

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.53-58>

Сочетание спиноцереbellарной атаксии и болезни двигательного нейрона, ассоциированное с мутацией в гене SOD1

Нужный Е.П., Минаев И.В., Протопопова А.О., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии»

125367, г. Москва, Россия, Волоколамское шоссе, д.80

Описан клинический случай пациентки с редким фенотипом в виде прогрессирующей мозжечковой атаксии в сочетании с признаками поражения верхнего и нижнего двигательных нейронов. При проведении таргетного панельного секвенирования был выявлен описанный ранее патогенный вариант c.272A>C (p.D91A, rs80265967) в 4-м экзоне гена SOD1. Варианты в данном гене являются частой причиной развития наследственных форм бокового амиотрофического склероза (БАС, MIM #105400). Сочетание клинической картины БАС с мозжечковой атаксией является крайне редким феноменом, а случаев обнаружения данной мутации у пациентов с мозжечковой атаксией ранее описано не было. Представленное клиническое наблюдение и данные литературы расширяют представления о генетическом и фенотипическом «перекресте» наследственных атаксий и болезней двигательного нейрона. В настоящее время проводится активная разработка препаратов для генной терапии SOD1-БАС, в том числе с использованием антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на подавление экспрессии гена SOD1. В связи этим необходимо включать исследование гена SOD1 в алгоритмы диагностики наследственных мозжечковых атаксий при наличии характерного клинического фенотипа.

Ключевые слова: спиноцереbellарная атаксия, боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, ген SOD1, клиническая картина.

Для цитирования: Нужный Е.П., Минаев И.В., Протопопова А.О., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Сочетание спиноцереbellарной атаксии и болезни двигательного нейрона, ассоциированное с мутацией в гене SOD1. *Медицинская генетика* 2023; 22(9): 53-58.

Автор для корреспонденции: Нужный Е.П.; e-mail: enuzhny@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.09.2023

The combination of spinocerebellar ataxia and motor neuron disease associated with SOD1 gene mutation

Nuzhnyi E.P. Minaev I.V., Protopenova A.O., Abramychcheva N.Y., Fedotova E.Y., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology

80, Volokolamskoye shosse, 125367, Moscow, Russian Federation

We report a clinical case of the patient with a rare phenotype presented by progressive cerebellar ataxia in combination with upper and lower motor neuron involvement. Target panel sequencing revealed the previously described pathogenic mutation c.272A>C (p.D91A, rs80265967) in the 4th exon of the SOD1 gene. Mutations in this gene are a common cause of the hereditary forms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS, MIM #105400). The combination of ALS with cerebellar ataxia is an extremely rare, and cases of association of this mutation with cerebellar ataxia have not been previously described. The presented clinical observation and literature data expand the understanding of the genetic and phenotypic “overlap” of hereditary ataxias and motor neuron diseases. The development of drugs for SOD1-ALS gene therapy, including the use of antisense oligonucleotides aimed at suppressing SOD1 gene expression, is currently underway. In this regard, it is necessary to include the study of the SOD1 gene in the algorithms for diagnosing hereditary cerebellar ataxia in the presence of a characteristic clinical phenotype.

Keywords: spinocerebellar ataxia, amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, SOD1 gene, clinical presentation

For citation: Nuzhnyi E.P. Minaev I.V., Protopenova A.O., Abramychcheva N.Y., Fedotova E.Y., Illarioshkin S.N. The combination of spinocerebellar ataxia and motor neuron disease associated with SOD1 gene mutation. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2023; 22(9): 53-58. (In Russian).

Corresponding author: Nuzhnyi E.P., e-mail: enuzhny@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.09.2023

Введение

Спиноцеребеллярные атаксии (СЦА) — обширная и гетерогенная группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, обусловленных поражением мозжечка, его афферентных и эфферентных связей с частым вовлечением других структур нервной системы (пирамидного тракта, базальных ядер, ствола головного мозга, периферических нервов и др.).

