

儿童遗传性共济失调的诊治进展

金璐瑶, 江 伟*

重庆医科大学附属儿童医院康复科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年12月5日; 录用日期: 2025年12月28日; 发布日期: 2026年1月7日

摘 要

儿童遗传性共济失调是一组具有高度临床和遗传异质性的神经退行性疾病, 核心表现为小脑功能障碍及相关神经系统症状。该病包含多种遗传模式(常染色体显/隐性、X连锁及线粒体遗传), 涉及蛋白质稳态失调、RNA毒性等多重致病机制。目前诊断主要依靠基因检测技术, 治疗方面除FRDA等少数亚型有获批靶向药物外, 多数仍以对症支持为主。本文系统综述了该疾病的诊断策略及治疗新进展。

关键词

小脑疾病, 遗传, 儿童, 共济失调

Advances in Diagnosis and Treatment of Hereditary Ataxias in Children

Luyao Jin, Wei Jiang*

Department of Rehabilitation Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

Received: December 5, 2025; accepted: December 28, 2025; published: January 7, 2026

Abstract

Pediatric hereditary ataxias represent a group of neurodegenerative disorders characterized by high clinical and genetic heterogeneity, with core manifestations of cerebellar dysfunction and associated neurological symptoms. These diseases encompass diverse inheritance patterns (autosomal dominant/recessive, X-linked, and mitochondrial) and involve multiple pathogenic mechanisms, including protein homeostasis dysregulation and RNA toxicity. Current diagnosis primarily relies on genetic

*通讯作者。

文章引用: 金璐瑶, 江伟. 儿童遗传性共济失调的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 546-553.
DOI: 10.12677/acm.2026.161074

testing, while treatment remains largely supportive, except for a few subtypes such as FRDA that have approved targeted therapies. This review systematically summarizes the molecular mechanisms, diagnostic strategies, and recent therapeutic advances in this field.

Keywords

Cerebellar Disorders, Genetic, Children, Ataxia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 儿童遗传性共济失调简介

儿童共济失调的病因包括遗传性、获得性和特发性, 其中遗传性共济失调(Hereditary ataxias, HAs)是一组具有高度表型和遗传异质性的神经退行性疾病。其主要临床特征为小脑功能障碍, 表现为步态异常、肢体共济失调、构音障碍及眼球运动异常(如眼球震颤、扫视障碍) [1]。此外, 小脑损伤还可导致认知和行为异常[2]。特殊体征(如慢眼动、球结膜毛细血管扩张)对病因鉴别具有重要提示价值。随着近年来分子检测技术的进步, 特别是二代高通量测序技术的开展, 越来越多的遗传性病因被扩充识别。常规变异或串联重复扩增, 定位于编码或非编码 DNA 序列中, 均可导致遗传性共济失调, 可表现出不同的遗传模式。发病机制包括编码区和非编码区的点突变、缺失重复、动态突变等变异。通过 PubMed 数据库使用关键词“inherited ataxia”和“children”进行了系统性文献检索, 时间范围限定为近 10 年内的出版物以聚焦最新临床进展, 总结了临床、遗传和治疗特征。

2. 儿童遗传性共济失调的常见分类及分型

HAs 根据遗传模式可分为: 常染色体显性、常染色体隐性、X 连锁和线粒体遗传四大类。常染色体显性遗传性共济失调多于成人起病, 部分亚型可于儿童期起病, 常见类型为脊髓小脑性共济失调和发作性共济失调。常染色体隐性遗传性共济失调多于儿童期、青少年期起病, 常见类型包括共济失调毛细血管扩张症、共济失调伴眼动失用症 1~2 型、共济失调伴维生素 E 缺乏症、脑腱黄瘤病、弗里德赖希共济失调等。儿童起病的 X 连锁共济失调包括 Rett 综合征、X-连锁肾上腺脑白质营养不良和 X 连锁铁粒幼细胞性贫血伴共济失调(X-linked sideroblastic anemia with ataxia, XLSA/A)等。线粒体遗传性共济失调多见肌阵挛癫痫伴破碎红纤维(myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF)。

