



Рушкевич Ю.Н.¹, Мальгина Е.В.¹✉, Лихачев С.А.¹, Петрович И.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Наследственное нервно-мышечное заболевание, вероятно обусловленное мутацией в гене TUBA4A c.1049G>T (p. Gly350Val): собственное клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – разработка концепции и дизайна, редактирование статьи; Лихачев С.А. – разработка концепции и дизайна; Мальгина Е.В., Петрович И.А. – сбор и анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациента на опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 29.04.2024

Принята: 31.05.2024

Контакты: malgina1908@gmail.com

Резюме

В настоящем исследовании представлено описание собственного клинического случая наследственного нервно-мышечного заболевания, вероятно обусловленного мутацией в гене TUBA4A. Данный ген повсеместно экспрессируется в тканях человека, наиболее высокая экспрессия наблюдается в головном мозге. Преобладающим фенотипом у носителей мутации TUBA4A является боковой амиотрофический склероз, однако в нескольких случаях у пациентов была диагностирована врожденная миопатия, лобно-височная деменция, нигропатия с паркинсонизмом. Выявленная у пациентки патогенная мутация в гене TUBA4A является de novo и характерна для семейной болезни двигательного нейрона. Однако в нашем случае отсутствуют на момент наблюдения признаки поражения мотонейрона как клинически, так и нейрофизиологически. Требуется динамическое наблюдение пациентки и в дальнейшем рекомендовано молекулярно-генетическое дообследование, а именно выполнение полного секвенирования экзона или генома. Медико-генетическое исследование имеет важное значение для понимания сложных патогенетических механизмов болезни двигательного нейрона, ведущих к дегенерации двигательных нейронов.

Ключевые слова: наследственные заболевания, генетика, болезнь двигательного нейрона, клинический случай, молекулярно-генетическая диагностика, TUBA4A



Yulia N. Rushkevich¹, Ekaterina V. Malgina¹✉, Sergey A. Likhachev¹, Irina A. Petrovich²

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

² City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Minsk, Belarus

Hereditary Neuromuscular Disease, Probably Caused by a Mutation in the TUBA4A Gene c.1049G>T (p. Gly350Val): Own Clinical Observation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yulia N. Rushkevich – development of the concept and design, editing of the article; Sergey A. Likhachev – development of the concept and design; Ekaterina V. Malgina, Irina A. Petrovich – collection and analysis of clinical data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Informed consent: the authors obtained the patient's signed informed consent for publishing his data in a medical publication.

Submitted: 29.04.2024

Accepted: 31.05.2024

Contacts: malgina1908@gmail.com

Abstract

In this study, we present a description of our own clinical case of a hereditary neuromuscular disease, probably caused by a mutation in the TUBA4A gene. This gene is ubiquitously expressed in human tissues, with the highest expression observed in the brain. The predominant phenotype in carriers of the TUBA4A mutation is ALS, but in several cases patients were diagnosed with congenital myopathy, frontotemporal dementia, and nigropathy with parkinsonism. The pathogenic mutation in the TUBA4A gene identified in the patient is de novo and is characteristic of familial ALS. However, in our case, at the time of observation, there were no signs of motor neuron damage, either clinically or neurophysiologically. Dynamic observation of the patient is required and further molecular genetic examination is recommended, namely, complete exome or genome sequencing. Medical genetic research is important for understanding the complex pathogenetic mechanisms of motor neuron disease leading to motor neuron degeneration.

Keywords: hereditary diseases, genetics, motor neuron disease, clinical case, molecular genetic diagnostics, TUBA4A

■ ВВЕДЕНИЕ

Нервно-мышечные заболевания (НМЗ) – группа гетерогенных болезней с различными клиническими проявлениями, главными из которых являются прогрессирующая мышечная слабость и утомляемость, различный возраст дебюта, повышенный уровень КФК и дистрофические изменения с некрозами и регенерацией мышечных волокон. Основные НМЗ классифицируются в зависимости от уровня поражения: патология нервно-мышечного синапса, мотонейронов спинного мозга, периферических нервов, мышц. По этиологии выделяют наследственные и приобретенные НМЗ. Нередко дифференциальная диагностика вызывает значительные сложности вследствие полиморфизма клинических проявлений и сходных патогенетических

механизмов повреждения при разных НМЗ, например, дисфункция нервно-мышечного синапса при болезни двигательного нейрона (БДН) и т. д. [24].

