστες λεπτές κινήσεις
- Αργά ή μη φυσιολογικές κινήσεις των ματιών
- Διαταραχή της βάρδισης, τη στάση του σώματος και την ισορροπία
- Δυσκολία με τη φυσική παραγωγή λόγου
- Δυσκολία στην κατάποση

Απομειώσεις σε εθελοντικές κινήσεις - και όχι οι ακούσιες κινήσεις - μπορεί να έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ικανότητα ενός ατόμου να εργαστεί, να εκτελούν τις καθημερινές δραστηριότητες, να επικοινωνούν και να παραμείνει ανεξάρτητη.

### **Γνωστικές διαταραχές**

Γνωστικές διαταραχές συχνά συνδέονται με την νόσο του Huntington περιλαμβάνουν:

- Δυσκολίες στο σχεδιασμό, την οργάνωση και την ιεράρχηση των καθηκόντων
- Αδυναμία να ξεκινήσει μια εργασία ή συνομιλία
- Η έλλειψη ευελιξίας, ή η τάση να κολλήσει σε μια σκέψη, τη συμπεριφορά ή ενέργεια (εμμονή)
- Η έλλειψη ελέγχου των παρορμήσεων, που μπορεί να οδηγήσει σε ξεσπάσματα, που ενεργούν χωρίς σκέψη
- Προβλήματα με χωρική αντίληψη που μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις, αδεξιότητα ή ατυχήματα
- Η έλλειψη ενημέρωσης των δικών συμπεριφορές και τις ικανότητές του
- Η δυσκολία εστίασης σε μια εργασία για μεγάλο χρονικό διάστημα Βραδύτητα στις σκέψεις μεταποίησης ή «εύρημα» λέξεις
- Δυσκολία στην εκμάθηση νέων πληροφοριών

### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Η πιο κοινή ψυχιατρική διαταραχή που σχετίζεται με νόσο του Huntington είναι η κατάθλιψη. Αυτό δεν είναι απλά μια αντίδραση στην λήψη μιας διάγνωση της νόσου του Huntington. Αντ' αυτού, η κατάθλιψη φαίνεται να συμβεί λόγω τραυματισμού στον εγκέφαλο και επακόλουθες αλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου. Τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Τα συναισθήματα της θλίψης ή δυστυχίας
- Απώλεια ενδιαφέροντος για τις συνήθεις δραστηριότητες
- Κοινωνική απόσυρση
- Αϋπνία ή υπερβολικό ύπνο
- Κόπωση, κούραση και απώλεια ενέργειας
- Αισθήματα αναξιοσύνης ή ενοχής
- Αναποφασιστικότητα, αφηρημάδα και μειωμένη συγκέντρωση
- Οι συχνές σκέψεις θανάτου, θανάτου ή αυτοκτονίας
- Αλλαγές στην όρεξη

### **Άλλες κοινές ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνουν:**

- Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες, ενοχλητικές σκέψεις και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές
- Mania, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αυξημένη διάθεση, υπερδραστηριότητα, παρορμητική συμπεριφορά και φουσκωμένα αυτοεκτίμηση
- Διπολική διαταραχή, ή εναλλασσόμενες επεισόδια της κατάθλιψης και μανίας

### **Άλλες αλλαγές στη διάθεση ή την προσωπικότητα, αλλά όχι κατ'ανάγκη ειδικές ψυχιατρικές διαταραχές, μπορεί να περιλαμβάνουν:**

- Ευερεθιστότητα
- Απάθεια
- Ανησυχία
- Σεξουαλική αναστολή ή ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά

### **Τα συμπτώματα της νόσου του Huntington ανηλίκων**

Η έναρξη και την εξέλιξη της νόσου του Huntington σε νεότερους ανθρώπους μπορεί να είναι ελαφρώς διαφορετική από ότι σε ενήλικες. Προβλήματα που παρουσιάζουν οι ίδιοι συχνά νωρίς στην πορεία της νόσου περιλαμβάνουν:

- Απώλεια ήδη μάθει ακαδημαϊκή ή φυσικές δεξιότητες
- Η ταχεία, σημαντική πτώση στη συνολική σχολική επίδοση
- Προβλήματα συμπεριφοράς
- Συμφωνημένη και δυσκαμψία μυών που επηρεάζουν βάδισμα (ειδικά σε μικρά παιδιά)
- Αλλαγές στις λεπτές κινητικές δεξιότητες που μπορεί να είναι αισθητή σε δεξιότητες, όπως η γραφή
- Τρόμος ή ελαφρά ακούσιες κινήσεις
- Κατασχέσεις

### **2.3.1.3. Γενετική**

Η νόσος προκαλείται από την αυξημένη επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου CAG (κυτοσίνη-αδενίνη-γουανίνη) στο γονίδιο της πρωτεΐνης huntingtin στο χρωμόσωμα 4p16.31-5. Στα φυσιολογικά χρωμοσώματα η αλληλουχία του CAG κυμαίνεται από 10-29 επαναλήψεις, ενώ στη Huntington από 36-121, με CAG>40 να συνοδεύεται από μεγάλη διεισδυτικότητα 6-8.. Όταν η έναρξη της νόσου γίνει πριν από το 20ο έτος (juvenile Huntington), συνοδεύεται από αυξημένη επανάληψη των CAG αλληλουχιών (>55). Η αυξημένη επανάληψη των παραπάνω αλληλουχιών σχετίζεται σε ποσοστό 60% με την ηλικία έναρξης της νόσου (όσο μεγαλύτερη επανάληψη, τόσο πιο πρόωμη η ηλικία έναρξης), ενώ δεν προβλέπει τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου 18-20 [43].

#### 2.3.1.4. Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου του Huntington βασίζεται κατά κύριο λόγο σε μια γενική φυσική εξέταση, στην επανεξέταση του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, καθώς και τις νευρολογικές και ψυχιατρικές εξετάσεις [44].

##### Νευρολογική εξέταση

- Αντανακλαστικά
- Η μυϊκή δύναμη
- Τον τόνο των μυών
- Αίσθηση της αφής
- Όραμα και την κίνηση των ματιών
- Ακοή
- Ψυχική κατάσταση
- Διάθεση

##### Ψυχιατρική αξιολόγηση

Παράγοντες όπως η συναισθηματική κατάσταση, η συμπεριφορά, τα σημάδια διαταραγμένης σκέψης μπορούν να συμβάλουν στη διάγνωση της νόσου.

##### Απεικόνιση του εγκεφάλου και τη λειτουργία

Είναι απαραίτητο να γίνουν εξετάσεις για την εκτίμηση της δομής ή της λειτουργίας του εγκεφάλου. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

**Απεικόνιση του εγκεφάλου** Αυτές οι εικόνες μπορούν να αποκαλύψουν δομικές αλλαγές σε συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου που επηρεάζονται από τη νόσο του Huntington, αν και αυτές οι αλλαγές μπορεί να μην είναι εμφανείς στα πρώτα στάδια της νόσου. Αυτές οι δοκιμές μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να αποκλειστούν άλλες καταστάσεις που μπορεί να παρουσιάζουν τα ίδια συμπτώματα. Οι τεχνολογίες απεικόνισης μπορεί να είναι η μαγνητική τομογραφία, η οποία μπορεί να παράγει λεπτομερείς και 3-D εικόνες του εγκεφάλου, ή CT.

**Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG).** Στην περίπτωση που έχει σημειωθεί κρίση είναι απαραίτητο το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η EEG χρησιμοποιεί μια σειρά από ηλεκτρόδια τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου.

##### Η γενετική συμβουλευτική και έλεγχος

Εάν τα συμπτώματα υποδεικνύουν έντονα τη διάγνωση της νόσου του Huntington, ένα γενετικό τεστ για το ελαττωματικό γονίδιο μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση, και μπορεί να είναι πολύτιμο, αν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου του Huntington.

### 2.3.1.5. Θεραπεία

Δεν υπάρχουν θεραπείες που μπορούν να αλλάξουν την πορεία της νόσου του Huntington. Ωστόσο, τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν κάποια συμπτώματα της κίνησης και ψυχιατρικών διαταραχών. Και πολλαπλές παρεμβάσεις μπορούν να βοηθήσουν ένα άτομο να προσαρμοστεί στις αλλαγές των ικανοτήτων του για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα. Η διαχείριση των φαρμάκων είναι πιθανό να εξελιχθεί κατά τη διάρκεια της ασθένειας, ανάλογα με τους γενικούς στόχους της θεραπείας. Επίσης, φάρμακα για τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε παρενέργειες που επιδεινώνουν άλλα συμπτώματα. Ως εκ τούτου, οι στόχοι και το σχέδιο θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά και να ενημερώνονται [1,43].

#### **Φάρμακα για διαταραχές της κίνησης**

Φάρμακα για την θεραπεία των κινητικών διαταραχών περιλαμβάνουν:

Τετραβεναζίνη: έχει ειδικά εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για να καταστείλει τις ακούσιες, σπασμωδικές κινήσεις. Μια σοβαρή παρενέργεια είναι ο κίνδυνος επιδείνωσης ή πρόκληση κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών παθήσεων. Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αϋπνία, υπνηλία, ναυτία και ανησυχία.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα, όπως η αλοπεριδόλη και κλοζαπίνη, έχουν μια παρενέργεια της καταστολής κινημάτων. Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι ευεργετική στη θεραπεία της χορείας. Αυτά τα φάρμακα μπορούν, ωστόσο, να επιδεινώσουν τις ακούσιες συσπάσεις (δυστονία) και την ακαμψία των μυών.

Άλλα φάρμακα που μπορεί να βοηθήσουν να κατασταλεί η χορεία, η δυστονία και η ακαμψία των μυών περιλαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως clobazepam και αγχολυτικά φάρμακα, όπως η διαζεπάμη. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να μεταβάλουν σημαντικά τη συνείδηση, και έχουν υψηλό κίνδυνο εξάρτησης και κατάχρησης.

#### **Φάρμακα για ψυχιατρικές διαταραχές**

Φάρμακα για τη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών θα ποικίλει ανάλογα με τις διαταραχές και τα συμπτώματα. Πιθανές θεραπείες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Αντικαταθλιπτικά: περιλαμβάνουν φάρμακα όπως εσιταλοπράμη, η φλουοξετίνη και η σερτραλίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί επίσης να έχουν κάποια επίδραση στην θεραπεία ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή. Οι παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, αϋπνία, και σεξουαλικά προβλήματα.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να καταστείλει βίαια ξεσπάσματα, ανησυχία και άλλα συμπτώματα των διαταραχών της διάθεσης ή ψύχωση.

Φάρμακα που μπορεί να αποτρέψουν τα σκαμπανεβάσματα που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή είναι αυτά που περιλαμβάνουν λιθίου και τα αντιεπιληπτικά,



όπως βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό και η λαμοτριγίνη . Συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν αύξηση βάρους, τρόμο και γαστρεντερικά προβλήματα.

### 2.3.2. Άλλα υπερκινητικά σύνδρομα

Ο **τρόμος** αποτελεί ρυθμική ταλάντωση μέρους του σώματος που είναι αποτέλεσμα εναλλασσόμενων συσπάσεων ανταγωνιστών μυών. Χωρίζεται στις εξής κατηγορίες [1]:

- Τρόμος ηρεμίας
- Τρόμος θέσεως
- Τρόμος τελικού σκοπού

**Η δυστονία** είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής διαταραχή που συνίσταται σε ποικίλης διάρκειας και έντασης συσπάσεις μυών ή μυϊκών ομάδων, με αποτέλεσμα στροφικές, επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή παθολογικές θέσεις μελών ή μερών του σώματος. Διακρίνεται στις εξής κατηγορίες [1]:

- Γενικευμένη
  - Ιδιοπαθής γενικευμένη δυστονία
- Εστιακή
  - Βλεφαρόσπασμος
  - Στοματοτραχηλική δυστονία
  - Σπασμωδικί ραιβόκρανο
  - Σπασμός των γραφένων
  - Δυστονία με ανταπόκριση στην L-Dopa

## 2.4. Επιληψία

Η επιληψία είναι χρόνια πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις που προκαλούν αιφνίδιες αλλά συνήθως αναστρέψιμες μεταβολές στην λειτουργία του εγκεφάλου. Στην αρχαιότητα η εμφάνιση της επιληψίας θεωρείτο υπερφυσικό φαινόμενο, άποψη που πρώτος ο Ιπποκράτης πολέμησε θεωρώντας την κοινή ασθένεια, ή οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί όπως και οι υπόλοιπες ασθένειες. Συστηματικές μελέτες για την επιληψία άρχισαν το 19ο αιώνα με κύριο ερευνητή τον Hughlings Jackson, ο οποίος έδωσε και τον μέχρι σήμερα γενικά αποδεκτό από τους ειδικούς ορισμό: «η επιληψία οφείλεται σε επεισοδιακή και αιφνίδια εκφόρτιση, υπερβολική και ταχεία που καταλαμβάνει ικανό αριθμό νευρώνων της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου». Οφείλεται σε υπέρμετρη και παροξυσμική εκφόρτιση ενός πληθυσμού νευρώνων, με αποτέλεσμα αιφνίδια, παροδική και επαναλαμβανόμενη διαταραχή της συνείδησης και ποικίλων σωματικών, ψυχικών και νοητικών λειτουργιών. Με τον όρο επιληψία δεν νοείται μια ενιαία νόσος, αλλά ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις με ενδεχομένως διαφορετική αιτιολογία [45].

Η επιληψία επηρεάζει ανθρώπους σε όλο τον κόσμο με συχνότητα περίπου 1% του γενικού πληθυσμού. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μέχρι 50 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, ποσοστό που αντιστοιχεί στη συχνότητα τουλάχιστον 50 ανά 100.000 του γενικού πληθυσμού, θα εμφανίσουν επιληψία σε οποιαδήποτε στιγμή της ζωής τους. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ο αριθμός αυτός μεταξύ 100-120.000 ατόμων ενώ μέχρι το 5% του πληθυσμού θα παρουσιάσει τουλάχιστον μία επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της ζωής του, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι ένα άτομο είναι επιληπτικό. Επιπλέον άλλο ένα 5% παρουσιάζει επιληπτικές εκφορτίσεις στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Αυτό σημαίνει ότι το 10%, δηλαδή ένας στους δέκα, έχει παρουσιάσει τουλάχιστον μία επιληπτική κρίση, είτε έχει προδιάθεση για επιληπτική κρίση [46].

Η μεγαλύτερη εκατοστιαία αναλογία (επιπολασμός) εμφάνισης της επιληψίας παρουσιάζεται σε παιδιά (βρέφη έως και εφήβους) και στο γηραιότερο πληθυσμό, πάνω από 60 ετών με την μεγαλύτερη επίπτωση (περίπου 75%) να παρατηρείται σε ηλικίες κάτω των 20 ετών. Η επίπτωση της επιληψίας κυμαίνεται μεταξύ 50 και 122 ανά 100.000 κατοίκους, ανά έτος. Μεταξύ 0,5-1% των παιδιών παθαίνουν ένα μη επαναλαμβανόμενο, μοναδικό μη προκλητό επεισόδιο σπασμών. Έχει εκτιμηθεί ότι σε ποσοστό από 2% έως 4% των παιδιών της Ευρώπης και της Αμερικής, έχουν εμφανίσει τουλάχιστον ένα επιληπτικό σπασμό (κρίση / seizure) που συνήθως συνδυάζεται με εμπύρετο νόσημα, πριν την ηλικία των τεσσάρων ετών. Εκτιμάται ότι η επιληψία είναι δυνατόν να επηρεάζει την θνησιμότητα, δεν υπάρχουν όμως επαρκείς μελέτες για το ποσοστό που οφείλεται αποκλειστικά στην ίδια την νόσο και όχι σε συνυπάρχουσες εγκεφαλικές βλάβες [47].

#### **2.4.1. Ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων και των επιληπτικών συνδρόμων**

Η σπουδαιότητα της ταξινόμησης των επιληψιών έχει οδηγήσει την «Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας» (International League Against Epilepsy - ILAE) να δημοσιοποιήσει κατά καιρούς διάφορες ταξινομήσεις, οι οποίες αφορούν την επιληψία και τα επιληπτικά σύνδρομα (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes) και ξεχωριστά τις επιληπτικές κρίσεις (International Classification of Epileptic Seizures). Δηλαδή σύμφωνα με τις διεθνείς ταξινομήσεις, γίνεται μία σαφής διάκριση μεταξύ των επιληψιών και των επιληπτικών κρίσεων. Μια επιληπτική κρίση έχει μία αρχή και ένα τέλος, ενώ η επιληψία θεωρείται χρόνια δυσλειτουργία. Σύμφωνα με την διεθνή ταξινόμηση, σε σχέση με την εστία της επιληπτικής κρίσης, οι επιληψίες διακρίνονται σε 4 βασικές κατηγορίες:

1. Εστιακές επιληψίες (δηλαδή συσχετιζόμενες με την εντόπιση / localization related) και σύνδρομα, όταν οι κρίσεις είναι εστιακές, δηλαδή η διαταραχή σχετίζεται με συγκεκριμένη περιοχή του ενός ημισφαιρίου. Εδώ συμπεριλαμβάνονται και οι δευτερευόντως γενικευμένες επιληψίες, όπου οι κρίσεις ξεκινούν αρχικά από κάποια συγκεκριμένη εστία και στην συνέχεια γενικεύονται. Διακρίνονται σε:

- Απλές εστιακές κρίσεις

- Απλές εστιακές κρίσεις με κινητική συμπτωματολογία
  - Απλές εστιακές κρίσεις με αισθητική συμπτωματολογία
  - Σύμπλοκες εστιακές κρίσεις
    - Αυτοματισμοί
    - Κρίσεις κροταφικού λοβού
    - Κρίσεις μετωπιαίου λοβού
  - Επιληπτικά σύνδρομα με εστιακή συμπτωματολογία
    - Καλοήθης παιδική επιληψία με αιχμές στην κεντρική και μέση κροταφική περιοχή
    - Παιδική επιληψία με ινιακές εκφορτίσεις
    - Καλοήθης ψυχοκινητική επιληψία
    - Συνεχής εστιακή επιληψία
2. Γενικευμένες επιληψίες και σύνδρομα, όταν έχουμε γενικευμένες (που ενεργοποιούνται και από τα δύο ημισφαίρια) επιληπτικές κρίσεις.
- Γενικευμένες κρίσεις
    - Γενικευμένες κρίσεις τονικο-κλονικών σπασμών (grand mal)
    - Κρίσεις αφαιρέσεως (petit mal)
    - Μυοκλονικές κρίσεις
    - Τονικές κρίσεις
    - Ατονικές κρίσεις
  - Γενικευμένα επιληπτικά σύνδρομα
    - Πυρετικοί σπασμοί
    - Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί
    - Καλοήθης παιδική μυοκλονική επιληψία
    - Νεανική μυοκλονική επιληψία
    - Σύνδρομα αφαιρέσεως
    - Σύνδρομο West
    - Πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια
    - Σύνδρομο Lennox - Gastaut
    - Επιληψία με μυοκλονικές-ασατικές κρίσεις
    - Προοδευτικές μυοκλονικές επιληψίες
3. Σε επιληψίες και σύνδρομα, ακαθόριστα αν είναι εστιακές ή γενικευμένες
4. Σε ειδικά σύνδρομα, όταν έχουμε επιληπτικές κρίσεις οι οποίες συσχετίζονται με συγκεκριμένες καταστάσεις.

Περαιτέρω οι επιληψίες των δύο πρώτων κατηγοριών διακρίνονται ανάλογα με τις αιτίες που προκαλούν τις επιληπτικές κρίσεις σε:

- Ιδιοπαθείς, που οφείλονται στην «προδιάθεση» του εγκεφάλου να προκαλέσει επιληπτική κρίση (πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση).
- Συμπτωματικές, όταν έχουμε εμφανή αιτία που προξένησε την επιληπτική κρίση (επίκτητες βλάβες του εγκεφαλικού φλοιού, περιορισμένης έκτασης) και σε
- Κρυπτογενείς (από το 1989) όπου δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η αιτία.

Εκτός από την επιληπτική κρίση, διάφορα κλινικά δεδομένα (νευρολογική εκτίμηση, ψυχοκινητική ανάπτυξη κλπ) και δημογραφικά στοιχεία (κληρονομικότητα), αλλά κυρίως εργαστηριακά ευρήματα (ΗΕΓ / MRI / CT / αιματολογικές εξετάσεις) χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και την κατάταξη των επιληψιών. Οι περισσότερες περιπτώσεις ασθενών μπορούν να καταταγούν σε διάφορες διαγνωστικές κατηγορίες της διεθνούς ταξινόμησης και αυτό βοηθά τους θεράποντες ιατρούς στον προσδιορισμό της μελλοντικής εξέλιξης της ασθένειας, στην πρόγνωση και φυσικά στην θεραπευτική αγωγή που θα ακολουθήσουν [49,50].

### 2.4.2. Αιτιολογία

Στη μεγαλύτερη αναλογία των περιπτώσεων (έως 70%), η αιτιολογία της επιληψίας δεν είναι γνωστή και η νόσος χαρακτηρίζεται "ιδιοπαθής". Από τις περιπτώσεις με γνωστή αιτιολογία, οι μισές περίπου οφείλονται σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ άλλα συχνά αίτια είναι οι όγκοι του εγκεφάλου, η κατάχρηση οιοπνεύματος και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (μετατραυματική επιληψία). Στη νευρολογική πρακτική έχει ιδιαίτερη σημασία η θέση ότι κάθε επιληπτικό φαινόμενο που εμφανίζεται για πρώτη φορά μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος (20 έτη), θα πρέπει να διερευνάται πλήρως, γιατί η πιθανότητα χωροκατακτητικής βλάβης είναι σημαντική [1].

### 2.4.3. Γενετική

Γενετικές αιτίες αποτελούν τη βάση για περίπου 40% των πασχόντων και έχουν προσδιοριστεί πάρα πολλά γονίδια, που προκαλούν τόσο γενικευμένες κρίσεις όσο και εστιακές κρίσεις καθώς και μη-ταξινομημένα είδη επιληψίας, όπως οι βρεφικοί σπασμοί.

Η γενετική αιτιολογία της ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας είναι συχνά περίπλοκη, γιατί συχνά οφείλεται σε ένα συνδυασμό πολλών γενετικών παραγόντων, που ο καθένας προσδίδει ένα μικρό κίνδυνο για επιληψία και μπορεί επιπλέον να τροποποιηθεί από περιβαλλοντικές επιδράσεις. Σήμερα γνωρίζουμε ότι περίπου 2% των ασθενών με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία φέρουν μετάλλαξη σε κάποιο γονίδιο που συνδέεται με κληρονομική επιληψία. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών με κληρονομική επιληψία είναι ψηλότερο για συγκεκριμένους τύπους επιληψίας, όπως οι βρεφικοί σπασμοί και η καλοήθης οικογενής νεογνική επιληψία. Ο τρόπος κληρονομικότητας μπορεί να αυτοσωματικός επικρατής, αυτοσωματικός υπολειπόμενος ή φυλοσύνδετος. Αντίστοιχα, μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο μπορεί να σχετίζονται με διάφορα είδη επιληπτικών κρίσεων (κλινική ετερογένεια) και αντιστρόφως, μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια μπορούν να προκαλέσουν τον ίδιο φαινότυπο επιληψίας (γενετική ετερογένεια). Επιπλέον, η επιληψία μπορεί να είναι ένα μεμονωμένο νευρολογικό σύμπτωμα ή μπορεί να εκδηλώνεται σε συνδυασμό με άλλα νευρολογικά συμπτώματα ή νοσήματα. Τέλος, αρκετά γενετικά σύνδρομα όπως π.χ. το σύνδρομο West, το σύνδρομο Ohtahara ή το σύνδρομο Lennox-Gastaut, κ.α. περιλαμβάνουν την εκδήλωση επιληψίας στους πάσχοντες.

Το 1995 ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά μεταλλάξεις που ευθύνονται για επιληπτική διαταραχή, την αυτοσωματική επικρατούσα νυκτερινή επιληψία

μετωπιαίου λοβού. Το γονίδιο κωδικοποιεί μια υποομάδα του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Έκτοτε, έχουν ανακαλυφθεί 10 επιπλέον γονίδια που σχετίζονται με επιληπτικές διαταραχές. Τα περισσότερα από αυτά κωδικοποιούν υποομάδες νευρωνικών διαύλων ιόντων (νατρίου και καλίου) ή υποδοχέων νευροδιαβιβαστών [48].

Επιληπτικό σύνδρομο	Γονίδια και Τόποι	Πρωτεΐνη
Καλοήθεις οικογενειακοί νεογνικοί σπασμοί	KCNQ2 KCNQ3	Νευρωνικός δίαυλος καλίου Kv7.2, Kv7.3
Καλοήθεις οικογενειακοί νεογνικοί - βρεφικοί σπασμοί	SCN2A	Υποομάδα α2 του νευρωνικού διαύλου νατρίου
Γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς	SCN1B	Υποομάδα β1 του νευρωνικού διαύλου νατρίου
Γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς Πυρετικοί σπασμοί, σύνδρομο Dravet	SCN1A	Υποομάδα α1 του νευρωνικού διαύλου νατρίου
Γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς Πυρετικοί σπασμοί, Παιδική αφαιρετική επιληψία	GABRG2	Υποομάδα γ2 του νευρωνικού υποδοχέα GABAA
Επικρατούσα νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού	CHRNA4 CHRNA2 CHRN2	Υποομάδα α4 του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης Υποομάδα α2 του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης Υποομάδα β2 του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης
Επικρατούσα επιληψία του κροταφικού λοβού	LGI1	"Leucine-rich glioma-inactivated 1"
Νεανική μυοκλονική επιληψία	GABRA1	Υποομάδα α1 του νευρωνικού υποδοχέα GABAA
Γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς	2p24 8p23-p21	άγνωστη άγνωστη
Πυρετικοί σπασμοί	8q13-q21	άγνωστη
Καθαροί σύνθετοι πυρετικοί σπασμοί	19p13.3	άγνωστη
Καθαροί απλοί πυρετικοί σπασμοί	6q22-q24	άγνωστη
Πυρετικοί σπασμοί	21q22	άγνωστη
Πυρετικοί σπασμοί Παιδική αφαιρετική επιληψία	3p24.3-p23	άγνωστη
Πυρετικοί σπασμοί	3q26.2-26.3	άγνωστη
Οικογενειακή έσω κροταφική επιληψία	18qter/1q25-q31 12q23 4q13.2-q21.3	άγνωστη άγνωστη άγνωστη
Οικογενειακή εστιακή επιληψία με ποικίλες εστίες	2q 22q12	άγνωστη άγνωστη

**Πίνακας 2.1. Γονίδια που σχετίζονται με την επιληψία**

Βρετανοί επιστήμονες ανακάλυψαν ένα γονίδιο που συνδέεται με την επιληψία και κατάφεραν να εμποδίσουν την ασθένεια σε εργαστηριακά πειράματα που πραγματοποίησαν με ποντικούς. Η έρευνα αυξάνει τις ελπίδες για νέες αποτελεσματικότερες θεραπείες των ασθενών στο μέλλον, τουλάχιστον για τις μισές περιπτώσεις επιληψίας σε ανθρώπους.

Το γονίδιο-κλειδί (Atp1a3) ρυθμίζει το επίπεδο δύο σημαντικών ουσιών, του νατρίου και του κάλιου, στα εγκεφαλικά κύτταρα. Οι επιστήμονες εδώ και καιρό υποπτεύονταν ότι η ανισορροπία στα επίπεδα αυτών των χημικών στοιχείων προκαλεί πολλές περιπτώσεις επιληψίας. Η νέα μελέτη είναι η πρώτη που, πέρα

από κάθε αμφιβολία, επιβεβαιώνει ότι ένα ελάττωμα στο συγκεκριμένο γονίδιο όντως ευθύνεται για αυτή την ανισορροπία και κατ' επέκταση για τις επιληπτικές κρίσεις.

Το νάτριο και το κάλιο κατ' εξοχήν επηρεάζουν το πόσο εύκολα δραστηριοποιούνται και πώς αντιδρούν οι νευρώνες. Όπως το αλμυρό νερό της θάλασσας είναι καλύτερος αγωγός του ηλεκτρισμού σε σχέση με το νερό της βρύσης, έτσι όταν υπάρχει περισσότερο νάτριο στον εγκέφαλο, η αγωγιμότητα των νευρώνων αυξάνει και «πυροδοτούνται» πιο συχνά. Το γονίδιο *Atp1a3* παράγει ένα ένζυμο που λειτουργεί ως «αντλία» νατρίου και καλίου, ρυθμίζοντας έτσι το επίπεδό τους στον εγκέφαλο [52].

