

HEREDITÁRNE MOTORICKÉ AXONOPATIE A NEURONOPATIE

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

Neurologická klinika SZU a FNsP, Bratislava

Rýchlo sa rozvíjajúce molekulárnogenetické štúdie prispeli v poslednej dobe rozpoznaní príčin u viacerých typov axonálnych a neuronálnych motorických neuropatií. Postupne sa zisťuje ich značná etiopatogenetická heterogennosť ako aj jej vzájomné prepojenia. Rôzna lokalizácia mutácie v tom istom gène môže byť spojená s odlišným fenotypovým vyjadrením poruchy tak v oblasti proximálneho ako aj distálneho motoneuronu. Vzhľadom na energetickú náročnosť transportu rôznych substancií v dlhých motorických axónoch dominujú v tejto skupine ochorení poruchy funkcie proteínov zabezpečujúcich axonálny a endozomálny transport, integritu mitochondrií, ale tiež kontrolujúcich oxidatívny stres, zabezpečujúcich a regulujúcich RNA.

Kľúčové slová: hereditárna spastická paraplégia, choroba Charcot-Marie-Toth, motor neuron disease, ALS, spinálna muskulárna atrofia.

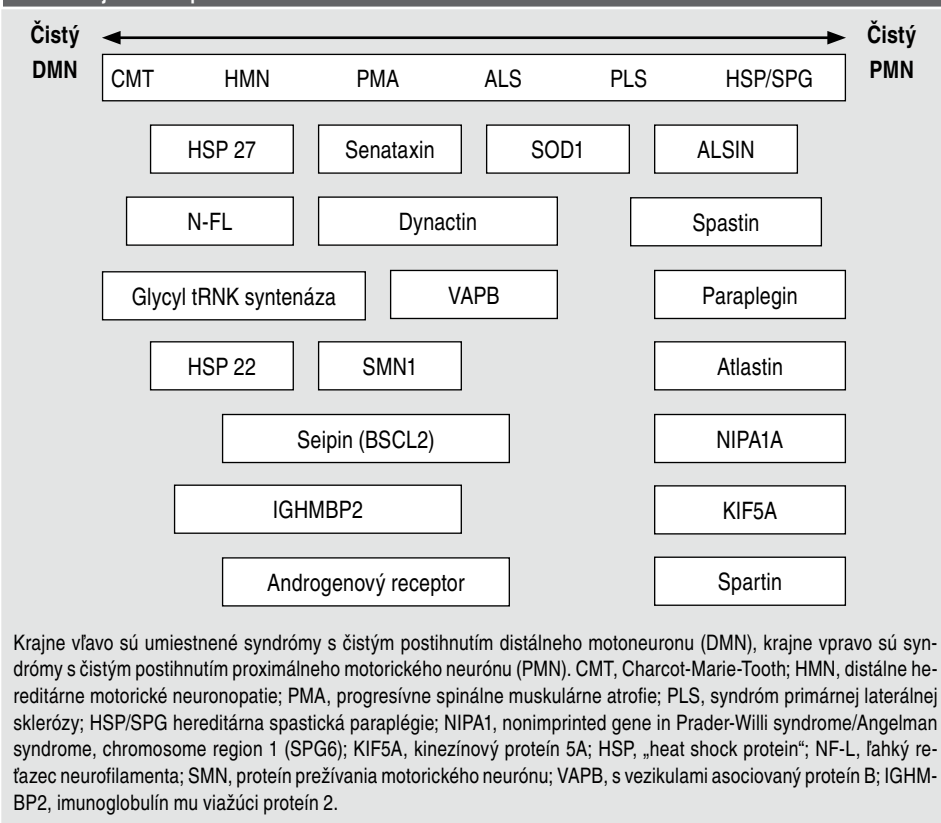
Neurol. pro praxi, 2006; 2: 72–75

Centrálny nervový systém sprostredkuje vôľou kontrolovanú motorickú činnosť cez proximálne (centrálne, horné) motorické neuróny začínajúce v precentrálnom kortexe a distálne (periférne, dolné) motorické neuróny začínajúce v predných rohoch miechy a v motorických jadrách kraniaľných nervov mozgového kmeňa. Axóny dolných motorických neurónov prebiehajú v periférnych nervoch a zakončujú vo svaloch v nervosvalovom spojení. Dĺžka axónov oboch motorických neurónov dosahuje u dospelého človeka až 1 m. Táto skutočnosť poukazuje na vysokú energetickú náročnosť najmä v transportných systémoch motorických axónov, a tým ich predurčuje k selektívnejšiemu postihnutiu u určitých genetických porúch. Tieto sa môžu prejavovať tak izolovaným postihnutím jedného, prípadne súčasným postihnutím oboch typov motorických neurónov (obrázok 1). Doposiaľ je známych 44 génov, ktorých mutácie môžu spôsobovať vrodené lézie motorických neurónov. Medzi ne možno zaradiť:

