

Генетика семейных форм бокового амиотрофического склероза

Савинова А.В.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Насырова Р.Ф.^{1,3}

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) имени В.М. Бехтерева
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

² *Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

³ *Казанский федеральный университет (КФУ)
Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18*

РЕЗЮМЕ

Анализируются результаты исследований, отражающих современное представление о генетике семейных форм бокового амиотрофического склероза (сБАС).

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, OМIM, используя ключевые слова «боковой амиотрофический склероз» (БАС), «сБАС», «генетика». Кроме того, в обзор включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Представлены современные данные, накопленные по четырем самым распространенным генам возникновения сБАС: *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* и *C9ORF72*. Рассмотрена функция этих генов, а также возможные патогенетические механизмы гибели мотонейронов при БАС: митохондриальная дисфункция, глутаматная эксайтотоксичность, оксидативный стресс, поражение компонентов системы аксонального транспорта, патологическая агрегация нейрофиламентов.

По мере развития современных методов молекулярно-генетической диагностики расширяются знания в понимании генетики семейных мультифакторных форм БАС, что важно учитывать в клинической практике врачей-неврологов. Выявление генов, ответственных за возникновение БАС, а также понимание конкретных патогенетических механизмов развития заболевания играют ключевую роль в разработке эффективных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, БАС, семейный БАС, генетика, *SOD*, *FUS*, *TARDBP*, *C9ORF72*.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Генетика семейных форм бокового амиотрофического склероза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 193–202. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-193-202>.

✉ *Насырова Регина Фаритовна*, e-mail: nreginaf77@gmail.com.

Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis

Savinova A.V.¹, Shnyder N. A.^{1,2}, Nasyrova R.F.^{1,3}

¹ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (V.M. Bekhterev NRMC PN) 3, Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

² V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU) 1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Kazan Federal University (KFU) 18, Kremlyovskaya Str., Kazan, 420008, Russian Federation

ABSTRACT

To analyze results of the studies covering modern scientific views on the genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS).

We searched for full-text publications containing the key words “amyotrophic lateral sclerosis”, “FALS”, and “genetics” in the literature for the past 10 years in both Russian and English in eLibrary, PubMed, Web of Science, and OMIM databases. In addition, the review includes earlier publications of historical interest.

This review summarizes all existing information on four most widespread genes associated with FALS: *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, and *C9ORF72*. The review also describes the functions of these genes and possible pathogenetic mechanisms of motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), such as mitochondrial dysfunction, oxidative stress, glutamate excitotoxicity, damage to axonal transport components, and pathological neurofilament aggregation.

As modern methods of molecular genetic diagnostics evolve, our knowledge about multifactorial FALS genetics expands. This information should be taken into consideration in clinical practice of neurologists. Information about the genes associated with ALS and understanding of particular pathogenetic mechanisms of the disease play a key role in the development of effective therapeutic strategies.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, familial ALS, genetics, *SOD*, *FUS*, *TARDBP*, *C9ORF72*.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Savinova A.V., Shnyder N.A., Nasyrova R.F. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 193–202. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-193-202>.

ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов [1].

Частота встречаемости заболевания – 1,47–2,43 на 100 тыс. населения [2, 3]. Обычно гибель нейронов при данной патологии начинает проявляться во взрослом возрасте с таких клинических симптомов, как утрата мелкой моторики в конечностях, переходящая хромота, невнятная речь. С течением времени симптоматика БАС прогрессирует и проявляется парезом конечностей, мышечной атрофией, фасцикуляциями, потерей веса и в конечном итоге приводит

к смерти от дыхательной недостаточности, спустя в среднем 32 мес после первых проявлений.

Считается, что БАС имеет мультифакторную природу. Точная этиология в настоящее время неизвестна, однако учеными описано множество патогенетических механизмов гибели мотонейронов при БАС: генетические факторы [4, 5]; нарушение метаболизма и процессинга рибонуклеиновой кислоты (РНК) [6, 7]; глутаматная эксайтотоксичность [8, 9]; оксидативный стресс [10]; митохондриальная дисфункция [11–13]; поражение компонентов системы аксонального транспорта [14, 15]; патологическая агрегация нейрофиламентов [16–18]; токсическая роль глиальных, дендритных, антиген-представляющих клеток [19]. В большинстве случаев БАС

возникает спорадически, однако примерно 10% случаев являются семейными (наследственными), которые имеют как аутосомно-доминантный (АД), так и аутосомно-рецессивный (АР) тип наследования [20, 21].

Впервые генетическая природа БАС была описана в 1993 г. [22]. Последующий анализ ответственного за развитие заболевания гена *SOD1* и соседних генов показал множественные патогенные мутации, характерные для семейных (наследственных) случаев БАС (сБАС). За последующие годы анализ взаимосвязей и секвенирование генов-кандидатов сБАС

установили другие гены, ассоциированные с АД, АР, а также X-сцепленным типами наследования [23]. С появлением секвенирования нового поколения возможности ученых-исследователей расширились, что привело к значительному увеличению определения генов, ассоциированных с БАС.

На сегодняшний день установлено более 25 БАС-локусов, а также четыре локуса БАС в сочетании с лобно-височной дегенерацией (ЛВД) [24]. В большинстве локусов были идентифицированы конкретные гены, непосредственно вызывающие заболевание (таблица).

