

S. Di Donato • C. Mariotti • S. Romano • F. Taroni

## Patogenesi molecolare nelle malattie da espansione di poliglutamine

**Riassunto** Le malattie da espansione di triplette CAG sono malattie neurodegenerative con morte cellulare quasi esclusivamente localizzata al sistema nervoso centrale. Esse sono causate da una tipologia di mutazione caratterizzata da espansione di un tratto ripetuto di triplette CAG contenuto in regioni esoniche, codificanti per tratti di poliglutamina nelle proteine corrispondenti. Si ritiene che queste mutazioni conferiscano una nuova proprietà tossica alla proteina, dovuta principalmente ad alterazione del controllo cellulare dei processi di conformazione terziaria della proteina. Il “guadagno” tossico di funzione si associa a complessi, e non del tutto noti, eventi cellulari che interferiscono con i meccanismi omeostatici delle cellule neuronali postmitotiche, principalmente il controllo del “*fold*ing” proteico, la degradazione delle proteine, il controllo trascrizionale, il trasporto assonale, il metabolismo energetico.

**Parole chiave** Triplette CAG • Poliglutamine • Neurodegenerazione • Atassia spinocerebellare dominante • Corea di Huntington

S. Di Donato (✉) • C. Mariotti • F. Taroni  
Divisione di Biochimica e Genetica  
Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta”  
Via Celoria 11, I-20133 Milano, Italia  
e-mail: didonato@istituto-besta.it

S. Romano  
Dipartimento di Neurologia  
Ospedale S. Andrea  
Università di Roma “La Sapienza”, Roma, Italia

### Introduzione

Le malattie da espansione di triplette CAG in regioni codificanti del gene, fino ad oggi riconosciute, sono la Corea di Huntington (HD), la atrofia muscolare spinobulbare (SBMA), alcune atassie spinocerebellari dominanti (SCA), la atrofia dentato-rubro-pallido-lusiana (DRPLA). Queste malattie neurodegenerative possono essere considerate come prototipi di malattie neurodegenerative umane causate da mutazioni che determinano un’alterazione della conformazione della proteina. Tuttavia, non sono ancora noti i meccanismi patogenici attivi nelle diverse malattie e determinanti il processo di neurodegenerazione [1].

La HD è un’affezione degenerativa del sistema nervoso centrale (SNC), che insorge a qualsiasi età, ma prevalentemente intorno ai 30–40 anni, ed è caratterizzata clinicamente da segni motori (bradicinesia e ipercinesia), psichiatrici (depressione, irritabilità) e deterioramento cognitivo fino alla demenza. Il gene responsabile della malattia è stato localizzato sul braccio corto del cromosoma 4 e il difetto molecolare è rappresentato da una espansione di una sequenza ripetuta di tipo CAG nel gene *IT15* che codifica una proteina detta “*huntingtina*”.

La SBMA è una malattia *X-linked* che comporta atrofia progressiva dei muscoli spinali e bulbari ed è associata ad espansioni di un tratto CAG ripetuto, contenuto nel primo esone del recettore per gli androgeni.

Nel descrivere la patogenesi della degenerazione nelle malattie con poliglutamine (poliQ) ci baseremo essenzialmente sui dati acquisiti nelle SCA, in ragione della vasta informazione esistente in letteratura su HD e SBMA, rispettivamente la malattia neurologica per cui fu identificato il primo *locus* e la malattia neurologica per cui fu clonato il primo gene con mutazione da espansione di un tratto CAG.

Le SCA clinicamente e geneticamente eterogenee sono al momento associate ad almeno 23 loci (SCA 1–8, SCA

**Tabella 1** Malattie degenerative da espansione CAG<sup>a</sup>

Malattia	Neuropatologia	Inclusioni intranucleari	Gene	Locus	Alleli normali	Alleli patologici
HD	Striato e corteccia cerebrale	SI	<i>IT15</i>	4p16.3	<35	36–105
SBMA	Motoneuroni bulbo-spinali	SI	<i>Gene AR</i>	X	12–30	39–62
SCA 1	Cellule di Purkinje, nuclei pontini, olive inferiori	SI	<i>SCA1</i>	6p23	6–44	39–91
SCA 2	Cellule di Purkinje, nuclei pontini, olive inferiori, substantia nigra	NO	<i>SCA2</i>	12q24	14–31	32–500
SCA 3	Nuclei pontini e vestibolari, nuclei colonne di Clark, cervelletto	SI	<i>MJD</i>	14q24	13–47	53–86
SCA 6	Cellule di Purkinje, nuclei dentati	NO	<i>CACNA1A</i>	19p13	4–18	19–33
SCA 7	Cellule di Purkinje, olive inferiori, cellule gangliari retiniche, vie ottiche	SI	<i>SCA7</i>	3p21	7–35	37–>300
SCA 17	Cellule di Purkinje, olive inferiori	SI	<i>TBP</i>	6q27	25–42	45–63
DRPLA	Striato, globo pallido, cervelletto, nuclei subtalamico, rosso e dentato	SI	<i>DRPLA</i>	12p13	3–36	48–93

