

Genetski čimbenici i cerebralna paraliza

Romana Gjergja Juraški^{1, 2, 3}

Svrha: Povijesni opisi cerebralne paralize (CP) sadržavaju prikaze slučajeva koji pokazuju ozljedu mozga uzrokovanu perinatalnim čimbenicima, s evidentnom povezanosti okoline, razvoja mozga i CP. Nedavna istraživanja pokazuju da 11 % do 40 % osoba s kliničkom dijagnozom CP ima monogenetski uzrok. **Postupci:** Ovaj pregled razmatra genetski napredak u dijagnostičkoj skrbi za CP i implikacije genetskog liječenja CP.

Glavna otkrića: Do sada identificirani geni u CP imaju izravan učinak na razvoj mozga ili ciljaju na druga tkiva koja su ranjiva. Ti neizravni mehanizmi mogu dovesti do većeg rizika od perinatalnog stresa ili ozbiljnog oštećenja mozga, što zatim dovodi do kliničkog fenotipa CP. Nalazi podupiru široko rasprostranjene moguće etiologije koje dovode do CP. Kako se sve više istraživanja usredotočuje na genetske uzroke CP, popis do sada identificiranih gena povezanih s nastankom CP početna je točka u razvoju panela gena specifičnih za CP. Dostupnost sekvenciranja egzoma i financijska sredstva za genetsko testiranje još uvijek su ograničeni, a genetski markeri mogu identificirati osobe s CP kod kojih bi se moglo koristiti genetsko testiranje. Postoje čimbenici koji ukazuju na povećanu vjerojatnost genetske dijagnoze CP, naglašavajući potrebu za sveobuhvatnim skupom referentnih podataka o genotipu i fenotipu kako bi se pomoglo tumačenje varijanti u kohortama s CP.

Zaključak: Dijagnoza CP ostaje klinička, ali mogućnost genetskog testiranja podržava omogućavanje personalizirane medicine populaciji s CP, pružajući korisne podatke za ciljano liječenje pacijenata, i genetskog savjetovanja za njihove obitelji.

Ključne riječi: GENETIKA; CEREBRALNA PARALIZA; EGZOM; GENOM; ANALIZA SEKVENCI

UVOD

Genomsko testiranje pruža mogućnost adekvatnijeg praćenja i intervencija prema pojedincu na osnovi utjecaja specifičnog genetskog nalaza. Genomsko testiranje rutinski se koristi u pedijatrijskoj neurologiji kod epilepsija s ranim početkom ili epileptičkih encefalopatija gdje temeljni monogeni uzrok može pomoći u donošenju odluke o anti-

epileptičkoj terapiji koja bi bila specifična za određeni genetski poremećaj.

Unatoč sve većem broju dokaza o genetskom doprinosu u nastanku cerebralne paralize (CP), genomsko testiranje nije rutinski usvojeno u djece s CP. Postoji potreba za procjenom potencijalne uloge genetskog testiranja u djece s radnom dijagnozom CP, kako u smislu dijagnostičkih izazova

¹Dječja bolnica Srebrnjak, Klinika za pedijatriju, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb

²Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer, J. Huttlera 4, 31000 Osijek

³Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci, Viktora cara Emina 5, 51000 Rijeka

i personalizirane terapije, tako i u smislu koristi za cjeloživotnu kliničku skrb.

Povijesni opis neurorazvojnih simptoma u CP pripisuje se *Williamu Johnu Littleu*; taj rad doveo je do spoznaje kako nepovoljni perinatalni i neonatalni uvjeti mogu rezultirati kašnjenjem u neurorazvoju i motoričkim oštećenjem (1). Početkom 21. stoljeća autori su definirali CP kao skupinu trajnih poremećaja razvoja kretanja i držanja tijela koji uzrokuju ograničenje aktivnosti; pripisuje se neprogresivnim poremećajima u razvoju mozga fetusa ili dojenčadi (2). Motorički poremećaji CP često su popraćeni poremećajima osjeta, percepcije, kognicije, komunikacije i ponašanja; epilepsijom i sekundarnim mišićno-koštanim poremećajima (2). Definicije CP naglašavale su heterogenost i sve više pokušavale uputiti na uzročne mehanizme, korištenjem pojmova u rasponu od lezije ili abnormalnosti do poremećaja ili smetnji (3).