Функционирование, а также восстановление мышц осуществляется с помощью мышечных стволовых клеток, называемых сателлитными клетками. Это покоящиеся одноядерные клетки (фаза G0 клеточного цикла), расположенные на периферии мышечного волокна. При повреждении мышц происходит их активация, сателлитные клетки вступают в пролиферацию и дают начало новым миообластам. Дифференцированные миообласты могут сливаться с мышечными волокнами при гипертрофии и регенерации мышечной ткани и друг с другом, формируя новые мышечные волокна [25]. Согласно современным исследованиям (Ganassi M. и Zammit P., 2022 г.), ННМЗ, проявляющиеся в основном нейрогенными нарушениями, могут приводить к изменению регенераторного потенциала сателлитных клеток, когда они не способны нормально активироваться, пролиферировать и дифференцироваться, так называемые сателлитные клеточные патологии [24]. Обнаружено 34 миопатогена – гены, мутация которых приводит к патологии скелетных мышц в виде нарушения работы миоцитов и которые также связаны с развитием мышечной слабости при БДН [24].

Известно, что БДН характеризуется гибелью двигательных нейронов, нарушением функции нервно-мышечного синапса в результате протеостатического дисбаланса, накопления конформационных белков, запуска процессов клеточного апоптоза. Миопатогены БДН (TUBA4A, NEK1, SQSTM1 и др.) по-разному экспрессируются в сателлитных клетках. Это указывает на то, что БДН может иметь в основе дисфункцию регуляции сателлитных клеток, как показали недавние исследования [23].

БДН – нейродегенеративное заболевание, поражающее верхние мотонейроны, которые представляют собой крупные нейроны V слоя коры головного мозга, и нижние мотонейроны, находящиеся в стволе головного и спинного мозга.

Мотонейроны являются крупнейшими поляризованными клетками в организме человека, их аксоны могут достигать метра в длину, что делает их сильно зависимыми от правильной архитектуры цитоскелета, состоятельности аксонального транспорта, необходимого для поддержания целостности синапсов. Как anterogradный, так и retrogradный транспорт зависит от функционирования микротрубочек, которые являются ключевыми медиаторами выживания, поддержания и функциональности мотонейронов [1]. Таким образом, нарушение целостности цитоскелета и/или микротрубочкозависимых транспортных механизмов может привести к неспособности мотонейронов снабжать свои синапсы необходимыми компонентами и/или передавать информацию обратно в тело клетки, потенциально запуская процессы дегенерации [2].

Сочетание поражения верхнего и нижнего мотонейронов характеризует классический БДН, но в то же время клинически заболевания варьируются – от поражения верхнего мотонейрона (первичный боковой склероз) до поражения нижнего мотонейрона (прогрессирующая мышечная атрофия).

Большинство случаев БДН являются спорадическими (sALS), только 10% – семейными (fALS) с аутосомно-доминантной передачей. В редких случаях fALS может передаваться как по X-сцепленному, так и по рецессивному признаку. Выделяют более 25 генетических локусов, ассоциированных с семейными и спорадическими формами заболевания. Выявлено более 100 генных мутаций, которые повышают восприимчивость к БДН или изменяют его фенотип [3, 4]. Несколько генетических вариантов



могут взаимодействовать одновременно, увеличивая восприимчивость к БДН. Такие олигогенные случаи БДН могут не считаться семейными с традиционной менделевской точки зрения, но могут лежать в основе спорадической формы заболевания [5–7].