<sup>a</sup> Riferimento [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)

10–19, 21, 22, 25, FGF14, e DRPLA). I geni sono stati identificati in dodici diverse SCA (*SCA 1–3, 6–8, 10, 12, 17, PRKCG, FGF14, and DRPLA*) [2].

Le SCA 1–3, SCA6–7, SCA 17 e la DRPLA presentano tutte espansioni di un tratto ripetuto di CAG in regioni codificanti che vengono trascritte e tradotte in una lunga sequenza di poliQ nelle proteine corrispondenti in analogia ad HD e SBMA (Tabella 1). Ne consegue che le proteine codificate dall'allele espanso contengono un tratto con ripetizione estesa di poliQ, fatto che determina una instabilità conformazionale della proteina con tendenza alla aggregazione, e alla acquisizione di una funzione nuova, tossica per la cellula (“*toxic gain of function*”).

### Clinica e neuropatologia

Le atassie spinocerebellari (SCA) sono caratterizzate da un'atassia ad andamento progressivo variabilmente associata ad altri sintomi neurologici. I segni clinici sono l'espressione di una progressiva degenerazione che interessa principalmente il cervelletto, il tronco e il midollo spinale. SCA 1–3, 6, 7, 17 e DRPLA sono associate ad un'espansione di un tratto ripetuto di CAG tradotto in lunghe sequenze poliQ. Le espansioni maggiori sono associate, nelle generazioni successive, ad un'età di esordio più precoce e un quadro sintomatologico più grave. La presentazione clinica più comune della SCA è una forma di atassia “*plus*” trasmessa con modalità autosomica dominante, caratterizzata da un'associazione variabile di sintomi cerebellari, oftalmoplegia soprano-

ciare, movimenti oculari saccadici lenti, atrofia ottica, segni piramidali ed extrapiramidali, demenza lieve-moderata, amiotrofia e neuropatia periferica. Il quadro neuropatologico più frequente è quello di un'atrofia olivopontocerebellare [3].

Entità genetiche diverse possono condividere caratteristiche patologiche comuni, come la SCA 1 e la SCA 2. I soggetti affetti da queste due patologie presentano una perdita estesa delle cellule del Purkinje e una degenerazione dei nuclei pontini e delle olive inferiori. La sostanza nera è interessata nei pazienti affetti da SCA 2 ma non in quelli con SCA 1. Nella SCA 3 le cellule del Purkinje e le olive inferiori sono meno colpite, ma è presente una marcata degenerazione dei nuclei della colonna di Clarke e dei nuclei vestibolari e pontini. Nella SCA 6 è presente una consistente perdita di cellule del Purkinje, di cellule dei granuli e dei nuclei dentati, ma il tronco e il midollo non sono generalmente interessati. Nei soggetti affetti da SCA 7, le cellule del Purkinje, le olive inferiori e i nuclei dei nervi cranici sono gravemente interessati. Sono inoltre colpite le cellule gangliari della retina, il tratto ottico e la corteccia visiva. Nella SCA 17 si verifica, nel cervelletto, un'importante perdita di cellule del Purkinje e una degenerazione meno pronunciata dei nuclei olivari. L'atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (DRPLA) determina una perdita marcata di cellule nel globo pallido, striato, corteccia cerebrale, nucleo subtalamico, rosso e dentato.

La perdita cellulare dello strato cerebellare delle cellule del Purkinje è quindi una caratteristica presente nella maggior parte delle SCA, ma la neuropatologia “*fine*” differisce tra i diversi tipi di malattia [4].