总体而言, 儿童 HAs 以常染色体隐性遗传为主, 其表型变异性主要源于不同突变所致蛋白功能与表达量的差异。值得注意的是: 1) 早发患者可携带常显突变(如 KCNC3、ITPR1), 表现为缓慢进展型; 2) 重复序列扩增相关的常见 SCA (如 SCA1-3)亦可出现儿童期发病; 3) 显性遗传共济失调基因(如 SPTBN2)的纯合突变可导致严重的儿童表型。此外, 新生突变(de novo)也是儿童发病的重要机制[3]。

3. 儿童遗传性共济失调的常见临床表现

HASs 各亚型均以进行性小脑功能障碍为核心表现, 典型临床三联征包括步态不稳(躯干及肢体共济失调)、构音障碍(小脑性语言障碍)以及眼球运动异常(如眼球震颤、扫视障碍)。各亚型因致病机制不同而呈现显著差异化的临床表现, 表 1 和表 2 分别罗列了可于儿童期起病的常染色体显性遗传性共济失调及常染色体隐性遗传性共济失调的临床表现及突变类型。

Table 1. Clinical manifestations of autosomal dominant hereditary ataxia
表 1. 常染色体显性遗传性共济失调的临床表现

疾病名称	基因	突变类型	除小脑共济失调外的临床表现
SCA1	ATXN1	CAG 重复	脑干症状、眼肌麻痹、痉挛、肌萎缩
SCA2	ATXN2	CAG 重复	慢眼动、周围神经病变、痴呆
SCA3/MJD	ATXN3	CAG 重复	复视、眼球震颤、痉挛、感觉性神经病变
SCA5	SPTBN2	错义突变或框内突变	下跳性眼震
SCA7	ATXN7	CAG 重复	视网膜病变的视力丧失
SCA8	ATXN8	CAG 重复	痉挛、认知障碍、震动觉减弱
SCA10	ATXN10	ATTCT 重复	癫痫
SCA12	PPP2R2B	CAG 重复	震颤
SCA13	KCNC3	错义突变	智力障碍
SCA14	PRKCG	错义突变或外显子缺失	震颤
SCA17	TBP	CAG 重复	痴呆、精神障碍、痉挛、锥体外系症状
SCA19/SCA22	KCND3	错义突变或框内突变	智力障碍、肌阵挛
SCA21	TMEM240	错义突变或无意义	智力障碍或锥体外系症状
SCA25	PNPT	剪接位点突变	感觉神经病变
SCA27	FGF14	错义突变、移码突变或无义突变	智力障碍、精神障碍、震颤
SCA28	AFG3L2	无义突变或移码突变	上睑下垂、眼肌麻痹、痉挛
SCA29	3p26	错义突变	智力障碍、肌阵挛
SCA37	DAB1	ATTTC 重复	垂直追踪异常
SCA44	GRM1	错义突变或移码突变	肌阵挛
SCA47	PUM1	错义突变	发育综合征、癫痫
SCA48	STUB1	错义突变或移码突变	认知障碍、痉挛、锥体外系症状
SCA50	NPTX1	错义突变	下跳性眼震、认知障碍、肌阵挛
DRPLA	ATN1	CAG 重复	癫痫
EA1	KCNA1	错义突变	肌纤维颤搐、惊吓或运动诱发的
EA2	CACNA1A; CACNB4	无义突变或移码突变	眼球震颤、姿势改变诱发、眩晕
EA6	SLC1A3	错义突变	头痛、恶心、畏光、交替性偏瘫

DRPLA (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy), 齿状核红核苍白球路易体萎缩症; EA (episodic ataxia), 发作性共济失调; SCA (spinocerebellar ataxias), 脊髓小脑性共济失调。

Table 2. Clinical manifestations of autosomal recessive hereditary ataxia
表 2. 常染色体隐性遗传性共济失调的临床表现