Существует значительный фенотипический и генетический «перекрест» спиноцеребеллярных атаксий с наследственными спастическими параплегиями (например, спастическая атаксия Шарлевуа-Сагенэ, *SPG7*-ассоциированная атаксия, СЦА 1-го, 3-го типов и др.) и с наследственными нейропатиями (выраженный «невропатический» компонент при атаксии Фридрейха, *POLG*-ассоциированных атаксиях, *CANVAS* и др.) [1]. Гораздо реже встречаются «перекрестные» фенотипы СЦА с болезнью двигательного нейрона, в частности сочетание мозжечковой атаксии с клиникой бокового амиотрофического склероза (БАС).

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется сочетанным поражением как верхнего, так и нижнего двигательных нейронов. Помимо спорадических форм БАС, в 5-10% случаях встречаются и наследственные формы, наиболее частые из которых обусловлены мутациями в генах *SOD1*, *C9orf72*, *FUS*, *TARDBP* [2, 3].

Ген *SOD1* картирован в локусе 21q22.11, состоит из 5 экзонов и кодирует фермент Cu/Zn-супероксиддисмутазу, который экспрессируется преимущественно в нервной ткани, эритроцитах и печени, обеспечивая антиоксидантную защиту митохондрий путем катализа супероксидных соединений, образующихся в ходе окислительного фосфорилирования. В данном гене описано более 150 патогенных вариантов (большинство — миссенс замены), что обуславливает выраженный клинический полиморфизм *SOD1*-БАС. Например, встречаются как быстро прогрессирующие (вариант p.A4V), так и относительно медленно текущие (вариант p.D90A) формы БАС, при которых бульбарные и когнитивные нарушения встречаются крайне редко [3].

Пирамидный синдром наблюдается при многих формах СЦА, в то время как сочетание атаксии и поражения нижнего мотонейрона является более редким (оно описано, в частности, при взрослой форме болезни Тея-Сакса, *ATX-SYNE1*, СЦА 2-го типа и др.) [4, 5].

В данной статье приводится крайне редкое клиническое наблюдение СЦА с признаками поражения верхнего и нижнего двигательных нейронов и гетерозиготным носительством варианта p.D91A в гене *SOD1*.

Пациенткой было подписано добровольное информированное согласие на проведение обследования и публикацию данных.

Клиническое наблюдение

Пациентка Я., 57 лет, поступила в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в 2023 г. с жалобами на выраженную шаткость и неустойчивость при ходьбе, приводящие к падениям, дрожание рук и ухудшение почерка, нечеткость речи и редкие поперхивания твердой и жидкой пищей.

Из анамнеза: в 2014 г. появилась медленно прогрессирующая шаткость при ходьбе, осенью 2018 г. изменился почерк, а зимой 2018 г. пациентка отметила ухудшение речи (замедленная, отрывистая). МРТ головного мозга (2018 г.): без патологии, признаков атрофического процесса структур задней черепной ямки не выявлено.

В течение последующих 6 месяцев отмечалось нарастание шаткости, ухудшение речи и почерка. Стимуляционная электронейромиография (2019 г.) выявила признаки радикулопатии S1 с обеих сторон, снижение амплитуд М-ответов с малоберцовых нервов. МРТ шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника (2019, 2022 гг.): умеренные дегенеративно-дистрофические изменения структур позвоночного столба, спинной мозг не изменен.

К 2022 г. пациентка стала отмечать редкие поперхивания пищей, а из-за прогрессирующей неустойчивости при ходьбе возникла необходимость использования двусторонней опоры. При МРТ головного мозга (2022 г.) существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием от 2018 г. выявлено не было.

Семейный анамнез не отягощен по неврологическим заболеваниям. За время болезни вес пациентки оставался стабильным.

При поступлении в соматическом статусе — без особенностей, клинических признаков дыхательной недостаточности не выявлено. Ортостатическая проба — отрицательная.

В неврологическом статусе выявлены дисметрия вертикальных и горизонтальных саккад; умеренная дизартрия (скандирование), легкая дисфагия; легкое снижение силы мышц-сгибателей шеи, сгибателей и разгибателей бедра с двух сторон; легкие диффуз-

ные гипотрофии мышц кистей, умеренное повышение мышечного тонуса в ногах по спастическому типу; гиперрефлексия в руках с расширением рефлексогенных зон, ахилловы рефлексы отсутствуют; патологические стопные и кистевые знаки с двух сторон, рефлекс Маринеску-Радовичи слева; умеренная дисметрия и интенционный тремор при выполнении координаторных проб, дисдиадохокинез, диссинергия Бабинского; выраженная неустойчивость в пробе Ромберга с титубацией туловища, атаксическая походка с двусторонней опорой. При неоднократных осмотрах фасцикуляции мышц не выявлялись.

