

ความสัมพันธ์ระหว่าง เหล็ก ยีน HFE และโรคทางระบบประสาท

The Association between Iron HFE Gene and Neurodegenerative Diseases

นุชนาถ ไหมหรือ¹Nootchanat Mairuae¹

Received: 14 July 2014 ; Accepted: 11 November 2014

บทคัดย่อ

การสะสมของเหล็กในสมองและการเพิ่มขึ้นของความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) พบได้ในหลายโรคทางระบบประสาท ตัวอย่างเช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (Amyo-trophic lateral sclerosis, ALS) และโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ปัจจุบันมีรายงานว่า การกลายพันธุ์ของยีนเอ็ชเอฟอี (HFE gene) ซึ่งเป็นยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของเหล็กภายในเซลล์ทำให้เกิดการสะสมของเหล็กในอวัยวะหลายแห่งรวมถึงที่บริเวณสมอง สองสายพันธุ์ของยีน HFE ที่มีอัตราการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ C282Y และ H63D สายพันธุ์ H63D ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากพบว่ามีอาการเกี่ยวข้องกับโรคทางระบบประสาท มีรายงานว่า การกลายพันธุ์ของโปรตีน HFE ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของยีน HFE สายพันธุ์ H63D เป็นผลทำให้เกิดภาวะ oxidative stress โปรตีน tau ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตมากขึ้น (hyperphosphorylation of tau protein) มีการปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมตเพิ่มมากขึ้น ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยที่เอื้อต่อการตายของเซลล์ประสาท ในบทความนี้จะเน้นกล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน HFE ที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคทางระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคอัลไซเมอร์ โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS) และโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึงบทบาทของเคอควิทิน (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), Amyotrophic 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) มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับขบวนการต่างๆ ในร่างกายมากมาย เช่น เป็นองค์ประกอบของฮีโมโกลบินและมัยโอโกลบินเพื่อขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ หน้าที่อื่นที่สำคัญของเหล็กได้แก่หน้าที่ในกระบวนการเมตาโบลิซึมของเซลล์¹ และเป็น cofactor ในเอนไซม์หลายชนิดในระบบประสาทเหล็กเป็นองค์ประกอบที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์สารสื่อประสาทและการสร้างปลอกประสาทไมอีลิน (myelinogenesis)¹ การขาดเหล็กมีผลต่อองค์ประกอบและปริมาณของไมอีลิน นอกจากนี้การขาดเหล็กยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาโบลิซึมของสารสื่อประสาท dopamine สารสื่อประสาท norepinephrine ซึ่งมีผลต่อการพัฒนาของระบบประสาทส่วนกลาง² แม้ว่าเหล็กจะเป็นปัจจัยที่จำเป็นสำหรับโปรตีนจำนวนมาก เหล็กอิสระ (free iron) เช่น ferrous iron (Fe²⁺) สามารถทำปฏิกิริยาออกซิเจนเรียกว่า Fenton reaction ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (oxygen free radical) สำหรับอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาดังกล่าวจัดเป็นอนุมูลที่มีความไวสูงไม่คงตัวเนื่องจากมีอิเล็กตรอนเดี่ยวไว้คู่ ดังนั้นจึงพยายามหา อิเล็กตรอนมาจับคู่ทำให้มีความคงตัวขึ้น เป้าหมายแรกที่อนุมูลอิสระทำให้เกิดความเสียหายและเป็นสาเหตุของการเกิดโรคคือชีวโมเลกุลที่สำคัญในร่างกายที่มีความไวต่อการถูกออกซิไดซ์ได้แก่ ลิพิดที่เป็นองค์ประกอบของเมมเบรน โปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเอนไซม์ รีเซพเตอร์ และสารสื่อประสาทและ ดีเอ็นเอ โมเลกุลเหล่านี้เมื่อถูกออกซิไดซ์โดยอนุมูลอิสระทำให้คุณสมบัติและการทำงานของชีวโมเลกุลเปลี่ยนไป เกิดความบกพร่องหรือถูกทำลายอันเป็นสาเหตุของการตายของเซลล์และการเกิดโรคตามมา^{2, 3} ดังนั้นปริมาณเหล็กในร่างกายและในระบบประสาทจึงถูกควบคุมอย่างเคร่งครัดผ่านการแสดงออกของโปรตีนหลายตัวเพื่อรักษาปริมาณเหล็กให้มีความเหมาะสม^{4, 5} ปัจจุบันโปรตีนที่ได้รับความสนใจในระบบประสาทคือโปรตีน HFE เนื่องจากพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคทางระบบประสาท ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงหน้าที่ของโปรตีน HFE การกลายพันธุ์ของยีน HFE กับโรคอัลไซเมอร์ โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS) และโรคพาร์กินสัน

