

Praca pogładowa

Review

MICHAŁ MODESTOWICZ

Perspektywy leczenia ataksji rdzeniowo-mózdkowych*Future perspectives in therapy of spinocerebellar ataxias*

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe to grupa dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych wywołanych zmianą liczby powtarzalnych sekwencji DNA w określonym genie, a więc mutacją dynamiczną. Zmiany te wywołują postępujące zwyrodnienie komórek Purkinjego w mózdku i neuronów pnia mózgu, co prowadzi do pojawienia się objawów niezborności chodu, postawy i kończyn, dyzartrii, zaburzeń funkcji układu piramidowego i pozapiramidowego, amiotrofii, zaburzeń poznawczych i innych. Obecnie leczenie tej grupy chorób jest czysto objawowe. Jednakże badania prowadzone nad tymi zaburzeniami zaowocowały odkryciem szlaków molekularnych i potencjalnych celów terapeutycznych, które obejmują m.in. hamowanie tworzenia agregatów wewnątrzjądrowych, aktywację szlaku ubikwityna/proteasom, hamowanie kaspaz, zapobieganie ekscytotoksyczności i stresowi oksydacyjnemu. Wykorzystanie tej wiedzy może w przyszłości umożliwić opracowanie skutecznej strategii leczniczej tych nieuleczalnych obecnie chorób.

SUMMARY

Spinocerebellar ataxias are a group of hereditary neurodegenerative disorders caused by a change in a number of repetitive DNA sequences in a particular gene, i.e. dynamic mutation. These changes cause progressive degeneration of Purkinje cells in cerebellum and neurons of brainstem, which leads to the emergence of typical symptoms: ataxia of gait, posture and limbs, dysarthria, pyramidal and extrapyramidal disorders, amyotrophy, cognitive impairment etc. Currently, treatment of this group of diseases is purely symptomatic. However, research into these disorders resulted in the discovery of molecular pathways and potential therapeutic targets, among others: suppression of neuronal intranuclear inclusions formation, activation of ubiquitin/proteasome pathway, inhibition of caspases and preventing excitotoxicity and oxidative stress. Clinical use of this knowledge may provide the means to developing effective therapeutic strategy of these currently incurable diseases.

Słowa kluczowe: ataksja rdzeniowo-mózdkowa, ataksja, SCA, leczenie, terapia, lek

Key words: spinocerebellar ataxia, ataxia, SCA, treatment, therapy, drug

WSTĘP

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe (ang. *spinocerebellar ataxias*, SCA) (38, 13), nazywane również autosomalnie dominującymi ataksjami mózdkowymi (ang. *autosomal dominant cerebellar ataxias*, ADCA) są heterogenną grupą dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych, w których postępujące zwyrodnienie komórek Purkinjego w mózdku i neuronów pnia mózgu prowadzi do pojawienia się

objawów niezborności chodu, postawy i kończyn, dyzartrii, zaburzeń funkcji układu piramidowego i pozapiramidowego, amiotrofii, zaburzeń poznawczych i innych. Zaburzenia te, podobnie jak choroba Huntingtona (ang. *Huntington disease*, HD), choroba Kennedy'ego (ang. *spinobulbar muscular atrophy*, SBMA), zespół kruchego chromosomu X (ang. *fragile X syndrome*, FRAX) i ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich ataxia*, FA), zaliczane są do grupy schorzeń spowodowanych zmianą liczby

powtarzalnych sekwencji DNA (19). Sekwencje te, najczęściej mikrosatelity złożone z tandemowo powtórnego trójnukleotydowego motywu CAG, kodującego glutaminę, występują powszechnie w genomie ludzkim. Jednakże ich niestabilność, zarówno w komórkach linii somatycznych, jak i zarodkowych, może prowadzić do zwiększenia ilości powtórzeń trójnukleotydowych w określonym genie i wydłużenia sekwencji, czyli wystąpienia mutacji dynamicznej. Jeśli ilość powtórzeń przekroczy pewną, określoną dla każdej ataksji rdzeniowo-mózdzkowej liczbę, dochodzi do rozwinięcia fenotypu chorobowego. Wydłużona sekwencja podlega transkrypcji i, jeśli występuje w otwartej ramce odczytu (ang. *open reading frame*, ORF), translacji, doprowadzając do powstania białek (ataksyn) o homologicznie wydłużonej sekwencji poliglutaminowej (ang. *polyQ*, *polyGln*). Zmutowane ataksyny są uważane za główny czynnik toksyczny w SCA; podlegają one trawieniu przez kaspazy (46, 51), a następnie są transportowane do jądra komórkowego (27), gdzie formują nierozpuszczalne agregaty przez utworzenie konformacji β -kartki i wzajemne łączenie poprzez formowanie molekularnego zamka błyskawicznego (35). Agregaty te, zwane neuronalnymi inkluzjami wewnątrzjądrowymi (ang. *neuronal intranuclear inclusions*, NII), w mechanizmie toksycznego pozyskania nowej funkcji (ang. *toxic gain of function*) sekwestrują wiele różnych białek, z których niektóre są czynnikami transkrypcyjnymi: TBP (ang. *TATA-binding protein*), TAFII130 (ang. *TBP-associated*