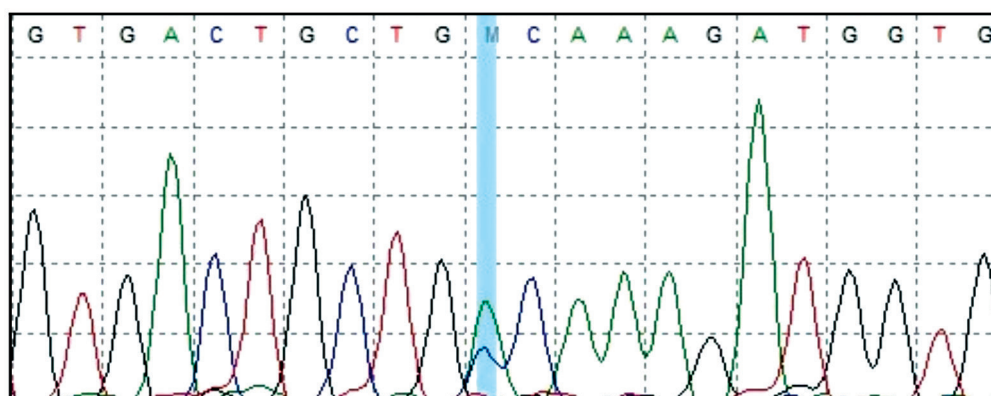
Таким образом, в клинической картине заболевания доминировала прогрессирующая статико-локомоторная и динамическая мозжечковая атаксия с пирамидным синдромом на трех уровнях цереброспинальной оси. Также обращали на себя внимание легкая слабость мышц шеи, гипотрофии мышц кистей и отсутствие ахилловых рефлексов, что может свидетельствовать о легко выраженном поражении нижних мотонейронов либо первично-мышечном процессе.

Учитывая отсутствие атрофических изменений мозжечка, отрицательный семейный анамнез, в первую очередь были исключены вторичные (приобретенные) мозжечковые атаксии. Анализы крови на витамин В12, витамин Е, фолиевую кислоту — в норме, блот антинейрональных антител (Hu, Yo-1, Ma2, Ri, CV2, амфифизин), антитела к глутаматдекарбоксилазе и глиадину — не обнаружены, общий и биохимический анализ ликвора в норме, иммунохимическое исследование крови и ликвора на олигоклональные антитела — выявлен 1 тип синтеза (норма). Креатинфосфокиназа общая — 162 Ед/л (норма).

Таким образом, на основании клинической картины и данных обследований был установлен диагноз «Спиноцеребеллярная атаксия». ДНК-диагностика СЦА 1-го, 2-го, 3-го, 6-го, 8-го и 17-го типов, атаксии Фридрейха, синдрома CANVAS — экспансии микросателлитных повторов не обнаружены.

Следующим этапом диагностики было проведение массового параллельного секвенирования на секвенаторе Illumina MiSeq с использованием оригинальной таргетной панели, состоящей из 240 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний. В результате панельного секвенирования был выявлен патогенный вариант с.272A>C (p.D91A, rs80265967) в 4-м экзоне гена *SOD1* (транскрипт NM_000454). Наличие выявленного варианта у пробанда подтверждено секвенированием по Сэнгеру (рисунки), другие родственники для проведения ДНК-диагностики были недоступны. Данный вариант является частым и был ранее неоднократно описан у пациентов с БАС в различных популяциях, в том числе в российских семьях [6].

После получения результатов ДНК-диагностики была проведена игольчатая электромиография (мышца подбородка, общий разгибатель пальцев, четырехглавая мышца бедра, передняя большеберцовая мышца), в ходе которой была выявлена отчетливая реиннервационная морфо-функциональная перестройка потенциалов двигательных единиц на разных уровнях (кроме стволового) при отсутствии спонтанной активности мышечных волокон и двигательных единиц, что может свидетельствовать о длительном вялотекущем поражении нижних мотонейронов на пояснично-крестцовом и шейном уровнях. По данным спирометрии жизненная емкость легких составила 75,3% от должной.