Таблица

Генетическая гетерогенность БАС				
Локус	Ассоциированные гены	Локализация хромосомы	Тип наследования	OMIM
ALS 1	<i>SOD1</i>	21q22.11	АД (АР)/АД(АР)	105400
ALS 2	<i>ALS2</i>	2q33.1	АР/АР	–
ALS 3	Неизвестен /	18q21	АД/АД	606640
ALS 4	<i>SETX</i>	9q34.13	АД/АД	602433
ALS 5	<i>SPG11</i>	15q21.1	АР/АР	602099
ALS 6	<i>FUS</i>	16p11.2	АД (АР)/ АД(АР)	608030
ALS 7	Неизвестен	20p13	АД/АД	608031
ALS 8	<i>VAPB</i>	20q13.32	АД/АД	608627
ALS 9	<i>ANG</i>	14q11.2	АД/АД	611895
ALS 10	<i>TARDBP</i>	1p36.22	АД/АД	612069
ALS 11	<i>FIG4</i>	6q21	АД/АД	612577
ALS 12	<i>OPTN</i>	10p13	АД (АР)/ АД(АР)	602432
ALS 13	<i>ATXN2</i>	12q24.12	АД/АД	183090
ALS 14	<i>VCP</i>	9p13.3	АД/АД	613954
ALS 15	<i>UBQLN2</i>	Xp11.21	X-сцепленное	300857
ALS 16	<i>SIGMAR1</i>	9p13.3	АД, АР/ АД(АР)	614373
ALS 17	<i>CHMP2B</i>	3p11.2	АД/АД	614696
ALS 18	<i>PFN1</i>	17p13.2	АД/АД	614808
ALS 19	<i>ERBB4</i>	2q34	АД/АД	615515
ALS 20	<i>hnRNPA1</i>	12q13.13	АД/АД	615426
ALS 21	<i>MATR3</i>	5q31.2	АД/АД	606070
ALS 22	<i>TUBA4A</i>	2q35	АД/АД	616208
ALS 23	<i>ANXA11</i>	10q22.3	АД/АД	617839
ALS 24	<i>NEK1</i>	4q33	АД/АД	617892
ALS 25	<i>KIF5A</i>	12q13.3	АД/АД	617921
ALS-FTD 1	<i>C9ORF72</i>	9p21.2	АД/АД	105550
ALS-FTD 2	<i>CHCHD10</i>	22q11.23	АД/АД	615911
ALS-FTD 3	<i>SQSTM1</i>	5q35.3	АД/АД	616437
ALS-FTD 4	<i>TBK1</i>	12q14.2	АД/АД	616439

Примечание. ALS – боковой амиотрофический склероз; ALS-FTD – БАС и лобно-височная дегенерация; OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

Настоящий обзор обобщает данные исследований четырех наиболее распространенных моногенных форм БАС, обусловленных мутациями в генах *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* и *C9ORF72*. Детально рассмотрены функции этих генов, их вклад в патогенез БАС, а также потенциальное значение данных механизмов для разработки новых подходов к терапии.

ЛОКУС ALS1 (ГЕН *SOD1*)

Ген *SOD1* располагается на хромосоме 21q22.11. Он кодирует супероксиддисмутазу-1, главный ци-

топлазматический антиоксидантный фермент, который связывает медь и цинк и образует чрезвычайно стабильный гомодимер. Димеры *SOD1* находятся в цитозоле и межмембранном пространстве митохондрий, обеспечивая важный механизм антиоксидантной защиты, катализируя выработку кислорода и перекиси водорода из супероксидных соединений, образующихся при клеточном дыхании [25].

Мутация *SOD1* была описана D.R. Rosen и соавт. в 1993 г. и стала первой идентифицированной генетической причиной сБАС [22]. Большинство мута-

ций *SOD1* наследуются АД [26], однако также описаны случаи с АР типом наследования [27, 28]. Частота мутаций *SOD1* варьирует от 12 до 23,5% пациентов с сБАС и 5–10% спорадических случаев заболевания [29, 30]. В настоящее время описано более 100 мутаций гена *SOD1*, большинство из которых являются точечными. Эти точечные мутации распределены по всему гену и не дают четких функциональных или структурных ключей к пониманию механизма возникновения сБАС, поскольку фенотип, продолжительность и тяжесть заболевания могут значительно различаться в зависимости от задействованных участков. Наиболее распространенным во всем мире является вариант миссенс-мутации D90A. Быстрое прогрессирование заболевания и более короткая продолжительность жизни наблюдаются у пациентов с вариантами A4V, H43R, L84V, G85R N86S и G93A, в то время как у пациентов с вариантами G93C, D90A или H46R обычно продолжительность жизни дольше [31]. Данные мутации сопровождаются нарушением стабильности молекулы мутантного белка, что может являться пусковым звеном развития заболевания [32, 33].

Изначально считалось, что мутации в гене *SOD1* связаны с уменьшением активности фермента, что привело к поспешным предположениям о том, что патогенез БАС связан с потерей дисмутазной активности фермента [22, 34]. Однако более позднее исследование D.W. Cleveland и соавт. (1995) показало, что активность супероксиддисмутазы 1-го типа (*SOD1*) не коррелирует с тяжестью заболевания. Это указывает на то, что в патогенезе БАС может быть задействован токсический механизм усиления ферментативной активности фермента [35]. Индуцированные мутациями конформационные и функциональные изменения *SOD1* оказывают свое токсическое действие через ряд механизмов. К ним относят эксайтотоксичность, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, а также прионоподобное распространение мутантных *SOD1* (*mtSOD1*) [36]. Так, *mtSOD1* вызывает повышение уровня окислительных соединений (гидроксильные перекисные радикалы [37–39], пероксинитрит [40]), токсичных для клеток. Помимо этого избыточная ферментативная активность *mtSOD1* связана с высвобождением свободных ионов цинка [41]. Кроме того, *mtSOD1* связываются с другими белками [42], например белками теплового шока, нарушая их апоптотическую активность [43, 44]. В целом изменяется окислительно-восстановительная регуляция [45], опосредованная избыточным образованием токсичных агрегатов *SOD1* [46].

Как и при других нейродегенеративных заболеваниях, связанных с агрегацией белка, обсуждается

вопрос, ответственны ли мутантные формы белка за проявления токсичности. K. Forsberg и соавт. (2019) обнаружили гранулярные *SOD1*-иммунореактивные включения в двигательных нейронах пациентов с сБАС без патогенных мутаций в гене *SOD1*. Это может говорить о том, что неправильная конформация *SOD1*, возможно, является следствием патогенетического каскада, связанного с мутациями в других генах (*C9ORF72HRE*, *FUS*, *KIF5A*, *NEK1*, *VAPB* и *ALSIN*). Таким образом, авторы предполагают, что новые анти-*SOD1*-антитела могут являться перспективной терапевтической стратегией при сБАС [47].

