

POLIMORFIZMI GENA ZA CITOKINE, PERINATALNA INFEKCIJA I CEREBRALNA PARALIZA

HELENA KAPITANOVIĆ VIDAK¹, ZDRAVKO GRUBEŠIĆ¹, SANJA KAPITANOVIĆ²

Cerebralna paraliza je najčešća neurološka bolest u djece, uzrokovana neprogresivnim oštećenjem mozga u razvoju. Etiologija i patogeneza razvoja cerebralne paralize nepoznata je u velikom broju slučajeva. Danas se smatra da je jedan od vodećih uzroka cerebralne paralize prijevremeni porođaj, dok se samo u manjeg broja oboljelih od cerebralne paralize nastalo neurorazvojno odstupanje može povezati s hipoksijom nastalom tijekom porođaja. Tijekom posljednjeg desetljeća pokazalo se da su prijevremeni porođaj i komplikacije u novorođenčeta najčešće posljedica klinički neprepoznate – subkliničke - intrauterine infekcije. Mikroorganizmi, odnosno njihovi produkti i endotoksini u fetusu, potiču ekspresiju gena za citokine, lučenje citokina i sistemski upalni odgovor koji se naziva FIRS (od engl. Fetal Inflammatory Response Syndrome). Pokazalo se da je FIRS glavni čimbenik koji može inducirati početak prijevremenog porođaja. Odnos između proupalnih i protuupalnih citokina u mozgu novorođenčeta kritičan je čimbenik nastanka oštećenja mozga. Težina neuromotornog odstupanja ne ovisi isključivo o težini hipoksično-ishemičkog oštećenja, već je rezultat kompliciranih interakcija većeg broja etioloških čimbenika i genetske predispozicije pojedinca na osnovi genotipa polimorfizama gena za proupalne i protuupalne citokine.

Deskriptori: CEREBRALNA PARALIZA – etiologija; SINDROM SISTEMSKOG UPALNOG ODGOVORA – imunologija; CITOKINI – genetika; POLIMORFIZAM JEDNOG NUKLEOTIDA; KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI IZAZVANE INFEKCIJOM

UVOD

Cerebralna paraliza je najčešća neurološka bolest u djece (1). Prema najnovijoj definiciji pojam „cerebralna paraliza“ obuhvaća skupinu bolesti koje karakterizira poremećaj razvoja pokreta i držanja, a posljedica je neprogresivnog oštećenja mozga u razvoju. Uz motoričko odstupanje u sklopu kliničke slike cerebralne paralize često se javljaju pridruženi poremećaji osjeta, razumijevanja, komunikacije, opažanja i/ili ponašanja i/ili konvulzije (2). Incidencija cerebralne paralize iznosi oko 2 - 2.5 na 1000 živorođene djece, što čini ovu bolest najčešćim uzrokom

smanjene fizičke sposobnosti u djetinjstvu (3).

Etiologija i patogeneza razvoja cerebralne paralize nepoznata je u velikom broju slučajeva (prema nekim studijama u čak 75% slučajeva). Dugo se smatralo da se cerebralna paraliza u prvom redu javlja kao posljedica hipoksije i ishemije novorođenčeta tijekom porođaja, no istraživanja su pokazala da se u samo manjeg broja oboljelih od cerebralne paralize nastalo neurorazvojno odstupanje može povezati s hipoksijom nastalom tijekom porođaja (4).

POROĐAJ I CEREBRALNA PARALIZA

Porođaj koji je urednog tijeka često uključuje određeni stupanj hipoksičnog stresa. Međutim, zdravo donošeno novorođenče sposobno je aktivirati široki spektar hemodinamskih i metaboličkih kompenzatornih mehanizama, te na taj način zaštititi mozak od hipoksičnog oštećenja. Poremećaj ovih mehanizama može dovesti do teškog oštećenja mozga i do smrti

novorođenčeta. Unatoč velikom napretku medicine koji se na području perinatologije bilježi u posljednjih 50 godina i na taj način postignute smanjene smrtnosti u novorođenčadi, nije se smanjila incidencija cerebralne paralize (4, 5). Naprotiv, bilježi se blagi porast frekvencije, koji je posljedica veće stope preživljavanja djece s izrazito niskom porođajnom masom (6 - 13). Postoji mnogo rizičnih čimbenika za razvoj cerebralne paralize koji uključuju faktore s majčine strane i antenatalne faktore kao što su nedonošenost, intrauterina infekcija, poremećaji koagulacije fetusa, višepodna trudnoća, antepartalno krvarenje, prezentacija zatkom, kromosomopatije, kongenitalne anomalije (14 - 20).

Danas se smatra da je jedan od vrlo značajnih etioloških čimbenika cerebralne paralize prijevremeni porođaj. Oko 10% novorođenčadi rađa se kao nedonoščad, od koje više od 10% ima neurološka oštećenja što rezultiraju značajnim problemima učenja, cerebralnom paralizom ili mentalnom retardacijom. Kod ne-

¹ Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Goljak 2, Zagreb

² Institut „Ruđer Bošković“, Zavod za molekularnu medicinu, Bijenička cesta 54, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Helena Kapitanović Vidak, dr. med., spec. pedijatar, Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Goljak 2, Zagreb, E-mail: hkvidak@irb.hr

donošćadi izrazito niske porođajne mase oštećenje mozga nastaje čak u većem postotku (21). Cerebralna paraliza javlja se 20-30 puta češće u nedonošćadi s porođajnom masom manjom od 1500 g (17). Izrazito nezrela nedonošćad (<32 tjedna) čini samo 2% porođaja, ali 25% od ukupnog broja djece s kliničkom slikom cerebralne paralize (22).