- familiárnu amyotrofickú laterálnu sklerózu (ALS)
- hereditárnu spastickú parapléziu (HSP–hereditárna spastická paraplégia, SPG – spastická paraplégia)
- distálnu hereditárnu motorickú neuropatiu (dHMN)
- spinálnu muskulárnu atrofiu (SMA)
- a chorobu Charcot-Marie-Tooth typ 2 (CHMT2)/hereditárna motorická a senzitivná neuropatia (HMSN II).

Doposiaľ používané klasifikácie motorických axonopatií a neuronopatií sa opierajú o ich charakteristické klinické obrazy a formy dedičnosti (1, 10). Postupné rozpoznanie porúch zodpovedných génov a ich produktov poskytujú podklady k vytvoreniu novej klasifikácie geneticky podmienených hereditárnych axonopatií (tabuľka 1). Súčasne to umožňuje hľadanie prístupov k cielej liečbe týchto ochorení.

Obrázok 1. Schématická ilustrácia genetického prepojenia ALS s inými klinickými formami hereditárnej motorickej neuropatie



Za účelom bližšieho poznania jednotlivých etiopatogenetických mechanizmov týchto ochorení postupne budú bližšie popísané jednotlivé typy týchto genetických porúch.

Typy genetických porúch vedúcich k motorickým axonopatiám a neuronopatiám

Poruchy integrity mitochondrií

S dysfunkciou mitochondrií sa možno stretnúť u viacerých neurodegeneratívnych ochorení ako sú Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, nervosvalové ochorenia a ďalšie. Mitochondrie

vykonávajú v nervových a svalových bunkách viaceré funkcie, a to od zabezpečovania energie až po iniciáciu apoptózy. K dysfunkcii mitochondrií môže dochádzať pri poruche viacerých génov. V súvislosti so vznikom axonálnych motorických neuronopatií boli rozpoznané poruchy niektorých nasledovných génov a z nich transkribovaných proteínov (5, 8, 9, 12, 13, 15).

Porucha funkcie **mitofusinu 2** (MFN2) v mitochondriách zapríčiňuje často sa vyskytujúci typ perifernej axonálnej neuropatie (CMT2A) (4). MFN2 je dynaminu podobná GTP-áza nachádzajúca sa vo vonkajšej membráne mitochondrií. Je jedným z hla-

