

Migracija neurona tijekom razvoja telencefalona čovjeka

Raič, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:233420>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Raič

**Migracija neurona tijekom razvoja telencefalona
čovjeka**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Raič

**Migracija neurona tijekom razvoja telencefalona
čovjeka**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga, Zavod za neuroznanost, pod vodstvom doc. dr. sc. Goran Sedmak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod	1
2. Radijalna migracija	4
3. Tangencijalna migracija	7
4. Poremećaji migracije neurona	10
4.1. Lizencefalija.....	11
4.2. Periventrikularna nodularna heterotopija	14
4.3. Fokalna kortikalna displazija	15
4.4. Polimikrogirija.....	17
5. Zaključak	19
6. Zahvale	20
7. Literatura	21
8. Životopis.....	23

POPIS KRATICA

VZ – ventrikularna zona

SVZ – subventrikularna zona

IZ – intermedijalna zona

SP – subplate zona

CP – kortikalna ploča ('cortical plate')

MZ – marginalna zona

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

IPC - intermediate progenitor cell

MGE – 'medial ganglionic eminence'

LGE – 'lateral ganglionic eminence'

Cdk5 – 'cyclin-dependent kinase 5'

DCX – doublecortin

HGF/SF – 'hepatocyte growth factor/scattered factor'

BDNF – 'brain-derived neurotrophic factor'

NT4 – 'neurotrophin 4'

MRI – 'magnetic resonance imaging'

LIS – lizencefalija

LCH – lizencefalija s cerebelarnom hipoplazijom

PNH – periventrikularna nodularna heterotopija

FCD – fokalna kortikalna displazija

PMG – polimikrogirija

SAŽETAK

Migracija neurona tijekom razvoja telencefalona čovjeka

Lucija Raič

Migracija neurona jedan je od ključnih procesa u formiranju funkcionalnog šesteroslojnog korteksa. Kreiranje djelotvorne moždane kore je složen postupak koji, osim neuralne migracije, uključuje neuralnu produkciju (simetričnom i asimetričnom diobom stanica) te modifikaciju neuronske mreže (sinaptogenezom i apoptozom). Lokalizacija i vrijeme proliferacije i migracije određuju identitet, poziciju unutar korteksa te povezanost svakog kortikalnog neurona. Ishodišno mjesto migracije su proliferativne zone razvojnog telencefalona – ventrikularna (VZ) i subventrikularna zona (SVZ), a odredište je kortikalna ploča (CP). Neuron koji potječu iz kortikalne VZ migriraju radijalno do CP i postaju projekcijski piramidni neuroni koji luče glutamat. Za razliku od njih, neuroni koji potječu iz razvojne osnove ganglijskih brežuljaka (MGE i LGE) migriraju tangencijalno te postaju interneuroni koji čine lokalne inhibitorne neuronske krugove te luče GABAu. Obje vrste neurona se smještaju u smjeru ' iznutra prema van', što znači da su ranije generirani neuroni smješteni u dubljim kortikalnim slojevima, a oni kasnije stvoreni u površnijim slojevima. Tokom migracije neuroni mijenjaju oblik kao i način, smjer i brzinu kretanja te gensku ekspresiju. Poremećaji bilo kojeg dijela ovog složenog procesa – bilo zbog mutacija gena, bilo zbog okolišnih utjecaja – dovesti će do malformacija kortikalnog razvoja, a danas znamo da su one jedan od vodećih uzroka mentalne retardacije i epilepsije refraktorne na farmakološko liječenje. Najčešći poremećaji kortikalnog razvoja su lizencefalija, periventrikularna heterotopija, fokalna kortikalna displazija i polimikrogirija. Sve nabrojane uzrok su teške invalidnosti, a istovremeno su terapijske mogućnosti izrazito skromne.

SUMMARY

Neuronal migration during human telencephalon development

Lucija Raič

Neuronal migration has a key role in the formation of a functional six – layered cerebral cortex. Development of a functional cortex is a highly complicated process involving not only neuronal migration, but also neuronal production (via symmetric and asymmetric cell division) and modification of neuronal circuits (via synaptogenesis and apoptosis). The localization and timing of neuronal proliferation and neuronal migration define the identity, laminar positioning, and specific connectivity of each cortical neuron. Neurons start to migrate from their place of origin – proliferative zones of the developmental telencephalon (ventricular and subventricular zone), until they reach their final destination – the cortical plate. Neurons that originate from the cortical VZ migrate radially to the CP and mainly become glutamatergic projection neurons. In contrast, neurons derived from ganglionic eminences (MGE and LGE) migrate tangentially and give rise to GABAergic interneurons, which are incorporated into local neuronal circuits in the cerebral cortex. Both projection neurons and interneurons are located in 'inside – out' sequences in the cortical plate, that is, the early – born neurons are situated in the deep layers of the cortex, whereas the late – born neurons ultimately reside in the superficial layers. During migration, neurons change shape as well as mode, speed and direction of movement and gene expression. Alterations at any step of this process – due to mutations or environmental factors – lead to defined brain pathologies collectively known as malformations of brain development, which are now recognized as one of the leading causes of drug – resistant epilepsy and intellectual disability. Most common of those are lissencephaly, periventricular heterotopia, focal cortical dysplasia and polymicrogyria. All of them cause severe disabilities and at the same time treatment options are extremely modest.

1. UVOD

Izgradnja visoko strukturirane moždane kore složen je proces koji uključuje neuralnu produkciju i migraciju te formaciju i modifikaciju neuronske mreže. (1) Navedeni procesi započinju u trećem tjednu embrionalnog života formiranjem neuralne cijevi koja je obložena pseudostratificiranim neuroepitelom, čije su stanice preteče svih neurona i makroglije središnjeg živčanog sustava. Početni pseudostratificirani neuroepitel zadebljava oblikujući temeljnu proliferativnu zonu – ventrikularnu zonu iz koje se napredovanjem procesa neurogeneze i neuralne migracije razvijaju ostale zone te se fetalni telencefalon sastoji od šest zona – ventrikularne, subventrikularne, intermedijalne, subplate, kortikalne ploče i marginalne zone. Tri površnije (SP, CP, MZ) razvojna su osnova moždane kore, iz IZ će se razviti bijela tvar moždanih polutki, a od VZ i SVZ ostane tek tanki sloj endodimskih stanica u stijenci moždanih komora. Neuralna proliferacija je najaktivnija u ranom fetalnom razdoblju (8-12 tjedan), te se isprepliće s migracijom koja se aktivno odigrava tokom ranog i srednjeg fetalnog razdoblja (8-24 tjedan), a oba procesa se još tek u slaboj mjeri odvijaju u kasnom fetalnom razdoblju (25-38 tjedan).