INTRAUTERINA INFEKCIJA I CEREBRALNA PARALIZA

Čvrste postavke podupiru stajalište da je prijevremeni porođaj udružen sa subkliničkom ili klinički manifestnom intrauterinom infekcijom. Iako klinički manifestna infekcija u majke može izazvati prijevremeni porođaj, to je ipak rijedak uzrok nedonošenosti u razvijenim zemljama. Tijekom posljednjeg desetljeća pokazalo se da su prijevremeni porođaj i komplikacije u novorođenčeta najčešće posljedica klinički neprepoznate – subkliničke - intrauterine infekcije. Mikroorganizmi, odnosno njihovi produkti i endotoksini u fetusu, potiču ekspresiju, lučenje citokina i sistemski upalni odgovor koji se naziva FIRS (engl. *Fetal Inflammatory Response Syndrome*). Pokazalo se da je FIRS glavni čimbenik koji može inducirati početak prijevremenog porođaja, vodećeg uzroka razvoja kliničke slike cerebralne paralize (23 - 25).

Subklinička ili klinički manifestna infekcija majke i fetusa te oslobađanje citokina posredovano endotoksinima uz pridruženu hipoksiju čimbenici su razvoja kliničke slike cerebralne paralize i u donošene novorođenčadi (26).

Dosadašnje studije pokazuju visoki stupanj povezanosti između klinički i histopatološki dokazane infekcije placente (horioamnionitis) i kliničke slike cerebralne paralize. Mnoge studije navode povezanost između horioamnionitisa i cistične periventrikularne leukomalacije (PVL, engl. *Periventricular Leukomalacia*) i cerebralne paralize u nedonošćadi (26, 27). Rezultati istraživanja pokazuju da je u nedonošćadi incidencija periventrikularne leukomalacije značajno veća nakon horioamnionitisa (28). Utvrđeno je da je do 12% spastičnog tipa cerebralne paralize posljedica intrauterine infekcije i inflamacije (29).

Neuropatološki supstrat koji se povezuje s kliničkom slikom cerebralne paralize uključuje oštećenje bijele moždane tvari, poznato pod nazivom periventrikularna leukomalacija, krvarenje u germina-

tivni matriks sa širenjem u intraventrikularni prostor s njihovim širenjem ili bez njih, oštećenje korteksa, bazalnih ganglija i talamusa. Oštećenje sive moždane tvari, koje se javlja češće kod donošene novorođenčadi, uključuje infarkt korteksa i status marmoratus (30).

Danas se smatra da je najčešći oblik oštećenja mozga u nedonošćadi oštećenje bijele moždane tvari. Spektr kroničnog oštećenja bijele moždane tvari uključuje fokalne cistične nekrotične lezije, odnosno periventrikularnu leukomalaciju te difuzni poremećaj mijelinizacije (21).

Periventrikularna leukomalacija je vodeći supstrat cerebralne paralize u nedonošćadi (31), ali najnovije slikovne pretrage mozga i studije sve više navode kao dominantnu leziju difuzno oštećenje bijele moždane tvari. Faktori koji predisponiraju nastanak PVL-a uključuju uz nedonošenost i hipoksiju, ishemiju i upalu (21).

Patogeneza cerebralne paralize je kompleksna i uključuje ishemiju/reperfuziju u kritički bolesne nedonošćadi s poremećenom regulacijom moždanog protoka kao i inflamatorne mehanizme udružene s majčinom i/ili fetalnom infekcijom. Razdoblje najveće osjetljivosti za nastanak periventrikularne leukomalacije je postkonceptijska dob 24 - 34 tjedna. U periventrikularnom području tijekom navedenog razdoblja dominiraju razvojni „nezreli“ premijelinizirajući oligodendrociti koji su ciljane stanice za djelovanje slobodnih radikala (31). Back i sur. (32) dokazali su da su kasne preteče oligodendrocita dominantni oblik oligodendrocita u bijeloj moždanoj tvari tijekom kritičnog razdoblja za nastanak PVL-a. Kasne preteče oligodendrocita najosjetljivije su na djelovanje hipoksično-ishemičke nokse, dok su rane preteče oligodendrocita i zreliji oligodendrociti značajno otporniji (32). Ova osjetljivost ovisna o maturaciji najvjerojatnije je posljedica nedovoljno razvijenih antioksidativnih enzima te djelomičnog imbalance u oksidativnom metabolizmu (31). Vjeruje se da oštećenje prekursora oligodendrocita pridonosi patogenezi oštećenja mijelinizacije kod oštećenja bijele moždane tvari. Drugi potencijalni mehanizmi oštećenja uključuju aktivaciju mikroglije i oštećenje aksona. Kemijski medijatori koji mogu pridonijeti oštećenju bijele moždane tvari uključuju reaktivni kisik, spojeve dušika, glutamat, citokine i adenozin (21, 30).

Istraživanja Kadhima i suradnika prvi put opisuju imunološki odgovor posredo-

van citokibima, koji uključuje TNF-alpha i IL-1beta u kortikalnim neuronima te neuronima duboke sive tvari u sklopu PVL-a. Ovi rezultati mogli bi pomoći u rasvjetljavanju mehanizma koji uzrokuje kognitivne i druge kortikalne i subkortikalne deficite u djece s kliničkom slikom cerebralne paralize (33). Naime, rezultati kliničkih istraživanja pokazuju da 1/3 do 1/2 oboljelih od cerebralne paralize uz motorički deficit ima pridruženu epilepsiju, mentalnu retardaciju i/ili kognitivne deficite, što upućuje na oštećenje kortikalnih neurona (34).