#### 2.4.4. Διάγνωση

Η διάγνωση της επιληπτικής κρίσης τίθεται με βάση τις κλινικές πληροφορίες και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακό έλεγχο που περιλαμβάνει συνήθως, εκτός του βασικού βιοχημικού και αιματολογικού ελέγχου, την ακριβή διερεύνηση των αιτιών της επιληπτικής δραστηριότητας μέσω αξονικής ή μαγνητικής τομογραφία εγκεφάλου [1].

#### Ιστορικό και αντικειμενική εξέταση

Ο εντοπισμός της επιληπτικής κρίσης και η ακριβής ταξινόμηση της, είναι το πρώτο βασικό βήμα για τη διάγνωση της επιληψίας. Η διαδικασία της διάγνωσης εξαρτάται: α) από την ένταση της κρίσης και β) από τον εστιακό (μετωπιαίος, κροταφικός, βλεγματικός, ινιακός, πολλαπλών εστιών) ή διάχυτο χαρακτήρα της κρίσης.

Η σωστή διάγνωση της επιληψίας θα εξαρτηθεί σε μεγάλο βαθμό από τη λεπτομερή λήψη του ιστορικού, που θα αρχίσει από την εμβρυϊκή περίοδο, τις συνθήκες τοκετού και θα επεκτείνεται στο πρώτα χρόνια της ζωής του ασθενούς, με ιδιαίτερη προσοχή στα νοσήματα της παιδικής ηλικίας, στην ύπαρξη πυρετικών σπασμών ή κακώσεων της κεφαλής, κυρίως εκείνων που παρουσίασαν μακράς διάρκειας μετατραυματική αμνησία, πειστικά κατάγματα του κρανίου ή ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα. Η ύπαρξη βεβαρημένου κληρονομικού συχνά υποδηλώνει τη γενετική αιτιολογία των κρίσεων.

#### Παρακλινικός έλεγχος

Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου μέσω εξωτερικών ηλεκτροδίων που τοποθετούνται συμμετρικά σε προκαθορισμένες θέσεις της κεφαλής. Ένας πιο σύνθετος τύπος ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος είναι το ΗΕΓ 24ώρου ή βιντεοτηλεμετρία κατά την οποία καταγράφονται τα εγκεφαλικά κύματα ενός 24ώρου (ή και περισσότερο) σε υπολογιστή ενώ ταυτόχρονα ο ασθενής βιντεοσκοπείται. Ο ασθενής συνδέεται με τη συσκευή καταγραφής μέσω ηλεκτροδίων που εφαρμόζονται στο τριχωτό της

κεφαλής. Η συνδεσμολογία αυτή του επιτρέπει να εκπληρώνει συνήθεις δραστηριότητες, στον περιορισμένο όμως χώρο όπου διενεργείται η εξέταση. Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα της εξέτασης είναι η ανίχνευση και καταγραφή κρίσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η εξέταση δείχνει ταυτόχρονα τι συμβαίνει στον ασθενή παράλληλα με την ΗΕΓγραφική καταγραφή. Καθώς η εξέταση αποτελεί μία ορατή μαρτυρία της κρίσης, μπορεί να βοηθήσει και στον προσδιορισμό της μορφής της επιληψίας ενώ συχνά χρησιμοποιείται για την εκτίμηση ατόμων που θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση.

Για πολλούς ασθενείς με επιληψία, ο κίνδυνος των σπασμών επηρεάζει δραματικά την καθημερινότητα τους, περιορίζοντας την ανεξαρτησία και την αυτονομία τους. Οι ψυχαγωγικές και αθλητικές δραστηριότητες στις οποίες μπορούν να συμμετάσχουν είναι επίσης περιορισμένες και ύστερα από αντίστοιχη ιατρική οδηγία.

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την πιο αποτελεσματική νευροαπεικονιστική μέθοδο για τη διάγνωση της επιληψίας, ιδιαίτερα των αρρώστων με εστιακή επιληψία και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση της σκλήρυνσης του έσω τμήματος του κροταφικού λοβού και της ατροφίας του ιππόκαμπου.

Πιο πρόσφατα, υπάρχει περαιτέρω πρόοδος σε τεχνικές νευροαπεικόνισης, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού PET (Positron Emmission Tomography)/MRI, της Μαγνητοεγκεφαλογραφίας (magnetoencephalography - MEG) και της Απεικόνιση με Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging - DTI). Ο συνδυασμός PET Φλουοροδεοξυγλυκόζης και MRI είναι μια τεχνική, όπου εικόνες PET συνδέονται με δομική απεικόνιση MRI και ο βαθμός του τυχόν υπάρχοντος υπομεταβολισμού αναδεικνύεται με διαφορετικά χρώματα. Η τεχνική αυτή έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να διαχωρίσει ανεπαίσθητες βλάβες, που δεν μπορούν να απεικονιστούν μεμονωμένα με MRI ή PET.

Η MEG είναι μια τεχνική MRI που μετράει με μεγάλη ευαισθησία τα μαγνητικά πεδία που παράγονται από την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Επιληπτική δραστηριότητα υψηλής συχνότητας μπορεί να εντοπισθεί με MEG, έτσι ώστε να καθοριστεί η επιληπτογόνος ζώνη. Η απεικόνιση με DTI είναι μία άλλη τεχνική MRI, με την οποία μετράται η περιορισμένη διάχυση του νερού μέσα στους ιστούς, έτσι ώστε να δημιουργηθούν απεικονίσεις νευρωνικών δεσμών. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι χρόνιες μεσοκριτικές επιληπτογόνες εκφορτίσεις δημιουργούν αλλαγές στην οργάνωση των νευρωνικών δεσμών. Συνολικά, όλες αυτές οι μη επεμβατικές τεχνικές νευροαπεικόνισης έχουν βελτιώσει την προεγχειρητική εκτίμηση της επιληπτογόνου εστίας, αποφεύγοντας έτσι τη χρήση της ενδοκράνιας ηλεκτροεγκεφαλογραφικής καταγραφής.

#### **2.4.5. Θεραπεία**

Εκτός από την καλοήγη παιδική επιληψία, όλες οι άλλες μορφές επιληψίας είναι συνήθως χρόνιες διαταραχές, που δεν υποχωρούν αυτόματα. Βεβαίως μία πρώτη κρίση δεν είναι απαραίτητο να επαναληφθεί, για αυτό η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μετά από την πρώτη κρίση πρέπει να αντιμετωπίζεται με πολύ σκεπτικισμό.

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο επανάληψης των κρίσεων είναι η προϋπάρχουσα νευρολογική δυσλειτουργία, ο εστιακός χαρακτήρας της κρίσης και οι επιληπτικές εκφορτίσεις στο μεσοκριτικό ΗΕΓ/φημα. Η επιλογή του αντιεπιληπτικού φαρμάκου εξαρτάται από τη μορφή των επιληπτικών κρίσεων και τη συνδρομική ταξινόμηση. Το βασικό κριτήριο επιλογής αντιεπιληπτικού φαρμάκου είναι η αποτελεσματικότητά του που θα οδηγήσει σε πλήρη εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [1].

### **Κανόνες της φαρμακευτικής θεραπείας**

Οι πιθανότητες να επιτευχθεί έλεγχος των κρίσεων, χωρίς να προκληθεί τοξική αντίδραση από υπερδοσολογία, αυξάνουν σημαντικά αν ακολουθηθούν ορισμένες βασικές αρχές.

- 1) Χορηγείται ένα μόνο φάρμακο, αυτό που θεωρείται πιο κατάλληλο.
- 2) Αυξάνεται σταδιακά η δόση του φαρμάκου έως ότου οι κρίσεις σταματήσουν ή εμφανιστούν τοξικά φαινόμενα (η δόση μειώνεται σε ενδεχόμενη τοξική αντίδραση).
- 3) Αν με το φάρμακο αυτό δεν επιτευχθεί έλεγχος των κρίσεων, αντικαθίσταται σταδιακά με ένα άλλο κατάλληλο για το είδος των κρίσεων, με αύξηση της δόσης μέχρι να σταματήσουν οι κρίσεις ή να εμφανιστούν τοξικές αντιδράσεις.
- 4) Τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα αποτελούν οδηγό και όχι απόλυτο κανόνα. Σε πολλούς ασθενείς, οι κρίσεις ρυθμίζονται με υποθεραπευτικά επίπεδα, ενώ άλλοι συνεχίζουν να έχουν κρίσεις, ακόμα και αν τα επίπεδα του φαρμάκου ξεπερνούν τα θεραπευτικά.
- 5) Χορηγείται δεύτερο επιληπτικό φάρμακο μόνο όταν είναι βέβαιο ότι η μονοθεραπεία απέτυχε. Κάποιοι άρρωστοι μπορεί να έχουν περισσότερες κρίσεις όταν παίρνουν δύο φάρμακα, απ' ό,τι είχαν με το ένα και αυτό οφείλεται στην αρνητική ενδεχομένως συνεργασία μεταξύ των φαρμάκων.
- 6) Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μεταβολίζονται με διαφορετικό τρόπο στους νέους, τους ηλικιωμένους, στις έγκυες γυναίκες και σε άτομα με κάποια χρόνια νοσήματα, ιδιαίτερα των νεύρων ή του ήπατος.
- 7) Συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις και ΗΕΓράφημα συνιστανται κατά τακτά χρονικά διαστήματα για όλους τους αρρώστους που βρίσκονται σε αντιεπιληπτική αγωγή, χωρίς αυτό να αποτελεί εγγύηση ότι δεν θα συμβεί μια ξαφνηκή αρνητική αντίδραση πιθανώς ιδιοσυγκρασιακής αιτιολογίας.

### **Αντιεπιληπτικά Φάρμακα**

#### **Φάρμακα πρώτης επιλογής**

Καρβαμαζεπίνη: Είναι αποτελεσματική στην εστιακή αλλά και τη γενικευμένη επιληψία με τονικο-κλονικούς σπασμούς. Χορηγείται σε τρεις ή δύο ημερήσιες δόσεις ανάλογα αν είναι εντεροδιαλυτή ή ελεγχόμενη αποδέσμευσης. Οι παρενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες και συνιστανται σε διπλωτία, ζάλη,



κεφαλαλγία, ναυτία και υπνηλία. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στην αρχή της θεραπείας, για αυτό η έναρξη πρέπει να γίνει σε μικρές δόσεις προοδευτικά αυξανόμενες για ημέρες ή εβδομάδες. Άλλες σπανιότερες παρενέργειες είναι αλλεργικό εξάνθημα, απελευθέρωση αγγειοτονίνης, υπονατρίαζία και ελαφρά λευκοπενία.

Οξκαρβαζεπίνη: Είναι παράγωγο της καρβαμαζεπίνης και έχει ένα παραπλήσιο φάσμα αντιεπιληπτικής δραστηριότητας. Οι αναστρέψιμες παρενέργειές της είναι παρόμοιες αλλά λιγότερο έντονες από εκείνες της καρβαμαζεπίνης.

Φαινοβαρβιτάλη: Είναι αποτελεσματική τόσο στις εστιακές, όσο και στις γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις. Μπορεί αν χορηγηθεί ενδοφλεβίως σε περιπτώσεις ανθεκτικής επιληπτικής κατάστασης, αλλά υπό αυστηρό έλεγχο. Οι συνήθεις αναστρέψιμες παρενέργειες είναι η κόπωση στους ενήλικες και η υπερδραστηριότητα στα παιδιά.

Βαλπροϊκό οξύ: Είναι αποτελεσματικό στην θεραπεία των πρωτογενών γενικευμένων τονικο-κλονικών κρίσεων, των αφαιρέσεων και των μυοκλονικών κρίσεων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δεύτερη επιλογή και για τον έλεγχο των εστιακών κρίσεων. Οι συχνότερες παρενέργειες είναι τρόμος, αύξηση βάρους, τριχόπτωση και οίδημα των σφυρών. Υπνηλία μπορεί αν παρατηρηθεί στην αρχή της θεραπείας ή σε χορήγηση μεγάλων δόσεων. Σοβαρότερες παρενέργειες είναι η παγκρεατίτις, καταστολή του μυελού των οστών και ηπατοτοξικότητα.

Πριμιδώνη: Η μοριακή δομή της μοιάζει με εκείνη των βαρβιτουρικών και μεταβολίζεται σε φαινοβαρβιτάλη. Σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα μπορεί να αυξηθεί ο ρυθμός συγκέντρωσης φαινοβαρβιτάλης στο αίμα.

Φαινοτοϊνη (Υδατοϊνη): Είναι αποτελεσματική τόσο στις εστιακές όσο και στις γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις. Έχει ένα σχετικά παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής (18-30 ώρες), που επιτρέπει τη χορήγηση σε μία ημερήσια δόση για τους ενήλικες και δύο δόσεις για τα παιδιά. Οι παρενέργειες δοσοεξαρτώμενες και συνίστανται σε ζάλη, νυσταγμό, αστάθεια και λήθαργο, ενώ παρατηρούνται υπερπλασίες των ουλών, υπερτρίχωση και υπερευαισθησία του δέρματος.

Λαμοτριγίνη: Είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των εστιακών κρίσεων και ενδεχομένως και στη πρωτογενή γενικευμένη επιληψία. Αναστρέψιμες παρενέργειες είναι ζάλη, αστάθεια, κεφαλαλγία, τρόμος και ναυτία.

### **Συμπληρωματικά επιληπτικά φάρμακα**

- Βενζοδιαζεπίνες
- Γκαμπαπεντίνη
- Τοπιραμάτη

- Βιγκαμπατρίνη
- Λεβετιρακετάμη
- Τιαγκαμπίνη
- Εθοσουξιμίδη

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (Α.Ε.Φ) αποτελούν μία ευρεία και ανομοιόμορφη κατηγορία φαρμάκων. Οι πιο σημαντικοί εκπρόσωποι αυτών θεωρούνται οι βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά, η φαινοτοΐνη, το βαλπροϊκό νάτριο και η καρβαμαζεπίνη. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να γνωρίζει τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΕΦ. Η υπνηλία, η καταστολή, ο λήθαργος είναι οι πιο συχνές κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιεπιληπτικής αγωγής, ειδικά κατά την αρχική ρύθμιση της δοσολογίας. Το βαλπροϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα, με κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας, ενώ επίσης σχετίζεται με την εμφάνιση αιμοπεταλιακών διαταραχών και αιμορραγικής διάθεσης. Η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό συνδέονται με την εμφάνιση χαμηλής οστικής πυκνότητας, ενώ η φαινοβαρβιτάλη με την εμφάνιση ραχίτιδας. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος, κυρίως όταν υπάρχουν συνοδές νόσοι που επαυξάνουν αυτήν την προδιάθεση.<sup>10</sup> Πρόσφατα, έχουν εισαχθεί αρκετά νεότερα Α.Ε.Φ, με στόχο να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης της επιληψίας και, ενδεχομένως, να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρόκειται για νέες κατηγορίες φαρμάκων, που ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους καταχωρίζονται ως σταθεροποιητές της μεμβράνης και των νευροδιαβιβαστών του Κ.Ν.Σ, με εξαίρεση τη φελμπαμάτη που αναφέρεται ότι έχει έναν άγνωστο μηχανισμό δράσης. Η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη δρουν αναστέλλοντας τις δράσεις του γλουταμικού. Η λαμοτριγίνη μεταβάλλει την ηλεκτρική δραστηριότητα των μεμβρανικών διαύλων ιόντων νατρίου, ενώ η τοπιραμάτη, η γκαμπαπεντίνη, η τιαγκαμπίνη και βιγκαμπατρίνη δρουν ενισχύοντας τις δράσεις του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζουν οι παρά πάνω παράγοντες είναι ποικίλες. Προβλήματα συμπεριφοράς, ειδικά στους νεότερους ασθενείς έχουν σχετιστεί με τη λήψη λαμοτριγίνης και τοπιραμάτης. Η λαμοτριγίνη μπορεί να προκαλέσει ερύθημα, που συνήθως αποδίδεται στην ταχεία αύξηση της δόσης ή στο συνδυασμό της με βαλπροϊκό νάτριο. Η τοπιραμάτη σχετίζεται με την εμφάνιση συγγυτικών διαταραχών, κόπωση, νεφρολιθίαση και παραισθησίες. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ασυμπτωματική μεταβολική οξέωση με χάσμα ανιόντων, λόγω αναστολής της καρβονικής ανυδράσης. Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με την γκαμπαπεντίνη (π.χ κινητικές διαταραχές, ναυτία, αύξηση του σωματικού βάρους), ενώ η τιαγκαμπίνη σχετίζεται με την εμφάνιση νευρικότητας και απώλεια βάρους. Η κατάθλιψη και οι οπτικές διαταραχές έχουν περιγραφεί με βιγκαμπατρίνη. Η θεραπεία με φελμπαμάτη ενέχει επίσης τον κίνδυνο της εμφάνισης απλαστικής αναιμίας και ηπατικής ανεπάρκειας, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η χρήση της μόνο σε εκείνους τους ασθενείς, όπου τα άλλα πρωτόκολλα θεραπείας έχουν αποτύχει. Η απλαστική αναιμία θεωρείται επιπλέον σπάνια επιπλοκή και της

καρβαμαζεπίνης και της φαινοτοΐνης. Η ηπατοτοξικότητα συνδέεται με το βαλπροϊκό οξύ, ειδικά σε παιδιά κάτω των 2 ετών καθώς και με τη φελμπαμάτη. Τα νεότερα Α.Ε.Φ μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε συνδυασμό μεταξύ τους. Σε μια πειραματική μελέτη, η θεραπεία με γκαμπαπεντίνη βρέθηκε να έχει αθροιστική δράση με τη χρήση διαζεπάμης, φαινοβαρβιτάλης, φελμπαμάτης, φαινοτοΐνης καθώς και με το βαλπροϊκό νάτριο. Περαιτέρω έρευνες θεωρούνται απαραίτητες, για να αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός των Α.Ε.Φ παρέχει καλύτερο έλεγχο των κρίσεων καθώς και λιγότερες παρενέργειες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα έως σήμερα φαίνεται να είναι λιγότερο ελπιδοφόρα από ό, τι πίστευαν αρχικά.

### **Κετογόνος δίαιτα**

Τα τελευταία έτη, πολλαπλές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη χρησιμότητα της κετογόνου διαίτας ως θεραπείας για φαρμακοανθεκτική επιληψία. Με την έντονη στέρση υδατανθράκων και την αύξηση των θερμίδων από λίπη, δημιουργείται κέτωση, με συνακόλουθη βελτίωση στον έλεγχο της επιληψίας. Έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί διεθνείς συναινετικές οδηγίες για τη χρήση της κετογόνου διαίτας. Η κετογόνος δίαιτα έχει φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στον έλεγχο της μυοκλονικής-αστατικής επιληψίας, της οζώδους σκλήρυνσης και πολλών άλλων επιληπτικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των βρεφικών σπασμών. Γενικά, συνιστάται η έναρξη της κετογόνου διαίτας, αφού 2 κατάλληλα αντιεπιληπτικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί και έχουν αποτύχει. Στις παρενέργειες από την κετογόνο δίαιτα συμπεριλαμβάνονται επιβράδυνση της ανάπτυξης, γαστρεντερικά συμπτώματα, έλλειψη καρνιτίνης, νεφρολιθίαση και αύξηση λιπιδίων. Η αποφυγή παρενεργειών από την ελλιπή σίτιση επιτυγχάνεται με κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης της κετογόνου διαίτας είναι ένα από τα αδιευκρίνιστα μυστήρια της έρευνας της επιληψίας. Το γεγονός της μεγάλης αποτελεσματικότητας της διαίτας απέναντι σε πληθώρα επιληπτικών κρίσεων και συνδρόμων υποδηλώνει ότι ενεργοποιείται ένα κοινό βασικό μοριακό μονοπάτι που καταστέλλει τη νευρωνική υπερδραστηριοποίηση και τον ανώμαλο συγχρονισμό εκφορτίσεων. Η έρευνα στο χώρο της διαίτας ως θεραπείας για την επιληψία συνεχίζεται, με πρόσφατες ενδείξεις ότι μπορεί να είναι αποτελεσματικές ακόμη και λιγότερο απαιτητικές δίαιτες, όπως παραλλαγές της διαίτας Atkins και δίαιτες χαμηλής γλυκόζης. Στην παρούσα φάση, μερικά κέντρα στην Ελλάδα προσφέρουν υποστήριξη για αυτές τις δίαιτες [51].

### **Χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας**

Ένα ποσοστό περίπου 20-30% των πασχόντων από επιληψία δεν ανταποκρίνεται στην φαρμακευτική αντιεπιληπτική αγωγή. Όταν η φαρμακοθεραπεία είναι ανεπιτυχής, ορισμένοι προσεκτικά επιλεγμένοι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα να πετύχουν βελτίωση ή και πλήρη έλεγχο των κρίσεων με χειρουργικές επεμβάσεις.

Η αφαίρεση της επιληπτογόνου εστίας εφαρμόζεται σε ορισμένες βαριές μορφές, ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή, με την προϋπόθεση ότι η επιληπτογόνος εστία είναι τοπογραφικά καθορισμένη, σταθερή, μονήρης και προσπελάσιμη.

Επίσης, η εστία θα πρέπει να είναι σε "σιωπηλή" περιοχή, δηλαδή σε θέση όπου η εκτομή της δεν προκαλεί αφασία, αμνησία ή ημιπάρεση. Ο υποψήφιος για χειρουργική θεραπεία ασθενής δεν θα πρέπει να πάσχει από εκφυλιστική ασθένεια του εγκεφάλου. Υπολογίζεται διεθνώς ότι ο αριθμός των φαρμακο-ανθεκτικών μορφών της νόσου ανέρχεται 500 περιπτώσεις/1.000.000/έτος. Στις υγειονομικά προηγμένες χώρες αναφέρεται ότι περίπου το 30% των ασθενών, με φαρμακο-ανθεκτικές μορφές της νόσου, υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία.

Από τα διάφορα είδη χειρουργικής επιληψίας, ως καλύτερη μέθοδος θεωρείται η φλοιοεκτομή, δηλαδή εκτομή του φλοιού μιας περιγεγραμμένης επιληπτικής εστίας. Για μία τέτοια εκτομή, η προεγχειρητική διερεύνηση είναι σχολαστική και επίπονη και γίνεται σύμφωνα με συγκεκριμένα νευροφυσιολογικά και νευροακτινοδιαγνωστικά πρωτόκολλα. Εάν οι μέθοδοι αυτές δεν είναι επαρκείς, γίνεται συμπληρωματική διερεύνηση με εν τω βάθει ηλεκτρόδια. Στα παιδιά, η χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας περιλαμβάνει συνήθως τη κροταφική λοβεκτομή με υψηλό ποσοστό πλήρους ελέγχου των κρίσεων έως και 70%. Χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας έχουν οι εξωκροταφικές εκτομές, ενώ η διατομή μεσολοβίου και η ημισφαιρεκτομή αποτελούν απλά παρηγορηκές θεραπείες [1].

## 2.5. Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας, παλαιότερα γνωστή ως σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ), αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση, φλεγμονώδη νόσο, η οποία επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα [1]. Τα αίτια που οδηγούν στη ΣκΠ δεν είναι ακόμη γνωστά, αν και οι επιστήμονες γνωρίζουν την παθοφυσιολογία της νόσου. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από το σημείο του κεντρικού νευρικού συστήματος στο οποίο έχει πληγεί το άτομο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι για την εκδήλωση της νόσου μεσολαβούν T-λεμφοκύτταρα έναντι κάποιου αντιγόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, πιθανώς έναντι κάποιου συστατικού της μυελίνης. Διακρίνονται δύο μορφές της νόσου. Η μορφή με εξάρσεις και υφέσεις (οι ασθενείς κατά περιόδους εμφανίζουν οξείες προσβολές οι οποίες υποχωρούν) και η προϊούσα μορφή (οι πάσχοντες εμφανίζουν κλινική εικόνα διαρκώς φθίνουσα, ενδεχομένως με μεσοδιάστημα παροδικής, ελάχιστονος βελτίωσης) [54,55].

Η ΣκΠ αποτελεί την τρίτη κατά σειρά συχνότητας αιτία σοβαρής αναπηρίας στις ηλικίες των 20–40 ετών, ενώ σε παγκόσμιο επίπεδο, σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και της Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) για το 2008, η μέση επικράτηση της νόσου ήταν 30 άτομα ανά 100.000 [56].

Γενικότερα, η ΣκΠ προσβάλλει περισσότερα από 1.000.000 νεαρά άτομα σε όλον τον κόσμο και σε παγκόσμια κλίμακα εβδομαδιαία διαγιγνώσκονται 200 άτομα, με διαφοροποιήσεις κατά γεωγραφική περιοχή, ηλικία και λοιπά χαρακτηριστικά. Υπολογίζεται ότι από τη ΣκΠ νοσούν 250.000 Αμερικανοί, 80.000 Βρετανοί και 8.000 Έλληνες [57,58].

### 2.5.1. Παθολογική ανατομική

Η ΣκΠ θεωρείται νόσος που προσβάλλει άτομα με γενετική προδιάθεση. Δεδομένης της γενετικής, κλινικής και απεικονιστικής της ετερογένειας, είναι πιθανό να

εμπλέκονται στην εκδήλωσή της περισσότεροι του ενός παθογενετικοί μηχανισμοί, γεγονός που περιπλέκει πολύ τη θεραπευτική προσέγγισή της.

Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι η απομυελίνωση που υφίσταται το ΚΝΣ, δηλαδή η απώλεια της μυελίνης σε ποικίλα τμήματά του, με συνέπεια την αξονική δυσλειτουργία και την εκδήλωση των νευρολογικών διαταραχών. Οι βλάβες αυτές καλούνται "πλάκες" και στις χρόνιες περιπτώσεις είναι συνήθως πολυάριθμες, εντοπισμένες στην λευκή ουσία των ημισφαιρίων. Η φαιά ουσία μπορεί επίσης να προσβληθεί αλλά σε μικρότερο βαθμό βλάβης.

Η εντόπιση των "απομυελινωτικών πλακών" είναι τυχαία, αλλά φαίνεται ότι προτιμούνται κυρίως οι περιοχές γύρω από τις πλάγιες κοιλίες των ημισφαιρίων και αυτές των οπτικών οδών. Επίσης συχνά ανευρίσκονται στο στέλεχος, στην παρεγκεφαλίδα αλλά και κατά μήκος του νωτιαίου μυελού, ιδιαίτερα στην αυχενική μοίρα του.

Πρόκειται για μάλλον αποστρογγυλωμένες περιοχές με καλά περιγεγραμμένα όρια ροζ απόχρωση εφόσον πρόκειται για φλεγμαίνουσες πλάκες ή είναι λευκές ή γκρι. Μέσα στις πλάκες εντοπίζονται αιμοφόρα αγγεία.

Μεταξύ των ασθενών υπάρχει αρκετά μεγάλου βαθμού ποικιλομορφία στα δομικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των βλαβών. Παρόλο που οι περισσότερες βλάβες χαρακτηρίζονται από μια φλεγμονώδη αντίδραση κυρίως από τα λεμφωκύτταρα και τα μακροφάγα, έχουν περιγραφεί διάφορα μοντέλα καταστροφής της μυελίνης.

Στις αυτοάνοσες νόσους, όπως η ΣκΠ, η ισορροπία μεταξύ του ανοσολογικού συστήματος και του οργανισμού διαταράσσεται και το πρώτο αναγνωρίζει τα δικά του κύτταρα ως ξένα, ξεκινώντας ένα πόλεμο σε τμήματα του σώματος που δεν αναγνωρίζει, τη μυελίνη στην συγκεκριμένη περίπτωση [1].

### 2.5.2. Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΣκΠ ποικίλουν εκφράζοντας τη διασπορά των βλαβών στο ΚΝΣ, κάτι που χαρακτηρίζει τη νόσο. Είναι επεισόδια νευρολογικών δυσλειτουργιών ακολουθούμενα από περιόδους σταθεροποίησης με μερική ή ολική ύφεση των συμπτωμάτων. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εισβάλλουν μέσα σε ώρες ή μέρες, να διαρκέσουν μέρες ή βδομάδες και να υποχωρίσουν, για να περάσουν μήνες ή χρόνια μέχρι την επόμενη υποτροπή της νόσου και συνιστούν τις λεγόμενες υποτροπές ή ώσεις της νόσου, ενώ αυτή είναι η μορφή που προσβάλλει συνήθως τα νέα άτομα.

