



Первое описание семейного случая спиноцеребеллярной атаксии 14-го типа в России

Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Евгений Петрович Нужный enuzhny@mail.ru

Спиноцеребеллярная атаксия 14-го типа (СЦА14) – редкое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением мозжечка и аутосомно-доминантным типом наследования. Характерная клиническая картина включает медленно прогрессирующую мозжечковую атаксию, гиперрефлексию, когнитивные и двигательные нарушения (дистония, миоклонус). Представлены клинико-генетические характеристики первого семейного случая СЦА14 в России (пробанд – пациентка 77 лет), обусловленного патогенной гетерозиготной мутацией с.155G>C (p.Cys52Ser) в экзоне 1 гена *PRKCG* (NM_002739.1). Общая продолжительность заболевания составила 47 лет, катамнез наблюдения – 32 года. Фенотип заболевания соответствовал изолированной атаксии с медленным темпом прогрессирования, при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки атрофии червя и полушарий мозжечка, симметричный гиперинтенсивный сигнал от зубчатых ядер в режиме T2. Обсуждаются особенности клинической картины СЦА14 и влияние мутаций в регуляторном и киназном доменах протеинкиназы С-гамма на формирование изолированного и комплексного фенотипов.

Ключевые слова: спиноцеребеллярная атаксия 14-го типа, ген *PRKCG*, мутация, клиническая картина

Для цитирования: Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Первое описание семейного случая спиноцеребеллярной атаксии 14-го типа в России. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):45–51. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-45-51

The first family case of spinocerebellar ataxia type 14 in Russia

E.P. Nuzhnyy, N. Yu. Abramychева, S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Evgeniy Petrovich Nuzhnyy enuzhny@mail.ru

Spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) is a rare neurodegenerative disease with a predominant cerebellar affection and autosomal dominant inheritance. A characteristic clinical presentation is slowly progressive cerebellar ataxia, hyperreflexia, cognitive impairment and movement disorders (dystonia and myoclonus). Clinical and genetic characteristics of the first familial case of SCA14 in Russia (a 77-year-old female patient) caused by heterozygous pathogenic mutation c.155G>C (p.Cys52Ser) in exon 1 in *PRKCG* gene (NM_002739.1) are presented. The total duration of the disease was 47 years, and the follow-up period was 32 years. The disease phenotype corresponded to isolated ataxia with a slow rate of progression; brain MRI revealed atrophy of the cerebellar vermis and hemispheres, symmetrical hyperintensity of the dentate nucleus on T2-weighted images. The features of the SCA14 clinical presentation and the effect of mutations in the regulatory and kinase domains of protein kinase C gamma on the formation of pure and complex phenotypes are discussed.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 14, *PRKCG* gene, mutation, clinical presentation

For citation: Nuzhnyy E.P., Abramychева N.Yu., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. The first family case of spinocerebellar ataxia type 14 in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):45–51. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-45-51

Спиноцеребеллярная атаксия 14-го типа (СЦА14, SCA-*PRKCG*) (OMIM: 605361) – редкая аутосомно-доминантная (АД) мозжечковая атаксия, связанная с носительством гетерозиготных мутаций в гене *PRKCG*. Данный

ген локализован в хромосомном локусе 19q13 и кодирует протеинкиназу С-гамма (ПКСГ) – одну из изоформ семейства протеинкиназы С. ПКСГ экспрессируется в нейронах, преимущественно в клетках Пуркинье ко-

ры мозжечка. Локус СЦА14 впервые был картирован в 2000 г. в 3 поколениях японской семьи с изолированной атаксией [1], а в 2003 г. в США в семьях пациентов с СЦА14 были выявлены мутации в гене *PRKCG* [2].

Классический фенотип СЦА14 представляет собой прогрессирующую мозжечковую атаксию, которая может сочетаться с оживлением глубоких рефлексов и снижением вибрационной чувствительности. Реже наблюдаются двигательные расстройства (миоклонус, дистония, тремор, паркинсонизм), когнитивные и аффективные нарушения. В большинстве случаев заболевание начинается на 3-м десятилетии (от 3 до 70 лет), характеризуется медленным и относительно доброкачественным течением, не влияющим на продолжительность жизни [3].