Neuralna produkcija (neurogeneza) odnosno proliferacija neuroepitelnih stanica odvija se unutar dvije proliferativne zone embrionalnog telencefalona (VZ i SVZ), smještenih uz šupljinu neuralne cijevi tokom ranijih stadija razvoja, odnosno moždanih komora u kasnijim stadijima.(2,3) Osim neuroepitelnih uključuje i progenitorne stanice (radijalne glijalne stanice, IPC) te dva različita načina stanične diobe – simetričnu i asimetričnu. Rezultat asimetrične podjele su dvije stanice kćeri različite morfologije i ponašanja (npr. jedna radijalna glija stanica, druga postmitotički neuron). S druge strane, simetrična dioba dati će stanice istih morfoloških i bihevioralnih karakteristika (dvije radijalne glija stanice ili dvije progenitorne stanice). U VZ se stanice dijele simetrično i asimetrično, a dio njih odlazi u SVZ gdje se većinom odigrava simetrična terminalna dioba (rezultat su dva postmitotička neurona koja se više ne mogu dijeliti). Nakon konačne diobe, postmitotički neuroni se ne zadržavaju unutar

proliferativnih zona već se počinju kretati prema pijačnoj površini – započinje migracija neurona.(3,4)

Neuralna migracija smatra se temeljnim procesom u razvoju središnjeg živčanog sustava jer se neuroni i ostale stanice u odraslom, zreom mozgu ne nalaze na istom mjestu gdje su stvorene. Većina neurona napušta mjesto zadnje mitotičke diobe – proliferativne zone u blizini moždanih komora te se kreću prema vanjskoj površini središnjeg živčanog sustava. Dvije različite neuronske populacije migriraju drugačijim putem i smjerom kako bi izgradile moždanu koru. Jedna populacija se sastoji od neurona koji migriraju radijalno iz VZ dorzalnog telencefalona, a u odraslom mozgu odgovaraju piramidnim ekscitacijskim neuronima. Druga populacija sadržava neurone koji migriraju tangencijalno iz proliferativnih zona ganglijskog brežuljka ventralnog telencefalona, a u odraslom mozgu predstavljaju inhibitorne interneurone. (5,6) Novonastali neuroni prolaze kroz nekoliko faza migracije karakteriziranih naglim promjenama morfologije stanice, smjera i brzine kretanja. Kortikalni piramidni neuroni generalno prate relativno direktan radijalan tok, dok interneuroni moraju putovati indirektnom, kružnom putanjom te prijeći veću udaljenost.(6) Usprkos različitom načinu, duljini i smjeru putovanja i piramidni projekcijski neuroni i interneuroni dijele zajedničko konačno odredište – kortikalnu ploču. Unutar kortikalne ploče neuroni koji su prvi nastali i započeli migraciju formiraju najdublji sloj, a svaka sljedeća generacija prolazi kraj njih i zauzima mjesto iznad formirajući sljedeći sloj. Posljedično tome kortikalna ploča kao i buduća moždana kora ima laminarno ustrojstvo nastalo prema „*iznutra prema van*“ uzorku. Shodno tome, položaj neurona u moždanoj kori govori nam o datumu njegova postanka, oni u dubljim slojevima rođeni su ranije od onih u površnijim slojevima. Povezanost laminarnog smještaja s poretkom rođenja vrijedi za sve kortikalne neurone, kako piramidne projekcijske tako i interneurone.(7,8)

O važnosti ispravne migracije i posljedičnog uspostavljanja specifične slojevite moždane kore govori činjenica da abnormalna neuronska migracija uzrokuje abnormalnu kortikalnu funkciju. Kognitivni i motorički ispadi te epilepsija najčešća su posljedica, a često se spominju

i psihički poremećaji poput shizofrenije.(1,9) Kortikalne malformacije povezane s poremećajima neuronske migracije tipično razvrstavamo u 4 kategorije: agirija/pahigirija, heterotopija, polimikrogirija i kortikalna displazija.(10,11)

2. RADIJALNA MIGRACIJA

Radijalna migracija igra ključnu ulogu pri uspostavljanju slojevite organizacije moždane kore. To je proces kojem podliježu nezreli postmitotički neuroni rođeni u ventrikularnoj embrionalnoj zoni, smještenoj na površini lateralnih ventrikula, kako bi od mjesta podrijetla u spomenutoj zoni dospjeli do svoje konačne destinacije u budućoj moždanoj kori. Tijekom razvoja, dok neuroni migriraju prema pijalnoj površini i zauzimaju svoje konačne pozicije, formira se šest slojeva moždane kore.

Prvi val neurona koji napušta proliferativnu (ventrikularnu) zonu oblikuje takozvanu 'preplate zonu', smještenu iznad ventrikularne zone, a ispod pijalne površine, a upravo taj događaj predstavlja početak neokortikalne histogeneze.(12,13) U ventrikularnoj zoni se nastavlja proliferacija stanica, a završetkom diobe postmitotički neuroni počinju se kretati radijalno prema pijalnoj površini. Neuroni se skupljaju u preplate zoni i počinju formirati kortikalnu ploču, a time ujedno i podijele preplate na 2 zone – marginalnu zonu koja ostaje iznad novonastajuće kortikalne ploče, dok se ispod nalazi subplate zona. Sljedeći neuroni koji dolaze, oni kasnije nastali u VZ, završavaju također u kortikalnoj ploči, ali prolaze pokraj već naseljenih neurona i formiraju sljedeći, površniji sloj i tako kortikalne ploča postaje sve deblja i poprima slojevitost organizaciju.(13, 14) Takav način migracije nazivamo migracija 'iznutra prema van', a rezultat je slojevita građa kore čiji su dublji slojevi sastavljeni od ranije rođenih neurona, a površniji slojevi od kasnije rođenih neurona. (7,13)

