DOI: https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-64-71

CC BY 4.0

# Разнообразие клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с геном *RFC1*

**Е.П. Нужный, Д.О. Земляная, С.Н. Иллариошкин**

*ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80*

**Контакты:** Евгений Петрович Нужный *enuzhny@mail.ru*

Биаллельная пентануклеотидная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1* является молекулярно-генетической основой синдрома мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, CANVAS) – одной из самых распространенных причин атаксий с дебютом во взрослом возрасте. В последние годы фенотипический спектр *RFC1*-ассоциированных патологий значительно расширился и включает поражение мотонейронов, паркинсонизм, когнитивные нарушения, а также изолированные проявления компонентов синдрома CANVAS (полиневропатия, двусторонняя вестибулопатия, хронический кашель). В данном обзоре обобщены актуальные сведения о фенотипическом разнообразии *RFC1*-ассоциированных заболеваний, которые меняют представления о диагностической тактике и дифференциально-диагностических алгоритмах при CANVAS и ряде других форм нейродегенеративной патологии.

**Ключевые слова:** ген *RFC1*, синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии, полиневропатия, двусторонняя вестибулопатия, паркинсонизм, болезнь мотонейрона, кашель, фенотип

**Для цитирования:** Нужный Е.П., Земляная Д.О., Иллариошкин С.Н. Разнообразие клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с геном *RFC1*. Нервно-мышечные болезни 2025;15(3):64–71.
DOI: https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-64-71

## Diversity of clinical manifestations of diseases associated with the *RFC1* gene

***E.P. Nuzhnyy, D.O. Zemlyanaya, S.N. Illarioshkin***

*Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

**Contacts:** Evgeniy Petrovich Nuzhnyy *enuzhny@mail.ru*

Biallelic pentanucleotide AAGGG expansion in the *RFC1* gene is the molecular basis of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS), one of the most common causes of late-onset ataxias. The phenotypic spectrum of *RFC1*-associated pathology has significantly expanded in recent years: it includes motor neuron disease, parkinsonism, cognitive impairment, and isolated manifestations of CANVAS symptoms (polyneuropathy, bilateral vestibulopathy, and chronic cough). This review summarizes current information on the phenotypic diversity of *RFC1*-associated diseases, which changes the understanding of diagnostic tactics and differential diagnostic algorithms for CANVAS and a number of other forms of neurodegenerative pathology.

**Keywords:** *RFC1* gene, cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, polyneuropathy, bilateral vestibulopathy, parkinsonism, motor neuron disease, cough, phenotype

**For citations:** Nuzhnyy E.P., Zemlyanaya D.O., Illarioshkin S.N. Diversity of clinical manifestations of diseases associated with the *RFC1* gene. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(3):64–71. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-64-71

### Введение

В последние годы активно изучается фенотипический спектр, ассоциированный с биаллельной AAGGG-экспансией в гене *RFC1*, известной как молекулярная основа синдрома мозжечковой атаксии, нейропатии и вестибулярной арефлексии (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, CANVAS). Клинические проявления *RFC1*-ассоциированных заболеваний (*RFC1*-АЗ) разнообразны и могут имитировать другие нейродегенеративные и приобретенные болезни,

что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза.

### Ген *RFC1*

Ген *RFC1* локализован в хромосомном локусе 4p14–p13 и кодирует субъединицу 1 фактора репликации C (replication factor C subunit 1) – самую крупную из составляющих его 5 субъединиц. RFC1 представляет собой ДНК-зависимую АТФазу и является вспомогательным белком пентамерной ДНК-полимеразы, необходимым для скоординированного синтеза обеих цепей ДНК во время репликации [1–3]. Помимо этого, к функциям белка RFC1 относятся участие в поддержании стабильности и обновлении теломер [4, 5], а также обеспечение выживания клеток и остановки клеточного цикла после повреждения ДНК [6].

В 2019 г. было доказано, что носительство биаллельной экспансии пентануклеотидных AAGGG-повторов во 2-м интроне гена *RFC1* является молекулярной основой распространенной атаксии с поздним дебютом, в частности CANVAS. Область экспансии расположена на 3'-конце элемента AluSx3 и увеличивает размер поли(A)-хвоста с 11 до более чем 400 повторяющихся единиц, а также изменяет его последовательность [1, 7]. В исследовании R. Currò и соавт. показано существование обратной корреляции между размером экспансии как меньшего, так и большего аллеля и клиническими характеристиками заболевания: бóльшая длина экспансии, особенно меньшего аллеля, связана с более ранним возрастом начала неврологических проявлений, использования вспомогательных средств при ходьбе, а также наличием дизартрии и дисфагии [8].

