

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe: od genotypu do fenotypu

Spinocerebellar ataxias: from genotype to phenotype

Correspondence to: Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii, Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. 061 867 98 87, 061 869 15 35, faks 061 869 91 97, e-mail: michal@modestowicz.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe są heterogenną grupą dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych charakteryzujących się postępującym zwyrodnieniem komórek Purkiniego w mózdzku i neuronów pnia mózgu. Powoduje to wystąpienie szerokiego spektrum objawów klinicznych: niezdolności chodu, postawy i kończyn, dyzartrii, oftalmoplegii, retinopatii, zaniku nerwu wzrokowego, zaburzeń funkcji układu piramidowego i pozapiramidowego, różnorodnej klinicznie neuropatii, amiotrofii, zaburzeń poznawczych oraz napadów padaczkowych. Objawy te nieodłącznie prowadzą do inwalidztwa o różnym stopniu nasilenia. Dopiero niedawno możliwa stała się identyfikacja i klasyfikacja tej grupy chorób oparta na metodach biologii molekularnej. Badania wykazały, że w większości przypadków za rozwinięcie fenotypu chorobowego odpowiedzialna jest zmiana liczby powtarzalnych sekwencji DNA (najczęściej CAG) w odpowiednim genie, czyli mutacja dynamiczna. Jeśli mutacja ma miejsce w regionie kodującym, skutkuje to powstaniem białka o patologicznie wydłużonej sekwencji poliglutaminowej (*polyQ*, *polyGln*), które tworzy neuronalne inkluzje wewnątrzjądrowe. Agregaty te sekwestrują wiele różnych białek, m.in. podjednostki proteasomów i czynniki transkrypcyjne, jednak obecnie uważa się, że pełnią one raczej rolę protekcyjną niż są odpowiedzialne za wystąpienie fenotypu chorobowego. Mutacja dynamiczna może zajść również w obszarze niekodującym genu, np. intronie lub regionie niepodlegającym translacji, powodując utratę funkcji genu, jej zaburzenie lub toksyczne reakcje na poziomie mRNA. Stwierdzenie, że ataksje rdzeniowo-mózdzkowe są wywoływane mutacją dynamiczną, wyjaśnia niektóre zjawiska obserwowane w przebiegu tych chorób, np. antycypację. Jednak wiedza na temat patofizjologii ataksji rdzeniowo-mózdzkowych jest niewystarczająca. Dopiero dogłębne poznanie szlaków molekularnych prowadzących do wystąpienia objawów klinicznych może pozwolić na wdrożenie potencjalnie skutecznych strategii terapeutycznych w tej grupie chorób.

SŁOWA KLUCZOWE: ataksja rdzeniowo-mózdzkowa, ataksja, mózdzek, SCA, ADCA

Summary

Spinocerebellar ataxias are heterogenic group of hereditary neurodegenerative diseases, characterized by progressive degeneration of Purkinje cells in cerebellum and neurons of the brainstem. This condition causes a broad spectrum of clinical symptoms to occur: ataxia of gait, posture and limbs, dysarthria, ophthalmoplegia, retinopathy, optic atrophy, pyramidal and extrapyramidal disorders, neuropathy of variable manifestation, amyotrophy, cognitive impairment and epileptic seizures. These symptoms inevitably lead to disability of varying degree. Not until recently has it become possible to identify and classify this group of diseases by means of molecular biology methods. Research proved the majority of cases to be the result of the change in a number of repetitive DNA sequences (most frequently CAG) in a particular gene, i.e. dynamic mutation. If this mutation occurs in a coding region, protein with pathologically expanded polyglutamine sequence (*polyQ*, *polyGln*) is assembled, which eventually forms neuronal intranuclear inclusions (NII). Those aggregates tend to confiscate important proteins, proteasome subunits and transcription factors among others, yet current understanding of their role in the emergence of the disease indicates their protective rather than destructive function. Dynamic mutation may also take place in a non-coding part of a particular gene, e.g. intron or non-translated region, which leads to the loss of its function or toxic reactions on the mRNA level. Discovery of dynamic mutations being the cause of spinocerebellar ataxias explains some of the phe-

nomena observed in course of the disease, e.g. anticipation. However, present knowledge of pathophysiology of spinocerebellar ataxias is insufficient. It is only when in-depth analysis of molecular pathways leading to the occurrence of clinical symptoms is performed that potentially promising therapeutic strategies will be developed and utilized.

KEY WORDS: spinocerebellar ataxia, ataxia, cerebellum, SCA, ADCA

WSTĘP

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe (*spinocerebellar ataxias*, SCA), znane również pod nazwą autosomalnie dominujące ataksje mózdkowe (*autosomal dominant cerebellar ataxias*, ADCA), są heterogenną grupą dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych cechujących się postępującym zwyrodnieniem komórek Purkiniego w mózdku i neuronów pnia mózgu prowadzącym do wystąpienia charakterystycznych objawów: niezdolności chodu, postawy i kończyn, dyzartrii, oftalmoplegii, retinopatii, zaniku nerwu wzrokowego, zaburzeń funkcji układu piramidowego i pozapiramidowego, różnopostaciowej klinicznie neuropatii, amiotrofii, zaburzeń poznawczych oraz napadów padaczkowych⁽¹⁾. Należą one do grupy chorób wywołanych zmianą liczby powtarzalnych sekwencji DNA, wspólnie z chorobą Huntingtona, chorobą Kennedy'ego (*spinobulbar muscular atrophy*, SBMA), zespołem kruchego chromosomu X i ataksją Friedreicha. Ich patogeneza jest wciąż niejasna, diagnostyka wymaga wdrożenia odpowiednich algorytmów postępowania, a leczenie jest jedynie objawowe. Jednakże duże zainteresowanie i wiele obecnie prowadzonych badań, także w ramach rozpoczętego w 2003 roku Europejskiego Zintegrowanego Projektu Badawczego Patogenezy, Genetyki, Modeli Zwierzęcych i Terapii Ataksji Rdzeniowo-Mózdkowych (EUROSCA)⁽²⁾, dają nadzieję na odkrycie szlaków i celów molekularnych, na podstawie których stanie się potencjalnie możliwe wdrożenie skutecznej terapii tej grupy chorób.

KLASYFIKACJA

W 1983 roku Harding^(3,4) zaproponowała klasyfikację autosomalnie dominujących ataksji mózdkowych opartą wyłącznie na obrazie klinicznym. Według tego podziału ADCA typ I charakteryzuje się występowaniem ataksji mózdkowej połączonej z dyzartrią, oftalmoplegią, retinopatią, zanikiem nerwu wzrokowego, zaburzeniami funkcji układu piramidowego i pozapiramidowego, obwodową neuropatią, amiotrofią i zaburzeniami poznawczymi. Autosomalnie dominująca ataksja mózdkowa typu II jest ataksją powiązaną z degeneracją barwnikową siatkówki, natomiast ADCA typ III jest ataksją mózdkową bez dodatkowych objawów, co oznacza, że tworzy tzw. „czysty” zespół mózdkowy. Rozpoczęta w 1993 roku⁽⁵⁾ identyfikacja *loci* oraz genów odpowiedzialnych za