疾病名称	基因	除小脑共济失调外的临床表现
常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调	SACS	双下肢痉挛、周围神经病
共济失调毛细血管扩张症	ATM	球结膜与皮肤的毛细血管扩张、反复呼吸道感染
共济失调伴眼动失用症 1 型	APTX	眼动失用
共济失调伴眼动失用症 2 型	SETX	周围神经病、锥体外系症状
共济失调伴维生素 E 缺乏症	α -TTP	腱反射减弱或消失、深感觉障碍、锥体束征、周围神经病、骨骼畸形、视网膜色素变性
脑腱黄瘤病	CYP27A1	早发性动脉粥样硬化、腱黄瘤、白内障、锥体束征、周围神经病
弗里德赖希共济失调	FXN	反射减弱、感觉障碍、心脏病
婴儿期起病的脊髓小脑共济失调	TWNK/C10orf2	周围神经病、癫痫、手足徐动、视神经萎缩、眼肌麻痹
Marinesco-Sjögren 综合征	SIL1	智力障碍、白内障、肌张力低下、肌病
POLG1 共济失调	POLG	眼动异常、癫痫、眼球震颤、肌病、构音障碍
常染色体隐性遗传痉挛性共济失调 (Charlevoix-Saguenay 型)	SACS	痉挛、周围神经病、眼球震颤
Refsum 病	PHYH、PEX7	周围神经病、耳聋、鱼鳞病、色素性视网膜炎
辅酶 Q10 缺乏症	CABC1、COQ2、COQ9、PDSS1、PDSS2	癫痫、认知障碍、锥体束征和肌病

ARSACS (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay)，常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调 Charlevoix-Saguenay 型；AT (ataxia telangiectasia)，共济失调毛细血管扩张症；AOA (ataxia with oculomotor apraxia)，共济失调伴眼动失用症；AVED (ataxia with vitamin E deficiency)，共济失调伴维生素 E 缺乏症。

4. 诊断与辅助检查

目前已有数种算法被提出用以指导遗传性共济失调的诊断[4]。当怀疑遗传性共济失调时，需通过以下步骤明确病因，以指导预后评估和遗传咨询：1) 详尽的家族史采集；2) 神经系统检查；3) 神经影像学评估(MRI 为主)；4) 分子遗传学检测。神经查体、神经影像学及分子遗传学检查最能提供诊断价值信息。

4.1. 儿童共济失调的识别

儿童共济失调的识别需结合特征性体征和特异性检查方法。患儿坐位时可表现为躯干控制障碍，行走时呈现蹒跚步态或向患侧偏斜。婴幼儿期共济失调识别尤为困难，最常见表现为步态不稳：站立时双足分开且易失去平衡，行走时摇晃、停顿甚至倒退。3 岁后共济失调表现与成人相似，可通过指鼻试验、轮替运动等常规检查评估。跟膝胫试验阳性及辨距不良具有重要诊断价值。构音障碍、语音拖长及表情贫乏提示小脑受累。需系统记录触觉、痛温觉及深感觉评估结果，发现异常应仔细核查。

4.2. 实验室生化检查

某些遗传性共济失调亚型具有特征性生化标志物, 多种遗传性共济失调亚型具有特征性生化标志物, 如低白蛋白可见于 AOA1 患者; 血甲胎蛋白升高及免疫球蛋白降低可见于 AT 患者, 另外血甲胎蛋白升高还可见于 AOA2 患者; 血维生素 E 水平降低可见于 AVED 患者; 血胆固醇水平升高可见于 AOA1 及 AOA2 患者; 肌肉辅酶 Q10 水平降低可见于辅酶 Q10 缺乏症患者, 胆甾烷醇升高可见于脑腱黄瘤病患者。但这些检测可能出现假阴性结果, 故并不能排除特定类型的共济失调。

4.3. 神经影像检查

儿童遗传性共济失调(HA)的神经影像学评估主要依靠 MRI, 特征性表现为小脑萎缩, 尤其是小脑蚓部萎缩[5]。不同疾病的小脑萎缩的程度、进展速度及伴随其他部位受累的分布形式不同, 对临床诊断有提示意义。如共济失调毛细血管扩张症可出现幕上白质 T2 加权低信号及磁敏感加权成像低信号, 提示含铁血黄素沉积和深部脑毛细血管扩张[6]。FRDA 患者的脑部 MRI 通常显示小脑体积正常, 但常表现为延髓和颈髓前后径减小, 有时还伴有后索或侧索的异常信号[7]。

