ความสัมพันธ์ระหว่าง เหล็ก ยีน HFE และโรคทางระบบประสาท

The Association between Iron HFE Gene and Neurodegenerative Diseases

นุชนาถ ไหมหรือ[1]

Nootchanat Mairuae[1]

Received: 14 July 2014 ; Accepted: 11 November 2014

บทคัดย่อ

การสะสมของเหล็กในสมองและการเพิ่มขึ้นของความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) พบได้ในหลายโรคทางระบบประสาท ตัวอย่างเช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (Amyo-throphic lateral sclerosis, ALS) และโรคพาร์กินสัน (Parkinson' s disease) ปัจจุบันมีรายงานว่าการกลายพันธุ์ของยีนเอ็ชเอฟอี (HFE gene) ซึ่งเป็นยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของเหล็กภายในเซลล์ทำให้เกิดการสะสมของเหล็กในอวัยวะหลายแห่งรวมถึงที่บริเวณสมอง สองสายพันธุ์ของยีน HFE ที่มีการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ C282Y และ H63D สายพันธุ์ H63D ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับโรคทางระบบประสาท มีรายงานว่าการกลายพันธุ์ของโปรตีน HFE ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของยีน HFE สายพันธุ์ H63D เป็นผลทำให้เกิดภาวะ oxidative stress โปรตีน tau ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตมากขึ้น (hyperphosphorylation of tau protein) มีการปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมตเพิ่มมากขึ้น ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยที่เอื้อต่อการตายของเซลล์ประสาท ในบทความนี้จะเน้นกล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน HFE ที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคทางระบบประสาทโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคอัลไซเมอร์ โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS) และโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึงบทบาทของเควอซิทิน (quercetin) ต่อการป้องกันโรคดังกล่าวด้วย

คำสำคัญ: เหล็ก ยีนเอ็ชเอฟอี โรคทางระบบประสาท

Abstract

Iron accumulation in the brain and increased oxidative stress have been consistently observed in several neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD), Amyothrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinson's disease (PD). Recent studies have reported that mutations in the HFE gene, the gene involved in cellular iron regulation, are associated with iron accumulation in multiple organs including the brain. The two most common HFE gene variants are C282Y and H63D. The latter mutation has received more attention because it is more frequently associated with these neurodegenerative diseases. It has been reported that the altered HFE protein encoded by the H63D HFE gene variant increases oxidative stress, tau phosphorylation, and glutamate release. These cellular events are under investigation as contributing factors in neurodegenerative diseases. This review focuses on the association between the HFE gene variants and neurodegenerative diseases, especially ALS, AD, and PD. The role of quercetin in protecting against these diseases is also reviewed.

Keywords: iron, HFE gene, neurodegenerative diseases

[1] *อาจารย์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ตำบลตลาด อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม 44000*

[1] *Lecturer, Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Muang District, Mahasarakham 44000, Thailand*
Corresponding author; noot1357@yahoo.com

บทนำ

เหล็ก (iron) มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับขบวนการต่างๆในร่างกายมากมาย เช่น เป็นองค์ประกอบของฮีโมโกลบินและมัยโอโกลบินเพื่อขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ หน้าที่อื่นที่สำคัญของเหล็กได้แก่หน้าที่ในกระบวนการเมตาโบลิซึมของเซลล์ [1] และเป็น cofactor ในเอนไซม์หลายชนิด ในระบบประสาทเหล็กเป็นองค์ประกอบที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์สารสื่อประสาทและการสร้างปลอกประสาทไมอีลิน (myelinogenesi)[1] การขาดเหล็กมีผลต่อองค์ประกอบและปริมาณของไมอีลิน นอกจากนี้การขาดเหล็กยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาโบลิซึมของสารสื่อประสาท dopamine สารสื่อประสาท norepinephrine ซึ่งมีผลต่อการพัฒนาของระบบประสาทส่วนกลาง[2] แม้ว่าเหล็กจะเป็นปัจจัยที่จำเป็นสำหรับโปรตีนจำนวนมาก เหล็กอิสระ (free iron) เช่น ferrous iron (Fe2+) สามารถทำปฏิกิริยาออกซิเจนเรียกว่า Fenton reaction ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (oxygen free radical) สำหรับอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาดังกล่าวจัดเป็นอนุมูลที่มีความไวสูงไม่คงตัวเนื่องจากมีอิเล็คตรอนเดี่ยวไร้คู่ ดังนั้นจึงพยายามหา อิเล็คตรอนมาจับคู่ทำให้มีความคงตัวขึ้น เป้าหมายแรกที่อนุมูลอิสระทำให้เกิดความเสียหายและเป็นสาเหตุของการเกิดโรคคือชีวโมเลกุลที่สำคัญในร่างกายที่มีความไวต่อการถูกออกซิไดซ์ได้แก่ ลิปิดที่เป็นองค์ประกอบของเมมเบรน โปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเอนไซม์ รีเซพเตอร์และสารสื่อประสาทและ ดีเอ็นเอ โมเลกุลเหล่านี้เมื่อถูกออกซิไดซ์โดยอนุมูลอิสระทำให้คุณสมบัติและการทำงานของชีวโมเลกุลเปลี่ยนไป เกิดความบกพร่องหรือถูกทำลายอันเป็นสาเหตุของการตายของเซลล์และการเกิดโรคตามมา[2, 3] ดังนั้นปริมาณเหล็กในร่างกายและในระบบประสาทจึงถูกควบคุมอย่างเคร่งครัดผ่านการแสดงออกของโปรตีนหลายตัวเพื่อรักษาปริมาณเหล็กให้มีความเหมาะสม[4, 5] ปัจจุบันโปรตีนที่ได้รับความสนใจในระบบประสาทคือโปรตีน HFE เนื่องจากพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคทางระบบประสาท ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงหน้าที่ของโปรตีน HFE การกลายพันธุ์ของยีน HFE กับโรคอัลไซเมอร์ โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS) และโรคพาร์กินสัน