Локус *RFC1*-повторов отличается высокой степенью полиморфизма и значительной вариативностью. Изначально были обнаружены 4 разные конфигурации интронных повторов: последовательность «дикого» типа $AAAAG_{(11)}$, непатогенные экспансии $AAAAG_{(n)}$ и $AAAGG_{(n)}$, а также патогенная $AAGGG_{(n)}$ – единственная вызывающая заболевание конфигурация экспансии, размер которой варьирует от 600 до 2000 повторов [1]. Позже были описаны более редкие структуры экспансий $AAGAG_{(n)}$, $AGAGG_{(n)}$ [9] и $AACGG_{(n)}$ [10]. В разных популяциях были зарегистрированы и другие патогенные экспансии с вариациями в последовательности пентануклеотидных повторов. S.J. Beecroft и соавт. (2021) выявили у представителей народа маори специфичную конфигурацию аллелей $AAAGG_{(10–25)}$ $AAGGG_{(exp)}$ $AAAGG_{(4–6)}$, при этом фенотипических различий с заболеванием, вызванным $AAGGG_{(n)}$-повторами, не наблюдалось [11]. Кроме того, в азиатских и азиатско-тихоокеанских семьях в нескольких исследованиях, а также у 3 голландских пациентов с CANVAS была выявлена новая патогенная конфигурация $ACAGG_{(n)}$ в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном с $AAGGG_{(n)}$ состоянии с более частым поражением нижнего мотонейрона в клинической картине [12–16]. Реже встречается компаунд-гетерозиготное носительство экспансии и других мутаций (точковые, делеции) [17–19].

В настоящее время патофизиологические механизмы *RFC1*-A3, приводящие к гибели нейронов, изучены не до конца. Снижения экспрессии *RFC1* на уровне мРНК или белка, а также явных признаков потери функции гена не наблюдается [1]. Предполагают, что имеет место нарушение структуры и функции элемента AluSx3, в котором и развивается патогенная экспансия [20].

Для молекулярной диагностики биаллельной интронной AAGGG-экспансии применяется метод полимеразной цепной реакции длинных фрагментов и полимеразной цепной реакции с использованием праймеров, специфичных к повторам, с последующим секвенированием по Сэнгеру области повторов. Определение размера экспансии возможно при помощи Саузерн-блоттинга и секвенирования длинных фрагментов ДНК [1, 21].

### Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии

Самым частым *RFC1*-ассоциированным фенотипом является CANVAS. Данное заболевание диагностируется в 22 % случаев атаксий с поздним дебютом, что делает его одной из самых распространенных причин наследственных атаксий среди пациентов взрослого возраста [1]. Впервые о связи двусторонней вестибулопатии (ДВ) с мозжечковой атаксией было сообщено в 1991 г. [22], а в 2004 г. был выделен отдельный синдром с характерным и поддающимся измерению клиническим признаком – отсутствием вестибулоокулярного рефлекса [23]. В 2011 г. в когорте из 18 пациентов были описаны специфические проявления и предложено название нового синдрома – "CANVAS" [24], для которого позже были разработаны первые клинические и патоморфологические критерии диагностики [25]. Ядром клинической картины CANVAS является облигатное наличие сенсорной полиневропатии (ПНП), или ганглионопатии, которой в большинстве случаев сопутствуют прогрессирующая мозжечковая атаксия, ДВ, хронический кашель и автономная дисфункция [26–28]. Средний возраст начала заболевания, за исключением кашля, составляет 54 (47–60) года. Сенсорный дефицит развивается преимущественно по дистальному типу (снижение болевой и вибрационной чувствительности), примерно в половине случаев отмечается снижение или отсутствие ахиллова рефлекса [27]. Клинически значимым является тот факт, что при CANVAS не поражаются слуховой нерв и кортиев орган, хотя распространенные причины потери слуха, такие как пресбиакузис, могут сопутствовать заболеванию [21, 29].

Кашель часто является первым симптомом CANVAS [30]; напротив, дизавтономия (ортостатическая

гипотензия, нарушения мочеиспускания, ангидроз), а также мозжечковая дизартрия (52 %) и дисфагия (27 %), как правило, развиваются на более поздних стадиях [21]. Мозжечковая атаксия представлена также глазодвигательными нарушениями (центральный нистагм, нарушение плавных следящих движений глаз, дисметрия саккад).

Отоневрологические методы диагностики (калорическая проба, проба на динамическую остроту зрения, проба с встряхиванием головы, проба Хальмаги) выявляют признаки ДВ, которая клинически проявляется осциллопсией (иллюзия движения окружающих предметов во время движения головы).

«Полный» CANVAS с характерной триадой (мозжечковая атаксия, ПНП, вестибулярная арефлексия) встречается в 2/3 случаев, из «неполных» фенотипов чаще всего наблюдаются изолированная сенсорная ПНП (15 %) и сочетание ПНП с мозжечковой атаксией (16 %) [26].