Poznato je da ozljeda mozga tijekom intrauterinog razvoja, ili u novorođenčeta ili dojenčeta može dovesti do CP, a danas smo svjesni i antenatalnih čimbenika kao što su kromosomske aberacije, kongenitalne infekcije i poremećaji koagulacije fetusa, kao stanja koja dovode do CP. Zbog napretka u perinatalnoj skrbi, stope CP u zemljama s visokim dohotkom su snižene (4, 5), ali prevalencija ostaje i dalje visoka u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (6). Ozljeda bijele tvari najčešća je vrsta lezije mozga u nedonoščadi i može biti prisutna u do 50 % novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom težinom (7). Uslijed poboljšanja neonatalne zdravstvene skrbi, cistična ozljeda bijele tvari, koja se naziva i cistična periventrikularna leukomalacija, postala je rijetka bolest, pa u vrlo nezrele djece koja prežive danas pretežito prevladava difuzni oblik ozljede bijele tvari (8, 9). Neonatalni moždani udar važno je stanje koje rezultira s CP, uz procijenjenu prevalenciju 1:1100 terminski rođene djece (10). Hipoksično-ishemijska encefalopatija u terminske djece oštećuje korteks, duboku sivu tvar i puteve bijele tvari (11). Ozljede mozga u razvoju nakon neonatalnog razdoblja također mogu dovesti do dijagnoze CP (12).

VAŽNOST TOČNE DEFINICIJE CEREBRALNE PARALIZE

Postavljanje dijagnoze cerebralne paralize može imati značajnu ulogu u društvenim, administrativ-

nim, znanstvenim i kliničkim kontekstima (13). Detaljno uzimanje osobne i obiteljske anamneze, detaljni pregledi i odgovarajuće pretrage pomažu u izbjegavanju pogrešne dijagnoze u stanjima koja se mogu smatrati oponašateljima CP (npr. neuromuskularni i neurodegenerativni poremećaji, neurometabolička stanja ili leukoencefalopatije) (14). Korištenje tzv. 122 zajednička elementa podataka koje je razvio Internacionalni genomski konzorcij za cerebralnu paralizu (ICPGS, engl. *International Cerebral Palsy Genomics Consortium*) pomaže poboljšati opise slučajeva, jer su ovi podatci dizajnirani za korištenje u genomskim znanstvenim istraživanjima u cerebralnoj paralizi u cilju promicanja harmonizacije podataka, i u svrhu dijeljenja podataka (15). Nadalje, studije koje istražuju genetske čimbenike povezane s CP trebale bi usvojiti standardizirani pristup utvrđivanju slučajeva.

Smjernice Skupine za praćenje cerebralne paralize u Europi (SCPE, engl. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*) uključuju čekanje dok dijete ne napuni najmanje četiri godine prije službenog uključivanja u registar podataka kao CP, kako bi se smanjila vjerojatnost nenamjernog uključivanja progresivnih poremećaja; dijagnostičko stablo odlučivanja o nadzoru cerebralne paralize u Europi također isključuje djecu s generaliziranom hipotonijom i priznaje izazove razlikovanja ataksične CP i progresivnih cerebelarnih poremećaja (16). Ključni pristup treba biti ispravna klinička procjena i klasifikacija kao CP te praćenje znakova progresije. Ako se pronađe genetska etiologija, dijagnostička oznaka CP treba ostati ako je kompatibilna s kliničkom prezentacijom (13).

NAPREDAK GENETIKE I GENOMIKE U CEREBRALNOJ PARALIZI

Bolje razumijevanje osnovne patofiziologije pomaže u daljnjem liječenju CP. Razvojna biologija oligodendrocitne loze pružila je uvid u prirodu ozljeda bijele tvari koje rezultiraju hipomijelinacijom. Otkriće *OLIG1* i *OLIG2* gena omogućilo je biomarkere za najranije faze razvoja oligodendrocitne loze i blokadu diferencijacije uzrokovanu ozljedom (17). Blok diferencijacije oligodendrocitne loze u fazi prije mijelinizacije i u tijeku mijelinizacije karakterističan je za neonatalnu ozljedu bijele tvari (18).

Znanstvenici su također identificirali Wnt put kao inhibitor prijelaza iz premijelinizirajuće u mijelinizirajuću fazu razvoja oligodendrocita, a ljudske patološke studije pokazale su aktivaciju Wnt puta u novorođenčkim hipoksičko-ishemijskim encefalopatijama i ozljedama bijele tvari u prematurusa (19 - 21). Wnt put služi kao primjer za inhibitore diferencijacije loze oligodendrocita koji mogu pomoći u objašnjenju nastanka hipomijelinizacije u CP, a mutacije *CTNNB1* gena koji kodira β -katenin, komponentu Wnt puta, među najčešćim su pronađenima u bolesnika s CP (22).

Varijante β -katenina, kodirane *CTNNB1* genom, česte su u izvješćima o djeci s kliničkom dijagnozom CP za koje se predviđa da će aktivirati ili inhibirati Wnt put, što će zauzvrat vjerojatno utjecati na razvoj neurona, mijelinizirajućih oligodendrocita i/ili vaskulature mozga (23).