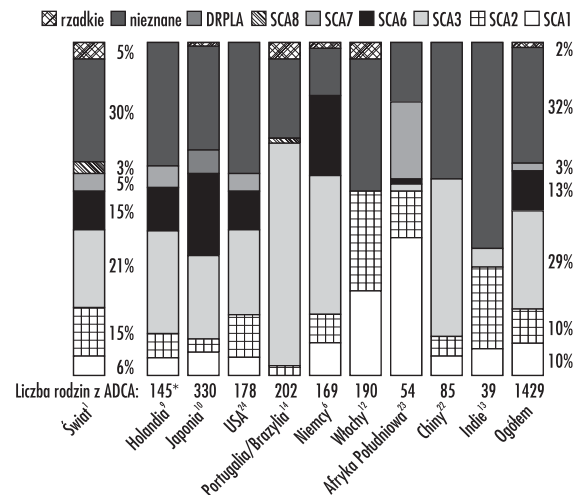
ADCA doprowadziła do powstania nowej klasyfikacji opartej na genotypie. Podział ten wyróżnia obecnie 24 jednostki nozologiczne o określonych *loci*: SCA 1-8, 10-19, 21-23, 25, zanik jądra zębatego, jądra czerwienno, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (*dentatorubral pallidoluysian atrophy*, DRPLA) – znany również pod nazwą „zespołu rzeki Haw”, „choroby Naito-Oyanagi” i/lub „choroby Smitha” – oraz ataksję spowodowaną przez mutację w genie kodującym czynnik wzrostu fibroblastów 14 (*FGF14*). Jednocześnie dla 12 z nich określono geny oraz typy mutacji w tych genach odpowiedzialne za wystąpienie choroby. Ataksje rdzeniowo-mózdkowe 1-3, 6, 7, 17 oraz DRPLA spowodowane są mutacją dynamiczną – wydłużeniem obszaru powtórzeń CAG w regionach kodujących (*open reading frames*, ORF) odpowiednich genów. Liczne badania tych jednostek chorobowych doprowadziły do konkluzji, iż wynikająca z ekspansji obszaru powtórzeń CAG ekspresja białka o wydłużonej sekwencji poliglutaminowej (*polyQ*) wydaje się być odpowiedzialna za patogenezę tych chorób. Mutacja dynamiczna może również zachodzić w regionach niekodujących: w SCA 12 dotyczy obszaru powtórzeń CAG w 5'-regionie niepodlegającym translacji (*5'-untranslated region*, 5'-UTR), w SCA 10 – obszaru powtórzeń ATTCT w intronie i w SCA 8 – obszaru powtórzeń CTG w 3'-regionie niepodlegającym translacji (*3'-untranslated region*, 3'-UTR). Patogeneza SCA spowodowanych przez mutacje w regionach niekodujących pozostaje w dużej mierze niejasna. Wreszcie SCA 14 i ataksja spowodowana przez mutację w genie kodującym czynnik wzrostu fibroblastów 14 są skutkiem mutacji punktowej o typie zmiany sensu (*missense*). W tych typach SCA zaburzenia funkcji kodowanych białek wydają się być odpowiedzialne za objawy kliniczne. Geny i typy mutacji odpowiedzialne za pozostałe ataksje rdzeniowo-mózdkowe pozostają niezidentyfikowane (tabela 1).

Obecność co najmniej 24 zgenetyzowanych jednostek chorobowych w klasyfikacji SCA prowadzących do wystąpienia fenotypu ADCA I, II lub III świadczy o konieczności istnienia podobnego obrazu klinicznego w różnych typach SCA. Jednocześnie scharakteryzowanie chorób o prezentacji klinicznej niedającej się przyporządkować do żadnego typu ADCA (SCA 10 z napadami padaczkowymi, SCA 13 z upośledzeniem umysłowym i SCA 17 z otępieniem) usprawiedliwia postulaty o wprowadzenie dodatkowych typów ADCA. Fakty te świadczą o dużej

różnorodności klinicznej ataksji rdzeniowo-mózdkowych: w obrębie tej grupy chorób mutacje obejmujące tożsame geny mogą skutkować wystąpieniem znacznie zróżnicowanego obrazu klinicznego; również mutacje zawarte w różnych genach mogą stanowić źródło dla jednolitych obrazów objawów klinicznych⁽⁶⁾. Stan ten powoduje niemożność postawienia diagnozy tylko na podstawie obrazu klinicznego. Postulowanym wyjątkiem jest SCA 7, jedyna obecna w ADCA typie II i powodująca degenerację barwnikową siatkówki. Istnieją jednak doniesienia⁽⁷⁾, że również inne typy SCA w formach o wczesnym początku i ciężkim przebiegu mogą prowadzić do wystąpienia podobnych zmian.

EPIDEMIOLOGIA

Rozpowszechnienie SCA jako grupy chorób jest zależne od badanej populacji i waha się od 3 do 10 przypadków na 100 000 osób^(8,9) (rys. 1). Również rozpowszechnienie poszczególnych typów SCA różni się pomiędzy grupami etnicznymi. W Japonii na przykład szczególnie często występują SCA 6 i DRPLA⁽¹⁰⁾, które nie są odnotowywane we Włoszech^(11,12); z kolei SCA 2 często jest diagnozowana w Indiach⁽¹³⁾, a SCA 3 w Portugalii i Brazylii^(14,15). Ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 3 jest także najczęstszą SCA w większości populacji, jednak, co ciekawe, wydaje się rzadko występować w Polsce⁽¹⁶⁾. Różnice te wynikają prawdopodobnie z wystąpienia w przeszłości regionalnych fenomenów założycielskich. W istocie ana-



* Badanie holenderskie⁽⁹⁾ analizowało 145 rodzin z potwierdzonym genotypem SCA; dokonano ekstrapolacji 1/3 wszystkich rodzin z ADCA jako negatywnych dla wszystkich genotypów SCA. Stąd 81 „wirtualnych” rodzin holenderskich jest dodanych do ogólnej sumy rodzin. Ogółem = suma wszystkich badań⁽⁷⁾

Rys. 1. Rozpowszechnienie ataksji rdzeniowo-mózdkowych na świecie. Duże różnice spowodowane przez fenomeny założycielskie utrudniają przewidywanie dominujących genotypów. „Rzadkie” genotypy obejmują SCA 10, SCA 12, SCA 14, SCA 17 i FGF 14

liza populacji chorych na różne typy SCA, m.in. we Francji⁽¹⁷⁾, Portugalii⁽¹⁸⁾, Niemczech⁽¹⁹⁾, Korei⁽²⁰⁾ i Japonii⁽²¹⁾, Chinach⁽²²⁾, południowej Afryce⁽²³⁾ i Stanach Zjednoczo-

Typ SCA	Typ ADCA	Gen	Locus	Produkt genu
SCA 1	ADCA I	SCA1	6p23	Ataksyna 1
SCA 2	ADCA I	SCA2	12q24.1	Ataksyna 2
SCA 3	ADCA I	MJD, SCA3	14q32.1	Ataksyna 3
SCA 4	ADCA I		16q22.1	
SCA 5	ADCA III		11p11-q11	
SCA 6	ADCA III	CACNA1A, SCA6	19p13	CACNA1A
SCA 7	ADCA II	SCA7	3p14-21.1	Ataksyna 7
SCA 8	ADCA I	SCA8	13q21	
SCA 9				
SCA 10	ADCA III	SCA10	22q13	Ataksyna 10
SCA 11	ADCA III		15q14-21.3	
SCA 12	ADCA I	SCA12	5q31-33	
SCA 13			19q13.3-13.4	
SCA 14	ADCA III	PKCγ, SCA14	19q13.4-qter	PKCγ
SCA 15	ADCA III		3p24.2-pter	
SCA 16			8q22.1-24.1	
SCA 17	ADCA I	TBP, SCA17	6q27	TBP
SCA 18			7q22-32	
SCA 19			1p21-q21	
SCA 20				
SCA 21				
SCA 22	ADCA III		7p21-15	
SCA 23			1p21-q23	
SCA 24			20p	
SCA 25	ADCA I			
DRPLA		DRPLA, HRS	2p15-21 12p13.31	Atrofina 1

Tabela 1. Korelacje między genotypem (SCA) i fenotypem (ADCA) w ataksjach rdzeniowo-mózdkowych

nych⁽²⁴⁾, wykazała możliwość istnienia wspólnego, regionalnego przodka dla pacjentów z danym typem SCA; z drugiej strony badania SCA 3 w Portugalii zaowocowały wnioskiem, iż za rozpowszechnieniem choroby w tym kraju stoi kilka fenomenów założycielskich. Należy jednak pamiętać, że analizy epidemiologiczne nie obejmują typów SCA o niezidentyfikowanym genie i typie mutacji powodującym schorzenie oraz relatywnie rzadkich rodzajów SCA, np. SCA 14 i SCA 17.