เหล็กในสมอง

ปริมาณเหล็กในสมองมีมากเป็นลำดับที่สองรองจากตับ[6] โดยเหล็กมีการกระจายไปทั่วสมอง บริเวณที่มีปริมาณเหล็กมากที่สุดคือ globus pallidus รองลงมาคือ red nucleus, substantia nigra, putamen และ dentate nucleus ส่วนบริเวณ cortex ที่พบปริมาณเหล็กมากที่สุดคือ motor cortex รองลงมาคือบริเวณ occipital cortex, sensory cortex และ parietal cortex เนื่องจากสมองเป็นบริเวณที่ต้องการออกซิเจนสูงเพื่อใช้ในการเผาผลาญพลังงาน ผลที่ตามมาคือมีการสร้างสารอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้สมองยังอุดมไปด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัว และเป็นบริเวณที่มีเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระต่ำ ดังนั้นสมองจึงมี ความเสี่ยงมากขึ้นต่อภาวะ oxidative stress อันเนื่องมาจากปริมาณเหล็กที่เพิ่มมากขึ้นตามอายุ

ทั้งภาวะเหล็กเกินและภาวะขาดเหล็กส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์ประสาทและสมอง ดังนั้นที่บริเวณสมองจึงมีการแสดงออกของโปรตีนหลายตัวซึ่งมีส่วนร่วมในการควบคุมการนำเหล็กเข้าหรือขับเหล็กออกตลอดจนการจัดเก็บเหล็กเพื่อควบคุมปริมาณเหล็กให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม โปรตีนดังกล่าวได้แก่ HFE[7], ferritin, transferrin (Tf), transferrin receptor (TFR)[8], divalent metal transporter 1 และ cerruloplasmin[2, 5, 7, 9, 10]

การแสดงออกของโปรตีนเหล่านี้จะมีเปลี่ยนแปลงให้สอดคล้องกับปริมาณเหล็ก ตัวอย่างเช่นผลจากการขาดเหล็กจะทำให้การแสดงออกของโปรตีน ferritin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการเก็บเหล็กลดลงและเพิ่มการแสดง ออกของโปรตีนที่ทำหน้าที่นำเหล็กเข้าเซลล์เช่น TFR[11]ผลสุดท้ายจะมีการลดการจัดเก็บเหล็ก และในขณะเดียวกันเพิ่มการดูดซึมเหล็กเข้าสู่เซลล์ เมื่อเหล็กมีปริมาณมากการแสดงออกของโปรตีน ferritin จะเพิ่มขึ้นในขณะที่การแสดงออกโปรตีน TFR จะลดลง ผลที่เกิดขึ้นคือมีการจำกัดการดูดซึมเหล็กและการเพิ่มการจัดเก็บเหล็ก[4, 12] โดยปกติสมองจะได้รับการปกป้องโดยมี blood brain barrier กั้นเพื่อควบคุมการผ่านเข้าออกของสารจึงเชื่อว่าปริมาณเหล็กในสมองจะถูกจำกัดโดย blood brain barrier อย่างไรก็ตามจากการศึกษามีรายงานว่าพบการสะสมของเหล็กในสมองส่วน basal ganglia, substantia nigra, red nucleus และ dentate gyrus ในผู้ป่วยภาวะเหล็กเกินหรือ hemochromatosis โดยโรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน HFE ซึ่งส่งผลต่อการการทำหน้าที่ของโปรตีนดังกล่าวทำให้ปริมาณเหล็กเข้าสู่เซลล์มากขึ้นและไปสะสมในอวัยวะต่างๆ รวมถึงที่บริเวณสมองดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับปริมาณเหล็กในสมองที่เพิ่มมากขึ้นและอาจเป็นปัจจัยความเสี่ยงต่อการตายของเซลล์ประสาททำให้เกิดโรคทางระบบประสาทตามมา[5, 7, 13]