U početku su podaci o genetskim sekvencama kodirajućih regija ljudskog genoma iz studija sekvenciranja egzoma pokazali da 11 % do 40 % ljudi s dijagnozom CP ima monogenu patološku varijantu DNA (24 - 26). Standardi zdravstvene zaštite još uvijek ne sadrže prijedlog genetskog testiranja za sve osobe s CP, ali cjeloegzomsko sekvenciranje (WES, engl. *Whole exome sequencing*) danas načini oslonac za genomsko testiranje u okruženjima s visokim prihodima, gdje kliničari određuju podobnost za genomsko testiranje na temelju fenotipa pacijenta (27).

Povezanost delecija/duplikacija gena i CP je nerijetko kompleksna i uz različitost kliničke slike, pa su detaljna izvješća o nalazima varijacija broja kopija (CNV, engl. *Copy number variation*) nalazima u CP važna u procjeni ove povezanosti. Lewis i suradnici su u svojem preglednom prikazu genetskih studija nabrojali najčešće vjerojatno patogene varijacije broja kopija opisane u osoba s CP kao što su: dup 2p25.3, del 9p24.3 i del 22q11.21 i Xp monosomije (28 - 34).

Sustavnim pregledom i meta-analizom sekvenciranja egzoma među 15 kohortnih studija pronađen je dijagnostički učinak od 35 % (95 % interval pouzdanosti 27 - 45 %) u kriptogenoj CP u usporedbi sa 7 % (95 % interval pouzdanosti 4 - 12 %) u kohortama s poznatim čimbenicima rizika za CP (25). Varijante u 23 gena identificirane su u kohortama, a gen *CTNNB1* bio je najčešće identificiran. Većina ovih gena povezana je s dodatnim fenotipovima

koji bi trebali povećati sumnju za genetsku dijagnozu. Karakteristične značajke u sindromu povezanom s *CTNNB1* genom uključuju eksudativnu retinopatiju, postnatalnu mikrocefaliju, smanjen rast i kongenitalnu bolest srca (22, 25, 35). Meta-analizom su otkrivena i druga stanja s razlikovnim značajkama, kao što su progresivna slabost donjih udova i spastičnost (*SPAST* gen) ili težak fenotip sličan Rettovom sindromu s većinom osoba koje su neverbalne i nepokretne (*FOXG1* gen) (23, 36). Drugi primjeri uključuju kortikalno oštećenje vida, epileptičke napadaje, perifernu neuropatiju, ataksiju i distoniju povezanu s *KIF1A* genom (NESCOV sindrom); i X-vezane specifične dismorfične značajke s izraženim kašnjenjem govora u *DDX3X* genu (37, 38). Značajke *DYRK1A* gena uključuju dismorfizam, intrauterino ograničenje rasta, mikrocefaliju i urogenitalne i oftalmološke abnormalnosti; gen *TCF4* uzrokuje Pitt-Hopkinsov sindrom povezan s prepoznatljivim dismorfičnim značajkama, značajnim intelektualnim nedostatkom, gastrointestinalnim abnormalnostima i epizodičnom hiperventilacijom (25, 35).

Janzing i suradnici sustavno su pretražili PubMed bazu podataka kako bi identificirali gene povezane s CP i identificirano je ukupno 55 gena koji su zadovoljili kriterije za uključivanje (dijagnostički kriteriji za CP, dob prezentacije manje od dvije godine i genetski uzrok prijavljen u dvije ili više osoba). Mutacije koje su pronađene su u pojedinačnim nuklearnim genima, zatim veće varijacije broja kopija ili mutacije u mitohondrijskoj DNA. Geni u ovom istraživanju koji su najčešće povezani s CP su: *PLP1*, *ARG1*, *CTNNB1*, *ATL1* i *SLC6A3* gen. Najčešće prijavljeni geni bili su uglavnom povezani s hipomijelinizirajućim leukodistrofijama kao što je Pelizaeus-Merzbacherova bolest (*PLP1*) i metaboličkim poremećajima, npr. argininemija (*ARG1*). Osim toga, identificirani su geni povezani s trombofilijama (npr. *F5*, *PROC*), nasljednim spastičnim paraplegijama (*ATL1*, *SPAST*) i poremećajima sinteze neurotransmitera kao što je nedostatak sepiapterin reduktaze (*SPR*). Genetski defekti opisani u samo jednom slučaju CP označeni su kao kandidatni geni za CP, a navedeno je 79 gena (38). Buduće publikacije mogle bi otkriti više pojedinačaca s tim potencijalnim genima za CP i time povećati njihovu kliničku važnost.

