

脊髓小脑共济失调 1 型研究进展

张麟伟 顾卫红

【摘要】 脊髓小脑共济失调 1 型(SCA1)是一种常染色体显性遗传性神经变性疾病,其发病机制至今尚未阐明,通过动物模型研究发现蛋白磷酸化修饰、分子伴侣、泛素-蛋白酶体系统及特异性蛋白激酶信号转导通路与其发病有关。本文拟对 SCA1 临床和病理学特征、发病机制、动物模型及治疗等方面进行概述。

【关键词】 脊髓小脑共济失调; 综述

Research progress of spinocerebellar ataxia type 1

ZHANG Lin-wei, GU Wei-hong

Movement Disorder & Neurogenetics Research Center, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: GU Wei-hong (Email: jane55.gu@vip.sina.com)

【Abstract】 Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) is a kind of autosomal dominant genetic neurodegenerative disorder. To date, the pathogenesis of SCA1 remains unclear. Studies in numerous SCA1 experimental models, including transgenic mice, transgenic drosophila and induced pluripotent stem cells, have shown that phosphorylation of S776 in mutant ataxin-1, molecular chaperones, ubiquitin-proteasome system and down-regulation of several components of RAS-MAPK-MSK1 pathway may involve in the pathogenesis of SCA1. In this review, the clinical and pathological features of SCA1, and the latest advances of pathogenesis, model systems and therapeutic exploration will be briefly summarized.

【Key words】 Spinocerebellar ataxias; Review

This study was supported by Grant Awarded 2010-2012 from Ministry of Health Foundation of China and Grant Awarded 2012-2015 from Science and Technology Committee of Beijing.

脊髓小脑共济失调 1 型(SCA1)是一种常染色体显性遗传性神经变性疾病。其病理特征为小脑浦肯野细胞及脑干神经元死亡,致病基因 *ATXN1* 定位于 6p23,全长约 450 kb,包含 9 个外显子,mRNA 共有 10 601 个核苷酸,编码含 815 个氨基酸残基的 ataxin-1 蛋白。在第 8 外显子上存在一段胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三核苷酸重复序列,正常范围为 6~39 次,异常范围为 41~83 次,CAG 三核苷酸重复序列异常扩增导致编码蛋白内多聚谷氨酰胺(PolyQ)链延长而致病。由于对 ataxin-1 蛋白功能未知,迄今仍缺乏针对性的治疗方法。近年来, Park

等^[1]报告了 RAS-MAPK-MSK1 信号转导通路抑制剂在 SCA1 中的可能治疗前景。Haines 和 Trofatter^[2]于 1986 年对 Schut-Swier 家系进行连锁分析,将 *ATXN1* 定位于第 6 号染色体短臂 HLA-A 末端着丝粒 15 cm 处。Orr 等^[3]利用柯斯质粒克隆获取的 DNA 片段包含 CAG 三核苷酸重复扩增序列,后者被证实与 SCA1 发病有关。免疫印迹法研究显示,ataxin-1 蛋白广泛分布于脑组织及非神经组织如心脏、骨骼肌、肝脏,但其功能尚未阐明,该蛋白主要分布于神经元胞核,在其他组织中分布于细胞质,突变的 ataxin-1 蛋白主要在小脑浦肯野细胞形成核内包涵体(INIs)。SCA1 在常染色体显性遗传性脊髓小脑共济失调(SCA)中约占 6%,不同种族发病率存在差异,一般于 30~40 岁发病,常有遗传早现现象。临床表现包括凝视麻痹、扫视减慢、眼震、构音障碍、声带麻痹、喘鸣、躯干和肢体共济失调、步态异常,疾病后期可出现锥体外系征如肌张力障碍、舞蹈样

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.017

基金项目:卫生部属(管)医院 2010-2012 年度临床学科重点项目;2012-2015 年度首都临床特色应用研究专项项目

作者单位:100029 北京,卫生部中日友好医院运动障碍与神经遗传病研究中心

通讯作者:顾卫红(Email:jane55.gu@vip.sina.com)