Τα **αισθητικά συμπτώματα** είναι τα πιο συνήθη και η αντικειμενική εξέταση τους μπορεί αν είναι φυσιολογική καθώς είναι δύσκολο να καταλήξει ο εξεταστέ σε αληθή και ακριβή αξιολόγησή τους. Τέτοια συμπτώματα μπορούν να είναι:

- Μούδιασμα που ξεκινά από τα πόδια
- Παισιθήσεις
- Μούδιασμα της άκρας χείρας
- Αιμωδίες ψυχρού στον κορμό ή τα άκρα
- Γενικευμένη δυσανεξία στη θερμότητα
- Στιγμιαίο αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος που ξεκινά από τον αυχένα και επεκτείνεται προς τα κάτω, ως τα κάτω άκρα, προκαλούμενο με την κάμψη της κεφαλής (σημείο Lhermitte)

Τα **συμπτώματα από το οπτικό νεύρο** είναι επίσης συνήθη καθώς τα δύο τρίτα των ασθενών θα παρουσιάσει κάποιο από αυτά κατά τη διάρκεια της πάθησής του. Μπορεί να είναι θολή όραση ή και τύφλωση από τον ένα οφθαλμό. Φλεγμονώδη προβλήματα του οπτικού νεύρου γνωστά ως οπτική νευρίτιδα είναι συνήθως αρχική εκδήλωση της νόσου. Η οπισθοβολβική νευρίτιδα εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 15-30 ετών και κυρίως στις γυναίκες σε αναλογία 4 προς 1. Παρέσεις οφθαλμοκινητικών μυών και διπλωπία μπορεί επίσης να είναι το πρώτο και μοναδικό σύμπτωμα της ΣκΠ. Μπορεί η βλάβη να εντοπίζεται υπερπυρινικά, στους πυρήνες ή περιφερικά, προσβάλλοντας οποιοδήποτε οφθαλμοκινητικό νεύρο. Οι παραλύσεις των βλεμματικών κινήσεων και οι διαταραχές του αντανakλαστικού της κόρης είναι σπάνια εκδήλωση της νόσου και συνήθως ανευρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της. Ο νυσταγμός είναι ιδιαίτερα συχνός καθώς απαντάται στο 55-60% των νοσούντων, συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου και προερχόμενος από βλάβη της παραγκεφαλίδας. Τέλος στα συμπτώματα της νόσου απαντάται και η διαπυρινική οφθαλμοπληγία.

Οι **κινητικές διαταραχές** είναι αυτές που προκαλούνται από την προσβολή του ανώτερου κινητικού νευρώνα. Μπορεί να υπάρχει αδυναμία ή κόπωση κάποιου άκρου που επιτείνεται με την άσκηση ή την έκθεση σε θερμότητα, αδυναμία, πάρεση ή και παραπληγία που οφείλεται σε μυελοπάθεια. Η βλάβη του περιφερικού κινητού νευρώνα είναι σπάνια.

Στις **παρεγκεφαλιδικές εκδηλώσεις** της νόσου μπορούμε να συναντήσουμε την αταξία στο βάδισμα, τη δυσμετρία, τη δυσδιαδοχοκινησία, τον παρεγκεφαλιδικό τρόπο ή την παρεγκεφαλιδική ομιλία.

Παραλύσεις από κρανιακά νεύρα όπως την παράλυση του Bell που συναντούμε σε ποσοστό 1.3% ή νευραλγίες.

**Διαταραχές από τις γνωσιακές λειτουργίες** είναι επίσης πιθανό να συναντήσουμε, με δυσκολίες στη συγκέντρωση, την προσοχή, τη μνήμη, πτωχή κρίση, συμπτώματα που πολύ συχνά δεν αναγνωρίζονται και δεν αξιολογούνται από τις εξετάσεις. Νοητικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της κατά την πορεία της ΣκΠ και δεν σχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα της νευρολογικής εικόνας του πάσχοντος. Άνοια σαν πρώτη εκδήλωση είναι σπάνια ενώ αντίθετα κατάθλιψη, ευφορία, ψευδαισθήσεις είναι συχνές ακόμα και στα αρχικά στάδια.

Οι **επιληπτικές κρίσεις** είναι επίσης μέσα στις εκδηλώσεις της πάθησης, κυρίως στα προχωρημένα στάδια.

Το **φαινόμενο UHTHOFF** είναι αρκετά συχνό στους ασθενείς με ΣκΠ. Πρόκειται για ποικίλα νευρολογικά σημεία που εκδηλώνονται κατά τη διαρκεί της υπερθερμίας σε ποσοστό 80% των πασχόντων [1].

### 2.5.3. Γενετική

Η πολλαπλή σκλήρυνση δεν θεωρείται κληρονομική ασθένεια, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι μία σειρά γενετικών παραλλαγών αυξάνει τον κίνδυνο. Υπάρχουν υψηλότερες πιθανότητες στους συγγενείς ενός ατόμου που πάσχει, με τον κίνδυνο να είναι μεγαλύτερος μεταξύ εκείνων που έχουν πιο στενή συγγένεια. Στην περίπτωση των μονοζυγωτικών διδύμων επηρεάζονται και τα δύο αδέρφια περίπου το 30% των φορών, ενώ το ποσοστό είναι περίπου 5% για τα μη μονοζυγωτικά δίδυμα και 2,5% για τα αδέρφια που πάσχουν, με χαμηλότερο ποσοστό για τα

ετεροθαλή αδέρφια. Στην περίπτωση που πάσχουν και οι δύο γονείς, ο κίνδυνος για τα παιδιά τους είναι 10 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού [59].

### **1. Προδιάθεση για σκλήρυνση κατά πλάκας**

Με την ανάπτυξη τεχνικών μοριακής βιολογίας τα τελευταία 20 χρόνια κατέστη δυνατό να μελετηθεί περαιτέρω το γονιδιακό υπόβαθρο της προδιάθεσης για ΣΚΠ. Δύο βασικές μεθοδολογίες χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα για το σκοπό αυτόν: οι μελέτες συσχέτισης (association studies) και οι μελέτες ανάλυσης σύνδεσης (linkage studies). Στις μελέτες συσχέτισης συγκρίνεται η κατανομή συχνοτήτων ενός πολυμορφικού δείκτη σε μια ομάδα ασθενών και σε μια ομάδα ελέγχου. Αν βρεθούν διαφορές, συμπεραίνεται ότι ο δείκτης συσχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου. Αυτό συμβαίνει είτε επειδή ο δείκτης εντοπίζεται σε κάποιο γονίδιο που εμπλέκεται στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου, είτε γιατί βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium) με κάποιο άλλο εμπλεκόμενο γονίδιο. Στις μελέτες ανάλυσης σύνδεσης διερευνάται η πιθανή σύνδεση (δηλαδή συκληρονόμηση) συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφικών δεικτών με τη νόσο, σε οικογένειες πασχόντων.

Οι μελέτες συσχέτισης έχουν γενικά μεγαλύτερη στατιστική ισχύ από τις μελέτες σύνδεσης [60]. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην ανίχνευση γονιδίων με μικρή ή σχετικά μικρή συνεισφορά στην προδιάθεση [61]. Επειδή όμως η γενετική σύνδεση εκτείνεται σε πολύ μεγαλύτερες γενετικές αποστάσεις από την ανισορροπία σύνδεσης, επιτρέπει τον έλεγχο ολόκληρου του γονιδιώματος με πολύ μικρότερο αριθμό δεικτών. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, με την ευρεία διάδοση μεθόδων PCR δημοσιεύτηκε σημαντικός αριθμός μελετών συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων στη ΣΚΠ. Με την εξαίρεση όμως των ευρημάτων από τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, τα δεδομένα για άλλα γονίδια χαρακτηρίζονταν από θετικές αρχικά συσχετίσεις, που κατά το πλείστον δεν επιβεβαιώνονταν σε δεύτερο χρόνο. Το 1996, με την ανάπτυξη μη παραμετρικών στατιστικών μεθόδων υπολογισμού σύνδεσης σε πολυπαραγοντικά νοσήματα, εμφανίστηκαν οι πρώτες μελέτες σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος και ακολούθησαν τα επόμενα χρόνια συνολικά 8 ανάλογες μελέτες. Οι μελέτες αυτές αποδείχθηκαν μεθοδολογικά αδύναμες να αναδείξουν άλλες περιοχές με αδιαμφισβήτητη σημασία στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Δύο δεδομένα ανέτρεψαν την εικόνα αυτή την τελευταία 5ετία: η δυνατότητα διενέργειας μελετών σύνδεσης υψηλής πυκνότητας και η ανάπτυξη μεθόδων που επιτρέπουν μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος.

**Μελέτες συσχέτισης με υποψήφια γονίδια:** Μέχρι σήμερα, έχει διερευνηθεί η πιθανή συμβολή >100 γονιδίων στην προδιάθεση για ΣΚΠ. Η αναζήτηση υποψηφίων γονιδίων έχει στηριχθεί σε μεγάλο βαθμό στην αυτοάνοση θεωρία της αιτιοπαθογένειας της νόσου και αφορά στην πλειονότητά τους γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε μικρότερο βαθμό έχουν μελετηθεί και δομικά γονίδια της μυελίνης. Ένας εμπειριστατωμένος κατάλογος όλων των γονιδίων που έχουν μελετηθεί έχει συνταχθεί και είναι διαθέσιμος στο διαδίκτυο [62]. Η επιμέρους ανεξάρτητη αξιολόγηση όλων αυτών των μελετών αποτελεί εξαιρετικά

δύσκολο εγχείρημα. Όταν όμως συνδυαστούν οι εκτιμήσεις πολλαπλών ανασκοπήσεων του θέματος αυτού στη διεθνή βιβλιογραφία, προκύπτουν ορισμένα σημαντικά συμπεράσματα [63]. Το μόνο αδιαμφισβήτητο εύρημα, το οποίο έχει πολλές φορές και σε διαφορετικούς πληθυσμούς επιβεβαιωθεί, είναι η συσχέτιση με τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας. Για ένα μικρό αριθμό γονιδίων έχουν προκύψει θετικά ευρήματα σε περισσότερες από μία μελέτες. Για την πλειονότητα των γονιδίων οι μελέτες ήταν αρνητικές ή μια αρχικά θετική μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια.

**Αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (HLA):** Η συσχέτιση της ΣΚΠ με το σύμπλεγμα HLA αποτελεί εύρημα γνωστό εδώ και 30 χρόνια, παρατηρήθηκε πρώτα με ορολογικές μεθόδους πολύ πριν από την έλευση της μοριακής γενετικής στο προσκήνιο, και συνιστά ένα από τα βασικότερα επιχειρήματα υπέρ της αυτοάνοσης αιτιολογίας της νόσου. Αρχικά, παρατηρήθηκε συσχέτιση με τα αντιγόνα A3 και B7 του HLA class I και στη συνέχεια πιο ισχυρή συσχέτιση με τα αντιγόνα DR2 του HLA class II [64]. Η συσχέτιση αυτή συγκεκριμενοποιήθηκε με μοριακές μεθόδους για τον απλότυπο DRB1\*1501, DQA1\*0102, DQB1\*0602 [65]. Έχει υπολογιστεί ότι το HLA μπορεί να ερμηνεύσει το 17–62% της γενετικής προδιάθεσης για ΣΚΠ. Η ισχυρή όμως ανισορροπία σύνδεσης στην περιοχή αυτή δεν έχει επιτρέψει, τουλάχιστον στο βορειοευρωπαϊκό πληθυσμό, να προσδιοριστεί το συγκεκριμένο γονίδιο προδιάθεσης. Σε μεσογειακούς πληθυσμούς παρατηρήθηκε συσχέτιση με διαφορετικούς απλότυπους DR3 και DR4 και, συγκεκριμένα, τους DRB1\*0405-DQA1\*0501-DQB1\*0301 και DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201 [66].

**Γονίδια των οποίων η συμμετοχή είναι αμφιλεγόμενη:** Για τα ακόλουθα γονίδια προέκυψαν θετικά δεδομένα συσχέτισης περισσότερο από μία φορά, χωρίς όμως να λείπουν και αρκετές αρνητικές αναφορές: γονίδιο υποδοχέα T-λεμφοκυττάρων (TCR β variable region locus), γονίδιο CTLA-4, γονίδιο της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (MBP), για το οποίο η συσχέτιση περιορίζεται σε απομονωμένο φινλανδικό πληθυσμό, και γονίδιο της βαριάς αλύσου της ανοσοσφαιρίνης (immunoglobulin heavy chain variable region) [67].

**Γονίδια για τα οποία οι μελέτες ήταν κατά κύριο λόγο αρνητικές:** Τα ακόλουθα γονίδια μελετήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς, με ευρήματα που ήταν στην πλειονότητά τους αρνητικά: TCR-α, γ και δ, IL-1, 2, 4 και 10, IL-1ra, ILR-2, 4 και 5, IFN α, β και γ, TNF, γονίδια συμπληρώματος, CCR5, TGF-β1 και β2, ICAM-1, PECAM-1, MAG και PLP [68].

**Πρόσφατα δεδομένα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον:** Δεδομένης περιορισμένης επιτυχίας των μελετών συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων, τα τελευταία χρόνια έγινε προσπάθεια από αρκετές ερευνητικές ομάδες να βελτιωθεί η μεθοδολογία των ερευνών αυτών. Με βάση λειτουργικά και τοπογραφικά δεδομένα μελετήθηκε ταυτόχρονα σημαντικός αριθμός πολυμορφικών δεικτών σε μεγάλο αριθμό υποψηφίων γονιδίων, ακολουθώντας συχνά σχεδιασμό πολλαπλών διαδοχικών σταδίων και επιβεβαίωση σε ανεξάρτητες ομάδες ασθενών. Μέχρι στιγμής, έχουν προκύψει ενδιαφέροντα δεδομένα για τα ακόλουθα γονίδια: LAG 3, IL-7R, 56 NOS2A, 57 JAG1 και POU2AF1 [69]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, μέχρι αρκετά



πρόσφατα, η πλειονότητά των μελετών γινόταν σε σχετικά μικρά δείγματα ασθενών και μαρτύρων (200–300 συνολικά), με αποτέλεσμα να μην είναι μεθοδολογικά δυνατόν να ανιχνευτεί η συμβολή γονιδίων με σχετικά μικρή συμμετοχή στην προδιάθεση. Το αποτέλεσμα είναι ο πολύ μεγάλος αριθμός μελετών με στατιστικό σφάλμα τύπου II, δηλαδή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Δεν είναι διόλου απίθανο, λοιπόν, σημαντικός αριθμός γονιδίων να έχει αποκλειστεί άδικα.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται χρωμοσωμικές περιοχές που εμφάνισαν συσχέτιση με σκλήρυνση κατά πλάκας στις μελέτες συσχέτισης (ανισορροπίας σύνδεσης) ολόκληρου του γονιδιώματος [70].

**Μελέτες σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος:** Όπως προαναφέρθηκε, στα μέσα της δεκαετίας του 1990 αναπτύχθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι, που επέτρεπαν μελέτες σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος σε γενετικά σύνθετα (πολυγονιακά) νοσήματα. Έτσι, το 1996 εμφανίστηκαν ταυτόχρονα οι τρεις πρώτες μελέτες στη ΣΚΠ, σε πληθυσμούς οικογενειών με τη νόσο από το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ, τη Γαλλία και τον Καναδά. Ακολούθησε ένα χρόνο μετά μια μελέτη στο φινλανδικό πληθυσμό [71]. Το 2001 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση των τριών πρώτων μελετών. Στην περίοδο 2001–2003 δημοσιεύτηκαν πέντε ακόμα αντίστοιχες μελέτες σε πληθυσμούς από την Ιταλία, τη Σαρδηνία, τη Σκανδιναβία, την Αυστραλία και την Τουρκία και μια επέκταση της Βρετανικής μελέτης. Το 2003 έγινε μια δεύτερη μετα-ανάλυση όλων των 10 προϋπαρχουσών μελετών, ενώ το 2004 δημοσιεύτηκε και μια επέκταση της μελέτης από τις ΗΠΑ και τη Γαλλία. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν γενετικούς δείκτες μικροδορυφορικού DNA, ο αριθμός των οποίων κυμαινόταν από 250–450 για όλο το γονιδίωμα, με μέση γενετική απόσταση μεταξύ τους 10,2 cM (centiMorgan). Καμιά από τις επιμέρους μελέτες δεν κατάφερε να εντοπίσει κάποια χρωμοσωμική περιοχή που να εμφανίζει αδιαμφισβήτητη γενετική σύνδεση με τη ΣΚΠ (βαθμολογία LOD  $\geq 3,6$ ) [72]. Στη μεγάλη μετα-ανάλυση, όμως, του 2003 αναδείχθηκε μια περιοχή με στατιστική σημαντικότητα για όλο το γονιδίωμα. Ήταν η περιοχή 6p21 του HLA, η οποία πριν από πολλά έτη είχε ήδη αναδειχθεί από τις μελέτες συσχέτισης. Παρόλα αυτά, ένας σημαντικός αριθμός περιοχών με ενδείξεις σύνδεσης με τη νόσο αναδείχθηκε από τις επιμέρους μελέτες. Κάποιες από αυτές τις περιοχές ήταν κοινές σε περισσότερες από μία μελέτες, άλλες εμφάνιζαν πληθυσμιακή ειδικότητα, ενώ άλλες αναδεικνύονταν μόνο στις μετα-αναλύσεις. Τα ευρήματα από το σύνολο των μελετών ανάλυσης σύνδεσης στη ΣΚΠ δεν ήταν τελικά τα αναμενόμενα. Μετά από μια τεράστια προσπάθεια, που διήρκεσε σχεδόν μία δεκαετία, δεν αναδείχθηκαν με αδιαμφισβήτητη σημασία γονιδιακοί τόποι που δεν ήταν ήδη γνωστοί από τις μελέτες συσχέτισης. Φαίνεται, δηλαδή, ότι οι αναλύσεις σύνδεσης με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε δεν είχαν την απαιτούμενη ισχύ ώστε να λύσουν το γρίφο της γονιδιακής προδιάθεσης στη ΣΚΠ. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε έναν από τους ακόλουθους λόγους: (α) η συγκεκριμένη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε (δηλαδή ο αριθμός και η πυκνότητα των γενετικών δεικτών) ήταν ανεπαρκής, (β) η γενετική προδιάθεση για τη νόσο οφείλεται σε αρκετά γονίδια, που το καθένα ασκεί μικρή έως μέτρια δράση και τα οποία δεν μπορεί να προσεγγιστούν με αναλύσεις σύνδεσης αλλά μόνο με μεθοδολογία συσχέτισης, (γ) το γονιδιακό υπόστρωμα που προδιαθέτει για τη νόσο διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό και χάνεται στις μετα-αναλύσεις, ενώ στις επιμέρους μελέτες δεν επαρκεί ο εκ των πραγμάτων

περιορισμένος αριθμός οικογενειών, (δ) αυτό που ονομάζουμε «ΣΚΠ» αποτελεί τελικά συνδυασμό διαφορετικών νοσημάτων, τα οποία έχουν διαφορετικά μεταξύ τους γονίδια προδιάθεσης, η σημασία των οποίων χάνεται όταν οι πληθυσμοί αναμιγνύονται. Η κατεύθυνση που πήραν οι ερευνητικές προσπάθειες την τελευταία πενταετία καθορίστηκε σε μεγάλο βαθμό από τα παραπάνω συμπεράσματα [73]. Αυτό όμως κατέστη δυνατό κυρίως λόγω της ανάπτυξης μιας νέας τεχνολογίας γονοτύπησης, που έφερε επανάσταση στον ευρύτερο χώρο της μοριακής γενετικής. Πρόκειται για την τεχνολογία των μικροσυστοιχιών DNA (DNA microarrays), που επέτρεψε την ταυτόχρονη γονοτύπηση τεράστιου αριθμού πολυμορφισμών (εκατοντάδων χιλιάδων) σε ένα δείγμα. Ήδη έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα δύο πολύ σημαντικών προσπαθειών στη ΣΚΠ: η πρώτη χρησιμοποίησε 10 φορές μεγαλύτερη πυκνότητα δεικτών σε μια μελέτη σύνδεσης με εξαιρετικά μεγάλο αριθμό νοσουσών οικογενειών, ενώ η δεύτερη έκανε την πρώτη μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (full genome association screen) σε μεγάλο αριθμό διαφορετικών ευρωπαϊκών πληθυσμών.

**Νεότερα δεδομένα στη μοριακή γενετική της σκλήρυνσης κατά πλάκας:** Υψηλής πυκνότητας ανάλυση σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium 2005). Τον Ιούλιο του 2005 δημοσιεύτηκε η πρώτη και μοναδική μελέτη ανάλυσης σύνδεσης του γονιδιώματος υψηλής πυκνότητας. Γονοτυπήθηκαν συνολικά 4.506 πολυμορφικοί δείκτες σε σύνολο 730 οικογενειών (1.595 ασθενείς με ΣΚΠ), 10 φορές δηλαδή περισσότεροι απ' ό,τι στις παλαιότερες μελέτες σύνδεσης. Και στη μελέτη αυτή, το βασικό εύρημα αφορούσε στην περιοχή 6p21 του HLA. Αυτή τη φορά όμως η στατιστική σημαντικότητα του ευρήματος ήταν πολύ μεγαλύτερη (mean LOD score 11,7), αντικατοπτρίζοντας τη σημαντικά μεγαλύτερη ισχύ της μεθόδου. Οι αμέσως επόμενες περιοχές σε βαθμό σύνδεσης με τη νόσο δεν έφθασαν τον ουδό σημαντικότητας για όλο το γονιδίωμα. Και οι τέσσερις είχαν εντοπιστεί σε επιμέρους προηγούμενες μελέτες σύνδεσης. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι γονίδια που προδιαθέτουν για ΣΚΠ και βρίσκονται εκτός της περιοχής του HLA προσδίδουν σχετικό κίνδυνο  $\lambda_s < 1,2$ . Αυτού του επιπέδου τιμές  $\lambda_s$  θεωρείται ότι δεν επιτρέπουν στα γονίδια αυτά να εντοπιστούν με μεθόδους σύνδεσης [74]. Το σημαντικότερο, λοιπόν, συμπέρασμα από την πρόσφατη αυτή μελέτη ήταν ότι στο μέλλον οι προσεγγίσεις για τη γενετική προδιάθεση της ΣΚΠ πρέπει να βασίζονται σε μεθοδολογίες συσχέτισης σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών. Τονίστηκε επίσης από τους συγγραφείς ότι πολλά από τα υποψήφια γονίδια, των οποίων η συμμετοχή θεωρήθηκε στο παρελθόν αρνητική, οφείλουν να ξαναμελετηθούν κάτω από αυτό το πρίσμα. Υπό την καθοδήγηση ανάλογων συλλογισμών σχεδιάστηκε παράλληλα και η πρώτη συντονισμένη διεθνής προσπάθεια μελέτης συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος, γνωστή και με το ακρωνύμιο GAMES.

## **2. Κλινική έκφραση της σκλήρυνσης κατά πλάκας**

Η συμμετοχή γενετικών παραγόντων στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ είναι πλέον αδιαμφισβήτητη. Τα τελευταία χρόνια έχουν συσσωρευτεί σημαντικά επιδημιολογικά δεδομένα, που αναδεικνύουν τη σημασία γενετικών παραγόντων και στην κλινική έκφραση της νόσου. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι οι οικογενείς

και οι σποραδικές μορφές της νόσου δεν διαφέρουν σημαντικά σε κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία έναρξης, η μορφή της νόσου (διαλείπουσα ή προϊούσα) και η βαρύτητα της νόσου. Ενδέχεται λοιπόν τα <<νοσοτροποποιητικά>> γονίδια να είναι κοινά τόσο για τις οικογενείς όσο και για τις σποραδικές μορφές ΣΚΠ. Επιδημιολογικές μελέτες κλινικής έκφρασης της νόσου σε οικογένειες με πολλαπλούς πάσχοντες έχουν διαπιστώσει ότι υπάρχει ενδοοικογενειακή συμφωνία ως προς το φύλο, τη μορφή και τη βαρύτητα της νόσου. Σε αρκετές μελέτες έχει διαπιστωθεί και συμφωνία ως προς την ηλικία έναρξης της νόσου, μολονότι σε άλλες αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Τέλος, έχει παρατηρηθεί συμφωνία και ως προς τη συμπτωματολογία έναρξης [75]. Με βάση, δηλαδή, τις μέχρι σήμερα επιδημιολογικές ενδείξεις, η ενδοοικογενειακή συμφωνία φαινοτύπων στη ΣΚΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερη από ότι θα μπορούσε να συμβεί κατά τύχη. Είναι λοιπόν αναμενόμενο να έχουν δημοσιευτεί και αρκετές μελέτες μοριακής γενετικής, με σκοπό τον προσδιορισμό των γονιδιακών παραμέτρων του φαινομένου αυτού. Στη μελέτη των γονιδιακών παραμέτρων που μπορεί να συμβάλλουν στην κλινική έκφραση της ΣΚΠ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τόσο μελέτες συσχέτισης όσο και μελέτες ανάλυσης σύνδεσης. Τα σχετικά πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου ισχύουν για τη μελέτη του φαινοτύπου, όπως ισχύουν για τη μελέτη της προδιάθεσης. Στην περίπτωση όμως της μελέτης του φαινοτύπου, υπάρχουν και επιπλέον λόγοι που συνηγορούν υπέρ της χρήσης μεθοδολογίας συσχέτισης: (α) Στις μελέτες κλινικής έκφρασης της νόσου το δείγμα εκ των πραγμάτων κατανέμεται σε επιμέρους ομάδες, με αποτέλεσμα να απαιτείται ακόμα μεγαλύτερος συνολικός αριθμός περιστατικών. Αυτό επιτυγχάνεται πολύ πιο εύκολα στις μελέτες συσχέτισης με τη συλλογή της συχνής σποραδικής μορφής της νόσου παρά στις μελέτες σύνδεσης, όπου απαιτείται η συλλογή των σπάνιων οικογενών περιστατικών. (β) Τα αποτελέσματα των αναλύσεων συσχέτισης είναι πιο κατάλληλα για πολυπαραγοντική (multivariate) ανάλυση, που επιτρέπει τον έλεγχο άλλων, εκτός από τις γονιδιακές, μεταβλητών που σχετίζονται με την κλινική έκφραση της νόσου. Όπως και στις μελέτες προδιάθεσης, η ισχύς των μελετών φαινοτύπου εξαρτάται άμεσα από το μέγεθος του δείγματος. Ο ελάχιστος δυνατός αριθμός περιστατικών που επιτρέπει την αποφυγή σφάλματος τύπου II έχει υπολογιστεί με βάση θεωρητικά πρότυπα και για ποσοτικά χαρακτηριστικά [76].

**Μελέτες συσχέτισης με υποψήφια γονίδια.** Μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί η πιθανή συμβολή αρκετών γονιδίων στην κλινική έκφραση της ΣΚΠ. Ο αριθμός αυτός βέβαια είναι πολύ μικρότερος από ότι στις μελέτες προδιάθεσης. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών αφορά στο HLA, δεδομένης της σημασίας του στην προδιάθεση για τη νόσο. Πολλές όμως είναι και οι εργασίες που έχουν διερευνήσει το ρόλο του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E.

**Αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (HLA):** Η παρουσία του HLA-DR2 συσχετίζεται με μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου και μειώνει το χρόνο μετατροπής ενός κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ. Όσον αφορά στη μορφή της νόσου, η παρουσία του HLA-DR2 συσχετίζεται τόσο με τη διαλείπουσα όσο και με την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου. Τα δεδομένα όμως σχετικά με τη βαρύτητα της νόσου είναι αμφιλεγόμενα, με αρκετές μελέτες να αναδεικνύουν συσχέτιση του DR2 με βαρύτερη πρόγνωση και άλλες με ηπιότερη πρόγνωση.

Επιπλέον, σε μια μετά-ανάλυση παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση του HLA-DR4 και του HLA-DR1 με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαλείπουσας, όχι όμως και πρωτοπαθώς προϊούσας μορφής της νόσου [76].

**Γονίδιο απολιποπρωτεΐνης E (APOE):** Το γονίδιο της APOE ήρθε στο προσκήνιο της Κλινικής Νευρολογίας όταν διαπιστώθηκε ότι η παρουσία του αλληλίου ε4 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Παράλληλα, ένας αριθμός μελετών ανέδειξε την πιθανή εμπλοκή της APOE σε μηχανισμούς αποκατάστασης βλαβών στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Ακολούθησε σημαντικός αριθμός μελετών στη ΣΚΠ, όπου διερευνήθηκε η ενδεχόμενη συμμετοχή της APOE στην κλινική έκφραση της νόσου και, πιο συγκεκριμένα, στη βαρύτητα της νόσου. Αρκετές ανέδειξαν ότι η παρουσία του αλληλίου ε4 συσχετίζεται με βαρύτερη πορεία της νόσου. Σε σημαντικό αριθμό όμως άλλων μελετών αυτό δεν επιβεβαιώθηκε. Τα αντικρουόμενα αυτά δεδομένα ενδέχεται να οφείλονται σε γενετικές ιδιαιτερότητες επιμέρους πληθυσμών, διαφορές στον αριθμό των περιστατικών που μελετήθηκαν, διαφορές στη συχνότητα του ε4 αλληλίου ή και διαφορές στη μεθοδολογία μέτρησης της βαρύτητας της νόσου. Πρόσφατη μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό, που έκανε χρήση του MSSS, δεν επιβεβαίωσε την επιβαρυντική δράση του αλληλίου ε4. Σε μια μεγάλη πρόσφατη μετα-ανάλυση σε 3.299 ασθενείς με ΣΚΠ, όπου επίσης χρησιμοποιήθηκε το MSSS, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του ε4 με τη βαρύτητα της νόσου. Η συμμετοχή της APOE στην κλινική έκφραση της ΣΚΠ έχει διερευνηθεί και ως προς τη νοητική λειτουργία. Σε μια πρώτη μελέτη δεν ανευρέθηκε θετική συσχέτιση του ε4 με τη γνωσιακή έκπτωση. Σε επέκταση της μελέτης αυτής σε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών διαπιστώθηκε σε άρρενες πάσχοντες αύξηση της συχνότητας γνωσιακής έκπτωσης σε φορείς του ε4. Η επίπτωση του ε4 στη νοητική λειτουργία ασθενών με ΣΚΠ έχει μελετηθεί πρόσφατα και στον ελληνικό πληθυσμό, όπου παρατηρήθηκε συσχέτιση με διαταραχές της λεκτικής μάθησης, αλλά όχι με άλλους τομείς των νοητικών λειτουργιών [77].