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у подавляющего большинства пациентов с СЦА14 выявляется изолированная атрофия мозжечка, преимущественно червя, реже — атрофия средних и верхних мозжечковых ножек. Другим нейровизуализационным признаком СЦА14 является симметричное изменение МР-сигнала от зубчатых ядер (гиперинтенсивное в режиме T2 и гипоинтенсивное в режиме T1) [4].

Спиноцереbellарная атаксия (СЦА) 14-го типа — редкая форма атаксии, частота ее составляет менее 1 % среди всех АД СЦА и 1–7 % среди СЦА, не связанных с экспансией СAG-повторов [5]. Наиболее распространенными как в России, так и в мире являются СЦА, обусловленные экспансией различных микросателлитных повторов (СЦА 1, 2, 3, 6, 7 и 17-го типов). Редкость других форм АД СЦА, в том числе СЦА14, обуславливает необходимость детального описания клинико-генетических характеристик данных больных для повышения эффективности их диагностики.

Целью настоящей работы является первое описание клинико-генетических характеристик у российской пациентки с СЦА14.

У обследованной пациентки проведены генеалогический анализ, подробное неврологическое обследование, нейровизуализационное (МРТ головного мозга на томографе Magnetom Avanto 1,5 T) и электрофизиологическое (стимуляционная электромиография на аппарате Dantec Keypoint G4 (США)) обследования, молекулярно-генетический анализ.

Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Микросателлитное генотипирование tandemных тринуклеотидных повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *SACNA1A*, *ATXN8/ATXN8OS* и *TBP* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом. Панельное секвенирование проводили с помощью оригинальной таргетной MPS-панели, состоящей из 240 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, проявляю-

щихся двигательными и когнитивными расстройствами (в том числе СЦА — 86 генов). Фрагментацию геномной ДНК выполняли методом ультразвукового воздействия. Секвенирование полученных библиотек ДНК проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina). Последовательности картировали на геном человека (GRCh38), в среднем 98 % прочтений были картированы успешно. Поиск вариантов осуществляли с помощью программы GATK 3.1, их аннотацию — с помощью ресурса wANNOVAR. При оценке патогенности выявленных вариантов использовали программы предсказания патогенности Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2. Выявленные нуклеотидные замены подтверждали методом капиллярного секвенирования на генетическом анализаторе «Нанофор 05» (Санкт-Петербург, Россия).

Получено письменное согласие пациентки на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клинический случай

Пациентка Г., 77 лет, русская, наблюдается в 5-м неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» с 1989 г. (катамнез 32 года).

Заболевание дебютировало с 30 лет, когда исподволь появились неуверенность походки, легкая нечеткость речи. Симптоматика постепенно прогрессировала. В 1989 г. пациентка была впервые осмотрена в НИИ неврологии РАМН, установлен диагноз наследственной мозжечковой дегенерации. Проведен поиск экспансий в генах СЦА 1, 2, 3, 6, 8 и 17-го типов — мутации не обнаружены. Примерно с 70 лет постепенно прогрессируют когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, замедленность мышления). В последние годы постепенно нарастают речевые нарушения, неустойчивость при ходьбе, появились падения, постоянно использует опору (трость, затем ходунки).

Семейный анамнез отягощен: аналогичные симптомы атаксии после 30 лет наблюдались у матери (I:2), сестры матери (II:2) и ее сына (III:1) (рис. 1). Дочь 37 лет (III:2) осмотрена, клинически здорова.