动作,还可出现下肢痉挛、膝腱反射亢进,以及周围神经病变如轴索脱髓鞘病变、感觉或感觉运动轴索性神经病、深感觉缺失等。Schmitz-Hübsch 等^[4]发现,SCA1 患者 CAG 三核苷酸重复序列长度与发病年龄、病程和共济失调严重程度相关,且在父系遗传中表现得更加突出。本文拟对 SCA1 临床和病理学特征、发病机制、动物模型及治疗原则等近年研究成果进行概述。

一、发病机制

1. SCA1 与多聚谷氨酰胺 SCA1 属 PolyQ 病的一种, PolyQ 病包括 6 种 SCA 亚型、齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)、亨廷顿病(HD)和肯尼迪综合征。PolyQ 病共同的病理学特征为神经元胞核和胞质内存在异常蛋白质聚集,这些异常蛋白质具有获得性毒性, CAG 三核苷酸异常重复次数越高, PolyQ 链越长,细胞毒性越大^[5]。核内包涵体的形成可能是细胞降解毒性蛋白质的结果,致病蛋白质通过 PolyQ 链与其他蛋白质相互作用,吸引其进入核内包涵体,引发蛋白水解酶、分子伴侣、Caspases 等参与各种反应。目前已知, ataxin-1 蛋白可与多种蛋白质发生相互作用,包括 14-3-3^[6]、Rbm17^[7]、Capicua^[8]、ataxin-1-like^[9]等。SCA1 患者神经元胞核中可检出突变的 ataxin-1 蛋白诱发起的核内包涵体,其内可见泛素、蛋白水解酶和分子伴侣 HSP-2 等。提示突变的 ataxin-1 蛋白可能与这些物质相互作用,共同参与 SCA1 的发病。

2. SCA1 与分子伴侣和泛素-蛋白酶体代谢途径 热休克蛋白(hsp)表达水平与细胞内蛋白质水解功能密切相关,热休克蛋白在生理状态和一定条件下能够识别和重新改变错误折叠的蛋白质,维持适当构象,确保其发挥正常功能。在 SCA1 患者和 SCA1 转基因小鼠神经元核内包涵体中, 20S 蛋白酶体(系泛素-蛋白酶体系统中具有催化活性的核心成分)与分子伴侣 HSP-2 共定位,且大量存在。SCA1 转基因小鼠与过表达分子伴侣 hsp70 的小鼠杂交,虽然其浦肯野细胞核内包涵体数目不变,但该研究显示,高水平 hsp70 可延缓神经变性疾病的进展,并改善小脑皮质萎缩^[10]。

3. SCA1 基因转录调节 ataxin-1 蛋白的正常功能包括 RNA 结合能力,可与多种转录因子作用^[11],其羧基末端(C 末端)存在 1 个含高迁移率族蛋白盒(HMGB)转录因子 1(HBP1)的残基序列,称 AXH(ataxin-1/HBP1)区域,该区域以二聚体(oligomer-