Секвенирование ДНК 4-го экзона гена *SOD1* с верифицированным вариантом с.272A>C (p.D91A) у пациентки Я.
DNA sequencing of the 4th exon of the *SOD1* gene with the verified variant c.272A>C (p.D91A).

Обсуждение

Вовлечение мозжечка при БАС было описано в различных патоморфологических и нейровизуализационных исследованиях, однако конкретные механизмы патогенеза и роль мозжечка при данном заболевании изучены недостаточно. Клиническая оценка мозжечковой атаксии при БАС затруднительна из-за сопутствующей дегенерации верхних и нижних двигательных нейронов, а различные глазодвигательные нарушения, такие как нистагм, нарушения медленных следящих движений глаз и нарушения саккад, также неоднократно описаны при БАС [7].

Известны некоторые общие молекулярные механизмы патогенеза БАС и наследственных атаксий. Например, экспансия тринуклеотидных CAG-повторов в гене *ATXN2* с формированием «полной» мутации приводит к развитию СЦА 2-го типа, тогда как «промежуточное» число повторов ассоциировано с БАС [8]. Также известно, что носительство патогенных вариантов в гене *SETX* может вызывать как атаксию с окуломоторной апраксией 2-го типа, так и ювенильный БАС 4-го типа [9]. Кроме того, у пациентов с БАС были обнаружены признаки структурной патологии в ядрах и ножках мозжечка по данным мультимодальных нейровизуализационных исследований [10].

Варианты в гене *SOD1* являются частой причиной развития наследственных форм БАС. Выявленный у нашей пациентки патогенный вариант p.D91A является одним из наиболее частых и, в отличие от других вариантов в данном гене, способен приводить как к аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным формам БАС [11]. В большинстве случаев гомозиготное носительство данного варианта обуславливает медленно прогрессирующее течение заболевания с редким развитием дыхательных и когнитивных нарушений [12]. Гетерозиготное носительство варианта p.D91A определяет фенотип с более быстрым течением и вариабельной клинической симптоматикой [11]. Тем не менее, случаев обнаружения данного варианта у пациентов с мозжечковой атаксией ранее описано не было.

Сочетание клинической картины БАС с мозжечковой атаксией является крайне редким, но описанным феноменом. В таблице представлены опубликованные ранее подобные наблюдения с выявленными патогенными вариантами в гене *SOD1*.

Во всех случаях заболевание дебютировало в среднем возрасте (от 35 до 55 лет) и характеризовалось относительно медленным течением с дли-

тельностью болезни от 6 до 19 лет. В $\frac{3}{4}$ случаев, как и у нашей пациентки, первым и наиболее инвалидирующим симптомом была прогрессирующая атаксия с последующим присоединением признаков поражения верхнего и/или нижнего мотонейронов, а также других нетипичных для БАС проявлений, в том числе нейровизуализационных (атрофия мозжечка, спинного мозга, больших полушарий). У пациента № 4 клиническая картина включала мозжечковую атаксию, БАС и симптомы лобно-височной деменции, что может наблюдаться в случаях носительства патологической экспансии в гене *C9orf72* [17]. Данные наблюдения подтверждают мнение, что БАС является мультисистемной и гетерогенной патологией с вовлечением в дегенеративный процесс различных отделов ЦНС [18].

Можно предположить, что фенотипическое разнообразие БАС при носительстве варианта p.D91A, вероятно, обусловлено влиянием других генов-модификаторов. У двух пациентов, представленных в **таблице** (№ 1 и № 3), также были выявлены вероятно патогенные варианты в генах *SETX* (белок сенатаксин) и *CP* (белок церулоплазмин), которые могли оказать влияние на формирование фенотипа заболевания. Однако недавно проведенное генотипирование 997 пациентов с БАС методом массового параллельного секвенирования установило отсутствие влияния генов-модификаторов как на гомозиготные, так и на гетерозиготные формы *SOD1*-БАС [19]. Таким образом, механизмы формирования столь различных фенотипов *SOD1*-БАС в настоящее время остаются неизученными.