factor II 130), CBP (ang. *CREB-binding protein*), LANP (ang. *leucine-rich acidic nuclear protein*), CRX (ang. *cone-rod homeobox protein*) (34, 39, 49). Dochodzi również do ubikwitynacji agregatów i następczego przemieszczenia proteasomów, których podjednostki (m.in. 20S) również wykrywane są w NII (9, 7). Chociaż wiele wskazuje na to, iż NII pełnią raczej rolę protekcyjną niż są odpowiedzialne za wystąpienie fenotypu chorobowego (41), obecnie prowadzone badania nad terapią SCA i innych chorób poliglutaminowych koncentrują się na zapobieganiu powstawaniu lub likwidowaniu już powstałych agregatów. Należy ponadto wspomnieć, że niewielka ilość ataksji rdzeniowo-mózdzkowych powodowana jest przez wydłużenie sekwencji trójnukleotydowej położonej poza ORF, np. w intronie (SCA10) lub regionach niepodlegających translacji (SCA12, SCA8). Patogeneza tej podgrupy ataksji rdzeniowo-mózdzkowych jest mniej poznana, przypuszcza się, że za rozwinięcie fenotypu chorobowego odpowiada utrata funkcji (ang. *loss of function*) zmutowanego genu lub toksyczne reakcje na poziomie mRNA.

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe są ściśle zgenetyzowaną grupą chorób (38) (tabela 1.). Obecnie odkryto już co najmniej 24 ich podtypy, określane skrótem SCA i kolejnym numerem, np. SCA1. Rozpoznanie w tej grupie chorób jest określane tylko i wyłącznie w oparciu o badanie genetyczne. Choroby te dziedziczą się autosomalnie dominująco, a ich ujawnienie następuje zazwyczaj w czwartej dekadzie życia, co oznacza, że w momencie diagnozy znaczna część pa-

Tabela 1. Genetyka ataksji rdzeniowo-mózdzkowych

Typ SCA	Gen	Locus	Produkt genu	Defekt genu	Charakterystyka kliniczna
SCA 1	SCA1	6p23	Ataksyna 1	CAG _n	Ataksja, dyzartria, oczopląs, wolne ruchy sakadyczne, oftalmoplegia, spastyczność, PNP, dysfunkcja wykonawcza
SCA 2	SCA2	12q24.1	Ataksyna 2	CAG _n	Ataksja, dyzartria, wolne ruchy sakadyczne, hiporeflexja, chwianie/zataczanie się, ośpienie, (rzadko) parkinsonizm
SCA 3	MJD, SCA3	14q32.1	Ataksyna 3	CAG _n	Ataksja, dyzartria, oczopląs, wytrzeszcz, diplopia, fasykulacje twarżowo-językowe, dystonia, parkinsonizm, zespół niespokojnych nóg; wiek na początku choroby <35 lat: ataksja i spastyczność, >45 lat: ataksja i PNP
SCA 4	PLEKHG4	16q22.1	PLEKHG4, puratrofina 1	Mutacja punktowa	Ataksja, dyzartria, aksonalna neuropatia czuciowa, objawy piramidowe
SCA 5	SPTBN2	11p11-q11	Spektryna β -III	Mutacja punktowa	„Czysta” ataksja, dyzartria, prawidłowa oczekiwana długość życia, wczesny początek, objawy opuszkowe