Одним из генов, связанных с БДН, которые участвуют в образовании структурных субъединиц микротрубочек цитоскелета, является тубулин альфа-4а (TUBA4A). Наблюдается в 0,7–8,0% случаев fALS [8].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести обзор литературы и представить описание клинического случая пациентки с наследственным нервно-мышечным заболеванием, вероятно обусловленным мутацией в гене TUBA4A.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 37 лет, наблюдается с жалобами на слабость в конечностях, затруднения при ходьбе, падения из-за мышечной слабости, чувство тяжести в ногах.

Родилась в срок, росла и развивалась согласно возрасту. С 25 лет отметила нарастание общей слабости, утомляемости, усиливающиеся после физической нагрузки. В 29 лет проходила обследование и лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, выставлен диагноз «миодистрофия с наличием легкого, преимущественно проксимального, тетрапареза». Наследственный анамнез не отягощен.

Общий анализ крови и мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови: КФК – 989,1 ЕД/л. Игольчатая ЭМГ: первично-мышечный уровень поражения. УЗИ мышц: фасцикуляции не определяются. Повышена эхогенность мышц верхних и нижних конечностей. МРТ головного мозга в норме. Исследование когнитивных функций проводилось с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи лобной дисфункции (Frontal Asstssment Battery (FAB)): результаты в пределах нормальных значений. За последние 2 года отмечает нарастание слабости в конечностях, учащение падений, похудание мышц конечностей.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Вес – 50 кг. Рост – 163 см. ИМТ – 19,4. Частота дыхания – 16 в минуту. Пульс – 67 ударов в минуту.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована. Зрачки равновеликие, глазные щели S>D, при нагрузке не нарастает, не доводит глазные яблоки кнаружи, двоения нет. Носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Мягкое нёбо фонировано, глоточный рефлекс низкий. Сила лицевой мускулатуры 5 баллов. Не отрывает голову от кушетки в положении лежа. Сила в руках проксимально 3 балла, сгибатели-разгибатели предплечий 4 балла, дистально 3,5–4 балла, в ногах проксимально 3 балла, дистально 4 балла. Мышечный тонус не изменен. Гипотрофия мышц плечевого пояса, крыловидные лопатки. СПР с верхних конечностей D=S, низкие, с нижних – коленные и ахилловы не вызываются. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Нарушений чувствительности не выявлено. Груднопоясничный сколиоз, гиперлордоз. Не стоит на пятках. Встает из положения сидя с помощью рук.

С целью уточнения диагноза пациентка выполнила молекулярно-генетические исследования – панель «Нервно-мышечные заболевания», где была выявлена мутация в гене TUBA4A (ад ALS 22) с.1049G>T (p. Gly350Val).

Методом прямого автоматического секвенирования у пациентки Л. в гене TUBA4A была обнаружена нуклеотидная замена chr2:220115372C>A в гетерозиготном состоянии. При выполнении данного исследования у родных отца и матери пациентки данная нуклеотидная замена не обнаружена, в результате этого данная мутация у пациентки является впервые возникшей (de novo).

Принимая во внимание особенности клинической картины заболевания, результаты инструментально-лабораторных данных, медико-генетического исследования, установлен диагноз: наследственное нервно-мышечное заболевание, вероятно обусловленное мутацией в гене TUBA4A, протекающее по типу миопатии с тетрапарезом – умеренным проксимальным, легким дистальным, легкой слабостью мышц шеи и туловища. Клиническая картина больше соответствует НМЗ с фенотипом миопатии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Новые технологии картирования генов позволили идентифицировать более 25 генов патогенеза бокового амиотрофического склероза (БАС) (см. рисунок).