Tabuľka 1. Známe gény so vzťahom ku vzniku motorických neurono-axonopatií

Gén	Funkcia	Ochorenie	Produkt génu	Lokalizácia na chromozóme	Typ dedičnosti
MFN2	Fúzia mitochondr. membrány	CTM2A, HMSNV, HMSN VI	Mitofusin 2	1p36,2	AD
SPG7	Mitochondr. metaloproteináza	SPG7	Paraplegin	16q24,3	AR
SOD1	Redox. faktor mitochondrií	ALS1	Superoxid. dismutáza 1	21q22,1	AD
HSP60	Mitochondr. chaperon	SPG13	Heat shock protein 60	2q24–q34	AD
HSP22	Mitochondr. chaperon	dHMN II, CMT2L	Heat shock protein 22	12q24,3	AD
HSP27	Mitochondr. chaperon	dHMN II, CMT2F	Heat shock protein 27	7q11–21	AD
GDAP1	Mitochondr. glutation-trasferáza	CMT4A	Gangliozidami indukovaná diferenciácia proteínu 1	8q13–q21,1	AR
VAPB	Fúzia membrán, endozomálny transport	ALS8, SMA	membr. protein B spojený s vezikulami	20q13,3	AD
DNM2	Fúzia membrán, endozomálny transport, organizácia centromér	DI-CMTB, neutropénia	Dynamin 2	19p13,2	AD
SPG3A	Endozomálny transport	SPG3A, SPG s CMT	Atlastin	14q12–q21	AD
RAB7	Endozomálny Transport	CMT2B	s ras asociovaný protein Rab 7	3q21	AD
ALS2	Endozomálny transport, výmenný faktor pre guaninový nukleotid	juvenilná ALS2	Alsln	2q33	AR
SPG4	Mikrotubuli štiepajúci protein	SPG4	Spastin	2p21–p24	AD
SPG20	Interakcia s mikrotubulami, endozomálny transport	SPG20/Troyerov syndróm	Spartin	13q12,3	AR
SPG21	triedenie a transport proteínov	SPG21/demencia (Mast syndrome)	Masparidin	15q22,31	AR
DCTN1	Spája mikrotubuli, axonálny transport	dHMN VII, ALS	Dynactin	2p13	AD
KIF5A	Axonálny transport	SPG10	Člen kinézinovej rodiny 5A	12q13	AD
KIF1B	Axonálny transport	CMT2A	Člen kinézinovej rodiny 1B	1p36,2	AD
NEFL	Neuronálny cytoskelet	CMT2E	Ľahké neurofilamentum	8p21	AD
NEFH	Neuronálny cytoskelet	Náchylnosť k ALS	Ťažké neurofilamentum	22q12,2	
IGHM-BP2	Ovplyvňuje RNK	dHMN, ALS4	Viažúci imunoglobulín mu	11q13,2–13,4	AR
SMN1	Ovplyvňuje RNK, kontroluje apoptózu	SMA I, II, III, IV	Prežívanie motorického neurónu 1	5q13	AD
SETX	Ovplyvňuje RNK	dHMN, ALS4, ataxia-okulomot. apraxia	Senataxin	9q34	AD
GARS	Ovplyvňuje RNK	CMT2D, dSMA V/dHMN	Glycyl-tRNK syntetáza	7p15	AD
BSL2	Integrálny protein membrány endoplazmat. retikula	dHMN II, dSMA V SPG17 (Silverov sy., Seipova kongenit. lipodystrofia 2	transporter RNK	11q12–q14	AD

vných faktorov zabezpečujúcich fúziu mitochondrií. Mitochondrie vytvárajú dynamickú stále sa meniacu sieť s ich vzájomným spájaním a rozpájaním. Mutanty MFN2 a deficit MFN spôsobujú disperziu a zníženie mobility mitochondrií. U jednej austrálskej rodiny bol popísaný typ mutácie MFN2, ktorý sa prejavil klinicky léziou aj proximálneho motoneuronu (HMSN V) (3, 14). Pozorovala sa tiež asociácia s atrofiou nervus opticus (HMSN VI). Väčšina pacientov s poruchou MFN2 génu je veľmi skoro a veľmi ťažko postihnutá a ide vo veľkom percente o sporadické prípady následkom de-novo mutácií. Menšia časť pacientov je postihnutá neskôr – v dospelosti a miernejšie.