Identificirani geni u CP imaju heterogene molekularne putove: imaju izravan učinak na razvoj

mozga ili ciljaju na druga tkiva koja su zbog toga ranjivija. Ovi neizravni mehanizmi mogu dovesti do većeg rizika od perinatalnog stresa ili ozbiljnog oštećenja mozga kao što je moždani infarkt, što onda dovede do kliničkog fenotipa CP. Svi ovi nalazi podupiru široko rasprostranjene moguće etiologije koje dovode do CP (38). Identifikacija gena za metaboličke poremećaje u osoba s CP može biti važna, jer su to potencijalno izlječivi poremećaji (39).

Basu i suradnici su 2024. godine proveli PubMed sustavnu pretragu podataka o fenotipu na razini pacijenta služeći se pojmovima ontologije ljudskog fenotipa (HPO, engl. *Human Phenotype Ontology*) za 199 osoba s CP-om kojima je postavljena dijagnoza monogene bolesti. HPO je najopsežniji resurs dostupan za fenotipizaciju i standard je u području rijetkih bolesti, za kliničke opise, izračunljive definicije bolesti i pomoć u genomskoj dijagnostici (40). Basu i suradnici usporedili su ovaj skup podataka s dostupnim referentnim HPO komentarima po genu i HPO terminima kao što su spastična diplegija, spastična tetraplegija i spastična hemipareza koji su se često pojavljivali. Pojmovi kao što su atetoidna cerebralna paraliza, distonija, progresivno neurološko pogoršanje, globalno kašnjenje u razvoju i intelektualna invalidnost također su značajno obogaćeni u skupu podataka na razini bolesnika. Nije iznenađujuće da osobe s dijagnozom monogene bolesti i CP imaju veću učestalost termina HPO povezanih s kliničkim značajkama CP od skupine ljudi s istom dijagnozom monogene bolesti (41).

Pojam tzv. progresivnog neurološkog pogoršanja obogaćen je skupinom podataka na razini bolesnika. CP je neprogresivno stanje, tako da ovaj nalaz ukazuje da su pacijenti s pogrešnom dijagnozom CP uključivani u objavljene podatke. Ovo naglašava potrebu za točnim referentnim skupom genotip-fenotip koji bi pomogao u tumačenju varijanti u kohortama bolesnika s CP (42).

Nalazi mozga na magnetskoj rezonanciji (MR) mogu pokazati vjerojatnost genetskog uzroka kod bolesnika s fenotipom CP (43). Poremećaji hipomijelinizacije i neki defekti migracije neurona vrlo su indikativni za genetske uzroke. Normalan MRI mozga može ukazati na temeljni genetski/metabolički uzrok u djeteta bez povijesti prijevremenog rođenja.

Nalazi u objavljenim izvješćima sugeriraju određene napomene odnosno “crvene zastave” za WGS testiranje u CP (43). Janzing i suradnici napravili su sustavnu pretragu kako bi identificirali gene povezane s CP i usporedili kliničke karakteristike pacijenata te skupine s osobitostima pacijenata iz velikih skupina s CP (38). Diskinezija i odsutnost spasticiteta bili su snažno povezani s genetskim uzrocima. Intelektualni invaliditet, nepostojanje prijevremenog poroda u anamnezi i bilateralni simptomi bili su umjereno povezani s genetskim uzrocima (38). Svakako je ključno usredotočiti se na točnu fenotipizaciju, pažljivu kliničku procjenu i ponovnu procjenu kada nove informacije o fenotipu postanu dostupne. Izračuni genetskog rizika koji se temelje na fenotipu mogu biti područje nekih budućih istraživanja, s obzirom na to da su geni povezani s rizikom od CP puno izazovniji u smislu objašnjenja, genetskog savjetovanja i implikacija za liječenje nego monogeni poremećaji (40).

EPIGENOMIKA I TRANSKRIPTOMIKA I CEREBRALNA PARALIZA

Epigenetički procesi kontroliraju ekspresiju ljudskog genoma. Epigenomika se bavi proučavanjem svih epigenetskih modifikacija koje utječu na genom. Riječ je o nasljednim, ali i reverzibilnim promjenama u funkciji gena koje moduliraju ekspresiju genotipa u određeni fenotip.