ЛОКУС ALS 6 (ГЕН *FUS*)

Ген *FUS* находится на хромосоме 16p11.2 и был впервые идентифицирован как онкоген при липосаркоме. Ген *FUS* кодирует повсеместно экспрессируемый белок из 526 аминокислот, относящийся к семейству FET РНК-связывающих белков. При нормальных физиологических условиях белок *FUS* локализуется преимущественно в ядре, но также может переходить в цитоплазму, участвуя в нуклеоцитоплазматическом транспорте [48]. *FUS* разделяет многие физиологические роли с TDP-43 (кодируется геном *TARDBP*): транскрипцию, спайсинг пре-мРНК, транспорт РНК и регуляцию трансляции [49]. Хотя они имеют много общего, TDP-43 и *FUS* регулируют разные процессы, связанные с РНК [50, 51].

В настоящее время у пациентов, страдающих сБАС, выявлено более 50 различных мутаций в гене *FUS*, которые наследуются, в основном, АД. Большинство из них – миссенс-мутации, хотя в редких случаях описывают также делеции, инсерции и нонсенс-мутации [52]. Такие мутации в итоге приводят к перераспределению *FUS* в цитоплазму [53]. Другие патогенные варианты *FUS* повышают склонность белка образовывать агрегаты, что указывает на различные патомеханизмы возникновения сБАС [54].

Y. Kino и соавт (2015) предположили, что сБАС возникает из-за снижения функции белка *FUS*. Патологическое цитоплазматическое перераспределение *FUS* делает его неспособным выполнять свои функции в ядре [55].

В противовес теории недостаточной функциональной активности *FUS* учеными были выдвинуты теории возникновения сБАС, связанные с избыточным токсическим усилением функции белка. J.C. Mitchell и соавт. (2013) создали линию трансгенных мышей с избыточной экспрессией *FUS*. В результате чего у данных мышей развился агрессивный фенотип БАС, при котором обнаружено накопление цитоплазматического *FUS* [56].

Не до конца изучен вопрос, является ли нейротоксичность следствием первичного накопления агрегатов FUS или вторичного увеличения его в цитоплазме после перераспределения. Есть некоторые доказательства того, что токсичность может быть вызвана агрегатами FUS напрямую. Накопление цитоплазматического FUS и агрессивный фенотип наблюдались на моделях трансгенных мышей, которые экспрессируют склонные к агрегатам варианты FUS, лишенные способности распознавать и связывать РНК [57, 58]. Существует также доказательство того, что растворимый цитоплазматический FUS может быть токсичным. Некоторые исследования на животных моделях сБАС (в частности, на трансгенных крысах) демонстрировали увеличение цитоплазматического FUS без образования агрегатов [59–61]. S. Hennig и соавт. (2015) предположили, что агрегация FUS может быть компенсаторным механизмом, защищающим клетки от токсического увеличения растворимого цитоплазматического FUS. Авторы считают, что склонность FUS к агрегации является нормальной, а не патологической функцией клеток [62]. Нарушение клеточной функции также может быть прямым следствием воздействия патогенных вариантов FUS, которые вызывают дефекты сплайсинга, повреждение ДНК и нарушают ауторегуляцию FUS [63, 64].

ЛОКУС ALS 10 (ГЕН *TARDBP*)

Ген *TARDBP* располагается на хромосоме 1p36.22. Он кодирует TDP-43, ДНК/РНК-связывающий белок, состоящий из 414 аминокислот. Обычно TDP-43 сконцентрирован в ядре, однако он имеет как сигнал ядерной локализации, так и сигнал ядерного экспорта. Благодаря этому TDP-43 может свободно перемещаться между ядром и цитоплазмой [65]. TDP-43 регулирует экспрессию генов и участвует в нескольких этапах процессинга РНК: сплайсинге пре-мРНК, регуляции стабильности мРНК, транспорте мРНК, трансляции, а также регуляции некодирующих участков РНК [66, 67].

Гистологические исследования образцов спинного мозга показали, что нейрональные цитоплазматические убиквитинированные включения присутствовали у большинства пациентов с БАС [68]. Однако в 2006 г. произошло изменение в понимании патогенеза сБАС, когда было обнаружено, что основным компонентом убиквитинированных белковых агрегатов, выявленных у пациентов, является TDP-43 [69, 70]. Дальнейшие гистологические исследования подтвердили, что TDP-43 присутствует в цитоплазматических агрегатах у большинства пациентов с БАС, включая спорадические случаи без патогенных

вариантов в гене *TARDBP* и у пациентов с экспансиями гексануклеотидных повторов *C9ORF72* [71, 72]. Агрегация TDP-43 в убиквитин-позитивных цитоплазматических включениях нейронов в головном и спинном мозге в настоящее время считается патологической отличительной чертой БАС.

К настоящему времени, по крайней мере, 48 различных мутаций гена *TARDBP* связаны с развитием БАС [53]. Большинство из них – миссенс-мутации, расположенные в богатой глицином области на карбокси-конце транскрипта. Карбокси-концевой участок взаимодействует с другими гетерогенными рибонуклеопротеинами и участвует в регуляции сплайсинга пре-мРНК [73].

Цитоплазматическое накопление TDP-43 сопровождается перераспределением TDP-43 и снижением его в ядре. Ввиду этой особенности, к предполагаемым механизмам развития БАС относят потерю нормальной функции TDP-43 в ядре, токсическое усиление функции белка или же и то и другое.

Различные модели животных были созданы для проверки гипотезы потери функции. В отсутствие TDP-43 мыши не являются жизнеспособными, демонстрируя, что TDP-43 жизненно важен для эмбрионального развития [74]. Индуцированный нокаут *TDP-43* у взрослых мышей также оказывается летальным [75]. У мышей, гетерозиготных по делеции *TARDBP*, наблюдался двигательный дефицит, но не было дегенерации моторных нейронов и не наблюдалось снижения уровня белка TDP-43 [74].

Большая часть доказательств гипотезы усиления функции исходит из моделей сверхэкспрессии. На линии грызунов со сверхэкспрессией TDP-43, как дикого, так и мутантного типа, была воспроизведена модель нейродегенерации [76–78].