Početno se pretpostavljalo da se neuroni pokreću pretežno uz pomoć i vodstvo radijalne glije.(13,16) Neka istraživanja govorila su u prilog toj teoriji, kao na primjer potvrda da su stanice radijalne glije prisutne tokom kortikogeneze i da se njihovi nastavci protežu čitavom debljinom razvojnog kortikalnog zida.(15,16) Međutim, istražujući dalje kako neuroni putuju do svog odredišta, identificirana su dva načina migracije - somatska translokacija (neovisna o radijalnoj gliji) i lokomocija (ovisna o radijalnoj gliji). Iako imaju različita dinamička svojstva i

morfološke značajke te se javljaju u različitim fazama migracijskog procesa, nisu specifični za pojedine vrste stanica. (12)

Somatska translokacija je način pokretanja stanice neovisan o radijalnoj gliji, korišten većinom od strane rano stvorenih neurona, onih koji oblikuju 'preplate' i najdublje slojeve kortikalne ploče. Osim spomenutih neurona, primijećeno je da i određen broj stanica koje migriraju lokomocijom, u njenoj posljednjoj fazi koriste translokaciju. Translokacija počinje formiranjem dugačkog vodećeg nastavka koji se radijalno proteže sve do pialne površine. Zatim slijedi pomicanje jezgre kroz vodeći nastavak (nukleokineza), te posljedično pomicanje cijelog tijela stanice. Pritom se mikrotubuli brzo reorganiziraju što rezultira zadebljanjem i skraćanjem vodećeg nastavka, a migratorna stanica doseže svoje odredište. Prosječna brzina translokacije je 60 $\mu\text{m/h}$.

Za razliku od translokacije, lokomocija je način pokretanja ovisan o radijalnoj gliji koji se odigrava u kasnijim fazama kortikalnog razvoja, gdje migratorne stanice 'pužu' po usporedno fiksiranim nastavcima stanica radijalne glije. Lokomotorne stanice su slobodne, nisu pričvršćene za površinu, imaju vodeći nastavak ali je on relativno kratak (30-50 μm) u usporedbi s nastavkom translokacijskih stanica (60-95 μm). (12) Migracijski proces kasnije produciranih neurona klasificiran je u četiri faze. U prvoj fazi, neuroni trenutačno bipolarnog oblika brzo se penju iz VZ u SVZ. Tijekom druge faze zadržavaju se približno 24h u SVZ te poprimaju multipolarni oblik. Neuroni su prilično aktivni u ovoj fazi, često mijenjaju orijentaciju te skraćuju i produžuju nastavke. Većina neurona (59,1%) pristupa trećoj fazi koja podrazumijeva retrogradno kretanje. Stanice pružaju vodeći nastavak prema ventrikulima i pomiču se u tom smjeru. Nakon što dosegnu ventrikul ulaze u četvrtu fazu. Ponovno mijenjaju orijentaciju – usmjeravaju se prema pialnoj površini te oblik – postaju bipolarne te se počinju kretati prema kortikalnoj ploči. Zabilježeno je da su se neki neuroni, producirani simetričnom diobom u SVZ, kretali kroz faze migracije u tandemu te su zauzele susjedna mjesta u kortikalnoj ploči. (3) Mnogo lokomotornih stanica u završnoj etapi četvrte faze migracije ostvaruje kontakt s MZ putem vodećeg nastavka i pomiče se na vrh kortikalne

ploče, odnosno somatski translociraju. Morfologija i dinamika stanica koje pristupaju opisanoj terminalnoj somatskoj translokaciji usporediva je s onom primarno translocirajućih stanica. S obzirom na brzinu kretanja terminalna translokacija je najbrži proces (66 $\mu\text{m}/\text{h}$), neznatno sporije se odvija primarna translokacija (60 $\mu\text{m}/\text{h}$), a najsporiji proces je lokomocija s prosječnom brzinom od 35 $\mu\text{m}/\text{h}$.

Pravilna izvedba oba načina radijalne migracije uvjetovana je ispravno reguliranim promjenama citoskeleta i funkcioniranjem uključenih signalnih puteva. Poznato je da prekid signalnih kaskada koje uključuju Reelin, Cdk5 i DCX rezultira poremećajima migracije. Pokusima koji su koristili miševe s manjkom funkcionalnog reelina, CP se nije formirao tako da podijeli preplate na MZ i subplate. Umjesto toga, stanice CP su se akumulirale ispod preplate i nisu uspostavile uobičajenu slojevitú strukturu. U miševima bez Cdk5 ili bez njegovog aktivatora p35, preplate i rani CP uspješno su organizirani, no kasnije generirani neuroni CPa ne zauzimaju svoje normalne pozicije iznad ranije generiranih neurona, već se nakupljaju ispod subplatea. Izveden je zaključak da je reelin, koje luče stanice MZ, ključan za uspješnu somatsku translokaciju ranih neurona CP i za završnu translokaciju neurona koji podliježu lokomociji. S druge strane, u Cdk5/p35 mutanata relativno normalno formirani MZ, suplate i kortikalni sloj 6 govore u prilog teoriji da je lokomocija, ali ne i somatska translokacija, proces ovisan o Cdk5/p35.(12)

3. TANGENCIJALNA MIGRACIJA

Osim radijalne migracije, kojoj podliježu kortikalni projekcijski glutamargični neuroni, tijekom kortikogeneze odvija se i tangencijalna migracija kojoj podliježu kortikalni interneuroni.(1) Embrionalnim ishodištem GABAergičkih neurona korteksa smatra se medijalna i lateralna ganglijska eminencija (ganglijski brežuljak). Dok većina GABAergičkih neurona neokorteksa kod miša potječe iz MGE, čini se da stanice iz LGE pretežno zavaršavaju u drugim moždanim regijama kao što su olfaktorni bulbus i nucleus accumbens. Neuroni iz MGE i LGE stvaraju se i razvijaju neovisno jedni o drugima. Osim drugačije konačne destinacije imaju različito vrijeme produkcije, put i smjer migracije kao i neurokemijski fenotip.