ยีน HFE

ยีน Hereditary Hemochromatosis (HFE) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ทำหน้าที่ควบคุมสภาวะสมดุลของเหล็กภายในเซลล์ โดยโปรตีน HFE จะจับอยู่กับ microglobulin $\beta 2$ ในร่างแห endoplasmic และมีการเคลื่อนย้ายไปยังเซลล์เมมเบรนเพื่อจับกับ TFR การจับกันระหว่าง โปรตีน HFE และโปรตีน TFR จะรบกวนการจับกันของโปรตีน TFR และ Fe-Tf ทำให้ลดการนำเหล็กเข้าสู่เซลล์ ดังนั้นการกลายพันธุ์ของ HFE จะมีผลทำให้เหล็กเข้าสู่เซลล์มากขึ้น เกิดภาวะเหล็กเกิน (iron overload หรือ hemochromatosis) โดยเหล็กจะเข้าไปสะสมอยู่ภายในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่าง ๆในร่างกายมากกว่าปกติ ตัวอย่างเช่นที่ตับ ไต หัวใจ และระบบต่อมไร้ท่อ เหล็กที่สะสมในร่างกายจะเกิดผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะนำไปสู่โรคแทรกซ้อนอื่น ๆตามมามากมายได้แก่ หัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ตับเป็นผังผืดและตับวาย โรคเบาหวาน ภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนและฮอร์โมนเพศ[14, 15] และเป็นเหตุที่ทำให้อายุสั้นลงหรือเสียชีวิต สายพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์มากที่สุดของยีน HFE คือ C282Y กล่าวคือกรดอะมิโน cysteine ที่ตำแหน่ง 282 ถูกแทนที่โดย tyrosine พบได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย hemochromatosis อีกสายพันธุ์คือ H63D กล่าวคือกรดอะมิโน histidine ที่ตำแหน่ง 63 ถูกแทนที่โดย aspartic พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วย hemochromatosis ถึงแม้สายพันธุ์ C282Y จะพบได้มากในผู้ป่วย hemochromatosis แต่สายพันธุ์ H63D พบได้มากในประชากรทั่วไป (8.1%) เมื่อเทียบกับสายสายพันธุ์ C282Y (1.9%) โดยสายพันธุ์ C282Y พบได้มากในประชากรแถบยุโรปเหนือในขณะที่สายพันธุ์ H63D พบได้ทั่วไปในทวีปยุโรป เอเชีย แอฟริกา ตะวันออกกลาง และอเมริกา[16, 17]

HFE และโรคทางระบบประสาท

HFE เป็นโปรตีนที่พบได้ที่ epithelial cell ของ choroid plexus, endothelial cells ของหลอดเลือด และ ependymal cells ในโพรงสมอง (ventricle) โดยพบร่วมกับTFR ซึ่งจะมีผลต่อการควบคุมปริมาณเหล็กผ่าน blood brain barrier และ blood CSF barrier เข้าสู่สมอง[18, 19] อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของ HFE และโรคทางระบบประสาทส่วนกลางยังไม่ได้รับความสนใจมากจนเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการค้นพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีความเกี่ยวข้องกับการสะสมเหล็กส่วนเกินในสมอง[20-22] ซึ่งก็มีความเป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีผลต่อการดูดซึมธาตุเหล็กในสมองซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะเหล็กเกินในสมองทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง

HFE และโรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS)