Как отсутствие, так и избыточная экспрессия TDP-43 являются причиной заболевания. Это подчеркивает важность строго контролируемой регуляции данного белка. А. Коуата и соавт. (2016) обнаружили, что уменьшение TDP-43 в ядре приводит к извращению ауторегуляции и активации непрерывного синтеза TDP-43 [79]. Гомеостаз TDP-43 имеет решающее значение для нормальной клеточной функции. Избыток TDP-43 в цитоплазме может привести к образованию телец включения, что приводит к клеточной дисфункции, в то время как ядерное истощение может вызвать дисрегуляцию метаболизма мРНК [80, 81].

В дополнение к аномальному распределению и агрегации TDP-43 при БАС имеются данные о посттрансляционных модификациях, связанных с патологическим TDP-43. Такие модификации включают убиквитинирование, протеолитическое расщепление

и фосфорилирование [82]. Временная последовательность этих посттрансляционных модификаций и роль, которую каждая из них играет в возникновении заболевания, остаются неясными.

ЛОКУС ALS-FTD 1 (ГЕН C9ORF72)

Ген *C9ORF72* расположен на хромосоме 9p21.2. М. DeJesus-Hernandez и соавт. (2011) открыли, что экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC (G4C2) в некодирующих участках гена *C9ORF72* является одной из самых распространенных причин БАС и ЛВД [6]. Именно эти экспансии гексануклеотидных повторов были выявлены в 34% случаев сБАС и в 5% случаев спорадических форм БАС [4]. Стоит отметить, что повторы G4C2 чаще встречаются в европейских, чем в азиатских, популяциях. Несмотря на то, что у здоровых людей также наблюдаются гексануклеотидные повторы G4C2, их число не превышает 20, в то время как у пациентов с сБАС доходит до сотен и тысяч [6].

Хотя роль гена *C9ORF72* в развитии сБАС уже была установлена, клеточная функция белка, кодируемого этим геном, еще не до конца изучена. Последние исследования отмечают участие этого гена в регуляции везикулярного транспорта [83]. Белки *C9ORF72*, солокализованные с Rab-белками, принимают участие в аутофагии и эндоцитозе. А.Ж. Waite и соавт. (2014) выяснили, что у пациентов с БАС и экспансией гексануклеотидных повторов снижены уровни белка *C9ORF72* и мРНК [84]. Тем не менее потеря функции только этого гена не способна самостоятельно вызывать появление симптомов БАС [85].

Ключевым звеном развития БАС является нарушение процессинга РНК. Экспансии повторов G4C2 в гене *C9ORF72* располагаются в интроне, находящемся между первыми двумя экзонами. В результате процессинга такого транскрипта обычно получают изоформы, содержащие один или оба экзона, а также фрагмент экспансии повторов G4C2 [86].

К другим возможным нарушениям процессинга относят abortивную транскрипцию, нарушение сплайсинга интрона, содержащего повторы G4C2, и агрегацию ядра [87]. Часть транскриптов, содержащих повторы G4C2, подвергается RAN-трансляции. Это приводит к образованию патологических дипептидов, формирующих включения в центральной нервной системе. Это также может способствовать нейродегенерации [88]. Из РНК-транскриптов, содержащих повторы G4C2, могут формироваться ядерные структуры, выводящие из строя РНК-связывающие белки. Эти структуры также воздействуют на экспрессию и сплайсинг РНК [89].

Р. Fratta и соавт. (2012) отмечают, что насыщенные гуанином повторы склонны к формированию такой вторичной структуры ДНК, как G-квадруплекс. Это способствует образованию патологических связей с различными белками, что также ингибирует транскрипцию [90]. В настоящее время неизвестно, какой из представленных выше механизмов оказывает наибольшее влияние на прогрессирование БАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированные нами исследования демонстрируют значительный вклад носительства мутаций в рассмотренных генах в патогенез сБАС. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов их формирования позволит расширить представления о генетических механизмах развития семейных и мультифакторных форм БАС, что важно для дальнейших разработок диагностических подходов и патогенетических терапевтических тактик в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rowland L.P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 1994; 7 (4): 310–315. DOI: 10.1097/00019052-199408000-00006.
2. Chiò A., Logroscino G., Traynor B.J., Collins J., Simeone J.C., Goldstein L.A., White L.A. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013; 41 (2): 118–130. DOI: 10.1159/000351153.
3. Ingre C., Roos P.M., Piehl F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Epidemiol.* 2015; 7: 181–193. DOI: 10.2147/CLEP.S37505.
4. Zou Z.Y., Zhou Z.R., Che C.H., Liu C.Y., He R.L., Huang H.P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 88 (7): 540–549. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315018.
5. Veldink J.H. ALS genetic epidemiology ‘How simplex is the genetic epidemiology of ALS?’ *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 88 (7): 537. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315469.
6. DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F., Boxer A.L., Baker M., Rutherford N.J., Nicholson A.M., Finch N.A., Flynn H., Adamson J., Kouri N., Wojtas A., Sengdy P., Hsiung G.Y., Karydas A., Seeley W.W., Josephs K.A., Coppola G., Geschwind D.H., Wszolek Z.K., Feldman H., Knopman D.S., Petersen R.C., Miller B.L., Dickson D.W., Boylan K.B., Graff-Radford N.R., Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011; 72 (2): 245–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011.
7. Chen K.W., Chen J.A. Functional roles of long non-coding RNAs in motor neuron development and disease. *J. Biomed. Sci.* 2020; 27 (1): 38. DOI: 10.1186/s12929-020-00628-z.