## Patogenesi

Studi recenti hanno dimostrato che la neurodegenerazione correlata alle SCA potrebbe trarre origine direttamente dall'espansione della sequenza di poliglutamine poiché: (i) la gravità della malattia e l'estensione dell'interessamento del SNC sono correlate positivamente con la lunghezza del tratto poliQ; (ii) modelli cellulari e transgenici con proteine complete o frammenti proteici contengono il tratto espanso mostrano rispettivamente morte cellulare e neurodegenerazione; (iii) in un modello di topo transgenico l'introduzione di un tratto poliQ nell'enzima citosolico "house keeping" ipoxantina-fosforibosiltransferasi conferisce alla proteina una tossicità che è causa di neurodegenerazione negli animali transgenici [1].

Quindi le proteine mutate potrebbero "guadagnare" una nuova funzione tossica del tutto indipendente dalla funzione originaria della proteina *wild type*. Questa ipotesi patogenetica unificante sulle malattie da poliQ è stata proposta da Perutz, il quale ha dimostrato che polipeptidi sintetici con estesi tratti poliQ aggregano spontaneamente, subendo una variazione conformazionale da  $\alpha$ -eliche a foglietti  $\beta$ , legati tra loro da ponti idrogeno tra le catene laterali contenenti amidi. L'alterazione conformazionale conserva le proprietà adesive della proteina mutata, che a sua volta determina la formazione di aggregati proteici insolubili e resistenti alle proteasi sia nel neuropilo che nei nuclei [5].

Alcuni dati contraddicono, però, la radicalità di una ipotesi meramente basata sulla espansione poliQ: (i) in diverse malattie umane, è presente un grado di correlazione variabile tra lunghezza del tratto poliQ e patogenicità: la maggior parte dei tratti di poliQ diventa patogena quando contiene 35–36 ripetizioni CAG, ma questo varia da 21 ripetizioni nella SCA6 a 60 ripetizioni o più nella SCA3; (ii) nelle malattie umane da poliQ (e nei modelli cellulari e animali) la suscettibilità delle diverse popolazioni neuronali e il fenotipo corrispondente, presentano differenze che dipendono non solo dall'estensione del frammento contenente il tratto di poliQ ripetute ma anche dalle proprietà intrinseche di ogni proteina; (iii) i modelli di topo *knock-in* delle malattie da poliQ, modelli che presentano un livello di espressione della proteina patogena uguale a quello dei soggetti affetti, tendono a riprodurre il quadro neuropatologico delle malattie umane più fedelmente dei modelli transgenici che sovraesprimono la proteina mutante [6].

Queste osservazioni sottolineano l'importanza del *contesto proteico* nella patogenesi della malattia. In particolare le proteine che presentano tratti espansi di poliQ diventerebbero neurotossiche per specifici sottogruppi cellulari, a seguito di interazioni proteina-proteina altamente selettive, interazioni che sono regolate dalle specifiche proprietà della proteina patogena. Questa ipotesi rivisitata potrebbe spiegare il motivo per il quale la patologia è ristretta al

SNC e a specifici sottogruppi neuronali, nonostante le proteine patogeniche poliQ siano espresse nella maggior parte delle cellule.

## Ruolo degli aggregati proteici

Nella maggior parte delle malattie da poliQ è presente un'evidenza microscopica di aggregati proteici nel citoplasma e nei nuclei dei neuroni affetti. Le inclusioni intranucleari neuronali (IIN) sono segni caratteristici di neurodegenerazione del tessuto cerebrale di pazienti affetti da SCA 1, SCA3, SCA7, SCA 17 e DRPLA. Aggregati sono anche presenti nel SNC di pazienti affetti da SCA2 e SCA6, ma solo nel citoplasma (SCA2) o nelle regioni citoplasmatiche perinucleari (SCA6).

Non è ancora stato definito con certezza il ruolo degli aggregati. I neuroni che presentano gli aggregati non sono sempre i più suscettibili alla morte, inoltre l'aggregazione di proteine con poliQ e la tossicità neuronale possono essere dissociate. Nei tessuti cerebrali di pazienti affetti da SCA 17, le IIN poliQ-positivo sono largamente distribuite nei neuroni della sostanza grigia cerebrale che non muoiono, mentre le cellule di Purkinje, le più colpite dal processo denegenerativo, sono completamente prive di IIN. In modelli transgenici di topo e *Drosophila* che sovraesprimono l'atassina 3 mutata, la correlazione tra neurodegenerazione e IIN è scarsa. In un modello di topo *knock-in* della SCA 17, l'alterazione della funzione neuronale è stata rilevata prima della comparsa delle IIN, indicando l'assenza di correlazione tra i due eventi. Pertanto le IIN potrebbero non avere un ruolo patogenico nella neurodegenerazione, bensì avere un ruolo protettivo attraverso l'efficiente sequestro di proteine patogene e la riduzione del loro potenziale neurotossico [1, 6].

