

Клинико-генетическая характеристика наследственной моторно-сенсорной нейропатии типа 4А

Дадали Е.Л.^{1,2}, Щагина О.А.¹, Федотов В.П.³, Билева Д.С.², Поляков А.В.^{1,2}

¹ – ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, 115478, Москворечье, 1, факс: 324-81-10, e-mail: Schagina@dnalab.ru

² – ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

³ – Воронежский областной клинический диагностический центр. Межобластная медико-генетическая консультация

Представлены результаты исследования гена *GDAP1* в выборке из 46 больных наследственными моторно-сенсорными нейропатиями (НМСН) из 37 неродственных семей с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования и/или ранним возрастом манифестации и быстрым прогрессированием заболевания проживающих на территории Российской Федерации. Показано, что доля НМСН 4А составляет 22% в исследованной выборке больных. Выявлена мажорная мутация Leu239Phe (с.715С>Т), которая в гомозиготном или гетерозиготном состоянии обнаружена в семи из восьми семей, где причиной заболевания являются мутации в гене *GDAP1*. Проведен анализ особенностей клинических проявлений у больных в возрасте от 5 до 34 лет с различной длительностью течения НМСН 4А. Сформулированы критерии отбора больных для проведения ДНК-анализа, направленного на поиск мутаций в гене *GDAP1*.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия типа 4А, клиника, ген *GDAP1*, мутации

Введение

НМСН — самая распространенная группа моногенных болезней нервной системы, частота которых составляет 1:3000 чел. Клинические симптомы НМСН обусловлены поражением различных структур периферических нервов и характеризуются слабостью и атрофией дистальных групп мышц верхних и нижних конечностей, сухожильной гипорефлексией, расстройствами чувствительности в зоне пораженных мышц и признаками сенситивно-мозжечковой атаксии. На основании скоростей проведения импульса (СПИ) по срединному нерву и особенности морфологического дефекта в структурах периферических нервов традиционно выделяют демиелинизирующие и аксональные варианты НМСН [6].

Демиелинизирующие варианты (1-й тип НМСН) характеризуются снижением СПИ по периферическим нервам и признаками их сегментарной демиелинизации. Продуктами генов, мутации в которых приводят к возникновению демиелинизирующих вариантов, являются структурные белки миелиновой оболочки, транскрипционные факторы регуляции экспрессии миелиновых генов, а также белки, формирующие ионные каналы глии и локализованные в перехватах Ранвье. Аксональные варианты (2-й тип НМСН) не сопровождаются снижением СПИ по периферическим нервам и к их возникновению приводят мутации в генах, нарушающих функционирование структурных белков нейрофиламентов аксонов или обеспечивающих синхронизацию динамических процессов в митохондриальной сети [6]. Однако полученные в последние годы результаты молекулярно-генетических исследований показали достаточную услов-

ность выделения этих двух групп НМСН, так как мутации в некоторых генах обнаруживаются у больных как с демиелинизирующими, так и аксональными вариантами. Это связано с тем, что белковые продукты ряда генов, ответственных за возникновение НМСН, экспрессируются как в шванновских клетках миелиновой оболочки, так и в осевых цилиндрах аксонов, а также участвуют в обеспечении связи структур осевого цилиндра и миелиновой оболочки [2,4, 10]. Кроме того, в ряде случаев возникают затруднения при определении типа НМСН у больного, так как СПИ по срединному нерву имеют промежуточные значения и могут варьировать у пораженных членов одной семьи. Это привело к выделению промежуточного типа НМСН, в который включено три генетических варианта [17].

Установлено наличие выраженной локусной гетерогенности в группах аксональных и демиелинизирующих НМСН. В большинстве случаев НМСН наследуются по аутосомно-доминантному или X-сцепленному доминантному типу. НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования встречаются значительно реже и выделяются в отдельную группу — НМСН 4-го типа. К 3-му типу НМСН по-прежнему отнесена гетерогенная группа врожденных демиелинизирующих полинейропатий с общим названием *болезнь Дежжерина— Сотта* [18].