Paraplegin je molekulárny chaperon pôsobiaci vo vnútornej membráne mitochondrií. Ide o mitochondriálny protein, ktorý má homológnu štruktúru s mitochondriálnou ATP-ázou kvasiniek, ktorá vykazuje tak proteolytickú ako aj chaperonu podobnú aktivitu. Mutácie parapleginu sa prejavujú znížením aktivity komplexu I v mitochondriách ako aj zvýšením vnímavosti k oxidačnému stresu. U pacientov s mutáciou parapleginu je prítomná tiež porucha oxidatívnej fosforylácie, zistená svalovou biopsiou. U experimentálneho zvieracieho modelu tohto ochorenia sa pozorovala akumulácia organel a neurofilament v axone, čo poukazuje na prítomnosť poruchy axonálneho transportu. Porucha funkcie parapleginu zapríčiňuje u človeka hereditárnu spastickú paraplégiu s autozómovo-recesívnou formou dedičnosti (SPG7). Sú popísané štyri rôzne typy mutácie génu SPG7 s čistým ako aj komplikovaným klinickým obrazom HSP. Začiatok ochorenia sa pohybuje medzi 25 a 42 rokom života. Ochorenie sa prejavuje postupne narastajúcou slabosťou dolných končatín. Babinského reflex sa môže objaviť neskôr. Často býva prítomné aj zníženie vibračnej citlivosti. Z iných sprievodných príznakov sa môže vyskytovať spomalenie reči, dysfágia a zblednutie optického disku.

Mutácie superoxid-dismutázy (SOD1) spôsobujú vznik familiárnej ALS (6, 7). Už vo včasnom štádiu ochorenia sa objavuje opuch a vakolizácia mitochondrií. SOD 1 sa nachádza v intermembránovom priestore mitochondrií. Jej transport sa uskutočňuje pomocou „heat shock“ proteínov. Predpokladá sa, že ich väzba s abnormnou SOD 1 zapríčiní naviac tiež zníženie ich antiapoptotického pôsobenia.

Oxidatívny stres a mitochondriami vyvolaná apoptóza

Skutočnosť, že mnohé proteíny spôsobujúce vznik motorických axonopatií uskutočňujú svoju funkciu v mitochondriách vytvára predpoklad, že spoločným mechanizmom vedúcim k odumretiu motorického neurónu je mitochondriami indukovaná apoptóza. Tzv. „heat shock“ proteíny (bielkovinové

molekuly v súvislosti s tepelným stresom) pôsobia v bunkách ako molekulárne chaperony, čím bránia vzniku zmien priestorovej štruktúry proteínov, zvlášť za podmienok oxidatívnej záťaže. Predpokladá sa tiež ich vplyv proti apoptóze. Doposiaľ traja členovia tejto proteínovej rodiny boli identifikovaní v súvislosti so vznikom motorických axonopatií, a to HSP60 (SPG13), HSP22 (CMT2L a dHMN II), a HSP27 (CMT2F a dHMN). Chaperonovú funkciu vykonáva tiež paraplegin (SPG7) a spastin (SPG4).

Mutácia génu pre glutation-trasferázu GDAP1 spôsobuje ochorenie s autozómovo-recesívnou formou dedičnosti CMT4A. Mimo iných funkcií tieto traja členovia glutation-transferázovej rodiny sa zúčastňujú tiež inaktívácie endogénnych hydroperoxydov vznikajúcich pri oxidatívnom strese.

Spájanie a rozpájanie mitochondriálnych membrán

Už spomenutý MFN2 sa zúčastňuje pri spájaní sa mitochondriálnych membrán. Oligomerizácia týchto mitofúzínov umožňuje príľnutie mitochondriálnych membrán k sebe. S klinickým obrazom ALS sa viaže tiež porucha funkcie proteínu B asociovaného s vezikulami v neuróne. Členovia tejto rodiny proteínov sa spoločne s mikrotubulami zúčastňujú na transporte v membráne.

GTP-áza dynamin 2 (DNM2) je na druhej strane súčasťou aparatúry zabezpečujúcej oddelenie mitochondrií od seba. Porucha tejto funkcie sa zistila u subtypu CMT (DI-CMTB) spojeného s prejavmi asociovanej lézie axonu a myelinu.