TŁO MOLEKULARNE I CECHY CHARAKTERYSTYCZNE

Zdecydowana większość ataksji rdzeniowo-mózdkowych jest spowodowana przez mutacje dynamiczne. Ten typ mutacji charakteryzuje się zmianą ilości określonego rodzaju repetycji (np. CAG) w obszarze tandemowych powtórzeń. Do obszarów tych, stanowiących 10% ludzkiego genomu, należą satelity, minisatelity i mikrosatelity, zwane też SSR (*simple sequence repeats*) lub STR (*short tandem repeats*) (rys. 2). Mikrosatelity są sekwencjami składającymi się z tandemowo powtórzono go motywu 1 do 6 par zasad. Są one powszechnie spotykane w genomie różnych organizmów i stanowią około 3% genomu człowieka⁽²⁵⁾. Zlokalizowane są zarówno w regionach kodujących (egzonach), jak i regionach niekodujących (intronach i regionach międzygenowych), przy czym występują częściej w regionach niekodujących⁽²⁶⁾. Wyjątkiem od tej reguły są mikrosatelity zbudowane z trimerów lub heksamerów, relatywnie częściej spotykane w regionach kodujących. Wynika to z faktu braku zmiany ramki odczytu, a więc lepszej tolerancji w przeciwieństwie do obszarów zbudowanych z dimerów lub tetramerów. Stanowi to również dowód ich ewolucyjnej przydatności – rzeczywiście około 1,7% ludzkiego proteomu zawiera długie odcinki składające się z tego samego aminokwasu, określane też jako homopeptydy⁽²⁷⁾. Aminokwasem tym najczęściej jest glutamina, a jej odpowiednikiem w transkrypcie jest obszar powtórzeń CAG; ten rodzaj obszaru powtórzeń najczęściej także podlega mutacji dynamicznej, powodując powstanie białka z wydłużoną sekwencją poliglutaminową i rozwinięcie fenotypu chorobowego. Jednak mikrosatelity zbudowane z innych trimerów (CGG, CCG, CUG, AGG, ACC), pentamerów, heksamerów, jak również minisatelity zbudowane z dodekamerów, 33-merów i 42-merów także podlegają mutacjom dynamicznym⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Wiele anomalii rozwojowych i chorób neurodegeneracyjnych jest skutkiem mutacji dynamicznych. Wszystkie te zaburzenia posiadają wspólne cechy:

1. Długość obszaru powtórzeń wyrażana jako ilość powtórzeń zawiera się w dwóch zakresach: fizjologicznym – zazwyczaj krótszym, powodującym powstanie prawidłowego fenotypu, i patologicznym – z reguły dłuższym, powodującym powstanie fenotypu chorobowego. Niekiedy wyróżnia się zakres pośredni

(*intermediate alleles*, IA), w którym może dojść do wystąpienia objawów, których nasilenie może być relatywnie małe.

2. Zmutowane obszary powtórzeń wykazują niestabilność zarówno w komórkach linii somatycznych, jak i zarodkowych; w kolejnych transmisjach obszary powtórzeń zazwyczaj rozszerzają się, nie skracają.
3. Na niestabilność obszarów powtórzeń wpływają czynniki bezpośrednio związane z obszarem powtórzeń (cis-działające czynniki, np. początkowa wielkość obszaru powtórzeń i obecność interupcji) oraz takie, których wpływ wynika z pośredniej interakcji z obszarem powtórzeń, czyli trans-działające czynniki, np. pochodzenie rodzicielskie allelu zawierającego zmutowany obszar powtórzeń.
4. Niestabilność jest dodatkowo skorelowana z długością obszaru powtórzeń i nieobecnością interupcji; jest także skorelowana z pochodzeniem rodzicielskim allelu zawierającego zmutowany obszar powtórzeń, przy czym transmisja ojcowska niesie większe ryzyko mutacji w większości z tych chorób.
5. Większe rozpowszechnienie, wcześniejszy wiek zachorowania i zwiększone nasilenie objawów klinicznych w kolejnych pokoleniach (zjawisko określane terminem „antycypacja”) generalnie związane są z większą długością obszarów powtórzeń.
6. Rzadkie, losowe fenomeny założycielskie, takie jak ekspansja obszaru powtórzeń o pośredniej długości (IA), prowadzą do powstania alleli chorobowych. Zatem częstość występowania alleli o pośredniej długości obszaru powtórzeń w *locus* określonego typu SCA w danej populacji jest proporcjonalna do częstości występowania tego typu SCA w tej populacji. Ponadto losowość mutacji dynamicznych i fenomenów założycielskich jest podstawą dla różnego, losowego rozpowszechnienia ataksji rdzeniowo-mózdkowych w odmiennych populacjach. Rzeczywiście, częstość występowania IA w genie DRPLA w populacji japońskiej (24%) i kaukaskiej (10%) koreluje z rozpowszechnieniem DRPLA w tych populacjach (odpowiednio 20% i 1%)⁽³¹⁾.

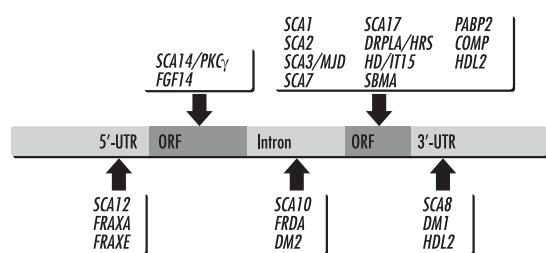
PATOGENEZA

Geny zawierające obszary powtórzeń o patologicznej długości zlokalizowane w regionach kodujących podlegają transkrypcji i translacji, doprowadzając do powstania białek (ataksyn) o wydłużonej sekwencji poliglutaminowej. Sekwencja ta wydaje się być odpowiedzialna za patogenezę SCA; transgeniczne myszy produkujące fosforybozylotransferazę hipoksantynową (*hypoxanthine phosphoribosyl transferase*, HPRT) zawierającą obszar poliglutaminowy wykazywały cechy neuropatologiczne i fenotypowe podobne do tych obserwowanych w omawianych ataksjach⁽³²⁾. Ataksyny są obecne w komórkach układu nerwowego i innych układów, zarówno w cyto-

plazmie, jak i w jądrze komórkowym. Transport do jądra komórkowego wydaje się być niezbędny dla wystąpienia neurodegeneracji, gdyż myszy wykazujące nadekspresję ataksyny 1 o patologicznej długości obszaru powtórzeń i z usuniętym sygnałem lokalizacji jądrowej nie rozwijały fenotypu chorobowego⁽³³⁾. Przed transportem białka te mogą podlegać obróbce proteolitycznej przez kaspazy, jako że tylko ich fragmenty są wykrywane w jądrze komórkowym^(34,35). Po transporcie ataksyny formują nierozpuszczalne agregaty prawdopodobnie przez utworzenie konformacji β -kartki i wzajemne łączenie poprzez wiązania wodorowe w molekularnym mechanizmie zamka błyskawicznego⁽³⁶⁾. Agregaty te nazywane są neuronalnymi inkluzjami wewnątrzjądrowymi (*neuronal intranuclear inclusions*, NIIs) i z nielicznymi wyjątkami spotyka się je we wszystkich przypadkach ataksji rdzeniowo-mózdkowych; są one obecne w jądrze komórkowym, jednakże w SCA 2 są wykrywane również w cytoplazmie, a w SCA 6 tylko tam, co stanowi jeden z dowodów na odmienny molekularny patomechanizm tej ataksji rdzeniowo-mózdkowej⁽³⁷⁾. Agregacja może być promowana przez inne mechanizmy: w SCA 1 połączenie białka 14-3-3 i ufosforylowanej przez kinazę Akt ataksyny 1 powoduje zwiększenie jej stabilizacji i akumulacji^(38,39).