Stanice iz LGE počinju migrirati prema kortikalnoj ploči u kasnijim stadijima neurogeneze, primarno kroz SVZ. Manji broj tih stanica se naseli unutar KP, a ostale se zadržavaju u proliferativnim zonama te postaju mitotički aktivne kasnije tokom gestacije. LGE stanice se generalno kreću u anteroventralnom smjeru, one koje potječu iz anteriornih dijelova LGE završavaju većinom u olfaktornom bulbusu, dok je onima iz posteriornih dijelova LGE određite nucleus accumbens, s tim da u olfaktorni tuberkul dolaze stanice iz obaju dijelova LGE. Izgledno je da se LGE neuroni mogu kretati tangencijalno i radijalno. Neuroni koji završe u olfaktornom tuberkulu kreću se usporedno s radijalnom glijom, a oni koji završe u olfaktornom bulbusu i nucleusu accumbensu putuju okomito u odnosu na radijalnu gliju. Općenito putanja LGE stanica koherentnija je u usporedbi s putanjom MGE stanica. (17, 18)

MGE neuroni stvaraju se i započinju migrirati u ranijim stadijima neurogeneze, dominantno u dorzalnom smjeru, neovisno o radijalnoj gliji. Kroz ganglijsku eminenciju kreću se unutar IZ, a kroz korteks se raspršuju pretežno kroz donje dijelove IZ i SVZ. Donji dio IZ i SVZ su siromašni aksonima, a činjenica da je većina interneurona koncentrirana upravo u tom području dok istovremeno izbjegavaju gornji dio IZ (bogatiji aksonima) podupire tezu da njihovo kretanje nije ovisno o radijalnoj gliji. Dio tih neurona doseže MZ, drugo mjesto izrazite

koncentracije interneurona unutar korteksa. Iz te dvije zone nastavljaju put ka kortikalnoj ploči gdje se trajno nastanjuju. Interneuroni iz područja IZ-SVZ zaokrenu svoj smjer gibanja da bi radijalno ili koso pristupili kortikalnoj ploči s njene donje strane. Interneuroni koji su se tangencijalno kretali kroz MZ pristupaju radijalno kortikalnoj ploči s njene gornje strane. Sa promjenom smjera, mijenja se i brzina kretanja. U tangencijalnoj fazi neuroni su ostvarili brzinu od približno 50 $\mu\text{m/h}$, dok su u radijalnoj fazi usporili do otprilike 10 $\mu\text{m/h}$. Pretpostavlja se da je za razliku od tangencijalnog kretanja, kretanje neurona u radijalnoj fazi ovisno o stanicama radijalne glije.

Unutar korteksa stanice diferenciraju. Nekoliko gena esencijalno je za diferencijaciju tangencijalno migrirajućih interneurona – Dlx1, Dlx2 i Mash1. Mutacije tih gena uzrokuju nedostatak većine GABAergičkih kortikalnih interneurona. Miševima kojima je blokirana funkcija Dlx1/Dlx2 za 75% reduciran je broj interneurona neokorteksa, hipokampus je gotovo potpuno bez interneurona, ali olfaktorni korteks sadržava približno normalan broj interneurona. S druge strane, kod Mash1 mutiranih miševa gubitak interneurona veći je u lateralnim regijama korteksa nego u medijalnim. Također gubitak interneurona u MZ je izrazitiji nego onih u IZ-SVZ. Osim navedenih, u proces diferencijacije interneurona implicirani su i Dlx5, Dlx6, Lhx6 i Lhx7. (5,6,16)

Nakon što se stanice usmjere ka tangencijalnoj migraciji, postoji par vrsta faktora koji reguliraju taj proces. Prvoj grupi pripadaju faktori koji stimuliraju kretanje stanica, a to su HGF/SF, BDNF i NT4. U kulturama stanica egzogeni HGF/SF povećava broj stanica koje migriraju, a anti-HGF/SF protutijela inhibiraju pokretanje stanica.(20) BDNF i NT4 uzrokuju heterotopičnu akumulaciju neurona u MZ, za koju se smatra da je posljedica povećane migracije.(21) Drugu grupu čine faktori koji usmjeravaju migratorne stanice prema odgovarajućoj migracijskoj putanji. Toj grupi pripadaju ligand/receptor sustavi slit/robo i semaphorin/neuropilin te neuroregulini. 'Slits' su velike molekule ekstracelularnog matriksa koje posjeduju kemorepulzivnu aktivnost i usmjeravaju interneurone odbijajući ih.(22) Neurofilini su transmembranski receptori koji posreduju repulzivno djelovanje semaforina.

Gubitak funkcije neurofilina povećava broj interneurona koji migriraju u strijatum, a pritom smanjuje broj neurona koji dosežu korteks, dakle determiniraju konačnu destinaciju interneurona.(23)

4. POREMEĆAJI MIGRACIJE NEURONA

Poremećaji migracije neurona zajedno s poremećajima u produkciji neurona te poremećajima u konačnoj organizaciji šesteroslojne moždane kore koji uključuju procese sinaptogeneze i apoptoze, čine veliku grupu poremećaja kortikalnog razvoja. Navedeni poremećaji povezani su s mentalnom retardacijom i epilepsijom. Abnormalan razvoj korteksa povezan je s kliničkim manifestacijama zahvaljujući MR-u visoke rezolucije, čime je omogućena procjena distribucije i dubine moždanih brazda, debljine kortikalnih vijuga te granica između bijele i sive tvari. Nepravilnosti jedne ili svih nabrojanih značajki prisutne su u različitim malformacijama kortikalnog razvoja (MCD), a s obzirom na zahvaćenost korteksa mogu biti ograničena na diskretna područja ili difuzne.(8) Postoji nekoliko podjela MCD koje uzimaju u obzir različite kriterije; kliničku sliku, nalaze slikovnih pretraga, patologiju, genetske defekte. Predložen je sistem koji je sindrome različitih kliničkih slika i nalaza MRI povezanih s defektima različitih gena podijelio u tri opće, velike skupine ovisno o fazama kortikalnog razvoja. Prva skupina su malformacije uzrokovane abnormalnom proliferacijom neurona i glije u VZ i SVZ, druga skupina poremećaji neuralne migracije, a treća skupina malformacije povezane s poremećenom organizacijom korteksa. U kliničkoj praksi ipak se gotovo isključivo koristi podjela na nekoliko najčešćih i najbolje opisanih sindroma, a to su 'lissencephaly', 'periventricular heterotopia', 'polymicrogyria' i 'focal cortical dysplasia'. Prve dvije od navedenih, prema gore spomenutom sistemu, smatramo poremećajima migracije u užem smislu, dok su potonje dvije su malformacije povezane s poremećajima migracije jer on igra djelomičnu ulogu u njihovu nastanku. Također, svi nabrojani poremećaji imaju mnoge sličnosti u vidu kliničke slike, patologije, slikovnih nalaza te terapijskih mogućnosti. (8, 24)