Unatoč sve većim spoznajama o povezanosti intrauterine infekcije s lošim neurološkim ishodom, uključujući razvoj cerebralne paralize, još je i sad nepoznat točan mehanizam kojim intrauterina infekcija uzrokuje oštećenje mozga. Smatra se da proupalni citokini unutar majčinog i fetalnog krvotoka utječu na neurološka oštećenja u novorođenčeta (28). Biološki mehanizmi putem kojih proupalni citokini uzrokuju neurološko oštećenje uključuju njihovu sposobnost da inhibiraju proliferaciju stanica preteča neurona, astrogliozu te gubitak oligodendrocita potaknut upalom putem medijatora stanične smrti. Isto tako, proupalni citokini mogu utjecati na lučenje neutrofina, obitelji proteina važne za preživljavanje neurona i stanica glije (35 - 39).

CITOKINI I CEREBRALNA PARALIZA

Još 1993. godine Leviton (40) je opisao da intrauterina infekcija može dovesti do aktivacije mreže citokina, što u konačnici može dovesti do oštećenja bijele moždane tvari, prijevremenog porođaja i posljedično do razvoja kliničke slike cerebralne paralize. Poslije je dokazano da oštećenje bijele moždane tvari s ultrazvučnim korelatom periventrikularne leukomalacije korelira s lošim neurološkim ishodom, uključujući razvoj cerebralne paralize. Periventrikularna leukomalacija može se dokazati u 7-26% novorođenčadi s porođajnom masom <1500 grama te u 62 - 80% djece s kliničkom slikom cerebralne paralize. Smatralo se da se periventrikularna leukomalacija javlja kao posljedica ishemije, no najnovije spoznaje sugeriraju da je glavni etiološki uzročnik periventrikularne leukomalacije infekcija odnosno upala. Hipotezu potvrđuje činjenica da su novorođenčad sa sepsom, prijevremeno rođena djeca s purulentnom plodnom vodom te ona s klinički dokazanim horioamnionitisom izložena povećanom

riziku razvoja cerebralne paralize te da učestalije razvijaju kliničku sliku cerebralne paralize (21, 41, 42).

Rezultati najnovijih istraživanja pokazali su da povišene vrijednosti proupalnih citokina u amnionskoj tekućini u prijevremeno rođene novorođenčadi, ili medijatora upale u perifernoj krvi novorođenčadi rođene blizu termina porođaja koreliraju s razvojem periventrikularne leukomalacije i posljedično cerebralne paralize. Povezanost između povišenih vrijednosti citokina i periventrikularne leukomalacije dovela je do hipoteze da intrauterina infekcija potiče kaskadu događanja koja dovodi do povišenih vrijednosti proupalnih citokina, povećane propusnosti krvno-moždane barijere te posljedično do oštećenja mozga (43) (Slika 1).

Komponente bakterija, uključujući endotoksine, jaki su aktivatori mreže citokina. Danas je prihvaćeno stajalište da proupalni citokini, kao što su interleukin-1 β (IL-1 β) (43, 44), interleukin-6 (IL-6) (44 - 46), interleukin - 8 (IL - 8) (43, 47), interleukin - 18 (IL - 18) (48, 49) i tumor nekrotizirajući čimbenik alfa (TNF - α) (engl. *tumor necrosis factor- α*) (44 - 46), od fetusne ili majčine strane igraju ključnu ulogu u poticanju prijevremenog porođaja te sudjeluju u nastanku komplikacija kao što je periventrikularna leukomalacija u nedonoščadi (4, 28, 50) (Slika 1).

Infekcija nije jedini okidač koji može dovesti do povišenih vrijednosti proupalnih citokina. Hipoksija/ishemija, trauma te sam porođaj mogu također pokrenuti pojačani citokinski odgovor (51, 52). Čini se da je upalni odgovor posredovan citokinima zajednički put koji dovodi do oštećenja tkiva nakon različitih trauma. Proupalni citokini pokazuju širok spektar djelovanja na moždano tkivo, uključujući izravan toksični učinak na neurone i populaciju prekursora oligodendrocita, astrogliozu s otpuštanjem dušičnog oksida, poremećaj funkcije mitohondrija kao i aktivaciju mikroglije s otpuštanjem dušičnog oksida, superoksida te spektra drugih molekula koje djeluju kao medijatori upale (53).

Protuupalni citokin IL - 10 također igra važnu ulogu u regulaciji upalnog odgovora na infekciju i hipoksičnu noksu. Ovaj citokin djeluje na način da smanjuje proizvodnju i lučenje proupalnih citokina kao što su IL - 1 i TNF - α (54).

Najnovije spoznaje pokazuju da povišene vrijednosti proupalnih citokina mogu potaknuti smrt živčanih stanica, dok povišene vrijednosti protuupalnih citokina mogu prevenirati oštećenje mozga. Odnos

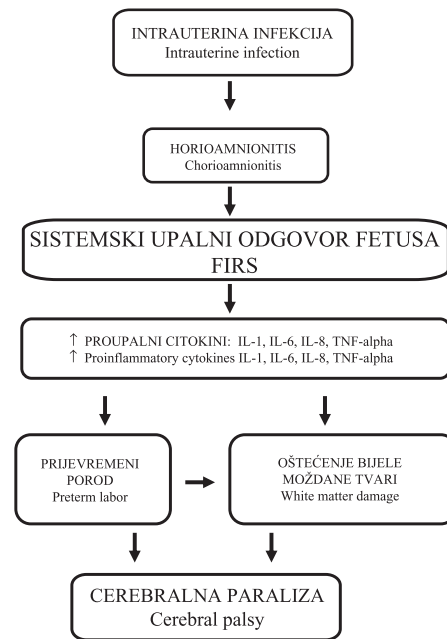
između proupalnih i protuupalnih citokina u mozgu novorođenčeta kritičan je čimbenik nastanka oštećenja mozga. Postoji veći broj mogućih razloga zašto dolazi do ovih različitosti u razini vrijednosti citokina: 1. genetski polimorfizmi u pojedinca; genotip pojedinca može modulirati proupalni ili protuupalni odgovor (55); 2. tip oštećenja može utjecati na tip odgovora, npr. endotoksin je jaki stimulan za proupalne citokine, ali ne i za TGF - β 1(5).