### Изолированная полиневропатия

Сенсорная ПНП является неотъемлемой частью полной клинической картины *RFC1*-ассоциированного CANVAS, симптомы которой в большинстве случаев проявляются с самого начала заболевания, в то время как поражение других систем присоединяется позже или выявляется только при инструментальном обследовании [27]. В 2021 г. R. Currò и соавт. провели генотипирование 225 пациентов с хронической идиопатической аксональной ПНП и обнаружили у 34,4 % пациентов с сенсорной ПНП биаллельную экспансию AAGGG-повторов в гене *RFC1*, при этом у пациентов с сенсомоторной ПНП экспансии выявлено не было. У 23,3 % пациентов сенсорная ПНП была изолированной, а у 18,6 % – сочеталась с хроническим кашлем. В то же время вестибулярные и/или мозжечковые нарушения, часто субклинические, были выявлены при обследовании у 58 % пациентов [31]. В исследовании M. Tagliapietra и соавт. среди 234 пациентов с хронической идиопатической аксональной ПНП биаллельная экспансия AAGGG-повторов была обнаружена у 15 % пациентов: в 53 % случаев ПНП была чисто сенсорной, реже – преимущественно сенсорной (18 %) или сенсомоторной (2 %). Клинически у носителей патогенной экспансии чаще наблюдалось вовлечение нижних конечностей с относительной сохранностью глубоких рефлексов на фоне чувствительных нарушений, а также парестезии, вегетативная симптоматика и положительная проба Ромберга.

Патоморфологическое исследование биоптата икроножного нерва выявило диффузную гибель крупных миелиновых волокон у всех пациентов (100 %) и мелких миелиновых волокон – у большинства (97 %), в то время как вовлечение немиелиновых волокон наблюдалось реже (85 %) [32], что сопоставимо с результатами ранее проведенного качественного анализа в меньшей выборке [27]. Отсутствие признаков дегенерации аксонов [27, 31, 32], а также выявленная ранее гибель нейронов спинномозговых ганглиев задних корешков [33] позволяют предположить, что в основе периферического сенсорного дефицита при *RFC1*-ассоциированной патологии в первую очередь лежит сенсорная ганглионопатия (нейронопатия). Тем не менее описаны случаи выявления биаллельной экспансии в гене *RFC1* у пациентов с верифицированными дизиммунными невропатиями, что позволяет рассматривать демиелинизацию как один из возможных патогенетических механизмов [34] или независимое сочетание данных заболеваний (double trouble).

Таким образом, периферическая сенсорная ПНП является наиболее частым проявлением *RFC1*-АЗ, и в случае изолированного течения ее можно рассматривать как предиктор развития комплексных фенотипов при присоединении мозжечковой атаксии, вестибулопатии и др.

### Изолированный кашель

Хронический кашель может за несколько десятилетий предшествовать появлению неврологических симптомов при CANVAS [27, 35]. По данным A. Traschütz и соавт., кашель появлялся у пациентов с CANVAS в среднем возрасте 35 лет и предшествовал развитию атаксии у 28 (80 %) из 35 пациентов на срок до 36 лет [26]. Патофизиологические механизмы кашля неизвестны, однако считается, что они связаны с нейропатией *n. vagus* или гибелью С-волокон сенсорных нервов, иннервирующих дыхательные пути и пищевод, что приводит к денервационной гиперактивности ядра одиночного пути [27, 35]. Кашель в большинстве случаев перманентный, сухой и усиливается в ответ на раздражители, которые обычно его не вызывают (речь, стресс) [35, 36]. Исследование когорты пациентов с рефрактерным хроническим кашлем на протяжении 12 мес и более показало, что у 16,2 % пациентов наблюдалась биаллельная экспансия AAGGG-повторов в *RFC1* без атаксии или вестибулярного синдрома, и лишь у небольшой части пациентов отмечалась сенсорная ПНП [37]. В аналогичном по дизайну исследовании распространенность патогенной экспансии составила 6,1 % [38]. В исследовании B. Hirons и соавт. патогенная экспансия выявлена у 8 % пациентов с продолжительностью кашля в среднем 13 лет, причем жалобы на парестезии в конечностях встречались среди этих пациентов чаще по сравнению с носителями «дикого» аллеля [39]. В настоящее время трудно сказать, возможно ли фенотипическое проявление патогенной AAAAG-экспансии исключительно в виде изолированного хронического кашля без развития неврологической симптоматики в будущем. Учитывая отсутствие патогномоничных клинических характеристик *RFC1*-ассоциированного кашля и относительно частый дебют CANVAS с кашля задолго до появления неврологической симптоматики,

следует рассмотреть возможность генетического тестирования в качестве методики скрининга у пациентов с подобной жалобой, особенно при наличии сопутствующих сенсорных, мозжечковых и/или вестибулярных нарушений.

### Изолированная вестибулопатия

В самой крупной когорте носителей патогенной экспансии в гене *RFC1* инструментально подтвержденная ДВ наблюдалась в 91 % случаев. Осциллопсия выявлялась у 32 % пациентов, причем у 6 % – с самого начала болезни [27]. Было показано, что изолированная вестибулярная арефлексия может выступать информативным клиническим синдромом для проведения поиска экспансий в гене *RFC1*. В исследовании среди 20 носителей патогенной экспансии сообщалось о 3 пациентах, у которых наблюдалась изолированная ДВ, а у 1/3 обследованных пациентов на момент первого визита не было мозжечковой атаксии. У 4/5 пациентов, наблюдавшихся в динамике, в течение болезни появились мозжечковые симптомы [40]. A. Traschütz и соавт. обследовали 168 пациентов с идиопатической ДВ, из которых у 2 % пациентов с вероятным диагнозом и 8 % пациентов с полным набором диагностических критериев Общества Барани была обнаружена биаллельная патогенная экспансия. При этом изолированная ДВ без сопутствующей сенсорной ПНП и/или мозжечковых симптомов определялась только у 1 пациента, что делает изолированную вестибулопатию возможным, но редким проявлением *RFC1*-АЗ [41]. Возможность выявления ДВ при проведении видеопробы Хальмаги на ранних стадиях вестибулопатии может способствовать более раннему выявлению заболевания и мониторингу его прогрессирования [42, 43].