Porucha génu **atlastinu** zapríčiňuje SPG3A. K charakteristickým klinickým prejavom ochorenia patrí postupný vývoj spastického syndrómu už v detstvom veku s priemerným začiatkom okolo 4 roku života. Zistila sa autozómovo-dominantná forma dedičnosti s variabilnou penetranciou ochorenia. K menej často vyjadreným asociovaným príznakom patrí zníženie vibračnej citlivosti, porucha funkcie sfinkterov, atrofia svalov dolných končatín a skolióza. V diferenciálnej diagnostike je potrebné toto ochorenie odlišiť najmä od SPG4. Atlastin má príbuznú štruktúru s dynaminovou rodinou veľkých GTP-áz. Zúčastňuje sa pravdepodobne pri spájaní a rozpájaní mitochondrií a transporte vezikul. Mutácia atlastinu sa pozorovala tak pri SPG ako aj CMT.

Väzba mikrotubulov a endozomálny transport

Transport vezikul, mitochondrií a ďalších membránou ohraničených organel pozdĺž axónu je veľmi dôležitý pre zabezpečenie funkcie motoneurónu. Porucha tohto transportu sa prejaví najprv v distálnych častiach motorických axónov. Tento obraz možno pozorovať u väčšiny axonopatií. Súčasne to

vysvetľuje skutočnosť, prečo poruchy v bunkách ubikvitárne sa vyskytujúcich proteínov môžu byť spojené s vylučným postihnutím dlhých axónov motorických neurónov.

Porucha funkcie **RAB7**, člena rodiny RAB proteínov sa zistila v spojitosti s ochorením typu CMT2B. Klinicky sa ochorenie prejavuje prevažne senzitivnou neuropatiou (motorický neuron je menej postihnutý). Dedičnosť je autozómovo-dominantná. Začiatok ochorenia býva obvyčajne v neskorej dospelosti a preto môžu vznikať diferenciálno-diagnostické problémy pri oddiferencovaní diabetickej a toxikkej neuropatie. U postihnutých osôb sa z poruchy troficity objavujú na nohách nehojace ulcerácie vedúce neskôr k amputáciám. RAB proteíny sú významné regulátory transportu vezikul. Umiestnené sú v špecifických intracelulárnych kompartmentoch. RAB GTP-ázy sú aktivované rodinou proteínov špecifických guanin nukleotidových výmeníkových faktorov (GEFs).

Alsín je zodpovedný za vznik rôznych foriem porúch motorického neurónu (tabuľka 1), patrí pravdepodobne do tej istej skupiny GEF. Pôsobí ako výmenníkový faktor guaninového nukleotidu pre RAB5a, čím sa zapája vo svojom účinku do tandemu spolu s RAB7.

Spastin má vzťah k vzniku ochorenia typu SPG4. Klinicky sa prejavuje postupne narastajúcou spasticitou a slabosťou dolných končatín. K asociovaným klinickým prejavom patrí tiež porucha vibračnej citlivosti a menej často sa vyskytujúce poruchy funkcie sfinkterov. Najčastejší začiatok ochorenia je v období mladšej dospelosti, i keď ochorenie bolo rozpoznané už od prvého až po 76 rok života. Zistila sa interakcia spastinu s mikrotubulami a predpokladá sa štiepiaci účinok na mikrotubuly. Tento proteín sa dostáva tiež do interakcie s endozomálnym triediacim komplexom potrebným pre axonálny transport.

Viacere intracelulárne kompartmenty sú transportované pozdĺž mikrotubulov obojsmerne. Distálnym smerom k pozitívnemu pólu zabezpečujú pohyb substancií v axóne kinezínové motorické proteíny (KIF) a opačným retrográdnym smerom k negatívnejmu pólu dynein-dynaktínové motorické proteíny. Poruchy funkcie oboch skupín proteínov sú zodpovedné za vznik niektorých motorických axonopatií. Porucha dynaktinu 1 (DCTN1), ktorý je súčasťou dynein-dynaktínového motorického komplexu spôsobuje léziu distálneho motoneurónu spojenú s jednostrannou alebo obojstrannou parézou hlasivkových svalov (dHMN VII). Porucha DCTN1 sa zistila aj v spojitosti s klinickým obrazom ALS.