เหล็กในสมอง

ปริมาณเหล็กในสมองมีมากเป็นลำดับที่สองรองจากตับ⁶ 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 ดังนั้นสมองจึงมีความเสี่ยงมากขึ้นต่อภาวะ oxidative stress อันเนื่องมาจากปริมาณเหล็กที่เพิ่มมากขึ้นตามอายุ

ทั้งภาวะเหล็กเกินและภาวะขาดเหล็กส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์ประสาทและสมอง ดังนั้นที่บริเวณสมองจึงมีการแสดงออกของโปรตีนหลายตัวซึ่งมีส่วนร่วมในการควบคุมการนำเหล็กเข้าหรือขับเหล็กออก ตลอดจนการจัดเก็บเหล็กเพื่อควบคุมปริมาณเหล็กให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม โปรตีนดังกล่าวได้แก่ HFE⁷, ferritin, transferrin (Tf), transferrin receptor (TfR)⁸, divalent metal transporter 1 และ ceruloplasmin^{2, 5, 7, 9, 10}

การแสดงออกของโปรตีนเหล่านี้จะมีเปลี่ยนแปลงให้สอดคล้องกับปริมาณเหล็ก ตัวอย่างเช่นผลจากการขาดเหล็กจะทำให้การแสดงออกของโปรตีน ferritin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการเก็บเหล็กลดลงและเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่ทำหน้าที่นำเหล็กเข้าเซลล์เช่น TfR¹¹ ผลสุดท้ายจะมีการลดการจัดเก็บเหล็ก และในขณะเดียวกันเพิ่มการดูดซึมเหล็กเข้าสู่เซลล์ เมื่อเหล็กมีปริมาณมากการแสดงออกของโปรตีน ferritin จะเพิ่มขึ้นในขณะที่การแสดงออกของโปรตีน TfR จะลดลง ผลที่เกิดขึ้นคือมีการจำกัดการดูดซึมเหล็กและการเพิ่มการจัดเก็บเหล็ก^{4, 12} โดยปกติสมองจะได้รับการปกป้องโดยมี blood brain barrier กันเพื่อควบคุมการผ่านเข้าออกของสารจึงเชื่อว่าปริมาณเหล็กในสมองจะถูกจำกัดโดย blood brain barrier อย่างไรก็ตามจากการศึกษามีรายงานว่าพบการสะสมของเหล็กในสมองส่วน basal ganglia, substantia nigra, red nucleus และ dentate gyrus ในผู้ป่วยภาวะเหล็กเกินหรือ hemochromatosis โดยโรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน HFE ซึ่งส่งผลต่อการทำหน้าที่ของโปรตีนดังกล่าวทำให้ปริมาณเหล็กเข้าสู่เซลล์มากขึ้นและไปสะสมในอวัยวะต่างๆ รวมถึงที่บริเวณสมองดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับปริมาณเหล็กในสมองที่เพิ่มมากขึ้นและอาจเป็นปัจจัยความเสี่ยงต่อการตายของเซลล์ประสาททำให้เกิดโรคทางระบบประสาทตามมา^{5, 7, 13}