К настоящему времени в группе НМСН 4-го типа описано 10 генетических вариантов, для девяти из которых идентифицированы гены [16, 18]. Показано, что наиболее распространенным вариантом в этой группе является тип А, обусловленный мутациями в гене *GDAP1*, локализованном на хромосоме 8q13-q21.1. Впервые НМСН 4А описали Ben Othman с соавторами в 1993 г., на

основании изучения 13 инбредных семей из Туниса [13]. В 1996 г. картирован локус НМСН 4А [9], однако ген идентифицировали лишь в 2002 г. Nelis с соавторами [11]. Продукт гена — ганглиозид-индуцированный, ассоциированный с дифференцировкой протеин 1 типа, содержит 358 аминокислотных остатков и экспрессируется, главным образом, в структурах центральной и периферической нервной системы. Белок содержит 4 домена: N- и С-глутатион-В-трансферазные, функция которых до сих пор детально не изучена, и два С-концевых гидрофобных домена [10]. Белок локализован на наружной мембране митохондрий и его основной функцией является обеспечение процесса фрагментации разветвленной митохондриальной сети периферических нервов. Высказывается также предположение, что он может участвовать в процессе сигнальной трансдукции при формировании нейрона в эмбриональном периоде [12, 14].

Описано более 30 различных мутаций гена *GDAP1* [17]. Интересно отметить, что большинство мутаций является нонсенс-мутациями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона, или миссенс-мутациями, изменяющими аминокислотную последовательность С-конца белковой молекулы, необходимой для его «заякоривания» в митохондриальной мембране [7]. Подобные мутации наследуются аутосомно-рецессивно, что свидетельствует о том, что одной копии гена достаточно для нормального функционирования аппарата слияния/расщепления митохондрий. Кроме того, существуют единичные описания миссенс-мутаций, затрагивающих другие участки гена. Как правило, эти мутации наследуются аутосомно-доминантно или возникают *de novo* [4]. Рядом авторов предложено выделение отдельного генетического варианта с мутациями в гене *GDAP1*, наследуемого по аутосомно-доминантному типу и обозначенного как НМСН типа 2К.

Длительное время НМСН типа 4А описывалась в группе демиелинизирующих полинейропатий, и показанием для исследования мутаций в гене *GDAP1* служило наличие у больных низких СПИ по срединному нерву. Однако исследованиями последних лет показано, что у большинства обследованных больных, имеющих мутацию в этом гене, СПИ по срединному нерву больше соответствуют аксональному варианту НМСН или являются промежуточными [3, 5, 7]. Наличие противоречивых результатов клинико-электромиографического обследования больных обуславливают необходимость продолжения исследований, направленных на уточнение диагностических критериев НМСН типа 4А, являющихся основанием для идентификации этого варианта с помощью молекулярно-генетического анализа.

Целью настоящего исследования является клинико-генетический анализ выборки больных НМСН с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования и/или ранним возрастом манифестации и быстрым прогрессированием заболевания, проживающих на территории Российской Федерации.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования являлись образцы ДНК, выделенные из периферической крови 46 больных в возрасте от 2 до 35 лет из 37 неродственных семей с НМСН.

Критерии отбора пациентов в исследуемую группу:

1) предположительно аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания (кровнородственный брак родителей или минимум двое больных детей в семье при здоровых родителях) — 15 семей;

2) изолированные случаи с ранним возрастом манифестации заболевания (до пяти лет) и быстрым прогрессированием болезни с вовлечением в процесс проксимальных групп мышц нижних конечностей — 22 семьи.

Всем больным было проведено электромиографическое исследование с целью измерения СПИ по срединному нерву. На основании этого критерия было проведено выделение аксонального и демиелинизирующего вариантов НМСН. В качестве порогового значения принимался показатель 38 м/с. В 15 семьях был выявлен демиелинизирующий, а в 22 — аксональный вариант поражения.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью готового набора реактивов DIAtom™ DNA PrepLOO (Isogene Lab. Ltd., Россия) по протоколу производителя.