SCA 6	CACNA1A, SCA6	19p13	CACNA1A	CAG _n	„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (często) diplopia, (rzadko i mało nasiloną) PNP, objawy piramidowe. Negatywny wywiad rodzinny z powodu późnego początku choroby
SCA 7	SCA7	3p14-21.1	Ataksyna 7	CAG _n	Ataksja, dyzartria, utrata wzroku wynikająca z retinopatii barwnikowej, wolne ruchy sakadyczne, objawy piramidowe
SCA 8	SCA8	13q21		CTG _n , 5'-UTR	Ataksja, dyzartria, oczopląs, drżenie
SCA 9	Nieprzydzielona				
SCA 10	SCA10, E46L	22q13	Ataksyna 10	ATTCT _n , intron	Ataksja, dyzartria, oczopląs, napady padaczkowe
SCA 11		15q14-21.3			„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (rzadko) hiperrefleksja
SCA 12	SCA12, PPP2R2B	5q31-33	PPP2R2B	CAG _n , 3'-UTR	Ataksja, oczopląs, drżenie, bradykinezja, hiperrefleksja
SCA 13	KCNC3	19q13.3-13.4	KCNC3	Mutacja punktowa	Ataksja, dyzartria, oczopląs Hiperrefleksja, upośledzenie umysłowe i motoryczne, wolny postęp choroby
SCA 14	PKCγ, SCA14	19q13.4-qter	PKCγ	Mutacja punktowa	Ataksja (wolny postęp choroby), (niekiedy) drżenie głowy lub mioklonie (wczesny początek choroby)
SCA 15		3p24.2-pter			„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (niekiedy) hiperrefleksja
SCA 16		8q22.1-24.1			„Czysta” ataksja, dyzartria, oczopląs, prawidłowa oczekiwana długość życia, (niekiedy) drżenie głowy
SCA 17	TBP, SCA17	6q27	TBP	CAG _n	Ataksja, dyzartria, oczopląs z otępieniem, wolne ruchy sakadyczne lub napady padaczkowe, hiperrefleksja, akinezja, dystonia, płasawica, objawy psychotyczne, mutyzm
SCA 18		7q22-32			Ataksja, dyzartria, oczopląs, aksonalna neuropatia czuciowo-ruchowa, objaw Babinskiego
SCA 19		1p21-q21			Słabo nasiloną ataksja, dyzartria, oczopląs, zaburzenia poznawcze, mioklonie, drżenie, hiporefleksja, hiperrefleksja
SCA 20	Zarezerwowana				
SCA 21		7p21-15			Ataksja, dyzartria, akinezja, sztywność, drżenie posturalne i spoczynkowe, hiporefleksja, zaburzenia poznawcze
SCA 22		1p21-q23			Ataksja, dyzartria, oczopląs, wolny postęp choroby, hiporefleksja
SCA 23		20p			Ataksja, dyzartria, wolne ruchy sakadyczne, dysmetryczne ruchy sakadyczne, zaburzenia czucia wibracji, objawy piramidowe
SCA 24	Zarezerwowana				
SCA 25		2p15-21			Ataksja, dyzartria, oczopląs, neuropatia czuciowa
SCA 26		19p13.3			Ataksja, dyzartria, skokowe, rwane wzdzenie, oczopląs

SCA 27	FGF14	13q34	FGF14	Mutacja punktowa	Ataksja, dyzartria, oczopląs, drżenie, epizody psychiatryczne
SCA 28		18p11.22-q11.2			Ataksja, dyzartria, oczopląs wywołany spojrzeniem, oftalmopareza, ptoza, wolne ruchy sakadyczne, hiperrefleksja, wolny postęp choroby
DRPLA	DRPLA, HRS	12p13.31	Atrofina 1	CAG _n	Ataksja, wiek na początku choroby <20 lat: mioklonie, napady padaczkowe, >20 lat: choreoatetoz, otępienie, objawy psychotyczne

Wyjaśnienie skrótów użytych w tabeli: SCA – ang. *Spinocerebellar ataxia*; DRPLA – ang. *Dentatorubral pallidoluysian atrophy*; MJD – ang. *Machado-Joseph disease*; CACNA1A – ang. *P/Q-type voltage-gated calcium channel, α_1A -subunit*; PLEKHG4 – ang. *Pleckstrin homology domain-containing protein, family G, member 4*; SPTBN2 – ang. *β -III Spectrin*; E46L – ang. *Like mouse brain protein E46*; PPP2R2B – ang. *Protein phosphatase 2, regulatory subunit B, β isoform*; KCNC3 – ang. *Potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 3*; PKC γ – ang. *Protein kinase C γ* ; TBP – ang. *TATA-binding protein*; FGF14 – ang. *Fibroblast growth factor 14*; HRS – ang. *Haw river syndrome*

cientów posiada już potomstwo, obarczone 50% prawdopodobieństwem rozwinięcia choroby. Interującym fenomenem jest fakt, iż w kolejnych pokoleniach obserwuje się większe rozpowszechnienie, wcześniejszy wiek zachorowania i zwiększone nasilenie objawów klinicznych. Zjawisko to, określane terminem antycypacja, po raz pierwszy opisane i wiązane ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową i innymi chorobami psychiatrycznymi, generalnie jest skutkiem zwiększania długości obszarów powtórzeń mikrosatelitarnych w kolejnych pokoleniach (37,14).