U novorođenčeta je opisan upalni odgovor u dvije faze: preporođajni zamah proupalnih citokina i postporođajni protuupalni odgovor. U neke se novorođenčadi mogu odmah nakon porođaja dokazati visoke razine IL - 1, IL - 6, IL - 8, IL - 18 i TNF - α koje padaju na bazalne vrijednosti u idućih tjedan dana. Suprotno tome, vrijednosti protuupalnog citokina IL - 10 niske su neposredno nakon porođaja te kontinuirano rastu tijekom prvog tjedna života (56).

POLIMORFIZMI GENA ZA CITOKINE I CEREBRALNA PARALIZA

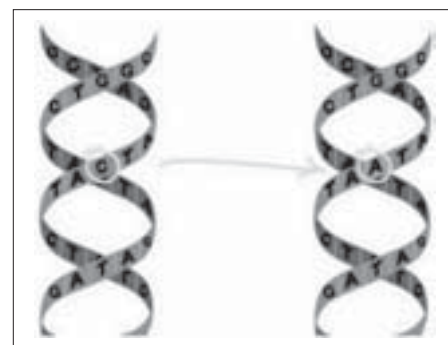
Napredak znanosti i tehnologije omogućio je da se istraživanju kompleksnih bolesti pristupi na razini analize čitavog genoma. Kompleksne bolesti rezultat su kombinacije nasljednih mutacija i/ili polimorfizama u više gena kao i izloženosti čimbenicima okoliša, koji zajedno utječu na podložnost oboljevanju kao i na klinički tijek te krajnji ishod bolesti. Više uključenih gena upućuje na to da svaki gen pojedinačno ima mali, ali značajan učinak, odnosno nužan je, ali ne i dovoljan za nastanak bolesti, pa je stoga riječ o genima koji daju predispoziciju za oboljevanje od određene bolesti (engl. *susceptibility genes*). Klinička heterogenost upućuje na gene modifikatore (engl. *modifier genes*), koji mijenjaju obilježja bolesti. Geni važni za podložnost oboljevanju daju predispoziciju za razvoj određenog fenotipa, dok geni modifikatori mijenjaju fenotip (klinički tijek i ishod bolesti) (57).

Sa završetkom projekta humanog genoma u fokus znanstvenog istraživanja došlo je istraživanje genetičke varijabilnosti. Projekt humanog genoma omogućio je da se sustavno identificiraju različiti oblici gena u različitim populacijama, da se utvrdi utjecaj ovih varijacija na funkciju proteina te njihova prisutnost poveže s pojedinim fenotipovima, uključujući i podložnost oboljevanju od pojedinih bolesti (58).



Slika 1. Shematski prikaz povezanosti intrauterine infekcije i cerebralne paralize. Sistemski upalni odgovor fetusa (FIRS, od engl. *Fetal Inflammatory Response Syndrome*).

Figure 1. Schematic representation of possible events associated with intrauterine infection and cerebral palsy. FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome)

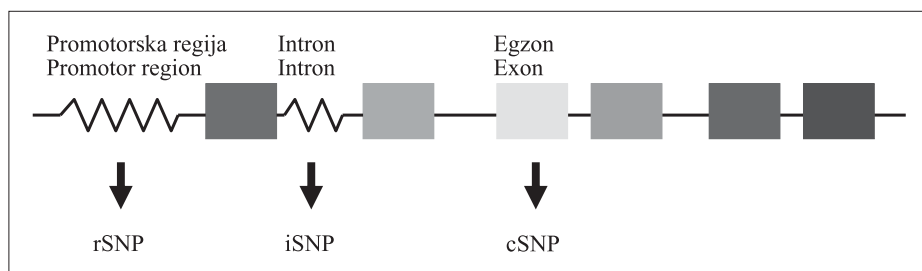


Slika 2. Prikaz polimorfizma u jednoj bazi (SNP, od engl. *Single Nucleotide Polymorphism*). Predstavlja razliku u jednoj bazi u inače identičnoj DNA sekvenci.

Figure 2. Single nucleotide polymorphism (SNP). SNPs are single base differences in otherwise identical DNA sequences

Dvije osobe su na razini slijeda nukleotida u genomu 99.9% identične (59). Najrasprostranjeniji izvor genetičke varijabilnosti u čovjekovu genomu su polimorfizmi u jednom nukleotidu tzv. SNP-ovi (SNP, engl. *single nucleotide polymorphisms*). Dosad je otkriveno više od 3.000.000 SNP polimorfizama u čovjekovu genomu, pa su stoga osnova različitosti među pojedincima (60) (Slika 2).

Danas je poznat veliki broj polimorfnih gena, među koje pripadaju i geni za citokine, za koje je dokazana povezanost s



Slika 3. Tipovi SNP polimorfizama. Regulatorni SNP (rSNP od eng. regulatory Single Nucleotide Polymorphism), intronski SNP (iSNP od engl. intron Single Nucleotide Polymorphism), kodirajući SNP (cSNP od engl. coding Single Nucleotide Polymorphism).

Figure 3. Types of SNPs. rSNP (regulatory Single Nucleotide Polymorphism), iSNP (intron Single Nucleotide Polymorphism), cSNP (coding Single Nucleotide Polymorphism)

različitim bolestima u čovjeka. U analizi SNP-ova, i to gena za citokine, prednost se daje analizi funkcionalnih SNP-ova u regulatornim regijama gena tzv. rSNP (engl. *regulatory SNP*), koji utječu na razinu ekspresije određenog gena. Istraživanje uloge SNP-ova u patogenezi bolesti moglo bi u budućnosti dovesti do individualnog pristupa svakom oboljelim pojedincu, temeljenom na njegovom genotipu, i do tzv. personalizirane medicine (57, 61) (Slika 3).