### Автономная дисфункция

Автономная дисфункция является частым проявлением *RFC1*-АЗ с вовлечением как симпатической, так и парасимпатической нервной системы, ее связывают с поражением постганглионарных вегетативных волокон или ганглионопатией [44–46]. V.M. Souza и соавт. выявили уменьшение объема гипоталамуса у пациентов с CANVAS, что указывает на его возможную роль в патофизиологии вегетативных нарушений [47]. Описан также случай выраженной вегетативной недостаточности со смешанным пре- и постганглионарным уровнем поражения, с прогрессирующими сердечно-сосудистыми нарушениями, судомоторной дисфункцией и паркинсонизмом, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с мультисистемной атрофией [48]. В 2 исследованиях с наибольшей выборкой автономная дисфункция выявлялась у 62 % [26] и 65 % [27] носителей патогенных экспансий и включала ортостатическую гипотензию, эректильную дисфункцию, запоры, нарушение мочеиспускания и ангидроз, при этом данные нарушения возникали примерно через 5 лет после дебюта атаксии [26]. Сообщалось также о частом гастроэзофагеальном рефлюксе и нарушении моторики пищевода у пациентов с CANVAS, которые были подтверждены инструментальными методами (pH-метрия, манометрия пищевода) [49, 50]. Исследований по поводу носительства патогенной экспансии AAGGG-повторов среди лиц с изолированной автономной дисфункцией не проводилось, однако она, безусловно, является одним из основных компонентов *RFC1*-АЗ.

### Поражение верхнего и нижнего мотонейронов

Клинические признаки поражения верхнего и нижнего мотонейронов в различных сочетаниях неоднократно выявлялись у пациентов с *RFC1*-АЗ [51, 52]. У 30 % больных на фоне сенсорной ПНП отмечались гиперрефлексия, патологические рефлексы и спастический тонус в ногах. У 18 % пациентов наблюдаются признаки гибели спинальных мотонейронов и моторной нейропатии (вялые парезы, гипотрофии, фасцикуляции, нейрогенные изменения на электромиограмме) [53]. Гибель спинальных мотонейронов и двигательных нейронов ядра подъязычного нерва также была продемонстрирована при патоморфологическом исследовании [54], однако признаков поражения кортикоспинальных трактов в проведенных исследованиях обнаружено не было [53, 54]. При генотипировании 107 пациентов с болезнью двигательного нейрона у 3 (2,8 %) была выявлена биаллельная патогенная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1* (у 2 пациентов верифицирован боковой амиотрофический склероз, у 1 – первичный латеральный склероз). У всех из них была обнаружена сенсорная ПНП, у 2 – вестибулопатия и мозжечковая атаксия [55]. Кроме того, биаллельная экспансия AAGGG-повторов была выявлена у пациента 64 лет с клинически установленным боковым амиотрофическим склерозом (согласно критериям Gold Coast, 2020) с сопутствующей сенсорной аксональной ПНП и пресбивестибулопатией [56]. Признаки поражения нижнего мотонейрона (мышечные гипотрофии, фасцикуляции, повышение активности креатинкиназы в крови) также отмечались у ряда пациентов из Тихоокеанского региона и Японии – гомозиготных и компаунд-гетерозиготных носителей редкой экспансии ACAGG-повторов в гене *RFC1* [12, 14]. Таким образом, при *RFC1*-АЗ возможно формирование смешанных фенотипов с преобладанием симптомов поражения кортикоспинальных трактов и спинальных мотонейронов, клинически соответствующих болезни двигательного нейрона, однако наличие сенсорной ПНП (в ряде случаев – субклинической), вероятнее всего, является облигатным признаком. Приведенные выше данные целесообразно использовать при обследовании пациентов с атипичными проявлениями болезни двигательного нейрона и планировании ДНК-диагностики.