4.4. 基因检测

儿童 HAs 的基因诊断需结合多种技术, 目前主要检测技术包括: 1) 二代测序(NGS) (如全外显子/全基因组、RNA、拷贝数变异测序)可高通量检测多基因变异, 尤其适用于临床异质性高的病例, 但数据分析复杂, 错义变异的致病性判断仍是挑战[8]; 2) sanger 测序准确性高, 但通量低, 现主要用于已知突变的验证或家族共分离分析; 3) 动态突变检测(如重复引物 PCR)针对短串联重复扩增(如 SCA1、2、3 等经典重复突变疾病等), 此类突变易被 NGS 遗漏, 需特异性技术(如长片段 PCR 或 Southern blot)辅助。展望未来, 第三代长读长测序技术有望通过其单分子长读长优势, 整合点突变、结构变异乃至表观遗传修饰的检测, 为实现“一站式”综合诊断提供新方向, 但其临床普及仍面临成本与数据分析复杂性的挑战。

在考虑基因检测前, 首先需通过生化、神经影像学、脑脊液等辅助检查除外获得性病因如血管性、药物或毒素、感染、肿瘤、免疫性因素等。

若家族史提示常染色体显性遗传, 检测策略如下, 目前针对核苷酸重复扩增突变的分子检测可确诊 50%~60% 的病例。由于这些疾病存在显著的临床重叠性, 多数实验室采用分步检测策略: 首先检测人群中最常见的亚型, 其次检测其他相对少见的亚型。

若家族史提示常染色体隐性遗传, 检测策略如下, 当仅同胞受累或存在父母近亲婚配时, 应优先考虑常见且具有治疗潜力的疾病类型, 包括 FRDA、A-T、AOA1/AOA2、AVED 等代谢或脂质沉积障碍病。据一大型数据库统计, 其中 65% 的患者已通过基因检测获得明确诊断, 这些确诊病例覆盖了目前已知的所有主要常染色体隐性遗传性共济失调致病基因; 而剩余 35% 尚未获得明确诊断的患者, 将成为下一代高通量测序技术(NGS)的重点研究对象[9]。

总体而言, 儿童期发病的遗传性共济失调病例比成人发病病例具有更高的基因诊断阳性率, 而父母近亲婚配情况也能显著提高检出率[10]-[12]。

5. 靶向治疗进展

近年来, 许多研究已阐明多种 HA 的病理生理学基础, 包括 RNA 或蛋白质水平的功能丧失、功能获得及显性负效应等机制。临床前研究评估了基因编辑、基因与蛋白质替代、基因增强及基因敲除等治疗策略。然而, 单一疗法的探索往往局限于特定亚型。未来的治疗范式应围绕关键共同病理通路进行整合, 涵盖基因疗法(编辑、替代、增强)、寡核苷酸疗法、小分子调节剂及蛋白替代策略等。

在弗里德赖希共济失调中, 奥马洛酮(omaveloxolone)作为首个获批治疗 FRDA 的口服 Nrf2 激活剂通过调控抗氧化通路改善神经功能, 特别是直立稳定性[13]。基因治疗方面, 腺病毒载体因其对中枢神经系统和心脏的特异性靶点亲和力, 已成为首选递送系统[14]。目前针对 FRDA 心肌病的 FXN 基因替代疗法(LX2006)可有效提升心肌细胞 frataxin 蛋白水平, 改善线粒体功能, 初步临床数据证实其安全性和心脏生物标志物的改善[15]。但 AAV 仍可能存在剂量相关性毒性[16], 和脑靶向性不足等缺陷。当前主要优化策略包括: (1) 直接 CNS 给药; (2) 衣壳改造(如 AAV-PHP.eB); (3) 联合免疫调节等组合疗法[17]-[19]。另一种蛋白替代疗法利用 HIV 转录激活因子(TAT)作为载体递送 Frataxin 蛋白, 在背根神经节神经元中显示出显著疗效: 提高细胞存活率、减少神经突退化, 并降低凋亡标志物 α -fodrin 表达, 肌肉组织检测到功能性 frataxin 表达, 通过纠正钙稳态失调和恢复线粒体功能, 能同时改善神经和肌肉病理表型[20]。