ALS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทนำคำสั่ง (motor neuron) ซึ่งเซลล์ประสาทเหล่านี้มีอยู่ในระบบประสาทส่วนกลางได้แก่ไขสันหลังและสมอง โดยเซลล์ประสาทจะค่อย ๆเกิดการเสื่อมและตายไปในที่สุด จึงทำให้กล้ามเนื้อตามแขนและขาอ่อนแรงลง กลืนลำบาก พูดไม่ชัด ในทางการแพทย์มีอีกชื่อว่า “โรคของเซลล์ประสาทนำคำสั่ง” (motor neuron disease; MND) หรือ “โรคเซลล์ประสาทนำคำสั่งเสื่อม” ในสหรัฐอเมริกาจะรู้จักกันดีในชื่อว่า “Lou Gehrig’s Disease” สาเหตุของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ALS ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยสมมติฐานเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมร่วมกับอายุที่สูงขึ้นทำให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาท ปัจจุบันพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ALS มาจากการกลายพันธุ์ของยีน HFE สายพันธุ์ H63D[23] ซึ่งสูงกว่าการกลายพันธุ์ของยีน superoxide dismutase (SOD1)[24] เมื่อเร็ว ๆนี้ในสหราชอาณาจักร[25], อิตาลี เนเธอร์แลนด์[27] และจีน[26] ได้มีรายงานอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการกลายพันธุ์ H63D HFE ในผู้ป่วย ALS นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าการกลายพันธุ์ของ H63D HFE มีความเสี่ยงเป็น 4 เท่าต่อการเกิดโรค ALS[13] และมีความสัมพันธ์กันกับปริมาณเหล็กในสมองที่เพิ่มขึ้น[28-31] การศึกษาโดย Jeong และคณะพบว่าการใช้ยาขับเหล็กในหนูที่เป็นโรค ALS มีผลต่ออัตราการรอดในหนู[32] แสดงให้เห็นว่าเหล็กมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการดำเนินไปของโรค ALS, Goodall และคณะพบว่าผู้ป่วย โรค ALS มีระดับ ferritin ในซีรั่มสูง[33] และเพิ่มมากยิ่งขึ้นในผู้ป่วย ALS ที่มีการกลายพันธ์ของยีน H63D HFE[34] ปัจจุบันสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกที่เอื้อต่อการเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาทมอเตอร์ในโรค ALS ได้แก่ภาวะความเป็นพิษของ กลูตาเมต, ความเครียดออกซิเดชัน, สภาวะไม่สมดุลของเหล็ก, และความผิดปกติของ ไมโตคอนเดรีย[35, 36] จากการศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาท neuroblastoma cells พบว่าเซลล์ประสาทที่ได้รับการใส่ยีน H63D HFE มีระดับความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) เพิ่มมากขึ้น[37], มีการหลั่งกลูตาเมตเพิ่มมากขึ้น[38] และมีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่โปรตีน tau เพิ่มขึ้น[39] เมื่อเทียบกับเซลล์ประสาทในกลุ่มควบคุม เป็นไปได้ว่ากลไกเหล่านี้อาจมีบทบาทต่อการเสื่อมของเซลล์ประสาทมอเตอร์ในโรค ALS และการกลายพันธุ์ของยีน HFE สายพันธุ์ H63D น่าเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดโรค ALS

HFE และโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 60-80 ของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด โดยโรคนี้ถูกค้นพบโดยจิตแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Alois Alzheimer[40, 41] ในปี ค.ศ. 1906 สาเหตุของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยรวมกัน เช่นปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม โดยยีนหลักที่เป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ beta-amyloid precursor protein (APP) gene บนโครโมโซมคู่ที่ 21, Presenilin-1 (PS1) gene บนโครโมโซมคู่ที่ 14, Presenilin-2 (PS2) gene บนโครโมโซมคู่ที่ 1 และ Apolipoprotein E4 (Apo E4) gene บนโครโมโซมคู่ที่ 19[42, 43] อย่างไรก็ตามถ้าตรวจดูพยาธิสภาพในเนื้อสมองของผู้ป่วยจะพบความผิดปกติหลักๆคือมีการสะสมของเส้นใยที่ผิดปกติ (paired helical filaments หรือ PHFs) และโปรตีนที่ผิดปกติ (hyperphosphorylated tau protein หรือ P-tau) เกิดเป็นสารประกอบผิดปกติในเซลล์ ที่เรียกว่า neurofibrillary tangles หรือ NFTs นอกจากนี้ยังพบมีการสะสมของ amyloid beta peptide หรือ Aβ ภายนอกเซลล์เกิดเป็น neuritic plaque หรือ senile plaque[44, 45] ปัจจุบันสมมติฐานสำคัญที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุการตายของเซลล์ประสาทคือ สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับสารอะไมลอยด์ (amyloid-cascade hypothesis) และ สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของโปรตีนเทา (hyperphosphorylation of protein tau (τ) hypothesis) ทั้งนี้มีหลายการศึกษาเชื่อว่า amyloid cascade theory เป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของเซลล์ประสาทสมองตามมา เช่น การตอบสนองต่อการอักเสบเริ่มต้น (pro-inflammatory response) ความผิดปกติในการทำงานของไมโตคอนเดรีย (mitochondrial dysfunction) อันตรายจากสารอนุมูลอิสระ (oxidative stress) จนนำไปสู่ภาวะการตายของเซลล์ประสาท (apoptosis) ในที่สุด