Epigenomske analize otkrile su promjene u aksonskom navođenju tj. načinu kojim neuroni slanjem aksona pronalaze ispravan put, zatim u citoskeletu aktina i staničnom signaliziranju, u odnosu na genomske nalaze. Analiza PEA (engl. *Pathway Enrichment Analysis*) identificira biološke puteve koji su obogaćeni u nekoj listi gena više od očekivanog, pa tako u monozigotnih blizanaca koji su diskordantni za CP pokazuje promjene u MAPK signaliziranju, signaliziranju povezanom s hipoksijom, upali, adheziji stanica, Ras signaliziranju i dr. (44). Kod nesrodnih pojedinaca s CP identificirane su razlike u metilaciji gena koji su uključeni u: aksonsko vođenje, aktinski citoskelet, TGF- β , Wnt, neuregulin i dr., a to podupire tvrdnju da su perinatalna hipoksična ishemija i upalni odgovori povezani s ishodom CP (45). Još uvijek je nejasno postoji li uzročna veza, budući da takve studije nisu

kontrolirale čimbenike rizika iz okoliša, koji bi sami mogli objasniti epigenetske promjene. Daljnje studije koje povezuju genomske i epigenomske nalaze su svakako potrebne.

Transkriptomika se bavi proučavanjem transkriptoma, kompleta svih RNA molekula. Transkriptom se razlikuje od egzoma u kojem su samo molekule RNA koje se nalaze u specifičnim staničnim skupinama, te obično uključuje količinu i identitet svake molekule RNA. Transkriptomaska analiza limfoblastoidnih staničnih linija izvedenih iz 182 bolesnika s CP s mješavinom okolišnih, genetskih i neodređenih etiologija otkrila je 387 značajno različito eksprimiranih gena (46). Unatoč različitim etiologijama i dobi u vrijeme prikupljanja, autori su pronašli preklapanje u disregulaciji MAPK signaliziranja što je u skladu s nalazima iz epigenetskih studija. Promjene u genima koji upravljaju staničnom signalizacijom (MAPK/PI3K/AKT) mogu dovesti do defekta neuronskog povezivanja i CP. Ova razlika u ekspresiji mogla bi biti primarne naravi, tj. povezana s uzrokom CP ili sekundarna, tj. posljedica kronične spastičnosti i kontraktura mišića. Serijske studije bolesnika analiziranih s pomoću više tehnika mogle bi biti korisne. Postojanje detaljno opisanih fenotipova pacijenata dodatno bi olakšalo tumačenje ovih složenih nalaza i pomoglo bi u razlikovanju puteva koji pokreću patofiziologiju, u odnosu na one koji su kompenzacijski mehanizmi.

PREPORUKE ZA GENETSKO TESTIRANJE U CEREBRALNOJ PARALIZI

Dijagnoza CP je klinička dijagnoza i mnogi kliničari možda neće uzeti u obzir mogući genetski uzrok CP. Unatoč tome, sustavni pregled i meta-analiza otkrili su da je dijagnostički učinak genetskog testiranja u CP od 31,1 % dovoljno visok da se preporuča sekvenciranje egzoma kao standardna skrb za dijagnostičku obradu osoba s CP (26).

Budući da se sve više istraživanja usredotočuje na genetske uzroke CP, popis do sada identificiranih gena u CP je tek početna točka u razvoju genskih panela specifičnih za CP. Dostupnost sekvenciranja egzoma i proračuni za genetsko testiranje još uvijek su ograničeni u mnogim zemljama, a genetski pokazatelji mogu identificirati osobe s CP kojima bi genetski test mogao koristiti. Janzing i su-

radnici definirali su snažne pokazatelje genetske CP kao što su: diskinezija, odsutnost spastičnosti, krvno srodstvo i pozitivna obiteljska anamneza; umjereni pokazatelji bili su intelektualna invalidnost, odsutnost prijevremenog poroda, odsutnost jednostranih simptoma; mogući pokazatelji bili su nepostojanje perinatalnih čimbenika rizika, oštećenje vida i mikrocefalija (38).

Na temelju istraživanja Srivastava i Poduri preporučili su sveobuhvatno genetsko testiranje za pacijente s CP nepoznatog uzroka ili one s poznatim uzrokom, ali koji imaju kliničke značajke koje upućuju na genetski poremećaj: više od jednog zahvaćenog člana obitelji, konsagvinitet roditelja, dismorfčne crte lica, kongenitalne anomalije, normalan MR mozga, spasticitet ili slabost koja napreduje, perinatalna anamneza koja ne može objasniti težinu spasticiteta i/ili intelektualni invaliditet, neobjašnjivi metabolički poremećaji (25). Sekvenciranje cijelog egzoma trebalo bi ponuditi kao test prve linije (25). Ako su rezultati cjeloegzomskog sekvenciranja negativni, za sada se preporučuje kromosomska analiza na mikropostroju (CMA, engl. *Chromosomal Microarray Analysis*) (25). Kako sekvencioniranje cijelog genoma postaje sve češće u kliničkoj praksi, tako ni CMA analiza neće biti prijeko potrebna.