Tuttavia le IIN non contengono unicamente aggregati di polipeptidi con tratti espansi di poliQ, ma comprendono anche proteine funzionalmente rilevanti quali ubiquitina, chaperonine (*heat-shock proteins*) e componenti del proteasoma coinvolti nel controllo di qualità del sistema di sorveglianza proteica. È interessante notare come diversi fattori di trascrizione vengano costantemente rilevati nelle IIN contenenti ubiquitina. La definitiva rilevanza di questi aggregati cellulari in rapporto ai processi di morte cellulare non è ancora chiara. Infatti, la presenza di ubiquitina negli aggregati intranucleari, che contengono anche chaperonine e componenti del proteasoma, potrebbe essere un meccanismo per prevenire la neurotossicità degli aggregati di poliQ. D'altra parte, le IIN potrebbero rappresentare l'*espressione visibile* di una via patogena estesa che recluta i componenti del proteasoma, chaperonine e attivatori trascrizionali, riduce la disponibilità di questi componenti essenziali e causa disfunzione ed eventuale apoptosi neuronale. Il sequestro all'interno degli

aggregati nucleari di fattori di trascrizione e attivatori trascrizionali, quali la proteina legante la CREB (CBP), TFII130 e Sp1 è stato descritto in modelli cellulari SCA3, SCA7 e DRPLA [7, 8].

---

### SCA 1

Il gene *SCA1* codifica una proteina di 87-kDa di funzione sconosciuta, denominata atassina-1.

Come menzionato, la atassina-1 mutata innesca di *per sé* una cascata di eventi che conducono verso la neurodegenerazione. Topi transgenici per l'intera lunghezza della proteina mutata sviluppano aggregati nucleari contenenti atassina-1 ed estesa degenerazione delle cellule del Purkinje. Significativamente, in questi topi, la sovraespressione di chaperonine è in grado di promuovere una riconformazione della proteina che sopprime l'aggregazione della atassina-1 e previene parzialmente la patologia, indicando il ruolo primario dell'alterazione conformazionale nella patogenesi [6].

La comprensione di questi eventi è stata largamente speculativa fino all'identificazione del nucleo dei neuroni come il sito subcellulare privilegiato per gli eventi patogenetici. Infatti, topi che esprimono l'atassina-1 con un segnale di localizzazione nucleare (NLS) mutato non sviluppano i sintomi di malattia, dimostrando che la localizzazione nucleare è cruciale per la patogenesi. Inoltre i topi transgenici che esprimono la proteina atassina-1 priva della regione di "self" associazione sviluppano atassia e patologia delle cellule del Purkinje, ma non aggregati nucleari di atassina-1. Quindi la localizzazione nucleare, ma non l'aggregazione dell'atassina-1 risulta necessaria per innescare la patogenesi. Zoghbi e Orr hanno dimostrato che la fosforilazione della serina 776 dell'atassina-1 mutata da parte della Akt, una chinasi nota come una molecola di segnale antiapoptotico, è una fase fondamentale nella patologia. La sostituzione della serina 776 con l'alanina nell'atassina-1-82Q (atassina-1 con 82 residui glutamina) è stata in grado di prevenire lo sviluppo di IIN e la patologia, evidenziando il ruolo cruciale di questo residuo aminoacidico. Inoltre l'atassina-1 mutante fosforilata può interagire con differenti isoforme delle proteine 14-3-3, interazioni che stabilizzano l'atassina-1 mutata ed incrementano il suo potenziale neurotossico [6].

Attualmente, nella SCA 1, non è stata ancora chiarita la completa sequenza di eventi che conducono alla disfunzione e alla morte cellulare. Sono probabilmente coinvolte due fasi indipendenti. La prima, che in modo indiscutibile dà inizio alla patologia, è la oligomerizzazione della proteina contenente tratti espansi di poliQ. Questo processo di oligomerizzazione è stato osservato in modelli cellulari di malattia di Huntington. Sostanze chimiche, che preferenzialmente legano le sequenze "β-sheet" e spezzano la

conformazione a foglietti β, sono in grado di inibire la oligomerizzazione delle poliQ e prevenire la neurodegenerazione. La seconda fase patogenetica coinvolge probabilmente interazioni specifiche proteina-proteina nel nucleo, alterazioni che in definitiva causano la morte selettiva di sottogruppi neuronali. Nella SCA 1 i componenti della famiglia delle proteine 14-3-3 sono cruciali per le interazioni specifiche.