**Άλλα γονίδια:** Από σημαντικό αριθμό άλλων γονιδίων που μελετήθηκαν, προέκυψαν θετικά ευρήματα σε περισσότερες από μία μελέτες για το γονίδιο της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β), του οποίου το αλληλίο-2 έχει συσχετιστεί με ηπιότερη πορεία της νόσου [77], καθώς και για το γονίδιο του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1ra), του οποίου επίσης το αλληλίο-2 έχει θεωρηθεί ευνοϊκός προγνωστικός δείκτης. Για τα ακόλουθα γονίδια προέκυψαν αρνητικά αποτελέσματα ή τα αρχικά θετικά αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη: TNFα, TNFR, B7-1, CTLA-4, ESR1, GSTM-1, GSTP-1, GSTT-1, IFNγ, IgG, FcR, IL-10, IL-4, MPO, PECAM-1, TGFβ [76].

#### 2.5.4. Διάγνωση

Η διερεύνηση που πρέπει να γίνει προκειμένου να οδηγηθούμε στη διάγνωση, αρχίζει με την λεπτομερή κλινική εξέταση και τη λήψη του λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Ακολουθεί ένας ολοκληρωμένος αιματολογικός έλεγχος που περιλαμβάνει τις γενικές αιματολογικές εξετάσεις, βιοχημικές,

ανοσολογικές εξετάσεις, επίπεδα βιταμίνης B12 και εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Τα **Οπτικά Προκλητικά Δυναμικά** (ΟΠΔ) είναι νευροφυσιολογική εξέταση που χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει βλάβες κατά μήκος των οπτικών νεύρων, καθώς αυτά αποτελούν τμήμα του ΚΝΣ και εν γένει της οπτικής οδού. Εφόσον από την εξέταση βρεθεί ότι το οπτικό νεύρο που εξετάζεται, άγει βραδύτερα το ερέθισμα συμπεραίνουμε κάποια βλάβη που έχει υποστεί. Η εξέταση δεν είναι ειδική για τη νόσο καθώς και σε άλλα νοσήματα βρίσκουμε παθολογικά ΟΠΔ και θα πρέπει να αξιολογηθεί σε συνάρτηση με τον υπόλοιπο εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο.

**Η Μαγνητική Τομογραφία** είναι πολύ σημαντική εξέταση τόσο για τη διάγνωση στην ΣκΠ, όσο και για την παρακολούθηση της δυναμικής των απομυελινωτικών πλακών κατά την πορεία της νόσου. Υπάρχουν διάφορων ειδών ακολουθίες που πρέπει να πάρουμε προκειμένου να έχουμε την όσο το δυνατόν καλύτερη απεικόνιση των πλακών.

Οι ακολουθίες με T1 προσανατολισμό μας δείχνουν μόνο ένα μικρό ποσοστό εστιών, τις χρόνιες βλάβες που έχουν σήμα μικρότερης έντασης από την λευκή ουσία. Οι ακολουθίες με T2 προσανατολισμό δείχνουν τις βλάβες σαν εστίες υψηλού σήματος, είτε λόγω της διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και της εισροής σε αυτές κυτταρονικών και άλλων ουσιών, στην οξεία φάση της νόσου, είτε λόγω της απώλειας της μυελίνης και του οιδήματος στη χρόνια φάση. Οι ακολουθίες πυκνότητας πρωτονίων χρησιμεύουν στην ανάδειξη κυρίως των περικοιλιακών εστιών. Οι ακολουθίες FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) είναι T2 ακολουθίες πολύ ευαίσθητες για την απεικόνιση των απομυελινωτικών εστιών, τις οποίες δείχνει με μαύρο χρώμα. Μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας ενδοφλεβίως, οι εστίες εμφανίζονται με ενίσχυση η οποία οφείλεται στη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και πιθανών στην οξεία φλεγμονή.

Μπορεί να προβληθεί ο νωτιαίος μυελός, οπότε έχουμε ανεύρεση απομυελινωτικών εστιών σε αυτόν, με πιο συχνό τμήμα εντόπισης την αυχενική του μοίρα.

Ασθενείς με μεγάλες βλάβες μπορεί να έχουν ασήμαντα κλινικά ευρήματα και ασθενείς με λίγες αλλά σε καίρια σημεία βλάβες μπορεί να έχουν δραματική κλινική εικόνα. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων είναι τριπλάσια ως δεκαπλάσια της συχνότητας εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων. Η MRI είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διάγνωση της νόσου αλλά θα πρέπει να συνεκτιμηθεί με όλες τις άλλες παραμέτρους, καθώς παρόμοια απεικόνιση με την μαγνητική τομογραφία με την ΣκΠ έχουν πλήθος νοσημάτων από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί.

Πρέπει να τονιστεί ότι με την απεικόνιση των εστιών της μαγνητικής τομογραφίας συνάγονται συμπεράσματα για την αποτελεσματική ή μη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί ο ασθενής και επομένως για την πορεία του. Η παρουσία διαρκώς ενεργών ή νέων ενισχυόμενων εστιών δείχνει ότι η αγωγή που ακολουθείται δεν είναι αποτελεσματική και ίσως είναι σκόπιμη η αναπροσαρμογή της δόσης ή η αλλαγή της.

Τα ευρήματα εκ του **εγκεφαλονωτιαίου υγρού** είναι χρήσιμα συμπληρωματικά στοιχεία των κλινικών κριτηρίων. Η σύσταση του ΕΝΥ στους πάσχοντες από ΣΚΠ είναι συνήθως φυσιολογική. Συχνότερο όμως εύρημα είναι η αύξηση των ανοσοσφαιρίνων συγκριτικά με τα άλλα πρωτεϊνικά συστατικά, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την ενδοραχιαία τους σύνθεση [1].

### 2.5.5. Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΣκΠ έχει τρεις διαστάσεις:

- α) την αντιμετώπιση της οξείας φάσης, η οποία συνιστάται στην ενδοφλέβια χορήγηση για 3-5 ημέρες 1g μεθυλπρεδνιζολόνης, που συνήθως ακολουθείται από τη χορήγηση στεροειδών από το στόμα, με σταδιακή μείωση της δοσολογίας για διάστημα περίπου ενός μήνα,
- β) την προφύλαξη, η οποία συνιστάται στη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών/ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (ιντερφερόνη β-1b και β-1a, αζαθειοπρίνη, Cop-1, κυκλοφωσφαμίδη, μιτοφανδρόνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη κ.α),
- γ) την αντιμετώπιση των καθημερινών συμπτωμάτων (της κόπωσης, του χρόνιου πόνου, του τρόμου των ακρών κ.λπ) η οποία συνιστά τη λεγόμενη συμπτωματική θεραπεία'' η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση των κατάλληλων για την κάθε περίπτωση φαρμάκων.

Αν και μέχρι στιγμής δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τη νόσο, η εντατικοποίηση της σύγχρονης βασικής έρευνας και η έκταση των υπό εξέλιξη κλινικών μελετών επιτρέπουν σε ασθενείς και γιατρούς να αισιοδοξούν.

#### **Θεραπεία στις οξείας φάσης**

Για πολλά χρόνια για την αντιμετώπιση των εξάρσεων της νόσου χρησιμοποιήθηκε ανοσοκαταστολή με στεροειδή και κορτικοτροπίνη. Η ACTH ήταν το πρώτο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε με καλά αποτελέσματα. Αργότερα χρησιμοποιήθηκαν άλλα στεροειδή, όπως η πρεδνιζολόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη, με την τελευταία να θεωρείται στις μέρες μας το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία των εξάρσεων της πάθησης. Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειές του είναι η κατακράτηση ύδατος, ευκαιριακές λοιμώξεις, η υπεργλυκαιμία, οι διαταραχές συμπεριφοράς κ.α.

#### **Ανοσοτροποποιητική θεραπεία της νόσου**

α) *Ιντερφερόνες*: Παρόλο που αυτά τα φάρμακα δεν είναι θεραπευτικά, είναι τα πρώτα που αποδεδειγμένα από πολλαπλές κλινικές μελέτες τροποποιούν τη νόσο, μειώνοντας τη δραστηριότητά της και καθυστερώντας την εξέλιξή της. Είναι γλυκοπρωτεΐνες που ανευρίσκονται φυσιολογικά στον οργανισμό, ανήκουν στις κυτταροκίνες και παράγονται κατά τη μόλυνση του από ιογενείς λοιμώξεις, έχοντας ανοσοτροποποιητικές και αντικές δράσεις που συμβάλλουν στη θεραπευτική τους ιδιότητα.

β) *Coraxone (Glatiramer acetate)*: Πρόκειται για το οξικό άλας μείγματος συνθετικών πολυπεπτιδίων που περιλαμβάνουν τέσσερα αμινοξέα: L- αλανίνη, L- γλουταμινικό οξύ, L- λυσίνη, L- τυροσίνη. Σχεδιάστηκε για να μιμηθεί τη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης και ο μηχανισμός δράσης του είναι διαφορετικός από αυτόν της ιντερφερόνης. Χορηγείται καθημερινά σε δόση 20mg υποδορίως.

γ) *Αζαθειοπρίνη*: Είναι γνωστό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Δίνεται σε δοσολογία των 2-3 mg/kg σωματικού βάρους, με σταδιακή έναρξη μέχρι την επιθυμητή δόση.

δ) *Κυκλοφωσφαμίδη*: Η χορήγησή της είναι ενδοφλέβια, 100-125 mg τέσσερις φορές ημερησίως για 10-14 ημέρες, με παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων που δεν πρέπει να κατέβουν κάτω από το όριο των 4.000/mm<sup>3</sup>.

ε) *Μεθοτρεξάτη*: Είναι ανάλογο του φυλικού οξέος που δρά ως αντιμεταβολίτης και χορηγείται από του στόματος σε δόση 7,5mg μια φορά εβδομαδιαίως ή 20 mg την εβδομάδα υποδορίως για μεγαλύτερη δόση.

στ) *Ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη*: Χρησιμοποιείται λόγω της απομυελίνωσης και της συνυπάρχουσας ανοσοτροποποιητικής της δράση.

ζ) *Μιτοξανδρόνη*: Είναι ένας συνθετικός αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα στο DNA και RNA , με πιθανή ανοσοκατασταλτική δράση όπως αποδεικνύεται από την εξέλιξη της νευρολογικής ανικανότητας.

η) *Μονοκλωνικό αντίσωμα*: Πρόκειται για εξανθρωποποιημένο μονόκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται σε ένα μόριο προσκόλλησης, την α4-ιντεγκρίνη, στην επιφάνεια ενεργοποιημένων T- κυττάρων και άλλων μονοπύρηνων λευκοκυττάρων τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην φλεγμονώδη παθογένεση της ΣκΠ [1].

#### **Συμπτωματική θεραπεία**

<b>Σύμπτωματα</b>	<b>φάρμακα</b>	<b>δοσολογία</b>
<b>Κόπωση</b>	αμανταδίνη	100-200mg/d
	φλουοξετίνη	10-40mg/d
	μοδαφινίλη	200-400mg/d
	4-αμινοपुरιδίνη	
<b>Κινητικά συμπτώματα</b>	βακλοφαίνη	5-80mg/d
	τιζανιδίνη	1-24mg/d
	βενζοδιαζεπίνες	2-20mg/d
	γκαμπαπεντίνη	50-900mg/d
	καρβαμαζεπίνη	200-1600mg/d
	γκαμπαπεντίνη	300-1200mg/d
	φαινυτοΐνη	300-400mg/d
	λαμοτριγίνη	100-400mg/d
	τοπιραμάτη	15-400mg/d
	μεξιλετίνη	300-400mg/d

<b>Άλγος</b>	μισοπροστόλη	400-800mg/d
	αμιτριπτυλίνη	25-150mg/d
	βακλοφαΐωη	20-120mg/d
	διαζεπάμη	5-20mg/d
	τζανιδίνη	2-32mg/d
<b>Ψυχιατρικά προβλήματα</b>	αμιτριπτυλίνη	25-75mg/d
<b>Τρόμος</b>	κλοναζεπάμη	0.5-1mg/d



## Βιβλιογραφία

- [1]. Δημήτρης βασιλόπουός: Νευρολογία επιτομή θεωρείας και πράξης
- [2]. Ε.Ι. Αγορογιάννης, Γ.Ι. Αγορογιάννης, Α. Παπαδημητρίου, Γ.Μ. Χατζηγεωργίου (2005) Γενετική και μοριακή βάση της νόσου του Parkinson .
- [3]. Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero MT, Michel PP, Marquez J, Mouatt Prigent A, Ruberg M, Hirsch EC, Agid Y (1997) Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease.
- [4]. Barbanti P, Fabbrini G, Ricci A, Cerbo R, Bronzetti E, Caronti B, Calderaro C, Felici L, Stocchi F, Mecco G, Amenta F, Lenzi GL.(1999) Increased expression of dopamine receptors on lymphocytes in Parkinson's disease; *Mov Disord.* , 14(5):764-71
- [5]. POLYMEROPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, IDE SE, DEHEJIA A, DUTRA A ET AL. Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997, 276:2045–2047
- [6]. KRÜGER R, KUHN W, MÜLLER T, WOITALLA D, GRAEBER M, KOSEL S ET AL. Ala30Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998, 18:106–108
- [7]. KITADA T, ASAKAWA S, HATTORI N, MATSUMINE H, YAMAMURAY, MINOSHIMA S ET AL. Mutations in the *parkin* gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998, 392:605–608
- [8]. LEROY E, BOYER R, AUBURGER G, LEUBE B, ULM G, MEZEY E ET AL. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998, 395:451–452
- [9]. BONIFATI V, RIZZU P, VAN BAREN MJ, SCHAAP O, BREEDVELD GJ, KRIEGER E ET AL. Mutations in the *DJ-1* gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003, 299:256–259. Published online 21 November 2002; 10.1126/science.10771209
- [10]. VALENTE EM, ABOU-SLEIMAN PM, CAPUTO V, MUQIT MMK, HARVEYK, GISPERS ET AL. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 2004,304:1158–1160. Published online 15 April 2004; 10.1126/science.1096284
- [11]. PAISÁN-RUÍZ C, JAIN S, EVANS EW, GILKS WP, SIMÓN J, VAN DER BRUG M ET AL. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004,44:595–600
- [12]. Tofaris, G. K. and Spillantini, M. G. "α-Synuclein dysfunction in Lewy body diseases", *Mov. Disorders* 2005, 20, S37 – S44.

- [13]. Jenco, J. M., Rawlingson, A., Daniels, B. and Morris, A. J. "Regulation of phospholipase D2: selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by  $\alpha$ - and  $\beta$ -synucleins", *Biochemistry* 1998, 37, 4901 – 4909.
- [14]. Muchowski PJ. "Protein misfolding, amyloid formation, and neurodegeneration: A critical role for molecular chaperones?" *Neuron* 2002, 35:9–12
- [15]. Agorogiannis EI, Agorogiannis GI, Papadimitriou A, Hadjigeorgiou GM. "Protein misfolding in neurodegenerative diseases", *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004, 30:215–224.
- [16]. Abeliovich, A., Schmitz, Y., Farinas, I., Choi-Lundberg, D., Ho, W. H., Castillo, P. E. Shinsky, N., Verdugo, J. M., Armanini, M., Ryan, A. et al. "Mice lacking  $\alpha$ -synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system", *Neuron* 2000, 25, 239 – 252.
- [17]. George, J. M., Jin, H., Woods, W. S. and Clayton, D. F. "Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch", *Neuron* 1995, 15, 361 – 372.
- [18]. Dev, K. K., Hofele, K., Barbieri, S., Buchman, V. L. and van der Putten, H. "Part II:  $\alpha$ -synuclein and its molecular pathophysiological role in neurodegenerative disease. *Neuropharmacology* 2003, 45, 14 – 44.
- [19]. Papadimitriou A, Veletza V, Hadjigeorgiou GM, Patrikiou A, Hirano M, Anastasopoulos I. "Mutated  $\alpha$ -synuclein gene in two Greek kindreds with familial PD: Incomplete penetrance?", *Neurology* 1999, 52:651–654
- [20]. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra. A, et al. "Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease", *Science* 1997, 276, 2045–2047.
- [21]. Krüger, R. Kuhn W., Müller T. et al. "Ala30Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease", *Nat. Genet.* 1998, 18, 106–108.
- [22]. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E et al. "The new mutation, E46K, of  $\alpha$ -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia", *Ann. Neurol.* 2004, 55, 164–173.
- [23]. Narhi, L., Wood, S. J., Steavenson, S., Jiang, Y., Wu, G. M., Anafi, D., Kaufman, S. A., Martin, F., Sitney, K., Denis, P. et al. "Both familial Parkinsons disease mutations accelerate  $\alpha$ -synuclein aggregation", *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 9843 – 9846.
- [24]. Serpell, L. C., Berriman, J., Jakes, R., Goedert, M. and Crowther, R. A. "Fiber diffraction of synthetic  $\alpha$ -synuclein filaments shows amyloid-like cross beta conformation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 4897 – 4902.

- [25]. Conway, K. A., Lee S.-L., Rochet, J. C., Ding, T. T., Williamson, R. E. and Lansbury, P. T. "Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both a-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy", *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97, 571 – 576.
- [26]. Choi, W., Zibane, S., Jakes, R., Serpell, L. C., Davletov, B., Crowther, R. A. and Goedert, M. "Mutation E46K increases phospholipids binding and assembly into filaments of human alpha-synuclein", *FEBS Lett.* 2004, 576, 363 – 368.
- [27]. Greenbaum, E. A., Graves, C. L., Mishizen-Eberz, A. J., Lupoli, M. A., Lynch, D. R., Englander, S.W., Axelsen, P. H. and Giasson, B. I. "The E46K mutation in alpha-synuclein increases amyloid fibril formation", *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 7800 – 7807.
- [28]. Chartier-Harlin, M. C. et al. "Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease", *Lancet* 2004, 364, 1167–1169.
- [29]. Ibanez, P., Bonnet, A. M., Debarges, B., Lohmann, E., Tison, F., Pollak, P., Agid, Y., Durr, A. & Brice, A. "Causal relation between a-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease", *Lancet* 2004, 364, 1169–1171.
- [30]. Mueller, J. C. et al. "Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease", *Ann. Neurol.* 2005, 57, 535–541.
- [31]. Mizuta, I. et al. "Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease", *Hum. Mol. Genet.* 2006, 15, 1–8.
- [32]. <http://www.uptodate.com>
- [33]. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (September 1998). «Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset». *Am J Public Health* 88 (9): 1337–42. doi:10.2105/AJPH.88.9.1337
- [34]. «Understanding stages and symptoms of Alzheimer's disease». National Institute on Aging. 2007-10-26
- [35]. Arnold k, Lehfeld H., Musler Th., Eyzigkeit H., Scale Properties of the D-Scale in Severe Dementia, *Neurobiol. Aging*, 19 abstract no 30. 1998.
- [36]. Parkin A, Μνήμη, Παριανού, Αθήνα 2000.
- [37]. Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging* 2004;25:641–50.
- [38]. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467–72.

[39]. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (July 2006). «Alzheimer's disease». *Lancet* 368 (9533): 387–403. doi:10.1016/S0140-6736(06)69113-7

[40]. [https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9D%CF%8C%CF%83%CE%BF%CF%82\\_%CF%84%CE%BF%CF%85\\_%CE%A7%CE%AC%CE%BD%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%B3%CE%BA%CF%84%CE%BF%CE%BD](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9D%CF%8C%CF%83%CE%BF%CF%82_%CF%84%CE%BF%CF%85_%CE%A7%CE%AC%CE%BD%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%B3%CE%BA%CF%84%CE%BF%CE%BD)

[41]. Jim Pollard, *A Caregiver's Handbook for Advanced-Stage Huntington Disease*.

[42]. Neurobiology of sleep disturbances in neurode... [Curr Pharm Des. 2008] - PubMed - NCBI

[43]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17240289>

[44]. <http://www.news-medical.net/health/Huntingtons-Disease-Diagnosis.aspx>

[45]. Sander J. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003, 16:165-170.

[46]. Baker G. People with epilepsy: what do they know and understand, and how does this contribute to their perceived level of stigma? *Epilepsy & Behavior* 2002,3:S26–S32.

[47]. Banerjee P, Filippi D, Hauser, W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Research* 2009, 85(1):31-45.

[48]. Baulac S, Baulac M. Advances on the genetics of mendelian idiopathic epilepsies. *Neurol Clin*. 2009; 27(4):1041-61.

[49]. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006; 70 Suppl 1:S5-S10.

[50]. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res*. 2006; 70 Suppl 1:S27-33.

[51]. Stem JM. Overview of evaluation and treatment guidelines for epilepsy. *Gun-Treat Options Neurol*. 2009; 11:273-84.

[52]. <http://www.i-live.gr/news-gene-discovered-causes-epilepsy/>.

[53]. MEDAER R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979, 60:189–192

[54]. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Χ. Απαντήσεις στις συνηθισμένες ερωτήσεις των νεοδιαγνωσθέντων. *Επικοινωνούμε* 2008, 7:3–6

- [55]. PRINEAS JW, WRIGHT RG. Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab Invest* 1978, 38:409–421
- [56]. MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION (MSIF). Disease courses in MS. *MS in Focus* 2009, 14:4–14
- [57]. HENRIKSSON F, JONSSON B. The economic evaluation and consequences of multiple sclerosis. *Int MS J/MS Forum* 2000, 7:9–17
- [58]. KOBELT G, BERG J, LINDGREN P, ELIAS WG, FLACKENECKER P, FREIDEL M ET AL. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ* 2006, 7(Suppl 2):S34–S44
- [59]. Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997, 6:1693–1698
- [60]. Risch N, Meikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996, 273:1516–1517
- [61]. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet* 2005, 366:1121–1131
- [62]. University of California at San Francisco . Multiple sclerosis candidate genes: Research papers. [http://www.ucsf.edu/msdb/r\\_ms\\_candidate\\_genes.html](http://www.ucsf.edu/msdb/r_ms_candidate_genes.html)
- [63]. Sawcer S. A new era in the genetic analysis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2006, 19:237–241
- [64]. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple sclerosis: Association with HL-A3. *Tissue Antigens* 1972, 2:1–4
- [65]. Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. B-lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis. *Lancet* 1976, ii:1261–1265
- [66]. Marrosu MG, Murru R, Murru MR, Costa G, Zavattari P, Whalen M et al . Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder-isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet* 2001, 10:2907–2916
- [67]. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, Masterman T, Jonasdottir G, Salter H et al . Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun* 2005, 6:145–152
- [68]. Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005, 23:61–75

- [69]. The Games Collaborative Group. Linkage disequilibrium screening for multiple sclerosis implicates JAG1 and POU2AF1 as susceptibility genes in Europeans. *J Neuroimmunol* 2006, 179:108–116
- [70]. Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, Akman -Demir G, Kilinc M, Gedizlioglu M et al. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003, 143:129–132
- [71]. Kuokkanen S, Gschwend M, Rioux JD, Daly MJ, Terwilliger JD, Tienari PJ et al. Genomewide scan of multiple sclerosis in Finnish multiplex families. *Am J Hum Genet* 1997, 61:1379–1387
- [72]. Dawn Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet* 2005, 366:1036–1044
- [73]. GAMES and the Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative . A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003, 143:39–46
- [74]. Sawcer S, Ban M, Maranian M, Yeo TW, Compston A, Kirby A et al . A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2005, 77:454–467
- [75]. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996, 119:449–455
- [76]. Kantarci OH, de Andrade M, Weinshenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002, 123:144–159
- [77]. Koutsis G, Panas M, Giogkarakaki E, Potagas C, Karadima G, Sfagos C et al . APOE  $\epsilon$ 4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS. *Neurology* 2007, 68:546–549

# Κεφάλαιο 3: Γονιδιακή έκφραση του ΚΝΣ

---

## 3.1. Γονιδιακή έκφραση

Ο όρος γονιδιακή έκφραση αναφέρεται συνήθως σε όλη τη διαδικασία με την οποία ένα γονίδιο ενεργοποιείται, για να παραγάγει μια πρωτεΐνη. Όμως σε κάθε κύτταρο δεν παράγονται όλες οι πρωτεΐνες σε κάθε χρονική στιγμή. Επιπλέον, επειδή το κύτταρο χρειάζεται κάθε πρωτεΐνη σε συγκεκριμένη ποσότητα, οι πρωτεΐνες ενός κυττάρου δεν παράγονται σε ίσες ποσότητες. Έτσι, είναι απαραίτητη η ύπαρξη και η λειτουργία ενός προγράμματος ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, που παρέχει τις οδηγίες για το είδος και την ποσότητα των πρωτεϊνών οι οποίες πρέπει να παραχθούν σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα η γονιδιακή έκφραση ρυθμίζεται σε τέσσερα επίπεδα:

Στο επίπεδο της μεταγραφής: Ένας αριθμός μηχανισμών ελέγχουν ποια γονίδια θα μεταγραφούν ή/και με ποια ταχύτητα θα γίνει η μεταγραφή. Το DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων δεν οργανώνεται σε οπερόνια αλλά κάθε γονίδιο έχει το δικό του υποκινητή και μεταγράφεται αυτόνομα. Η RNA πολυμεράση λειτουργεί (όπως και στους προκαρυωτικούς οργανισμούς) με τη βοήθεια πρωτεϊνών, που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες. Κάθε κυτταρικός τύπος περιέχει διαφορετικά είδη μεταγραφικών παραγόντων. Διαφορετικός συνδυασμός μεταγραφικών παραγόντων ρυθμίζει τη μεταγραφή κάθε γονιδίου. Μόνο όταν ο σωστός συνδυασμός των μεταγραφικών παραγόντων προσδεθεί στον υποκινητή ενός γονιδίου, αρχίζει η RNA πολυμεράση τη μεταγραφή ενός γονιδίου.

Στο επίπεδο μετά τη μεταγραφή: Περιλαμβάνονται οι μηχανισμοί με τους οποίους γίνεται η ωρίμανση του πρόδρομου mRNA και επίσης η ταχύτητα με την οποία το ώριμο mRNA αφήνει τον πυρήνα και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα.

Στο επίπεδο της μετάφρασης: Ο χρόνος που "ζουν" τα μόρια mRNA στο κυτταρόπλασμα δεν είναι ο ίδιος για όλα τα είδη RNA, επειδή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα αποικοδομούνται. Επίσης, ποικίλλει και η ικανότητα πρόσδεσης του mRNA στα ριβοσώματα.

Στο επίπεδο μετά τη μετάφραση: Ακόμη και όταν γίνει η πρωτεϊνοσύνθεση και παραχθεί η κατάλληλη πρωτεΐνη, μπορεί να πρέπει να υποστεί τροποποιήσεις, για να γίνει βιολογικά λειτουργική. Μερικά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες μεταγράφονται λιγότερο ή περισσότερο συχνά, και ονομάζονται housekeeping γονίδια και απαιτούνται πάντα για τις βασικές αντιδράσεις. Άλλα γονίδια δεν μεταγράφονται ή, μεταγράφονται για συγκεκριμένες λειτουργίες του οργανισμού, μόνο σε ιδιαίτερες στιγμές και κάτω από ιδιαίτερες εξωτερικές συνθήκες. Το σήμα που καλύπτει ή αποκαλύπτει ένα γονίδιο μπορεί να προέλθει από το εξωτερικού του κυττάρου, όπως μια θρεπτική ουσία ή μια ορμόνη. Πρόσθετες ρυθμιστικές ακολουθίες στο DNA υπαγορεύουν εάν ένα γονίδιο θα ανταποκριθεί στα σήματα και στη συνέχεια επηρεάζουν την μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 2003 [1].