Geni za citokine visoko su konzervirani kad je riječ o slijedovima nukleotida unutar eksona. U novije vrijeme identificiran je veliki broj SNP polimorfizama u regulatornim slijedovima ovih gena. Rezultati najnovijih istraživanja pokazali su

da ovi polimorfizmi utječu na razinu ekspresije gena za citokine i razinu citokina u tjelesnim tekućinama i tkivima, kao i njihovu povezanost s različitim čovjekovim bolestima (61, 62).

Povišene vrijednosti TNF - α , IL - 6 i IL - 1 β dokazane su u amnionskoj tekućini u stanjima prijevremenog prsnuća vodenjaka, dugo cureće plodne vode i horioamnionitisa (44, 63), te su udružene s intrauterinom infekcijom, prijevremenim porođajem i oštećenjem mozga novorođenčadi (28). Povišene vrijednosti navedenih citokina te IL-8 dokazane su u krvi nedonoščadi rođene prije 28. tjedna gestacije u prva dva dana života (56).

U literaturi su opisani funkcionalni polimorfizmi promotorske regije gena TNF - α na položaju -1031, -857, -308 te -238. Manje učestali aleli ovih polimorfizama, aleli -1031C, -857C, -308A te -238A, prema nekim autorima povezani su s višom konstitutivnom i inducibilnom ekspresijom TNF - α (64 - 67). Alel A polimorfizma -308 G/A u promotorskoj regiji gena TNF - α povezan je s visokim vrijednostima ovog citokina u krvi oboljelih od upalnih bolesti crijeva (68).

Povišene vrijednosti IL-6 nađene su u likvoru i u krvi pupkovine nakon intrauterine infekcije i povezane su s nastankom periventrikularne leukomalacije (69, 70). U promotoru gena IL-6 na položaju -174 u ljudi opisan je polimorfizam odnosno njegov alel -174G, koji je povezan s povećanom ekspresijom gena za IL - 6 (71), dok je alel -174C polimorfizma povezan s niskim vrijednostima IL-6 u plazmi zdravih pojedinaca (71, 72).

Povišene vrijednosti IL-1 β nađene su u amnionskoj tekućini kod prijevremenog prsnuća vodenjaka (63) te u krvi pupkovine i serumu nedonoščadi rođene prije 28. tjedna gestacije (56). U genu IL - 1 β nađeno je nekoliko polimorfizama, dva u promotorskoj regiji (-511 C/T, -31 T/C) te

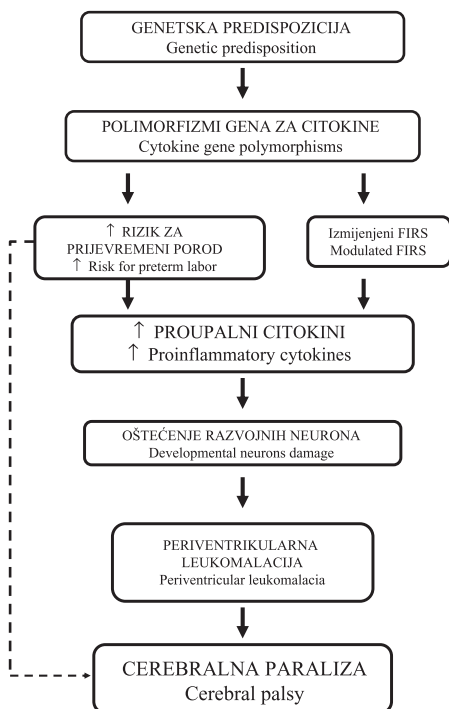
jedan u egzonu 5 (C3954T). *In vitro* i *in vivo* istraživanja pokazala su da su alel - 511T te -31C SNP polimorfizama u promotorskoj regiji gena za IL - 1 β povezani s pojačanom ekspresijom i povišenim vrijednostima navedenog citokina u čovjekovu serumu (73 - 75). Za alel +3954T opisano je da je u *in vitro* testiranjima povezan s povišenim lučenjem IL - 1 β (73).

Povišene vrijednosti IL-8 dokazane su u krvi pupkovine u nedonoščadi rođene prije 32. tjedna gestacije (47), u amnionskoj tekućini kod prijevremenog prsnuća vodenjaka udruženog s horioamnionitisom (76) te u likvoru i krvi novorođenčadi nakon intrauterine infekcije (69, 70). U genu IL - 8 opisano je više funkcionalnih polimorfizama. Među ovim polimorfizmima najveći utjecaj na lučenje IL - 8 u studijama ekspresije *in vitro* ima polimorfizam -251 A/T u promotoru na položaju startnog kodona. Alel -251A povezan je s pojačanom ekspresijom ovog gena (77).

Povišene vrijednosti IL-18 dokazane su u krvi pupkovine u prijevremeno rođene djece, u kongenitalnoj sepsi, u amnionskoj tekućini u stanjima intrauterine infekcije (48, 78) te prijevremenog porođaja prije 34. tjedna gestacije (76). U promotoru gena IL-18 opisana su dva SNP polimorfizma, -607 C/A te -137 G/C. Rezultati istraživanja *in vitro* pokazali su povezanost alela -607A te -137C s povišenom ekspresijom gena IL-18 odnosno specifične mRNA (79).