Gli effetti ultimi dell'accumulo nel nucleo dell'atassina-1 contenente le espansioni sono sconosciuti. È noto che proteine espresse ad alti livelli nelle cellule del Purkinje interagiscono con l'atassina mutata, e diversi geni neuro-specifici presentano una ridotta espressione nel tessuto cerebrale di modelli murini SCA 1 prima dell'esordio della patologia. Diversi geni che modificano positivamente o negativamente il processo che conduce alla morte neuronale indotta dall'atassina-1 sono stati identificati nei modelli di SCA 1 in *Drosophila*. Come in altre malattie poliQ, questi geni codificano per proteine che sono coinvolte nella detossificazione proteica e nella regolazione trascrizionale.

---

### SCA 3

La atassina-3, la proteina mutata nella SCA 3, è localizzata diffusamente nel citosol delle cellule cerebrali [9]. È interessante notare che alcune proteine implicate nelle SCA, come l'atassina-1 e l'atassina-7, si localizzano nel nucleo mentre altre, come l'atassina-3 e l'atrofina-1, sono normalmente rilevate nel citoplasma. Soltanto l'atassina-7 peraltro, contiene una sequenza NLS riconosciuta: per questo non sono chiari i motivi per le diverse localizzazioni subcellulari delle atassine in condizioni fisiologiche o patologiche. In particolari condizioni cellulari le atassine potrebbero spostarsi tra il compartimento nucleare e quello citoplasmatico. Le proteine citoplasmatiche atassina-3 e atrofina-1 possono ricollocarsi all'interno del nucleo in seguito ad espansione dei loro tratti di poliglutamine, fatto che indicherebbe che la mutazione determina una variazione della normale localizzazione subcellulare della proteina. Nonostante l'espressione dell'atassina-3 nel tessuto cerebrale sia diffusa, nella SCA 3 la neurodegenerazione è specifica e selettiva. L'atassina-3 mutata si accumula infatti in IIN contenuti ubiquitina specificamente in neuroni presenti nelle regioni cerebrali affette dalla patologia. Topi transgenici atassici sono stati creati attraverso l'espressione selettiva di atassina-3-Q79 nelle cellule del Purkinje. Warrick, Paulson e Bonini hanno generato altri modelli SCA 3 in *Drosophila* attraverso l'espressione selettiva di un frammento troncato di atassina-3 contenente una ripetizione espansa (atassina-3-Q78) nell'organo della visione del moscerino. Questi insetti sviluppano atassia e degenerazione retinica: la gravità del fenotipo è correlata al livel-

lo di espressione del transgene. Tuttavia, non tutte le cellule sono ugualmente sensibili agli effetti dannosi dell'atassina-3 mutata. Il frammento Q-78 dell'atassina-3 forma abbondanti IIN nei tessuti dove gli effetti degenerativi sono più evidenti, ma le IIN risultano anche presenti nei tessuti neuronali privi di degenerazione. Nei modelli animali di *Drosophila* SCA 3, sia l'espressione fenotipica che la progressione sono soppressi dalla sovraespressione della chaperonina Hsp70 e, in modo meno significativo, della Hsp40.

Come nella SCA 1, questi effetti positivi della sovraespressione di chaperonine non riguardano la formazione di aggregati. Infatti, un numero uguale di IIN con le stesse dimensioni si forma in assenza di sovraespressione di chaperonine e in condizioni di soppressione del fenotipo mediato dalle chaperonine. Questi dati sottolineano che la formazione di aggregati nel nucleo potrebbe non essere sufficiente a determinare la neurodegenerazione *in vivo* [9, 10].

