

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 41–45.

MFN2 aksonopatija: klinikinis atvejis

Birutė Burnytė¹
Laima Ambrozaitė¹
Ieva Sereikė²
Inga Maculevičienė²
Aušra Morkūnienė¹
Vaidutis Kučinskas¹
Algirdas Utkus¹

Santrauka

Įvadas. Charcot–Marie–Tooth (CMT) liga yra viena iš labiausiai paplitusių paveldimųjų periferinių neuropatijų. Pagrindiniai CMT klinikiniai požymiai yra progresuojantis distalinių galūnių dalių raumenų silpnumas ir jutimų praradimas, o klinikinė klasifikacija priklauso nuo to, ar pagrindinis patologinis procesas yra aksoninis ar demielinizuojantis. CMT2A yra dažniausia aksoninė periferinės neuropatijos forma, kurią lemia patogeniniai *MFN2* geno variantai. *MFN2* koduoja į dinaminą panašų GTPazės baltymą mitofuziną 2 ir atlieka esminį vaidmenį mitochondrijų funkcijose.

Klinikinio atvejo pristatymas. Straipsnyje aprašome retą klinikinį atvejį pacientės, kuriai 12 metų amžiaus, klinikinių ir elektrofiziologinių tyrimų duomenimis, diagnozuota paveldimoji motorinė ir sensorinė neuropatija. Ligos pradžioje pasireiškė pėdų nestabilumas, *pes cavus* deformacija ir skausmingi nevalingi raumenų susitraukimai. CMT etiologijos tyrimų pacientė atvyko 25 metų amžiaus, skųsdamasi rankų ir kojų silpnumu, mažėjančia distalinių rankų dalių apimtimi, raumenų sąstingiu po fizinio krūvio ir labai pasikeitusia eiseną. CMT1A genomo srities, apimančios *PMP22* geną, duplikacija nenustatyta. *GJB1* ir *MPZ* genuose mutacijų taip pat nenustatyta. Po 4 metų pacientė vėl kreipėsi dėl blogėjančios eisenos ir galūnių skausmo. Atlikus elektroneurografinį tyrimą, nustatytos sumažėjusios nervų atsako veikimo potencialų amplitudės bei normalūs nervinio impulso laidumo greičiai, šie pokyčiai būdingi aksoninei polineuropatijai. *MFN2* gene nustatyta heterozigotinė patogeninė NM_014874.3:c.281G>A (NP_055689.1:p.Arg94Gln) mutacija.

Išvados. Tik kruopštus klinikinis tyrimas, elektrofiziologiniai ir genetiniai tyrimai leido nustatyti paveldimosios neuropatijos priežastį ir įvertinti pasikartojimo tikimybę pacientės vaikams.

Reikšminiai žodžiai: paveldimoji neuropatija, Charcot–Marie–Tooth liga, *MFN2*, aksoninis tipas.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas

Institute of Biomedical Sciences
of the Faculty of Medicine
of Vilnius University
El. paštas: birute.burnyte@santa.lt

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas

Institute of Clinical Medicine
of the Faculty of Medicine
of Vilnius University

ĮVADAS

Charcot–Marie–Tooth (CMT) liga, dar žinoma kaip paveldimoji motorinė ir sensorinė neuropatija, yra labiausiai paplitusi genetiškai heterogeniška grupė ligų, vidutiniškai nustatomų 1 iš 2500 visoje populiacijoje [1]. Šiuo metu žinoma per 100 skirtingų genų, kurių mutacijos lemia CMT ir kitas paveldimasias periferines neuropatijas [2]. CMT2A yra pati dažniausia aksoninė CMT forma, nustatoma vi-

dutiniškai 20 % diagnozuotų atveju [3].

Mitofuzino 2 (*MFN2*) geno heterozigotiniai patogeniniai variantai yra dažniausia autosominiu dominantiniu būdu paveldimos 2A2A tipo Charcot–Marie–Tooth (CMT2A2A) (MIM #609260) ligos priežastis, kuriai paprastai būdinga aksoninė motorinė ir sensorinė neuropatija [4]. Mitofuzinas 2 yra didelis branduolio deoksiribonukleorūgšties (DNR) koduojamas baltymas, esantis išorinėje mitochon-