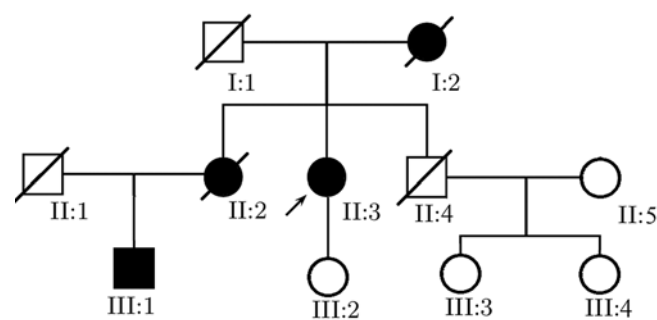


Рис. 1. Родословная пациентки Г. (стрелка)

Fig. 1. Family tree of patient G. (arrow)

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь в течение длительного времени с максимальными показателями артериального давления до 210/100 мм рт. ст., непостоянно принимает лозартан 50 мг; атеросклероз магистральных артерий головы, стеноз правой внутренней сонной артерии 55–60 %; дислипидемия; постменопаузальный остеопороз тяжелого течения.

В неврологическом статусе определяются когнитивные нарушения: оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 18/30 баллов (норма – более 26 баллов), критика снижена, эйфорична. Диплопия в крайних отведениях глазных яблок и при взгляде вдаль. Прерывистые медленные следящие движения глазных яблок. Среднеамплитудный горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Легкая дисфония, умеренная дизартрия (скандирование). Рефлексы орального автоматизма. Легкое снижение силы в проксимальных отделах конечностей, мышечный тонус снижен. Глубокие рефлексы живые, ахилловы рефлексы не вызываются. Легкие гипотрофии мышц кистей. Нарушений чувствительности нет. Координаторные пробы выполняет с дисметрией и интенционным тремором. Дисдиадохокинез в обеих руках. Диссинергия Бабинского. В пробе Ромберга не стоит (выраженная туловищная атаксия), титубация туловища в положении сидя и стоя. Походка атаксическая, с опорой на ходунки, база значительно расширена. Оценка по шкале SARA (шкала для обследования пациентов с атаксией) – 21/40 баллов.

По данным МРТ головного мозга: атрофия червя и полушарий мозжечка; выраженное поражение белого вещества больших полушарий как проявление церебральной микроангиопатии (рис. 2). В режиме T2 на аксиальных

срезах определяется уменьшение в объеме и легкая симметричная гиперинтенсивность зубчатых ядер мозжечка (рис. 3).

Стимуляционная электромиография: проведение по моторным и сенсорным нервам не изменено.

Панельное секвенирование: выявлена гетерозиготная мутация с.155G>C (p.Cys52Ser) в экзоне 1 гена PRKCG (NM_002739.1). Выявленный вариант не зарегистрирован в популяционной базе GnomAD. Программы предсказания патогенности (Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2) оценивали данную мутацию как патогенную. Выявленная замена расположена в регуляторном С1-доме ПКСГ, где локализовано большинство патогенных мутаций (рис. 4) [4]. Ранее была описана семья с АД мозжечковой атаксией и мутацией с.154T>A в гене PRKCG, которая приводит к аналогичной аминокислотной замене [6]. Наличие мутации у пробанда подтверждено секвенированием по Сэнгеру (для оценки сегрегации родственники недоступны). Согласно Руководству по интерпретации данных, полученных методами MPS [7], эта мутация была классифицирована как патогенная (PS1 + PM1 + PM2 + PP3 + PP4).

Спиноцереbellарная атаксия 14-го типа (SCA-PRKCG) – одна из редких форм АД СЦА, ядром клинической картины которой являются медленно прогрессирующая статико-локомоторная и динамическая атаксия, мозжечковая дизартрия и глазодвигательные нарушения (нистагм, нарушения саккад и медленных следящих движений глаз). Часто атаксии сопутствуют пирамидные знаки (гиперрефлексия, патологические рефлексы), расстройства чувствительности, легкие/умеренные когнитивные нарушения [5]. У 10–20 % пациентов