IL - 10 jedan je od važnih imunoregulatornih citokina koji luče makrofagi i Th2 limfociti, a djeluje kao protuupalni citokin. On kontrolira upalnu reakciju tako da suprimira ekspresiju proupalnih citokina (80, 81). Nekoliko studija pokazalo je njegovu važnost u patogenezi kompleksnih kroničnih upalnih bolesti (Chronova bolest, multipla skleroza, reumatoidni artritis), koje su karakterizirane promijenjenim vrijednostima citokina (80, 82). Poznat je veći broj regulatornih polimorfizama gena za IL - 10, te je pokazano da je lučenje IL - 10 genetski determinirano. Dokazano je da je alel -1082G SNP polimorfizma u promotorskoj regiji gena za IL - 10 povezan s povišenom ekspresijom ovog gena, dok je alel -1082A povezan s njegovom sniženom ekspresijom (83, 84). Dosadašnjim istraživanjima uočena je povezanost između homozigota za alel -1082A i prijevremenog porođaja prije 29. tjedna gestacije, histološkog horioamnionitisa i funisitisa (85, 86).

Sve gore navedene činjenice upućuju na povezanost polimorfizama gena za ci-



Slika 4. Hipotetski prikaz genetske predispozicije za nastanak cerebralne paralize

Figure 4. Hypothetical schematic diagram illustrating possible genetic susceptibility of cerebral palsy

tokine s genetskom predispozicijom za prijevremeni porođaj kao i za izmijenjeni sistemski upalni odgovor fetusa (FIRS), što za posljedicu može imati pojačano lučenje proupalnih citokina, oštećenje bijele moždane tvari i razvoj cerebralne paralize (Slika 4).

Dosad su objavljena samo tri rada u kojima se pokušava dokazati povezanost polimorfizama gena za citokine s razvojem cerebralne paralize (55, 87, 88). Dördelmann i sur. (87) u svojoj su pilot studiji došli do zaključka da djeca homozigoti za alel -1082G gena za IL - 10 imaju manji rizik za nastanak ultrazvučno dijagnosticirane periventrikularne ehogenosti te neznatno smanjen rizik za razvoj bolesti vezanih za nedonošenost, kao što su bronhopulmonalna displazija, retinopatija visokog stupnja, usporen neuromotorni razvoj te cerebralna paraliza. Polimorfizmi u ostalim ispitivanim genima za citokine (IL - 1 β , TNF - α) javljali su se s nedovoljnom učestalošću da bi omogućili donošenje ikakvog zaključka. Nelson i suradnici (88) u svojim istraživanjima nisu dokazali statistički značajnu povezanost između regulatornih polimorfizama gena TNF - α (-376 G/A, -308 G/A, -238 G/A) i cerebralne paralize. Gibson i sur. (55) u svom su istraživanju pokazali da nosioci polimorfizama gena za TNF - α (-308 G/A) imaju povećan rizik za razvoj kliničke slike cerebralne paralize. Rezultati dosadašnjih istraživanja su kontradiktorni i ne jedinstveni u povezivanju polimorfizama gena za citokine i razvoja kliničke slike cerebralne paralize.

ZAKLJUČAK

Mreža citokina izrazito je složena s nizom međusobno isprepletenih kaskada aktivacije ili supresije gena. Zbog toga polimorfizme gena za citokine ne treba analizirati isključivo izolirano jedne od drugih, već je potrebno tražiti specifične kombinacije citokinskih genotipova važne za podložnost obolijevanju, za klinički tijek i ishod bolesti, uključujući pritom u analizu veći broj gena za citokine.

Prethodno izneseno otvara pitanje o tome koja je važnost polimorfizama gena za citokine, za koje je dokazano da moduliraju upalu, u nastanku perinatalnog oštećenja mozga. Težina neuromotornog oštećenja ne ovisi isključivo o težini hipoksično-ishemičkog oštećenja, odnosno nakon djelovanja naizgled jednakog stup-

nja hipoksičnog oštećenja razvijaju se različiti stupnjevi neuromotornog odstupanja. Ove različitosti mogu biti rezultat kompliciranih interakcija većeg broja etioloških čimbenika i genetske predispozicije pojedinca na osnovi genotipa polimorfizama gena za proupalne i protuupalne citokine. Regulatorni polimorfizmi citokina mogu putem svoga djelovanja na ekspresiju citokina utjecati na konačan ishod infekcije/upale. Različite razine cirkulirajućih citokina kao rezultat polimorfizama u genima mogu rezultirati nemogućnošću odgovarajućeg obrambenog odgovora na uzročnike infekcije, slabijim sistemskim imunološkim odgovorom na takvu infekciju te pojačanom sklonošću infekciji.

Radi pronalaženja odgovara na gore postavljena pitanja od 2004. godine prikupljaju se uzorci periferne krvi neurorizične djece i one oboljele od cerebralne paralize, koja se prate i habilitiraju u Specijalnoj bolnici za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Goljak 2, Zagreb. Oni se analiziraju u Laboratoriju za personaliziranu medicinu Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu na polimorfizme gena za citokine i druge medijatore upale, koji imaju značajnu ulogu u etiopatogenezi cerebralne paralize, a radi formiranja baze podataka genetskih profila u korelaciji s relevantnim kliničkim parametrima. Rezultati ovog istraživanja imat će znanstvenu, ali i praktičnu važnost kroz neposrednu primjenu u praćenju neurorizične djece i one s kliničkom slikom cerebralne paralize. Konačni rezultati trebali bi dati uvid, odnosno definirati specifične kombinacije genotipova polimorfizama gena za citokine, koje pokazuju visoki stupanj povezanosti s razvojem kliničke slike cerebralne paralize i povećanu sklonost njenom razvoju, pridonijeti ranoj detekciji visokorizične djece za razvoj cerebralne paralize, pridonijeti razvoju personalizirane medicine u području razvojne neurologije te u budućnosti otvoriti mogućnosti rane terapijske intervencije.