8. Shaw P.J. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (8): 1046–1057. DOI: 10.1136/jnnp.2004.048652.
9. Shaw P.J., Forrest V., Ince P.G., Richardson J.P., Wastell H.J. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration*. 1995; 4 (2): 209–216. DOI: 10.1006/neur.1995.0026.
10. Shaw P.J., Ince P.G., Falkous G., Mantle D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord. *Ann. Neurol*. 1995; 38 (4): 691–695. DOI: 10.1002/ana.410380424.
11. Manfredi G., Xu Z. Mitochondrial dysfunction and its role in motor neuron degeneration in ALS. *Mitochondrion*. 2005; 5 (2): 77–87. DOI: 10.1016/j.mito.2005.01.002.
12. Shi P., Gal J., Kwinter D.M., Liu X., Zhu H. Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1802 (1): 45–51. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.08.012.
13. Kodavati M., Wang H., Hegde M.L. Altered mitochondrial dynamics in motor neuron disease: An emerging perspective. *Cells*. 2020; 9 (4): 1065. DOI: 10.3390/cells9041065
14. De Vos K.J., Grierson A.J., Ackerley S., Miller C.C. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Ann. Rev. Neurosci*. 2008; 31: 151–173. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.061307.090711.
15. De Vos K.J., Chapman A.L., Tennant M.E., Manser C., Tudor E.L., Lau K.F., Brownlees J., Ackerley S., Shaw P.J., McLoughlin D.M., Shaw C.E., Leigh P.N., Miller C.C.J., Grierson A.J. Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Hum. Mol. Genet*. 2007; 16 (22): 2720–2728. DOI: 10.1093/hmg/ddm226.
16. Brownlees J., Ackerley S., Grierson A.J., Jacobsen N.J., Shea K., Anderton B.H., Leigh P.N., Shaw C.E., Miller C.C. Charcot-Marie-Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport. *Hum. Mol. Genet*. 2002; 11 (23): 2837–2844. DOI: 10.1093/hmg/11.23.2837.
17. Perrone Capano C., Pernas-Alonso R., di Porzio U. Neurofilament homeostasis and motoneurone degeneration. *Bioessays*. 2001; 23 (1): 24–33. DOI: 10.1002/1521-1878(200101)23:1<24::AID-BIES1004>3.0.CO;2-H.
18. Xu Z., Henderson R.D., David M., McCombe P.A. Neurofilaments as Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 ; 11 (10): e0164625. DOI: 10.1371/journal.pone.0164625.
19. Henkel J.S., Engelhardt J.I., Siklós L., Simpson E.P., Kim S.H., Pan T., Goodman J.C., Siddique T., Beers D.R., Appel S.H. Presence of dendritic cells, MCP-1, and activated microglia/macrophages in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue. *Ann. Neurol*. 2004; 55 (2): 221–235. DOI: 10.1002/ana.10805.
20. Siddique T., Deng H.X. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet*. 1996; 5: 1465–1470. DOI: 10.1093/hmg/5.supplement_1.1465.
21. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.С., Ветчинова А.С., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в Российской популяции. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6 (4): 21–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-21-27.
22. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., Figlewicz D.A., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O'Regan J.P., Deng H.X. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993; 362 (6415): 59–62. DOI: 10.1038/362059a0.
23. Fahed A.C., McDonough B., Gouvion C.M., Newell K.L., Dure L.S., Bebin M., Bick A.G., Seidman J.G., Harter D.H., Seidman C.E. UBQLN2 mutation causing heterogeneous X-linked dominant neurodegeneration. *Ann. Neurol*. 2014; 75 (5): 793–798. DOI: 10.1002/ana.24164.
24. Kunst C.B. Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Hum. Genet*. 2004; 75 (6): 933–947. DOI: 10.1086/426001.
25. Keller G.A., Warner T.G., Steimer K.S., Hallewell R.A. Cu,Zn superoxide dismutase is a peroxisomal enzyme in human fibroblasts and hepatoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88 (16): 7381–7385. DOI: 10.1073/pnas.88.16.7381.
26. Andersen P.M., Nilsson P., Ala-Hurula V., Keränen M.L., Tarvainen I., Haltia T., Nilsson L., Binzer M., Forsgren L., Marklund S.L. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nat. Genet*. 1995; 10 (1): 61–66. DOI: 10.1038/ng0595-61.
27. Hand C.K., Mayeux-Portas V., Khoris J., Briolotti V., Clavelou P., Camu W., Rouleau G.A. Compound heterozygous D90A and D96N SOD1 mutations in a recessive amyotrophic lateral sclerosis family. *Ann Neurol*. 2001; 49 (2): 267–271. DOI: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<267::aid-ana51>3.0.co;2-d.
28. Al-Chalabi A., Andersen P.M., Chioza B., Shaw C., Sham P.C., Robberecht W., Matthijs G., Camu W., Marklund S.L., Forsgren L., Rouleau G., Laing N.G., Hulse P.V., Siddique T., Leigh P.N., Powell J.F. Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A SOD1 mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor. *Hum. Mol. Genet*. 1998; 7 (13): 2045–2050. DOI: 10.1093/hmg/7.13.2045.
29. Marangi G., Traynor B.J. Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Res*. 2015; 1607: 75–93. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.009.
30. Lysogorskaia E.V., Abramychева N.Y., Zakharova M.N., Stepanova M.S., Moroz A.A., Rossokhin A.V., Illarioshkin S.N. Genetic studies of Russian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler. Frontotemporal. Degener*. 2015; 17 (1-2): 135–141. DOI: 10.3109/21678421.2015.1107100.
31. Yamashita S., Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl. Neurodegener*. 2015; 4: 13. DOI: 10.1186/s40035-015-0036-y.
32. Lindberg M.J., Tibell L., Oliveberg M. Common denominator of Cu/Zn superoxide dismutase mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis: decreased stability of the apo state. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (26): 16607–16612. DOI: 10.1073/pnas.262527099.
33. Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Частота мутаций в гене *SOD1* у российских пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