靶向 RNA 治疗已在多种脊髓小脑性共济失调的模型中得到验证[21], SCA 的多种下游通路异常也可能成为潜在的治疗靶点。由重复序列扩张所致 RNA 毒性蛋白可能通过二甲双胍[22]或免疫治疗[23]抑制; 在离子通道异常所致 SCA 中, 恢复离子通道功能或可缓解神经退行性变[24]。

共济失调毛细血管扩张症中存在线粒体功能障碍和细胞衰老表型, 烟酰胺核糖苷(NR)通过 PINK1 依赖性线粒体自噬提升 NAD⁺水平, 可有效改善 ATM 缺陷小鼠的神经退变、抑制神经炎症并恢复运动功能, 提供了靶向线粒体稳态的新治疗策略[25]。

尽管尚未获得临床批准, 大剂量维生素 E 补充剂已被广泛推荐用于治疗 AVED, 使其成为一种“可饮食治疗的疾病”。研究表明, 高剂量维生素 E (600 mg/kg 饮食)可通过纠正背根神经节电压门控 Ca²⁺/K⁺ 通道异常, 改善机械感觉功能[26]。

在常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调中, 最新研究发现 S100B 蛋白通过调控神经丝蛋白聚集和线粒体功能发挥代偿性保护作用[27]。当 sacsln 蛋白缺失时, S100B 表达显著上调, 其外源性补充可改善关键病理特征, 为靶向治疗提供了新方向。

共济失调毛细血管扩张症中存在线粒体功能障碍和细胞衰老表型, 烟酰胺核糖苷(NR)通过 PINK1 依赖性线粒体自噬提升 NAD⁺水平, 可有效改善 ATM 缺陷小鼠的神经退变、抑制神经炎症并恢复运动功能, 为 A-T 提供了靶向线粒体稳态的新治疗策略[25]。

迄今为止, 除 FRDA 拥有获批的疾病修饰疗法外, 大多数 HA 仍依赖症状管理。上述基于病理通路的整合分析显示, 疗法正从对症支持转向针对遗传和分子根源的修饰。然而, 转化挑战依然巨大, 主要包括: (1) 疾病异质性: 同一通路在不同 HA 甚至不同患者中重要性不同; (2) 递送屏障: 如何安全、高效、持久地将治疗分子送达中枢神经系统靶细胞; (3) 治疗时间窗: 在不可逆神经变性前进行干预至关重要, 但临床诊断往往已滞后; (4) 临床终点与生物标志物: 需要更敏感的指标以在较短临床试验期内评估疗效。未来, 结合患者 iPSC 模型、类器官和精准生物标志物的个体化治疗策略, 以及针对共同通路的“一药多病”研发模式, 有望为 HA 患者带来实质性突破。

除上述科学挑战外, 当我们将这些新兴疗法应用于儿童患者时, 还需特别关注其独特的安全性、有效性与伦理学维度。新兴疗法在儿童遗传性共济失调患者中的应用, 面临比成人更为复杂的考量。首先, 在安全性与有效性方面, 儿童并非“小号成人”。其神经系统处于快速发育期, 对基因编辑、病毒载体(如 AAV)或寡核苷酸等干预措施的反应可能截然不同。例如, AAV 载体的免疫原性、潜在基因组整合风险以及长期表达对发育中神经回路的影响尚不明确。同样, 靶向发育关键通路(如抗氧化、线粒体自噬)的药物, 其疗效和副作用在儿童中可能被放大或改变。因此, 从成人数据外推至儿童存在显著风险, 必须设计专门针对儿童的临床试验, 并建立长期随访体系以监测对神经发育、生长及生殖系统的潜在远期影响。其次, 伦理学考虑尤为突出。多数儿童 HA 患者无法自主知情同意, 决策依赖于父母或监护人, 这涉及对远期风险与不确定获益的艰难权衡。对于旨在改变基因的疗法(如基因编辑), 还引发了“基因增强”