LITERATURA

1. Goldenberg R, Nelson K. Cerebral palsy. In: Maternal-Fetal Medicine. 4th Edition, Toronto: W. B. Saunders Company, 1999.
2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, Jacobson B, Damiano D. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:571-76
3. Kaukola T, Satyaraj E, Patel DD, Tchernev VT, Grimwade BG, Kingsmore SF, Koskela P, Tammela O, Vainionpää L, Pihko H, Aarimaa T, Hallman M. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum. *Ann Neurol* 2004;55:186-194.
4. Bashiri A, Burnstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response. *J Perinatal Med* 2006; 34: 5-12.
5. Kendall G, Peebles D. Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection. *Early Hum Dev* 2005; 81: 27-34.
6. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002; 10:1220-225.
7. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population based study. *Pediatrics* 2006;118:e1621-e1626.
8. Stanley F, Blair E, Alberman E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. London: Mac Keith Press, 2000
9. Mac Lennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Br Med J* 1999;319:1054-59.
10. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988;112:515-19.
11. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:487-91.
12. Pschirrer ER, Yeomans ER. Does asphyxia cause cerebral palsy? *Semin Perinatol* 2000; 24:215-20.
13. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:398-407.
14. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44: 665-75.
15. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81-86.
16. Gilstrap LC, Ramin SM. Infection and cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2000; 24:200-203; Eschenbach DA. Amniotic fluid infection and cerebral palsy. Focus on the fetus. *JAMA* 1997; 278:247-48.
17. Walker I. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000; 53:573-80.
18. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus F. Thrombophilia: A mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Maternal-Fetal Med* 1998;7:277-86.
19. Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A, Dekker G. Association between inherited thrombophilias, gestational age and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 1437e1-1437e12.
20. Back SA, Rivkees SA. Emerging concepts in periventricular white matter injury. *Semin Perinatol* 2004; 28(6): 405-414.
21. Eschenbach DA. Amniotic fluid infection and cerebral palsy. Focus on the fetus. *JAMA* 1997; 278:247-48.
22. Damman O, Leviton A. Brain damage in Pre-term newborns: Might Enhancement of Developmentally Regulated Endogenous Protection Open a Door for Prevention? *Pediatrics* 1999;104:541-50.
23. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50:553-562.
24. Bale JF, Murph JR. Congenital infections and the nervous system. *Pediatr Clin North Am* 1992;39: 669-690.
25. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
26. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-1424.

27. Garnier Y, Coumans ABC, Jensen A, Hassart THM, Berger R: Infection-related perinatal brain injury: the pathogenetic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investing* 2003; 10:450-459.
28. Damman O, Leviton A: Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborns. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
29. Schendel D, Schuchat A, Thorsen P: Public health issues related to infection and pregnancy and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:39-45.
30. Folkert RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005;20(12):940-9.
31. Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkert DR. Oxidative and nitritive injury in periventricular leukomalacia: a review. *Brain Pathol* 2005; 15(3):225-233.
32. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001;21:1302-1312.
33. Kadhim H, Tabarki B, De Prez C, Sébire G. Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy? *Acta Neuropathol* 2003;105(3):209-216.
34. Gurses C, Gross DW, Andermann F, Bastos A, Dubeau F, Calay M, Eraksoy M, Bezci S, Andermann E, Melanson D. Periventricular leukomalacia and epilepsy: incidence and seizure pattern. *Neurology* 1999;52:341-345.
35. Ben-Hur T, Ben-Menachem O, Furer V, Einstein O, Mizrahi-Kol R, Grigoriadis N. Effects of proinflammatory cytokines on the growth, fate, and motility of multipotential neural precursor cells. *Mol Cell Neurosci* 2003;24:623-631.
36. Balasingam V, Tejada-Berges T, Wright E, Bouckova R, Yong VW. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J Neurosci* 1994;14:846-856.
37. Hisahara S, Okano H, Miura M. Caspase-mediated oligodendrocyte cell death in the pathogenesis of autoimmune demyelination. *Neurosci Res* 2003; 46:387-397.
38. Appel E, Kolman O, Kazimirsky G, Blumberg PM, Brodie C. Regulation of GDNF expression in cultured astrocytes by inflammatory stimuli. *Neuroreport* 1997; 8: 3309-3312.
39. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, Schwartz M. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun* 2000;15: 331-345.
40. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: Is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993;35:553-558.
41. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathol* 2002;22: 106-132.
42. Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, Tucker R, McLean KR, Wallach M, Vohr BR. Severe umbilical cord inflammation – a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2004;77:77-87.
43. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, Chi JG. High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:406-11.
44. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003;110:124-7.
45. Huang H-C, Wang C-L, Huang L-T, Chuang H, Liu C-A, Hsu T-Y, Ou C-Y, Yang KD. Association of cord blood cytokines with prematurity and cerebral palsy. *Early Hum Dev* 2004;77:29-36.
46. Minagawa K, Tsuji Y, Ueda H, Koyama K, Tanizawa T, Okamura H, Hashimoto-Tamaoki T. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy. *Cytokine* 2002;3:164-170.
47. Naeimi S, Fotouhi Ghiani A, Mojtahedi Z, Samsami Dehaghani A, Amani D, Ghaderi A. Interleukin-18 gene promoter polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:5-9.
48. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MHF, Counsell J, Allsop J. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001;358:1699-1700.
49. Savman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998;43:746-751.
50. Silveira RC, Procianny RS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2003;143: 625-629.
51. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Rev* 1999;30:77-105.
52. Terrone DA, Rinehart BK, Granger JP, Barrilleaux PS, Martin WA, Bennett WA. Interleukin-10 administration and bacterial endotoxin-induced preterm birth in a rat model. *Obstet Gynecol* 2001;98: 476-480.
53. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA 2006 The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:674e1-674e11.
54. Dammann O, Philips TM, Allred EN, O'Shea TM, Paneth N, Van Marter LJ. ELGAN study investigators. Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. *Cytokine* 2001; 13:234-239.
55. Prokunina L, Alarcón-Riquelme ME. Regulatory SNPs in complex diseases: their identification and functional validation. *Expert Rev Mol Med* 2004;27: 1-15.
56. Suh Y, Vijg J. SNP discovery in associating genetic variation with human disease phenotypes. *Mutat Res* 2005;573:41-53.
57. Przeworski M, Hudson RR, Di Rienzo A. Adjusting the focus on human variation. *Trends Genet* 2000;16:296-302.
58. Weiner MP, Hudson TJ. Introduction to SNPs: discovery of markers for disease. *Biotechniques* 2002;32:4-13.
59. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly, R, Huizinga T, McDermott MF, Oksenberg J, McNicholl J, Pociot F, Hardt C, D'Alfonso S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun* 1999;1:3-19.
60. Stepanova M, Tiazhelova T, Skoblov M, Baranova A. Potential regulatory SNPs in promoters of human genes: a systematic approach. *Mol Cell Probes* 2006;20:348-358.
61. Shobokshi A, Shaarawy M. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79: 209-215.
62. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3195-3199.
63. Higuchi T, Seki N, Kamizono S et al. Polymorphism of the 5' flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)- α gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998;51:605-612.
64. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 143-146.
65. Galbraith GM, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. Tumor necrosis factor α production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol* 1998;69:428-433.
66. Bouma G, Crusius JBA, Pool MO, Kolkman JJ, Von Blomberg BME, Kostense PJ, Giphart MJ, Schreuder GMT, Meuwissen SGM, Pena AS. Secretion of tumor necrosis factor α and lymphotoxin α in relation to polymorphism in the TNF genes and HLA-Dr alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 1996;43:456-563.
67. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin-6 in pre-term labor. Association with infection. *J Clin Invest* 1990;85:1392-1400.
68. Martinez E, Figueroa R, Garry D et al. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Matern-Fet Invest* 1998;8:101-107.
69. Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-1376.
70. Olomaiye O, Wood NA, Bidwell JL. A novel *NalIII* polymorphism in the human IL-6 promoter. *Eur J Immunogenet* 1998;25:267.
71. Pociot F, Molvig J, Wogensens L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992;22:396-402.
72. Hall SK, Perregraux DG, Gabel CA, Woodworth T, Durham LK, Huizinga TWF, Breedveld FC, Seymour AB. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein. *Arthritis Rheum* 2004;50:1976-1983.
73. Addas-Carvalho M, Origa AF, Saad ST. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor levels in stored platelet concentrates and the association with gene polymorphisms. *Transfusion* 2004;44(7):996-1003.
74. Jacobson B. Infectious and inflammatory mechanisms in preterm birth and cerebral palsy. *Eur J Obstet Gynecol* 2004;159-160.
75. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000;55:1023-1027.
76. Pacora P, Romero R, Maymon E, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, Yoon BH. Participation of the