IMPLIKACIJE GENETSKE DIJAGNOZE U CEREBRALNOJ PARALIZI

Pronalaženje genetskog uzroka ili doprinositelja CP ima medicinsko-pravne implikacije i može utjecati na odluku obitelji da nastavi ili ne nastavi s potraživanjem genetske dijagnoze. Svako genetsko testiranje također treba uključiti roditelje djeteta jer to poboljšava točnost dijagnoze i otkriva je li genetska varijanta naslijeđena ili se pojavila *de novo*. Otkrivanje *de novo* genetskog uzroka moglo bi olakšati osjećaj krivnje kod roditelja djeteta koje ima CP. Genetski nalazi mogu dovesti do individualizirane skrbi, za koju se očekuje da će promicati bolje rezultate (47 - 49).

Ako testiranje ne pruži genetsku dijagnozu, preporučuje se ponovna procjena pacijenata nakon dvije do tri godine kako bi se vidjelo ima li promjena u kliničkoj slici. Genetika može igrati važnu ulogu čak i kada postoje drugi identificirani čimbenici rizika za CP i ponekad može preusmjeriti

skrb i potencijalno dovesti do precizne terapije kada biološki učinci genetske varijante postanu poznati (25).

Zaključno, značajni su izazovi suvremene medicine u razmatranju uvođenja genomskog testiranja u CP i ne uključuju samo pojedinca s CP. Ovi izazovi uključuju mnogo širi kontekst i činjenice kao što su potreba za točnijom fenotipizacijom osoba s CP, razumijevanje koga treba testirati i tko će ga testirati, razlikovanje monogenih uzroka i čimbenika rizika za CP, postojanje prateće logistike i evaluacija troškova na svim razinama. Za sada je prerano davati preporuke za nacionalne smjernice, ali je važno omogućiti što bolje razumijevanja genetike CP i u skladu s time ponuditi prijedlog kada i kod koga razmotriti genetsko testiranje u CP. Postoji potreba za daljnjim istraživanjima kako bi se u skladu s medicinom temeljenom na dokazima razmotrila CP kao indikacija za WES ili WGS testiranje. Epigenomika i transkriptomika dodatno su ukazale na kompleksnost patofiziologije i uzročnih čimbenika i doprinositelja u osoba s cerebralnom paralizom.

Kratice:

- CNV – varijacija broja kopija (engl. *copy number variation*)
- CMA – kromosomski mikropostroj (engl. *chromosomal microarray analysis*)
- CP – cerebralna paraliza
- DNA – deoksiribonukleinska kiselina
- HPO – Ontologija ljudskog fenotipa (engl. *Human Phenotype Ontology*)
- ICPGS – Međunarodni konzorcij za genomiku cerebralne paralize (engl. *International Cerebral Palsy Genomics Consortium*)
- MR – magnetska rezonancija
- RNA – ribonukleinska kiselina
- SCPE – Praćenje cerebralne paralize u Europi (engl. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*)
- WES – cjeloegzomsko sekvenciranje (engl. *Whole exome sequencing*)
- WGS – cjelogenomsko sekvenciranje (engl. *Whole genome sequencing*)

LITERATURA

1. Little W. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc Lond.* 1861;3:293-344.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x
3. Dan B. A new description of cerebral palsy: Framing, wording, and perspective. *Dev Med Child Neurol.* 2024; 66:822-3. doi:10.1111/dmcn.15500
4. Arnaud C, Ehlinger V, Delobel-Ayoub M, et al. Trends in prevalence and severity of pre/perinatal cerebral palsy among children born preterm from 2004 to 2010: ASPE collaboration study. *Front Neurol.* 2021;12:624884. doi: 10.3389/fneur.2021.624884
5. Smithers-Sheedy H, Waight E, Goldsmith S, et al. Declining trends in birth prevalence and severity of singletons with cerebral palsy of prenatal or perinatal origin in Australia: A population-based observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64:1114-22. doi:10.1111/dmcn.15200
6. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(12):1494-1506. doi:10.1111/dmcn.15346
7. Agut T, Alarcon A, Cabañas F, Bartocci M, Martinez-Biarge M, Horsch S; eurUS.brain group. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):37-49. doi:10.1038/s41390-020-0781-1
8. Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr.* 2004;145(5):593-9. doi:10.1016/j.jpeds.2004.05.042
9. Back SA, Miller SP. Brain injury in premature neonates: A primary cerebral dysmaturation disorder? *Ann Neurol.* 2014;75(4):469-86. doi:10.1002/ana.24132
10. Dunbar M, Mineyko A, Hill M, Hodge J, Floer A, Kirton A. Population-based birth prevalence of disease-specific perinatal stroke. *Pediatrics.* 2020;146(5):e2020013201. doi:10.1542/peds.2020-013201
11. de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):F220-4. doi: 10.1136/adc.2008.148957.
12. Goldsmith S, McIntyre S, Scott H, et al. Congenital anomalies in children with post-neonatally acquired cerebral palsy: an international data linkage study. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(4):421-8. doi: 10.1111/dmcn.14750.
13. Werkhoven S, Anderson JH, Robeyns IAM. Who benefits from diagnostic labels for developmental disorders? *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(8):944-9. doi: 10.1111/dmcn.15177.
14. Fahey MC, MacLennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(5):462-9. doi: 10.1111/dmcn.13363.
15. International Cerebral Palsy Genomics Consortium (ICPGC). ICPGC Common Data Elements (CDEs) for genomics studies of cerebral palsy [Internet]. Version 1.4,