### Паркинсонизм

В 2020 г. G. da Silva Schmitt и соавт. впервые сообщили о случае сочетания паркинсонизма с характерными для CANVAS проявлениями (осциллопсия, сенсорная ПНП, ДВ, кашель) у пациентки с биаллельной AAGGG-экспансией в гене *RFC1* [57]. В последующих исследованиях были представлены данные о наличии симптомов паркинсонизма среди пациентов с патогенной экспансией в гене *RFC1* [53, 58]. При генотипировании 2 когорт пациентов с болезнью Паркинсона (БП) биаллельная экспансия AAGGG-повторов была обнаружена у 3 (0,53 %) из 569 пациентов финского происхождения [59] и у 4 (0,43 %) из 903 пациентов нефинского европейского происхождения [60]. В китайской популяции среди обследованных 1445 пациентов с паркинсонизмом различной этиологии патологическую экспансию удалось выявить у 2 (0,14 %) пациентов с БП на ранней стадии, при этом среди пациентов с мультисистемной атрофией, прогрессирующим надъядерным параличом и кортикобазальной дегенерацией носители биаллельной экспансии выявлены не были [60]. У обоих пациентов с БП в китайской когорте не было обнаружено отложений фосфорилированного альфа-синуклеина в кожных нервных волокнах [61], что позволяет предположить отличный от идиопатической БП механизм нейродегенерации. Описано также развитие субклинической нигростриарной дисфункции по результатам DaT-сканирования у 9 из 13 пациентов с патогенной *RFC1*-экспансией, при этом паркинсонизм определялся только у 3 пациентов [62].

Высказано предположение, что фенотип *RFC1*-АЗ может имитировать мультисистемную атрофию на ранних стадиях. Из 270 пациентов с диагнозом «возможной» и «вероятной» мультисистемной атрофии у 3 (1,1 %) была выявлена биаллельная экспансия AAGGG-повторов [63], при этом в ряде последующих исследований у пациентов с данным заболеванием патогенной экспансии в гене *RFC1* выявлено не было [64, 65]. Вышеописанные наблюдения позволяют рассматривать БП как новый редкий фенотип *RFC1*-АЗ. В случае сочетания проявлений атипичного паркинсонизма с вегетативной дисфункцией наблюдается фенотипическое сходство *RFC1*-АЗ с мультисистемной атрофией, что определяет необходимость внедрения новых алгоритмов ДНК-диагностики для данных пациентов.

### Когнитивные и психические нарушения

Когнитивные нарушения описаны в нескольких исследованиях у пациентов с *RFC1*-АЗ [15, 26, 53, 66, 67]. В моноцентровом исследовании K. Dujardin и соавт. у 71 % пациентов с *RFC1*-АЗ балл по шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment) был ниже порогового значения, у 33 % участников были выявлены умеренные когнитивные нарушения, а у 13 % больных когнитивные нарушения соответствовали деменции. При этом корреляция между степенью выраженности когнитивных нарушений и другими симптомами (сенсорная ПНП, мозжечковая атаксия и др.) отсутствовала [66]. Среди пациентов с болезнью Альцгеймера и лобно-височной деменцией патогенная *RFC1*-экспансия не определялась [67].

Связь между психическими расстройствами и *RFC1* не является определенной [30]. F. Colucci и соавт. описали итальянскую семью с биаллельной экспансией в *RFC1*, у членов которой отмечались поведенческие и психические симптомы (тревожность, панические атаки, злоупотребление алкоголем) до проявления характерного мультисистемного поражения [68]. Описан также случай генетически подтвержденного CANVAS у 82-летней пациентки с вегетативными нарушениями и слуховыми галлюцинациями (колыбельные песни), которые сами авторы связывают с возможной сопутствующей синуклеинопатией [69]. Таким образом, пациентам с *RFC1*-АЗ необходима рутинная оценка когнитивных функций. Когнитивный дефицит можно рассматривать как возможный компонент спектра *RFC1*-АЗ, а описанные психические нарушения, наиболее вероятно, являются казуистикой.