## 3.2. Γονιδιωματική διαταραχή και γονιδιακή έκφραση στην ανάπτυξη του ΚΝΣ

Το ΚΝΣ αποτελείται από δισεκατομμύρια νευρώνες και τρισεκατομμύρια συναπτικές συνδέσεις, ειδικά σχεδιασμένες για την επεξεργασία πολλών πληροφοριών μέσα από τον παραλληλισμό με την αναπαράσταση νευρωνικών δικτύων. Το επίπεδο της διαφορετικότητας που απαιτείται για υψηλότερου βαθμού ανθρώπινης νόησης είναι σε μεγάλο βαθμό γενετικά ρυθμισμένο και για αυτό το λόγο εξαιρετικά επιρρεπής στην γονιδιωματική αστάθεια που έχει ως αποτέλεσμα την νευρολογική δυσλειτουργία. Η διαφορετικότητα των κυττάρων είναι καθορισμένη από μοριακούς μηχανισμούς σε πολλαπλά επίπεδα: DNA, RNA και πρωτεΐνες [2].

### 3.2.1. Φυσιολογική γονιδιωματική ανάπτυξης του ΚΝΣ

Η ανάπτυξη του ΚΝΣ απαιτεί μια σειρά κυτταρικών διαδικασιών για την παραγωγή μιας φυσιολογικής εγκεφαλικής λειτουργίας, οι οποίες είναι ο πολλαπλασιασμός, ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση, η αξονική / δενδριτική απόφυση και η συναπτογένεση. Ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων που εμπλέκονται στην μετάβαση από νευρικά βλαστικά κύτταρα σε προγονικά κύτταρα και σε μεταμιτωτικούς νευρώνες έχει ανακαλυφθεί και ακόμα στην εποχή των μικροσυστοιχιών και της αλληλουχίας του γονιδιώματος, νέα γονίδια συνεχώς ανακαλύπτονται. Η Γονιδιωματική και περιβαλλοντική νομοθεσία έκφρασης γονιδίου προσδιορίζει την τελική μοίρα του μεμονωμένων νευρώνων και την ενσωμάτωσή τους σε λειτουργικά δίκτυα. Μέσα από τις πολλές διασυνδέσεις του εγκεφάλου, κάθε νευρώνας έχει τη δυνατότητα να ασκήσει επιδράσεις σε πολλά άλλα κύτταρα. Ως εκ τούτου, η αλλαγή της έκφρασης έστω ενός γονιδίου εντός ενός εγκεφαλικού κυττάρου μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και τη λειτουργία του.

Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται στην επιφάνεια του εμβρυϊκού νευρικού σωλήνα, πολλαπλασιάζονται και έτσι δημιουργούνται τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα. Ένας μεγάλος αριθμός προνευρικών μεταγραφικών παραγόντων καθορίζουν τη μορφή των νευρικών προγονικών κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της διαίρεσης των αρχέγονων και προγονικών κυττάρων λόγω της γονιδιωματικής αστάθειας μπορεί να παραχθούν θυγατρικά κύτταρα με διαφορετικές γονότυπους.

Μετά την έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο, νευρώνες και νευρογλοία μεταναστεύουν μακριά από τη ζώνη πολλαπλασιασμού τους, με γνώμονα κυτταρικά σήματα της κυτταρικής επιφάνειας. Μια σειρά από παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την επακόλουθη ωρίμανση των νευρωνικών πληθυσμών: εκείνων που κωδικοποιείται μέσα στο γονιδίωμα, καθώς και εκείνων που εξαρτώνται από άλλα ενδο- και διακυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης.

Ο κυτταρικός θάνατος είναι μια εξέχουσα πτυχή της ανάπτυξης του εγκεφάλου. Η ουσιαστική υπερπαραγωγή των νευρώνων ακολουθείται από το θάνατο. Δύο κύματα κυτταρικού θανάτου συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ωρίμανσης του νευρικού συστήματος: η πρώτη κατά τη διάρκεια της νευρογένεσης και η δεύτερη κατά τη διάρκεια της συναπτογένεσης. Και οι δύο μαζί διαμορφώνουν την τελική οργάνωση του ώριμου εγκεφάλου. Ο Neuroproliferative κυτταρικός θάνατος είναι



πιθανόν ένα μέσο για την εξάλειψη νέων κυττάρων με ανεπιθύμητους γονότυπους, που προκύπτουν από μια σειρά πιθανών μεταβλητών.

Αργότερα στην ανάπτυξη, ο μεταμιτωτικός κυτταρικός θάνατος εμφανίζεται καθώς οι νευρώνες δημιουργούν συναπτικές επαφές. Ο ανταγωνισμός και σε μεγάλο βαθμό περιορισμένοι νευροτροφικοί παράγοντες, επιτρέπουν τη επιβίωση μόνο ενός υποσυνόλου των νευρώνων. Το υψηλό ποσοστό του κυτταρικού θανάτου στο αναπτυσσόμενο ΚΝΣ υποδηλώνει ότι υπάρχει μια διαδικασία επιλογής για τους νευρώνες με την οποία επιβιώνουν οι πιο σωστοί φαινότυποι για να συμπληρώσουν τον ώριμο εγκέφαλο [2].

### **3.2.2. Γονιδιωματικές αλλαγές που τροποποιούν την γονιδιακή έκφραση**

Πολλαπλές αλλαγές του γονιδιώματος μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση στα νευρικά κύτταρα. Οι αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νευρογένεσης δημιουργούν πληθυσμούς κυττάρων με διαφορετικούς γονότυπους. Τα αλλοιωμένα γονιδιώματα συνδέονται συχνά με τη δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Η πιο ακραία μορφή της γονιδιωματικής αλλαγής είναι η ανευπλοειδία, η απώλεια ή / και η επιπλέον ύπαρξη ολόκληρων χρωμοσωμάτων. Η ανευπλοειδία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα ανώμαλου διαχωρισμού κατά τη διάρκεια της μίτωσης, μέσω γεγονότων όπως ελλιπή χρωμοσώματα, υπεράριθμα κεντροσώματα και μη συνδεδεμένα χρωμοσώματα. Με αρκετές εκατοντάδες γονίδια σε κάθε χρωμόσωμα, η απώλεια ή η επιπλέον ύπαρξη ενός μόνο χρωμοσώματος οδηγεί σε εκτεταμένες αλλαγές στην κυτταρική γονιδιακή έκφραση. Μεταβολές στην γονιδιακή έκφραση που προκύπτουν από ανευπλοειδία περιλαμβάνουν επιδράσεις στην δοσολογία γονιδίων και διαφοροποίηση αλληλουχίας. Οι αυξήσεις ή μειώσεις στην δοσολογία γονιδίων που έχουν παρατηρηθεί σε ανευπλοϊδικούς νευρώνες, εκφράζονται σαν ανώμαλο χρωμόσωμα (cis effect) ή σαν άλλο χρωμόσωμα (trans effect). Τα αποτελέσματα της διαφοροποίησης της αλληλουχίας οδηγούν στο κέρδος ή στην απώλεια ενός γονιδιακού αλληλόμορφου, αλλάζοντας με αυτό τον τρόπο την ισορροπία της γονιδιακής έκφρασης. Η αλληλική ποικιλομορφία οφείλεται στη γενετική αποτύπωση, την έκφραση δηλαδή των υπολειπόμενων μεταλλαγμένων αλληλόμορφων. Αυτός ο βαθμός της γενετικής ποικιλομορφίας θα επηρεάσει την κυτταρική λειτουργία, που με τη σειρά της επηρεάζει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Λαμβάνοντας υπόψη το εύρος των πιθανών λειτουργικών αλλαγών που οφείλονται στην ανευπλοειδία, οι συνέπειες αυτού του πρόσφατου ευρήματος μπορούν να επεκταθούν στην φυσιολογική νευρωνική ποικιλομορφία, στην ποικιλομορφία συμπεριφορών και τις νευροψυχιατρικές ασθένειες. Τα Ρετροτρανσποζόνια, πρωτίστως αυτά με διάσπαρτο πυρηνικό στοιχείο 1 ή LINE1(L1), μπορούν να προκαλέσουν γονιδιωματικές μεταλλάξεις διαταράσσοντας περιοχές στις οποίες κωδικοποιείται το γονίδιο ή μη κωδικοποιημένους υποστηρικτές/ρυθμιστικά στοιχεία. Η πρωτεΐνη L1 προσδένεται σε ένα αμετάφραστο L1 mRNA και συνοδεύει πίσω στον πυρήνα όπου η L1

ενδουνουκλεάση αποκόβει ένα μονό κλώνο του DNA και το επανατοποθετεί τον εαυτό του μέσω της διαδικασίας της αντίστροφης μεταγραφής. Τόσο οι διαδικασίες της βλαστικής σειράς όσο και της σωματικής μεταφοράς λαμβάνουν χώρα. Τα L1 ρετροτρανσποζόνια έχουν μέχρι πρόσφατα αναφερθεί ως μηχανισμοί για γονιδιωματική μεταβολή σε νευρώνες. Η γενετική αποτύπωση είναι ένας μηχανισμός που μπορεί να ρυθμίσει τη γονιδιακή έκφραση χωρίς να μεταβάλλει την ακολουθία του DNA, όμως οι συγκεκριμένες τροποποιήσεις είναι κληρονομικές. Ένα κλασικό παράδειγμα που επηρεάζει τη λειτουργία του ΚΝΣ, είναι το σύνδρομο Prader-Willi, στο οποίο μερική απώλεια του χρωμοσώματος 15 έχει σαν αποτέλεσμα τη μονή αλληλόμορφη έκφραση ενός υποσυνόλου των γονιδίων, προκαλώντας νοητική υστέρηση. Ειδικές γονιδιωματικές αποτυπωμένες τροποποιήσεις, περιλαμβάνουν μεθυλίωση των CpG θέσεων εντός ενός γονιδίου και ιστόνων, οι οποίες κωδικοποιούνται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA και έτσι μεταβιβάζονται στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Η γενετική αποτύπωση πιθανόν συμβάλει σε άλλες λειτουργίες του εγκεφάλου, καθώς υπάρχουν εκτιμήσεις για 100-200 γνωστά αποτυπωμένα ανθρώπινα γονίδια. Ο μηχανισμός αυτός παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της μητρικής ή πατρικής αλληλικής έκφρασης πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του εγκεφάλου [2].

### 3.2.3. Γονιδιωματικές διαταραχές που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ΚΝΣ

#### ***Σύνδρομο Down***

Το σύνδρομο Down (DS), ή τρισωμία 21, είναι ίσως η πιο γνωστή γονιδιωματική διαταραχή που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από στερεοτυπικές κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, μέτρια έως σοβαρή νοητική υστέρηση και αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία και καρδιαγγειακή νόσο. Οι ασθενείς με DS συχνά ζουν έως την τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία της ζωής, κατά την οποία αναπτύσσουν πρόωρα νόσο Alzheimer. Τα σύνδρομα Edwards (τρισωμία 18) και Patau (τρισωμία 13) αποτελούν άλλες δύο τρισωμικές διαταραχές που ομοίως παρουσιάζουν έντονη νοητική υστέρηση και φυσική δυσμορφία. Μεγάλο μέρος της έρευνας έχει επικεντρωθεί στον καθορισμό της σχέσης γονότυπου- φαινότυπου στο DS. Το χρωμόσωμα 21 περιέχει περίπου 360 γνωστά γονίδια. Στις μελέτες γονιδιακής έκφρασης σε τρισωμικά κύτταρα από άτομα με DS, διαπιστώθηκε ότι τα περισσότερα γονίδια στο χρωμόσωμα 21 υπερεκφράζονται, ωστόσο το πρότυπο της αλλοιωμένης έκφρασης γονιδίου εξαρτάται από τον τύπο του ιστού και το αναπτυξιακό στάδιο. Έχει σημειωθεί ότι κανένα από τα χαρακτηριστικά του DS δεν είναι μοναδικά για το DS, προτείνοντας μία κοινή αιτιολογία σε διαταραχές με επικαλυπτόμενα συμπτώματα. Ένα παράδειγμα είναι η πιθανή σχέση όπως αναφέρθηκε μεταξύ DS και AD, αν και τα δεδομένα που συνδέουν την τρισωμία με την AD είναι ελλιπή. Τα περισσότερα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά δεν φαίνεται να ακολουθούν αυτό το single-gene/single-phenotype πρότυπο, γεγονός που

υποδηλώνει ότι ο κανονισμός της μεταφοράς των γονιδίων σε άλλα χρωμοσώματα θα μπορούσε να οδηγήσει σε διακοπή της σε πολλά κοινά μονοπάτια σηματοδότησης. Αυτή η απώλεια της γενετικής ομοιόστασης, που παράγεται από την ανευπλοειδία στα κύτταρα του εγκεφάλου, θα μπορούσε να προκαλέσει γενετική νευρωνική δυσλειτουργία και να οδηγήσει σε νοητική υστέρηση.

### **Διαταραχές χρωμοσωμικής έλλειψης**

Διαταραχές με μερική έλλειψη διάφορων χρωμοσωμάτων μεταξύ άλλων είναι οι εξής:

- Σύνδρομο Miller-Dieker
- Σύνδρομο Angelman and Prader-Willi
- Σύνδρομο DiGeorge
- Σύνδρομο Cri-duchat
- Σύνδρομο Wolf-Hirshhorn

Τα σύνδρομα αυτά συνδέονται με την εγκεφαλική δυσπλασία ή/και τη νοητική υστέρηση, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι οι γονιδιωματικές ανωμαλίες διαταράσσουν τη γενική λειτουργία των νευρικών κυττάρων και την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Το σύνδρομο Turner (X0) είναι μια ενδιαφέρουσα διαταραχή αφορά τις γυναίκες, που παρουσιάζουν φυσιολογική λεκτική νοημοσύνη αλλά μειωμένη αριθμητική αντίληψη και αντίληψη χώρου. Επιπλέον, οι κοινωνικές δεξιότητες και η αναγνώριση των συναισθημάτων δεν έχουν αναπτυχθεί επαρκώς σε αυτούς τους ασθενείς, που πιθανώς οφείλεται σε δομικές ανωμαλίες τις αμυγδαλές του εγκεφάλου.

### **Σύνδρομο του εύθραυστου X**

Οι εύθραυστες περιοχές είναι ασταθείς χρωμοσωμικές περιοχές, οι οποίες είναι επιρρεπείς σε διπλά σπασίματα και αναδιατάξεις. Η πιο κοινή γενετική διαταραχή η οποία σχετίζεται με μια εύθραυστη θέση είναι το σύνδρομο του εύθραυστου X, στο οποίο η επανάληψη ενός τρινουκλεοτιδίου CGG προκαλεί μεθυσίωση αποσιωπώντας έτσι το *fmr1* γονίδιο του X χρωμοσώματος. Το προϊόν του γονιδίου FMRP, είναι μια mRNA- δεσμευμένη πρωτεΐνη, που φαίνεται να οδηγεί τα εξειδικευμένα mRNAs στους δενδρίτες των νευρώνων, αναγκαία για τη συναπτική πλαστικότητα. Το μήκος της CGG επανάληψης επεκτείνεται κατά τη διάρκεια της μετάδοσης της βλαστικής γραμμής και ο φαινότυπος του συνδρόμου του εύθραυστου X δεν εκδηλώνεται έως ότου υπάρξουν περισσότερες από 200 επαναλήψεις. Η νοητική υστέρηση ( το IQ κυμαίνεται από 20-60) είναι η κύρια κλινική εικόνα του συνδρόμου. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι η αυτιστική συμπεριφορά, ελλειμματική προσοχή και επιληπτικές κρίσεις.

### **Αταξία-Τελαγγειεκτασία**

Η AT είναι η πιο γνωστή διαταραχή που προκύπτει από τη διάσπαση του DNA μονοπατιού. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από την προδιάθεση στον καρκίνο και ευαισθησία στην ακτινοβολία, καθώς και προοδευτικό εκφυλισμό των νευρώνων. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο atm (AT μεταλλαγμένο) έχει συνδεθεί με τη διαταραχή. Απώλεια της λειτουργίας του ATM έχει σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση των νευρώνων με γονιδιωματικές ανωμαλίες, οδηγώντας έτσι στην προοδευτική απώλεια των νευρώνων.

### **Νευροψυχιατρικές διαταραχές**

Πιθανολογείται ότι οι σποραδικές νευροψυχιατρικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα γονιδιωματικών αλλαγών. Απόδειξη για αυτό αποτελεί το σύνδρομο Tourette, το οποίο έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις σε microRNAs που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση, η επιληψία η οποία έχει συνδεθεί με τις περισσότερες χρωμοσωμικές διαταραχές, η ιδιοπαθής ψυχικής καθυστέρησης και νευροεκφυλιστικές ασθένειες, στις οποίες μεταλλάξεις ενός γονιδίου αντιπροσωπεύουν μόνο μια μικρή μειοψηφία των περιπτώσεων [2].

### **3.3. Γονιδιακή έκφραση στον εγκέφαλο**

Οι επιστήμονες συμφωνούν ευρέως στο ότι τα γονίδια ελέγχουν πολλές πτυχές της λειτουργίας και της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Η γενετική έκφραση, δηλαδή κατά πόσο ένα συγκεκριμένο γονίδιο εκφράζεται από ένα κύτταρο, είναι απαραίτητη ώστε να προβλέψουν ποιοί είναι ευάλωτοι σε συγκεκριμένες ασθένειες καθώς και το είδος των θεραπευτικών φαρμάκων που μπορεί να είναι δεκτικοί. Περιβάλλον και αλληλεπίδραση γονιδίων επηρεάζουν το πως και πότε τα γονίδια εκφράζονται. Η χαρτογράφηση της γενετικής έκφρασης του ανθρώπινου εγκεφάλου ξεκίνησε από το Allen Institute for Brain Science στο Σαν Φρανσίσκο. Οι επιστήμονες εκεί ξεκίνησαν με βιομηχανοποίηση της διαδικασίας, με την εισαγωγή ρομπότ που εργάζονται όλο το εικοσιτετράωρο με συστηματική ακρίβεια. Έτσι ανέλυσαν 30.000 γονίδια σε περίπου 1000 διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και σε κυτταρικό επίπεδο δύο λειτουργικά διακριτές περιοχές του φλοιού για περίπου 1000 γονίδια. Για να γίνει αυτό για το 1.000.000 voxels και για τα 30.000 γονίδια χρειάστηκε ένα άλμα στην τεχνολογία. Η τάξη μεγέθους είναι 1000 φορές μεγαλύτερη για να επιτευχθεί η έκφραση του γονιδίου σε κάθε τέτοια περιοχή. Δεδομένου ότι η συλλογή των δεδομένων για τον άνθρωπο διήρκεσε περίπου πέντε χρόνια με την τεχνική που αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε στα ποντίκια, θα μπορούσε να πάρει χιλιάδες χρόνια για ολόκληρο τον εγκέφαλο με τις τρέχουσες τεχνικές. Η επιθυμία για πιο λεπτομερείς πληροφορίες που λαμβάνονται με τη χρήση μικρότερων voxel αυξάνει τις υπολογιστικές ανάγκες. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος θα απαιτήσει ακόμα ένα μεγαλύτερο άλμα [3].

### 3.3.1. Προσδιορισμός γονιδιακής έκφρασης

Η τεχνική για τον προσδιορισμό αν τα ειδικά γονίδια εκφράζονται σε ειδικά κύτταρα είναι αρκετά απλή. Τα γονίδια κωδικοποιούνται από μία αλληλουχία βάσεων στο DNA. Οι επιστήμονες κατασκεύασαν μια συμπληρωματική αλληλουχία προς αυτές τις βάσεις και επισύναψαν δείκτες, για παράδειγμα έναν ανιχνευτή φθορισμού. Τα σχετικά γονίδια λούζονται με αυτή τη συμπληρωματική αλληλουχία, επιτρέποντας στην αλληλουχία να συνδεθεί με τα γονίδια που ψάχνουν. Οι ανιχνευτές παρουσιάζουν τα χρώματά του, στην περίπτωση ενός ανιχνευτή φθορισμού με ένα ομοεστιακό μικροσκόπιο και στην περίπτωση ενός χημικού που αλλάζει χρώμα με ένα μικροσκόπιο ευρέως πεδίου. Τα σχετικά κύτταρα δείχνουν ότι αυτά τα γονίδια εκφράζονται από το άναμμα (ή μαύρισμα) κάτω από το μικροσκόπιο.

Το πρόβλημα είναι ότι για τον άνθρωπο υπάρχουν 86 δισεκατομμύρια νευρώνες και 30.000 γονίδια, επομένως περισσότερα από 2.600.000.000.000 ζεύγη γονιδίων-κυττάρων που πρέπει να ελεγχθούν. Ακόμα και 1 δευτερόλεπτο ανά ζεύγος γονιδίων-κυττάρων, θα χρειαστούν περισσότερα από 100 εκατομμύρια χρόνια.

Το πρώτο βήμα ήταν να μελετηθεί ένα πολύ μικρότερο ζώο, το ποντίκι. Ο εγκέφαλος του ποντικιού είναι περίπου το ένα χιλιοστό του μεγέθους ενός ανθρώπινου εγκεφάλου και έχει λιγότερο από το ένα εκατοστό των νευρώνων του. Επομένως, ο εγκέφαλος του ποντικιού παρουσιάζει πολύ μικρότερη πολυπλοκότητα σε κάθε περιφέρειά του. Οι επιστήμονες τελείωσαν την χαρτογράφηση της γενετικής έκφρασης του εγκεφάλου του ποντικιού το 2006 [3].

### 3.3.2. Πλήρης ανατομικά άτλας: Γονίδια και αρχιτεκτονική είναι αλληλένδετα

Ενώ η χαρτογράφηση του εγκεφάλου του ποντικιού ήταν ένα τεράστιο έργο, ήταν ένα μικρό σκαλοπάτι για την χαρτογράφηση της ανθρώπινης γονιδιακής έκφρασης. Ο στόχος του Allen Institute's Human Brain Atlas να παρέχει πληροφορίες για όσο το δυνατόν περισσότερα γονίδια σε όσες περισσότερες περιοχές γίνεται, σχηματίζοντας ένα, online άτλα αναζήτησης του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Οι επιστήμονες έφεραν στο προσκήνιο μία νέα τεχνική, τις μικροσυστοιχίες. Η τεχνολογία αυτή μπορεί να περιγραφεί σαν ένα μικρό κουτί με αναδιπλώσεις, με διαχωρίστηκα για κάθε τύπο αναδιπλώσης, μεγέθους 250x250. Κάθε ένα κουτί έχει πάνω από 62.000 ξεχωριστά "πηγάδια", που το καθένα περιέχει γενετικό υλικό, το οποίο αναζητά ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Μαζί τα "πηγάδια" γενετικού κώδικα σχηματίζουν ένα μικροτίπ. Στη συνέχεια κάθε μικροτίπ περιλούζεται με μία σταγόνα ομογενοποιημένου εγκεφάλου από τα διαχωρισμένα μέρη του εγκεφάλου που είναι υπό εξέταση.

Κάθε πηγή είναι ένας μικρόκοσμος της δραστηριότητας. Υπό τον όρο ότι το κομμάτι του εγκεφάλου εκφράζει το γονίδιο που σχετίζεται με την πηγή. Η γενετική έκφραση

του εγκεφάλου θα πρέπει να καταγράφεται σε ένα μικροτσιπ των 62.000 bit. Μια μικροσυστοιχία χρησιμοποιείται ανά περιοχή εγκεφάλου, έτσι ώστε όλη η γενετική έκφραση να μπορεί να χαρτογραφηθεί για κάθε περιοχή.

Οι μικροσυστοιχίες καταγράφουν και άλλα στοιχεία, όπως τον τρόπο που εκφράζεται ένα γονίδιο. Όσο περισσότερες πληροφορίες καταγράφονται, τόσο μεγαλύτερη ανάλυση απαιτείται. Δυστυχώς τα δεδομένα μικροσυστοιχιών δεν μεταφράζονται άμεσα σε γενετικά δεδομένα. Μια συλλογή από περίπου 62.000 γενετικά δείγματα χρησιμοποιείται για την απόκτηση δεδομένων από περίπου 30.000 γονίδια.

Πολλές παρατηρήσεις προκύπτουν με μια ματιά σε αυτούς τους δύο εγκεφάλους. Οι συγγραφείς αναπαριστούν γραφικώς προφίλ γονιδιακής έκφρασης, των γονιδίων που σχετίζονται με σηματοδότηση ντοπαμίνης ανάμεσα σε 170 δομές του εγκεφάλου και στους δύο εγκεφάλους. Βρήκαν αξιοσημείωτη ομοιότητα μεταξύ των δύο εγκεφάλων. Δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στην γενετική έκφραση του αριστερού και του δεξιού ημισφαιρίου. Επίσης, βρήκαν ότι η ανατομική δομή του εγκεφάλου (ποια κύτταρα είναι δίπλα σε ποια άλλα) υπαγορεύει σε κάποιο βαθμό τη γενετική δομή. Από την άλλη πλευρά, εξέτασαν σε περίπου 740 γονίδια, που προσδιορίζονται στην ανθρώπινη διεγερτική μετασυναπτική πυκνότητα (PSD), μία περιοχή ενός νευρώνα δεκτική σε μία σύνδεση. Περίπου η έκφραση του ενός τρίτου από αυτά τα γονίδια διέφερε σημαντικά στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Οι συγγραφείς υπέθεσαν πως αυτές οι περιφερειακές διαφορές στη συναπτική γονιδιακή έκφραση μπορεί κάλλιστα να αποτελέσει τη βάση διαφορετικών λειτουργιών των διάφορων περιοχών. Ωστόσο, παρά τις προόδους δεν θα είναι δυνατό να εξηγηθεί τι συμβαίνει κύτταρο προς κύτταρο για τον άνθρωπο, εκτός εάν νέες επιστημονικές εξελίξεις επιταχύνουν σημαντικά τη διαδικασία [3].

### 3.3.3. Human Brain Project

Η κατανόηση του ανθρώπινου εγκεφάλου αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η επιστήμη του 21ου αιώνα και θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για τις ασθένειες του εγκεφάλου και στην οικοδόμηση νέων πληροφοριών και επικοινωνιακών τεχνολογιών (Information and Communications Technologies (ICT)). Η σύγκλιση της τεχνολογίας και της βιολογίας μπορεί να μετατρέψει αυτό το όνειρο σε πραγματικότητα. Στην προπαρασκευαστική μελέτη συμμετείχαν περίπου τρεις εκατοντάδες εμπειρογνώμονες στη νευρολογία, την ιατρική και την πληροφορική. Νέες απεικονιστικές τεχνολογίες και νέες τεχνικές μικροσκοπίας δίνουν τη δυνατότητα παρατήρησης του εγκεφάλου. Η τεχνολογία Cloud, σε συνδυασμό με το Internet επιτρέπει την ενοποίηση δεδομένων από ερευνητικές ομάδες και κλινικές σε όλο τον κόσμο. Η νευροπληροφορική δίνει νέα μέσα για την ανάλυση δεδομένων και βοηθάει ώστε να αναπτυχθούν νέοι λεπτομερείς άτλαντες του εγκεφάλου. Οι

υπολογιστές καθιστούν δυνατή την κατασκευή και την προσομοίωση μοντέλων του εγκεφάλου με πρωτοφανή επίπεδα βιολογικής λεπτομέρειας. Οι τεχνολογίες αυτές μπορούν σε μεγάλο βαθμό να επιταχύνουν την έρευνα του εγκεφάλου και να ανοίξουν δρόμους στη θεραπεία και στην πρόληψη σε νόσους του εγκεφάλου με προοπτικές να ξεσηκώσουν τη βιομηχανία, την οικονομία και την κοινωνία. Αν είναι η Ευρωπαϊκή βιομηχανία να διαδραματίσει ηγετικό ρόλο στην παγκόσμια οικονομία στη δεκαετία του 2020 και του 2030, θα πρέπει να αναλάβει την ανάπτυξη αυτών των τεχνολογιών [4]. Το Human Brain Project επιδιώκει να πετύχει τέσσερις στόχους:

1. **Data:** Δημιουργία στρατηγικών επιλεγμένων δεδομένων απαραίτητα για την κατασκευή μοντέλων του εγκεφάλου.
2. **Θεωρία:** Προσδιορισμός μαθηματικών αρχών που υπογραμμίζουν τις σχέσεις μεταξύ των διάφορων επιπέδων της οργάνωσης του εγκεφάλου και τον ρόλο τους στην ικανότητα του εγκεφάλου να εκφράσει και να αποθηκεύσει την πληροφορία.
3. **Πλατφόρμες ICT:** Παρέχει ένα ολοκληρωμένο σύστημα παροχής υπηρεσιών στην κλινική έρευνα και στην ανάπτυξη τεχνολογιών που επιταχύνουν τον ρυθμό της έρευνας.
4. **Εφαρμογές:** Ανάπτυξη πρωτότυπων τεχνολογιών που αποδεικνύουν πως οι πλατφόρμες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν έχουν αποτελέσματα με άμεση ανταπόκριση στην νευροεπιστήμη, την ιατρική και την τεχνολογία υπολογιστών.