ยีน HFE

ยีน Hereditary Hemochromatosis (HFE) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ทำหน้าที่ควบคุมสถานะสมดุลของเหล็กภายในเซลล์ 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) โดยเหล็กจะเข้าไปสะสมอยู่ภายในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่างๆในร่างกายมากกว่าปกติ ตัวอย่างเช่นที่ตับ ไต หัวใจ และระบบต่อมไร้ท่อ เหล็กที่สะสมในร่างกายจะเกิดผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะนำไปสู่โรคแทรกซ้อนอื่นๆตามมามากมายได้แก่ หัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ตับเป็นผังผืดและตับวาย โรคเบาหวาน ภาวะพร่องฮอร์โมนและฮอร์โมนเพศ^{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%) เมื่อเทียบกับสายพันธุ์ C282Y (1.9%) โดยสายพันธุ์ C282Y พบได้มากในประชากรแถบยุโรปเหนือ ในขณะที่สายพันธุ์ 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) โดยพบร่วมกับ TFR ซึ่งจะมีผลต่อการควบคุมปริมาณเหล็กผ่าน blood brain barrier และ blood CSF barrier เข้าสู่สมอง^{18, 19} อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของ HFE และโรคทางระบบประสาทส่วนกลางยังไม่ได้รับความสนใจมากนักเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการค้นพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีความเกี่ยวข้องกับการสะสมเหล็กส่วนเกินในสมอง²⁰⁻²² ซึ่งก็มีความเป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีผลต่อการดูดซึมธาตุเหล็กในสมองซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะเหล็กเกินในสมองทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง

HFE และโรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซิส (ALS)

ALS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทนำคำสั่ง (motor neuron) ซึ่งเซลล์ประสาทเหล่านี้มีอยู่ในระบบประสาทส่วนกลางได้แก่ไขสันหลังและสมอง โดยเซลล์ประสาทจะค่อยๆเกิดการเสื่อมและตายไปในที่สุด จึงทำให้กล้ามเนื้อตามแขนและขาอ่อนแรงลง กลืนลำบาก พูดไม่ชัด ในทางการแพทย์มีอีกชื่อว่า “โรคของเซลล์ประสาทนำคำสั่ง” (motor neuron disease; MND) หรือ “โรคเซลล์ประสาทนำคำสั่งเสื่อม” ในสหรัฐอเมริกาจะรู้จักกันดีในชื่อว่า “Lou Gehrig's Disease” สาเหตุของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ALS ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยสมมติฐานเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ร่วมกับอายุที่สูงขึ้นทำให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาท ปัจจุบันพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ALS มาจากการกลายพันธุ์ของยีน HFE สายพันธุ์ H63D²³ ซึ่งสูงกว่าการกลายพันธุ์ของยีน superoxide dismutase (SOD1)²⁴ เมื่อเร็วๆ นี้ในสหราชอาณาจักร²⁵, อิตาลี เนเธอร์แลนด์²⁷ และจีน²⁶ ได้มีรายงานอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการกลายพันธุ์ H63D HFE ในผู้ป่วย ALS นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การกลายพันธุ์ของ H63D HFE มีความเสี่ยงเป็น 4 เท่าต่อการเกิดโรค ALS¹³ และมีความสัมพันธ์กันกับปริมาณเหล็กในสมองที่เพิ่มขึ้น²⁸⁻³¹ การศึกษาโดย Jeong และคณะพบว่าการใช้ยาขับเหล็กในหนูที่เป็นโรค ALS มีผลต่ออัตราการรอดในหนู³² แสดงให้เห็นว่าเหล็กมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการดำเนินไปของโรค ALS, Goodall และคณะพบว่าผู้ป่วย โรค ALS มีระดับ ferritin ในซีรัมสูง³³ และเพิ่มมากยิ่งขึ้นในผู้ป่วย ALS ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน H63D HFE³⁴ ปัจจุบันสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกที่เอื้อต่อการเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาทมอเตอร์ในโรค ALS ได้แก่ภาวะความเป็นพิษของ กลูตาเมต, ความเครียดออกซิเดชัน, ภาวะไม่สมดุลของเหล็ก, และความผิดปกติของ ไมโทคอนเดรีย^{35, 36} จากการศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาท neuroblastoma cells พบว่าเซลล์ประสาทที่ได้รับการใส่ยีน H63D HFE มีระดับความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) เพิ่มมากขึ้น³⁷, มีการหลั่งกลูตาเมตเพิ่มมากขึ้น³⁸ และมีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่โปรตีน tau เพิ่มขึ้น³⁹ เมื่อเทียบกับเซลล์ประสาทในกลุ่มควบคุม เป็นไปได้ว่ากลไกเหล่านี้อาจมีบทบาทต่อการเสื่อมของเซลล์ประสาทมอเตอร์ในโรค ALS และการกลายพันธุ์ของยีน HFE สายพันธุ์ H63D น่าจะเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดโรค ALS