W skład neuronalnych inkluzji wewnątrzjądrowych nie wchodzi jednak tylko zmutowana ataksyna. W rzeczywistości dochodzi do rekrutacji różnych białek, w tym niektórych będących czynnikami transkrypcyjnymi: TBP, CBP, TAFII130, TAFII30⁽⁴⁰⁻⁴²⁾, a także do ubikwitinacji agregatów i następczego przemieszczenia proteasomów, których podjednostki (m.in. 20S) również wykrywane są w NIIs, jednak ich funkcja wydaje się być zaburzona^(43,44). Interesujące jest, iż w mózgach myszy produkujących ataksynę 1 z usuniętym tzw. regionem samoasocjacji nie znaleziono NIIs, chociaż doszło do wystąpienia neurodegeneracji i związanych z nią objawów⁽³³⁾. Co więcej, skrzyżowanie myszy wykazującej ekspresję zmutowanej ataksyny 1 z myszą o zmniejszonej ekspresji ligazy ubikwitinowej zaowocowało potomstwem o bardziej zaznaczonym patologicznym fenotypie⁽⁴⁵⁾. Badania te wskazują, że neuronalne inkluzje wewnątrzjądrowe nie są niezbędne ani tym bardziej odpowiedzialne za patogenezę ataksji rdzeniowo-mózdkowych, a mogą nawet spełniać rolę protekcyjną. Dopóki dochodzi do gromadzenia zmuto-

wanej ataksyny w obrębie NIIs, dopóty nie następuje neurodegeneracja i ujawnienie fenotypu chorobowego⁽⁴⁶⁾. Wyczerpanie ochronnych możliwości NIIs powoduje pełne ujawnienie toksyczności białek zawierających wydłużoną sekwencję *polyQ*. Jako że zmniejszenie ekspresji ataksyny 7 po zakończeniu wczesnego etapu rozwoju nie zapobiegło postępowi retinopatii u transgenicznym myszy, skutki tej toksyczności mogą być nieodwracalne⁽⁴⁷⁾. Jak wspomniano, w SCA 6 agregaty białkowe powstają w cytoplazmie, co więcej nie są one ubikwitinowane. Jest to dowodem na odmienną patogenezę tej ataksji rdzeniowo-mózdkowej spowodowanej przez mutację dynamiczną w obrębie genu *CACNA1A*, kodującego podjednostkę $\alpha 1A$ kanału wapniowego typu P/Q zależnego od napięcia. Udowodniono, iż transfekcja komórek zmutowanym genem *CACNA1A* indukuje tworzenie okołojądrowych agregatów i apoptozę⁽³⁷⁾. W tym kontekście SCA 6 jest kanałopatią, w której zaburzenie funkcjonowania kanału jonowego może być odpowiedzialne za neurodegenerację^(48,49). Potwierdza to istnienie dwóch innych jednostek chorobowych wywołanych przez mutację w genie *CACNA1A*: rodzinnej migreny hemiplegicznej, wynikającej z mutacji zmiany sensu, i ataksji epizodycznej typu 2, spowodowanej przez mutacje nonsensowne. Między tymi trzema schorzeniami zachodzi podobieństwo obrazów klinicznych, choć w różnym zakresie⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Podczas gdy proces chorobowy w ataksjach spowodowanych przez mutacje dynamiczne w regionie kodującym wydaje się przebiegać z powodu ekspresji zmutowanego białka, w przypadku lokalizacji obszaru powtórzeń w regionie niekodującym nie dochodzi do ekspresji białka, a więc nie ono jest odpowiedzialne za patogenezę. Dzieje się tak w ataksji rdzeniowo-mózdkowej 12, 10 i 8. W SCA 12 mutacja umiejscowiona jest w regionie regulatorowym genu *PPP2R2B* kodującego podjednostkę regulatorową fosfatazy białkowej 2A (PP2A)⁽⁵⁴⁾. Enzym ten jest odpowiedzialny za regulację wielu procesów komórkowych, włączając wzrost, różnicowanie i apoptozę, sugerowana jest jego rola w innych schorzeniach neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera i SCA 1, co przemawia za istnieniem wspólnych szlaków metabolicznych w chorobach neurodegeneracyjnych⁽⁵⁵⁾. W SCA 10 mutacja dotyczy genu *E46L* o nieznanej funkcji. Prawdopodobnym jest, że ekspansja obszaru powtórzeń interferuje z ekspresją tego białka, podobnie jak w ataksji Friedreicha⁽⁵⁶⁾, co może być powodem rozwinięcia zmian patologicznych. Wreszcie w SCA 8 transkrypt zawierający obszar powtórzeń wydaje się być antysensownym regulatorem ekspresji genu *KLHL1* (*kelch-like protein 1*, będącego homologiem genu *kelch* u *Drosophila melanogaster*) uczestniczącego w organizacji cytoszkieletu^(57,58). Ekspansja obszaru powtórzeń ma powodować zmniejszenie ekspresji *KLHL1* i zaburzenia organizacji aktyny. Rzeczywiście, nadekspresja genu *SCA8* u myszy spowodowała śmierć neuronów; z drugiej strony istnieją doniesienia o obecności wydłużonych obszarów powtórzeń



Rys. 2. Rozkład lokalizacji genów ataksji rdzeniowo-mózdkowych

w tym genie u zdrowych osobników, a także u pacjentów z SCA 6, schizofrenią, chorobą dwubiegunową i chorobą (ciał) Lafora. Stąd istnieje niepewność, czy ekspansja obszaru powtórzeń SCA 8 jest mutacją odpowiedzialną za wystąpienie ataksji rdzeniowo-mózdkowej 8, czy też polimorfizmem zaangażowanym jako jeden z czynników powodujących czy też sprzyjających wystąpieniu różnorodnych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. Ostatnia, niedawno odkryta grupa ataksji rdzeniowo-mózdkowych to choroby powodowane przez mutacje punktowe. Jak już wspomniano, mutacje zmiany sensu odpowiedzialne są za rozwinięcie fenotypu chorobowego w SCA 14 i ataksji spowodowanej przez mutację w genie kodującym czynnik wzrostu fibroblastów 14 (FGF14). W SCA 14 mutacja dotyczy kinazy białkowej Cγ (PKCγ), enzymu zaangażowanego w wiele szlaków sygnalizacyjnych kontrolujących śmierć komórki⁽⁶²⁾. Transgeniczne myszy wykazujące ekspresję zmutowanej PKCγ wykazywały cechy ataksji, jak również dodatkowe, niespotykane u ludzi zaburzenia w postaci łagodnego upośledzenia zdolności przestrzennego i kojarzeniowego uczenia (się) (*mild deficits in spatial and contextual learning*)⁽⁶³⁾. Z kolei badania immunohistochemiczne tkanki nerwowej pobranej z mózdzku transgenicznej myszy wykazującej nadekspresję SCA1 wykazały internalizację wielu białek błony presynaptycznej, w tym PKCγ, przez formowanie wakuol z błony komórkowej zawierających komponenty kompleksu ubikwityna/proteasom⁽⁶⁴⁾. Wreszcie w ostatniej z prezentowanych chorób, ataksji spowodowanej przez mutację w genie FGF14, zaburzenia funkcji kodowanego białka wydają się być odpowiedzialne za zmiany chorobowe, których dokładna patogeniza pozostaje niejasna⁽⁶⁵⁾.