### Заключение

Спектр *RFC1*-АЗ является достаточно гетерогенным и варьирует от изолированных неврологических проявлений (в первую очередь, сенсорной ПНП) до тяжелых мультисистемных и полисиндромных состояний. Дальнейшее изучение фенотипического разнообразия этой патологии позволит в перспективе выявлять некоторые нейродегенеративные заболевания на стадии их моносимптомных проявлений, а также выстроить новые дифференциально-диагностические алгоритмы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Cortese A,, Simone R,, Sullivan R. et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet 2019;51(4):649–58. DOI: 10.1038/s41588-019-0372-4
2. Zhang G., Gibbs E., Kelman Z. et al. Studies on the interactions between human replication factor C and human proliferating cell nuclear antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(5):1869–74. DOI: 10.1073/pnas.96.5.1869
3. Luckow B., Bunz F., Stillman B. et al. Cloning, expression, and chromosomal localization of the 140-kilodalton subunit of replication factor C from mice and humans. Mol Cell Biol 1994;14(3):1626–34. DOI: 10.1128/mcb.14.3.1626-1634.1994
4. Uchiumi F., Ohta T., Tanuma S. et al. Replication factor C recognizes 5'-phosphate ends of telomeres. Biochem Biophys Res Commun 1996;229(1):310–5. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1798
5. Dilley R.L., Verma P., Cho N.W. et al. Break-induced telomere synthesis underlies alternative telomere maintenance. Nature 2016;539(7627):54–8. DOI: 10.1038/nature20099
6. Pennaneach V., Salles-Passador I., Munshi A. et al. The large subunit of replication factor C promotes cell survival after DNA damage in an LxCxE motif- and Rb-dependent manner. Mol Cell 2001;7(4):715–27. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00217-9
7. Rafehi H., Szmulewicz D.J., Bennett M.F. et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in *RFC1* causes CANVAS. Am J Hum Genet 2019;105(1):151–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.016
8. Currò R., Dominik N., Facchini S. et al. Role of the repeat expansion size in predicting age of onset and severity in *RFC1* disease. Brain 2024;147(5):1887–98. DOI: 10.1093/brain/awad436
9. Akçimen F., Ross J.P., Bourassa C.V. et al. Investigation of the *RFC1* repeat expansion in a canadian and a Brazilian ataxia cohort: identification of novel conformations. Front Genet 2019;10:1219. DOI: 10.3389/fgene.2019.01219
10. Abramzon Y., Dewan R., Cortese A. et al. Investigating *RFC1* expansions in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 2021;430:118061. DOI: 10.1016/j.jns.2021.118061
11. Beecroft S.J., Cortese A., Sullivan R. et al. A Māori specific *RFC1* pathogenic repeat configuration in CANVAS, likely due to a founder allele. Brain 2020;143(9):2673–80. DOI: 10.1093/brain/awaa203
12. Scriba C.K., Beecroft S.J., Clayton J.S. et al. A novel *RFC1* repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. Brain 2020;143(10):2904–10. DOI: 10.1093/brain/awaa263
13. Tsuchiya M., Nan H., Koh K. et al. *RFC1* repeat expansion in Japanese patients with late-onset cerebellar ataxia. J Hum Genet 2020;65(12):1143–7. DOI: 10.1038/s10038-020-0807-x
14. Miyatake S., Yoshida K., Koshimizu E. et al. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. Brain 2022;145(3):1139–50. DOI: 10.1093/brain/awab363
15. Watanabe K., Nakashima M., Wakatsuki R. et al. Cognitive impairment in a complex family with AAGGG and ACAGG repeat expansions in RFC1 Detected by ExpansionHunter Denovo. Neurol Genet 2022;8(3):e682. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000682
16. Van de Pol M., O'Gorman L., Corominas-Galbany J. et al. Detection of the ACAGG repeat motif in *RFC1* in two Dutch ataxia families. Mov Disord 2023;38(8):1555, 1556. DOI: 10.1002/mds.29441
17. Arteche-López A., Avila-Fernandez A., Damian A. et al. New cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome cases are caused by the presence of a nonsense variant in compound heterozygosity with the pathogenic repeat expansion in the RFC1 gene. Clin Genet 2023;103(2):236–41. DOI: 10.1111/cge.14249
18. Benkirane M., Da Cunha D., Marelli C. et al. *RFC1* nonsense and frameshift variants cause CANVAS: clues for an unsolved pathophysiology. Brain 2022;145(11):3770–5. DOI: 10.1093/brain/awac280
19. Ronco R., Perini C., Currò R. et al. Truncating variants in *RFC1* in cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. Neurology 2023;100(5):e543–54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201486
20. Paisán-Ruiz C., Jen J.C. CANVAS with cerebellar/sensory/vestibular dysfunction from *RFC1* intronic pentanucleotide expansion. Brain 2020;143(2):386–90. DOI: 10.1093/brain/awaa015
21. Davies K., Szmulewicz D.J., Corben L.A. et al. *RFC1*-related disease: molecular and clinical insights. Neurol Genet 2022;8(5):e200016. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200016
22. Bronstein A.M., Mossman S., Luxon L.M. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. Brain 1991;114(Pt 1A):1–11.
23. Migliaccio A.A., Halmagyi G.M., McGarvie L.A. et al. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. Brain 2004;127(Pt 2):280–93. DOI: 10.1093/brain/awh030
24. Szmulewicz D.J., Waterston J.A., Halmagyi G.M. et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. Neurology 2011;76(22):1903–10. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d746e
25. Szmulewicz D.J., Roberts L., McLean C.A. et al. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). Neurol Clin Pract 2016;6(1):61–8. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000215
26. Traschütz A., Cortese A., Reich S. et al. Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic *RFC1* disease. Neurology 2021;96(9):e1369–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011528
27. Cortese A., Tozza S., Yau WY. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to *RFC1* repeat expansion. Brain 2020;143(2):480–90. DOI: 10.1093/brain/awz418
28. Нужный Е.П., Иллариошкин С.Н. Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2020;10(3):27–34. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34
Nuzhnyy E.P., Illarioshkin S.N. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(3):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34
29. Szmulewicz D.J., Merchant S.N., Halmagyi G.M. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. Otol Neurotol 2011;32(8):e63–5. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318210b719
30. Delforge V., Tard C., Davion J.B. et al. *RFC1*: motifs and phenotypes. Rev Neurol (Paris) 2024;180(5):393–409. DOI: 10.1016/j.neurol.2024.03.006
31. Currò R., Salvalaggio A., Tozza S. et al. *RFC1* expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. Brain 2021;144(5):1542–50. DOI: 10.1093/brain/awab072
32. Tagliapietra M., Cardellini D., Ferrarini M. et al. *RFC1* AAGGG repeat expansion masquerading as chronic idiopathic axonal polyneuropathy. J Neurol 2021;268(11):4280–90. DOI: 10.1007/s00415-021-10552-3
33. Szmulewicz D.J., McLean C.A., Rodriguez M.L. et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. Neurology 2014;82(16):1410–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000352
34. Hirano M., Kuwahara M., Yamagishi Y. et al. CANVAS-related *RFC1* mutations in patients with immune-mediated neuropathy. Sci Rep 2023;13(1):17801. DOI: 10.1038/s41598-023-45011-8
35. Infante J., García A., Serrano-Cárdenas K.M. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS)