- March 2022. Available from: https://icpgc.wpengine.com/wp-content/uploads/2022/04/ICPGC_CDEs_122-variables_03-2022.pdf. Accessed 2025 Jan 11.
16. Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, et al. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(4):323–8. doi: 10.1111/dmcn.12262.
 17. Lu QR, Yuk D, Alberta JA, et al. Sonic hedgehog-regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system. *Neuron*. 2000; 25(2):317–29. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80896-7.
 18. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia. *Brain Pathol*. 2008;18(2):153–63. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00108.x.
 19. Fancy SP, Baranzini SE, Zhao C, et al. Dysregulation of the Wnt pathway inhibits timely myelination and remyelination in the mammalian CNS. *Genes Dev*. 2009;23(13):1571–85. doi: 10.1101/gad.1806309.
 20. Fancy SP, Harrington EP, Yuen TJ, et al. Axin2 as regulatory and therapeutic target in newborn brain injury and remyelination. *Nat Neurosci*. 2011;14(8):1009–16. doi: 10.1038/nn.2855.
 21. Yuen TJ, Silbereis JC, Griveau A, et al. Oligodendrocyte-encoded HIF function couples postnatal myelination and white matter angiogenesis. *Cell*. 2014;158(2):383–96. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.052.
 22. Kayumi S, Pérez-Jurado LA, Palomares M, et al. Genomic and phenotypic characterization of 404 individuals with neurodevelopmental disorders caused by CTNNB1 variants. *Genet Med*. 2022;24(11):2351–66. doi: 10.1016/j.gim.2022.07.006.
 23. Jin SC, Lewis SA, Bakhtiari S, et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nat Genet*. 2020;52(10):1046–56. doi: 10.1038/s41588-020-0695-1.
 24. Chopra M, Gable DL, Love-Nichols J, et al. Mendelian etiologies identified with whole exome sequencing in cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(2):193–205. doi: 10.1002/acn3.51506.
 25. Srivastava S, Lewis SA, Cohen JS, et al. Molecular diagnostic yield of exome sequencing and chromosomal microarray in cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(12):1287–95. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3223.
 26. Gonzalez-Mantilla PJ, Hu Y, Myers SM, et al. Diagnostic yield of exome sequencing in cerebral palsy and implications for genetic testing guidelines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023;177(5):472–8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.6025.
 27. Smedley D, Jacobsen JO, Jäger M, et al. Next-generation diagnostics and disease-gene discovery with the Exomiser. *Nat Protoc*. 2015;10(12):2004–15. doi: 10.1038/nprot.2015.124.
 28. Lewis SA, Shetty S, Wilson BA, et al. Insights from genetic studies of cerebral palsy. *Front Neurol*. 2021;11:625428. doi: 10.3389/fneur.2020.625428.
 29. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):176–82. doi: 10.1038/mp.2014.189.
 30. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509–19. doi: 10.1111/dmcn.12080.
 31. Segel R, Ben-Pazi H, Zeligson S, et al. Copy number variations in cryptogenic cerebral palsy. *Neurology*. 2015;84(16):1660–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001494.
 32. Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun*. 2015;6:7949. doi: 10.1038/ncomms8949.
 33. Zarrei M, Fehlings DL, Mawjee K, et al. De novo and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy. *Genet Med*. 2018;20(2):172–80. doi: 10.1038/gim.2017.83.
 34. Corbett MA, van Eyk CL, Webber DL, et al. Pathogenic copy number variants that affect gene expression contribute to genomic burden in cerebral palsy. *NPJ Genom Med*. 2018;3:33. doi: 10.1038/s41525-018-0073-4.
 35. Sinibaldi L, Garone G, Mandarino A, et al. Congenital heart defects in CTNNB1 syndrome: raising clinical awareness. *Clin Genet*. 2023;104(5):528–41. doi: 10.1111/cge.14410.
 36. Kumakura A, Takahashi S, Okajima K, Hata D. A haploinsufficiency of FOXP1 identified in a boy with congenital variant of Rett syndrome. *Brain Dev*. 2014;36(8):725–9. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.010.
 37. England N. National genomic test directory. See ‘National genomic test directory for rare and inherited diseases’ and ‘eligibility criteria document’ at <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories>.
 38. Janzing AM, Eklund E, De Koning TJ, Eggink H. Clinical characteristics suggestive of a genetic cause in cerebral palsy: a systematic review. *Pediatr Neurol*. 2024;153:144–51. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.11.012.
 39. Leach EL, Shevell M, Bowden K, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatable inborn errors of metabolism presenting as cerebral palsy mimics: systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:197. doi: 10.1186/s13023-014-0197-2.
 40. Basu AP, Low K, Ratnaike T, Rowitch D. Genetic investigations in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2025;67(2):177–85. doi: 10.1111/dmcn.16080.
 41. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D1333–46. doi: 10.1093/nar/gkad1047.