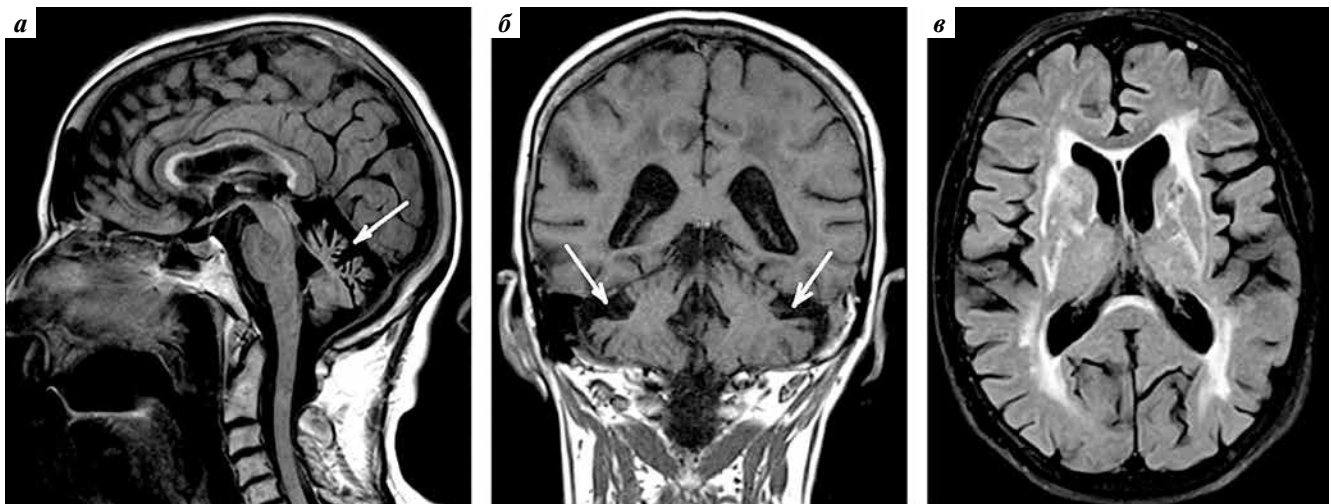


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Г.: а – сагиттальный срез (T2-FLAIR); б – коронарный срез (T1-взвешенные изображения); в – аксиальный срез (T2-FLAIR). Определяются атрофия червя (а) и латеральных отделов полушарий (б) мозжечка (указаны белыми стрелками), множественные сливные очаги и лакуны в белом веществе больших полушарий как проявления церебральной микроангиопатии, Fazekas 3 (в)

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging in patient G.: a – sagittal plane (T2-FLAIR); б – coronal plane (T1-weighted images); в – axial plane (T2-FLAIR) showing vermian (a) and lateral hemispheric (б) cerebellar atrophy (indicated by white arrows), multiple confluent white matter hyperintensities and lacunae in the cerebral hemispheres as manifestations of cerebral small vessel disease, Fazekas 3 (в)