4.1. LIZENCEFALIJA

Lizencefalija (LIS) je naziv koji objedinjuje skupine malformacija obilježenih nepostojanjem (agyria) ili smanjenjem (pachygyria) moždanih vijuga što rezultira zadebljanjima korteksa i glatkom moždanom površinom (*gr. lisso*, glatko). Glavna patološka karakteristika lizencefalije je smanjen broj slojeva moždane kore. Najčešći oblik, takozvana klasična LIS, umjesto normalnog šesteroslojnog, ima četveroslojni zadebljani (10-20mm, dok je normalna debljina oko 4mm) korteks bez pridruženih malformacija. Nekoliko gena povezano je s razvojem lizencefalije; LIS1, DCX, TUBA1A, RELN, VLDLR, YWHAЕ i ARX. Promjene u različitim genima rezultiraju različitim oblicima LIS i pridruženim sindromima. Otprilike 65% pacijenata s LIS imaju mutacije LIS1, DCX ili TUBA1A. Proteini kodirani ovim genima sudjeluju u regulaciji mikrotubula, blokiraju stanično pokretanje vođeno mikrotubulima u VZ te sprječavaju promjenu oblika stanica iz bipolarnog u multipolarni tokom migracije. Mutacije svih triju gena dovode do klasičnog oblika LIS.

Klasična LIS je rijetka, pojavljuje se u 1,2 od 100 000 rođenih. Oboljela novorođenčad pričinjava se zdravom, a prvi simptomi obično se jave unutar 12 mjeseci. To su zastoj u razvoju, hipotonija i epileptični napadi. Kasnije se javlja i spastična kvadriplegija te mentalna retardacija, a očekivani životni vijek je skraćen. MRI snimke (uputno koristiti T2 prikaz za mlađe od 3 mjeseca, T1 prikaz za stariju djecu i odrasle) pokazat će zadebljani korteks s agirijom ili pahigirijom. Nedavna istraživanja definirala su agiriju kao područja korteksa gdje su žljebovi udaljeni > 3 cm, a pahigiriju ako je udaljenost 1,5 – 3 cm. Zadebljanja korteksa podijelili su na umjerena (5 – 10mm) i izrazita (10 – 20mm). Ako na MRI snimkama pratimo anteriorno – posteriornu os možemo primijetiti da su u nekim slučajevima abnormalnosti gyrusa snažnije izražene anteriorno (A>P) odnosno u frontalnom području, dok su u drugim slučajevima jače izražene posteriorno (P>A) to jest u parijeto – okcipitalnom području. Mutacije DCX će dovesti do A>P izraženih promjena, a mutacije LIS1 i TUBA1A do P>A promjena.

Osim klasične LIS postoji i varijantne vrste LIS koje za razliku od klasične pokazuju dodatnu patologiju. X – vezana LIS, nastala zbog mutacije ARX (regulira tangencijalnu migraciju interneurona), karakterizirana je troslojnim korteksom, agenezom korpusa kalozuma, displazijom bazalnih ganglija, hipoplastičnim ponsom te abnormalnim genitalijama. Oboljevaju dječaci, postoji P>A gradijent a korteks je umjereno zadebljan. LIS udruženu s izraženom cerebelarnom hipoplazijom (LCH) kod koje je prisutan dvoslojni korteks te pontina i medularna disorganizacija povezana je s mutacijama TUBA1A (> 30% pacijenata) i RELN gena. Miller – Dieker sindrom uzrokovan je delecijama LIS1 i YWHAЕ, pokazuje izražen P>A gradijent, a pacijenti imaju dismorfične crte lica. Varijantni oblici LIS u pravilu daju teže kliničke slike i opasnijeg su tijeka, a najteži oblici su povezani s visokim mortalitetom.

Kao posebnu vrstu LIS važno je izdvojiti i 'subcortical band heterotopia' (SBH) koja se još naziva i 'double cortex syndrome'. Značajke SBH su simetrične, bilateralne trake sive tvari umetnute u bijelu tvar između korteksa i lateralnih ventrikula. Većinom nastaje zbog mutacija DCX koje su X – vezane, a većina pacijenata su žene. Pokazuje A>P gradijent, pacijenti imaju blage do umjerene mentalnu retardaciju te epilepsiju, a jakost simptoma pozitivno korelira s debljinom traka sive tvari.

Potrebno je spomenuti prema nekim autorima zasebnu skupinu malformacija, a prema drugima podvrstu lizencefaliju – 'cobblestone' LIS. Obilježena je nepravilnim izgledom i raspodjelom gyrusa čitavog korteksa kojemu nedostaje prepoznatljiva slojevitost. Klinički ju povezujemo s 3 kongenitalna sindroma s mišićnom distrofijom: Fukuyama kongenitalna mišićna distrofija (FCMD), 'muscle – eye – brain disease' (MEB), Walker – Warburg syndrome (WWS). Pacijenti se neposredno nakon rođenja ili u dojenačkom razdoblju prezentiraju s mišićnom slabošću, hipotonijom ili čak teškim miopatijama koje mogu biti uzrokom respiratorne insuficijencije. Često dolazi do nekroze i fibroze mišićnih vlakana te njihove zamjene masnim tkivom. Osim MD, javlja se i okularna disgeneza koja može zahvaćati prednji (katarakta, buphthalmus, razvojni glaukom) ili stražnji (retinalna displazija, ablacija retine, hipoplazija n.opticusa) očni segment. Također prisutni su mentalna

retardacija i epilepsija. Kao uzrok ovih sindroma navode se alteracije postranslacijskih modifikacija distroglikana (onemogućeno povezivanje mišićnih vlakana s ekstracelularnim matriksom) te mutacije COL4A1 gena čime je onemogućena pravilna formacija tip IV kolagena. (25, 26, 27,28,29, 30)

4.2. PERIVENTRIKULARNA NODULARNA HETEROTOPIJA

Periventrikularna nodularna heterotopija (PNH) je karakterizirana nodulima sive tvari smještenima uz lateralne ventrikule s potpunom nemogućnosti migracije nekih neurona. Može se javiti u rasponu od jednog, izoliranog nodula pa sve do multiplih nodula koji konfluiraju i nalaze se bilateralno. Kada se nađu mnogobrojni, bilateralni noduli većinom je u podlozi genetska mutacija te su prisutne i neke druge malformacije (hipoplazija korpusa kalozuma i cerebeluma, mikrocefalija).