### 3.3.3.1. Δεδομένα

Η σύγχρονη έρευνα στις νευροεπιστήμες έχει ήδη παράγει ένα τεράστιο όγκο πειραματικών δεδομένων. Πρωτοβουλίες που είναι ήδη σε εξέλιξη έχουν δημιουργήσει ένα κατακλυσμό νέων ευρημάτων. Ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος της γνώσης που απαιτείται για την κατασκευή πολλαπλού επιπέδου άτλαντα και ακριβή μοντέλα εγκεφάλου εξακολουθεί να λείπει.

**Πολυεπίπεδη δομή εγκεφάλου στο ποντίκι:** Πολλά αποτελέσματα από μελέτες στον εγκέφαλο του ποντικίου εφαρμόζονται σε όλα τα θηλαστικά. Μια συστηματική μελέτη των σχέσεων μεταξύ των διαφόρων επιπέδων οργάνωσης, θα μπορούσε να παρέχει ζωτικής σημασίας συμβουλές για άτλαντες και μοντέλα ανθρώπινου εγκεφάλου.

**Πολυεπίπεδη δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου:** Δεδομένα στα ποντίκια παρέχουν πολλές γνώσεις σχετικά με τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Ωστόσο, ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι διαφορετικός. Για τον προσδιορισμό και τον χαρακτηρισμό αυτών των διαφορών, η έρευνα του HBP θα πρέπει να δημιουργήσει

στρατηγικά επιλεγμένα δεδομένα στον ανθρώπινο εγκέφαλο, συνδυάζοντας όσο γίνεται περισσότερο τα διαθέσιμα δεδομένα από το ποντίκι.

**Λειτουργία εγκεφάλου και αρχιτεκτονική νευρώνων:** Ένας από τους μεγαλύτερους στόχους του HBP είναι η κατανόηση της σχέσης μεταξύ της δομής και της λειτουργίας του εγκεφάλου. Μία τρίτη εστίαση της έρευνας θα πρέπει επομένως να είναι οι νευρωνικές αρχιτεκτονικές οι οποίες είναι υπεύθυνες για συγκεκριμένες γνωστικές δεξιότητες και δεξιότητες συμπεριφοράς, για απλές δυνατότητες που παρουσιάζονται και σε μη-ανθρώπινα ήδη αλλά και σε δεξιότητες όπως η γλώσσα που είναι αποκλειστική για τον άνθρωπο [5].

### 3.3.3.2. Θεωρεία

Χωρίς θεωρητικές βάσεις δεν θα μπορούσε να ξεπεραστεί ο διαχωρισμός των δεδομένων της νευροεπιστήμης και της έρευνας. Το HBP θα πρέπει επομένως να συμπεριλάβει ένα συντονισμένο πρόγραμμα θεωρητικής έρευνας, εστιάζοντας στις μαθηματικές αρχές που υπογραμμίζουν τη σχέση μεταξύ των διάφορων επιπέδων της οργάνωσης του εγκεφάλου και τον τρόπο που ο εγκέφαλος αποκτά, εκφράζει και αποθηκεύει πληροφορίες.

### 3.3.3.3. Πλατφόρμες ICT

Ο τρίτος στόχος του HBP είναι η δημιουργία ενός ολοκληρωμένου συστήματος ICT πλατφόρμων. Είναι απαραίτητες έξι από αυτές τις πλατφόρμες, οι οποίες θα αφορούν τη νευροπληροφορική, την προσομοίωση του εγκεφάλου, την ιατρική πληροφορική, τους υπολογιστές υψηλών επιδόσεων, τη νευρομορφική προσέγγιση και τη νευρορομποτική.

**Νευροπληροφορική:** Η HBP νευροπληροφορική πλατφόρμα θα πρέπει να παρέχει τεχνικές δυνατότητες καθιστώντας ευκολότερο για τους νευροεπιστήμονες να αναλύσουν τα δομικά και λειτουργικά δεδομένα του εγκεφάλου και να δημιουργήσουν και να πλοηγήσουν πολυεπίπεδους άτλαντες εγκεφάλου. Η πλατφόρμα θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει εργαλεία για την προγνωστική νευροπληροφορική, καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση στατιστικών τακτικών, που αφορούν τις σχέσεις μεταξύ των δεδομένων που αντιπροσωπεύουν τα διάφορα επίπεδα οργάνωσης του εγκεφάλου, και τον υπολογισμό των τιμών των παραμέτρων που είναι δύσκολο ή αδύνατο να μετρηθούν πειραματικά. Αυτά τα εργαλεία θα προσφέρουν ένα νέο τρόπο συμπλήρωσης των κενών σε δεδομένα και γνώσεις που μέχρι σήμερα εμπόδιζαν την επίτευξη μιας ολοκληρωμένης κατανόησης του εγκεφάλου.

**Προσομοίωση εγκεφάλου:** Το HBP θα πρέπει να δημιουργήσει μια μεγάλης κλίμακας προσομοίωσης εγκεφάλου, καθιστώντας δυνατή την κατασκευή και προσομοίωση μεγάλης κλίμακας μοντέλων εγκεφάλου στα διάφορα επίπεδα λεπτομερειών, κατάλληλα για τις διάφορες επιστημονικές ερωτήσεις. Η πλατφόρμα,



η οποία θα έχει κεντρικό ρόλο σε ολόκληρο το πρόγραμμα, θα πρέπει να παρέχει στους ερευνητές τα εργαλεία μοντελοποίησης και εξομοιωτές, επιτρέποντας τους να ενσωματώνουν δεδομένα μεγάλου όγκου σε μοντέλα εγκεφάλου ποντικού και ανθρώπου. Τα εργαλεία που παρέχονται από την πλατφόρμα θα αποτελέσουν βάση ουσιαστική για την έρευνα στην ιατρική (μοντέλα ασθενειών και επιπτώσεις στα φάρμακα) και νευρορομποτική (μοντέλα νευρωνικών κυκλωμάτων).

**Υπολογιστές υψηλών επιδόσεων:** Οι υψηλής απόδοσης υπολογιστικές πλατφόρμες θα πρέπει να παρέχουν στο πρόγραμμα την υπολογιστική ισχύ που χρειάζεται για να υλοποιηθούν και να προσομοιωθούν τα μοντέλα του εγκεφάλου. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει, την τελευταία και πιο ισχυρή τεχνολογία ανώτερου επιπέδου υπολογιστών όσο καθώς και νέες δυνατότητες στην αλληλεπίδραση υπολογιστών και οπτικοποίηση.

**Ιατρική πληροφορική:** Η πλατφόρμα ιατρικής πληροφορικής θα πρέπει να συνενώνουν κλινικά δεδομένα από αρχεία νοσοκομείων και ιδιοκτησιακές βάσεις δεδομένων, ενώ παράλληλα θα παρέχει υψηλή προστασία των δεδομένων των ασθενών. Τέτοιες δυνατότητες θα επιτρέψουν στους ερευνητές να έχουν ένα αντικειμενικό, βιολογικά θεμελιωμένο τρόπο ανίχνευσης και ταξινόμησης ασθενειών, και κατά συνέπεια να κατανοήσουν τα αίτια τους και να αναπτύξουν νέες αποτελεσματικές θεραπείες.

**Νευρομορφική προσέγγιση:** Η πλατφόρμα αυτή θα παρέχει στους ερευνητές και στους προγραμματιστές εφαρμογών το κατάλληλο υλικό και τα εργαλεία σχεδιασμού που χρειάζονται, ώστε να σχεδιάσουν τα συστήματα, να μοντελοποιήσουν τις συσκευές σύμφωνα με την αρχιτεκτονική του εγκεφάλου και να αναπτύξουν πρωτότυπες εφαρμογές. Η διαθεσιμότητα αυτής της πλατφόρμας θα επιτρέπει την ανάπτυξη μιας νέας κατηγορίας μικρού μεγέθους, χαμηλής ισχύος συσκευών και συστημάτων που θα πλησιάζουν την ανθρώπινη νοημοσύνη.

**Νευρορομποτική:** Η πλατφόρμα νευρορομποτικής θα πρέπει να παρέχει στους ερευνητές τα εργαλεία που τους επιτρέπουν την σύνδεση λεπτομερών μοντέλων εγκεφάλου, σε ένα προσομοιωμένο σώμα, μέσα σε ένα προσομοιωμένο περιβάλλον και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων από τα πειράματα σε ανθρώπους και ζώα. Οι δυνατότητες αυτές θα προσφέρουν στους νευροεπιστήμονες νέες στρατηγικές για τη μελέτη των πολυεπίπεδων μηχανισμών της συμπεριφοράς. Από τεχνολογικής άποψης, θα δώσει στους προγραμματιστές τα εργαλεία που χρειάζονται για να αναπτύξουν ρομπότ με την προοπτική να πετύχουν τις ανθρώπινες ικανότητες [5].

#### 3.3.3.4. Εφαρμογές

Ο τέταρτος κύριος στόχος του έργου είναι η αναδειχθεί η αξία των πλατφόρμων στη βασική έρευνα της νευροεπιστήμης, στις κλινικές μελέτες και στην ανάπτυξη της τεχνολογίας.

**Ολοκληρωμένες αρχές της νοημοσύνης:** Οι ερευνητές χρησιμοποιώντας τις πλατφόρμες προσομοίωσης εγκεφάλου και νευρορομποτικής, θα αναλύουν τα νευρωνικά κυκλώματα που είναι υπεύθυνα για συγκεκριμένες συμπεριφορές, θα προσομοιώνουν τις επιπτώσεις των γενετικών βλαβών και την απώλεια κυττάρων στα διάφορα επίπεδα οργάνωσης του εγκεφάλου και θα προσομοιώνουν τις επιπτώσεις των φαρμάκων.

**Κατανόηση, διάγνωση και θεραπεία ασθενειών του εγκεφάλου:** Η έρευνα θα πρέπει να εκμεταλλεύεται της ιατρικής πληροφορικής, της νευροπληροφορικής και τις πλατφόρμες προσομοίωσης εγκεφάλου, ώστε να ανακαλυφθούν βιολογικές υπογραφές που σχετίζονται με συγκεκριμένες διαδικασίες ασθενειών, να κατανοηθούν και να προσομοιωθούν οι διαδικασίες αυτές και να εντοπιστούν νέοι στόχοι για την πρόληψη και τη θεραπεία. Αυτό το έργο θα πρέπει να αναδείξει την ικανότητα των πλατφόρμων να παράγουν αμέσως αξιόλογα αποτελέσματα. Νέα διαγνωστικά εργαλεία θα καταστήσουν δυνατή την έγκυρη διάγνωση της νόσου, πριν προκληθεί μη αναστρέψιμη βλάβη, την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και τη δοκιμή νέων στρατηγικών θεραπείας προσαρμοσμένες στις ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενειών. Το τελικό αποτέλεσμα θα είναι καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς και μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Καλύτερη κατανόηση και διάγνωση θα βοηθήσει επίσης να βελτιστοποιήσει την διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων, επιτρέποντας καλύτερη διαλογή υποψήφιων φαρμάκων και καλύτερη επιλογή ασθενών για τις κλινικές δοκιμές. Τα οφέλη θα περιλαμβάνουν τη μείωση ακριβών αποτυχιών κατά τη διάρκεια των δοκιμών και τη μείωση του κόστους ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου.

**Μελλοντικές υπολογιστικές τεχνολογίες:** Οι ερευνητές θα πρέπει να χρησιμοποιούν τις πλατφόρμες για την ανάπτυξη νέων υπολογιστικών τεχνολογιών και νέες εφαρμογές. Θα είναι σε θέση να κατασκευάσουν πρότυπες εφαρμογές με μεγάλες δυνητικές αγορές. Αυτές θα περιλαμβάνουν ρομπότ για χρήση στο σπίτι, καθώς και "αόρατες" αλλά εξίσου σημαντικές τεχνολογίες, όπως εξόρυξη δεδομένων, ελεγκτές για τα οχήματα, επεξεργασία εικόνας και βίντεο και τηλεπικοινωνίες [5].

#### 3.3.2.5. Διάρκεια και κόστος

Το HBP πρέπει να οργανωθεί σε τρεις φάσεις συνολικής διάρκειας δέκα ετών. Για τα δύο πρώτα δυόμισια χρόνια (φάση εκκίνησης) το πρόγραμμα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην δημιουργία των αρχικών εκδόσεων των ICT πλατφόρμων για την παραγωγή επιλεγμένων στρατηγικών δεδομένων. Στο τέλος αυτής της φάσης, οι

πλατφόρμες θα πρέπει να είναι έτοιμες να χρησιμοποιηθούν από τους ερευνητές εντός και εκτός του σχεδίου. Για τα επόμενα τεσσεράμισι χρόνια (επιχειρηματική φάση) το έργο θα πρέπει να εντείνει τις εργασίες για τη δημιουργία στρατηγικών δεδομένων και να προσθέσει νέες δυνατότητες για τις πλατφόρμες ενώ ταυτόχρονα να αποδείξει την αξία των πλατφόρμων στην βασική έρευνα των νευροεπιστημών, τις εφαρμογές στην ιατρική και την τεχνολογία των υπολογιστών. Τα τελευταία τρία χρόνια (φάση βιωσιμότητας) το πρόγραμμα θα πρέπει να συνεχίσει αυτές τις ενέργειες, ενώ ταυτόχρονα να αποκτήσει βιωσιμότητα εξασφαλίζοντας ότι οι ικανότητες και οι γνώσεις που έχει δημιουργήσει, έχουν γίνει ένα μόνιμο πλεονέκτημα για την ευρωπαϊκή επιστήμη και βιομηχανία. Το συνολικό κόστος του HBP θα είναι περίπου 1,190 εκ ευρώ, εκ των οποίων τα 80 εκ θα χρησιμοποιηθούν στη φάση εκκίνησης, τα 673 εκ στην επιχειρηματική φάση και τα 437 εκ στην φάση βιωσιμότητας. Η χρηματοδότηση που απαιτείται από την επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα ανέλθει περίπου στα 643 εκ. [5].

### 3.4. Ο αλγόριθμος FASTA

Ο αλγόριθμος αυτός δημιουργήθηκε από τους D. Lipman και W. Pearson και πρόκειται για έναν ευριστικό αλγόριθμο, που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό κατά προσέγγιση τοπικών αντιστοιχίσεων και ομοιοτήτων μεταξύ δύο ακολουθιών. Η διαδικασία του επαναλαμβάνεται για κάθε ακολουθία που βρίσκεται στη βάση δεδομένων [6].

### 3.5. Ο αλγόριθμος BLAST

Ο αλγόριθμος BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) είναι ένας ευριστικός αλγόριθμος που υπολογίζει τοπικές αντιστοιχίσεις χωρίς κενά μεταξύ ακολουθιών, που προσεγγίζουν τις βέλτιστες. Δημιουργήθηκε ουσιαστικά από το συνδυασμό τριών προσπαθειών. Η πρώτη ήταν αυτή των D. Lipman, W.Gish και άλλων για τη βελτίωση της ταχύτητας του αλγόριθμου FASTA, εισάγοντας πιο αυστηρούς κανόνες για των εντοπισμό (λιγότερων και καλύτερων) αντιστοιχίσεων [7]. Η δεύτερη ήταν η εισαγωγή της ιδέας της γειτονιάς υποακολουθιών και των αυτομάτων για την εύρεση των σημείων έναρξης ταυτιζόμενων υποακολουθιών από τον E. Myers. Η τρίτη ήταν η εργασία των S. Karlin, A. Dembo και S. Altschul [8], που έδωσε τα στατιστικά αποτελέσματα που χρησιμοποιεί ο BLAST για την αξιολόγηση της στατιστικής σημασίας των αποτελεσμάτων. Σχεδόν αμέσως μετά τη δημοσίευσή του το 1990, ο αλγόριθμος BLAST έγινε ο επικρατέστερος αλγόριθμος για αναζήτηση σε βάσεις βιολογικών δεδομένων, εκτοπίζοντας από τη θέση αυτή τον FASTA. Οι βασικοί λόγοι είναι η ταχύτητά του, η δυνατότητα να παρουσιάζει μια ευρεία σειρά αποτελεσμάτων και το γεγονός ότι κάθε αποτέλεσμα συνοδεύεται από μια εκτίμηση της στατιστικής σημασίας. Στην αρχική του έκδοση ο αλγόριθμος BLAST αναφερόταν ότι είναι μία τάξη μεγέθους ταχύτερος από τον FASTA [7]. Παρόλο που ο αλγόριθμος FASTA έχει εξελιχθεί σημαντικά μετά την παρουσίαση του BLAST, η παράλληλη εξέλιξη του BLAST του επιτρέπει να παραμένει και σήμερα ταχύτερος και επικρατέστερος στο πρόβλημα της αναζήτησης σε βάσεις βιολογικών δεδομένων.

Ο αλγόριθμος BLAST επιχειρεί να προσεγγίσει τις βέλτιστες τοπικές αντιστοιχίσεις μεταξύ δύο ακολουθιών, υπολογίζοντας βαθμολογήσεις μεταξύ συνεχών υποακολουθιών [7]. Τα τμήματα αυτά των ακολουθιών σχηματίζουν ζεύγη, τα οποία ανάλογα με τη βαθμολόγηση και τις ιδιότητές τους έχουν διαφορετικές ονομασίες. Η βαθμολόγηση αυτού του ζεύγους τμημάτων μας δίνει και μια εκτίμηση της τοπικής ομοιότητας των ακολουθιών. Η βασική λειτουργία του BLAST είναι ο εντοπισμός αυτού του ζεύγους για δύο ακολουθίες. Επειδή εκείνο που συχνά ενδιαφέρει τους βιολόγους είναι ο εντοπισμός όλων των ζευγών υποακολουθιών που εμφανίζουν υψηλή ομοιότητα, ορίζουμε τα τοπικά μέγιστα ζεύγη τμημάτων.

Ο αλγόριθμος BLAST εντοπίζει και αναφέρει όλα τα ζεύγη υψηλής βαθμολόγησης, για μία τιμή αποκοπής που επιλέγεται με βάση ένα στατιστικό μοντέλο που λαμβάνει υπ' όψιν τα χαρακτηριστικά των ακολουθιών και του πίνακα βαθμολόγησης που χρησιμοποιούμε. Για κάθε ζεύγος υψηλής βαθμολόγησης, ο αλγόριθμος υπολογίζει και μια εκτίμηση της στατιστικής σημασίας της αντιστοίχισης των τμημάτων αυτών. Τα ζεύγη για τα οποία η στατιστική σημασία ικανοποιεί ένα κριτήριο που επιλέγεται από το χρήστη αναφέρονται σαν αποτελέσματα του BLAST.

Τα βασικά βήματα του αλγόριθμου BLAST είναι τρία [7]:

- Κατασκευή λίστας λέξεων, χρησιμοποιώντας αποκλειστικά την ακολουθία που εξετάζουμε.
- Σάρωση της βάσης δεδομένων για την εύρεση επιτυχιών (hits), τμημάτων δηλαδή ακολουθιών που ταυτίζονται με λέξεις στη λίστα.
- Επέκταση των επιτυχιών για των εντοπισμό ζευγών υψηλής βαθμολόγησης.

Ανάλογα με τον τύπο των ακολουθιών που χρησιμοποιούμε, έχουμε μικρές διαφοροποιήσεις στην διαδικασία του πρώτου βήματος. Τα άλλα δύο βήματα είναι όμοια, ανεξάρτητα του τύπου των ακολουθιών.

### **3.6. Σύγκριση των πρωτεϊνικών ακολουθιών που σχετίζονται με τις νευρολογικές διαταραχές**

Σε αυτή την ενότητα, τα γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν τις νευρολογικές ασθένειες που περιγράφηκαν στο 2ο κεφάλαιο, συγκρίνονται με τα γονίδια άλλων οργανισμών μέσω του προγράμματος BLAST. Οι ακολουθίες που θα μελετηθούν επικολλούνται στην περιοχή κειμένου "Search". Δέχεται ένα αριθμό διαφορετικών τύπων εισόδου και αυτόματα καθορίζει τη μορφή ή την είσοδο. Για να επιτρέπεται αυτή η δυνατότητα, υπάρχουν ορισμένες συμβάσεις που απαιτούνται όσον αφορά την είσοδο των αναγνωριστικών. Αυτές είναι οι εξής:

- FASTA
- Γυμνή ακολουθία
- Αναγνωριστική ακολουθία

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η ακολουθία των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν αυτά τα γονίδια (FASTA sequence). Μια ακολουθία σε μορφή FAST αρχίζει με μια περιγραφή μονής γραμμής, που ακολουθείται από γραμμές δεδομένων ακολουθίας. Η γραμμή περιγραφής διακρίνεται από τα δεδομένα αλληλουχίας από ένα σύμβολο 'μεγαλύτερο-από' (>) στην αρχή. Συνιστάται ότι όλες οι γραμμές του κειμένου να έχουν μήκος μικρότερο από 80 χαρακτήρες. Ένα παράδειγμα ακολουθίας σε μορφή FASTA είναι αυτό της Α-συνουκλεΐνης, μιας πρωτεΐνης που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson:

```
>sp|P37840|SYUA_HUMAN Alpha-synuclein OS=Homo sapiens GN=SNCA
PE=1 SV=1
MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEEKTKQGVAAEAAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKT
EQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDLGKNEEGAPQEGILEDMPVDP
DNEAYEMPSEEGYQDYEREA
```

Οι αλληλουχίες αναμένεται να εκπροσωπούνται στο πρότυπο αμινοξύ IUB/IUPAC και των κωδικών νουκλεϊκών οξέων, με αυτές με αυτές τις εξαιρέσεις. Οι κωδικοί νουκλεϊκών οξέων που υποστηρίζονται είναι:

A	adenosine	C	cytidine	G	guanine
T	thymidine	N	A/G/C/T (any)	U	uridine
<i>K</i>	<i>G/T (keto)</i>	<i>S</i>	<i>G/C (strong)</i>	<i>Y</i>	<i>T/C (pyrimidine)</i>
<i>M</i>	<i>A/C (amino)</i>	<i>W</i>	<i>A/T (weak)</i>	<i>R</i>	<i>G/A (purine)</i>
<i>B</i>	<i>G/T/C</i>	<i>D</i>	<i>G/A/T</i>	<i>H</i>	<i>A/C/T</i>
<i>V</i>	<i>G/C/A</i>	-	<i>gap of indeterminate length</i>		

Για τα προγράμματα που χρησιμοποιούν αλληλουχίες αμινοξέων, όπως το BLASTP που χρησιμοποιήθηκε και το TBLASTN, οι αποδεκτοί κώδικες αμινοξέων είναι [9]:

A	alanin	P	proline
B	aspartate/asparagine	Q	glutamine
C	cystine	R	arginine
D	aspartate	S	serine
E	glutamate	T	threonine
F	phenylalanine	<i>U</i>	<i>selenocysteine</i>
G	glycine	V	valine
H	histidine	W	tryptophan
I	isoleucine	Y	tyrosine
K	lysine	Z	glutamate/glutamine
L	leucine	X	any
M	methionine	*	translation stop
N	asparagine	-	<i>gap of indeterminate length</i>

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα.

- **Νόσος Parkinson**

<b>Γονίδιο:</b>	<b>PARK1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>A-συνουκλεΐνη</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pongo abelii	99%
Heterocephalus glaber	97%
Saguinus labiatus	96%
Sus scrofa	98%
Tupaia chinensis	97%
Ateles geoffroyi	96%
Cricetulus griseus	96%
Rattus norvegicus	95%
Mus musculus	95%
Ovis aries	96%
Bos taurus	94%
Chelonoidis nigra	99%
Gallus gallus	87%
Serinus canaria	87%
Taeniopygia guttata	86%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>Parkin</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>E3-λιγκάση</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Drosophila melanogaster	100%
Anopheles darlingi	67%
Culex quinquefasciatus	66%
Zootermopsis nevadensis	63%
Acromyrmex echinator	59%
Harpegnathos saltator	55%
Rattus norvegicus	44%
Danio rerio	44%
Mus musculus	44%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>UCH-L1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>ουμπικιτίνης</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό</b>

	<b>ομοιότητας</b>
Macaca mulatta	97%
Sus scrofa	97%
Eguus caballus	97%
rattus norvegicus	96%
Mus musculus	96%
Bos taurus	86%
Tupaia chinensis	93%
Cricetulus griseus	93%
Camelus ferus	82%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>PINK1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Κινάση</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Rattus norvegicus	82%
Bos taurus	86%
Mus musculus	97%
Tupaia chinensis	84%
Fukomys damarensis	86%
CRicetulus griseus	82%
Heterocephalus glaber	85%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>PARK7</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>DJ-1</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Sus scrofa	96%
Bos taurus	96%
Mesocricetus auratus	93%
Rattus norvegicus	92%
Mus musculus	92%
Acanthisitta chloris	91%

- **Νόσος Alzheimer**

<b>Γονίδιο:</b>	<b>ΑΡΟΕ</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>απολιποπρωτεΐνη Ε</b>

<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pan troglodytes	97%
Hylobates lar	97%
Papio anubis	93%
Macaca fascicularis	93%
Callicebus moloch	92%
Saimiri boliviensis boliviensis	91%
Ateles geoffroyi	89%
Mus musculus	71%
Meriones unguiculatus	73%
Bos taurus	73%
Cricetulus griseus	73%
Zalophus californianus	69%
Sus scrofa	71%
Chlorocebus aethiops	95%
Mus musculus domesticus	74%
Rattus norvegicus	70%
Oryctolagus cuniculus	75%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>APP</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Πρόδρομη πρωτεΐνη αμυοειδούς</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pan troglodytes	99%
Sus scrofa	98%
Canis lupus familiaris	97%
Rattus norvegicus	97%
Oryctolagus cuniculus	97%
Mus musculus	97%
Heterocephalus glaber	97%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>SPEN1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>PS1</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pongo abelii	98%
Fukomys damarensis	95%
Microcebus murinus	95%
Rattus norvegicus	92%
Canis lupus familiaris	94%
Mus musculus	93%
Bos taurus	90%
Sus scrofa	92%



<b>Γονίδιο:</b>	<b>SPEN2</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>PS2</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pongo abelii	99%
Macaca mulatta	99%
Sus scrofa	98%
Bos taurus	97%
Mus musculus	96%
Canis lupus familiaris	96%
Heterocephalus glaber	96%
Fukomys damarensis	95%

- **Νόσος Huntington**

<b>Γονίδιο:</b>	<b>HTT</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Huntingtin</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Callithrix jacchus	97%
Macaca mulatta	99%
Cricetulus griseus	92%
Rattus norvegicus	91%
Mus musculus	91%
Fukomys damarensis	91%
Heterocephalus glaber	91%
Sus scrofa	88%
Ovis aries	88%
Bos mutus	87%

- **Επιληψία**

<b>Γονίδιο:</b>	<b>KCNQ2</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Νευρωνικός δίαυλος καλίου Kv7.2, Kv7.3</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Rattus norvegicus	93%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>KCNQ3</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Νευρωνικός δίαυλος καλίου Kv7.2, Kv7.3</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Rattus norvegicus	95%
Mus musculus	96%

Heterocephalus glaber	94%
Bos taurus	94%
Macaca mulatta	99%
Macaca fascicularis	92%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>SCN2A</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Υποομάδα α2 του νευρωνικού διαύλου νατρίου</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Bos taurus	99%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>SCN1B</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Υποομάδα β1 του νευρωνικού διαύλου νατρίου</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Macaca mulatta	99%
Mus musculus	96%
Canis lupus familiaris	98%
Bos taurus	97%
Rattus norvegicus	96%
Oryctolagus cuniculus	96%
Bos mutus	98%
Heterocephalus glaber	98%
Fukomys damarensis	89%
Myotis davidii	94%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>SCN1B</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Υποομάδα β1 του νευρωνικού διαύλου νατρίου</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Rattus norvegicus	98%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>GABRG2</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Υποομάδα γ2 του νευρωνικού υποδοχέα GABAA</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Rattus norvegicus	99%
Mus musculus	99%
Bos taurus	97%
Myotis davidii	93%
Cricetulus griseus	97%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>CHRNA4</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Υποομάδα α4 του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pan troglodytes	98%
Macaca mulatta	96%
Cricetulus griseus	86%
Mus musculus	83%
Tupaia chinensis	84%
Bos taurus	84%
Saimiri boliviensis	92%
Rattus norvegicus	83%
Mustela putorius furo	83%
Heterocephalus glaber	81%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>LGI1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Leucine-rich glioma-inactivated 1</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pongo abelii	99%
Mus musculus	97%
Rattus norvegicus	97%
Bos taurus	95%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>GABRA1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Υποομάδα α1 του νευρωνικού υποδοχέα GABAA</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Pongo abelii	99%
Macaca mulatta	99%
Bos taurus	99%
Oryctolagus cuniculus	98%
Fukomys damarensis	96%
Mus musculus	98%
Cricetulus griseus	99%
Heterocephalus glaber	96%
Tyto alba	96%
Apaloderma vittatum	96%
Pterocles gutturalis	96%
Merops nubicus	96%
Charadrius vociferus	96%

Cuculus canorus	96%
-----------------	-----

- **Σκλήρυνση κατά πλάκα**

<b>Γονίδιο:</b>	<b>LAG3</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Lymphocyte activation gene</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Bos taurus	72%
Sus scrofa	75%
Bubalus bubalis	70%
Mus musculus	70%
Rattus norvegicus	68%
Bubalus carabanensis	67%
Macaca mulatta	88%
Heterocephalus glaber	67%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>IL-7R</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>Interleukin-7 receptor</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Macaca fascicularis	98%
Eguus caballus	78%
Sus scrofa	76%
Myotis davidii	77%
Bos taurus	75%
Camelus ferus	73%
Heterocephalus glaber	71%
Myotis brandtii	69%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>JAG1</b>
<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>jagged-1</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Macaca mulatta	100%
Mus musculus	97%
Rattus norvegicus	96%
Tupaia chinensis	98%
Bos taurus	96%
Cricetulus griseus	98%
Myotis brandtii	97%
Fukomys damarensis	97%

<b>Γονίδιο:</b>	<b>POU2AF1</b>
-----------------	----------------

<b>Πρωτεΐνη:</b>	<b>domain class 2- associating factor 1</b>
<b>Οργανισμός</b>	<b>Ποσοστό ομοιότητας</b>
Gorilla gorilla	99%
Macaca mulatta	99%
Pongo pygmaeus	99%
Bos taurus	92%
Tupaia chinensis	95%
Myotis brandtii	94%
Mus musculus	89%
Fukomys damarensis	90%
Rattus norvegicus	89%
Camelus ferus	91%
Cricetulus griseus	87%
Sus scrofa	90%

Παρατηρείται ότι κάποιες ανθρώπινες πρωτεϊνικές ακολουθίες είναι ίδιες ή πανομοιότυπες με αυτές άλλων οργανισμών όπως των: *Mus musculus* (ποντίκι), *Rattus norvegicus* (αρουραίος), *Bos taurus* (ταύρος), *Sus scrofa* (αγριόχοιρος), *Macaca mulatta* (πίθηκος μακάκα), *Pongo abelii* (ουρακοτάγκος), *Heterocephalus glaber* (αρουραίος naked mol), *Camelus ferus* (καμήλα) κ.α.