KORELACJE MIĘDZY GENOTYPEM I FENOTYPEM

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe są grupą ściśle zgenetyzowanych chorób, w których ten sam genotyp może prowadzić do rozwinięcia różnych fenotypów. Jednocześnie różne typy ataksji rdzeniowo-mózdkowych mogą mieć podobną, a nawet taką samą prezentację kliniczną. Wynika to stąd, że nie istnieje korelacja pomiędzy genotypem i fenotypem, a rozpoznanie powinno być postawione tylko i wyłącznie na podstawie badania materiału genetycznego. W istocie, próby opracowania klinicznych kryteriów diagnostycznych dla tej grupy chorób zakończyły się niepowodzeniem⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Różnice w występowaniu poszczególnych objawów i zespołów objawowych są statystyczne i nie usprawiedliwiają wykluczenia lub potwierdzenia obecności jakiegokolwiek typu ataksji rdzeniowo-mózdkowej. Istnieją wszakże pewne bardziej patognomiczne zespoły objawów, na przykład wspomniana SCA 7 przebiegająca z degeneracją barwnikową siatkówki. Podobnie SCA 6 jest najczęstszą ataksją rdzeniowo-mózdkową przedstawiającą się jako czysty zespół

mózdkowy, z kolei w przebiegu SCA 10 występują napady padaczkowe i mioklonie, a pacjenci z SCA 17 mogą przejawiać zarówno objawy psychiatryczne (zespół paranoidalny), jak i napady padaczkowe oraz ruchy pływawicze podobne do występujących w chorobie Huntingtona. Inne bardziej swoiste zespoły objawów to wolne ruchy sakadyczne, arefleksja, kurcze mięśniowe i drżenie zamiarowe w SCA 2 oraz fasykulacje twarowo-językowe, wytrzeszcz wynikający z retrakcji powieki i dystonia w SCA 3. Obecność wymienionych zespołów objawowych usprawiedliwia poprzedzenie analizy genotypu przeprowadzeniem algorytmu eliminującego nie-relevantne klinicznie jednostki chorobowe. Jednak nawet po wykonaniu badań genetycznych w kierunku wszystkich znanych typów ataksji rdzeniowo-mózdkowych, od 30% do 50%⁽⁶⁹⁾ przypadków ADCA pozostaje niezdiagnozowanych.

OBJAWY KLINICZNE

W przebiegu ataksji rdzeniowo-mózdkowej może dojść do rozwinięcia takich objawów, jak: ataksja chodu, pozycji i kończyn, dyzartria, oftalmoplegia, retinopatia, zanik nerwu wzrokowego oraz zaburzenia układu piramidowego (niedowład, spastyczność, osłabienie/zniesienie odruchów powierzchniowych, klonusy) i pozapiramidowego – ruchy pływawicze, dystoniczne, drżenie. Może również wystąpić obwodowa neuropatia, amiotrofia, napady padaczkowe, zaburzenia poznawcze oraz autonomiczne, czyli zaburzenia zwieraczy i dysregulacja ortostatyczna⁽⁷⁰⁾. W ocenie klinicznej pacjenta z ataksją rdzeniowo-mózdkową należy odróżnić objawy samej ataksji od symptomów pozamózdkowych, jednak w praktyce może być to trudne, zarówno ze względu na niemożność wykonania wszystkich testów przez ciężko chorego pacjenta, jak i pokrywanie się objawów klinicznych pochodzących z różnych źródeł. Typowe składowe ataksji to: zaburzenia posturalne (postawa i chód na szerokiej podstawie, chwieianie/zataczanie się, trudności w zmianie kierunku, upadanie), zaburzenia kontroli ruchu kończyn (dysmetria, dekompozycja ruchów, drżenie zamiarowe), zaburzenia kontroli ruchu gałek ocznych (spontaniczny oczopląs; oczopląs powodowany spojrzeniem; skokowe, rwane wodzenie; dysmetryczne ruchy sakadyczne; zmniejszenie hamowania odruchu przedmiotowo-ocznego za pomocą fiksacji) i zaburzenia kontroli mowy, tj. dyzartria, mowa „porywista”, zmniejszona klarowność i płynność mowy, brak koordynacji wysokości i głośności głosu oraz przerw oddechowych (tabela 2). Może również wystąpić dysdiadochokineza. Należy wspomnieć, że w ramach wzmiankowanego projektu EUROSCA opracowane zostały dwie skale służące ocenie klinicznej pacjentów z ataksją rdzeniowo-mózdkową: skala oceniająca ataksję – SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) i skala oceniająca inne objawy – INAS (Inventory of Non-Ataxia Symptoms).

BADANIA OBRAZOWE

Techniką obrazowania z wyboru u pacjentów z ataksją rdzeniowo-mózdkową jest tomografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Podobnie jednak jak w przypadku objawów klinicznych, również tutaj nie istnieją obrazy swoiste dla danego typu

ataksji, choć pewne ich cechy mogą pomagać klinicyście w doborze odpowiednich testów genetycznych. Bardzo ważnym aspektem badania MRI jest diagnostyka różnicowa, szczególnie w kierunku procesów rozrostowych, stwardnienia rozsianego lub incydentów naczyniowych mogących do pewnego stopnia naśladować ataksje rdzeniowo-mózdkowe w zakresie objawów klinicznych.

Nazwa choroby	Średni wiek na początku choroby (zakres)	Charakterystyczne objawy	Obraz CT lub MRI	Bibliografia
SCA 1	37 (4-74)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, wolne ruchy sakadyczne, oftalmoplegia, spastyczność, PNP, dysfunkcja wykonawcza	OPCA	80
SCA 2	32 (1-65)	Ataksja, dyzartria, wolne ruchy sakadyczne, hiporeflexja, chwieanie/zataczanie się, ośpienie, (rzadko) parkinsonizm	OPCA, SA, rzadko CA	81
SCA 3	36 (5-70)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, wytrzeszcz, diplopia, fasykulacje twarzowo-językowe, dystonia, parkinsonizm, zespół niespokojnych nóg; wiek na początku choroby <35 lat: ataksja i spastyczność, >45 lat: ataksja i PNP	OPCA (słabo nasilony), powiększona IV komora	82, 83
SCA 4	? (19-72)	Ataksja, dyzartria, aksonalna neuropatia czuciowa, objawy piramidowe	CA	84
SCA 5	30 (10-68)	„Czysta” ataksja, dyzartria, prawidłowa oczekiwana długość życia, wczesny początek, objawy opuszkowe	CA	85
SCA 6	52 (30-71)	„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (często) diplopia, (rzadko i mało nasilona) PNP, objawy piramidowe; negatywny wywiad rodzinny z powodu późnego początku choroby	CA	86
SCA 7	35 (0-70)	Ataksja, dyzartria, utrata wzroku wynikająca z retinopatii barwnikowej, wolne ruchy sakadyczne, objawy piramidowe	OPCA	87
SCA 8	40 (1-73)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, drżenie	CA	88
SCA 10	36 (26-45)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, napady padaczkowe	CA	89
SCA 11	25 (15-43)	„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (rzadko) hiperrefleksja	CA	90
SCA 12	35 (8-55)	Ataksja, oczopląs, drżenie, bradykineza, hiperrefleksja	CA, zanik mózgu	91
SCA 13	Dzieciństwo (<1-45)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, hiperrefleksja, upośledzenie umysłowe i motoryczne, wolny postęp choroby	OPCA	92
SCA 14	27 (12-42)	Ataksja (wolny postęp choroby), (niekiedy) drżenie głowy lub mioklonie (wczesny początek choroby)	CA (robak mózdku)	93
SCA 15	26 (10-50)	„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (niekiedy) hiperrefleksja	CA (robak mózdku)	94
SCA 16	40 (20-66)	„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (niekiedy) drżenie głowy	CA	95
SCA 17	33 (6-48)	Ataksja, dyzartria, oczopląs z ośpieniem, wolne ruchy sakadyczne lub napady padaczkowe, hiperrefleksja, akineza, dystonia, piasawica, objawy psychiatryczne, mutyzm	CA, niekiedy uogólniony zanik	96
SCA 18	15 (12-25)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, aksonalna neuropatia czuciowo-ruchowa, objaw Babińskiego	CA	97
SCA 19	34 (11-45)	Słabo nasilona ataksja, dyzartria, oczopląs, zaburzenia poznawcze, mioklonie, drżenie, hiporeflexja, hiperrefleksja	CA, niekiedy zanik mózgu	98
SCA 21	18 (7-30)	Ataksja, dyzartria, akineza, sztywność, drżenie posturalne i spoczynkowe, hiporeflexja, zaburzenia poznawcze	CA	99
SCA 22	? (10-46)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, wolny postęp choroby, hiporeflexja	CA	100
SCA 25	? (1-39)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, neuropatia czuciowa	CA	101
FGF 14	34 (27-40)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, drżenie, epizody psychiatryczne	CA	65
DRPLA	30 (0-62)	Ataksja, wiek na początku choroby <20 lat: mioklonie, napady padaczkowe, wiek >20 lat: choreoatetoza, ośpienie, objawy psychiatryczne	OPCA, uszkodzenia istoty białej mózgu	102