HFE และโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 60-80 ของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด โดยโรคนี้ถูกค้นพบโดยจิตแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Alois Alzheimer^{40, 41} ในปี ค.ศ. 1906 สาเหตุของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยรวมกัน เช่นปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม โดยยีนหลักที่เป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์ได้แก่ 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) เกิดเป็นสารประกอบผิดปกติในเซลล์ที่เรียกว่า neurofibrillary tangles หรือ NFTs นอกจากนี้ยังพบมีการสะสมของ amyloid beta peptide หรือ A β ภายนอกเซลล์เกิดเป็น neuritic plaque หรือ senile plaque^{44, 45} ปัจจุบันสมมติฐานสำคัญที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุการตายของเซลล์ประสาทคือ สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับสารอะไมลอยด์ (amyloid-cascade hypothesis) และ สมมติฐานที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของโปรตีนเทา (hyperphosphorylation of protein tau (T) hypothesis) ทั้งนี้มีหลายการศึกษาเชื่อว่า amyloid cascade theory เป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆของเซลล์ประสาทสมองตามมา เช่น การตอบสนองต่อการอักเสบเริ่มต้น (pro-inflammatory response) ความผิดปกติในการทำงานของไมโทคอนเดรีย (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 peptide⁴⁸⁻⁵⁰ นอกจากนี้ยังพบว่าเหล็กสามารถส่งเสริมความเป็นพิษของ amyloid beta peptide ต่อเซลล์ประสาท^{51, 52} จากการศึกษาโดย Mairuae และคณะ⁵² พบว่าในสภาวะที่เซลล์ไมโครเกลียถูกกระตุ้นโดยมีเหล็กสะสมอยู่ในเซลล์เพิ่มการแสดงออกของ matrix metalloproteinase-9 โดยเอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญต่อการส่งเสริมขบวนการอักเสบ และการตายของเซลล์ประสาททำให้เชื่อว่าเหล็กที่สะสมอยู่ในเซลล์

ไมโครเกลียขณะที่เซลล์อยู่ในภาวะที่ถูกกระตุ้นอาจมีส่วนส่งเสริมการตายของเซลล์ประสาทและนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าความผิดปกติของยีน HFE มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ การศึกษาโดย Lee และคณะ³⁷ พบว่า neuroblastoma cells ที่มีความผิดปกติของ H63D HFE มีปริมาณเหล็กในเซลล์เพิ่มมากขึ้น และยังมีภาวะ oxidative stress เพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับ neuroblastoma cells ที่ไม่มีความผิดปกติของ HFE การศึกษาล่าสุดโดย Hall และคณะ³⁹ แสดงให้เห็นว่าความผิดปกติของ H63D HFE เพิ่มขบวนการเกิด hyperphosphorylation ของ tau protein ใน neuroblastoma cells จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดย Sampietro และคณะ⁵³ ศึกษาความผิดปกติของยีน H63D HFE กับอายุผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าคนที่มีความผิดปกติของ H63D HFE จะมีการแสดงของโรคอัลไซเมอร์เร็วกว่าคนที่ไม่มี ความผิดปกติของ H63D HFE โดยเฉลี่ย 5 ปี Pulliam และคณะ⁵⁴ พบว่าสัดส่วนคนที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีน HFE มากกว่าคนที่ไม่มียีน HFE ปกติ และยังพบว่าบุคคลดังกล่าวมีระดับ lipid peroxidation เพิ่มมากขึ้น