binding 折叠)形式存在。通常有二聚体折叠的蛋白质具备结合核酸的能力,尤其是 RNA,因此 ataxin-1 的 AXH 区域具有结合 RNA 之特性。另外, PolyQ 扩增的 ataxin-1 蛋白可发生小泛素相关修饰物(SUMO)修饰,可能参与氧化应激反应,使突变的 ataxin-1 蛋白进一步聚集^[12]。维 A 酸相关孤儿受体 α (ROR α)是小脑发育至关重要的转录因子,其共活化物 Tip60 可增加浦肯野细胞对 SCA1 致病的易感性^[13]。对 SCA1 转基因小鼠的研究显示,抑制 ROR α 活性可使突变的 ataxin-1 蛋白致病性增强^[14]。Lam 等^[11]检测小鼠小脑可溶性蛋白发现,大多数野生型和扩增的 ataxin-1 蛋白分别牢固地结合于两种蛋白质:一种为转录抑制因子 Capicua,另一种为 mRNA 剪接因子 Rbm17。Capicua 和 Rbm17 可与 ataxin-1 蛋白竞争性结合,活体细胞内野生型 ataxin-1 蛋白倾向于结合 Capicua,而突变的 ataxin-1 蛋白易与 Rbm17 结合。大多数野生型和扩增的 ataxin-1 蛋白聚集形成大的含转录抑制因子 Capicua 的稳定复合体,相互之间通过 AXH 区域相结合,扩增的 ataxin-1 蛋白在果蝇和哺乳动物细胞中结合 Capicua 后,可使稳态水平的 Capicua 表达降低^[15]。另外, SCA1 转基因小鼠神经元 Rbm17/ataxin-1 复合物大量增加,使 Capicua/ataxin-1 复合物明显减少,影响基因转录产物的剪接,从而影响神经元正常功能的发挥^[16]。另外,三核苷酸重复扩增如何在正常的 DNA 翻译过程中保持其稳定性也是研究热点。经体外培养的人体细胞, DNA 损伤修复机制中的核苷酸切除修复(NER)可增加三核苷酸重复扩增的不稳定性。采用 SCA1 小鼠模型培养 *Xpa* 无效等位基因以消除核苷酸切除修复作用,结果显示, CAG 重复扩增的不稳定性在中枢神经系统如丘脑、海马和大脑皮质显著增强,而在肾脏或肝脏并未发现这一现象。这种组织特异性 *Xpa* 缺乏效应提示, CAG 重复扩增的不稳定性在不同组织之间存在明显差异,也进一步证实了人类神经组织三核苷酸重复扩增的不稳定性依赖于核苷酸切除修复作用^[17]。

二、动物模型

SCA 是一种灾难性疾病,目前缺乏有效的治疗措施,重要原因是尚未发现理想的动物模型可以用于研究其发病机制并进行药物实验。Okuda 等^[18]曾成功地制备了能够表达人类多聚谷氨酰胺结合蛋白 1(PQB1,系一种可作用于 ataxin-1、与 PolyQ 结合的核内蛋白质)的 SCA1 转基因小鼠模型,所表现

出的迟发性进展性运动神经元病样表现类似于 SCA1 的神经源性肌萎缩。通过对该动物模型进行研究,发现小鼠浦肯野细胞、小脑颗粒细胞和脊髓前角细胞缺失,符合人类 SCA1 之病理学特征。过度活化的 P/QBP1 蛋白可以导致神经元功能异常,参与 SCA1 的发病。与出生后早期表达突变 *ATXN1* 基因的小鼠相比,SCA1 转基因小鼠出生后(小脑完全发育)延迟表达突变 *ATXN1* 基因,病情严重程度明显减轻^[14],RNA 微阵列分析结果显示,上调对小脑发育至关重要的转录因子 ROR α 表达水平,可使 SCA1 转基因小鼠在疾病早期浦肯野细胞病变程度减轻。SCA1 转基因小鼠(82Q)ROR α 功能缺失可增强突变 *ATXN1* 基因的致病性,免疫共沉淀结果显示,小鼠脑组织中存在 ataxin-1、ROR α 和 Tip60 复合物,提示 ROR α 和 Tip60 可能在 SCA1 的发病机制中发挥作用^[13-14]。

Fernandez-Funez 等^[19]于 2000 年建立了 SCA1 转基因果蝇模型。之后,Ghosh 和 Feany^[20]指出,异常蛋白质聚集、组蛋白乙酰化和细胞凋亡是神经变性疾病细胞毒性损伤的普遍特征。他们还发现,视黄醛修饰因子可在神经元有丝分裂后期改变致病蛋白质毒性,并证实组蛋白乙酰化抑制剂烟酰胺能够减轻 PolyQ 的细胞毒性。