- Медицинская генетика*. 2013; 12 (4): 32–37. DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2013-4-32-37.
34. Deng H.X., Hentati A., Tainer J.A., Iqbal Z., Cayabyab A., Hung W.Y., Getzoff E.D., Hu P., Herzfeldt B., Roos R.P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science*. 1993; 261 (5124): 1047–1051. DOI: 10.1126/science.8351519.
 35. Cleveland D.W., Laing N., Hulse P.V., Brown R.H. Jr. Toxic mutants in Charcot's sclerosis. *Nature*. 1995; 378 (6555): 342–343. DOI: 10.1038/378342a0.
 36. Hayashi Y., Homma K., Ichijo H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. *Adv. Biol. Regul.* 2016; 60: 95–104. DOI: 10.1016/j.jbior.2015.10.006.
 37. Wiedau-Pazos M., Goto J.J., Rabizadeh S., Gralla E.B., Roe J.A., Lee M.K., Valentine J.S., Bredesen D.E. Altered reactivity of superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 1996; 271 (5248): 515–518. DOI: 10.1126/science.271.5248.515.
 38. Yim M.B., Kang J.H., Yim H.S., Kwak H.S., Chock P.B., Stadtman E.R. A gain-of-function of an amyotrophic lateral sclerosis-associated Cu,Zn-superoxide dismutase mutant: An enhancement of free radical formation due to a decrease in Km for hydrogen peroxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93 (12): 5709–5714. DOI: 10.1073/pnas.93.12.5709.
 39. Van Landeghem G.F., Tabatabaie P., Beckman G., Beckman L., Andersen P.M. Manganese-containing superoxide dismutase signal sequence polymorphism associated with sporadic motor neuron disease. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6 (6): 639–644. DOI: 10.1046/j.1468-1331.1999.660639.x.
 40. Beckman J.S., Carson M., Smith C.D., Koppenol W.H. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature*. 1993; 364 (6438): 584. DOI: 10.1038/364584a0.
 41. Wong P.C., Pardo C.A., Borchelt D.R., Lee M.K., Copeland N.G., Jenkins N.A., Sisodia S.S., Cleveland D.W., Price D.L. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron*. 1995; 14 (6): 1105–1116. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90259-7.
 42. Kunst C.B., Mezey E., Brownstein M.J., Patterson D. Mutations in SOD1 associated with amyotrophic lateral sclerosis cause novel protein interactions. *Nat. Genet.* 1997; 15 (1): 91–94. DOI: 10.1038/ng0197-91.
 43. Shinder G.A., Lacourse M.C., Minotti S., Durham H.D. Mutant Cu/Zn-superoxide dismutase proteins have altered solubility and interact with heat shock/stress proteins in models of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (16): 12791–12796. DOI: 10.1074/jbc.M010759200.
 44. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Amyotrophic lateral sclerosis: a proposed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (13): 9010–9014. DOI: 10.1073/pnas.132260399.
 45. Ferri A., Gabbianelli R., Casciati A., Celsi F., Rotilio G., Carri M.T. Oxidative inactivation of calcineurin by Cu,Zn superoxide dismutase G93A, a mutant typical of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.* 2001; 79 (3): 531–538. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00558.x.
 46. Bruijn L.I., Houseweart M.K., Kato S., Anderson K.L., Anderson S.D., Ohama E., Reaume A.G., Scott R.W., Cleveland D.W. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science*. 1998; 281 (5384): 1851–1854. DOI: 10.1126/science.281.5384.1851.
 47. Forsberg K., Graffmo K., Pakkenberg B., Weber M., Nielsen M., Marklund S., Brännström T., Andersen P.M. Misfolded SOD1 inclusions in patients with mutations in C9orf72 and other ALS/FTD-associated genes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019; 90 (8): 861–869. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319386.
 48. Zinszner H., Sok J., Immanuel D., Yin Y., Ron D. TLS (FUS) binds RNA in vivo and engages in nucleo-cytoplasmic shuttling. *J. Cell Sci.* 1997; 110 (15): 1741–1750.
 49. Ratti A., Buratti E. Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. *J. Neurochem.* 2016; 138(1): 95–111. DOI: 10.1111/jnc.13625.
 50. Lagier-Tourenne C., Polymenidou M., Hutt K.R., Vu A.Q., Baughn M., Huelga S.C., Clutario K.M., Ling S.C., Liang T.Y., Mazur C., Wancewicz E., Kim A.S., Watt A., Freier S., Hicks G.G., Donohue J.P., Shiue L., Bennett C.F., Ravits J., Cleveland D.W., Yeo G.W. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat. Neurosci.* 2012; 15 (11): 1488–1497. DOI:10.1038/nn.3230.
 51. Colombrita C., Onesto E., Buratti E., de la Grange P., Gumina V., Baralle F.E., Silani V., Ratti A. From transcriptomic to protein level changes in TDP-43 and FUS loss-of-function cell models. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015; 1849 (12): 1398–1410. DOI: 10.1016/j.bbagr.2015.10.015.
 52. Lattante S., Rouleau G.A., Kabashi E. TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. *Hum. Mutat.* 2013; 34 (6): 812–826. DOI: 10.1002/humu.22319.
 53. Vance C., Scotter E.L., Nishimura A.L., Troakes C., Mitchell J.C., Kathe C., Urwin H., Manser C., Miller C.C., Hortobágyi T., Dragunow M., Rogelj B., Shaw C.E. ALS mutant FUS disrupts nuclear localization and sequesters wild-type FUS within cytoplasmic stress granules. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22 (13): 2676–2688. DOI: 10.1093/hmg/ddt117.
 54. Nomura T., Watanabe S., Kaneko K., Yamanaka K., Nukina N., Furukawa Y. Intranuclear aggregation of mutant FUS/TLS as a molecular pathomechanism of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (2): 1192–1202. DOI: 10.1074/jbc.M113.516492.
 55. Kino Y., Washizu C., Kurosawa M., Yamada M., Miyazaki H., Akagi T., Hashikawa T., Doi H., Takumi T., Hicks G.G., Hattori N., Shimogori T., Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015; 3: 24. DOI: 10.1186/s40478-015-0202-6.
 56. Mitchell J.C., McGoldrick P., Vance C., Hortobágyi T., Sreedharan J., Rogelj B., Tudor E.L., Smith B.N., Klasen C., Miller C.C., Cooper J.D., Greensmith L., Shaw C.E. Overexpression of human wild-type FUS causes progressive motor neuron degeneration in an age- and dose-dependent fashion. *Acta Neuropathol.* 2013; 125 (2): 273–288. DOI: 10.1007/s00401-012-1043-z.
 57. Shelkvnikova T.A., Peters O.M., Deykin A.V., Connor-Robson N., Robinson H., Ustyugov A.A., Bachurin S.O., Ermolkevich T.G., Goldman I.L., Sadchikova E.R., Kovrazhki-