HFE และโรคพาร์กินสัน

โรคพาร์กินสันเกิดจากการตายของเซลล์ประสาทในสมองส่วน substantia nigra (pars compacta)⁵⁵ ที่สร้างสารสื่อประสาท dopamine สารนี้จะทำหน้าที่เป็นสะพานเชื่อมไปยังสมองส่วนควบคุมระบบการเคลื่อนไหวของร่างกายทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อประสานกันได้อย่างดี⁵⁶ เมื่อสมองขาด dopamine จึงเกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติขึ้น⁵⁶ อาการแสดงของผู้ป่วยได้แก่มีอาการสั่นขณะพัก (resting tremor) การเคลื่อนไหวช้า (bradikinesia) และการแข็งเกร็ง (rigidity) มักมีอาการแข็งตึงของแขนขา และลำตัว ทำให้เคลื่อนไหวลำบาก อาการเริ่มต้นมักมีอาการข้างเดียว ต่อมาอาจเป็นทั้งสองข้างมีอาการลุกจากเก้าอี้ลำบาก หรือไม่สามารถลุกยืนเดินได้อย่างมั่นคง เดินก้าวสั้น ๆ หรือ ลากขา อาจสังเกตพบลักษณะสีหน้าไร้อารมณ์ ไม่ค่อยกะพริบตา พูดลำบาก หรือ มีอาการกลืนลำบากร่วมด้วย โรคนี้ส่วนมากพบในผู้สูงอายุ (มากกว่า 60 ปีขึ้นไป) ชื่อโรคนามาจากชื่อของแพทย์ชาวอังกฤษ คือ นายแพทย์ James Parkinson ซึ่งเป็นผู้เขียนรายงานเกี่ยวกับโรคนี้เป็นคนแรก พยาธิสภาพของโรคเป็นลักษณะของการสะสมโปรตีนชื่อ แอลฟา-ไซนิวคลีอิน (alpha-synuclein) ในอินคลูชันบอดี (inclusion body) เรียก เลวีบอดี (Lewy body) ในเซลล์ประสาท⁵⁷

สาเหตุการตายของเซลล์ประสาทยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดอาจมาจากทั้งกรรมพันธุ์ร่วมกับปัจจัยทางสภาพแวดล้อม อย่างไรก็ตามทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในปัจจุบันคือทฤษฎี oxidative stress จากการตรวจชันสูตรศพของเนื้อเยื่อสมองจากผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และการทำ Magnetic Resonance Imaging หรือ MRI พบการสะสมของเหล็กในสมองส่วน substantia nigra มีรายงานว่าเหล็กที่เพิ่มขึ้นส่งเสริมการสะสมของโปรตีน alpha-synuclein ซึ่งทำให้ระดับ Lewy body ในเซลล์ประสาทเพิ่มมากขึ้น Nielsen และคณะได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างการสะสมเหล็กในสมองส่วน basal ganglia และการพัฒนาของกลุ่มอาการของโรคพาร์กินสัน ในผู้ป่วย hemochromatosis ซึ่งสอดคล้องกับกรณีศึกษาของ Costello และคณะ⁵⁸ ที่รายงานว่าพบผู้ป่วย hemochromatosis จำนวน 4 ราย มีการสะสมของเหล็กเพิ่มขึ้นในสมองส่วน basal ganglia ร่วมกับมีอาการแสดงของโรคพาร์กินสัน โดย Costello ชี้ให้เห็นว่าระดับของเหล็กที่เพิ่มขึ้นในบริเวณ basal ganglia อาจเกี่ยวข้องกับอาการของสาเหตุของโรคพาร์กินสัน Dekker และคณะ⁵⁹ ได้ศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน HFE ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน และในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการของโรคดังกล่าว ในประชากร 2 กลุ่มที่มาจาก Rotterdam และตะวันตกเฉียงใต้ของประเทศเนเธอร์แลนด์ พบว่าการเพิ่มขึ้นของความถี่ที่มีการกลายพันธุ์ของ C282Y HFE ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเมื่อเทียบกับการควบคุมนอกจากนี้การศึกษาในประชากรโปรตุเกสยังพบความถี่ที่เพิ่มขึ้นของการกลายพันธุ์ของ C282Y HFE ในผู้ป่วยพาร์กินสัน⁶⁰ การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน HFE มีส่วนเกี่ยวข้องกับการสะสมเหล็กในพยาธิวิทยาของโรคพาร์กินสัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยความเสี่ยงทางพันธุกรรมสำหรับการเกิดโรคพาร์กินสัน