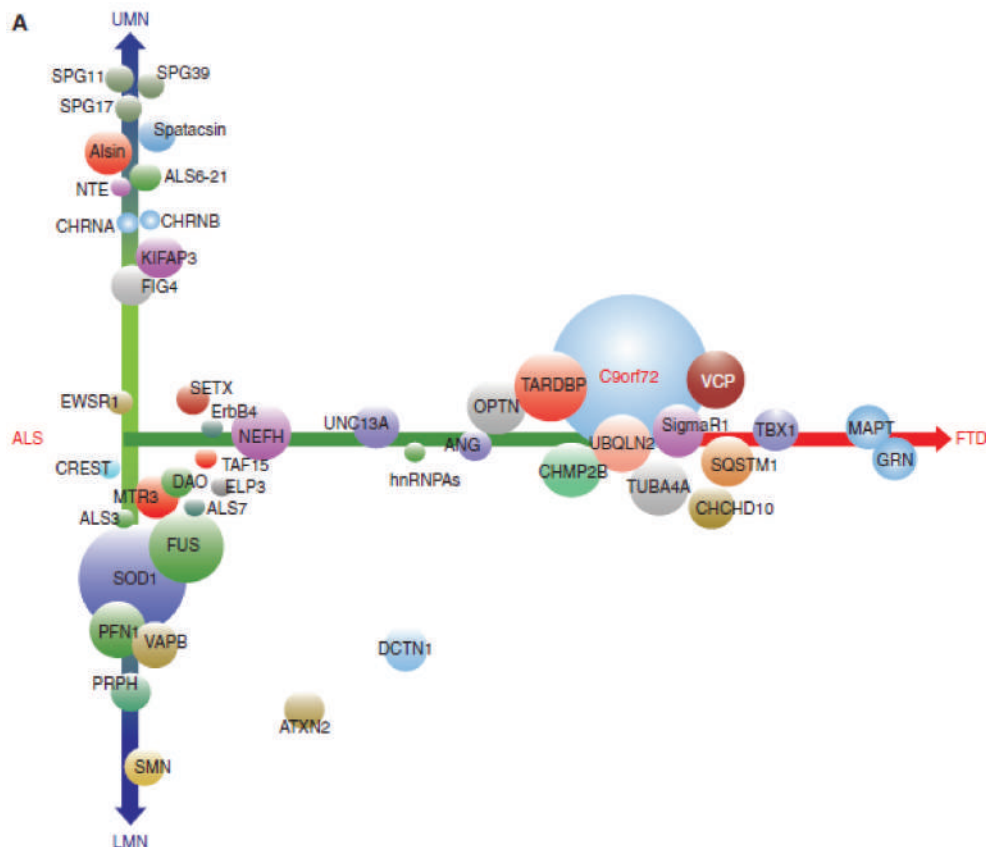
Согласно современным данным эпидемиологических генетических исследований, наиболее часто БДН вызывают мутации в генах SOD1, FUS, TARDP, C9orf72.

Примерно в 60–70% случаев первичный молекулярный дефект идентифицировать не удается [10]. Отсутствие семейного анамнеза не исключает роль генетических факторов, так как у 5–11% пациентов со спорадическим вариантом болезни также могут быть выявлены мутации в соответствующих генах. Кроме того, значительное фенотипическое разнообразие существенно затрудняет сбор семейного анамнеза, особенно если проводится оценка в отношении только случаев БДН или похожих нарушений у близких родственников [10].

Наиболее частой генетической причиной развития спорадического БАС, как и семейного варианта болезни, считается мутация в гене C9orf72. В европейской, российской популяции самыми частыми являются мутации в генах SOD1 и C9orf72 [10].

Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена C9orf72 считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40 % случаев, при спорадической – в 7–11% случаев [11]. Выделены следующие типы данного типа БАС: более раннее начало болезни (56,3 года против 61,3 года), чаще сочетается с ФТД (50% против 12%), более низкая выживаемость (20 против 26 месяцев) [12]. Экспрессия C9orf72 была обнаружена в головном мозге, спинном мозге, миелидных клетках и в некоторых других тканях. Мутации в гене C9orf72 являются не только наиболее распространенной известной генетической причиной развития БАС, но и лобно-височной деменции (ЛВД) в Европе и Северной Америке [12].