Obecna terapia ataksji rdzeniowo-mózdkowych jest ograniczona do interwencji czysto objawowych. Przeszkodą w leczeniu przyczynowym jest ciągle jeszcze niewystarczający poziom wiedzy na temat szlaków biochemicznych i potencjalnych celów terapeutycznych w tej grupie chorób. Trwające badania, także w ramach rozpoczętego w 2003 roku Europejskiego Zintegrowanego Projektu Badawczego Patogenezy, Genetyki, Modeli Zwierzęcych i Terapii Ataksji Rdzeniowo-Mózdkowych (EUROSCA), mogą w przyszłości stanowić podstawę dla wdrożenia rozsądnych, przyczynowych strategii leczniczych.

HAMOWANIE AGREGACJI

Ponieważ zmiany konformacyjne w cząsteczce zmutowanej ataksyny powodują powstanie agregatów wewnątrzjądrowych, jedną z metod oddziaływania na naturalny przebieg choroby jest hamowanie zmian konformacyjnych i agregacji przez zastosowanie różnorodnych podejść. Jedną z możliwości stanowią chaperony - białka biorące udział w formowaniu właściwej struktury trójwymiarowej innych białek. Istotnie, wykazano że będące chaperonami

białka szoku cieplnego hsp 40 i hsp 70 (ang. *heat shock proteins*) są obecne w agregatach ataksyny 1 i 3 u myszy i muszek owocowych, a nadekspresja hsp 70 zmniejsza toksyczność komórkową w modelu zwierzęcym. Stąd środki zwiększające ekspresję białek szoku cieplnego (np. geranylogeranyloacetone, GGA) wydają się być obiecującym kierunkiem przyszłych prób terapeutycznych (6, 15, 20).

Z drugiej strony, istnieją również chemiczne chaperony, np. dwumetylosulfotlenek (ang. *dimethyl sulfoxide*, DMSO), glicerol, N-tlenek trójmetylaminy (ang. *trimethylamine N-oxide*, TMAO), a także związki bezpośrednio zapobiegające agregacji, np. benzotiazole (riluzol), czerwień Kongo, trehaloza, tioflawina S lub chryzamina G. Wykazano, że niektóre z tych związków zapobiegają toksyczności komórkowej ataksyn (48, 44), a także zmniejszają ilość inkluzji wewnątrzjądrowych i polepszają profil behawioralny w innych chorobach poliglutaminowych (43).

Inna możliwość zakłada użycie przeciwciał wiążących regiony samoasocjacji w celu zahamowania tworzenia NII. Potencjalną skuteczność takiego podejścia wykazano w chorobie Huntingtona – przeciwciała przeciwko regionowi poliprolinowemu zmutowanej huntingtyny hamowały agregację i śmierć komórek w modelu komórkowym (24), a biwalentny peptyd wiążący huntingtynę zmniejszał agregację i toksyczność komórkową u muszki owocowej (21).

Wreszcie ostatnim podejściem do leczenia przeciwegregacyjnego jest zastosowanie inhibitorów transglutaminazy, enzymu tworzącego wiązania krzyżowe między cząsteczkami białek o wydłużonych sekwencjach poliglutaminowych. Badania na mysim modelu choroby Huntingtona wykazały, że cysteamina, kompetetywny inhibitor transglutaminazy, zmniejsza nasilenie choroby i zwiększa przeżywalność (10).

AKTYWACJA SZLAKU UBIKWITYNA/PROTEASOM

Jak wspomniano, zarówno ubikwityna, jak i podjednostki proteasomów są obecne w neuronalnych inkluzjach wewnątrzjądrowych, jednak ich funkcja jest zaburzona. Aktywatory degradacji proteasomalnej, takie jak PA700 (ang. *proteasome activator*, 19S) i PA28 (11S), zmniejszając powstawanie agregatów zmutowanej ataksyny, mogą zapobiegać ich toksyczności i dlatego są one kolejną możliwością terapeutyczną (42).