with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. J Neurol 2018;265(6):1454–62. DOI: 10.1007/s00415-018-8872-1
36. Magy L., Chazelas P., Richard L. et al. Early diagnosis in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) by focusing on major clinical clues: beyond ataxia and vestibular impairment. Biomedicines 2022;10(8):2046. DOI: 10.3390/biomedicines10082046
37. Guilleminault L., Chazelas P., Melloni B. et al. Repeat expansions of *RFC1* in refractory chronic cough: a missing piece of the puzzle? Chest 2023;163(4):911–5. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.014
38. Palones E., Plaza V., Gonzalez-Quereda L. et al. Chronic cough and cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS): screening for mutations in replication factor C subunit 1 (RFC1). Arch Bronconeumol 2024;60(8):468–74. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.04.028
39. Hirons B., Cho P.S.P., Rhatigan K. et al. Repeat expansions in *RFC1* gene in refractory chronic cough. ERJ Open Res 2025;11(1):00584-2024. DOI: 10.1183/23120541.00584-2024
40. Borsche M., Tadic V., König IR. et al. Head impulse testing in bilateral vestibulopathy in patients with genetically defined CANVAS. Brain Behav 2022;12(6):e32546. DOI: 10.1002/brb3.2546
41. Traschütz A., Heindl F., Bilal M. et al. Frequency and phenotype of *RFC1* repeat expansions in bilateral vestibulopathy. Neurology 2023;101(10):e1001–13. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207553
42. Szymanska Heydel M., Heindl F., Hartmann A. et al. The spectrum of peripheral-vestibular deficits and their change over time in CANVAS/RFC1-related ataxia: systematic review and meta-analysis of quantitative head-impulse testing. Cerebellum. 2025;24(3):67. DOI: 10.1007/s12311-025-01825-y
43. Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю. и др. Фенотипическое разнообразие и трудности диагностики синдрома CANVAS. Российский неврологический журнал. 2024;29(5):31–6. DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36
Nuzhnyy E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramycheva N.Yu. et al. Phenotypic diversity and difficulties in CANVAS diagnosis. Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal 2024;29(5):31–6. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36
44. Schmitt G.D.S., Lima F.D., Matos P.C.A.A.P. et al. Dysautonomia in *RFC1*-related disorder: clinical and neurophysiological evaluation. Clin Neurophysiol 2022;142:68–74. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.07.501
45. Umeh C.C., Polydefkis M., Chaudhry V. et al. Sweat gland denervation in cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). Mov Disord Clin Pract 2016;4(1):46–8. DOI: 10.1002/mdc3.12355
46. Wu T.Y., Taylor J.M., Kilfoyle D.H. et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia "CANVAS" syndrome. Brain 2014;137(Pt 10):2649–56. DOI: 10.1093/brain/awu196
47. Souza V.M., Lobo C.C., Rezende T.J.R. et al. Hypothalamic atrophy in CANVAS/RFC1. J Neurol 2025;272(7):465. DOI: 10.1007/s00415-025-13194-x
48. Record C.J., Alsukhni R.A., Curro R. et al. Severe distinct dysautonomia in *RFC1*-related disease associated with Parkinsonism. J Peripher Nerv Syst 2022;27(4):311–5. DOI: 10.1111/jns.12515
49. Palones E., Curto E., Plaza V. et al. Clinical and functional characteristics, possible causes, and impact of chronic cough in patients with cerebellar ataxia, neuropathy, and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS). J Neurol 2024;271(3):1204–12. DOI: 10.1007/s00415-023-12001-9
50. Tatineni S., Jarrouj G., Gomez C.M. et al. Characterization of a chronic cough in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2023;8(3):730–8. DOI: 10.1002/lio2.1067
51. Malaquias M.J., Braz L., Santos Silva C. et al. Multisystemic *RFC1*-related disorder: expanding the phenotype beyond cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. Neurol Clin Pract 2023;13(5):e200190. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200190
52. Izumi R., Warita H., Niihori T. et al. Comprehensive analysis of a japanese pedigree with biallelic ACAGG expansions in *RFC1* manifesting motor neuronopathy with painful muscle cramps. Cerebellum 2024;23(4):1498–508. DOI: 10.1007/s12311-024-01666-1
53. Huin V., Coarelli G., Guemy C. et al. Motor neuron pathology in CANVAS due to *RFC1* expansions. Brain 2022;145(6):2121–32. DOI: 10.1093/brain/awab449
54. Reyes-Leiva D., Aldecoa I., Gelpi E. et al. Motor neuron involvement expands the neuropathological phenotype of late-onset ataxia in *RFC1* mutation (CANVAS). Brain Pathol 2022;32(4):e13051. DOI: 10.1111/bpa.13051