Нашей пациентке не было проведено экзомное или геномное секвенирование. Однако используемая нами таргетная панель регулярно модифицируется с учетом описания новых молекулярных форм наследственных нейродегенеративных заболеваний, что с большой долей уверенности позволяет исключить даже редкие формы наследственных атаксий. Кроме того, нами были исключены все наиболее значимые формы СЦА, связанные с экспансией микросателлитных повторов. Таким образом, хотя мы не можем однозначно исключить возможность сочетания двух моногенных заболеваний (наследственной атаксии и *SOD1*-БАС), более вероятным представляется сочетание у пациентки синдромов мозжечковой атаксии, поражения верхнего и нижнего двигательных нейронов в рамках одного нейродегенеративного заболевания, ассоциированного с выявленным вариантом в гене *SOD1*.

Описанные случаи *SOD1*-БАС с мозжечковой атаксией

Described cases of *SOD1*-ALS with cerebellar ataxia

Пациент [ссылка на описание]	№1 [13]	№2 [14]	№3 [15]	№4 [16]
Пол, возраст	Жен., 41 год	Муж., 57 лет	Муж., 61 год	Муж., 61 год
Возраст дебюта	35 лет	46 лет	42 года	55 лет
Первые симптомы	Мозжечковая атаксия, нижний парапарез	Мозжечковая атаксия, пирамидный синдром	Парестезии в левой ноге	Мозжечковая атаксия, фасцикуляции
Неврологический статус				
Мозжечковая атаксия	+	+	+	+
ВМН	+	+	+	-
НМН	+	+	+	+
Чувствительные нарушения	+	-	+	-
Другие симптомы	-	-	Тазовые нарушения	Паркинсонизм, апраксия, деменция, депрессия
Игольчатая электромиография	Признаки денервации на шейном и пояснично-крестцовом уровнях	Потенциалы фибрилляций и фасцикуляций	Хронический денервационный процесс на пояснично-крестцовом уровне	Потенциалы фасцикуляций
Нейровизуализация	Атрофия мозжечка и спинного мозга на всем протяжении	Диффузная атрофия мозжечка и коры больших полушарий	Атрофия мозжечка, двусторонняя гиперинтенсивность средних ножек мозжечка	Билатеральная атрофия теменной коры
Варианты в гене <i>SOD1</i>	Гетерозиготный вариант с.382G>A (p.E100K)	Патогенный гомозиготный вариант (не указан)	Гетерозиготный вариант с.347G>A (p.R116H)	Гетерозиготный вариант с.37G>C (p.G13R)

Примечание: ВМН – верхний мотонейрон, НМН – нижний мотонейрон

Заключение

Необходимо включать исследование гена *SOD1* (в том числе в составе таргетных панелей) в алгоритм диагностики пациентов с СЦА при наличии в клинической картине признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов. В настоящее время проводится активная разработка препаратов для генной терапии *SOD1*-БАС, в том числе с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (например, препарат тоферсен), направленных на подавление экспрессии гена *SOD1*. Можно предполагать, что у пациентов с *SOD1*-ассоциированными атаксиями также возможно применение специфической генной терапии, которая может существенно повлиять на темп прогрессирования и прогноз заболевания.

Литература

- Nuzhnyi, E.P., Abramychева, N.Y., Safonov, D.G. et al. Massive Parallel Sequencing and the Problem of Overlapping Phenotypes in Hereditary Spastic Paraplegias and Spinocerebellar Ataxias. Russ J Genet. 2022; 58: 456–461.
- Абрамичева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.А. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. Нервно-мышечные болезни. 2016; 6 (4): 21-27.
- Al-Chalabi A., van den Berg L.H., Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. Nat Rev Neurol. 2017; 13 (2): 96–104.
- Семенова О.В., Ключников С.А., Павлов Э.В. и др. Клинический случай болезни Тея-Сакса с поздним началом. Нервные болезни. 2016; 3: 57-60.
- Kume K., Morino H., Komure O. et al. C-terminal mutations in SYNE1 are associated with motor neuron disease in patients with SCAR8. J Neurol Sci. 2019; 402: 118-120.
- Лысогорская Е.В., Россохин А.В., Абрамичева Н.Ю. и др. Мутации в гене *SOD1* при боковом амиотрофическом склерозе: возможности метода молекулярного моделирования. Молекулярная биология. 2013; 47 (5): 861–867.
- Chipika R.H., Mulkerrin G., Pradat P.F. et al. Cerebellar pathology in motor neuron disease: neuroplasticity and neurodegeneration. Neural Regen Res. 2022; 17 (11): 2335-2341.
- Федотова Е.Ю., Абрамичева Н.Ю., Мороз А.А. и др. Гены *ATXN2* и *C9ORF72* как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний. Неврологический журнал. 2016; 21 (6): 323–329.