与“基因治疗”界限的讨论, 以及对未来世代可能产生影响的争议。

6. 结论及展望

近年来, 儿童遗传性共济失调的诊治取得了重要进展。特别是基因诊断技术的普及显著提高了疾病的早期确诊率, 针对不同致病机制的治疗策略已从实验室向临床转化。然而, 儿童患者的特殊性(如发育期神经系统易损性、长期治疗安全性)仍面临挑战, 且绝大多数病种目前仍无特效的治疗方法。但随着基因治疗与精准医学的发展, 实现从症状管理到病因治疗的跨越将成为可能, 为患儿带来新的希望。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(项目名称: Vit A 双向调节 Wnt/ β -catenin 信号影响 HIBD 后大鼠海马神经干细胞增殖的应用机制研究; 项目编号: 81571091)。

参考文献

- [1] Ataullah, A.H.M., Singla, R. and Naqvi, I.A. (2024) Cerebellar Dysfunction. StatPearls.
- [2] Schmähmann, J.D. (2019) The Cerebellum and Cognition. *Neuroscience Letters*, **688**, 62-75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- [3] Németh, A.H., Kwasniewska, A.C., Lise, S., Parolin Schnekenberg, R., Becker, E.B.E., Bera, K.D., et al. (2013) Next Generation Sequencing for Molecular Diagnosis of Neurological Disorders Using Ataxias as a Model. *Brain*, **136**, 3106-3118. <https://doi.org/10.1093/brain/awt236>
- [4] Renaud, M., Tranchant, C., Martin, J.V.T., Mochel, F., Synofzik, M., van de Warrenburg, B., et al. (2017) A Recessive Ataxia Diagnosis Algorithm for the Next Generation Sequencing Era. *Annals of Neurology*, **82**, 892-899. <https://doi.org/10.1002/ana.25084>
- [5] Arslan, E.A., Göçmen, R., Oğuz, K.K., Konuşkan, G.D., Serdaroglu, E., Topaloğlu, H., et al. (2017) Childhood Hereditary Ataxias: Experience from a Tertiary Referral University Hospital in Turkey. *Acta Neurologica Belgica*, **117**, 857-865. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0786-7>
- [6] Perucca, G., Leboucq, N., Roubertie, A., Rivier, F., Menjot, N., Valentini, C., et al. (2016) Role of Neuroimaging in the Diagnosis of Hereditary Cerebellar Ataxias in Childhood. *Journal of Neuroradiology*, **43**, 176-185. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.03.006>
- [7] Pagani, E., Ginestroni, A., Della Nave, R., Agosta, F., Salvi, F., De Michele, G., et al. (2010) Assessment of Brain White Matter Fiber Bundle Atrophy in Patients with Friedreich Ataxia. *Radiology*, **255**, 882-889. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091742>
- [8] Pyle, A., Smertenko, T., Bargiela, D., Griffin, H., Duff, J., Appleton, M., et al. (2014) Exome Sequencing in Undiagnosed Inherited and Sporadic Ataxias. *Brain*, **138**, 276-283. <https://doi.org/10.1093/brain/awu348>
- [9] Träschütz, A., Reich, S., Adames, A.D., Anheim, M., Ashrafi, M.R., Baets, J., et al. (2021) The ARCA Registry: A Collaborative Global Platform for Advancing Trial Readiness in Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 677551. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.677551>
- [10] Bogdanova-Mihaylova, P., Hebert, J., Moran, S., Murphy, M., Ward, D., Walsh, R.A., et al. (2020) Inherited Cerebellar Ataxias: 5-Year Experience of the Irish National Ataxia Clinic. *The Cerebellum*, **20**, 54-61. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01180-0>
- [11] Coutelier, M., Hammer, M.B., Stevanin, G., Monin, M., Davoine, C., Mochel, F., et al. (2018) Efficacy of Exome-Targeted Capture Sequencing to Detect Mutations in Known Cerebellar Ataxia Genes. *JAMA Neurology*, **75**, 591-599. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.5121>
- [12] Fogel, B.L., Lee, H., Deignan, J.L., Strom, S.P., Kantarci, S., Wang, X., et al. (2014) Exome Sequencing in the Clinical Diagnosis of Sporadic or Familial Cerebellar Ataxia. *JAMA Neurology*, **71**, 1237-1246. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1944>
- [13] Lynch, D.R., Chin, M.P., Boesch, S., Delatycki, M.B., Giunti, P., Goldsberry, A., et al. (2022) Efficacy of Omaveloxone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the Moxie Extension. *Movement Disorders*, **38**, 313-320. <https://doi.org/10.1002/mds.29286>
- [14] Kang, L., Jin, S., Wang, J., Lv, Z., Xin, C., Tan, C., et al. (2023) AAV Vectors Applied to the Treatment of CNS Disorders: Clinical Status and Challenges. *Journal of Controlled Release*, **355**, 458-473.