Porucha KIF5A zapríčiňuje zriedkavú formu HSP a KIF1B CMT2, ktorá bola popísaná u jednej japonskej rodiny. Medzi kandidátov zapríčiňujúcich vznik ďalších typov motorických axonopatií možno

zaradiť viac než 40 doposiaľ známych kinezínových transportérov.

Neurofilamentá v neuróne pozostávajú z troch neurón-špecifických proteínov (NEFL, NEFM a NEFH). Mutácie génu pre ľahký reťazec neurofilamenta (NEFL) zapríčiňujú vznik ochorenia typu CMT2E a mutácie génu pre ťažký reťazec neurofilamenta (NEFH) predisponujú k vzniku ALS.

Ribonukleinové kyseliny a poruchy ich regulácie

Pomerne značný počet génov sa zúčastňuje na regulácii ribonukleinových kyselín (RNA) **Imunoglobulin má viažúci proteín** (IGHMBP2) je deoxyribonukleinová kyselina (DNA)/RNA helikáza s pravdepodobnou úlohou pri regulácii transkripcie a štiepenia (splicing). Mutácie IGHMBP2 zapríčiňujú ochorenie typu SMARD1. Ide tu o variant infantilnej SMA charakterizovaný prítomnosťou ťažkej respiračnej poruchy v dôsledku paralýzy diafragmy pri predominantnom postihnutí motoneurónov hornej časti miechy.

Mutácie génu **proteínu prežívania motorického neurónu** (survival motor neuron, SMN) spôsobujú obraz klasických (proximálnych) foriem spinálnych muskulárných atrofií (SMA) I–IV. SMN je súčasťou multiproteínového komplexu, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri zabezpečení zhromažďovania malých nukleárných ribonukleoproteínov (snRNP).

Porucha funkcie **Senataxinu** zapríčiňuje ochorenia typu ALS4 a dHMN. Pôsobí v bunke ako DNA/RNA helikáza a má tiež homológnu štruktúru s IGHMBP2. Predpokladá sa jeho účasť pri reparácii DNA. Porucha jeho funkcie sa zistila tiež u typu 2 ataxie-okulárnej apraxie.

Mutácie génu pre proteín glycy-tRNA syntetáza (GARS) zapríčiňujú ochorenia typu CMT2D a dSMA V/dHMN V (11). Tento proteín zabezpečuje aminocyláciu tRNA glycinom, ktorá je potrebná pre transport tRNA tak v jadre ako aj cytoplazme buniek.

Pôvodne mutácia génu BSCL2 bola identifikovaná v súvislosti s Berardinelliovou-Seipovou kongenitálnou lipodystrofiou. Neskôr mutácie génu ohraničené na N-glykolizačnú časť (N-X-S/T) v BSCL2 sa zistili tiež u ochorení typu dHMN V a SPG17. BSCL2 kóduje transmembránový proteín seipin lokalizovaný v endoplazmatickom retikulu. Zistila sa jeho štrukturálna podobnosť s **midasínom**, ktorý obsahuje AAA domain (asociovaný s ATP-ázou a vykazujúci rôznu intracelulárnu aktivitu) (2). Tento nukleárny proteín sa zúčastňuje pri transporte RNA.

Súhrn

V súčasnosti je známy väčší počet génov, ktorých mutácie zapríčiňujú degeneráciu motorických axónov a nakoniec smrť motorických neurónov.