---

### Trasporto assonale

I nervi nelle larve di *Drosophila* affette da SCA 3 facilitano efficientemente il trasporto assonale rapido di proteine, inclusa l'atassina-3 con normale lunghezza del tratto poliQ. Il trasporto assonale rapido è compromesso quando è espressa nelle larve la atassina-3-Q78 (espansa). Questa compromissione dipende dalla localizzazione subcellulare della proteina mutata. La atassina-3-Q78 con un segnale di localizzazione intranucleare si localizza nel nucleo e induce morte neuronale apoptotica, mentre la localizzazione assoplasmatica dell'atassina-3 mutata è associata con la formazione di "blocchi assonali" e cessazione del trasporto assonale. Così, diversi processi contribuiscono a determinare la disfunzione neuronale (trasporto assonale difettivo) e la morte neuronale. Dal momento che due eventi avvengono in due differenti compartimenti subcellulari è plausibile che differenti interazioni proteina-proteina determinino la geografia e le modalità della neurodegenerazione [11].

È interessante sottolineare che difetti del trasporto assonale, come conseguenza di espressione di proteine poliQ, sono stati provati anche in modelli di HD e SBMA.

---

### Considerazioni ulteriori sulla patogenesi delle SCA con poliQ

È ancora da stabilire quale delle interazioni tra proteine poliQ e proteine neuronali svolga il ruolo principale nel determinare la disfunzione e l'apoptosi cellulare. La ricer-

ca futura dovrebbe precisare i modelli determinanti dal punto di vista patogenico tra regolazione trascrizionale, controllo esercitato dalle chaperonine e dal proteasoma su qualità del controllo delle proteine e la loro degradazione e risintesi (ciclo proteico), attivazione delle caspasi, trasporto assonale, e altri meccanismi quale il metabolismo dell'RNA aberrante.

In questo contesto di incertezza, è evidente che alcune proteine delle SCA sono implicate nella trascrizione. La TATA *binding protein* (TBP), interessata nella SCA 17, è un fattore trascrizionale, mentre l'atrofina-1 implicata nella DRPLA è un corepressore trascrizionale. L'atassina-3 e l'atassina-7 sono implicate nella trascrizione attraverso le loro interazioni con i regolatori trascrizionali TAF<sub>II</sub>130 e CBP. In questa direzione vanno i dati ottenuti in un modello di topo transgenico della SCA 7, una malattia caratterizzata da atassia e degenerazione retinica. La diffusa neurodegenerazione osservata nei topi atassici era accompagnata da una forma di grave distrofia dei coni e dei bastoncelli. L'atassina-7 mutata risultava localizzata nel nucleo delle cellule affette, determinando interazioni specifiche con CRX, una proteina *homeobox* che si lega a sequenze di consenso nei promotori di diversi geni che regolano l'espressione nelle cellule fotorecettoriali.

L'interazione dell'atassina-7 espansa con l'attivatore trascrizionale rappresenta un modello distinto di interferenza trascrizionale, responsabile della degenerazione retinica. Inoltre, in un modello di topo *knock in* nella SCA 7 è stata osservata una drastica riduzione della trascrizione di un set di geni specifici per le cellule dei coni e dei bastoncelli.

Quindi alterazioni trascrizionali, selettivamente regolate nei differenti sottogruppi neuronali, possono contribuire in modo rilevante ai processi di neurodegenerazione nelle SCA e in altri modelli di malattie poliQ, determinandone anche la specificità temporale e locale [12].

---

### Bibliografia

1. Zoghbi HY, Orr HT (2000) Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 23:217–247
2. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S et al (2004) Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Ann Neurol* 55:97–104
3. Harding AE (1983) Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1:1151–1155
4. Koeppen AH (1998) The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:531–543
5. Perutz MF (1996) Glutamine repeats and inherited neurodegenerative diseases: molecular aspects. *Curr Opin Struct Biol* 6:848–858
6. Zoghbi HY, Botas J (2002) Mouse and fly models of neurodegeneration. *Trends Genet* 18:463–471

7. Ross CA (2002) Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron* 35:819–822
8. Sisodia SS (1998) Nuclear inclusions in glutamine repeat disorders: are they pernicious, coincidental, or beneficial? *Cell* 95:1–4
9. Berke SJ, Paulson HL (2003) Protein aggregation and the ubiquitin proteasome pathway: gaining the UPPER hand on neurodegeneration. *Curr Opin Genet Dev* 13:253–261
10. Bonini NM (2002) Chaperoning brain degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 99[Suppl 4]:16407–16411
11. Gunawardena S, Her LS, Brusch RG et al (2003) Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron* 40:25–40
12. Freiman RN, Tjian R (2002) Neurodegeneration. A glutamine-rich trail leads to transcription factors. *Science* 296:2149–2150