drių membranoje, dalyvaujantis mitochondrijų sintezėje, joms dalijantis ir judant, susidarant ląstelės ryšiams tarp mitochondrijų ir endoplazminio tinklo, taip pat mitofagijoje [5]. Yra žinoma, kad mitochondrijų sintezė labai priklauso nuo mitofuzino 2 guanozino trifosfazės (GTPazės) aktyvumo. *MFN2* mutacijos GTPazės srityje sukelia mitochondrijų disfunkciją, dažniausiai nulemtą sumažėjusio GTPazės aktyvumo [6]. Tačiau nėra duomenų, įrodančių tiesioginę priklausomybę tarp *MFN2* mutacijos GTPazės srityje ir GTPazės funkcijos. Trūkstant *MFN2* baltymo, prarandami mitochondrijų ir endoplazminio tinklo ryšiai, lemiantys kalcio homeostazės sutrikdymą ir endoplazminio tinklo fragmentaciją [7]. Daugumai pacientų, sergančių CMT2A, išsivysto sunki periferinė neuropatija, kuri dažniausiai gali būti motorinė arba kartu su ryškiu giliųjų jutimų sutrikimu. Taigi, klasikinei ligos formai būdingas fizinis silpnumas, pėdų deformacijos (*pes cavus*), eisenos sutrikimai ir arefleksija. Tačiau yra tam tikras fenotipo kintamumo laipsnis, todėl kartais periferinė neuropatija gali komplikotis į poūmį regėjimo sutrikimą ir regos nervų atrofiją. Toks specifinis CMT fenotipas žinomas kaip 6 tipo paveldimoji motorinė ir sensorinė neuropatija PMSN6 (MIM #601152). Pastaruoju metu aprašytos ir sudėtinės heterozigotinės *MFN2* mutacijos, susijusios su ankstyvos pradžios periferine neuropatija ir sunkia progresuojančia neuronų degeneracija, žinoma kaip CMT2A2B (MIM #617087). Klinikiniai CMT2A požymiai pateikiami 1 lentelėje.

Mūsų tikslas – aprašyti klinikinius ir elektrofiziologinius radinius ir

1 lentelė. *MFN2* patogeniniams sekos variantams būdingi fenotipai
Table 1. Phenotypes associated with *MFN2* pathogenic variants

Grynai neuropatijai būdingi požymiai	Papildomi požymiai
Rankų raumenų atrofija ir silpnumas	Pažintiniai sutrikimai
Arefleksija	Baltosios medžiagos pakitimai (hiperintensyvumas T2 ir FLAIR sekose)
Kojų raumenų atrofija ir silpnumas	Neurosensorinis priekurtimas
Neuropatinis skausmas	Regos nervų atrofija
Vibracinio jutimo išnykimas	Regos sutrikimas
<i>Pes cavus</i>	Balso klosčių paralyžius
	Kvėpavimo nepakankamumas
	Rankų tremoras ir skausmas atliekant veiksmą
	Kelių kontraktūros
	Šiek tiek padidėjęs raumenų tonusas
	Ryškus giliųjų jutimų sutrikimas
	Patologinis Babinskio refleksas

paišškinti genetinę paveldimosios aksoninės motorinės ir sensorinės neuropatijos priežastį vienintelei šeimoje sergančiai 30 metų amžiaus pacientei.

ATVEJO APRAŠYMAS

Dvidešimt devynerių metų amžiaus pacientė konsultuota Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centre siekiant nustatyti paveldimosios motorinės ir sensorinės neuropatijos etiologiją.

Pacientė yra trečias vaikas šeimoje, abu tėvai ir vyresni sibsai sveiki. Sumažėjęs raumenų tonusas buvo pastebėtas pirmais gyvenimo mėnesiais. Ankstyvoji judesių raida vėlavo, ji pradėjo vaikščioti vėliau, palyginti su bendraamžiais, greitai pavargdavo.

Pradėjusi lankyti mokyklą, mergaitė sunkiai bėgiojo ir lėčiau sportavo kūno kultūros pamokose.

Dvylikos metų amžiaus negalėjo stovėti ant kulnų, gulint pėdos buvo nukarusios, negalėjo jų pakelti prie blauzdų priekinių paviršių, formavosi *cavus* deformacija, dažnai kartojosi skausmingi, nevalingi raumenų susitraukimai. Tuo metu mergaitė, kliniki- nių ir elektrofiziologinių tyrimų duomenimis, buvo diagnozuota paveldimoji motorinė ir sensorinė neuropatija.

Būdamą 25 metų amžiaus pacientė pirmą kartą kreipėsi dėl CMT diagnozės patvirtinimo. Ji skundėsi blogėjančia judėjimo funkcija: buvo sunku lipti laiptais aukštyn, negalėjo stovėti pasistiebusi ir ant kulnų, atsitūpti ištis- tomis pėdomis, negalėjo bėgti ir vaikščiojo aukštai keldama kojas. Skundėsi kelerius metus silpnėjančia rankų jė-

2 lentelė. Elektroneurografijos rezultatai
Table 2. Records of electroneurography

		Pacientės nervų rodiklių vertės			Normaliosios vertės		
		Amplitudė (mV ar V)	DL (ms)	NLG (m/s)	Amplitudė	DL (ms)	NLG (m/s)
Motoriniai nervai	Vidurinis	8,75	3,96	54,3	3,9	3,9	48,4
	Alkūninis	7,35	2,74	50,0	4,8	3,7	49,9
	Šeivinis (deš.)	0,66	3,80	37,4	3,0	3,9	40,3
	Šeivinis (kair.)	2,97	4,30	41,1			
	Blauzdinis (deš.)	9,92	3,30	41,1	3,8	4,3	40,0
	Blauzdinis (kair.)	9,51	2,90	37,2			
Juntamieji nervai	Vidurinis	10,70	4,60	38,0	15,1	3,7	48,1
	Alkūninis	Atsako neišgauta			12,5	3,5	47,7
	Blauzdos odos	Atsakų neišgauta abipus			7,1	–	39,7