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเหล็กและพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ พบว่ามีการสะสมของเหล็กที่บริเวณ senile plaque, NFT ร่วมกับภาวะ oxidative stress[7, 12, 46-48] โดยพบว่าเหล็กเพิ่มการแสดงออกของ amyloid precursor protein (APP) ซึ่งเป็นโปรตีนตั้งต้นของการเกิด amyloid beta peptide[48-50] นอกจากนี้ยังพบว่าเหล็กสามารถส่งเสริมความเป็นพิษของ amyloid beta peptide ต่อเซลล์ประสาท[51, 52] จากการศึกษาโดย Mairuae และคณะ[52] พบว่าในสภาวะที่เซลล์ไมโครเกลียถูกกระตุ้นโดยมีเหล็กสะสมอยู่ภายในเซลล์เพิ่มการแสดงออกของ matrix metalloproteinase-9 โดยเอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญต่อการส่งเสริมขบวนการอักเสบ และการตายของเซลล์ประสาททำให้เชื่อว่าเหล็กที่สะสมอยู่ในเซลล์ไมโครเกลียขณะที่เซลล์อยู่ในภาวะที่ถูกกระตุ้นอาจมีส่วนส่งเสริมการตายของเซลล์ประสาทและนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าความผิดปกติของยีน HFE มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ การศึกษาโดย Lee และคณะ[37] พบว่า neuroblastoma cells ที่มีความผิดปกติของ H63D HFE มีปริมาณเหล็กในเซลล์เพิ่มมากขึ้น และยังมีภาวะ oxidative stress เพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับ neuroblastoma cells ที่ไม่มีความผิดปกติของ HFE การศึกษาล่าสุดโดย Hall และคณะ[39] แสดงให้เห็นว่าความผิดปกติของ H63D HFE เพิ่มขบวนการเกิด hyperphosphorylation ของ tau protein ใน neuroblastoma cells จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดย Sampietro และคณะ[53] ศึกษาความผิดปกติของยีน H63D HFE กับอายุผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าคนที่มีความผิดปกติของ H63D HFE จะมีอาการแสดงของโรคอัลไซเมอร์เร็วกว่าคนที่ไม่มีความผิดปกติของ H63D HFE โดยเฉลี่ย 5 ปี Pulliam และคณะ[54] พบว่าสัดส่วนคนที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีน HFE มากกว่าคนที่มียีน HFE ปกติ และยังพบว่าบุคคลดังกล่าวมีระดับ lipid peroxidation เพิ่มมากขึ้น

HFE และโรคพาร์กินสัน

โรคพาร์กินสันเกิดจากการตายของเซลล์ประสาทในสมองส่วน substantia nigra (pars compacta)[55] ที่สร้างสารสื่อประสาท dopamine สารนี้จะทำหน้าที่เป็นสะพานเชื่อมไปยังสมองส่วนควบคุมระบบการเคลื่อนไหวของร่างกายทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อประสานกันได้อย่างดี[56] เมื่อสมองขาด dopamine จึงเกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติขึ้น[56] อาการแสดงของผู้ป่วยได้แก่มีอาการสั่นขณะพัก (resting tremor) การเคลื่อนไหวช้า (bradikinesia) และการแข็งเกร็ง (rigidity) มักมีอาการแข็งตึงของแขนขา และลำตัว ทำให้เคลื่อนไหวลำบาก อาการเริ่มต้นมักมีอาการข้างเดียว ต่อมาอาจเป็นทั้งสองข้าง มีอาการลุกจากเก้าอี้ลำบาก หรือไม่สามารถลุกยืนเดินได้อย่างมั่นคง เดินก้าวสั้น ๆ หรือ ลากขา อาจสังเกตพบลักษณะสีหน้าไร้อารมณ์ ไม่ค่อยกะพริบตา พูดลำบาก หรือ มีอาการกลืนลำบากร่วมด้วย โรคนี้ส่วนมากพบในผู้สูงอายุ (มากกว่า 60 ปีขึ้น) ชื่อโรคนำมาจากชื่อของแพทย์ชาวอังกฤษ คือ นายแพทย์ James Parkinson ซึ่งเป็นผู้เขียนรายงานเกี่ยวกับโรคนี้เป็นคนแรก พยาธิสภาพของโรคเป็นลักษณะของการสะสมโปรตีนชื่อ แอลฟา-ไซนิวคลีอิน (alpha-synuclein) ในอินคลูชันบอดี (inclusion body) เรียก เลวีบอดี (Lewy body) ในเซลล์ประสาท[57]

สาเหตุการตายของเซลล์ประสาทยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดอาจมาจากทั้งกรรมพันธุ์ร่วมกับปัจจัยทางสภาพแวดล้อม อย่างไรก็ตามทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในปัจจุบัน คือทฤษฎี oxidative stress จากการตรวจชันสูตรศพของเนื้อเยื่อสมองจากผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และการทำ Magnetic Resonance Imaging หรือ MRI พบการสะสมของเหล็กในสมองส่วน substantia nigra มีรายงานว่าเหล็กที่เพิ่มขึ้นส่งเสริมการสะสมของโปรตีน alpha-synuclein ซึ่งทำให้ระดับ Lewy body ในเซลล์ประสาทเพิ่มมากขึ้น Nielsen และคณะได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างการสะสมเหล็กในสมองส่วน basal ganglia และการพัฒนากลุ่มอาการของโรคพาร์กินสัน ในผู้ป่วย hemochromatosis ซึ่งสอดคล้องกับกรณีศึกษาของ Costello และคณะ[58] ที่รายงานว่าพบผู้ป่วย hemochromatosis จำนวน 4 ราย มีการสะสมของเหล็กเพิ่มขึ้นในสมองส่วน basal ganglia ร่วมกับมีอาการแสดงของโรคพาร์กินสัน โดย Costello ชี้ให้เห็นว่าระดับของเหล็กที่เพิ่มขึ้นในบริเวณ basal ganglia อาจจะเกี่ยวข้องกับอาการของสาเหตุของโรคพาร์กินสัน Dekker และคณะ[59] ได้ศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน HFE ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการของโรคดังกล่าว ในประชากร 2 กลุ่มที่มาจาก Rotterdam และตะวันตกเฉียงใต้ของประเทศเนเธอร์แลนด์ พบว่าการเพิ่มขึ้นของความถี่ที่มีการกลายพันธุ์ของ C282Y HFE ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเมื่อเทียบกับการควบคุมนอกจากนี้การศึกษาในประชากรโปรตุเกสยังพบความถี่ที่เพิ่มขึ้นของการกลายพันธุ์ของ C282Y HFE ในผู้ป่วยพาร์กินสัน[60] การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีส่วนเกี่ยวข้องกับการสะสมเหล็กในพยาธิสรีรวิทยาของโรคพาร์กินสัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับการเกิดโรคพาร์กินสัน