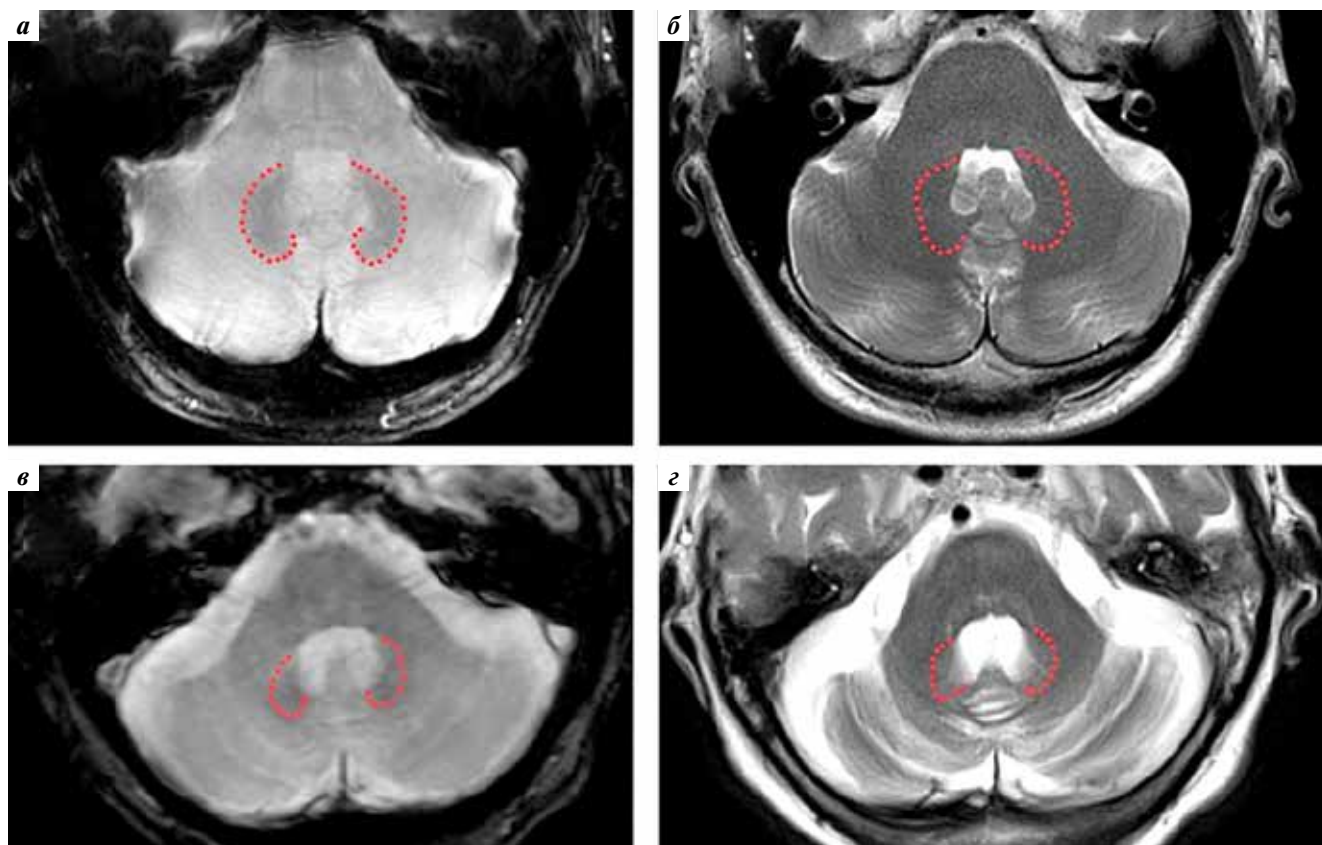


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга здорового индивидуума (а, б) и пациентки Г. (в, з), аксиальные срезы. В режиме T2*-WI (а, в) определяются гипоинтенсивные зубчатые ядра, в режиме T2-WI – гиперинтенсивные зубчатые ядра у пациентки Г. (з) по сравнению с нормой (б). В обоих режимах определяются атрофические изменения зубчатых ядер у пациентки

Fig. 3. Brain magnetic resonance imaging in healthy subject (a, б) and patient G. (в, з), axial planes. In the T2*-WI (a, в) hypointense dentate nuclei are determined, in the T2-WI – hyperintense dentate nuclei in patient G. (з) compared with the norm (б). In both modes, atrophy of the dentate nuclei in the patient is determined

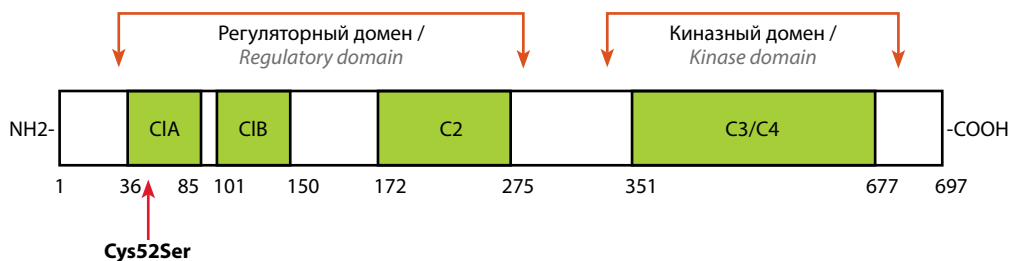


Рис. 4. Локализация выявленной у пациентки Г. мутации в белковой молекуле протеинкиназы C-гамма. C1A и C1B – участки, богатые цистеиновыми повторами; C2 – кальцийчувствительный участок; C3 – киназный участок; C4 – субстрат-распознающий сайт