42. Horber V, Grasshoff U, Sellier E, Arnaud C, Krägeloh-Mann I, Himmelmann K. The role of neuroimaging and genetic analysis in the diagnosis of children with cerebral palsy. *Front Neurol*. 2020;11:628075. doi: 10.3389/fneur.2020.628075.
43. Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromolecular Med*. 2014;16(4):821-44. doi: 10.1007/s12017-014-8318-6.
44. Mohandas N, Bass-Stringer S, Maksimovic J, et al. Epigenome-wide analysis in newborn blood spots from monozygotic twins discordant for cerebral palsy reveals consistent regional differences in DNA methylation. *Clin Epigenetics*. 2018;10:25. doi: 10.1186/s13148-018-0457-4.
45. Bahado-Singh RO, Vishweswaraiah S, Aydas B, Mishra NK, Guda C, Radhakrishna U. Deep learning/artificial intelligence and blood-based DNA epigenomic prediction of cerebral palsy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2075. doi: 10.3390/ijms20092075.
46. van Eyk CL, Corbett MA, Gardner A, et al. Analysis of 182 cerebral palsy transcriptomes points to dysregulation of trophic signaling pathways and overlap with autism. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):88. doi: 10.1038/s41398-018-0136-4.
47. Brittain HK, Scott R, Thomas E. The rise of the genome and personalized medicine. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(6): 545-51. doi: 10.7861/clinmedicine.17-6-545.
48. Stark Z, Ellard S. Rapid genomic testing for critically ill children: time to become standard of care? *Eur J Hum Genet*. 2022;30(2):142-9. doi: 10.1038/s41431-021-00996-3.
49. Chung CCY, Leung GKC, Mak CCY, et al. Rapid whole-exome sequencing facilitates precision medicine in paediatric rare disease patients and reduces healthcare costs. *Lancet Reg Health West Pac*. 2020;1:100001. doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100001.

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. **Romana Gjergja Juraški**, dr. med.
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, Zagreb
e-mail: romanagjergja68@gmail.com

SUMMARY

Genetic factors and cerebral palsy

Romana Gjergja Juraški

Purpose: The historical descriptions of cerebral palsy (CP) contained case reports showing brain injury due to perinatal factors, with evident association between the environment, brain development, and CP. Recent studies indicate that 11 % to 40 % of persons with a clinical diagnosis of CP have monogenic conditions.

Procedures: This review considers recent genetic advances in the diagnostic care of CP and the implications of genomic management for CP.

Main findings: The genes identified in CP directly affect brain development or target other vulnerable tissues. These indirect mechanisms may increase the risk of perinatal stress or severe brain damage, leading to the clinical phenotype of CP. The findings support the idea of multiple possible etiologies leading to CP. As more research focuses on the genetic causes of CP, the list of identified genes provides a starting point for developing CP-specific gene panels. Availability of exome sequencing and budgets for genetic testing are still limited, and genetic markers can help identify individuals with CP who may benefit from genetic testing. There are factors that indicate an increased likelihood of a genomic diagnosis in CP, highlighting the need for a comprehensive genotype-phenotype reference data set to aid variant interpretation in cohorts with CP.

Conclusion: The diagnosis of CP remains clinical, but genetic testing presents an opportunity for the delivery of personalized medicine in populations with CP, adding useful data for targeted management of patients and counseling their families in the context of genetic guidance.

Key words: GENETICS; CEREBRAL PALSY; EXOME; GENOME; SEQUENCE ANALYSIS