HAMOWANIE KASPAZ

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, VAD-fmk (ang. *valyl-alanyl-aspartyl-fluoromethylketone*), CrmA (ang. *cytokine response modifier A*) czy FADD DN (ang. *dominant-negative Fas-associated death domain protein*) stanowią kolejną opcję terapeutyczną (8, 3). Ponadto, inhibitory kaspaz hamują apoptozę, która zachodzi w przebiegu wielu chorób neurodegeneracyjnych. Kwas tauroursodeoksycholowy (ang. *tauroursodeoxycholic acid*, TUDCA) jest hydrofilowym kwasem żółciowym o własnościach antyoksydacyjnych, stabilizujących mitochondria i antyapoptotycznych. Podawanie tego związku transgenicznym myszom z modelem zwierzęcym choroby Huntingтона zmniejszało apoptozę komórek i polepszało profil behawioralny (22).

AKTYWACJA CZYNNIKÓW TRANSKRYPCYJNYCH

Wykazano, iż wydłużone sekwencje poliglutamino-we wchodzi w interakcje z różnorodnymi czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak LANP, TAFII130, CRX, CBP i innymi, zaburzając proces transkrypcji. Jednocześnie w SCA17 ekspansja poliglutaminy zachodzi bezpośrednio w TBP, głównym czynnikiem transkrypcyjnym. Badania nad modelem SCA1 w muszce owocowej zaowocowały odkryciem kilku kofaktorów transkrypcyjnych, takich jak dCtBP (ang. *Drosophila C-terminal binding protein*), dSir2 (ang. *Drosophila silent information regulator 2*) czy Rpd3 (ang. *redu-*

ced potassium dependency 3), które mogą posłużyć za punkt uchwytu dla prób terapeutycznych mających na celu redukcję szkodliwego wpływu zmutowanych ataksyn na ekspresję genów (40). Przykładowo, resweratrol, polifenol obecny w skórcie winogron i winie, aktywuje rodzinę genową *dSir2*, hamując toksyczność poliglutaminy u nicieni i w modelu komórkowym (33). Związki temu przypisuje się również aktywność przeciwnowotworową, zapobiegającą chorobom układu krążenia i chorobie Alzheimer'a.

HAMOWANIE DEACETYLACJI HISTONÓW

Niektóre z czynników transkrypcyjnych wchodzących w szkodliwe interakcje z ataksynami, ma aktywność acetylotransferazy. Acetylacja histonów zwiększa relaksację nukleosomów i aktywność transkrypcyjną, a deacetylacja wycisza ekspresję genów. Badania wykazały, że acetylacja histonów zmniejsza toksyczność komórkową i deficyty motoryczne u muszek owocowych i myszy, a więc badania nad inhibitorami deacetylacji histonów (ang. *HDAC inhibitors, histone deacetylase inhibitors*), takimi jak SAHA (ang. *suberoylanilide hydroxamic acid*), fenylooctan, fenylomaślan, kwas walproinowy czy depsyptetyd (e), wydają się być obiecujące (31, 11, 45). Jednakże wpływ inhibitorów HDAC na ekspresję genów powinien być ograniczony do określonych regionów chromatyny, gdyż globalne zmiany w ekspresji genów mogą powodować niepożądane objawy uboczne. Warto wspomnieć, że przydatność inhibitorów HDAC jest również badana w innych schorzeniach, np. białaczkach, chłoniakach, raku sutka i hemoglobinopatiach.

HAMOWANIE EKSCYTOTOKSYCZNOŚCI

Ekscytotoksyczność bierze udział w patogenezie wielu chorób neurodegeneracyjnych (28). Badania wykazały, iż białka z wydłużoną sekwencją poliglutaminową z jednej strony zwiększają uwalnianie pobudzających neurotransmitterów, z drugiej zwiększając wrażliwość neuronalną na nie (32, 4, 50). Ponadto, obserwowano zaburzenie ilości receptorów neurotransmitterów w modelach zwierzęcych chorób poliglutaminowych (5). Stąd, zastosowanie inhibitorów receptora N-metylo-d-asparagianinu (ang. *N-methyl-d-aspartate*, NMDA), takich jak amantadyna, ketamina, baklofen czy memantyna, może okazać się pomocne w powstrzymaniu progresji objawów klinicznych. W istocie wykazano, iż memantyna zwalnia postęp choroby Huntingto-

na (2). Hamowanie ekscytotoksyczności obejmuje również hamowanie uwalniania glutaminianu (lamotrygina, riluzol) oraz działanie na receptory innych neurotransmitterów (mGluR5, A2A, CB1). Jednakże, choć wyniki badań nad skutecznością riluzolu w modelach zwierzęcych choroby Huntingtona były obiecujące, próby farmakokliniczne wykazały jedynie zmniejszenie nasilenia płasawicy, bez wpływu na inne objawy choroby (18).