Fig. 4. Localization of the mutation detected in the patient G. in the protein kinase C-gamma molecule. C1A and C1B – cysteine-rich regions; C2 – calcium-sensitive region; C3 – kinase region; C4 – substrate recognition region

с СЦА14 выявляются двигательные расстройства: миоклонус (аксиальный, мультифокальный, генерализованный), лицевые фасцикуляции и периоральные миокимии, дистония и паркинсонизм [4, 8]. Миоклонус и дистония являются наиболее частыми двигательными расстройствами при СЦА14: мутации в гене *PRKCG* выявлялись у пациентов с прогрессирующей миоклонической атаксией (синдром Рамсея–Ханта) и миоклонус-дистонией [9, 10]. Дистония чаще представлена

спастической кривошеей с дистоническим тремором головы и рук [5]. В представленном нами случае клиническая картина соответствовала фенотипу «чистой» атаксии с медленным прогрессированием (за 47 лет болезни пациентка могла передвигаться с опорой) и атрофией мозжечка по данным нейровизуализации. Вероятнее всего, выявленные у пациентки когнитивные нарушения являются проявлением прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии (верифицированной

по данным МРТ) на фоне длительно текущей артериальной гипертензии [11]. Предполагается, что гиперинтенсивность зубчатых ядер в режиме T2, выявленная у нашей пациентки, связана с распадом миелина данных структур и описана как характерный признак у пациентов с СЦА14, что является дополнительным подтверждением диагноза [4].

Сравнительные характеристики СЦА14 с другими частыми формами АД СЦА представлены в таблице [3, 12].

Ген *PRKCG* содержит 18 экзонов, большинство известных мутаций в данном гене являются миссенс-

заменами, в единичных случаях описаны нонсенс-мутации и 2 крупные делеции [8]. Белковый продукт данного гена – ПКСГ, которая наиболее активна в клетках Пуркинье мозжечка: она регулирует рост их дендритов, проницаемость клеточной мембраны для кальция, элиминацию синапсов лазающих волокон [3]. В 2 патоморфологических исследованиях пациентов с СЦА14 были выявлены гибель клеток Пуркинье, разрастание глии Бергмана, снижение активности ПКСГ и белковые цитоплазматические агрегаты в выживших клетках Пуркинье [2, 13].

Характеристики наиболее распространенных атаксий (СЦА1, СЦА2, СЦА3, СЦА6) и СЦА14

Characteristics of the most common ataxias (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6) and SCA14