9. Руденская Г.Е., Никитин С.С., Шатохина О.Л., Шагина О.А. Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни. 2022; 12 (3): 52–58.
10. Bharti K., Khan M., Beaulieu C. et al. Involvement of the dentate nucleus in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis: A multi-center and multi-modal neuroimaging study. *Neuroimage Clin.* 2020; 28: 102385.
11. Gentile G., Perrone B., Morello G., et al. Individual Oligogenic Background in p.D91A-*SOD1* Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Genes* 2021; 12: 1843.
12. Bernard E., Pegat A., Svahn J. et al. Clinical and Molecular Landscape of ALS Patients with *SOD1* Mutations: Novel Pathogenic Variants and Novel Phenotypes. A Single ALS Center Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 6807.
13. Yasser S., Fecto F., Siddique T. et al. An unusual case of familial ALS and cerebellar ataxia. *Amyotrophic Lateral Sclerosis.* 2010; 11: 568–570.
14. Sequeira M., Faustino P., Lourenço J. Amyotrophic Lateral Sclerosis with *SOD1* mutation presenting with progressive cerebellar ataxia [abstract]. *Mov Disord.* 2021; 36 (suppl 1). <https://www.mdscabstracts.org/abstract/amyotrophic-lateral-sclerosis-with-sod1-mutation-presenting-with-progressive-cerebellar-ataxia/>. Accessed July 17, 2023.
15. Marsili L., Davis J.L., Espay A.J. et al. *SOD1*-Related Cerebellar Ataxia and Motor Neuron Disease: Cp Variant as Functional Modifier? *Cerebellum.* 2023 Feb 9. doi: 10.1007/s12311-023-01527-3.
16. Gagliardi D., Ripellino P., Meneri M. et al. Clinical and molecular features of patients with amyotrophic lateral sclerosis and *SOD1* mutations: a monocentric study. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1169689.
17. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции. Молекулярная биология. 2020; 54 (1): 17–28.
18. Ковражкина Е.А., Разинская О.Д., Губский Л.В. Клинический полиморфизм бокового амиотрофического склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (8): 4–10.
19. Ungaro C., Sprovieri T., Morello G. et al. Genetic investigation of amyotrophic lateral sclerosis patients in south Italy: A two-decade analysis. *Neurobiol. Aging.* 2021; 99:99.e7–99.e14.
5. Kume K., Morino H., Komure O. et al. C-terminal mutations in SYNE1 are associated with motor neuron disease in patients with SCAR8. *J Neurol Sci.* 2019; 402: 118–120.
6. Lysogorskaya E.V., Rossokhin A.V., Abramychева N.Y. et al. Mutatsii v gene *SOD1* pri bokovom amiotroficheskom skleroze: vozmozhnosti metoda molekulyarnogo modelirovaniya. [SOD1 gene mutations in patients with amyotrophic lateral sclerosis: potential for the method of molecular modeling]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]*. 2013; 47 (5): 861–867. (In Russ.)
7. Chipika R.H., Mulkerrin G., Pradat P.F. et al. Cerebellar pathology in motor neuron disease: neuroplasticity and neurodegeneration. *Neural Regen Res.* 2022; 17 (11): 2335–2341.
8. Fedotova E.Y., Abramychева N.Y., Moroz A.A. et al. Geny ATXN2 i C9ORF72 kak universal'nyye faktory razvitiya razlichnykh neyrodegenerativnykh zabolevaniy. [Genes ATXN2 and C9ORF72 as universal factors of different neurological disorders development]. *Nevrologicheskii zhurnal [Neurological Journal]*. 2016; 21 (6): 323–329. (In Russ.)