ควอซิติน (Quercetin)

Quercetin เป็นสารพฤกษเคมีที่อยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ มีมากในหัวหอม หอมแดง และพืชตระกูลถั่วมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ในร่างกายจากการถูกทำลายของอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านการอักเสบต้านแบคทีเรียและไวรัส ป้องกันอาการแพ้ต่างๆ ป้องกันการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดหัวใจตีบ ลดความดันโลหิตสูง⁶¹ มีการวิจัยเกี่ยวกับการกินอาหารที่มี quercetin พบว่าช่วยลดความเสี่ยงโรคเมเร็งต์บ่อนในคนที่สูบบุหรี่ และผลจากการทดลองกับสัตว์พบว่าสามารถป้องกันเมเร็งต์บ่อนได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า quercetin สามารถจับเหล็ก (iron chelator) ที่ตำแหน่ง 3-hydroxyl และ 4-carbonyl⁶² ทำให้ลดการดูดซึมเหล็กเข้าสู่ลำไส้ quercetin สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ไปจับกับเหล็กอิสระในเซลล์โดยผ่านทาง glucose transporters

(GLUTs)⁶³ ทำให้สามารถลดความเป็นพิษของเหล็กได้ Wang และคณะ⁶⁴ รายงานว่าการให้ quercetin ในหนูที่เป็นโรค Alzheimer ลด amyloid plaques และทำให้ชบวนการเรียนรู้และความจำของหนูดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ quercetin, Ansari และคณะ⁶⁵ ได้ทำการทดลองพบว่า beta amyloid peptide (A β) กระตุ้นการตายของเซลล์ประสาท แต่ quercetin สามารถลดการตายของเซลล์ประสาทดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่า quercetin สามารถลด lipid peroxidation และ protein oxidation จากการถูกกระตุ้นด้วย A β ด้วย ซึ่งตรงกับ Choi และคณะ⁶⁶ ที่รายงานว่า A β กระตุ้นการตายของเซลล์ประสาทในหนูแต่ภาวะดังกล่าวถูกยับยั้งด้วย quercetin นอกจากนี้ Haleagrahara และคณะ⁶⁷ รายงานว่า เมื่อให้ 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการทำลาย catecholamine แก่หนู (นิยมใช้ในโมเดลของหนูที่ทำให้เป็นโรค Parkinson) พบว่าจำนวนเซลล์ประสาท ระดับสารสื่อประสาท dopamine และสารต้านอนุมูลอิสระ glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) ลดลงในขณะที่ protein oxidation เพิ่มขึ้นเมื่อให้ quercetin แก่หนูดังกล่าวพบว่าสามารถลดการตายของเซลล์ประสาท เพิ่มสารสื่อประสาท dopamine เพิ่มระดับ GSH, SOD และลดระดับ protein oxidation ซึ่งตรงกับ Magalingam และคณะ⁶⁸ ที่พบว่า quercetin สามารถยับยั้งการตายของเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วย 6-OHDA ลดระดับ lipid peroxidation และเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ GSH, SOD, catalase และ glutathione peroxidase นอกจากนี้ผลงานวิจัยของกลุ่มวิจัยการแพทย์ทางเลือกแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่า quercetin สามารถป้องกันโรคสมองเสื่อม Parkinson⁶⁹

บทสรุป

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

โรคอะไมโอโทรฟิกแลเทอรัลสเกลอโรซีส (ALS) และโรคพาร์กินสัน ในบุคคลที่มีการกลายพันธุ์ของ HFE นอกจากนี้ quercetin น่าจะมีความสำคัญในการลดความเป็นพิษของเหล็กหรือลดระดับเหล็กในคนที่มีความผิดปกติ (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, "Über eine eigenartige Erkrankung 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 biology & 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 genetics 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 Aβ(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.