Väčšina týchto porúch sa prejavuje poruchou integrity mitochondrií, oxidatívnym stresom, aktiváciou apoptózy, dysfunkciou splynutia a rozplynutia mitochondrií, zmenami endozomálneho transportu a dysreguláciou RNA. Tieto poruchy sa navzájom môžu prekryvať. Konečným dôsledkom degenerácie mitochondrií je apoptóza motorických neurónov. Je pravdepodobné, že mnohé ešte doposiaľ neidentifikované gény sa zúčastňujú v uvedených metabolických procesoch. Bližšie spoznávanie týchto procesov môže viesť k objasňovaniu aj ďalších genetiky podmienených neurodegeneratívnych ochorení. Selektívne postihnutie motorického neurónu pri poruchách ubikvitácie sa v bunkách transkribujúcich génov vyplýva z ich špecifických nárokov na axonálny transport v dôsledku extrémnej dĺžky ich axónov. Na energetickú náročnosť takéhoto transportu poukazuje prevaha porúch viazaných na funkciu mitochondrií. Molekulárna biológia nám postupne pomáha objasňovať mechanizmy vzniku aj ďalších degeneratívnych ochorení nervového systému, a tým súčasne hľadať cesty k ich cielej terapii. V súvislosti s rozvojom molekulárnej genetiky sa doposiaľ klinicky definované nozologické jednotky v neurológii postupne znovu premieňajú na syndrómy s rôznou etiopatogenezou a z nich znovu vytvárajú nové nozologické jednotky.

Literatúra:

1. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, Pradat PF, Silan V, Tomik B. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 921–938.
2. Atorino L, Silvestri L, Koppen M, Cassina L, Ballabio A, Marconi, Langer T, Casari G. Loss of m-AAA protease in mitochondria complex I deficiency and increased sensitivity to stress in hereditary spastic paraplegia. *J Cell Biol* 2003; 163: 777–787.
3. Auer-Grumbach M, Loscher WN, Wagner K, Petek E, Korner E, Offenbacher H, Hartung HP. Phenotypic and genotypic heterogeneity in hereditary motor neuronopathy type V. A clinical, electrophysiological and genetic study. *Brain* 2000; 123: 1612–1623.
4. Kijima K, Numakura C, Iyumino H, Umetsu K, Neyu A, Shiiki T, Ogawa M, Ishiyaki Z, Kitamuta T, Shoyawa Z, Hayasaka K. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutation in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Human Genet* 2005; 116: 23–27.
5. Klein ChJ, Dyck PJ. Genetic testing in inherited peripheral neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2005; 10: 77–84.
6. Kong J, Xu Y. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *J Neurosci* 1998; 18: 3241–3250.
7. Kunst CB. Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 933–947.
8. Rocha JA, Reis C, Simoes P, Fonesca J, Mendes Ribeiro J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neurone disease. *J Neurol.* 2005; 252: 1435–1447.
9. Roy S, Zhang B, Lee WMY. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* 2005; 109: 5–013.
10. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 1046–1057.
11. Shiba K, Schimmel P, Motegi H, Noda H. Human glycyl-tRNA Synthetase. Wide divergence of primary structure from bacterial Counterpart and species-specific aminoacylation. *J Biol Chem* 1994; 269: 30049–30055.
12. Soderblom C, Blackstone C. Traffic accidents: Molecular genetic insights into the pathogenesis of the hereditary spastic paraplegias. *Pharmacology and Therapeutics* 2006; 109: 41–56.
13. Strong MJ, Kesavapany S, Pant HC. The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: A proteinopathy? *J Neuropathol. Neurol.* 2005; 64: 645–664.
14. Zhu D, Kennerson ML, Walizada G, Zuchner S, Vance JM, Nicholson GA. CMT with pyramidal signs is genetically heterogeneous: families with and without MFN2 mutations. *Neurology* 2005; 65: 496–497.
15. Zuchner S, Vance JM. Emerging pathways for hereditary axonopathies. *J Mol Med* 2005; 83: 935–943.

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.
Neurologická klinika SZU a FNsP Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: kajkal@hotmail.com