Najčešće se PNH javlja zbog mutacije FLNA gena na X kromosomu i tada koristimo termin klasična PNH. Pojavljuje se većinom u ženskog spola jer su mutacije u muškog spola povezane s vrlo visokom stopom mortaliteta u fetalnom razdoblju. Kad se pojavljuje u određenim obiteljima u 100% slučajeva se radi o mutaciji FLNA gena, dok se u sporadičnim slučajevima ta mutacija nađe tek u 26% zahvaćenih. FLNA gen kodira veliki protein čija je uloga stabilizacija citoskeleta te inicijalno prianjanje neurona za stanice radijalne glije. Ako se neuroni i radijalna glija ne uspiju povezati, onemogućena je migracija. U rijetkim slučajevima PNH je uzrokovan mutacijama ARFGEF2 gena, koje se prenose recesivno.

Zahvaćena djeca imaju mikrocefaliju, teško zaostajanje u kognitivnom razvoju te epileptičke napade koji se javljaju vrlo rano. Klasičan oblik PNH se učestalo manifestira kao epilepsija, u 72% pacijenata. Osim epilepsije, neki pacijenti mogu imati dismorfične crte lica te intelektualne poteškoće koje su pretežito blažeg stupnja. Nije uočena korelacija između broja i veličine nodula i težine kliničke slike.

Slikovnim pretragama u pacijenata s klasičnim oblikom možemo uočiti bilateralne nodule u periventrikularnom području te oskudnu hipoplaziju cerebelarnog vermisa. Nalazi pacijenata s recesivnim oblikom pokazuju mikrocefaliju, tanak korteks i abnormalne vijuge. (25, 26, 27)

4.3. FOKALNA KORTIKALNA DISPLAZIJA

Fokalna kortikalna displazija (FCD) klasificirana je u malformacije uzrokovane abnormalnom proliferacijom. Osim poremećene proliferacije, smatra se da je u podlozi nastanka i poremećaj migracije. FCD obuhvaća širok spektar poremećaja laminarne strukture korteksa povezanih s različitim citopatološkim obilježjima uključujući gigantske i dismorfične neurone te balonske stanice. Balonske stanice su stanice koje imaju oblinu citoplazmu, periferno smještenu jezgru i nemaju stanične nastavke. Pretpostavlja se da balonske stanice i dismorfični neuroni potječu od progenitornih stanica radijalne glijе iz VZ telencefalona. FCD je podijeljen u tri grupe i 9 podgrupa s obzirom na histopatološke karakteristike. Tip 1 FCD je karakteriziran abnormalnom kortikalnom laminacijom, tip 2 FCD osim abnormalne laminacije uključuje i dismorfične neurone (2a) i balonske stanice (2b), tip 3 FCD pojavljuje se u kombinaciji s ostalim lezijama mozga, primjerice tumorima. Citoarhitektonske sličnosti između FCD i tuberozne skleroze ukazuju na moguću zajedničku patogenetsku osnovu. Analiza mutacija u pacijenata s FCD pokazala je povećanu učestalost promjena u TSC1 genu, ali ne i u TSC2 genu. Zaključeno je da TSC1 moguće ima ulogu u nastanku FCD ali je ona možda minimalna i potrebno ju je dodatno istražiti. Osim TSC1, dokazana je prisutnost mutacije MTOR gena u tip 2 FCD, te mutacija AKT3 gena u tip 1 FCD. Nadalje, FCD pokazuje i histopatološke sličnosti s hemimegalencefalijom te disembrioplastičnim neuroepitelnim tumorima, dvjema visoko epileptogenim razvojnim lezijama, što govori u prilog da je u podlozi nastanka razvojni poremećaj. Također, FCD se dovodi u vezu s perinatalnim ili ranim postnatalnim ozljedama mozga koje pretpostavljeno mogu uzrokovati dediferencijaciju stanica u zahvaćenom području. Što se tiče kliničke slike, FCD se najčešće manifestira teškim epileptičnim napadima. Zaostatak u razvoju, kognitivni poremećaji i fokalni neurološki deficiti javljaju se tek u iznimnim slučajevima, kada postoji ekstenzivna displazija. Tip 2 FCD je čest uzrok epileptičkog statusa, a skupa sa tip 1 FCD je najčešći razlog kirurškog liječenja epilepsije. Dijagnozu postavljamo koristeći MRI. Među učestalim nalazima su povećane moždane vijuge s glatkom ili nepravilnom kortikalnom

površinom. Blage malformacije mogu biti neprimjetne, a neke se mogu očitovati zamućenjem granica između bijele i sive tvari korteksa na T1 slikama. U pojedinim slučajevima tip 2 FCD mogu se naći migracijski putevi u obliku radijalno orijentiranih traka bijele tvari koje se protežu od displastičnog korteksa do periventrikularnih područja, a takav nalaz nazvan je 'transmantle' znak ili 'transmantle' displazija. Liječenje FCD obično zahtijeva kirurške zahvate. Čak 40 % epilepsija koje zahtijevaju operativno liječenje uzrokovano je fokalnom kortikalnom displazijom. Snimanja intrakranijalnim elektrodama pokazala su da su epileptogene zone često šire nego što bi se dalo zaključiti iz MRI nalaza. Iz tog razloga najbolji rezultati ostvare se kada je operacija vođena intrakranijalnim EEGom. (25, 26, 27)