Показатель Parameter	СЦА1 SCA1	СЦА2 SCA2	СЦА3 SCA3	СЦА6 SCA6	СЦА14 SCA14
Ген Gene	<i>ATXN1</i>	<i>ATXN2</i>	<i>ATXN3</i>	<i>CACNA1A</i>	<i>PRKCG</i>
Тип мутации Mutation type	Экспансия CAG-повторов CAG repeats expansion				Точковые, редко крупные делеции Point mutations, rarely large deletions
Возраст начала, лет Age of onset, years	IV декада (<10 до >60) IV decade (<10 to >60)	III–IV декада (<10 до >60) III–IV decade (<10 to >60)	IV декада (<10 до 70) IV decade (<10 to 70)	V–VI декада (19–73) V–VI decade (19–73)	III декада (3–70) III decade (3–70)
Пирамидный синдром Pyramidal signs	+	–	+	±	±
Офтальмопарез Ophthalmoparesis	+	+	+	–	–
Паркинсонизм Parkinsonism	±	+	+	–	±
Дистония, тремор Dystonia, tremor	–	+	+	–	+
Полиневропатия Peripheral neuropathy	+	+	+	–	–
Сенситивная атаксия Sensory ataxia	±	+	+	±	±
Когнитивные нарушения Cognitive impairment	+	+	+	–	±
Другое Other	–	Замедление саккад Slow saccades	Ретракция век, перiorальные миокимии, атрофия языка Eyelid retraction, perioral myokymia, tongue atrophy	«Чистая» атаксия “Pure” ataxia	Миоклонус Myoclonus
Магнитно-резонансная томография головного мозга Brain magnetic resonance imaging	Атрофия мозжечка и ствола головного мозга, симптом «креста» Cerebellar and brainstem atrophy, “hot cross bun” sign			Атрофия мозжечка Cerebellar atrophy	Атрофия мозжечка, гиперинтенсивный сигнал от зубчатых ядер в T2-взвешенных изображениях Cerebellar atrophy, T2-weighted images hyperintensity of the dentate nuclei

Примечание. СЦА – спинocerebellарная атаксия.

Note. SCA – spinocerebellar ataxia.

В молекуле ПКСГ выделяют 2 домена: регуляторный и киназный (каталитический) (см. рис. 4). Считается, что мутации, локализованные в киназном домене, приводят к более тяжелым комплексным фенотипам СЦА14 (с когнитивными нарушениями, дистонией, миоклонусом), а мутации в регуляторном домене чаще встречаются у пациентов с изолированной атаксией [8, 14]. Данное предположение находит подтверждение и в нашем клиническом случае (мутация p.Cys52Ser расположена в регуляторном С1-домене). В 2022 г. были описаны 2 новых фенотипа СЦА14: с клинической картиной эпизодической атаксии у пациентки с новой мутацией p.Val138Glu и комбинацией атаксии с нижним спастическим парапарезом у пациентки с мутацией в киназном домене p.Ala461Thr [8]. Предполагается, что мутации в регуляторном домене увеличивают проникновение кальция в нейроны, нарушая дефосфорилирование ПКСГ, что приводит к снижению ее аутоингибирования и деградации и, в конечном счете, к повышенной активности данного фермента [15, 16]. В другом исследовании было показано, что мутации в С1- и С2-доменах способствуют формированию амилоидных фибрилл ПКСГ [17]. Мутации в киназном домене, напротив, приводят к ингибированию поступле-

ния кальция в нейроны и нарушают формирование дендритов клеток Пуркинье [15, 18]. Таким образом, локализация мутации в разных доменах ПКСГ является важным фактором в формировании фенотипа СЦА14, однако точные механизмы данного патогенеза до конца не ясны. С внедрением в клиническую и исследовательскую практику методов высокопроизводительного секвенирования представления о фенотипическом спектре большинства форм СЦА пересматриваются.