Для выявления изменений нуклеотидной последовательности гена *GDAP1* использовались метод SSCP-анализа с щелочной денатурацией и автоматическое секвенирование, которое проводилось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems, США). В качестве матрицы для секвенирования использовали фрагменты ДНК, полученные после проведения ПЦР с использованием оригинальных олигонуклеотидных праймеров, которые синтезировались в НПФ «Литех» или НПО «SYNTOL».

Анализ результатов секвенирования осуществлялся с помощью программ Chromas и BLAST (<http://WVAV.ncbi.nlm.nih.gov/blast>).

Результаты исследования

В результате исследования всей кодирующей последовательности гена *GDAP1* мутации были выявлены у 11 больных из восьми неродственных семей, что составило 22% от общей выборки российских больных, отобранных на основе клинико-генеалогических критериев, соответствующих НМСН 4. Генотипы больных с выявленными мутациями в гене *GDAP1* представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, в обследованной нами выборке обнаружены: две различные миссенс-мутации — Prol53Leu (с.458C>T) и Leu239Phe (с.715C>T), одна нонсенс-мутация с образованием преждевременного стоп-кодона — Arg257Stop (с.769C>T) и одна мутация сайта сплайсинга с.310+3 a>g.

В пяти семьях у больных мутации обнаружены в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, в семьях у больных выявлена лишь одна мутация в гетерозиготном состоянии, вторую мутацию идентифицировать не удалось, что может быть связано как с наличием протяженной делеции на одной из хромосом, так и с ограниченными возможностями молекулярно-генетических методов исследования. Важно отметить, что в семи из восьми семей с НМСН типа 4А выявлена одна и та же миссенс-мутация с.715С>Т, приводящая в замене лейцина в положении 239 белка на фенилаланин, в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном состоянии. Полученные результаты позволяют высказать предположение, что эта мутация является мажорной мутацией гена *GDAP1* у российских больных.

Клинические и электромиографические критерии 11 больных (5 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 9 до 34 лет, страдающих НМСН 4А, обусловленной мутацией в гене *GDAP1*, суммированы в табл. 2. Как видно из

таблицы, возраст появления первых симптомов варьировал от 1 года до 5 лет. Первыми признаками заболевания, на которые обращали внимание родители больных, были деформация стоп по типу полых, а также слабость перонеальных групп мышц, приводящая к появлению «степажной» походки. В течение нескольких лет патологический процесс распространялся в восходящем направлении с вовлечением сгибательных и разгибательных групп мышц голени, межкостных мышц кистей и мышц тенара и гипотенара. У ряда больных с длительностью заболевания более 10 лет атрофии распространялись и на мышцы бедер. Нарастание вялого тетрапареза приводило к выраженной эквиноварусной деформации стоп, а спустя 2—3 года от момента манифестации заболевания отмечалась деформация кистей по типу «когтистой лапы». Характерной особенностью НМСН типа 4А было раннее выпадение сухожильных рефлексов с нижних и верхних конечностей, что свидетельствовало о раннем вовлечении в патологический

Таблица 1

Генотипы больных с мутациями гена *GDAP1*

Семья	Мутация 1	Мутация 2	Тип наследования
	<u>Pro153Leu (C.458QT)</u>	Не найдена	Изолированный случай
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	<u>Leu239Phe (C.7150T)</u>	
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	Изолированный случай
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	<u>Arg257Stop (c.769C>T)</u>	Изолированный случай
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	Не найдена	
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	Не найдена	Изолированный случай
	<u>Leu239Phe (c.715C>T)</u>	<u>c.31(N-3a>g)</u>	Изолированный случай