## Βιβλιογραφία

- [1]. Molecular Cell Biology by Lodish, Harvey, Darnell, James E., etc. (2003)
- [2]. Genomic Disorder and Gene Expression in the Developing CNS C M Paczkowski and J Chun, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA 2009 Elsevier Ltd.
- [3]. <http://www.geneticliteracyproject.org/2013/04/15/genetic-expression-in-the-human-brain-the-challenge-of-large-numbers/>
- [4]. "The Human Brain Project just got bigger". Retrieved 2014-07-07.
- [5]. "A Report to the European Commission" The Human Brain Project.
- [6]. D. J. Lipman, W. R. Pearson: Rapid and Sensitive Protein Similarity Searches, Science, 227:1435-1441, 1985.
- [7]. Stephen F. Altschul, Warren Gish, Webb Miller, Eugene W. Myers, David Lipman: Basic Local Alignment Search Tool, J. Mol. Biol. (1990) 251, 403-410.
- [8]. Samuel Karlin, Stephen Altschul: Methods for assessing the statistical significance of molecular sequence features by using general scoring schemes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 87, pp 2264-2268, March 1990, Evolution.
- [9]. <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/blastcgihelp.shtml>

# Κεφαλαίο 4: Μεταλλάξεις ιοντικών διαύλων

---

## 4.1. Ιοντικοί διάυλοι και το δυναμικό της μεμβράνης

Ο απλούστερος τρόπος με τον οποίο ένα μικρό υδατοδιαλυτό μόριο μπορεί να περάσει από τη μία πλευρά της μεμβράνης στην άλλη είναι μέσω ενός υδρόφιλου διαύλου. Οι πρωτεΐνες διάυλοι (channel proteins) εκτελούν αυτή τη λειτουργία στις κυτταρικές μεμβράνες, σχηματίζοντας διαμεμβρανικούς υδρόφιλους πόρους που επιτρέπουν την παθητική μετακίνηση μικρών υδατοδιαλυτών μορίων μέσα και έξω από το κύτταρο ή το οργανίδιο. Μερικές πρωτεΐνες-διάυλοι σχηματίζουν σχετικά ευρείς πόρους: παράδειγμα αυτού του είδους είναι οι πρωτεΐνες που σχηματίζουν τις χασμοσυνδέσεις (gap junctions) μεταξύ δύο γειτονικών κυττάρων και οι πορίνες που σχηματίζουν διαύλους στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και μερικών βακτηρίων. Τέτοιου είδους ευρείς και ανεκτικοί διάυλοι που συνδέουν το κυτταροδιάλυμα ενός κυττάρου με τον εξωκυττάριο χώρο μπορεί να οδηγήσουν σε καταστροφικές διαρροές. Κατά συνέπεια, οι περισσότεροι διάυλοι της κυτταρικής μεμβράνης των ζωικών και φυτικών κυττάρων είναι πολλοί διαφορετικοί και έχουν στενούς και εξαιρετικά επιλεκτικούς πόρους. Σχεδόν όλες αυτές οι πρωτεΐνες είναι ιοντικοί διάυλοι (ion channels) και εμπλέκονται αποκλειστικά στη μεταφορά ανόργανων ιόντων και κυρίως των ιόντων  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  και  $Ca^{2+}$  [1].

### 4.1.1. Οι ιοντικοί διάυλοι επιλέγουν τα ιόντα και ελέγχονται από αυτά

Δύο σημαντικές ιδιότητες διαφοροποιούν τους ιοντικούς διαύλους από τους απλούς υδρόφιλους πόρους. Πρώτον, οι διάυλοι εμφανίζουν επιλεκτικότητα στα ιόντα (ion selectivity) και επιτρέπουν τη διέλευση μερικών ιόντων και όχι άλλων. Έτσι τα ιόντα έρχονται αναγκαστικά σε επαφή με το τοίχωμα του διαύλου και τελικά μπορούν να περάσουν μόνο τα ιόντα που έχουν το κατάλληλο μέγεθος και φορτίο. Η δεύτερη σημαντική διαφορά έγκειται στο ότι οι ιοντικοί διάυλοι δεν είναι μονίμως ανοιχτοί. Στην πραγματικότητα οι ιοντικοί διάυλοι ανοίγουν για λίγο και μετά ξανακλείνουν. Έχουν ένα μεγάλο πλεονέκτημα συγκριτικά με τις πρωτεΐνες φορείς που αφορά στην πολύ μεγάλη ταχύτητα μεταφοράς. Σε ένα λεπτό, περισσότερα από ένα εκατομμύριο ιόντα μπορούν να διέλθουν από έναν διάυλο. Χάρη στην ενεργό μεταφορά που διενεργούν οι αντλίες και άλλες πρωτεΐνες φορείς, οι συγκεντρώσεις των ιόντων στις δύο πλευρές της μεμβράνης δεν βρίσκονται σε ισορροπία. Όταν επομένως ανοίξει ένας διάυλος, τα ιόντα συρρέουν διαμέσου του διαύλου. Η συρροή των ιόντων ισοδυναμεί με ένα παλμό ηλεκτρικού φορτίου που μεταβιβάζεται σε ένα κύτταρο. Η ροή των ιόντων αλλάζει το δυναμικό μέσα στη μεμβράνη, το οποίο μεταβάλλει τις ηλεκτροχημικές δυνάμεις που είναι υπεύθυνες για τις διαμεμβρανικές μετακινήσεις όλων των άλλων ιόντων. Εξαναγκάζει επίσης

άλλους ιοντικούς διαύλους, που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης, να ανοίξουν ή να κλείσουν μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου [1].

#### **4.1.2. Ερεθίσματα διαφορετικών ειδών επηρεάζουν το ανοιγοκλείσιμο των ιοντικών διαύλων**

Περισσότερα από εκατό διαφορετικά είδη διαύλων έχουν ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα. Οι ιοντικοί δίαυλοι διαφέρουν μεταξύ τους κυρίως όσον αφορά: 1) στην επιλεκτικότητα στα ιόντα και 2) στον έλεγχο του ανοίγματος της πύλης. Για τους διαύλους που ελέγχονται από την τάση (τάση-ελεγχόμενοι δίαυλοι), η πιθανότητα να ανοίξουν εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Για έναν δίαυλο που ελέγχεται από προσδέτες (προσδετο-ελεγχόμενος δίαυλος), η πιθανότητα να ανοίξει ελέγχεται από την πρόσδεση κάποιου μορίου στην πρωτεΐνη δίαυλο. Για έναν μηχανο-ενεργοποιημένο δίαυλο, το άνοιγμα ελέγχεται από τη μηχανική δύναμη που ασκείται στον δίαυλο. Τα ακουστικά κύτταρα του αυτιού είναι ένα σημαντικό παράδειγμα κυττάρων που εξαρτάται από αυτόν τον τύπο διαύλου [1].

#### **4.2. Ιοντικοί δίαυλοι και σηματοδότηση σε νευρικά κύτταρα**

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους δημιουργώντας δίκτυα τεράστιας πολυπλοκότητας ώστε να αναλύουν, να ερμηνεύουν και να απαντούν σε σήματα που προέρχονται από τα αισθητήρια όργανα. Κάθε νευρώνας αποτελείται από ένα κυτταρικό σώμα από το οποίο εκβάλλουν πολλές μακριές λεπτές αποφυάδες. Συνήθως υπάρχει ένας επιμήκης νευροάξονας, ο οποίος μεταβιβάζει τα σήματα από το κυτταρικό σώμα σε απομακρυσμένα κύτταρα στόχους, και αρκετοί βραχύτεροι και διακλαδιζόμενοι δενδρίτες, οι οποίοι εκκίνονται από το κυτταρικό σώμα σαν κεραιές και παρέχουν στο κύτταρο ακόμα μεγαλύτερη επιφάνεια για να δέχεται σήματα που προέρχονται από τους νευροάξονες άλλων νευρώνων. Το άκρο ενός νευροάξονα, συνήθως διαιρείται σε πολλές διακλαδώσεις που καταλήγουν στις νευρικές απολήξεις και έτσι το μήνυμα από τον νευρώνα μπορεί να περάσει ταυτόχρονα σε πολλά κύτταρα-στόχους: είτε άλλους νευρώνες, είτε μυϊκά κύτταρα, είτε κύτταρα αδένων. Παρομοίως, οι διακλαδώσεις των δενδριτών είναι πολύ εκτεταμένες και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να δεχθούν έως 100,000 σήματα σε ένα μόνο νευρώνα [1].

##### **4.2.1. Τα δυναμικά ενέργειας εξασφαλίζουν ταχύτατη επικοινωνία σε μεγάλες αποστάσεις**

Ένας νευρώνας διεγείρεται όταν ένα σήμα φτάσει σε μία συγκεκριμένη θέση στην επιφάνεια του. Το σήμα αυτό προκαλεί μια αλλαγή του δυναμικού της μεμβράνης σε αυτή τη θέση. Η αλλαγή του δυναμικού της μεμβράνης πρέπει να διαδοθεί από το σημείο άφιξης του σήματος προς τις απολήξεις του άξονα, οι οποίες στη συνέχεια θα αναμεταδώσουν το σήμα στα γειτονικά κύτταρα. Μια τοπική ηλεκτρική διέγερση που έχει αρκετή ισχύ πυροδοτεί μια έκρηξη ηλεκτρικής δραστηριότητας



στην κυτταρική μεμβράνη που διαδίδεται γρήγορα κατά μήκος της μεμβράνης του νευροάξονα και συντηρείται με έναν αυτόματο μηχανισμό ενίσχυσης σε όλο το μήκος της διαδρομής. Αυτό το μετακινούμενο κύμα της ηλεκτρικής διέγερσης που ονομάζεται δυναμικό ενέργειας ή νευρικός παλμός μπορεί να μεταφέρει ένα μήνυμα χωρίς εξασθένηση, από το ένα άκρο του νευρώνα στο άλλο με ταχύτητα που φτάνει τα 100 μέτρα το δευτερόλεπτο [1].

#### 4.2.2. Τα δυναμικά ενέργειας συνήθως δημιουργούνται από διαύλους $Na^+$ που ελέγχονται από το δυναμικό

Ένα ερέθισμα το οποίο εκπολώνει τη μεμβράνη σε αρκετό βαθμό ώστε να υπερβεί κάποια οριακή τιμή, αναγκάζει τους ταση-ελεγχόμενους διαύλους  $Na^+$ , που βρίσκονται στο σημείο της εκπόλωσης να ανοίξουν στιγμιαία. Έτσι, στο κύτταρο εισέρχονται λίγα ιόντα  $Na^+$  προς την κατεύθυνση της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσής του. Η εισροή θετικών φορτίων εκπολώνει ακόμα περισσότερο τη μεμβράνη (δηλαδή καθιστά το δυναμικό της μεμβράνης ακόμα λιγότερο αρνητικό) και έτσι ανοίγουν ακόμα περισσότεροι διάυλοι  $Na^+$  που ελέγχονται από το δυναμικό, οι οποίοι επιτρέπουν την είσοδο σε περισσότερα ιόντα  $Na^+$  και προκαλούν ακόμα μεγαλύτερη εκπόλωση. Το κύτταρο αποφεύγει μια τέτοια καταστροφή, επειδή οι διάυλοι  $Na^+$  έχουν ένα αυτόματο μηχανισμό απενεργοποίησης που τους αναγκάζει να μεταπίπτουν ταχύτητα σε μια ειδική αδρανή διαμόρφωση και έτσι δεν μπορούν να ξαναανοίξουν. Η μεμβράνη ανακτά το δυναμικό ηρεμίας με τη βοήθεια των ταση-ελεγχόμενων διαύλων του  $K^+$ . Αυτοί οι διάυλοι ανοίγουν επίσης μετά την εκπόλωση της μεμβράνης, όχι όμως με την ίδια ταχύτητα με την απαντούν οι διάυλοι του  $Na^+$ , και παραμένουν ανοιχτοί σε όλη τη διάρκεια της εκπόλωσης της μεμβράνης. Όταν το δυναμικό ενέργειας φτάσει στο υψηλότερο σημείο, τα ιόντα  $K^+$  αρχίζουν να διαρρέουν από το κύτταρο μέσω των διαύλων  $K^+$  και προς την κατεύθυνση της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσής τους, χωρίς να εμποδίζονται από το αρνητικό δυναμικό της μεμβράνης που τα κατακρατεί μέσα στο κύτταρο σε κατάσταση ηρεμίας. Η γρήγορη εκροή των ιόντων  $K^+$  μέσω των ταση-ελεγχόμενων διαύλων  $K^+$  επαναφέρει τη μεμβράνη στην κατάσταση ηρεμίας πολύ ταχύτερα απ' ό,τι θα συνέβαινε αν η εκροή του  $K^+$  γινόταν μόνο μέσω των διαύλων διαφυγής του  $K^+$  [1].

#### 4.2.3. Οι ελεγχόμενοι από το δυναμικό διάυλοι $Ca^{2+}$ των νευρικών απολήξεων μετατρέπουν τα ηλεκτρικά σήματα σε χημικά

Όταν το δυναμικό ενέργειας φτάνει στα άκρα του άξονα, δηλαδή τις νευρικές απολήξεις, το σήμα πρέπει με κάποιο τρόπο να μεταδοθεί στα κύτταρα-στόχους που είναι σε επαφή με τις νευρικές απολήξεις, τα οποία συνήθως είναι άλλα νευρικά ή μυϊκά κύτταρα. Το σήμα μεταδίδεται σε συγκεκριμένες θέσεις επαφής που ονομάζονται συνάψεις. Για να μεταφερθεί ένα μήνυμα από ένα νευρώνα σε ένα άλλο, το ηλεκτρικό σήμα μετατρέπεται σε χημικό σήμα με τη μορφή ενός μικρού μορίου σηματοδότησης που ονομάζεται νευροδιαβιβαστής. Στη σύζευξη του

δυναμικού ενέργειας με την έκκριση του νευροδιαβιβαστή συμμετέχει και η ενεργοποίηση ενός ακόμα διαφορετικού είδους ταση-ελεγχόμενου διαύλου κατιόντων. Η εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης της νευρικής απόληξης, που οφείλεται στην άφιξη του δυναμικού ενέργειας, παροδικά ανοίγει ταση-ελεγχόμενους διαύλους  $Ca^{2+}$  οι οποίοι είναι συγκεντρωμένοι στην κυτταρική μεμβράνη της νευρικής απόληξης. Επειδή η συγκέντρωση του  $Ca^{2+}$  έξω από το κύτταρο είναι πάνω από 1000 φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση του ελεύθερου  $Ca^{2+}$  στο κυτταροδιάλυμα, το  $Ca^{2+}$  σπεύδει μέσα στις νευρικές απολήξεις μέσω των ανοιχτών διαύλων. Η αύξηση της συγκέντρωσης του  $Ca^{2+}$  στο κυτταροδιάλυμα προκαλεί τη σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων με την κυτταρική μεμβράνη απελευθερώνοντας τον νευροδιαβιβαστή μέσα στη συναπτική σχισμή. Χάρη στους ταση-ελεγχόμενους διαύλους  $Ca^{2+}$ , το ηλεκτρικό σήμα έχει τώρα μετατραπεί σε χημικό σήμα [1].

### **4.3. Νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταλλάξεις ιοντικών διαύλων**

Την τελευταία δεκαετία έχει αποδειχθεί ότι μεταλλάξεις σε γονίδια ιοντικών διαύλων μπορούν να προκαλέσουν κληρονομικές νευρολογικές διαταραχές. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένου του μεγάλου αριθμού των διαφορετικών ιοντικών καναλιών καθώς και τον σημαντικό ρόλο τους στην επεξεργασία σημάτων. Βιοφυσικές *in vitro* μελέτες των μεταλλαγμένων ιοντικών διαύλων επιτρέπουν την λεπτομερή έρευνα των βασικών μηχανισμών υπογραμμίζοντας τις ασθένειες που προκαλούν. Η πλήρης κατανόηση αυτών των ασθενειών απαιτεί τη γνώση των ρόλων αυτών των καναλιών στο κυτταρικό τους πλαίσιο. Διαφοροποιήσεις στο πλαίσιο αυτό, συχνά προκαλούν διαφορετικούς φαινοτύπους. Η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω με τις αναπτυξιακές και άλλες δευτερεύουσες επιδράσεις που θα μπορούσαν να προκύψουν από μεταλλάξεις των διαύλων ιόντων. Πρόσφατες μελέτες έχουν περιγράψει τα κατώτατα όρια στα οποία η λειτουργία των ιοντικών διαύλων πρέπει να μειωθεί προκειμένου να προκαλέσουν νόσο [2].

#### **4.3.1. Εισαγωγή**

Οι ιοντικοί δίαυλοι σχηματίζουν μονοπάτια για την παθητική μετάδοση ιόντων δια μέσω των βιολογικών μεμβρανών. Έχουν πολύ υψηλότερα ποσοστά μεταφοράς απ ότι οι μεταφορείς ή οι ενεργείς αντλίες αυξάνοντας τα μεγάλα ρεύματα που είναι χαρακτηριστικό της επεξεργασίας του ηλεκτρικού σήματος σε νεύρα και μύες. Προκειμένου τα ιοντικά κανάλια να παράγουν ρεύμα, οι ηλεκτροχημικές κλίσεις πρέπει να καθοριστούν για τα ιόντα που θα μεταφερθούν. Μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα την μεταφορά ηλεκτρικών σημάτων με αποτέλεσμα να προκαλούν ασθένειες όπως επιληψία ή κώφωση [3].

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των γονιδίων των ιοντικών διαύλων που εκφράζονται στο νευρικό σύστημα, οι ασθένειες αυτές που είναι ήδη γνωστές,

αποτελούν ίσως την κορυφή του παγόβουνου. Για πολλούς ιοντικούς διαύλους, ωστόσο μία πλήρης απώλεια της λειτουργίας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την πρόωμη θνησιμότητα, επομένως οι περισσότερες αλλαγές στη λειτουργία μπορεί να οδηγήσουν σε ασθένειες οι οποίες είναι ορατές στον άνθρωπο. Αυτό ίσως συμβαίνει για σημαντικούς διαύλους  $Na^+$  όπως αυτοί που κυριαρχούν στη διέγερση των σκελετικών μυών ή της καρδιάς. Μεταλλάξεις στους ιοντικούς διαύλους οδηγούν σε μία σταθερή αναπηρία ασύμβατη με τη ζωή. Σε αντίθεση με τα σοβαρά συμπτώματα που σχετίζονται με μειωμένη λειτουργία ορισμένων βασικών ιοντικών καναλιών, ο μεγάλος αριθμός των ισόμορφων ιοντικών διαύλων μπορεί να οδηγήσει σε ένα λειτουργικό πλεονασμό στις περισσότερες περιπτώσεις [4]. Νευρολογικές διαταραχές μπορεί να προκαλούνται από μεταλλάξεις σε πολλές τάξεις των ιοντικών διαύλων, συμπεριλαμβανομένων των τάση-ελεγχόμενου καλίου, διαύλων νατρίου, ασβεστίου και χλωρίου, καθώς και ανιόντα καλίου [5].

#### 4.3.2. Ασθένειες που προκαλούνται από μεταλλάξεις στο KCNQ $K^+$ διαύλων

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν περισσότερα από 80 διαφορετικά γονίδια  $K^+$  διαύλου, μεταλλάξεις σε περίπου δέκα από αυτά είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο. Αυτά περιλαμβάνουν τα τέσσερα γνωστά μέλη της υποοικογένειας KCNQ των  $K^+$  διαύλων [6]. Η διερεύνηση των ασθενειών σχετικών με αυτά τα κανάλια, επιτρέπει τη διορατικότητα στις διάφορες λειτουργίες των  $K^+$  διαύλων και παρέχει ένα ενδιαφέρον πρότυπο για τα διαφορετικά κατώφλια τα οποία διαχωρίζουν τις φυσιολογικές τιμές των ρευμάτων από αυτά που προκαλούν τις ασθένειες. Το πρώτο KCNQ κανάλι καλίου, KCNQ1 ή KVLT1 απομονώθηκε από θέση κλωνοποίησης, χρησιμοποιώντας τις οικογένειες που είχαν πληγεί από το σύνδρομο του βραχέος διαστήματος QT [7]. Αυτή η συχνά θανατηφόρα καρδιακή αρρυθμία χαρακτηρίζεται από ένα παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Άλλες μορφές αυτού του συνδρόμου προκαλούνται από μεταλλάξεις SCN5A (διάυλος  $Na^+$ ), HERG (ένας άλλος διάυλος καλίου που εκφράζεται στην καρδιά), ή KCNE1 ( $K^+$  κανάλι  $\beta$  υπομονάδας). Πρόσφατα η πρωτεΐνη KCNE2 έχει αποδειχθεί να σχετίζεται με HERG κανάλια. Εντοπίστηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της σε ασθενείς με καρδιακή αρρυθμία. Η KCNE1 είναι μια μικρή πρωτεΐνη με μία μονη διαμεμβρανική περιοχή που συνδέεται με την KCNQ1 (η οποία είναι η υπομονάδα σχηματισμού πόρων και έχει έξι διαμεμβρανικές περιοχές) για τον αργό σχηματισμό  $K^+$  ρεύματος ( $I_{Ks}$ ) που βρίσκεται στο μυοκάρδιο. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της λειτουργικής ατέλειας, οι μεταλλάξεις σε αυτές τις υπομονάδες μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες ασθένειες. Μεταλλάξεις οι οποίες μειώνουν την δραστηριότητα του τετραμερούς καναλιού στο 10% μπορούν να προκαλέσουν καρδιακές αρρυθμίες σε ετερόζυγους ασθενείς. Μια συνολική απώλεια λειτουργίας που παρατηρείται σε ομόζυγους ασθενείς, μπορεί να οδηγήσει επιπροσθέτως σε συγγενή κώφωση [8]. Τα KCNQ2 και KCNQ3 είναι ειδικά για τους νευρώνες ισόμορφα που εκφράζονται σε ευρείες περιοχές του νευρικού συστήματος. Αυτές συγκροτούνται για να σχηματίσουν  $K^+$  ρεύμα M-τύπου [9,10]. Αυτό το άκρως ρυθμιζόμενο ρεύμα είναι ενεργό κοντά στο όριο του δυναμικού δράσης και είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της νευρωνικής

διεγερσιμότητας. Μεταλλάξεις σε κάθε υπομονάδα μπορούν να προκαλέσουν καλοήθεις οικογενείς νεογνικούς σπασμούς (BFNC) [11] ή μια παροδική, γενικευμένη επιληψία της βρεφικής ηλικίας. Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις της KCNQ1 που οδηγούν σε σύνδρομο βραχέος διαστήματος QT, μια μικρή απώλεια της λειτουργίας των KCNQ2/KCNQ3 είναι επαρκής για να προκαλέσει επιληψία. Μελέτες έκφρασης γονιδίων καταδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις που προκαλούν BFNC οδηγούν σε απώλεια του 20-30% της λειτουργίας του  $K^+$  καναλιού στους ασθενείς. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι μια πιο σοβαρή απώλεια της λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρά συμπτώματα, με πιθανό αποτέλεσμα την πρόωρη θνησιμότητα. Πράγματι, καμία από τις μεταλλάξεις των KCNQ2 και KCNQ3 που έχουν εντοπιστεί μέχρι στιγμής, δεν ασκούν αρνητική επιρροή στις υπομονάδες wild-type. Μεταλλάξεις στο KCNQ4 μπορεί να προκαλέσει μια μορφή βραδέως εξελισσόμενη κώφωσης. Η λειτουργική ανάλυση έδειξε μια κυρίαρχα αρνητική επίδραση των συνεκφραζόμενων wild-type υπομονάδων. Είναι ενδιαφέρον ότι η κώφωση σε αυτούς τους ασθενείς δεν φαίνεται να είναι λιγότερο σοβαρή. Προς το παρόν είναι σαφές το πως οι μεταλλάξεις στο KCNQ4 μπορεί να προκαλέσει κώφωση. Έχει προταθεί ότι η μερική απώλεια της λειτουργίας του KCNQ4 οδηγεί στον εκφυλισμό των αισθητήριων εξωτερικών τριχωτών κυττάρων [12].

#### 4.3.3. Μεταλλάξεις του KCNA1 $K^+$ διαύλου

Μεταξύ των πολυάριθμων άλλων  $K^+$  διαύλων που βρίσκονται στο ΚΝΣ, μόνο μεταλλάξεις στο KCNA1 είναι ακόμα γνωστές να προκαλούν ασθένειες στο ΚΝΣ. Εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα παρεγκεφαλίδας και στις εμμύελες νευρικές ίνες των περιφερικών νεύρων και μπορεί να σχηματίσει ετερομερή με το KCNA2 [13]. Αυτό το κανάλι συμβάλλει στην επαναπόλωση του δυναμικού δράσης. Μεταλλάξεις στο KCNA1 μπορεί να προκαλέσει μια κυρίαρχη μορφή επεισοδιακής αταξίας (EA-1) που συνοδεύεται από μυοκυμία (αυτόματη απόρριψη των περιφερικών κινητικών νευρώνων) [14]. Σε ορισμένες οικογένειες έχουν παρατηρηθεί και επιληπτικές κρίσεις [15]. Αυτά, ωστόσο, δεν επηρεάζουν κάθε ασθενή που φέρει τη μετάλλαξη, υποδεικνύοντας έτσι μια χαμηλή διεισδυτικότητα. Λειτουργικές μελέτες έχουν αποκαλύψει διάφορα αποτελέσματα στις μεταλλάξεις του KCNA1 που έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με EA-1. Ορισμένες μεταλλάξεις προκαλούν μια μετατόπιση της τάσης εξάρτησης της ενεργοποίησης σε θετικές τιμές, ενώ άλλες την κινητική των πυλών και την αδρανοποίηση [16, 17]. Στις περιπτώσεις όπου αυτό εξετάστηκε πειραματικά, βρέθηκαν παρόμοιες αλλά λιγότερο έντονες μεταβολές στις βιοφυσικές ιδιότητες για τα wild-type/ μεταλλαγμένα ετερομερή κανάλια που σχηματίζονται σε ετερόζυγους ασθενείς αυτής της δεσπόζουσας ασθένειας. Αυτή η επίδραση στα ετερομερή μπορεί να θεωρηθεί ως ένα κυρίαρχο αρνητικό αποτέλεσμα στις μεταλλαγμένες υπομονάδες. Παρόμοιες μελέτες έγιναν και σε ετερομερή KCNA1/ KCNA2 που μεταφέρουν μόνο μία μεταλλαγμένη KCNA1 υπομονάδα. Ωστόσο, οι μη λειτουργικές και οι μη αλληλεπιδραστικές KCNA1 υπομονάδες μπορούν επίσης να βρεθούν στη EA-1, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απώλεια της λειτουργίας που σχετίζεται με την haploinsufficiency αρκεί για να προκαλέσει αυτό το σύνδρομο [18].