由于种系差异,动物模型用于研究人类疾病存在局限性。近年来,研究者们高度关注诱导型多能干细胞(iPSCs)模型。这是一项通过基因转染技术将某些转录因子导入人类体细胞,使其转化为胚胎干细胞样多能干细胞技术;此类细胞可以分化为神经细胞系,用以研究神经遗传性或变性疾病的发病机制。采用经体细胞诱导的诱导型多能干细胞,保留了致病基因,可用于观察致病基因产物对细胞的影响及病理学过程,亦可用于药物筛选实验、靶基因置换或修正治疗等细胞替代疗法的研究。Koch 等^[21]报告了脊髓小脑共济失调 3 型(SCA3)的诱导型多能干细胞的实验结果,并进行了致病蛋白质的相关研究,目前尚无关于 SCA1 的研究报道。

三、治疗原则

1. 调节致病基因表达 应用 RNA 干扰(RNAi)技术降低目的基因表达的方法,已用于多种疾病的治疗^[22],包括 SCA1、亨廷顿病等。Xia 等^[23-24]建立经病毒载体表达的短发夹 RNA(shRNAs),以降低 SCA1 转基因小鼠脑组织目的蛋白表达水平,将表达 shRNA 的病毒载体作用于 ataxin-1。其结果显示,小

鼠浦肯野细胞 ataxin-1 蛋白表达水平下降,小脑神经元 ataxin-1 蛋白溶解增加,运动症状明显改善。然而,在多种发夹 RNA 中筛选一种能够有效沉默扩展的等位基因是至关重要的。同类研究亦显示,SCA1 转基因小鼠(154Q)过表达 *ATXN1-like* 等位基因,可改善疾病表型;野生型和扩增的 ataxin-1 蛋白均经 AXH 区域与 Capicua 相互作用^[11],*ATXN1-like* 过表达可拮抗突变的 ataxin-1 蛋白与 Capicua 相互作用^[25]。另外,Cvetanovic 等^[26]发现,突变的 *ATXN1* 能够抑制血管内皮生长因子 A(VEGFA)的转录,导致 SCA1 转基因小鼠小脑浦肯野细胞 VEGFA mRNA 和蛋白质表达水平下降,小脑毛细血管密度和长度减少,出现细胞缺氧表现,而 VEGFA 过表达则可改善 SCA1 转基因小鼠表型和延缓病理进程。提示 VEGFA 通过上调其在小脑浦肯野细胞中的表达而参与 SCA1 的发病机制,可能成为一种治疗策略。

2. 氧化应激、磷酸化、分子伴侣与泛素-蛋白酶体系统 氧化应激在 SCA1 的疾病进展过程中发挥重要作用。突变的 ataxin-1 蛋白可引诱铜锌超氧化物歧化酶(Cu-ZnSOD)进入细胞核并降低其活性,使细胞暴露于氧自由基,从而增加超氧化物歧化酶活性或减少氧自由基,以延缓疾病进展。抑制特异性氨基酸磷酸化或许也能阻止疾病进展,对 SCA1 转基因果蝇模型的研究发现,ataxin-1 第 776 位丝氨酸被丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)磷酸化后可增强 ataxin-1 与 14-3-3 蛋白的相互作用,促进蛋白质稳定性和核内包涵体的形成^[6]。SCA1 转基因小鼠(82Q)脑组织 ataxin-1 第 776 位丝氨酸被非磷酸化的丙氨酸替代后,蛋白质聚集、核内包涵体减少、PolyQ 细胞毒性作用有所减轻^[27]。对过表达分子伴侣 hsp70 的 SCA1 转基因小鼠的研究显示,高水平 hsp70 能够对抗神经变性疾病、防止小脑皮质萎缩^[10]。通过提高特异性分子伴侣水平,可能对 SCA1 模型小鼠有益。HSJ-2 过表达可降低 ataxin-1 蛋白的聚集,推测其具有易化错误折叠蛋白重新折叠或促进突变蛋白水解的作用,热休克蛋白通过抑制突变的 ataxin-1 蛋白与其他蛋白质相互作用而降低其细胞毒性,而且过表达热休克蛋白可以增强泛素-蛋白酶体系统功能,加速突变蛋白的降解,有可能成为 SCA1 的治疗策略。Hsp70 羧基末端相互作用蛋白(CHIP)系泛素-蛋白酶体代谢途径中的 E3 连接酶,CHIP 过表达可降低突变的 ataxin-1 蛋白聚集。因此,抑制形成核内包涵体的各种谷氨酰胺蛋白所需的蛋白酶