Таблица 2

Характер клинических признаков у больных с выявленными мутациями в гене *GDAP1*

Мутация	L239F/L239F					L239F/R257X	L239F/c.310+3a>d	L239F/n.d.			P153L/n.d.	
	552.1	552.2	374.1	294.1	294.2			312.1	771.1	558.1		558.2
Больной												
Пол	Ж	ж	м	ж	ж	м	ж	м	м	м	ж	ж
Возраст на момент осмотра	29	20	9	12	10	18	21	22	17	5	34	34
Возраст манифестации	1	3	3	1	1	3	1	4	5	2	5	5
Снижение/отсутствие сухожильных рефлексов с рук	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Снижение/отсутствие сухожильных рефлексов с ног	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Тремор пальцев кистей	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Координаторные расстройства	+	+	(, +)	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+	+
Деформация стоп	++	++	++	+	++	+	++	++	++	+	++	++
Деформация кистей	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Поверхностная гипестезия в руках	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Поверхностная гипестезия в ногах	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Расстройства глубокой чувствительности	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
СПИ n.medianus (м.с)	47,5	47,5	54	32	33	48,4	n.d.	47	48,3	45,2	44,6	44,6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

процесс крупных миелинизированных нервных волокон. У всех обследованных больных обнаруживались также выраженные расстройства глубокой чувствительности, что также свидетельствовало о тяжести поражения крупных нервных волокон аксонов, так как известно, что появление значимых сенсорных нарушений возникает при нарушении функционирования не менее 60% аксонов. У пяти обследованных больных в возрасте от 17 до 29 лет наряду с выпадением глубокой чувствительности отмечалась поверхностная гипестезия, что свидетельствовало в пользу значительной генерализации процесса по мере прогрессирования заболевания и вовлечения в процесс не только крупных миелинизированных волокон, но и тонких слабомиелинизированных аксональных волокон. Наряду с этим у всех больных отмечались симптомы сенситивно-мозжечковой атаксии, значительно усиливающиеся при отсутствии контроля зрения. Ни у одного наблюдаемого нами больного не отмечено нарушения функции черепно-мозговых нервов, а также вовлечения в процесс лицевой мускулатуры. Интересно также отметить отсутствие у больных с НМСН типа 4А тремора пальцев кистей и фасцикулярных подергиваний различных мышечных групп, которые нередко наблюдаются при других генетических вариантах наследственных аксонопатий. Наряду с этим в обследованной нами выборке не выявлено двух описанных ранее симптомов, которые с разной частотой отмечались у больных НМСН с мутациями в гене *GDAP1* из других популяций — огрубление голоса, которые авторы связывают с парезом голосовых связок, и пирамидной симптоматики в нижних конечностях [7, 15].

При проведении электромиографического исследования отмечены характерные признаки аксонопатий, причем наиболее выраженным оказывалось поражение сенсорных волокон периферических нервов. В пользу этого свидетельствовало значимое снижение амплитуды потенциала действия нервов и СПИ преимущественно чувствительных волокон, в то время как этот показатель, измеренный в отдельных сегментах моторных волокон, зачастую находился в пределах контрольных значений. Однако в одной семье у двух сестер скорости проведения импульса по срединному нерву составили 32—33 м/с, что соответствует демиелинизирующей форме НМСН. Также необходимо отметить, что при динамическом наблюдении больных обнаружена тенденция к снижению скоростей проведения импульсов по периферическим нервам по мере прогрессирования заболевания.

Обсуждение результатов

К настоящему времени описаны три генетических варианта НМСН, обусловленных мутациями в генах, продукты которых обеспечивают синхронизацию динамических процессов в митохондриальной сети аксонов.

Первый вариант — НМСН типа 2А обусловлен мутациями в гене *MFN2*, продукт которого — митофузин

2-го типа, обеспечивает процесс слияния митохондрий. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и является самой частой аксонопатией.

Второй вариант относится к промежуточному типу НМСН (DIB), обусловлен мутациями в гене белка динамина, выполняющего сходные с митофузином функции. Заболевание также наследуется по аутосомно-доминантному типу, но встречается крайне редко.

Третий генетический вариант — НМСН типа 4А возникает в результате мутации в гене *GDAP1*, белковый продукт которого является ключевым звеном в процессе фрагментации митохондрий. Заболевание характеризуется признаками демиелинизирующей, аксональной и промежуточной полинейропатии. Такой клинический полиморфизм НМСН типа 4А объясняется разнообразием функций белка *GDAP1*. Исследованиями последних лет показано, что этот белок локализован в различных структурах периферических нервов и является одним из ключевых белков, обеспечивающих взаимодействие шванновских клеток миелиновой оболочки с осевым цилиндром аксона.