HAMOWANIE STRESU OKSYDACYJNEGO

Wydłużone sekwencje poliglutaminowe zaburzają prawidłowy metabolizm komórkowy, prowadząc do zwiększonego powstawania wolnych rodników (25, 26, 16). Dlatego antyoksydanty i modulatory funkcji mitochondriów to kolejne klasy leków, które mogą okazać się pomocne w leczeniu SCA. Rzeczywiście, związki takie jak witamina C, BN8245, kreatyna, remacemid, koenzym Q10, α -liponian czy N-acetylocysteina (ang. *N-acetylcystein*, NAC) wykazały pewną skuteczność w modelu komórkowym lub zwierzęcym, jednak ich przydatność została zakwestionowana w badaniach farmakoklinicznych (1). Dotyczy to również idebenonu, analogu koenzymu Q10, który wydaje się redukować hipertrofię mięśnia sercowego w ataksji Friedreicha, przy braku wpływu na objawy neurologiczne choroby (30). Sugeruje się, że brak wykazania skuteczności terapii idebenonem w chorobach poliglutaminowych mógł wynikać z zastosowania zbyt małej dawki.

CZYNNIKI NEUROTROFICZNE

Czynniki neurotroficzne, związki promujące wzrost, przeżywalność i regenerację neuronów, mogą zapobiegać toksyczności komórkowej białek z wydłużoną sekwencją poliglutaminową. Białka takie jak CNTF (ang. *ciliary neurotrophic factor*), BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*), GDNF (ang. *glial-derived neurotrophic factor*) i NGF (ang. *nerve growth factor*) wykazały różną skuteczność w modelach zwierzęcych chorób poliglutaminowych (23, 36).

WYCISZANIE GENÓW

Wyciszanie genów za pomocą interferencji RNA (ang. *RNA interference*, RNAi) jest bardzo obiecującą techniką, która może w przyszłości znaleźć zastoso-

wanie w leczeniu AIDS i nowotworów (17, 29). Jej potencjalna przydatność w chorobach poliglutaminowych została wykazana w modelu zwierzęcym – udowodniono, iż domóźdzkowe wstrzyknięcie myszom rekombinowanego wirusa AAV (ang. *adeno-associated virus*) wykazującego ekspresję krótkiego RNA o sekwencji spinki do włosów (ang. *short hairpin RNA*, shRNA) poprawiło koordynację ruchową, morfologię mózdzku i doprowadziło do zaniku NII w komórkach Purkinjego (47). Jednakże, należy pamiętać, że w przypadku zastosowania tego leku u ludzi wyciszenie powinno być specyficzne dla allelu zmutowanego, zachowując ekspresję allelu dzikiego.

PODSUMOWANIE

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe są grupą stosunkowo niedawno zidentyfikowanych chorób, lecz zasób wiedzy na ich temat jest nieporównywalnie większy niż kilka lat temu. Obecnie znanych jest kilkanaście różnych celów terapeutycznych, w oparciu o które możliwe wydaje się opracowanie i wdrożenie skutecznej terapii tej grupy chorób. Badania nad potencjalnymi lekami przynoszą różnorodne rezultaty, dlatego niezbędne wydaje się dalsze zwiększanie zasobu wiedzy na temat szlaków biochemicznych w tych chorobach.

PIŚMIENNICTWO

1. Beal MF, Ferrante RJ. Experimental therapeutics in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004 May; 5(5): 373-84.
2. Beister A, Kraus P, Kuhn W, Dose M, Weindl A, Gerlach M. The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease. *J Neural Transm Suppl* 2004; (68): 117-22.
3. Bonelli RM, Hodl AK, Hofmann P, Kapfhammer HP. Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 337-42.
4. Cepeda C, Ariano MA, Calvert CR, Flores-Hernandez J, Chandler SH, Leavitt BR i wsp. NMDA receptor function in mouse models of Huntington disease. *J Neurosci Res* 2001 Nov 15; 66(4): 525-39.
5. Cha JH, Frey AS, Alsdorf SA, Kerner JA, Kosinski CM, Mangiarini L i wsp. Altered neurotransmitter receptor expression in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999 Jun 29; 354(1386): 981-9.
6. Chai Y, Koppenhafer SL, Bonini NM, Paulson HL. Analysis of the role of heat shock protein (Hsp) molecular chaperones in polyglutamine disease. *J Neurosci* 1999b Dec 1; 19(23): 10338-47.
7. Chai Y, Koppenhafer SL, Shoemith SJ, Perez MK, Paulson HL. Evidence for proteasome involvement in polyglutamine disease: localization to nuclear inclusions in SCA3/MJD and suppression of polyglutamine aggregation in vitro. *Hum Mol Genet* 1999a; 8: 673-82.

8. Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S 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.
9. Cummings CJ, Mancini MA, Antalfy B, DeFranco DB, Orr HT, Zoghbi HY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet* 1998; 19: 148-54.
10. Dedeoglu A, Kubilus JK, Jeitner TM, Matson SA, Bogdanov M, Kowall NW i wsp. Therapeutic effects of cystamine in a murine model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002 Oct 15; 22(20): 8942-50.
11. Dunah AW, Jeong H, Griffin A, Kim YM, Standaert DG, Hersch SM i wsp. Sp1 and TAFII130 transcriptional activity disrupted in early Huntington's disease. *Science* 2002 Jun 21; 296(5576): 2238-43.
12. European Integrated Project on Spinocerebellar Ataxias (SCA): Pathogenesis, Genetics, Animal Models and Therapy. <http://www.euroasca.org>.
13. Everett CM, Wood NW. Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain* 2004 Nov; 127(Pt 11): 2385-405.
14. Fortune MT, Kennedy JL, Vincent JB. Anticipation and CAG*CTG repeat expansion in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2003 Jun; 5(2): 145-54.
15. Fujimoto M, Takaki E, Hayashi T, Kitauro Y, Tanaka Y, Inouye S i wsp. Active HSF1 significantly suppresses polyglutamine aggregate formation in cellular and mouse models. *J Biol Chem* 2005 Oct 14; 280(41): 34908-16.
16. Giuliano P, De Cristofaro T, Affaitati A, Pizzulo GM, Feliciello A, Criscuolo C i wsp. DNA damage induced by polyglutamine-expanded proteins. *Hum Mol Genet* 2003 Sep 15; 12(18): 2301-9.
17. Grunweller A, Hartmann RK. RNA interference as a gene-specific approach for molecular medicine. *Curr Med Chem* 2005; 12(26): 3143-61.
18. Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology* 2003 Dec 9; 61(11): 1551-6.
19. Jasińska A, Krzyżosiak WJ. Repetitive sequences that shape the human transcriptome. *FEBS Lett* 2004 Jun 1; 567(1): 136-41.
20. Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tanaka F i wsp. Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Nov 15; 102(46): 16801-6.
21. Kazantsev A, Walker HA, Slepko N, Bear JE, Preisinger E, Steffan JS i wsp. A bivalent Huntingtin binding peptide suppresses polyglutamine aggregation and pathogenesis in *Drosophila*. *Nat Genet* 2002 Apr; 30(4): 367-76.
22. Keene CD, Rodrigues CM, Eich T, Chhabra MS, Steer CJ, Low WC. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Aug 6; 99(16): 10671-6.
23. Kells AP, Fong DM, Dragunow M, During MJ, Young D, Connor B. AAV-mediated gene delivery of BDNF or GDNF is neuroprotective in a model of Huntington disease. *Mol Ther* 2004 May; 9(5): 682-8.
24. Khoshnan A, Ko J, Patterson PH. Effects of intracellular expression of anti-huntingtin antibodies of various specificities on mutant huntingtin aggregation and toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 Jan 22; 99(2): 1002-7.
25. Kim SJ, Kim TS, Hong S, Rhim H, Kim IY, Kang S. Oxidative stimuli affect polyglutamine aggregation and cell death in human mutant ataxin-1-expressing cells. *Neurosci Lett* 2003a Sep 4; 348(1): 21-4.
26. Kim SJ, Kim TS, Kim IY, Hong S, Rhim H, Kang S. Polyglutamine-expanded ataxin-1 recruits Cu/Zn-superoxide dismutase into the nucleus of HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003b Aug 1; 307(3): 660-5.
27. Klement IA, Skinner PJ, Kaytor MD, Yi H, Hersch SM, Clark HB i wsp. Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 1998; 95: 41-53.
28. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004 Jan; 1(1): 101-10.
29. Lovett-Racke AE, Cravens PD, Gocke AR, Racke MK, Stuve O. Therapeutic potential of small interfering RNA for central nervous system diseases. *Arch Neurol* 2005 Dec; 62(12): 1810-3.
30. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003 May 27; 60(10): 1676-9.
31. McCampbell A, Taylor JP, Taye AA, Robitschek J, Li M, Walcott J i wsp. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum Mol Genet* 2000 Sep 1; 9(14): 2197-202.
32. Nicniocaill B, Haraldsson B, Hansson O, O'Connor WT, Brundin P. Altered striatal amino acid neurotransmitter release monitored using microdialysis in R6/1 Huntington transgenic mice. *Eur J Neurosci* 2001 Jan; 13(1): 206-10.
33. Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, Lambert E, Tourette C, Catoire H i wsp. Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. *Nat Genet* 2005 Apr; 37(4): 349-50.
34. Perez MK, Paulson HL, Pendse SJ, Saionz SJ, Bonini NM, Pittman RN. Recruitment and the role of nuclear localization in polyglutamine-mediated aggregation. *J Cell Biol* 1998; 143: 1457-70.
35. Perutz MF, Johnson T, Suzuki M, Finch JT. Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5355-8.
36. Popovic N, Maingay M, Kirik D, Brundin P. Lentiviral gene delivery of GDNF into the striatum of R6/2 Huntington mice fails to attenuate behavioral and neuropathological changes. *Exp Neurol* 2005 May; 193(1): 65-74.
37. Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *J Biosci* 2002 Feb; 27(1 Suppl 1): 35-52.
38. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004 May; 3(5): 291-304.
39. Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, Uchida C, Onodera O, Naruse S i wsp. Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nat Genet* 2000; 26: 29-36.
40. Shulman JM, Shulman LM, Weiner WJ, Feany MB. From fruit fly to bedside: translating lessons from *Drosophila* models of neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol* 2003 Aug; 16(4): 443-9.
41. Sisodia SS. Nuclear inclusions in glutamine repeat disorders: are they pernicious, coincidental or beneficial? *Cell* 1998; 95: 1-4.
42. Stenoien DL, Cummings CJ, Adams HP, Mancini MG, Patel K, DeMartino GN i wsp. Polyglutamine-expanded androgen receptors form aggregates that sequester heat shock proteins, proteasome components and SRC-1, and are suppressed by the HDJ-2 chaperone. *Hum Mol Genet* 1999 May; 8(5): 731-41.
43. Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H i wsp. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a

- mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 2004 Feb; 10(2): 148-54.
44. Tanaka M, Machida Y, Nukina N. A novel therapeutic strategy for polyglutamine diseases by stabilizing aggregation-prone proteins with small molecules. *J Mol Med* 2005 May; 83(5): 343-52.
45. Taylor JP, Taye AA, Campbell C, Kazemi-Esfarjani P, Fischbeck KH, Min KT. Aberrant histone acetylation, altered transcription, and retinal degeneration in a *Drosophila* model of polyglutamine disease are rescued by CREB-binding protein. *Genes Dev* 2003 Jun 15; 17(12): 1463-8.
46. Wellington CL, Ellerby LM, Hackam AS, Margolis RL, Trifiro MA, Singaraja R i wsp. Caspase cleavage of gene products associated with triplet expansion disorders generates truncated fragments containing the polyglutamine tract. *J Biol Chem* 1998; 273: 9158-67.
47. Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martins IH, Orr HT i wsp. RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med* 2004 Aug; 10(8): 816-20.
48. Yoshida H, Yoshizawa T, Shibasaki F, Shoji S, Kanazawa I. Chemical chaperones reduce aggregate formation and cell death caused by the truncated Machado-Joseph disease gene product with an expanded polyglutamine stretch. *Neurobiol Dis* 2002 Jul; 10(2): 88-99.
49. Yvert G, Lindenberg KS, Devys D, Helmlinger D, Landwehrmeyer GB, Mandel JL. SCA7 mouse models show selective stabilization of mutant ataxin-7 and similar cellular responses in different neuronal cell types. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1679-92.
50. Zeron MM, Hansson O, Chen N, Wellington CL, Leavitt BR, Brundin P i wsp. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002 Mar 14; 33(6): 849-60.
51. Zoghbi HY, Orr HT. Polyglutamine diseases: protein cleavage and aggregation. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 566-70.

Adres korespondencyjny:

*Michał Modestowicz, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii Akademii Medycznej
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49 60-355 Poznań,
tel: 061 867 98 87, 061 869 15 35, fax: 061 869 91 97,
e-mail: michal@modestowicz.com*