เควอซิติน (Quercetin)

Quercetin เป็นสารพฤกษเคมีที่อยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ มีมากในหัวหอม หอมแดง และพืชตระกูลถั่วมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ในร่างกายจากการถูกทำลายของอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านแบคทีเรียและไวรัส ป้องกันอาการแพ้ต่างๆ ป้องกันการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดหัวใจตีบ ลดความดันโลหิตสูง[61] มีการวิจัยเกี่ยวกับการกินอาหารที่มี quercetin พบว่าช่วยลดความเสี่ยงโรคมะเร็งตับอ่อนในคนที่สูบบุหรี่ และผลจากการทดลองกับสัตว์พบว่าสามารถป้องกันมะเร็งลำไส้ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า quercetin สามารถจับเหล็ก (iron chelator) ที่ตำแหน่ง 3-hydroxyl และ 4-carbonyl[62] ทำให้ลดการดูดซึมเหล็กเข้าสู่ลำไส้ quercetin สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ไปจับกับเหล็กอิสระในเซลล์โดยผ่านทาง glucose transporters (GLUTs)[63] ทำให้สามารถลดความเป็นพิษของเหล็กได้ Wang และคณะ[64] รายงานว่าการให้ quercetin ในหนูที่เป็นโรค Alzheimer ลด amyloid plaques และทำให้ขบวนการเรียนรู้และความจำของหนูดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ qurecetin, Ansari และคณะ[65] ได้ทำการทดลองพบว่า beta amyloid peptide (Aβ) กระตุ้นการตายของเซลล์ประสาท แต่ quercetin มารถลดการตายของเซลล์ประสาทดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่า quercetin สามารถลด lipid peroxidation และ protein oxidation จากการถูกกระตุ้นด้วย Aβ ด้วย ซึ่งตรงกับ Choi และคณะ[66] ที่รายงานว่า Aβ กระตุ้นการตายของเซลล์ประสาทในหนูแต่ภาวะดังกล่าวถูกยับยั้งด้วย quercetin นอกจากนี้ Haleagrahara และคณะ[67] รายงานว่า เมื่อให้ 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการทำลาย catecholamine แก่หนู (นิยมใช้ในโมเดลของหนูที่ทำให้เป็นโรค Parkinson) พบว่าจำนวนเซลล์ประสาท ระดับสารสื่อประสาท dopamine และสารต้านอนุมูลอิสระ glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) ลดลงในขณะที่ protein oxidation เพิ่มขึ้น เมื่อให้ qurecetin แก่หนูดังกล่าวพบว่าสามารถลดการตายของเซลล์ประสาท เพิ่มสารสื่อประสาท dopamine เพิ่มระดับ GSH, SOD และลดระดับ protein oxidation ซึ่งตรงกับ Magalingam และคณะ [68] ที่พบว่า quercetin สามารถยับยั้งการตายของเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วย 6-OHDA ลดระดับ lipid peroxidation และเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ GSH, SOD, catalase และ glutathione peroxidase นอกจากนี้ผลงานวิจัยของกลุ่มวิจัยการแพทย์ทางเลือกแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่า quercetin สามารถป้องกันโรคสมองเสื่อม Parkinson [69]

บทสรุป

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE ส่งผลต่อระดับเหล็กในสมอง ดังนั้นบุคคลที่มีการกลายพันธุ์ของ HFE อาจมีความเครียด (oxidative stress) พื้นฐานที่สูงขึ้นทำให้ส่งผลต่อการตายของเซลล์ประสาทและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS) และโรคพาร์กินสัน จากคุณสมบัติของ quercetin ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ สามารถจับกับเหล็ก ลดการดูดซึมของเหล็กเข้าสู่ลำไส้ ลดความเป็นพิษของเหล็ก และสามารถยับยั้งการตายของเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วย Aβ และ 6-OHDA แสดงให้เห็นว่า quercetin น่าจะมีความสำคัญต่อการรักษาโรคทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับภาวะการมีเหล็กเกินในสมอง และน่ามีจะความสำคัญในการลดภาวะความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์

โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS) และโรคพาร์กินสัน ในบุคคลที่มีการกลายพันธุ์ของ HFE นอกจากนี้ quercetin น่าจะมีความสำคัญในการลดความเป็นพิษของเหล็กหรือลดระดับเหล็กในคนที่มีภาวะเหล็กเกิน (iron overload หรือ hemochromatosis)

เอกสารอ้างอิง

1. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. Nutrition reviews 1993;51:157-170.
2. Salvador GA. Iron in neuronal function and dysfunction. Biofactors 2010;36:103-110.
3. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. Journal of neurochemistry 1992;59:1609-1623.
4. Levenson CW, Tassabehji NM. Iron and ageing: an introduction to iron regulatory mechanisms. Ageing research reviews 2004;3:251-263.
5. Johnstone D, Milward EA. Molecular genetic approaches to understanding the roles and regulation of iron in brain health and disease. Journal of neurochemistry 2010;113:1387-1402.
6. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. Journal of neurochemistry 1958;3:41-51.
7. Connor JR, Lee SY. HFE mutations and Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2006;10:267-276.
8. Connor JR, Menzies SL. Cellular management of iron in the brain. Journal of the neurological sciences 1995;134 Suppl:33-44.
9. Thompson KJ, Shoham S, Connor JR. Iron and neurodegenerative disorders. Brain research bulletin 2001;55:155-164.
10. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2009;16:879-895.
11. Chen Q, Connor JR, Beard JL. Brain iron, transferrin and ferritin concentrations are altered in developing iron-deficient rats. The Journal of nutrition 1995;125: 1529-1535.
12. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. Nature reviews Neuroscience 2004;5:863-873.
13. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. Hepatology 2007;46:1071-1080.
14. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. The New England journal of medicine 2008;358:221-230.
15. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2009;11:307-313.
16. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. Journal of medical genetics 1997;34:275-278.
17. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. Genetic testing 2000;4:183-198.
18. Connor JR, Milward EA, Moalem S, et al. Is hemochromatosis a risk factor for Alzheimer's disease? Journal of Alzheimer's disease : JAD 2001;3:471-477.
19. Bastin JM, Jones M, O'Callaghan CA, Schimanski L, Mason DY, Townsend AR. Kupffer cell staining by an HFE-specific monoclonal antibody: implications for hereditary haemochromatosis. British journal of haematology 1998;103:931-941.
20. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. The New England journal of medicine 1996;335:1799-1805.
21. Burt MJ, George PM, Upton JD, et al. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. Gut 1998;43: 830-836.

22. Datz C, Haas T, Rinner H, Sandhofer F, Patsch W, Paulweber B. Heterozygosity for the C282Y mutation in the hemochromatosis gene is associated with increased serum iron, transferrin saturation, and hemoglobin in young women: a protective role against iron deficiency? Clinical chemistry 1998;44:2429-2432.
23. Wang XS, Lee S, Simmons Z, et al. Increased incidence of the Hfe mutation in amyotrophic lateral sclerosis and related cellular consequences. Journal of the neurological sciences 2004;227:27-33.
24. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Annals of neurology 1997;41:210-221.
25. Goodall EF, Greenway MJ, van Marion I, Carroll CB, Hardiman O, Morrison KE. Association of the H63D polymorphism in the hemochromatosis gene with sporadic ALS. Neurology 2005;65:934-937.
26. Restagno G, Lombardo F, Ghiglione P, et al. HFE H63D polymorphism is increased in patients with amyotrophic lateral sclerosis of Italian origin. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2007;78:327.
27. Sutedja NA, Sinke RJ, Van Vught PW, et al. The association between H63D mutations in HFE and amyotrophic lateral sclerosis in a Dutch population. Archives of neurology 2007;64:63-67.
28. Oba H, Araki T, Ohtomo K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: T2 shortening in motor cortex at MR imaging. Radiology 1993;189:843-846.
29. Kasarskis EJ, Tandon L, Lovell MA, Ehmann WD. Aluminum, calcium, and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study. Journal of the neurological sciences 1995;130:203-208.
30. Markesbery WR, Ehmann WD, Candy JM, et al. Neutron activation analysis of trace elements in motor neuron disease spinal cord. Neurodegeneration : a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neuroregeneration 1995;4:383-390.
31. Yasui M, Ota K, Garruto RM. Concentrations of zinc and iron in the brains of Guamanian patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia. Neurotoxicology 1993;14:445-450.
32. Jeong SY, Rathore KI, Schulz K, Ponka P, Arosio P, David S. Dysregulation of iron homeostasis in the CNS contributes to disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2009;29:610-619.
33. Goodall EF, Haque MS, Morrison KE. Increased serum ferritin levels in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. Journal of neurology 2008;255:1652-1656.
34. Mitchell RM, Simmons Z, Beard JL, Stephens HE, Connor JR. Plasma biomarkers associated with ALS and their relationship to iron homeostasis. Muscle & nerve 2010;42:95-103.
35. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet journal of rare diseases 2009;4:3.
36. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. Annals of neurology 2009;65 Suppl 1:S3-9.
37. Lee SY, Patton SM, Henderson RJ, Connor JR. Consequences of expressing mutants of the hemochromatosis gene (HFE) into a human neuronal cell line lacking endogenous HFE. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2007;21:564-576.
38. Mitchell RM, Lee SY, Simmons Z, Connor JR. HFE polymorphisms affect cellular glutamate regulation. Neurobiology of aging 2011;32:1114-1123.
39. Hall EC, 2nd, Lee SY, Mairuae N, Simmons Z, Connor JR. Expression of the HFE allelic variant H63D in SH-SY5Y cells affects tau phosphorylation at serine residues. Neurobiology of aging 2011;32:1409-1419.
40. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". Clin Anat 1995;8:429-431.

41. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. Neuron 2006;52:3-13.
42. Thinakaran G. The role of presenilins in Alzheimer's disease. The Journal of clinical investigation 1999;104:1321-1327.
43. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell 2005;120:545-555.
44. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1985;82:4245-4249.
45. Selkoe DJ. Molecular pathology of amyloidogenic proteins and the role of vascular amyloidosis in Alzheimer's disease. Neurobiology of aging 1989;10:387-395.
46. Smith MA, Sayre LM, Vitek MP, Monnier VM, Perry G. Early AGEing and Alzheimer's. Nature 1995;374: 316.
47. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2010;19:363-372.
48. Rivera-Mancia S, Perez-Neri I, Rios C, Tristan-Lopez L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. Chemico-biological interactions 2010;186:184-199.
49. Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. The Journal of biological chemistry 2002;277:45518-45528.
50. Cho HH, Cahill CM, Vanderburg CR, et al. Selective translational control of the Alzheimer amyloid precursor protein transcript by iron regulatory protein-1. The Journal of biological chemistry 2010;285:31217-31232.
51. Rottkamp CA, Raina AK, Zhu X, et al. Redox-active iron mediates amyloid-beta toxicity. Free radical bio logy & medicine 2001;30:447-450.
52. Mairuae N, Connor JR, Cheepsunthorn P. Increased cellular iron levels affect matrix metalloproteinase expression and phagocytosis in activated microglia. Neuroscience letters 2011;500:36-40.
53. Sampietro M, Caputo L, Casatta A, et al. The hemochromatosis gene affects the age of onset of sporadic Alzheimer's disease. Neurobiology of aging 2001;22:563-568.
54. Pulliam JF, Jennings CD, Kryscio RJ, et al. Association of HFE mutations with neurodegeneration and oxidative stress in Alzheimer's disease and correlation with APOE. American journal of medical gene tics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics 2003;119B:48-53.
55. Double KL. Neuronal vulnerability in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders 2012;18 Suppl 1:S52-54.
56. Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic neurons. The international journal of biochemistry & cell biology 2005;37:942-946.
57. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nature medicine 2004;10 Suppl:S10-17.
58. Costello DJ, Walsh SL, Harrington HJ, Walsh CH. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2004;75:631-633.
59. Dekker MC, Giesbergen PC, Njajou OT, et al. Mutations in the hemochromatosis gene (HFE), Parkinson's disease and parkinsonism. Neuroscience letters 2003;348:117-119.
60. Guerreiro RJ, Bras JM, Santana I, et al. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. BMC neurology 2006;6:24.
61. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. Biochemical pharmacology 2012;83:6-15.

62. Afanas'ev IB, Dorozhko AI, Brodskii AV, Kostyuk VA, Potapovitch AI. Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. Biochemical pharmacology 1989;38:1763-1769.
63. Baccan MM, Chiarelli-Neto O, Pereira RM, Esposito BP. Quercetin as a shuttle for labile iron. Journal of inorganic biochemistry 2012;107:34-39.
64. Wang DM, Li SQ, Wu WL, Zhu XY, Wang Y, Yuan HY. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurochemical research 2014;39:1533-1543.
65. Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA. Protective effect of quercetin in primary neurons against Abeta(1-42): relevance to Alzheimer's disease. The Journal of nutritional biochemistry 2009;20:269-275.
66. Choi SM, Kim BC, Cho YH, et al. Effects of Flavonoid Compounds on beta-amyloid-peptide-induced Neuronal Death in Cultured Mouse Cortical Neurons. Chonnam medical journal 2014;50:45-51.
67. Haleagrahara N, Siew CJ, Ponnusamy K. Effect of quercetin and desferrioxamine on 6-hydroxydopamine (6-OHDA) induced neurotoxicity in striatum of rats. The Journal of toxicological sciences 2013;38:25-33.
68. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Haleagrahara N. Protective effects of flavonol isoquercitrin, against 6-hydroxy dopamine (6-OHDA)-induced toxicity in PC12 cells. BMC research notes 2014;7:49.
69. Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Brown K, Chaisiwamongkol K. Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM 2012;2012:823206.