Спиноцереbellарная атаксия 14-го типа – редкое нейродегенеративное заболевание с относительно благоприятным прогнозом, основным ее клиническим проявлением является медленно прогрессирующая мозжечковая атаксия. В отличие от наиболее распространенных форм СЦА, связанных с экспансией микросателлитных повторов, для СЦА14 характерны точковые мутации и частая встречаемость фенотипа изолированной атаксии, что необходимо помнить при планировании ДНК-диагностики. С учетом редкости данной нозологии, а также отсутствия высокоспецифичных клинических проявлений выполнять изолированно анализ гена *PRKCG* нецелесообразно, предпочтение отдается методам высокопроизводительного секвенирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yamashita I., Sasaki H., Yabe I. et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol* 2000;48(2):156–63. DOI: 10.1002/1531-8249(200008)48:2<156::aid-ana4>3.0.co;2-9
2. Chen D.H., Brkanac Z., Verlinde C.L. et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):839–49. DOI: 10.1086/373883
3. Manto M., Huisman T. *The Cerebellum*. 1st edn. San Diego: Elsevier, 2018.
4. Schmitz-Hübsch T., Lux S., Bauer P. et al. Spinocerebellar ataxia type 14: refining clinicogenetic diagnosis in a rare adult-onset disorder. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(4):774–89. DOI: 10.1002/acn3.51315
5. Chelban V., Wiethoff S., Fabian-Jessing B.K. et al. Genotype-phenotype correlations, dystonia and disease progression in spinocerebellar ataxia type 14. *Mov Disord* 2018;33:1119–29. DOI: 10.1002/mds.27334
6. Sun M., Johnson A.K., Nelakuditi V. et al. Targeted exome analysis identifies the genetic basis of disease in over 50 % of patients with a wide range of ataxia-related phenotypes. *Genet Med* 2019;21(1):195–206. DOI: 10.1038/s41436-018-0007-7
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, version 2). *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2019; 18(2):3–23. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
8. De Michele G., Galatolo D., Galosi S. et al. Episodic ataxia and severe infantile phenotype in spinocerebellar ataxia type 14: expansion of the phenotype and novel mutations. *J Neurol* 2022;269(3):1476–84. DOI: 10.1007/s00415-021-10712-5
9. Visser J.E., Bloem B.R., van de Warrenburg B.P. *PRKCG* mutation (SCA-14) causing a Ramsay Hunt phenotype. *Mov Disord* 2007;22:1024–6. DOI: 10.1002/mds.21414
10. Foncke E.M., Beukers R.J., Tijssen C.C. et al. Myoclonus-dystonia and spinocerebellar ataxia type 14 presenting with similar phenotypes: trunk tremor, myoclonus, and dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:288–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.10.008
11. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(4):5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(4):5–15. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
12. Powell A., Chandrasekharan S., Cook-Deegan R. Spinocerebellar ataxia: patient and health professional perspectives on whether and how patents affect access to clinical genetic testing. *Genet Med* 2010;12(4 Suppl):S83–S110. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181d67e44
13. Wong M.M.K., Hoekstra S.D., Vowles J. et al. Neurodegeneration in SCA14 is associated with increased PKC kinase activity, mislocalization and aggregation. *Acta Neuropathol Commun* 2018;6:99. DOI: 10.1186/s40478-018-0600-7
14. Stevanin G., Hahn V., Lohmann E. et al. Mutation in the catalytic domain of protein kinase C gamma and extension of the phenotype

- associated with spinocerebellar ataxia type 14. Arch Neurol 2004;61:1242–8. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1242
15. Adachi N., Kobayashi T., Takahashi H. et al. Enzymological analysis of mutant protein kinase C gamma causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca²⁺ homeostasis. J Biol Chem 2008;283:19854–63. DOI: 10.1074/jbc.M801492200
 16. Pilo C.A., Newton A.C. Two sides of the same coin: Protein kinase C γ in cancer and neurodegeneration. Front Cell Dev Biol 2022;21;10:929510. DOI: 10.3389/fcell.2022.929510
 17. Takahashi H., Adachi N., Shirafuji T. et al. Identification and characterization of PKC γ , a kinase associated with SCA14, as an amyloidogenic protein. Hum Mol Genet 2015;24(2):525–39. DOI: 10.1093/hmg/ddu472
 18. Schols L., Bauer P., Schmidt T. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol 2004;3:291–304. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9

Вклад авторов

Е.П. Нужный: сбор клинических данных, написание статьи;
Н.Ю. Абрамычева: получение данных молекулярно-генетического анализа;
С.А. Ключников: сбор клинических данных, редактирование статьи;
С.Н. Иллариошкин: планирование рукописи, правка.

Authors' contributions

E.P. Nuzhnyy: clinical data collection, article writing;
N.Yu. Abramychyeva: obtaining data from molecular genetic analysis;
S.A. Klyushnikov: clinical data collection, article editing;
S.N. Illarioshkin: manuscript planning, revision.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyy: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
Н.Ю. Абрамычева / N.Yu. Abramychyeva: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>
С.А. Ключников / S.A. Klyushnikov: <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.