(如 Caspases), 或调节蛋白酶体活性可能成为一种治疗途径^[28]。

3. RAS-MAPK-MSK1 信号转导通路 Park 等^[1]采用 RNAi 技术沉默全部已知的人类激酶。他们经筛查发现, SCA1 果蝇模型和人类细胞模型 *IGF1R*、*ULK3*、*WNK4*、*BUB1*、*MSK1*、*MEK2(MAP2K2)*、*MEK3(MAP2K3)*、*MEK6(MAP2K6)*、*ERK1(MAPK3)*、*ERK2(MAPK1)* 基因突变可下调 *ATXN1* 表达及其诱导的细胞毒性作用, 其中 6 种属于 RAS-MAPK-MSK1 信号级联通路。表明该通路在调节 *ATXN1* 基因表达过程中发挥重要作用。有研究显示, 下调 SCA1 果蝇模型 *MEK*、*ERK1/2* 和 *MSK1* 同系物表达水平, 可改善运动功能并延长生存期。而 RAS-MAPK-MSK1 信号转导通路中的各种蛋白激酶, 下调 SCA1 果蝇模型 *MSK1* 可使 *ATXN1* 基因表达下降, 减轻 ataxin-1 毒性作用。有研究显示, 下调 *MSK1* 表达可以明显改善 SCA1 转基因小鼠(154Q) 在旋杆实验中的表现, 抑制 SCA1 转基因小鼠(B05) 浦肯野细胞凋亡。RAS-MAPK-MSK1 信号级联通路具有多个作用靶点, 从而为 SCA1 的治疗提供了更多的可能途径。例如, 蛋白激酶 A 也可磷酸化 *ATXN1* S776 位点, 若适度抑制蛋白激酶 A 和 *MSK1* 即可使 *ATXN1* 基因表达下调, 且其不良反应明显小于单纯抑制其中一种激酶。该方法作用于 SCA1 致病环节的初始阶段, 可直接减少致病蛋白质的产生, 也可为治疗阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等其他神经变性疾病带来新的药物治疗途径。

迄今为止, SCA1 尚无有效的治疗方法, 主要采用支持、对症、康复训练等治疗。随着分子遗传学及病理生理学技术的发展, 将有助于症状前诊断、产前诊断、遗传咨询, 而针对发病机制的研究将有助于发现有效治疗途径。