- <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.067>
- [15] (2025) Lexeo Therapeutics Announces Positive Interim Phase 1/2 Clinical Data of LX2006 for the Treatment of Friedreich Ataxia Cardiomyopathy. Lexeo Therapeutics. <https://ir.lexeotx.com/news-releases/news-release-details/lexeo-therapeutics-announces-positive-interim-phase-12-clinical>
 - [16] (2020) High-Dose AAV Gene Therapy Deaths. *Nature Biotechnology*, **38**, 910.
 - [17] Li, C. and Samulski, R.J. (2020) Engineering Adeno-Associated Virus Vectors for Gene Therapy. *Nature Reviews Genetics*, **21**, 255-272. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0205-4>
 - [18] Gonzalez, T.J., Mitchell-Dick, A., Blondel, L.O., Fanous, M.M., Hull, J.A., Oh, D.K., et al. (2023) Structure-Guided AAV Capsid Evolution Strategies for Enhanced CNS Gene Delivery. *Nature Protocols*, **18**, 3413-3459. <https://doi.org/10.1038/s41596-023-00875-y>
 - [19] Wang, J., Gessler, D.J., Zhan, W., Gallagher, T.L. and Gao, G. (2024) Adeno-Associated Virus as a Delivery Vector for Gene Therapy of Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01780-w>
 - [20] Britti, E., Delaspre, F., Feldman, A., Osborne, M., Greif, H., Tamarit, J., et al. (2017) Frataxin-Deficient Neurons and Mice Models of Friedreich Ataxia Are Improved by TAT-MTScs-FXN Treatment. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 834-848. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13365>
 - [21] Scoles, D.R., Meera, P., Schneider, M.D., Paul, S., Dansithong, W., Figueroa, K.P., et al. (2017) Antisense Oligonucleotide Therapy for Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Nature*, **544**, 362-366. <https://doi.org/10.1038/nature22044>
 - [22] Zu, T., Guo, S., Bardhi, O., Ryskamp, D.A., Li, J., Khoramian Tusi, S., et al. (2020) Metformin Inhibits RAN Translation through PKR Pathway and Mitigates Disease in C9orf72 ALS/FTD Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 18591-18599. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005748117>
 - [23] Nguyen, L., Montrasio, F., Pattamatta, A., Tusi, S.K., Bardhi, O., Meyer, K.D., et al. (2020) Antibody Therapy Targeting RAN Proteins Rescues C9 ALS/FTD Phenotypes in C9orf72 Mouse Model. *Neuron*, **105**, 645-662.e11. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.007>
 - [24] Urrutia, J., Arrizabalaga-Iriondo, A., Sanchez-del-Rey, A., Martinez-Ibargüen, A., Gallego, M., Casis, O., et al. (2024) Therapeutic Role of Voltage-Gated Potassium Channels in Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **18**, Article 1406709. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1406709>
 - [25] Yang, B., Dan, X., Hou, Y., Lee, J., Wechter, N., Krishnamurthy, S., et al. (2021) NAD⁺ Supplementation Prevents Sting-Induced Senescence in Ataxia Telangiectasia by Improving Mitophagy. *Aging Cell*, **20**, e13329. <https://doi.org/10.1111/acer.13329>
 - [26] Finno, C.J., Peterson, J., Kang, M., Park, S., Bordbari, M.H., Durbin-Johnson, B., et al. (2019) Single-Cell RNA-Seq Reveals Profound Alterations in Mechanosensitive Dorsal Root Ganglion Neurons with Vitamin E Deficiency. *iScience*, **21**, 720-735. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.064>
 - [27] Boasinha, A.S., Murtinheira, F., Solá, S., Gomes, C.M. and Herrera, F. (2025) S100B Mitigates Cytoskeletal and Mitochondrial Alterations in a Glial Cell Model of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Molecular Neurobiology*, **62**, 12296-12306. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05057-3>