55. Schaub A., Erdmann H., Scholz V. et al. Analysis and occurrence of biallelic pathogenic repeat expansions in *RFC1* in a German cohort of patients with a main clinical phenotype of motor neuron disease. J Neurol 2024;271(9):5804–12. DOI: 10.1007/s00415-024-12519-6
56. Schoeberl F., Abicht A., Kuepper C. et al. Sensory neuropathy due to *RFC1* in a patient with ALS: more than a coincidence? J Neurol 2022;269(5):2774–7. DOI: 10.1007/s00415-021-10835-9
57. Da Silva Schmitt G., Martinez A.R.M., da Graça F.F. et al. DOPA-responsive parkinsonism in a patient with homozygous *RFC1* expansions. Mov Disord 2020;35(10):1889, 1890. DOI: 10.1002/mds.28286
58. Ando M., Higuchi Y., Yuan J.H. et al. Genetic and clinical features of cerebellar ataxia with *RFC1* biallelic repeat expansions in Japan. Front Neurol 2022;13:952493. DOI: 10.3389/fneur.2022.952493
59. Kytövuori L., Sipilä J., Doi H. et al. Biallelic expansion in *RFC1* as a rare cause of Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis 2022;8(1):6. DOI: 10.1038/s41531-021-00275-7
60. Alvarez Jerez P., Daida K., Miano-Burkhardt A. et al. Profiling complex repeat expansions in *RFC1* in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis 2024;10(1):108. DOI: 10.1038/s41531-024-00723-0
61. Liu P., Zhang F., Chen X. et al. Long-read sequencing revealed complex biallelic pentanucleotide repeat expansions in *RFC1*-related Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis 2025;11(1):21. DOI: 10.1038/s41531-025-00868-6
62. Azevedo M.P.C., Lobo C.C., Schmitt G.S. et al. Nigrostriatal dysfunction in *RFC1*-related disorder/CANVAS. Parkinsonism Relat Disord 2023;115:105854. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2023.105854
63. Sullivan R., Yau W.Y., Chelban V. et al. *RFC1*-related ataxia is a mimic of early multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021;92(4):444–6. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325092
64. Sullivan R., Yau W.Y., Chelban V. et al. *RFC1* intronic repeat expansions absent in pathologically confirmed multiple systems atrophy. Mov Disord 2020;35(7):1277–9. DOI: 10.1002/mds.28074
65. Fan Y., Zhang S., Yang J. et al. No biallelic intronic AAGGG repeat expansion in *RFC1* was found in patients with late-onset ataxia and MSA. Parkinsonism Relat Disord 2020;73:1, 2. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.017
66. Dujardin K., Tard C., Diglé E. et al. Cognitive impairment is part of the phenotype of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS). Mov Disord 2024;39(5):892–7. DOI: 10.1002/mds.29750
67. Korpioja A., Krüger J., Hurme-Niiranen A. et al. Cognitive impairment is not uncommon in patients with biallelic *RFC1* AAGGG repeat expansion, but the expansion is rare in patients with cognitive disease. Parkinsonism Relat Disord 2022;103:98–101. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.034
68. Colucci F., Di Bella D., Pisciotta C. et al. Beyond canvas: behavioural onset of *RFC1*-expansion disease in an Italian family-causal or casual? Neurol Sci 2022;43(8):5095–8. DOI: 10.1007/s10072-022-06137-1
69. Nakamura H., Doi H., Mitsuhashi S. et al. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in *RFC1* in a Japanese case of CANVAS. J Hum Genet 2020;65(5):475–80. DOI: 10.1038/s10038-020-0733-y

**Вклад авторов**
Е.П. Нужный: планирование рукописи и ее структуры, сбор данных, анализ литературы, написание текста статьи;
Д.О. Земляная: анализ литературы, написание текста статьи;
С.Н. Иллариошкин: редактирование текста статьи.
**Authors' contributions**
E.P. Nuzhnyy: planning the manuscript and its structure, data collection, literature review, article writing;
D.O. Zemlyanaya: literature review, article writing;
S.N. Illarioshkin: article editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyy: https://orcid.org/0000-0003-3179-7668
Д.О. Земляная / D.O. Zemlyanaya: https://orcid.org/0009-0007-5009-8607
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: https://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 при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-15-00209).
**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 24-15-00209).

**Статья поступила:** 29.09.2025. **Принята к публикации:** 31.10.2025. **Опубликована онлайн:** 24.12.2025.
**Article submitted:** 29.09.2025. **Accepted for publication:** 31.10.2025. **Published online:** 24.12.2025.