参 考 文 献

- [1] Park J, Al-Ramahi I, Tan Q, Mollema N, Diaz-Garcia JR, Gallego-Flores T, Lu HC, Lagalwar S, Duvick L, Kang H, Lee Y, Jafar-Nejad P, Sayegh LS, Richman R, Liu X, Gao Y, Shaw CA, Arthur JS, Orr HT, Westbrook TF, Botas J, Zoghbi HY. RAS-MAPK-MSK1 pathway modulates ataxin 1 protein levels and toxicity in SCA1. *Nature*, 2013, 498:325-331.
- [2] Haines JL, Trofatter JA. Multipoint linkage analysis of spinocerebellar ataxia and markers on chromosome 6. *Genet Epidemiol*, 1986, 3:399-405.
- [3] Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ Jr, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*, 1993, 4:221-226.
- [4] Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdienicka E, Kang JS, Döhlinger S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, di Donato S, du Montcel ST, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*, 2008, 71: 982-989.
- [5] Menon RP, Nethisinghe S, Faggiano S, Vannocci T, Rezaei H, Pemble S, Sweeney MG, Wood NW, Davis MB, Pastore A, Giunti P. The role of interruptions in polyQ in the pathology of SCA1. *PLoS Genet*, 2013, 9:E1003648.
- [6] Lai S, O'Callaghan B, Zoghbi HY, Orr HT. 14-3-3 binding to ataxin-1 (ATXN1) regulates its dephosphorylation at Ser-776 and transport to the nucleus. *J Biol Chem*, 2011, 286:34606-34616.
- [7] Lim J, Crespo-Barreto J, Jafar-Nejad P, Bowman AB, Richman R, Hill DE, Orr HT, Zoghbi HY. Opposing effects of polyglutamine expansion on native protein complexes contribute to SCA1. *Nature*, 2008, 452:713-718.
- [8] Kim E, Lu HC, Zoghbi HY, Song JJ. Structural basis of protein complex formation and reconfiguration by polyglutamine disease protein Ataxin-1 and Capicua. *Genes Dev*, 2013, 27:590-595.
- [9] Jayaraman M, Kodali R, Wetzel R. The impact of ataxin-1-like histidine insertions on polyglutamine aggregation. *Protein Eng Des Sel*, 2009, 22:469-478.
- [10] Lee SB, Bagley JA, Lee HY, Jan LY, Jan YN. Pathogenic polyglutamine proteins cause dendrite defects associated with specific actin cytoskeletal alterations in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:16795-16800.
- [11] Lam YC, Bowman AB, Jafar-Nejad P, Lim J, Richman R, Fryer JD, Hyun ED, Duvick LA, Orr HT, Botas J, Zoghbi HY. ATAXIN-1 interacts with the repressor Capicua in its native complex to cause SCA1 neuropathology. *Cell*, 2006, 127:1335-1347.
- [12] Ryu J, Cho S, Park BC, Lee do H. Oxidative stress-enhanced SUMOylation and aggregation of ataxin-1: implication of JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393:280-285.
- [13] Gehrking KM, Andresen JM, Duvick L, Lough J, Zoghbi HY, Orr HT. Partial loss of Tip60 slows mid-stage neurodegeneration in a spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:2204-2212.
- [14] Serra HG, Duvick L, Zu T, Carlson K, Stevens S, Jorgensen N, Lysholm A, Burrig E, Zoghbi HY, Clark HB, Andresen JM, Orr HT. RORalpha-mediated Purkinje cell development determines disease severity in adult SCA1 mice. *Cell*, 2006, 127:697-708.
- [15] Calandria JM, Mukherjee PK, de Rivero Vaccari JC, Zhu M, Petasis NA, Bazan NG. Ataxin-1 poly(Q)-induced proteotoxic stress and apoptosis are attenuated in neural cells by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1. *J Biol Chem*, 2012, 287:23726-23739.
- [16] Friedman MJ, Shah AG, Fang ZH, Ward EG, Warren ST, Li S, Li XJ. Polyglutamine domain modulates the TBP-TFIIB interaction: implications for its normal function and neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2007, 10:1519-1528.
- [17] Hubert L Jr, Lin Y, Dion V, Wilson JH. Xpa deficiency reduces CAG trinucleotide repeat instability in neuronal tissues in a mouse model of SCA1. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:4822-4830.
- [18] Okuda T, Hattori H, Takeuchi S, Shimizu J, Ueda H, Palvimo JJ, Kanazawa I, Kawano H, Nakagawa M, Okazawa H. PQBP-1