CA – zanik mózdku; OPCA – zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy; SA – zanik rdzeniowy; PMCT – obwodowy motoryczny czas przewodzenia (*peripheral motor conduction time*, PMCT); CMCT – ośrodkowy motoryczny czas przewodzenia (*central motor conduction time*); PNP – obwodowa neuropatia (*peripheral neuropathy*)

Tabela 2. Typowe objawy kliniczne w ataksjach rdzeniowo-mózdkowych⁽⁷⁹⁾

Podstawowe cechy obrazu MRI u pacjentów z ataksją rdzeniowo-mózdkową to znaczne nieraz poszerzenie czwartej komory oraz różnie nasilony zanik robaka i półkul mózdku. Istnieją ponadto trzy podstawowe schematy neurodegeneracji, częściej spotykane w określonych typach choroby: zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy (*olivopontocerebellar atrophy*, OPCA), zanik rdzeniowy (*spinal atrophy*, SA) i zanik (kory) mózdku [*cortical cerebellar atrophy*, (C)CA]. Cechą charakterystyczną SCA 1, 2 i 3 jest zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy, choć wydaje się on być mniej nasilony w SCA 1 i 3; w przebiegu tych trzech podtypów może ponadto wystąpić zanik górnego odcinka rdzenia kręgowego^(71,72). Inną cechą SCA 3 jest możliwość wystąpienia degeneracji śródmózgowia i jąder podstawnych (jądro ogoniaste, skorupa)⁽⁷³⁾. SCA 7 również odznacza się obecnością wczesnego zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego, jednak cechą charakterystyczną jest znaczący zanik mostu, natomiast zanik mózdku może być bardzo słabo zaznaczony⁽⁷⁴⁾. Wreszcie degeneracja ograniczona do mózdku wydaje się być cechą wyróżniającą SCA 6, choć sporadycznie wystąpić może w tym przypadku również zanik mostu⁽⁷⁵⁾.

PRÓBY TERAPEUTYCZNE

Obecnie nie istnieje efektywna terapia ataksji rdzeniowo-mózdkowych. Jednakże w oparciu o szlaki molekularne biorące udział w patogenezie choroby wyodrębniono kilka potencjalnych celów dla prób terapeutycznych⁽⁷⁶⁾. Pierwszym z nich są chaperony – białka biorące udział w formowaniu właściwej struktury trójwymiarowej innych białek. Jako że wydłużona sekwencja poliglutaminowa zmienia konformację białka, chaperony mogą działać jako czynniki zapobiegające niewłaściwym interakcjom prowadzącym do powstania patologicznych struktur. Istotnie, wykazano że będące chaperonami białka szoku cieplnego hsp 40 i hsp 70 (*heat shock proteins*) są obecne w agregatach ataksyny 1 i 3 u myszy i muszek owocowych; jednocześnie nadekspresja hsp 70 zmniejsza toksyczność komórkową w modelu zwierzęcym. Stąd środki zwiększające ekspresję białek szoku cieplnego wydają się być obiecującym kierunkiem przyszłych prób terapeutycznych. Ponadto chemiczne chaperony, na przykład DMSO czy glicerol, również zapobiegają toksyczności komórkowej ataksyny 3, a inne substancje, takie jak czerwień Kongo czy tioflawina S, posiadają udowodnione działanie zapobiegające agregacji sekwencji poliglutaminowych. Inną prawdopodobną zmianą powodowaną przez wydłużenie sekwencji poliglutaminowej jest zakłócenie ścieżki degradacji białek poprzez ubiquitynę i proteasomy. Jak wspomniano, zarówno ubiquityna, jak i podjednostki proteasomów są obecne w neuronalnych inkluzjach wewnątrzjądrowych, jednak ich funkcja jest zaburzona. Modulatory degradacji proteasomalnej, zmniejsza-

jąc powstawanie agregatów zmutowanej ataksyny, mogą zapobiegać ich toksyczności i dlatego są one kolejną możliwością terapeutyczną.

Jak wzmiankowano, przed transportem do jądra komórkowego ataksyny mogą podlegać obróbce proteolitycznej przez kaspazy, grupę proteaz cysteinowych. Obróbka wydaje się brać udział w niektórych ścieżkach molekularnych odpowiedzialnych za toksyczność komórkową, stąd inhibitory kaspaz, takie jak minocyklina czy VAD-fmk (*valyl-alanyl-aspartyl-fluoromethylketone*) stanowią kolejną opcję terapeutyczną. Wyniki badań farmakoklinicznych prowadzonych nad minocykliną w chorobie Huntingтона, innym zaburzeniu powodowanym przez mutację dynamiczną, wydają się być obiecujące^(77,78).

Wreszcie, wykazano, iż wydłużone sekwencje poliglutaminowe wchodzi również w interakcje z różnorodnymi czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak LANP (*leucine-rich acidic nuclear protein*), TAFII130 (*TBP-associated factor*), CRX (*cone-rod homeobox protein*), CBP (*CREB-binding protein*) i innymi, zaburzając proces transkrypcji. Jednocześnie w SCA 17 ekspansja poliglutaminowy zachodzi bezpośrednio w TBP (*TATA-binding protein*), głównym czynnikiem transkrypcyjnym. Badania pokazały, iż acetylacja histonów, wpływając modulująco na proces transkrypcji, zmniejsza nasilenie deficytu motorycznego u muszek owocowych i myszy.

PODSUMOWANIE

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe to jedna z najbardziej heterogennych grup zaburzeń w neurologii. Ich patogeneza jest wciąż niejasna ze względu na trudność określenia wzajemnych interakcji zarówno produktów białkowych, jak i kodujących je cząsteczek DNA i RNA. Nadzieją są nowe metody badawcze, takie jak mikropłytki (*microarrays*) oraz dopiero niedawno rozpoczęta analiza proteomu. Mogą one doprowadzić do zrozumienia szlaków molekularnych ataksji rdzeniowo-mózdkowych, a co za tym idzie, wypracowania skutecznych strategii terapeutycznych dla pacjentów z tą wyniszczającą grupą chorób.

PIŚMIENICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Bird T.D.: Hereditary ataxia overview. <http://www.gene-clinics.org/servlet/access?db=geneclinics&site=gt&id=8888891&key=U0EVCBakjvMZq&gry=&fcn=y&fw=ig9-&filename=/profiles/ataxias/index.html>
2. European Integrated Project on Spinocerebellar Ataxias (SCA): Pathogenesis, Genetics, Animal Models and Therapy. <http://www.euroasca.org>
3. Harding A.E.: The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the Drew family of Walworth. *Brain* 1982; 105: 1-28.

4. Harding A.E.: Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv. Neurol.* 1993; 61: 1-14.
5. Orr H.T., Chung M.Y., Banfi S. i wsp.: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat. Genet.* 1993; 4: 221-226.
6. Schöls L., Amoiridis G., Buttner T. i wsp.: Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann. Neurol.* 1997; 42: 924-932.
7. Babovic-Vuksanovic D., Snow K., Patterson M.C. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 79: 383-387.
8. Hirayama K., Takayanagi T., Nakamura R. i wsp.: Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurol. Scand.* 1994; 153 (supl.): 1-22.
9. van de Warrenburg B.P., Sinke R.J., Verschuuren-Bemelmans C.C. i wsp.: Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002; 58: 702-708.
10. Maruyama H., Izumi Y., Morino H. i wsp.: Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1286 Japanese patients. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 578-583.
11. Pareyson D., Gellera C., Castellotti B. i wsp.: Clinical and molecular studies of 73 Italian families with autosomal dominant cerebellar ataxia type I: SCA1 and SCA2 are the most common genotypes. *J. Neurol.* 1999; 246: 389-393.
12. Brusco A., Gellera C., Cagnoli C. i wsp.: Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of SCA genes and CAG/CTG repeat expansion detection (RED) in 225 Italian families. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 727-733.
13. Saleem Q., Choudhry S., Mukerji M. i wsp.: Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum. Genet.* 2000; 106: 179-187.
14. Silveira I., Miranda C., Guimaraes L. i wsp.: Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG) n allele at the SCA17 locus. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 623-629.
15. Silveira I., Coutinho P., Maciel P. i wsp.: Analysis of SCA1, DRPLA, MJD, SCA2, and SCA6 CAG repeats in 48 Portuguese ataxia families. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 81: 134-138.
16. Dane nieopublikowane.
17. Stevanin G., Cancel G., Didierjean O. i wsp.: Linkage disequilibrium at the Machado-Joseph disease/spinal cerebellar ataxia 3 locus: evidence for a common founder effect in French and Portuguese-Brazilian families as well as a second ancestral Portuguese-Azorean mutation. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 1247-1250.
18. Gaspar C., Lopes-Cendes I., DeStefano A.L. i wsp.: Linkage disequilibrium analysis in Machado-Joseph disease patients of different ethnic origins. *Hum. Genet.* 1996; 98: 620-624.
19. Dichgans M., Schöls L., Herzog J. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 6: evidence for a strong founder effect among German families. *Neurology* 1999; 52: 849-851.
20. Stevanin G., David G., Dörr A. i wsp.: Multiple origins of the spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) mutation revealed by linkage disequilibrium studies with closely flanking markers, including an intragenic polymorphism G³¹⁴⁵TG/A³¹⁴⁵TG. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7: 889-896.
21. Endo K., Sasaki H., Wakisaka A. i wsp.: Strong linkage disequilibrium and haplotype analysis in Japanese pedigrees with Machado-Joseph disease. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 67: 437-444.
22. Tang B., Liu C., Shen L. i wsp.: Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 540-544.
23. Bryer A., Krause A., Bill P. i wsp.: The hereditary adult-onset ataxias in South Africa. *J. Neurol. Sci.* 2003; 216: 47-54.
24. Moseley M.L., Benzow K.A., Schut L.J. i wsp.: Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; 51: 1666-1671.
25. Subramanian S., Madgula V.M., George R. i wsp.: Triplet repeats in human genome: distribution and their association with genes and other genomic regions. *Bioinformatics* 2003; 19: 549-552.
26. Subramanian S., Mishra R.K., Singh L.: Genome-wide analysis of microsatellite repeats in humans: their abundance and density in specific genomic regions. *Genome Biol.* 2003; 4: R13.
27. Karlin S., Burge C.: Trinucleotide repeats and long homopeptides in genes and proteins associated with nervous system disease and development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 1560-1565.
28. Laloti M.D., Scott H.S., Buresi C. i wsp.: Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy. *Nature* 1997; 386: 847-851.
29. Yu S., Mangelsdorf M., Hewett D. i wsp.: Human chromosomal fragile site FRA16B is an amplified AT-rich minisatellite repeat. *Cell* 1997; 88: 367-374.
30. Hewett D.R., Handt O., Hobson L. i wsp.: Structure of FRA10B reveals common elements in repeat expansion and chromosomal fragile genesis. *Mol. Cell.* 1998; 1: 773-781.
31. Takano H., Cancel G., Ikeuchi T. i wsp.: Population genetics of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG repeat expansions in Japanese and Caucasian: tight association of the prevalence rates with the frequencies of intermediate alleles. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1060-1066.
32. Ordway J.M., Tallaksen-Greene S., Gutekunst C.A. i wsp.: Ectopically expressed CAG repeats cause intranuclear inclusions and a progressive late onset neurological phenotype in the mouse. *Cell* 1997; 91: 753-763.
33. Klement I.A., Skinnert P.J., Kaytor M.D. i wsp.: Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 1998; 95: 41-53.
34. Zoghbi H.Y., Orr H.T.: Polyglutamine diseases: protein cleavage and aggregation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999; 9: 566-570.
35. Wellington C.L., Ellerby L.M., Hackam A.S. i wsp.: Caspase cleavage of gene products associated with triplet expansion disorders generates truncated fragments containing the polyglutamine tract. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 9158-9167.
36. Perutz M.F., Johnson T., Suzuki M., Finch J.T.: Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 5355-5358.
37. Ishikawa K., Fujigasaki H., Saegusa H. i wsp.: Abundant expression and cytoplasmic aggregations of α 1A voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 1185-1193.
38. Chen H.K., Fernandez-Funez P., Acevedo S.F. i wsp.: Interaction of Akt-phosphorylated ataxin-1 with 14-3-3