Самая известная БАС-ассоциированная мутация – в гене супероксидзависимой дисмутазы (SOD1 медь-цинк (Cu, Zn)), локализованном в хромосоме 21q22, приводит к развитию первого типа семейного БАС (БАС1) [13]. Мутации в SOD1 составляют приблизительно 15% семейных случаев ALS в европейском населении и 30% случаев в азиатских популяциях [11]. Большинство из них наследуются аутосомно-доминантным образом. Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов может быть



Наиболее распространенные гены, связанные с БАС и другими нейродегенеративными заболеваниями [9]

A list of the most common genes associated with ALS and other neurodegenerative disorders [9]

разной, однако в большинстве случаев формируется смешанный парез. Мутация в гене SOD1 ассоциирована с более ранним (до 40 лет) дебютом БАС, а также с его более быстрой и агрессивной прогрессией, приводя в конечном итоге к гибели пациентов, чаще от дыхательной недостаточности [14].

Мутации в FUS (Fusion in Sarcoma – ген «слияния в саркоме») в 16-й хромосоме связаны с наследственными формами БАС6 у пациентов разных этнических групп [15]. Для БАС6 характерно начало болезни в возрасте 45 лет, со средней выживаемостью от 33 до 41 месяца. Чаще отмечался шейный дебют, чем поясничный или бульбарный. При аутопсии установлены более значимые потери НМН спинного мозга. Встречается в 3% случаев в европейской популяции и в 6% – в азиатской [11].

Мутации в гене TARDBP на хромосоме 1p36.22, которые кодируют Transactivation-responsive DNA-binding Protein-43 (TDP-43), являются причиной аутосомно-доминантного семейного БАС10 и могут быть редкой причиной спорадического БАС [16]. Мутации в гене TARDBP составляют примерно 4% семейных случаев ALS

в европейских популяциях и 2% – в азиатских популяциях. Фенотипически БАС10 может иметь следующие особенности: большую вероятность раннего начала, шейно-грудной дебют и более медленное прогрессирование [16]. Высокая (до 60%) частота форм с преимущественным поражением верхнего мотонейрона, возможно развитие ЛВД.

TUBA4A представляет собой ген, кодирующий белок тубулин альфа-4А [17]. Тубулинопатии охватывают широкий диапазон пороков развития головного мозга, вызванных патогенными вариантами генов, кодирующих различные изоформы тубулина. Альфа- и бета-тубулины являются основными компонентами микротрубочек, ключевыми компонентами цитоскелета нейронов, где они необходимы для клеточного деления и внутриклеточного транспорта [18]. Более 95% пациентов с диагнозом «тубулинопатии» имеют патогенный вариант *de novo* [19]. Хотя тубулинопатии обычно включают нарушения развития нервной системы, мутации в TUBB2A [20] и TUBA4A [17] также могут лежать в основе нейродегенеративных нарушений. TUBA4A кодирует альфа-тубулин, который полимеризуется с бета-тубулином с образованием цитоскелета микротрубочек.

Разнообразные мутации тубулина связаны с другими заболеваниями человека. Мутации в ауторегуляторном домене TUBA4A (гетерозиготы R2G) были связаны с дистонией типа 4, связанной с болезнью Вильсона, тогда как мутация в TUBA1A вызывает лисэнцефалию [23]. Мутации гена тубулина могут приводить к неправильно сворачиванию белков, вызывая изменения, связанные с нарушением регуляции нейрогенеза и дегенерацией ранее дифференцированных нейронов.

Двенадцать вариантов TUBA4A были идентифицированы примерно у 1% fALS и у 0,4% пациентов с sALS [17]. Landers и Shaw описали восемь вариантов TUBA4A у пациентов с БАС и представили данные, свидетельствующие о том, что эти атипичные α -тубулины влияют на динамику микротрубочек [17]. Следовательно, изменения в аминокислотной последовательности TUBA4A (будь то точечные мутации или укорочение этого белка на С-конце), вероятно, нарушают формирование сложных четвертичных структур и действуют как основной механизм дисфункции и смертности двигательных нейронов.