- na E.A., Skvortsova V.I., Ling S.C., Da Cruz S., Parone P.A., Buchman V.L., Ninkina N.N. Fused in sarcoma (FUS) protein lacking nuclear localization signal (NLS) and major RNA binding motifs triggers proteinopathy and severe motor phenotype in transgenic mice. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (35): 25266–25274. DOI: 10.1074/jbc.M113.492017.
58. Robinson H.K., Deykin A.V., Bronovitsky E.V., Ovchinnikov R.K., Ustyugov A.A., Shelkovnikova T.A., Kukhar'sky M.S., Ermolkevich T.G., Goldman I.L., Sadchikova E.R., Kovrazhkina E.A., Bachurin S.O., Buchman V.L., Ninkina N.N. Early lethality and neuronal proteinopathy in mice expressing cytoplasm-targeted FUS that lacks the RNA recognition motif. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal. Degener.* 2015; 16 (5-6): 402–409. DOI: 10.3109/21678421.2015.1040994.
 59. Huang C., Zhou H., Tong J., Chen H., Liu Y.J., Wang D., Wei X., Xia X.G. FUS transgenic rats develop the phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *PLoS Genet.* 2011; 7 (3): e1002011. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002011.
 60. Seckic-Zahirovic J., Sendscheid O., El Oussini H., Jambeau M., Sun Y., Mersmann S., Wagner M., Dieterl S., Sinniger J., Dirrig-Grosch S., Drenner K., Birling M.C., Qiu J., Zhou Y., Li H., Fu X.D., Rouaux C., Shelkovnikova T., Witting A., Ludolph A.C., Kiefer F., Storkebaum E., Lagier-Tourenne C., Dupuis L. Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss. *EMBO J.* 2016; 35 (10): 1077–1097. DOI: 10.15252/embj.201592559.
 61. Sharma A., Lyashchenko A.K., Lu L., Nasrabady S.E., Elmaleh M., Mendelsohn M., Nemes A., Tapia J.C., Mentis G.Z., Shneider N.A. ALS-associated mutant FUS induces selective motor neuron degeneration through toxic gain of function. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10465. DOI: 10.1038/ncomms10465.
 62. Hennig S., Kong G., Mannen T., Sadowska A., Kobelke S., Blythe A., Knott G.J., Iyer K.S., Ho D., Newcombe E.A., Hosoki K., Goshima N., Kawaguchi T., Hatters D., Trinkle-Mulcahy L., Hirose T., Bond C.S., Fox A.H. Prion-like domains in RNA binding proteins are essential for building subnuclear paraspeckles. *J. Cell Biol.* 2015; 210 (4): 529–539. DOI: 10.1083/jcb.201504117.
 63. Zhou Y., Liu S., Liu G., Oztürk A., Hicks G.G. ALS-associated FUS mutations result in compromised FUS alternative splicing and autoregulation. *PLoS Genet.* 2013; 9 (10): e1003895. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003895.
 64. Qiu H., Lee S., Shang Y., Wang W.Y., Au K.F., Kamiya S., Barmada S.J., Finkbeiner S., Lui H., Carlton C.E., Tang A.A., Oldham M.C., Wang H., Shorter J., Filiano A.J., Roberson E.D., Tourtellotte W.G., Chen B., Tsai L.H., Huang E.J. ALS-associated mutation FUS-R521C causes DNA damage and RNA splicing defects. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (3): 981–999. DOI: 10.1172/JCI72723.
 65. Ayala Y.M., Zago P., D'Ambrogio A., Xu Y.F., Petrucelli L., Buratti E., Baralle F.E. Structural determinants of the cellular localization and shuttling of TDP-43. *J. Cell Sci.* 2008; 121 (22): 3778–3785. DOI: 10.1242/jcs.038950.
 66. Buratti E., Baralle F.E. The multiple roles of TDP-43 in pre-mRNA processing and gene expression regulation. *RNA Biol.* 2010; 7 (4): 420–429. DOI: 10.4161/rna.7.4.12205.
 67. Tollervey J.R., Curk T., Rogelj B., Briese M., Cereda M., Kayikci M., König J., Hortobágyi T., Nishimura A.L., Zupunski V., Patani R., Chandran S., Rot G., Zupan B., Shaw C.E., Ule J. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat. Neurosci.* 2011; 14 (4): 452–458. DOI: 10.1038/nn.2778.
 68. Leigh P.N., Whitwell H., Garofalo O., Buller J., Swash M., Martin J.E., Gallo J.M., Weller R.O., Anderton B.H. Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution, and specificity. *Brain.* 1991; 114 (2): 775–788. DOI: 10.1093/brain/114.2.775.
 69. Arai T., Hasegawa M., Akiyama H., Ikeda K., Nonaka T., Mori H., Mann D., Tsuchiya K., Yoshida M., Hashizume Y., Oda T. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 351 (3): 602–611. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.10.093.
 70. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K., Truax A.C., Micsenyi M.C., Chou T.T., Bruce J., Schuck T., Grossman M., Clark C.M., McCluskey L.F., Miller B.L., Masliah E., Mackenzie I.R., Feldman H., Feiden W., Kretzschmar H.A., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006; 314 (5796): 130–133. DOI: 10.1126/science.1134108.
 71. Giordana M.T., Piccinini M., Grifoni S., De Marco G., Vercellino M., Magistrello M., Pellerino A., Buccinnà B., Lupino E., Rinaudo M.T. TDP-43 redistribution is an early event in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol.* 2010; 20 (2): 351–360. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00284.x.
 72. Schipper L.J., Raaphorst J., Aronica E., Baas F., de Haan R., de Visser M., Troost D. Prevalence of brain and spinal cord inclusions, including dipeptide repeat proteins, in patients with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: a systematic neuropathological review. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016; 42 (6): 547–560. DOI: 10.1111/nan.12284.
 73. Buratti E., Brindisi A., Giombi M., Tisminetzky S., Ayala Y.M., Baralle F.E. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (45): 37572–37584. DOI: 10.1074/jbc.M505557200.
 74. Kraemer B.C., Schuck T., Wheeler J.M., Robinson L.C., Trojanowski J.Q., Lee V.M., Schellenberg G.D. Loss of murine TDP-43 disrupts motor function and plays an essential role in embryogenesis. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (4): 409–419. DOI: 10.1007/s00401-010-0659-0.
 75. Chiang P.M., Ling J., Jeong Y.H., Price D.L., Aja S.M., Wong P.C. Deletion of TDP-43 down-regulates Tbc1d1, a gene linked to obesity, and alters body fat metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (37): 16320–16324. DOI: 10.1073/pnas.1002176107.
 76. Ash P.E., Zhang Y.J., Roberts C.M., Saldi T., Hutter H., Buratti E., Petrucelli L., Link C.D. Neurotoxic effects of TDP-43 overexpression in *C. elegans*. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (16): 3206–3218. DOI: 10.1093/hmg/ddq230.
 77. Kabashi E., Lin L., Tradewell M.L., Dion P.A., Bercier V., Bourgouin P., Rochefort D., Bel Hadj S., Durham H.D., Vande