4.4. POLIMIKROGIRIJA

Polimikrogirija (PMG) je malformacija karakterizirana brojnim malim moždanim vijugama koje su razdvojene površnim žljebovima što rezultira nepravilnom, kvrgavom kortikalnom površinom. Prisutan je gubitak neurona u središnjim i dubokim slojevima korteksa, stapanje susjednih slojeva ili generalno neslojevit korteks. Može zahvaćati samo jednu vijugu, dio jedne polutke, simetrično ili asimetrično zahvatiti obje polutke ili biti difuzno rasprostranjena. Iako se najčešće pojavljuje kao izolirana kortikalna malformacija, može se javiti povezano s drugim moždanim malformacijama kao što su ageneza korpusa kalozuma, mikrocefalija ili megalencefalija, periventrikularna nodularna heterotopia i cerebelarna hipoplazija. Čini se da je PMG izrazito varijabilan poremećaj u vidu patogeneze, topografske distribucije, patologije te kliničke slike.

Postoje dokazi u prilog genetske, ali i drugih etiologija. Od uzroka koji nisu genetski najčešće se spominju hipoksija, hipoperfuzija te kongenitalne infekcije, točnije citomegalovirusna infekcija. S druge strane, povezanost PMG s nekim genetski predodređenim sindromima poput Zellweger, Aicardi i Walker – Warburg sindroma, prisutnost u pacijenata s kromosomskim abnormalnostima i pojavnost u pojedinim obiteljima snažno govore u prilog genetske podloge nastanka PMG. Do danas je povezana s mutacijama nekoliko gena; SRPX2, PAX6, TBR2, KIAA1279, RAB3GAP1 i COL18A1. Pokusi su pokazali da su produkti tih gena uključeni u procese stanične signalizacije, utječu na sudbinu neurona nastalih diobom IMC i stanica radijalne glije, funkciju mikrotubula te održavanje integriteta pijačne membrane.

Najčešći oblik polimikrogirije je 'bilateral perisylvian polymicrogyria' (BPP) čije su karakteristike (defekti mijelinizacije, displazija cerebeluma s cistama, deformiteti u medijalnim dijelovima hemisfera) vrlo slične onima cobblestone kompleksa, tako da se ponekad i svrstava među njih. Spektar kliničkih manifestacija povezanih s PMG je prilično širok. U blažim oblicima pacijenti su većinom bez značajnijih tegoba, tek s ponekim selektivnim

oštećenjem visokih neuroloških funkcija, dok teži slučajevi uključuju djecu koja pate od ozbiljnih encefalopatija s kvadriparezom, teškom mentalnom retardacijom i epilepsijom. Većina pacijenata s PMG-om, njih čak 87%, ima epilepsiju. Također se smatra da je PMG jedan od glavnih uzroka razvojnih poremećaja govora. Prilikom obdukcije pacijenata s razvojnom disleksijom i disfazijom nađen je PMG korteks u područjima povezanim s govorom.

Nalazi slikovnih pretraga ovisni su o dobi pacijenata. U novorođenčadi malformirani korteks je izrazito tanak s višestrukim, vrlo malim undulacijama. Nakon mijelinizacije, PMG se očituje kao zadebljani korteks (6-10mm) s nepravilnim granicama sive i bijele tvari. Topografska rasprostranjenost je raznolika, ali najčešći uzorak je bilateralan i simetričan.

Od simptoma liječiti je moguće jedino epilepsiju, i to ne u svim slučajevima. Naime u određenom broju pacijenata moguća je spontana remisija, dok u drugih epileptogena mreža se proteže van granica vidljivih defekata, te bi operativno trebalo ukloniti velika područja korteksa što je izvodivo i opravdano tek u malog broja pacijenata. (25, 26, 28)

5. ZAKLJUČAK

Neuralna migracija, zajedno s neuralnom proliferacijom i kortikalnom organizacijom, predstavlja temeljne procese formacije neokorteksa čiji je krajnji rezultat uspostava funkcionalne šesteroslojne moždane kore. Glavne stanice korteksa, piramidni projekcijski neuroni koji luče ekscitacijski neurotransmiter glutamat te interneuroni koji luče inhibicijski neurotransmiter GABAu podliježu procesu migracije kako bi dosegli svoju konačnu lokalizaciju i uspostavili predviđene neuronske krugove. Nemogućnost pravilne migracije i organizacije laminarno strukturiranog korteksa uzrokuje kongenitalne moždane malformacije. Kliničke manifestacije tih malformacija uključuju prije svega različite stupnje mentalne retardacije i epilepsije, a mogu im biti pridružene i druge malformacije prvenstveno mozga, ali i ostalih organskih sustava. Osim teških kognitivnih poteškoća povezane su sa skraćenim životnim vijekom, a terapijske i preventivne mogućnosti su izrazito oskudne. Uspješno su identificirani neki od gena čije mutacije uzrokuje poremećaje migracije neurona, no daljnja genetička i neurobiološka istraživanja neophodna su za razumijevanje, dijagnostiku i liječenje navedenih poremećaja. Sve to govori u prilog potrebi za opsežnim daljnjim istraživanjima područja neuralne migracije i kortikalnog razvoja.

6. ZAHVALE

Prvenstveno se zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Goranu Sedmaku na stručnom vodstvu, strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i obitelji i prijateljima na raznim oblicima iskazane potpore kroz čitav studij, što ga je i učinilo ovako vrijednim i osebujnim životnim iskustvom.