#### 4.3.4. Μεταλλάξεις σε τάση-ελεγχόμενους $\text{Na}^+$ διαύλους

Οι τάση-ελεγχόμενοι διαύλοι  $\text{Na}^+$  απαιτούνται για τη δημιουργία της ηλεκτρικής διέγερσης στους νευρώνες, την καρδιά και τους σκελετικούς μύες. Αυτά τα κανάλια είναι ετερομερή ενός πόρου που σχηματίζουν μία  $\alpha$ -υπομονάδα και μία ρυθμιστική  $\beta 1$ -υπομονάδα, με μία πρόσθετη  $\beta 2$ -υπομονάδα στα νευρωνικά κανάλια. Μεταλλάξεις στην  $\alpha$ -υπομονάδα της ισόμορφης των σκελετικών μυών (SCN4A) ταυτοποιήθηκαν στην συγγενή παραμυστονία και την περιοδική υπερκαλιαμική παράλυση ενώ μεταλλάξεις στην ισόμορφη της καρδιάς (SCN5A) έχουν παρατηρηθεί σε μία μορφή του συνδρόμου βραχέος διαστήματος QT. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε επιπρόσθετα, "αργά"  $\text{Na}^+$  ρεύματα επηρεάζοντας έτσι τη διαδικασία αδρανοποίησης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μία μικρή εκπόλωση της μεμβράνης καταλήγοντας σε υπερδιέγερση [19]. Επειδή ένα μικρό μέρος του μη αδρανοποιημένου καναλιού αρκεί για να παράγει αυτό το αποτέλεσμα, παρατηρείται μια μορφή κληρονομικότητας. Πρόσφατα, μία μετάλλαξη σε μία νευρονική  $\beta$ -υπομονάδα βρέθηκε σε μια μεγάλη οικογένεια με γενικευμένη επιληψία και επιληψία με εμπύρετες κρίσεις (GEFS+) [20]. Η λειτουργική ανάλυση κατέδειξε πως η απώλεια λειτουργίας αυτής της υπομονάδας έχει σαν αποτέλεσμα μια πιο αργή αδρανοποίηση της πολυπλοκότητας του  $\text{Na}^+$  διαύλου. Με έναν τρόπο κάπως παρόμοιο για να αποκτήσουμε λειτουργικές μεταλλάξεις στα SCN4A και SCN5A, τα προκύπτοντα  $\text{Na}^+$  ρεύματα μπορούν να οδηγήσουν σε υπερδιέγερση των νευρώνων, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε επιληπτικές κρίσεις.

#### 4.3.5. Μεταλλάξεις σε τάση-ελεγχόμενους $\text{Ca}^{2+}$ διαύλους

Οι εξαρτώμενοι από την τάση διαύλοι αποτελούνται από μια σχηματισμένη από πόρους υπομονάδα (από τις οποίες υπάρχουν διαφορετικές ισομορφές) και διάφορες ακόμα πρόσθετες υπομονάδες. Τρεις διαφορετικές ανθρώπινες νευρολογικές ασθένειες έχουν αποδοθεί σε μεταλλάξεις στο γονίδιο CACNA1A. Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί μία από αρκετές ισόμορφες της νευρωνικής  $\alpha$ -υπομονάδας. Εκτός από τις άλλες περιοχές του εγκεφάλου, το γονίδιο εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα Purkinje και στα κοκκία κύτταρα της παρεγκεφαλίδας. Οι αποκοπές, οι οποίες συνήθως οδηγούν σε ολική απώλεια της λειτουργίας των διαύλων, προκαλούν επεισόδια αταξίας τύπου 2 (EA-2) [21,22]. Αρκετές μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με οικογενή ημιπληγική ημικρανία (FHM), μια ιδιαίτερα σοβαρή μορφή ημικρανίας [21]. Η ηλεκροφυσιολογική ανάλυση των μεταλλαγμένων καναλιών που παρατηρούνται στην FHM αποκάλυψε ότι εξακολουθούν να λειτουργούν ως  $\text{Ca}^{2+}$  διαύλοι, αλλά έχουν αλλάξει ιδιότητες [23,24]. Ωστόσο, η εικόνα είναι σύνθετη, καθώς και τα δύο, κέρδος λειτουργίας (μετατόπιση της τάσης-εξάρτησης σε λιγότερο αποπολωμένα δυναμικά) και απώλεια λειτουργίας (π.χ. χαμηλότερη αγωγιμότητα ενός καναλιού) έχουν περιγραφεί. Προς το παρόν είναι ασαφές το πως αυτές οι διαφορετικές αλλαγές στη λειτουργία του καναλιού μπορούν να οδηγήσουν σε ημικρανία [25]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία άλλη μετάλλαξη του CACNA1A (G583A) που έχει πρόσφατα ταυτοποιηθεί σε μία οικογένεια που παρουσιάζουν ημικρανία και αταξία. Κάποιος μπορεί να υποθέσει πως μία πιο σοβαρή απώλεια της λειτουργίας του καναλιού από εκείνη που προκαλεί FHM μπορεί να εξηγήσει το φαινότυπο.

Δυστυχώς, η βιοφυσική επίδραση αυτής της μετάλλαξης δεν έχει ακόμα μελετηθεί. Η τρίτη ανθρώπινη ασθένεια που οφείλεται σε μετάλλαξη του CACNA1A είναι η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 6 (SCA-6). Αυτό προκαλείται από την εκτεταμένη επανάληψη του CAG στο πλαίσιο της ανάγνωσης [26]. Είναι πιθανό ότι η SCA-6, όπως και άλλες ασθένειες που οφείλονται σε επανάληψη κάποιας τριπλέτας, προκαλείται από μία τοξική επίδραση του εκτεταμένου τεντώματος της πολυγλουταμίνης στο άκρο του καναλιού που κωδικοποιείται από την επανάληψη CAG. Πράγματι, αποδείχθηκε πρόσφατα ότι αυτή επανάληψη οδηγεί σε ενδοκυτταρική συσσωμάτωση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης, τόσο σε καλλιεργημένα κύτταρα όσο και στην παρεγκεφαλίδα των ασθενών. Αρκετές άλλες γενετικές μορφές επιληψίας στα ποντίκια έχουν δείξει ότι μπορεί να προκληθούν από τις πρόσθετες υπομονάδες του  $Ca^{2+}$  διαύλου [27]. Μέχρι σήμερα καμία ανθρώπινη νευρολογική ασθένεια δεν έχει αποδειχθεί να προκαλείται από μεταλλάξεις στις επιπρόσθετες υπομονάδες ενός  $Ca^{2+}$  διαύλου. Ωστόσο υπάρχουν ασθένειες που προκύπτουν από μεταλλάξεις στις α-υπομονάδες. Μεταλλάξεις στο CACNA1S προκαλεί ηυροκαλεκμική περιοδική παράλυση, μια ασθένεια των μυών. Η διαταραχή αυτή είναι αποτέλεσμα της πλήρους απώλειας της λειτουργίας του διαύλου L-τύπου, η οποία εμπλέκεται στη νευροδιαβίβαση του αμφιβληστροειδούς [28].

Υπομονάδα ιοντικού διαύλου	Γονίδιο	Ασθένεια
α (Na <sup>+</sup> διάυλος)	SCN4A	Συγγενής παραμυστονία
		Υπερκαλιαιμική περιοδική παράλυση
		Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση
β (Na <sup>+</sup> διάυλος)	SCN5A	Σύνδρομο βραχάιος διαστήματος QT τύπου 3
	SCN1B	Γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς τύπου 1
α (K <sup>+</sup> διάυλος)	KCNA1	Επεισοδική αταξία τύπου 1
	KCNQ1	Σύνδρομο βραχάιος διαστήματος QT τύπου 3
		Jervell-Lange-Nielson (καρδιακή αρρυθμία και κώφωση)
	KCNQ2/3	Καλοήθης νεογνικός σπασμός
	KCNQ4	Κληρονομική απώλεια ακοής
β(K <sup>+</sup> διάυλος)	HERG	Σύνδρομο βραχάιος διαστήματος QT τύπου 2
	KCNE1	Σύνδρομο βραχάιος διαστήματος QT τύπου 5
		Jervell-Lange-Nielson (καρδιακή αρρυθμία και κώφωση)
KCNE2	Καρδιακή αρρυθμία	
	α(Ca <sup>2+</sup> διάυλος)	CACNA1A
CACNA1S		Οικογενής ημιπληγική ημικρανία
		Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 6
CACNA1F		Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση
RYR1	Συγγενής στατική νυχτερινή τύφλωση τύπου 2	
	Κακοήθης υπερθερμία	
Nόσος του κεντρικού πυρήνα	RYR1	Κακοήθης υπερθερμία
		Nόσος του κεντρικού πυρήνα
CIC Cl <sup>-</sup> διάυλοι	CLCN1	Συγγενής μυοτονία
Glycine receptor channel	GLRA1	Hyperekplexia
Ach receptor channel	CHRNA1	Συγγενής μυασθένεια

	CHRNA4	ADNFLE (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy)
Connexins	GJB1	Charcot-Marie-Tooth ασθένεια
	GJB2	Κληρονομική απώλεια ακοής (DFNA3 and DFNB1)
	GJB3	Κληρονομική απώλεια ακοής (DFNA2)
	GJB6	Κληρονομική απώλεια ακοής (DFNA3)

**Πίνακας 4.1. Μεταλλάξεις στα γονίδια ιοντικών διαύλων και ασθένειες που προκαλούν**

Γονίδιο	Περιοχή έκφρασης	Τρόπος κληρονομικότητας	Ασθένεια	Υπολοπούμενη λειτουργία
KCNQ1	Καρδιά, κοχλία	Επικρατές	LQT1	-10%
	Άλλος ιστός		(Romano-Ward)	
		Υπολοπούμενο	LQT1	Καμία
			(Jervell-Lange-Nielson)	Απώλεια και των δύο αλληλόμορφων
KCNQ2	Εγκέφαλος	Επικρατές	BFNC	-75%
KCNQ3				Απώλεια της λειτουργίας σε ένα αλληλόμορφο
KCNQ4	Κοχλία, εγκέφαλος	Επικρατές	DFNA2	10-15%
	Άλλος ιστός			
KCNA1	Εγκέφαλος, PNS	Επικρατές	EA-1	10-15%

**Πίνακας 4.2. Τρόπος κληρονομικότητας γονιδίων και απώλεια λειτουργίας**

#### 4.3.6. Ιοντικά κανάλια, νευρωνική διεγερσιμότητα και επιληψία

Στην επιληψία όπως έχει αναφερθεί, υπάρχει μία διαταραχή της φυσιολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων του εγκεφάλου, με ξαφνικές εκρήξεις αυξημένης ενέργειας. Η ηλεκτρική αυτή δραστηριότητα των νευρώνων δημιουργείται από τη ροή ιόντων, ιόντα νατρίου και χλωρίου, μέσω συγκεκριμένων δομών που ονομάζονται ιοντικοί δίαυλοι. Ένας συγκεκριμένος τύπος του διαύλου καλίου ελέγχει την απελευθέρωση γλουταμικού από τους νευρώνες, και η δυσλειτουργία του έχει συνδεθεί με την αυξημένη έκκριση γλουταμικού, με αποτέλεσμα την αύξηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και την εμφάνιση επιληψίας. Αντίθετα, οι δίαυλοι χλωρίου δρουν ανασταλτικά, ενώ ο περιορισμός της λειτουργίας τους έχει επίσης συνδεθεί με ορισμένες μορφές επιληψίας. Βρετανοί επιστήμονες του University College του Λονδίνου (UCL) κατάφεραν να θεραπεύσουν πλήρως την επιληψία σε αρουραίους με τη χρήση γονιδιακής θεραπείας, διερευνώντας το εξής ερώτημα: μία απώλεια ή δυσλειτουργία των διαύλων χλωρίου ή νατρίου (γεγονός που αποτελεί βλάβη – μετάλλαξη σε γονίδια υπεύθυνα για τη λειτουργία των διαύλων αυτών) ευθύνεται για την πρόκληση επιληψίας, μία αύξηση της δραστηριότητάς τους μπορεί να θεραπεύσει ή ακόμα και να εμποδίσει την εμφάνιση της νόσου; Η γονιδιακή θεραπεία είναι η επέμβαση στα γενετικά χαρακτηριστικά ενός οργανισμού, με τη χρήση συνθετικών γονιδίων, με σκοπό τη θεραπεία ή την πρόληψη μιας ασθένειας. Ειδικότερα, επιδιώκεται η μεταφορά ενός φυσιολογικού γονιδίου στον οργανισμό, το οποίο αντικαθιστά το παθολογικό γονίδιο που προκαλεί την ασθένεια. Η γονιδιακή θεραπεία εξελίσσεται ραγδαία, ενώ στο μέλλον θα αποτελεί τον βασικό

τρόπο αντιμετώπισης σοβαρών νοσημάτων, όπως π.χ. του καρκίνου. Οι ερευνητές στην προσπάθειά τους να διερευνήσουν αν υπάρχει δυνατότητα τερματισμού των κρίσεων λίγο μετά την έναρξή τους, εφάρμοσαν, αρχικά, ένα πειραματικό μοντέλο πρόκλησης εστιακής επιληψίας νεοφλοιού σε αρουραίους, με τη χορήγηση μίας τοξίνης στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου των ζώων, προκαλώντας έτσι κρίσεις. Στη συνέχεια, προσπάθησαν να αυξήσουν τον αριθμό των διαύλων χλωρίου στους επιληπτικούς νευρώνες των ζώων. Στα πλαίσια της γονιδιακής θεραπείας, λοιπόν, χρησιμοποίησαν ένα συγκεκριμένο τύπο διαύλου χλωρίου (halorhodopsin – NrHR γονίδιο) που εντοπίζεται σε ορισμένους τύπους βακτηρίων και ενεργοποιείται από μία συγκεκριμένη συχνότητα φωτός. Ένα ειδικό ασύρματο σύστημα χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας των ζώων. Μία εβδομάδα αργότερα με τη χρήση οπτικών ινών και laser στην επιληπτογόνο περιοχή του εγκεφάλου των ζώων, ενεργοποιήθηκαν οι διαύλοι χλωρίου (halorhodopsin), με αποτέλεσμα την εισροή ιόντων χλωρίου στους νευρώνες και την τελική μείωση της νευρωνικής διεγερσιμότητας και της επιληπτικής δραστηριότητας, γεγονός που δε συνέβη στα ζώα που δεν εκτέθηκαν στο laser. Σε μία ακόμη προσπάθεια της ίδιας ομάδας, πραγματοποιήθηκε μεταφορά του γονιδίου KCNA1 στους αρουραίους. Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για ορισμένους διαύλους καλίου, ενώ η έκφρασή του, μέσα από μία σειρά διαδικασιών, οδηγεί στη μείωση της νευρωνικής διεγερσιμότητας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν ήταν απαραίτητη η ενεργοποίηση του γονιδίου μέσω μίας εξωτερικής πηγής φωτός. Η μεταφορά του φυσιολογικού γονιδίου KCNA1 στους αρουραίους που εμφάνιζαν κρίσεις, οδήγησε σε μία σταδιακή μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας και στην τελική παύση αυτής. Η προσέγγιση της γονιδιακής θεραπείας πλεονεκτεί έναντι στην κλασική θεραπεία με φάρμακα, στο γεγονός ότι η δράση της είναι πολύ εξειδικευμένη. Η πρόκληση επιληπτικών κρίσεων προκαλεί αλλαγές στην έκφραση γονιδίων που ελέγχουν διαύλους ιόντων με αποτέλεσμα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που δρουν στοχεύοντας υποδοχείς ή διαύλους ιόντων να είναι πλέον λιγότερο αποτελεσματικά και ανεπαρκή. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να τροποποιήσει την πορεία της νόσου. Παρόλα αυτά, η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου στην επιληψία βρίσκεται σε εμβρυικό στάδιο. Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν, προκειμένου να διασαφηνιστούν πιθανές «παρενέργειες», επιδράσεις και ελλείψεις της μεθόδου. Ωστόσο, το πρώτο βήμα έχει γίνει και ανοίγεται ένα παράθυρο για την αποτελεσματική θεραπεία της επιληψίας [29].

Η επιληψία έχει μια μεγάλη γενετική συνιστώσα και οι περισσότερες μορφές της γενετικής επιληψίας είναι μάλλον πολυγονιδιακές. Η πρόοδος όσον αφορά τον προσδιορισμό των υποκείμενων γονιδίων, έχει περιοριστεί στις σπάνιες, μονογονιδιακές μορφές επιληψίας, τα οποία είναι εύκολο να προσδιοριστούν. Δεδομένου ότι η ηλεκτρική υπερδραστηριότητα που προκαλεί επιληψία, δημιουργείται άμεσα από ρεύματα που ρέουν μέσα από τα κανάλια ιόντων. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τέτοιους διαύλους συνιστούν πολλά υποσχόμενα υποψήφια γονίδια για να προκαλέσουν επιληψία. Ως εκ τούτου, δεν είναι απροσδόκητο το ότι μεταλλάξεις στα γονίδια των καναλιών ιόντων διέπουν κάποιες μορφές επιληψίας σε ανθρώπους και ποντίκια. Στην πραγματικότητα, λόγω του μεγάλου αριθμού των γονιδίων των ιοντικών διαύλων, είναι εκπληκτικό ότι μόνο



τέσσερα τέτοια γονίδια έχουν ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής να εμπλέκονται με την ανθρώπινη επιληψία. Μεταλλάξεις στα γονίδια των  $K^+$  και  $Cl^-$  διαύλων είναι κυρίως υπεύθυνες για την πρόκληση της επιληψίας [30]. Έτσι, η εξάλειψη τους θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία αυτόνομη κυτταρική υπερδιέγερση. Ωστόσο, δεδομένης της πολυπλοκότητας των κυκλωμάτων του ΚΝΣ, η απώλεια των καναλιών που διεγείρουν άμεσα τους νευρώνες, θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε υπερδιέγερση των καθοδικών νευρώνων αν αυτοί έχουν ομαλά ανασταλθεί από τους προσβεβλημένους ανοδικούς νευρώνες. Είναι εκπληκτικό το ότι μεταλλάξεις σε λίγους τύπους υπομονάδων  $K^+$  διαύλων μπορούν να προκαλέσουν ανθρώπινη επιληψία. Αυτές είναι οι υπομονάδες KCNQ2 και KCNQ3, οι οποίες μαζί σχηματίζουν ετερομερή κανάλια. Επιπλέον, σε μερικές οικογένειες, KCNA1 μεταλλάξεις προκαλούν επιληψία καθώς και αταξία. Τα αποτελέσματα από τις έρευνες των ιδιοτήτων όπως η κινητική και η ευαισθησία στα φάρμακα των ρευμάτων στους KCNQ2 και KCNQ3 ετερομερής διαύλους, επιβεβαιώνουν την πρόταση ότι αυτά τα ετερομερή αποτελούν τη μοριακή βάση για τα ρεύματα καλίου Μ-τύπου. Αυτά τα ρεύματα έχουν μελετηθεί για 20 χρόνια και είναι γνωστό ότι είναι σημαντικά για τη ρύθμιση της νευρωνικής διεγερσιμότητας. Είναι αρνητικά ρυθμιζόμενα από διάφορους νευροδιαβιβαστές: αυτός ο κανονισμός περιλαμβάνει την αναστολή από τους μουσκαρινικούς υποδοχείς M1, μια λειτουργία γνωστή να μοιράζεται από το KCNQ1 μέσω του KCNQ4. Ένα μικρό ποσοστό απώλειας KCNQ2 / KCNQ3 ρευμάτων (20-30%) αρκεί για να προκαλέσει νεογνική επιληψία. Μέχρι στιγμής, δεν έχει αποδειχθεί μεταλλάξεις στους  $Cl^-$  διαύλους να προκαλούν ανθρώπινη επιληψία. Στο σκελετικό μυ το γονίδιο CLC1 του  $Cl^-$  διαύλου παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της ηλεκτρικής διέγερσης. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό έχει αποδειχτεί ότι προκαλούν μυοτονία. Αντιθέτως, οι ταση-ελεγχόμενοι  $Cl^-$  διαύλοι είναι λιγότερο σημαντικοί στον εγκέφαλο [31].

## Βιβλιογραφία

- [1]. Alberts, Bray, Hopkin, Johson, Lewis, Raff, Roberts, Walter: Βασικές αρχές κυτταρικής βιολογίας Τόμος 1
- [2]. Neurological diseases caused by ion-channel mutations Frank Weinreich and Thomas J Jentsch
- [3]. Xia JH, Liu CY, Tang BS, Pan Q, Huang L, Dai HP, Zhang BR, Xie W, Hu DX, Zheng D et al.: Mutations in the gene encoding ga junction protein b-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 1998, 20:370-373.
- [4]. Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ: Moderate loss of function of cyclic-AMP modulated KCNQ2/KCNQ3 K<sup>+</sup> channels causes epilepsy. *Nature* 1998, 396:687-690
- [5]. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K: Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999, 79:1317-1372.
- [6]. Bargmann CI: Neurobiology of the *Caenorhabditis elegans* genome. *Science* 1998, 282:2028-2033.
- [7]. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T et al.: Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996, 12:17-23.
- [8]. Sanguinetti MC: Dysfunction of delayed rectifier potassium channels in an inherited cardiac arrhythmia. *Ann NY Acad Sci* 1999, 868:406-413
- [9]. Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, Dixon JE, McKinnon D: KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998, 282:1890-1893.
- [10]. Yang WP, Levesque PC, Little WA, Conder ML, Ramakrishnan P, Neubauer MG, Blana MA: Functional expression of two KVLQT1-related potassium channels responsible for an inherited idiopathic epilepsy. *J Biol Chem* 1998, 273:19419-19423.
- [11]. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK: A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998, 279:403-406.
- [12]. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lütjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, Petit C, Jentsch TJ: KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999, 96:437-446.

- [13]. Wang H, Kunkel DD, Martin TM, Schwartzkroin PA, Tempel BL: Heteromultimeric K<sup>+</sup> channels in terminal and juxtaparanodal regions of neurons. *Nature* 1993, 365:75-79.
- [14]. Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, Litt M: Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994, 8:136-140.
- [15]. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, McWilliam RC, Stephenson JP, Kullmann DM, Hanna MG: A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999, 122:817-825.
- [16]. D'Adamo MC, Liu Z, Adelman JP, Maylie J, Pessia M: Episodic ataxia type-1 mutations in the hKv1.1 cytoplasmic pore region alter the gating properties of the channel. *EMBO J* 1998, 17:1200-1207.
- [17]. Zerr P, Adelman JP, Maylie J: Characterization of three episodic ataxia mutations in the human Kv1.1 potassium channel. *FEBS Lett* 1998, 431:461-464.
- [18]. Zerr P, Adelman JP, Maylie J: Episodic ataxia mutations in Kv1.1 alter potassium channel function by dominant negative effects or haploinsufficiency. *J Neurosci* 1998, 18:2842-2848.
- [19]. Burgess DL, Kohrman DC, Galt J, Plummer NW, Jones JM, Spear B, Meisler MH: Mutation of a new sodium channel gene, Scn8a, in the mouse mutant 'motor endplate disease'. *Nat Genet* 1995, 10:461-465.
- [20]. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR et al.: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel  $\beta$ 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998, 19:366-370.
- [21]. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohnenweiser HW, Bulman DE, Ferrari Met al.: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996, 87:543-552.
- [22]. Denier C, Ducros A, Vahedi K, Joutel A, Thierry P, Ritz A, Castelnovo G, Deonna T, Gerard P, Devoize JL et al.: High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology* 1999, 52:1816-1821.
- [23]. Kraus RL, Sinnegger MJ, Glossmann H, Hering S, Striessnig J: Familial hemiplegic migraine mutations change  $\alpha$ 1A Ca<sup>2+</sup> channel kinetics. *J Biol Chem* 1998, 273:5586-5590.

- [24]. Hans M, Luvisetto S, Williams ME, Spagnolo M, Urrutia A, Tottene A, Brust PF, Johnson EC, Harpold MM, Stauderman KA et al.: Functional consequences of mutations in the human  $\alpha 1A$  calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci* 1999, 19:1610-1619.
- [25]. Battistini S, Stenirri S, Piatti M, Gelfi C, Righetti PG, Rocchi R, Giannini F, Battistini N, Guazzi GC, Ferrari M et al.: A new CACNA1A gene mutation in acetazolamide-responsive familial hemiplegic migraine and ataxia. *Neurology* 1999, 53:38-43.
- [26]. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the  $\alpha 1A$ -voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997, 15:62-69
- [27]. Ishikawa K, Fujigasaki H, Saegusa H, Ohwada K, Fujita T, Iwamoto H, Komatsuzaki Y, Toru S, Toriyama H, Watanabe M et al.: Abundant expression and cytoplasmic aggregations of  $\alpha 1A$  voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Hum Mol Genet* 1999, 8:1185-1193.
- [28]. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layzer RB, Kwiecinski H, McManis PG, Santiago L, Moore M, Fouad G et al.: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994, 77:863-868.
- [29]. <https://epilepsyportal.wordpress.com/2013/04/24/%CE%B7%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AE%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BD%CE%B5%CF%80%CE%B9%CE%BB%CE%B7%CF%88%CE%AF%CE%B1/>
- [30]. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF: A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4$  subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995, 11:201-203.
- [31]. Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, Nakken KO, Propping P, Bertrand D: An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 1997, 6:943-947.

## Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

---

Η επιστήμη της Βιοπληροφορικής θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συγκεντρώνει τις χρήσεις των μαθηματικών, στατιστικών και υπολογιστικών μεθόδων για την επεξεργασία και την ανάλυση βιολογικών δεδομένων. Η γονιδιακή επανάσταση που συνέβη πριν μια δεκαετία περίπου δεν θα μπορούσε να στεφθεί από επιτυχία (αυτή που την συνέδεσε με την πλήρη αποκωδικοποίηση του ανθρωπίνου γονιδιώματος) χωρίς την υποβοήθηση που δέχτηκε ειδικά πριν το τέλος της ιδιαίτερα εξελιγμένων στατιστικών αλγορίθμων, μεταξύ των οποίων βρίσκονται η ανάλυση της ακολουθίας του DNA (DNA sequencing), η γονιδιακή έκφραση σε συστοιχίες μικροδιατάξεων καθώς και η ακολουθιακή ανάλυση του γονιδιώματος (genomic sequence analysis). Οι πρόσφατες εξελίξεις στο χώρο της Βιοπληροφορικής μας δείχνουν ότι η ανάλυση των δεδομένων και η ερμηνεία τους είναι βήματα που καθορίζουν το συνολικό ρυθμό απόκτησης της βιολογικής γνώσης και κατανόησης των θεραπευτικών διαδικασιών. Τόσο η ανάπτυξη όσο και η χρήση της Βιοπληροφορικής είναι πλέον σαφές ότι σχετίζεται με τη θεραπεία των νευρολογικών διαταραχών και όχι μόνο καθώς συμβάλει στον σχεδιασμό νέων φαρμάκων.

Η χαρτογράφηση της γενετικής έκφρασης του ανθρώπινου εγκεφάλου θα βοηθήσει τους ερευνητές να προβλέψουν ποιοί είναι ευάλωτοι σε συγκεκριμένες ασθένειες καθώς και το είδος των θεραπευτικών φαρμάκων που μπορεί να είναι δεκτικοί. Ενώ η χαρτογράφηση του εγκεφάλου του ποντικιού ήταν ένα τεράστιο έργο, ήταν ένα μικρό σκαλοπάτι για την χαρτογράφηση της ανθρώπινης γονιδιακής έκφρασης. Η κατανόηση του ανθρώπινου εγκεφάλου αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η επιστήμη του 21ου αιώνα και θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για τις ασθένειες του εγκεφάλου και στην οικοδόμηση νέων πληροφοριών και επικοινωνιακών τεχνολογιών. Το πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου εγκεφάλου (Human brain project) αποτελεί ένα μεγάλο 10ετές επιστημονικό ερευνητικό πρόγραμμα, που ξεκίνησε το 2013 και κύριος στόχος του είναι η κατασκευή και η προσομοίωση μοντέλων του εγκεφάλου με πρωτοφανή επίπεδα βιολογικής λεπτομέρειας.

Η σύγκριση των αλληλουχιών του ανθρώπινου γονιδιώματος με το γονιδίωμα άλλων οργανισμών με τη βοήθεια του προγράμματος BLAST έδειξε ότι υπάρχει σε μεγάλο ποσοστό ομοιότητα στην αλληλουχία των γονιδίων που προκαλούν συγκεκριμένες νευρολογικές ασθένειες. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει μία αρχή για μελλοντικές έρευνες και μελέτες πάνω σε αυτά τα γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν νευρολογικές διαταραχές.

Οι περισσότερες νευρολογικές ασθένειες δεν είναι θεραπεύσιμες, ωστόσο η επιστήμη της Βιοπληροφορικής φαίνεται πως θα καθοδηγήσει και θα συντονίσει

ερευνητικές προσπάθειες που σκοπό έχουν την πρόγνωση, τη διάγνωση και την εξατομικευμένη ιατρική θεραπεία.