- Velde C., Rouleau G.A., Drapeau P. Gain and loss of function of ALS-related mutations of TARDBP (TDP-43) cause motor deficits *in vivo*. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (4): 671–683. DOI: 10.1093/hmg/ddp534.
78. Xu Y.F., Zhang Y.J., Lin W.L., Cao X., Stetler C., Dickson D.W., Lewis J., Petrucelli L. Expression of mutant TDP-43 induces neuronal dysfunction in transgenic mice. *Mol. Neurodegener.* 2011; 6: 73. DOI: 10.1186/1750-1326-6-73.
79. Koyama A., Sugai A., Kato T., Ishihara T., Shiga A., Toyoshima Y., Koyama M., Konno T., Hirokawa S., Yokoseki A., Nishizawa M., Kakita A., Takahashi H., Onodera O. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic. Acids Res.* 2016; 44 (12): 5820–5836. DOI: 10.1093/nar/gkw499.
80. Highley J.R., Kirby J., Jansweijer J.A., Webb P.S., Hewamadduma C.A., Heath P.R., Higginbottom A., Raman R., Ferraiuolo L., Cooper-Knock J., McDermott C.J., Wharton S.B., Shaw P.J., Ince P.G. Loss of nuclear TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) causes altered expression of splicing machinery and widespread dysregulation of RNA splicing in motor neurones. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2014; 40 (6): 670–685. DOI: 10.1111/nan.12148.
81. Klim J.R., Williams L.A., Limone F., Guerra San Juan I., Davis-Dusenbery B.N., Mordes D.A., Burberry A., Steinbaugh M.J., Gamage K.K., Kirchner R., Moccia R., Cassel S.H., Chen K., Wainger B.J., Woolf C.J., Eggan K. ALS-implicated protein TDP-43 sustains levels of STMN2, a mediator of motor neuron growth and repair. *Nat. Neurosci.* 2019; 22 (2): 167–179. DOI: 10.1038/s41593-018-0300-4.
82. Buratti E. TDP-43 post-translational modifications in health and disease. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2018; 22 (3): 279–293. DOI: 10.1080/14728222.2018.1439923.
83. Farg M.A., Sundaramoorthy V., Sultana J.M., Yang S., Atkinson R.A., Levina V., Halloran M.A., Gleeson P.A., Blair I.P., Soo K.Y., King A.E., Atkin J.D. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23 (13): 3579–3595. DOI: 10.1093/hmg/ddu068.
84. Waite A.J., Bäumer D., East S., Neal J., Morris H.R., Ansonge O., Blake D.J. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35 (7): 1779.e5–1779.e13. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016.
85. Koppers M., Blokhuis A.M., Westeneng H.J., Terpstra M.L., Zundel C.A., Vieira de Sá R., Schellevis R.D., Waite A.J., Blake D.J., Veldink J.H., van den Berg L.H., Pasterkamp R.J. C9orf72 ablation in mice does not cause motor neuron degeneration or motor deficits. *Ann. Neurol.* 2015; 78 (3): 426–438. DOI: 10.1002/ana.24453.
86. Sareen D., O'Rourke J.G., Meera P., Muhammad A.K., Grant S., Simpkinson M., Bell S., Carmona S., Ormelas L., Sahabian A., Gendron T., Petrucelli L., Baughn M., Ravits J., Harms M.B., Rigo F., Bennett C.F., Otis T.S., Svendsen C.N., Baloh R.H. Targeting RNA foci in iPSC-derived motor neurons from ALS patients with a C9ORF72 repeat expansion. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (208): 208ra149. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007529.
87. Barker H.V., Niblock M., Lee Y.B., Shaw C.E., Gallo J.M. RNA misprocessing in C9orf72-Linked neurodegeneration. *Front. Cell Neurosci.* 2017; 11: 195. DOI: 10.3389/fncel.2017.00195.
88. Ash P.E., Bieniek K.F., Gendron T.F., Caulfield T., Lin W.L., DeJesus-Hernandez M., van Blitterswijk M.M., Jansen-West K., Paul J.W., Rademakers R., Boylan K.B., Dickson D.W., Petrucelli L. Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS. *Neuron.* 2013; 77 (4): 639–646. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.02.004.
89. Todd T.W., Petrucelli L. Insights into the pathogenic mechanisms of Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions. *J. Neurochem.* 2016; 138(1): 145–162. DOI: 10.1111/jnc.13623.
90. Fratta P., Mizielinska S., Nicoll A.J., Zloh M., Fisher E.M., Parkinson G., Isaacs A.M. C9orf72 hexanucleotide repeat associated with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia forms RNA G-quadruplexes. *Sci. Rep.* 2012; 2: 1016. DOI: 10.1038/srep01016.

Сведения об авторах

Савинова Алина Валерьевна, врач-невролог, ординатор, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-7036-5326.

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург; невролог, неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Университетская клиника, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-2840-837X.

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург; гл. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория OpenLab «Генные и клеточные технологии», Институт фундаментальной медицины и биологии, КФУ, г. Казань. ORCID 0000-0003-1874-9434.

✉ **Насырова Регина Фаритовна**, e-mail: nreginaf77@gmail.com

Поступила в редакцию 03.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020