7. LITERATURA

1. Angevine J, Sidman R: Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. *Nature* 1961;192:766-768.
2. Judaš, M., Kostović, I. (1997). *Temelji neuroznanosti*. Zagreb.
3. Noctor, S. C., Martinez-Cerdeño, V., Ivic, L., & Kriegstein, A. R. (2004). Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nature Neuroscience*, 7(2), 136–144. <https://doi.org/10.1038/nn1172>
4. Tamamaki, N., Nakamura, K., Okamoto, K., & Kaneko, T. (2001). Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neuroscience Research*, 41(1), 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(01\)00259-0](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(01)00259-0)
5. Marín, O., & Rubenstein, J. L. R. (2001). A long, remarkable journey: Tangential migration in the telencephalon. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(11), 780–790. doi:10.1038/35097509
6. Kriegstein, A. R., & Noctor, S. C. (2004). Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex. *Trends in Neurosciences*, 27(7), 392–399. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.001>
7. Hatanaka, Y., & Murakami, F. (2002). In vitro analysis of the origin, migratory behavior, and maturation of cortical pyramidal cells. *The Journal of Comparative Neurology*, 454(1), 1–14. doi:10.1002/cne.10421
8. Kanatani, S., Tabata, H., & Nakajima, K. (2005). Neuronal Migration in Cortical Development. *Journal of Child Neurology*, 274–279.
9. Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 409–432. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142
10. Copp, A. J., & Harding, B. N. (1999). Neuronal migration disorders in humans and in mouse models - An overview. *Epilepsy Research*, 36(2–3), 133–141. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00047-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00047-9)
11. Mochida, G. H. (2009). Genetics and Biology of Microcephaly and Lissencephaly. *Seminars in Pediatric Neurology*, 16(3), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2009.07.001>
12. Nadarajah, B., Brunstrom, J. E., Grutzendler, J., Wong, R. O. L., & Pearlman, A. L. (2001). Two modes of radial migration in early development of the cerebral cortex. *Nature Neuroscience*, 4(2), 143–150. <https://doi.org/10.1038/83967>
13. Rakic Pasko. (1972). Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *Journal of Comparative Neurology*, 145(1), 61–83. <https://doi.org/10.1002/cne.901450105>
14. Kawachi, T., & Hoshino, M. (2007). Molecular pathways regulating cytoskeletal organization and morphological changes in migrating neurons. *Developmental Neuroscience*, 30(1–3), 36–46. <https://doi.org/10.1159/000109850>
15. Mission, J.-P., Austin, C. P., Takahashi, T., Cepko, C. L., & Caviness, V. S. (1991). The Alignment of Migrating Neural Cells in Relation to the Murine Neopallial Radial Glial Fiber System. *Cerebral Cortex*, 1(3), 221–229. doi:10.1093/cercor/1.3.221
16. Nadarajah, B., Alifragis, P., Wong, R. O. L., & Parnavelas, J. G. (2003). *Branching Cells in the Developing Cerebral Cortex*. 607–611.
17. Wichterle, H., Turnbull, D. H., Nery, S., Fishell, G., & Alvarez-Buylla, A. (2001). In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. *Development (Cambridge, England)*, 128(19), 3759–3771. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585802>

18. Anderson, S. A., Marín, O., Horn, C., Jennings, K., & Rubenstein, J. L. (2001). Distinct cortical migrations from the medial and lateral ganglionic eminences. *Development (Cambridge, England)*, *128*(3), 353–363. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152634>
19. Tanaka, D. (2003). Multimodal tangential migration of neocortical GABAergic neurons independent of GPI-anchored proteins. *Development*, *130*(23), 5803–5813. <https://doi.org/10.1242/dev.00825>
20. Powell, E. M., Mars, W. M., & Levitt, P. (2001). Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Is a Motogen for Interneurons Migrating from the Ventral to Dorsal Telencephalon. *Neuron*, *30*(1), 79–89. doi:10.1016/s0896-6273(01)00264-1
21. Behar, T. N., Dugich-Djordjevic, M. M., Li, Y.-X., Ma, W., Somogyi, R., Wen, X., ... Barker, J. L. (1997). *Neurotrophins Stimulate Chemotaxis of Embryonic Cortical Neurons*. *European Journal of Neuroscience*, *9*(12), 2561–2570. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01685.x
22. Brose, K., & Tessier-Lavigne, M. (2000). *Slit proteins: key regulators of axon guidance, axonal branching, and cell migration*. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(1), 95–102. doi:10.1016/s0959-4388(99)00066-5
23. Marin, O. (2001). *Sorting of Striatal and Cortical Interneurons Regulated by Semaphorin-Neuropilin Interactions*. *Science*, *293*(5531), 872–875. doi:10.1126/science.1061891
24. Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. (2012). *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012*. *Brain*, *135*(5), 1348–1369. doi:10.1093/brain/aws019
25. Guerrini, R., Dobyns, W. B., & Barkovich, A. J. (2008). Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends in Neurosciences*, *31*(3), 154–162. doi:10.1016/j.tins.2007.12.004
26. Parrini, E., Conti, V., Dobyns, W. B., & Guerrini, R. (2016). *Genetic Basis of Brain Malformations*. *Molecular Syndromology*, *7*(4), 220–233. doi:10.1159/000448639
27. Guerrini, R., & Parrini, E. (2010). *Neuronal migration disorders*. *Neurobiology of Disease*, *38*(2), 154–166. doi:10.1016/j.nbd.2009.02.008
28. Bahi-Buisson, N., & Guerrini, R. (2013). *Diffuse malformations of cortical development*. *Pediatric Neurology Part I*, *653–665*. doi:10.1016/b978-0-444-52891-9.00068-3
29. Di Donato, N., Chiari, S., Mirzaa, G. M., Aldinger, K., Parrini, E., Olds, C., ... Dobyns, W. B. (2017). *Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *173*(6), 1473–1488. doi:10.1002/ajmg.a.38245
30. Labelle-Dumais, C., Dilworth, D. J., Harrington, E. P., de Leau, M., Lyons, D., Kabaeva, Z., ... Gould, D. B. (2011). COL4A1 mutations cause ocular dysgenesis, neuronal localization defects, and myopathy in mice and walker-warburg syndrome in humans. *PLoS Genetics*, *7*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002062>

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2.10.1993. godine u Zagrebu. Odrasla sam u Petrinji gdje sam završila Prvu osnovnu školu Petrinja i gimnazijski smjer Srednje škole Petrinja. Uz to, pohađala sam osnovnu glazbenu školu u Glazbenoj školi Frana Lhotke Sisak. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Pasivno sam sudjelovala na kongresu CROSS 15 2019. godine u Zagrebu. Članica sam i CroMSIC-a te sam 2018. bila četiri tjedna na razmjeni u Portugalu gdje sam sudjelovala u projektu Modulation of neuronal communication na Institutu za molekularnu medicinu Sveučilišta u Lisabonu. Aktivno se služim engleskim, a pasivno njemačkim i talijanskim jezikom.