БАС является преобладающим фенотипом у носителей мутации TUBA4A, но в нескольких случаях были диагностированы когнитивные нарушения или ЛВД с БАС или без него [17, 22]. Также в одном случае была выявлена нигропатия с паркинсонизмом без БАС [10] и у двух неродственных пациентов выставили диагноз врожденной миопатии с очаговой миофибриллярной дезорганизацией [21]. TUBA4A повсеместно экспрессируется в тканях человека, причем наиболее высокая экспрессия наблюдается в головном мозге [10].

У большинства пациентов с мутациями TUBA4A наблюдается клиническая картина поражения верхнего и нижнего мотонейронов [17]. У некоторых пациентов также наблюдались когнитивные нарушения, варьирующиеся от легких когнитивных нарушений до ЛВД [26].

В представленном клиническом наблюдении у пациентки выявлена клиническая картина миопатии с развитием умеренных парезов, ЭМГ (первично-мышечный уровень поражения), КФК более 900 ЕД/л. Выявленная патогенная мутация в гене TUBA4A является *de novo* и характерна для семейной БДН. Однако в нашем случае отсутствуют на момент наблюдения признаки поражения мотонейрона



как клинически, так и нейрофизиологически. В то же время, учитывая описание случая врожденной миопатии у пациента с аналогичной мутацией, не исключен вариант нового неопisanного фенотипа данной мутации. Таким образом, даже подтвержденная генетическая мутация не всегда позволяет установить клинический диагноз. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение пациентки и рекомендовано молекулярно-генетическое дообследование, а именно выполнение полного секвенирование экзона или генома.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье приведено описание собственного наблюдения случая наследственного нервно-мышечного заболевания, вероятно обусловленного мутацией в гене TUBA4A.

Некоторые нервно-мышечные заболевания представляют собой более сложную клиническую картину, вовлекающую один или несколько компонентов нервно-мышечной системы, что указывает на то, что генетические изменения прямо или косвенно влияют на несколько типов клеток и/или тканей.

Существует целый ряд факторов, по причине которых все чаще возникает вопрос о ДНК-диагностике БАС среди клинически здоровых родственников пациента. Этими факторами являются: глубоко инвалидизирующая клиническая картина заболевания, его неуклонно прогрессирующий тип течения, короткая продолжительность жизни после манифестации, большие финансовые и эмоциональные затраты членов семьи для обеспечения адекватной паллиативной помощи пациенту, постоянно появляющиеся новые данные в области генетики БАС и их доступность вниманию пациента и родственников.

Медико-генетическое исследование БАС имеет важное значение для понимания сложных патогенетических механизмов, ведущих к дегенерации двигательных нейронов. Тем не менее причина примерно трети случаев семейного БАС и большинства случаев спорадического БАС остается неизвестной. Идентификация оставшихся генов представляет собой серьезную проблему, для решения которой изучаются новые подходы к медико-генетическому тестированию. В настоящее время в РНПЦ неврологии и нейрохирургии совместно с РНПЦ «Мать и дитя» ведется научно-исследовательская работа, в рамках которой стало возможным исследование наиболее частых мутаций, вызывающих БАС.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chevalier-Larsen E., Holzbaur E.L. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochimica et biophysica acta*, 2006;1762(11–12):1094–1108. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.04.002>
2. Castellanos-Montiel MJ, Chaineau M, Durcan TM. The Neglected Genes of ALS: Cytoskeletal Dynamics Impact Synaptic Degeneration in ALS. *Front Cell Neurosci*. 2020 Nov 13;14:594975. doi: 10.3389/fncel.2020.594975.
3. Andersen P.M., Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nature reviews. Neurology*, 2011;7(11):603–615. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.150>
4. Peters M.D., Godfrey C.M., Khalil H., et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International journal of evidence-based healthcare*, 2015;13(3):141–146. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>
5. Chiò A., Canosa A., Gallo S., et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based controlled study. *European journal of neurology*, 2012;19(4):551–555. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03540.x>
6. Van Blitterswijk M., van Es M.A., Hennekam E.A., et al. Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 2012;21(17):3776–3784. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds199>
7. Pottier C., Bieniek K.F., Finch N., et al. Whole-genome sequencing reveals important role for TBK1 and OPTN mutations in frontotemporal lobar degeneration without motor neuron disease. *Acta Neuropathol*. 2015;130(1):77–92. doi: 10.1007/s00401-015-1436-x