Этот генетический вариант является самым частым в группе НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования. К настоящему времени описано более 30 мутаций в гене *GDAP1*, большинство из которых нарушает структуру С-концевого участка белка. В исследованной нами выборке на долю НМСН 4А приходится 22% от всех случаев наследственных полинейропатий с ранним началом и предположительно рецессивным типом наследования. Эти данные соответствуют результатам, полученным при обследовании выборки больных из других популяций, в которых доля НМСН 4А составляла от 19 до 25% [1, 3, 4, 8, 11, 15]. В большинстве случаев мутации обнаруживаются в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, а у ряда больных она была зарегистрирована только на одной из хромосом. Безусловно, обнаружение одной мутации в гене, ответственном за возникновение заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, связано с ограниченной разрешающей способностью методов детекции. У таких больных с характерными клиническими проявлениями и особенностями течения заболевания при наличии указаний на кровное родство родителей или поражение еще одного сибса диагноз считается уточненным, а для проведения дородовой диагностики используется комбинация прямого и косвенного методов ДНК-анализа. В случае НМСН типа 4А ситуация осложняется описанием семей с аутосомно-доминантным типом наследования и наличием мутации в гене *GDAP1* в гетерозиготном состоянии. К настоящему времени идентифицировано, по крайней мере, две такие мутации: R120W и T157P [4]. Интересно отметить, что те же мутации в гомозиготном состоянии приводят к возникновению аутосомно-рецессивного варианта заболевания. Таким образом, описано 2 типа миссенс-мутаций в гене *GDAP1* — приводящих к ослабле-

нию функции белка (loss of function) в случае возникновения мутации в двух аллелях гена или усиления его функций (gain of function) при мутации в одном аллеле гена. Считается, что при втором типе мутаций в основе патогенеза заболевания лежит не образование гигантских митохондрий, как при первом типе мутаций, а усиленная фрагментация хондриома, такая же, как при НМСН типа 2А, обусловленной мутациями в гене митофузина 2-го типа [14].

Описанные к настоящему времени выборки больных с идентифицированными мутациями в гене *GDAP1* немногочисленны. Однако анализ мутаций, проведенный в различных выборках больных, позволяет высказать предположение о наличии мажорных мутаций в гене *GDAP1* в разных этнических группах, что является следствием эффекта основателя. Так, исследования ряда авторов показали высокую частоту мутации Gln163Stop у больных НМСН типа 4А из Испании [3] и Leu239Phe у больных из Чехии [1] и Польши [8]. Проведенные нами исследования выявили, что мутация Leu239Phe в гене *GDAP1* является наиболее частой и у российских больных с НМСН типа 4А. Выявление одной наиболее частой мутации у славянских больных из разных стран подтверждает общность происхождения как данных народов, так и самой мутации.

На основании результатов собственных исследований и анализа данных литературы нами сформулированы критерии отбора больных для проведения ДНК-диагностики с целью поиска мутации в гене *GDAP1*. Такими критериями являются:

- 1) аутосомно-рецессивный тип наследования НМСН;
- 2) манифестация заболевания до 5-летнего возраста;
- 3) значительная генерализация мышечного поражения с вовлечением в патологический процесс всех групп мышц голени, стоп, кистей, а по мере прогрессирования заболевания и бедренных мышц;
- 4) раннее угасание всех сухожильных рефлексов;
- 5) выраженные расстройства всех видов чувствительности;
- 6) быстрое формирование грубых деформаций стоп, чаще по типу эквино-варусных.

В обследованной нами выборке у всех больных на основании проведения ЭМГ-исследования был диагностирован аксональный вариант НМСН. Однако известно, что впервые НМСН типа 4А описана в семье с сегрегацией демиелинизирующего варианта наследственных полинейропатий. Учитывая этот факт, основное внимание при направлении на исследование должно быть обращено на клинико-генеалогические критерии отбора, при этом показатели СПИ по срединному нерву могут варьировать от 25 м/с до контрольных значений.