- mediates neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 1. *Cell* 2003; 113: 457-468.
39. Emamian E.S., Kaytor M.D., Duvick L.A. i wsp.: Serine 776 of ataxin-1 is critical for polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Neuron* 2003; 38: 375-387.
 40. Yvert G., Lindenberg K.S., Devys D. i wsp.: SCA7 mouse models show selective stabilization of mutant ataxin-7 and similar cellular responses in different neuronal cell types. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1679-1692.
 41. Perez M.K., Paulson H.L., Pendse S.J. i wsp.: Recruitment and the role of nuclear localization in polyglutamine-mediated aggregation. *J. Cell Biol.* 1998; 143: 1457-1470.
 42. Shimohata T., Nakajima T., Yamada M. i wsp.: Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nat. Genet.* 2000; 26: 29-36.
 43. Cummings C.J., Mancini M.A., Antalffy B. i wsp.: Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat. Genet.* 1998; 19: 148-154.
 44. Chai Y., Koppenhafer S.L., Shoesmith S.J. i wsp.: Evidence for proteasome involvement in polyglutamine disease: localization to nuclear inclusions in SCA3/MJD and suppression of polyglutamine aggregation *in vitro*. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 673-682.
 45. Cummings C.J., Reinstein E., Sun Y. i wsp.: Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 1999; 24: 879-892.
 46. Sisodia S.S.: Nuclear inclusions in glutamine repeat disorders: are they pernicious, coincidental or beneficial? *Cell* 1998; 95: 1-4.
 47. Helmlinger D., Abou Sleymane G., Yvert G. i wsp.: Disease progression despite early loss of polyglutamine protein expression in SCA7 mouse model. *J. Neurosci.* 2004; 24: 1881-1887.
 48. Zhuchenko O., Bailey J., Bonnen P.: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the $\alpha 1A$ -voltage-dependent calcium channel. *Nat. Genet.* 1997; 15: 62-69.
 49. Toru S., Murakoshi T., Ishikawa K. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 6 mutation alters P-type calcium channel function. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 10893-10898.
 50. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. i wsp.: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
 51. Denier C., Ducros A., Vahedi K. i wsp.: High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology* 1999; 52: 1816-1821.
 52. Jen J.C., Yue Q., Karrim J. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 565-568.
 53. Yue Q., Jen J.C., Nelson S.F. i wsp.: Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium-channel gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 61: 1078-1087.
 54. Holmes S.E., O'Hearn E.E., McInnis M.G. i wsp.: Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12 [letter]. *Nat. Genet.* 1999; 23: 391-392.
 55. Holmes S.E., O'Hearn E.E., Margolis R.L.: Why is SCA12 different from other SCAs? *Cytogenet. Genome Res.* 2003; 100: 189-197.
 56. Lin X., Ashizawa T.: Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10). *Cerebellum* 2005; 4: 37-42 [przegląd].
 57. Koob M.D., Moseley M.L., Schut L.J. i wsp.: An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat. Genet.* 1999; 21: 379-384.
 58. Nemes J.P., Benzow K.A., Moseley M.L. i wsp.: The SCA8 transcript is an antisense RNA to a brain-specific transcript encoding a novel actin-binding protein (KLHL1). *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 1543-1551.
 59. Ranum L.P., Moseley M.L., Leppert M.F. i wsp.: Massive CTG expansions and deletions may reduce penetrance of spinocerebellar ataxia type 8. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65 (supl.): A466.
 60. Stevanin G., Herman A., Durr A. i wsp.: Are (CTG)_n expansions at the SCA8 locus rare polymorphisms? *Nat. Genet.* 2000; 24: 213-215.
 61. Schöls L., Bauer I., Zuhlke C. i wsp.: Do CTG expansions at the SCA8 locus cause ataxia? *Ann. Neurol.* 2003; 54: 110-115.
 62. Chen D.H., Brkanac Z., Verlinde C.L. i wsp.: Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 839-849.
 63. Abeliovich A., Paylor R., Chen C. i wsp.: PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell* 1993; 75: 1263-1271.
 64. Skinner P.J., Vierra-Green C.A., Clark H.B. i wsp.: Altered trafficking of membrane proteins in purkinje cells of SCA1 transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 2001; 159: 905-913.
 65. van Swieten J.C., Brussee E., de Graaf B.M. i wsp.: A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia [corrected]. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 191-199.
 66. Holmes G.M.: A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 1907; 30: 466-489.
 67. Waggoner R.W., Lowenberg K., Speicher K.G.: Hereditary cerebellar ataxia: report of a case and genetic study. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1938; 39: 570-586.
 68. Bürk K., Abele M., Fetter M. i wsp.: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996; 119: 1497-1505.
 69. Sulek A.: Molekularna diagnostyka ataksji rdzeniowo-mózdkowej. Nowoczesna diagnostyka w neurologii i psychiatrii. 2001 [konferencja].
 70. Schmitz-Hübsch T.: Clinical assessment of a patient with spinocerebellar ataxia – the challenge of clinical research. Clinico-Genetic Conference on Spinocerebellar Ataxias organized by IPiN and EUROSCA [konferencja].
 71. Klockgether T., Skalej M., Wedekind D. i wsp.: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia type 1, 2 and 3. *Brain* 1998; 121: 1687-1693.
 72. Giuffrida S., Saponara R., Restivo D.A. i wsp.: Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J. Neurol.* 1999; 246: 383-388.
 73. Bang O.Y., Huh K., Lee P.H. i wsp.: Clinical and neuroradiological features of patients with spinocerebellar ataxias from Korean kindreds. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1566-1574.
 74. Bang O.Y., Lee P.H., Kim S.Y. i wsp.: Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1452-1456.
 75. Sugawara M., Toyoshima I., Wada C.: Pontine Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Eur. Neurol.* 2000; 43: 17-22.
 76. Matilla A.: The highly heterogenous spinocerebellar ataxias: from genes to targets for therapeutic intervention. *Euro-ataxia* 2003; 24: 2-5.

77. Chen M., Ona V.O., Li M. i wsp.: Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nature Med.* 2000; 6: 797-801.
78. Bonelli R.M., Hodl A.K., Hofmann P. i wsp.: Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 19: 337-342.
79. Przedrukowane z THE LANCET NEUROLOGY; 3 (5); Schöls L., Bauer P., Schmidt T. i wsp.: Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis; 291-304; Copyright (2004); za zgodą Elsevier.
80. Sasaki H., Fukazawa T., Yanagihara T. i wsp.: Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 93: 64-71.
81. Geschwind D.H., Perlman S., Figueroa C.P. i wsp.: The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 842-850.
82. Schöls L., Amoiridis G., Epplen J.T. i wsp.: Relations between genotype and phenotype in German patients with the Machado-Joseph disease mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61: 466-470.
83. Sequeiros J., Coutinho P.: Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. W: Harding A.E., Deufel T. (red.): *Advances in Neurology*. Raven Press, New York 1993; 139-153.
84. Flanigan K., Gardner K., Alderson K. i wsp.: Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 392-399.
85. Ranum L.P., Schut L.J., Lundgren J.K. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat. Genet.* 1994; 8: 280-284.
86. Matsumura R., Futamura N., Fujimoto Y. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 1997; 49: 1238-1243.
87. Enevoldson T.P., Sanders M.D., Harding A.E.: Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy: a clinical and genetic study of eight families. *Brain* 1994; 117: 445-460.
88. Day J.W., Schut L.J., Moseley M.L. i wsp.: Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. *Neurology* 2000; 55: 649-657.
89. Grewal R.P., Achari M., Matsuura T. i wsp.: Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1285-1290.
90. Worth P.F., Giunti P., Gardner-Thorpe C. i wsp.: Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: linkage in a large British family to a 7.6-cM region on chromosome 15q14-21.3. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65: 420-426.
91. O'Hearn E., Holmes S.E., Calvert P.C. i wsp.: SCA-12: Tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion. *Neurology* 2001; 56: 299-303.
92. Herman-Bert A., Stevanin G., Netter J.C. i wsp.: Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 229-235.
93. Yamashita I., Sasaki H., Yabe I. i wsp.: A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann. Neurol.* 2000; 48: 156-163.
94. Storey E., Gardner R.J., Knight M.A. i wsp.: A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2001; 57: 1913-1915.
95. Miyoshi Y., Yamada T., Tanimura M. i wsp.: A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA16) linked to chromosome 8q22.1-24.1. *Neurology* 2001; 57: 96-100.
96. Nakamura K., Jeong S.Y., Uchiyama T. i wsp.: SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1441-1448.
97. Brkanac Z., Fernandez M., Matsushita M. i wsp.: Autosomal dominant sensory/motor neuropathy with Ataxia (SMNA): linkage to chromosome 7q22-q32. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 450-457.
98. Schelhaas H.J., Ippel P.F., Hageman G. i wsp.: Clinical and genetic analysis of a four-generation family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia. *J. Neurol.* 2001; 248: 113-120.
99. Devos D., Schraen-Maschke S., Vuillaume I. i wsp.: Clinical features and genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2001; 56: 234-238.
100. Chung M.Y., Lu Y.C., Cheng N.C. i wsp.: A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA22) linked to chromosome 1p21-q23. *Brain* 2003; 126: 1293-1299.
101. Stevanin G., Bouslam N., Thobois S. i wsp.: Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 97-104.
102. Tsuji S.: Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *J. Neural. Transm. Suppl.* 2000; 58: 167-180.