- novel cytokine interleukin 18 in the host response to intra-amniotic infection. Am J Obstet Gynecol 183; 1138-1143.
79. Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. J Neuroimmunol 2001;112: 146-152.
80. Assadulah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy – review of a new approach. Pharmacol Rev 2003;55:241-269.
81. Thomassen MJ, Divis LT, Fisher CJ. Regulation of human alveolar macrophage inflammatory cytokine production by interleukin-10. Clin Immunol Immunopathol 1996;80:321-324.
82. Hajeer AH, Lazarus M, Turner D, Mageed RA, Vencovsky J, Sinnott P, Hutchinson IV, Ollier WE. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1998;27(2):142-145.
83. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997;24:1-8.
84. Bazrafshani MR, Ollier WE, Hajeer AH. A novel PCR-RFLP assay for the detection of the single nucleotide polymorphism at position -1082 in the human IL-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 2000;27:119-120.
85. Kerk J, Dördelmann M, Dorothee D, Brinkhaus M-J, Dammann CEL, Dörk T, Dammann O. Multiplex measurement of cytokine/receptor gene polymorphisms and interaction between interleukin-10 (-1082) genotype and chorioamnionitis in extreme preterm delivery. J Soc Gynecol Investig 2006;13:350-356.
86. Speer EM, Gentile DA, Zeevi A, Pillage G, Huo D, Skoner DP. Role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in spontaneous preterm delivery. Hum Immunol 2006;67:915-923.
87. Dördelmann M, Kerk J, Dressler F, Brinkhaus M-J, Bartels DB, Dammann CEL, Dörk T, Dammann O. Interleukin-10 high producer allele and ultrasound-defined periventricular white matter abnormalities in preterm infants: a preliminary study. Neuropediatrics 2006;37:130-136.
88. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. Pediatr Res 2005;57(4):494-499.

Summary

SNP CYTOKINE POLYMORPHISMS, PERINATAL INFECTION AND CEREBRAL PALSY

H. Kapitanović Vidak, Z. Grubešić, S. Kapitanović

Cerebral palsy (CP) is the most common neurological disorder in children attributed to non-progressive disturbances in the developing fetal or infant brain. The cause and pathogenesis of CP is multifactorial and continues to be poorly understood. Prematurity is considered to be the leading risk factor for the development of CP. In recent times, intrauterine infection/inflammation has been identified as the most common cause of preterm delivery and neonatal complications. Microorganisms or their products stimulate the production of cytokines and a systemic response termed FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome) in the fetus. Activation of the cytokine network and elevated levels of proinflammatory cytokines can cause white matter brain damage and preterm delivery, as well as the future development of CP. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the neonatal brain is likely to be critical in determining the initiation, development and consequences of cerebral injury. Individual infants display a spectrum of severity of damage following apparently comparable insults. Such variation may depend on the complicated interaction of the multiple etiological factors and on the genetic susceptibility of the individual including polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genotypes.

Descriptors: CEREBRAL PALSY – etiology; SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME – immunology; CYTOKINES – genetics; SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM; INFECTION INDUCED PREGNANCY COMPLICATIONS

Primljeno/Received: 20. 10. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 11. 2008.