Список литературы

1. Barankova L., Vyhnalkova E., Zuchner S. et al. *GDAP1* mutations in Czech families with early-onset CMT // *Neuromuscular Disorders*. - 2007. - Vol. 17. - P. 482-489.
2. Bienfait H., Baas F., Koelman J. et al. Phenotype of Charcot—Marie—Tooth disease Type 2 // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68. - P. 1658-1667.
3. Birouk N., Azzedine H., Dubourg O. et al. Phenotypical features of a Moroccan family with autosomal recessive Charcot—Marie—Tooth disease associated with the S194X mutation in the *GDAP1* gene // *Arch. Neurol.* - 2003. - Vol. 60(4). - P. 598-604.
4. Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot—Marie—Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect // *J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 42(4). - P. 358-365.
5. Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot—Marie—Tooth type 4A disease // *Nat. Genet.* — 2002. - Vol. 30(1). - P. 22-25.
6. De Jonghe P. et al. Charcot—Marie—Tooth disease and related peripheral neuropathies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 1997. — Vol. 2(4). - P. 370—387.
7. De Sandre-Giovannoli A., Chaouch M., Boccaccio I. et al. Phenotypic and genetic exploration of severe demyelinating and secondary axonal neuropathies resulting from *GDAP1* nonsense and splicing mutations // *J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 40(7). — P. e87.
8. Kabzinska D., Drac H., Rowinska-Marcinska K. et al. Early onset Charcot—Marie—Tooth disease caused by a homozygous Leu239Phe mutation in the *GDAP1* gene // *Acta Myol.* — 2006. — Vol. 25(1). - P. 34-37.
9. Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24 // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 14(2). — P. 214-217.
10. Marco A., Cuesta A., Pedrola L. et al. Evolutionary and structural analyses of *GDAP1*, involved in Charcot—Marie—Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes // *Mol. Biol. Evol.* - 2004. - Vol. 21(1). - P. 176-187.
11. Nelis E., Erdem S., Van Den Bergh P.Y. et al. Mutations in *GDAP1*: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy // *Neurology*. - 2002. - Vol. 59(12). - P. 1865-1872.
12. Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot—Marie—Tooth disease // *J. Cell. Biol.* - 2005. - Vol. 170(7). - P. 1067-1078.
13. Pedrola L., Espert A., Wu X. et al. *GDAP1*, the protein causing Charcot—Marie—Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. - Vol. 14(8). - P. 1087-1094.
14. Stojkovic T., Latour P., Viet G. et al. Vocal cord and diaphragm paralysis, as clinical features of a French family with autosomal recessive Charcot—Marie—Tooth disease, associated with a new mutation in the *GDAP1* gene // *Neuromuscul. Disord.* — 2004. — Vol. 14(4). - P. 261-264.
15. Vallat J.M., Grid D., Magdelaine C. et al. Autosomal recessive forms of Charcot—Marie—Tooth disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2004. - Vol. 4(5). - P. 413-419.
16. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/DataSource/MutByGene.cfm>. CMT mutation data base.
17. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html>. NEUROMUSCULAR DISEASE CENTER.

The clinical and genetic characteristics of CMT type 4A

Dadali E.L.^{1,2}, Schagina O.A.¹, Fedotov V.P.³, Bileva D.S.², Polyakov A.V.^{1,2}

¹ - Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² - Russian Government Medical University, Moscow, Russian Federation

³ - VOCDG genetic counseling, Voronezh, Russian Federation

Results of research of gene *GDAP1* in sample of 46 CMT-patients from 37 unrelated families with presumably AR type of inheritance and/or early age of manifestation and fast progressing of the disease, living on territory of the Russian Federation are presented. It is shown, that the share of CMT 4A genetic variant makes 22% of our sample. Major mutation Leu239Phe is revealed (c.715C>T) in a homozygous or heterozygous condition was found in 7 of 8 our families with *GDAP1* mutations. The analysis the features of clinical signs at patients in the age of from 5 till 34 years with various duration of current for CMT 4A was carried out. The criterions of patient's selection for carrying out the DNA-analysis of *GDAP1*-gene were formulated.