9. Rudenskaya G.E., Nikitin S.S., Shatokhina O.L., Shchagina O.A. Yuvenil'nyy bokovoy amiotroficheskiy skleroz 4-go tipa: klinicheskoye nablyudeniye i obzor literatury. [Juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4: case report and review]. *Nervno-myshechnyye bolezni [Neuromuscular Diseases]*. 2022; 12 (3): 52–58. (In Russ.)
10. Bharti K., Khan M., Beaulieu C. et al. Involvement of the dentate nucleus in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis: A multi-center and multi-modal neuroimaging study. *Neuroimage Clin.* 2020; 28: 102385.
11. Gentile G., Perrone B., Morello G., et al. Individual Oligogenic Background in p.D91A-*SOD1* Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Genes* 2021; 12: 1843.
12. Bernard E., Pegat A., Svahn J. et al. Clinical and Molecular Landscape of ALS Patients with *SOD1* Mutations: Novel Pathogenic Variants and Novel Phenotypes. A Single ALS Center Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 6807.
13. Yasser S., Fecto F., Siddique T. et al. An unusual case of familial ALS and cerebellar ataxia. *Amyotrophic Lateral Sclerosis.* 2010; 11: 568–570.
14. Sequeira M., Faustino P., Lourenço J. Amyotrophic Lateral Sclerosis with *SOD1* mutation presenting with progressive cerebellar ataxia [abstract]. *Mov Disord.* 2021; 36 (suppl 1). <https://www.mdscabstracts.org/abstract/amyotrophic-lateral-sclerosis-with-sod1-mutation-presenting-with-progressive-cerebellar-ataxia/>. Accessed July 17, 2023.
15. Marsili L., Davis J.L., Espay A.J. et al. *SOD1*-Related Cerebellar Ataxia and Motor Neuron Disease: Cp Variant as Functional Modifier? *Cerebellum.* 2023 Feb 9. doi: 10.1007/s12311-023-01527-3.
16. Gagliardi D., Ripellino P., Meneri M. et al. Clinical and molecular features of patients with amyotrophic lateral sclerosis and *SOD1* mutations: a monocentric study. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1169689.
17. Shpilyukova Y.A., Fedotova E.Y., Illarioshkin S.N. Geneticheskoye raznoobraziye lobno-visochnoy dementsii. [Genetic diversity of frontotemporal dementia]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]*. 2020; 54 (1): 17–28. (In Russ.)
18. Kovrazhkina YE.A., Razinskaya O.D., Gubskiy L.V. Klinicheskii polimorfizm bokovogo amiotroficheskogo skleroza. [Clinical polymorphism of amyotrophic lateral sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2017; 117 (8): 4–10. (In Russ.)
19. Ungaro C., Sprovieri T., Morello G. et al. Genetic investigation of amyotrophic lateral sclerosis patients in south Italy: A two-decade analysis. *Neurobiol. Aging.* 2021; 99:99.e7–99.e14.

References

1. Nuzhnyi, E.P., Abramychева, N.Y., Safonov, D.G. et al. Massive Parallel Sequencing and the Problem of Overlapping Phenotypes in Hereditary Spastic Paraplegias and Spinocerebellar Ataxias. *Russ J Genet.* 2022; 58: 456–461.
2. Abramychева N.Yu., Lysogorskaya E.V., Shpilyukova Yu.A. et al. Molekulyarnaya struktura bokovogo amiotroficheskogo skleroza v rossiyskoy populyatsii. [Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population]. *Nervno-myshechnyye bolezni [Neuromuscular Diseases]* 2016; 6 (4): 21–27. (In Russ.)
3. Al-Chalabi A., van den Berg L.H., Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13 (2): 96–104.
4. Semenova O.V., Klyushnikov S.A., Pavlov E.V. et al. Klinicheskiy sluchay bolezni Teya-Saksa s pozdnim nachalom. [Clinical case of the late onset Tay–Sachs disease]. *Nervnyye bolezni [Nervous Diseases]*. 2016; 3: 57–60. (In Russ.)