8. Van Schoor E, Vandenbulcke M, Bercier V, et al. Frontotemporal Lobar Degeneration Case with an N-Terminal TUBA4A Mutation Exhibits Reduced TUBA4A Levels in the Brain and TDP-43 Pathology. *Biomolecules*. 2022;12(3):440. Published 2022 Mar 12. doi: 10.3390/biom12030440
9. Di Gregorio S, Duennwald M. ALS Yeast Models – Past Success Stories and New Opportunities. *Front. Mol. Neurosci*. 2018;11:394.
10. Bakulin I, Zakroyschikova I, Suponeva N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(3):10–20 doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20 (in Russian).
11. Zou Z.Y., Zhou Z.R., Che C.H., et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88:540.
12. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:232.
13. Ringholz G.M., Appel S.H., Bradshaw M., et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65:586.
14. Lihachev S., Rushkevich Y, Korbut T., et al. Amyotrophic lateral sclerosis – modern prospects for treatment. *Medical Journal*. 2009;1:132–135. (in Russian).
15. Tsuchiya K, Sano M, Shiotsu H., et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration mimicking spinal progressive muscular atrophy exists: additional autopsy case with a clinical course of 19 years. *Neuropathology*. 2004;24:228.
16. Rushkevich Y, Lihachev S. Modern concepts of motor neuron disease. *Meditsinskie novosti*. 2019;1:23–31. (in Russian).
17. Smith B.N., Ticozzi N., Fallini C., et al. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron*. 2014;84:324–331. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.027.
18. Kapitein L.C., Hoogenraad C.C. Building the neuronal microtubule cytoskeleton. *Neuron*. 2015;87:492–506. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.046>.
19. Bahi-Buisson N., Maillard C. Tubulinopathies Overview. 2016 Mar 24 [updated 2021 Sep 16]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
20. Sfera A, Fattori F, Rizza T., et al. Defective kinesin binding of TUBB2A causes progressive spastic ataxia syndrome resembling saccinopath. *Hum Mol Genet*. 2018;27:1892–1904. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy096>.
21. Wan Y., Zhou C., Chang X., et al. Novel TUBA4A variant causes congenital myopathy with focal myofibrillar disorganisation. *J Med Genet*. Published online February 27, 2024. doi: 10.1136/jmg-2023-109786
22. Mol M.O., Wong T.H., Melhem S., et al. Novel TUBA4A Variant Associated With Familial Frontotemporal Dementia. *Neurol Genet*. 2021;7:e596. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000596>.
23. Keays D.A. et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell*. 2007;128:45–57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.017>.
24. Ganassi M, Zammit P.S. Involvement of muscle satellite cell dysfunction in neuromuscular disorders: Expanding the portfolio of satellite cellopathies. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(1):10064. 1–18 Published 2022 Mar 18. doi: 10.4081/ejtm.2022.10064
25. Vilchinskaya N, Shenkman B. Myosatellite cells under gravitational unloading conditions. *Institute of Biomedical Problems RAS*. 2021;107(6–7):717–729.
26. Perrone F, Nguyen H.P, Van Mossevelde S., et al. Investigating the role of ALS genes CHCHD10 and TUBA4A in Belgian FTD-ALS spectrum patients. *Neurobiol Aging*. 2017;51:177.e9-177.e16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.008