- transgenic mice show a late-onset motor neuron disease-like phenotype. *Hum Mol Genet*, 2003, 12:711-725.
- [19] Fernandez-Funez P, Nino-Rosales ML, de Gouyon B, She WC, Luchak JM, Martinez P, Turiegano E, Benito J, Capovilla M, Skinner PJ, McCall A, Canal I, Orr HT, Zoghbi HY, Botas J. Identification of genes that modify ataxin-1-induced neurodegeneration. *Nature*, 2000, 408:101-106.
- [20] Ghosh S, Feany MB. Comparison of pathways controlling toxicity in the eye and brain in *Drosophila* models of human neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet*, 2004, 13:2011-2018.
- [21] Koch P, Breuer P, Peitz M, Jungverdorben J, Kesavan J, Poppe D, Doerr J, Ladewig J, Mertens J, Tüting T, Hoffmann P, Klockgether T, Evert BO, Wüllner U, Brüstle O. Excitation-induced ataxin-3 aggregation in neurons from patients with Machado-Joseph disease. *Nature*, 2011, 480:543-546.
- [22] Davidson BL, McCray PB Jr. Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nat Rev Genet*, 2011, 12:329-340.
- [23] Xia H, Mao Q, Paulson HL, Davidson BL. siRNA-mediated gene silencing in vitro and in vivo. *Nat Biotechnol*, 2002, 20:1006-1010.
- [24] Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martins IH, Orr HT, Paulson HL, Yang L, Kotin RM, Davidson BL. RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med*, 2004, 10:816-820.
- [25] Bowman AB, Lam YC, Jafar-Nejad P, Chen HK, Richman R, Samaco RC, Fryer JD, Kahle JJ, Orr HT, Zoghbi HY. Duplication of *Atxn1l* suppresses SCA1 neuropathology by decreasing incorporation of polyglutamine-expanded ataxin-1 into native complexes. *Nat Genet*, 2007, 39:373-379.
- [26] Cvetanovic M, Patel JM, Marti HH, Kini AR, Opal P. Vascular endothelial growth factor ameliorates the ataxic phenotype in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Med*, 2011, 17:1445-1447.
- [27] Orr HT. SCA1-phosphorylation, a regulator of Ataxin-1 function and pathogenesis. *Prog Neurobiol*, 2012, 99:179-185.
- [28] Choi JY, Ryu JH, Kim HS, Park SG, Bae KH, Kang S, Myung PK, Cho S, Park BC, Lee do H. Co-chaperone CHIP promotes aggregation of ataxin-1. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34:69-79.
- (收稿日期:2014-03-03)

第八届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会征文通知

为推动我国帕金森病及其他运动障碍疾病研究领域的进一步发展,提高全国神经科医师对该病的认识和诊治水平,由中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和《中华神经科杂志》编辑委员会共同主办的“第八届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会”拟定于2014年10月在湖南省长沙市举行。届时将邀请该领域著名专家进行专题报告,与会者将获得国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。欢迎广大同仁积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 帕金森病及其他运动障碍疾病(包括帕金森病、舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍等)相关基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内公开发表、800~1000字的论文摘要1份,请按照目的、方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受 Email 投稿,请发送至: cjn@cma.org.cn 或 zhshjkzz@126.com, 并在主题中注明“帕金森病会议征文”字样。

4. 截稿日期 2014年8月(以Email发送时间为准)。

5. 联系方式 北京市东四西大街42号中华医学会《中华神经科杂志》编辑部。联系人:高蓓蕾。联系电话:(010)85158265。Email地址:cjn@cma.org.cn 或 zhshjkzz@126.com。

第13届全国肌电图与临床神经电生理学术会议暨规范化研讨会征文通知

由中华医学会神经病学分会肌电图与临床电生理学组及《中华神经科杂志》编辑委员会共同主办的“第13届全国肌电图与临床神经电生理学术会议暨规范化研讨会”拟定于2014年8月底在贵州省贵阳市召开。届时将邀请肌电图和临床神经电生理学方面的著名专家进行专题报告,与会者将获得国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。欢迎广大肌电图和临床电生理学研究者积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 肌电图、各种反射及脑诱发电位、脑电图的基础与临床研究。

2. 投稿要求 尚未在国内公开发表、800~1000字的论文摘要1份,按照目的、方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。稿件质量优秀者将获得大会8分钟发言机会。

3. 投稿方式 会议仅接受 Email 投稿,稿件请发送至: zhshjkzz@126.com, 并在主题中注明“第13届肌电图会议征文”字样。

4. 截稿日期 2014年6月30日(以Email发送时间为准)。

5. 联系方式 北京市东四西大街42号中华医学会《中华神经科杂志》编辑部。联系人:郑晴。联系电话:(010)85158379。Email地址:zhshjkzz@126.com。