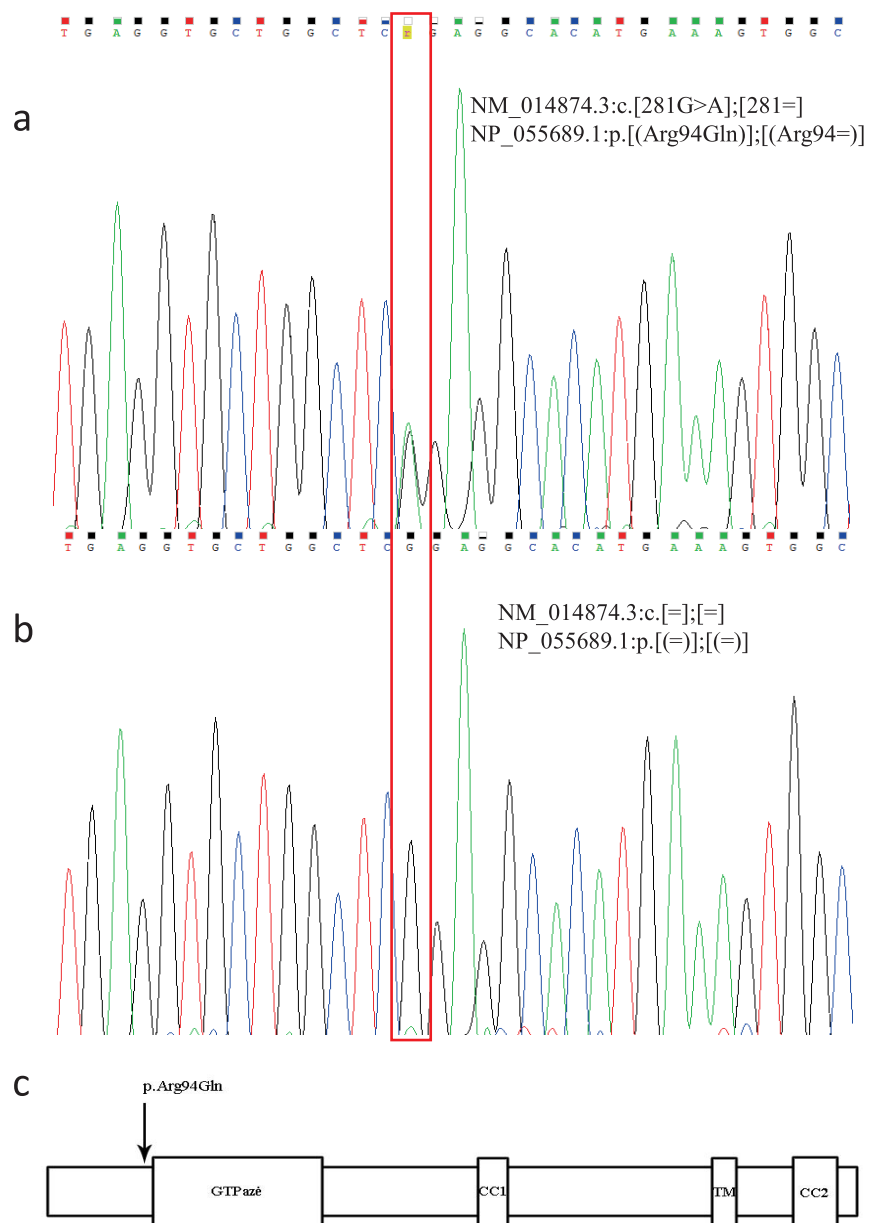
Paiškinimai. Normaliosios vertės nustatytos vietinėje neurofiziologijos laboratorijoje pagal sveikų asmenų tyrimų rezultatus, vertinant vidurkį ir 2 standartinius nuokrypius. Amplitudės ir NLG pažeidimu laikoma, jei rodiklio vertė mažesnė nei normalioji vertė; DL pažeidimu laikoma, jei rodiklio vertė didesnė nei normalioji vertė; deš. – dešinė; kair. – kairė; mV – milivoltai, nurodytos motorinių atsakų amplitudės; V – mikrovoltai, nurodytos juntamųjų atsakų amplitudės; DL – distalinis latentinis periodas; ms – milisekundės; NLG – nervinio impulso laidumo greitis; m/s – metrai per sekundę.

ga, mažėjančia rankų apimtimi ir tirpimu. Kaip ir anksčiau, vargino nevaisingi, skausmingi raumenų susitraukimai. Pacientei buvo atliktas CMT1A genomo srities, apimančios *PMP22* geną, delecijų ir duplikacijų tyrimas, vėliau *GJB1* ir *MPZ* genų sekoskaita, bet molekulinės ligos priežasties nenustatyta.

29 metų pacientė konsultuota ir tirta Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centre. Objektivaus neurologinio ištyrimo metu nustatytas nedidelis plaštakų paviršinio jutimo sutrikimas ir pasireiškianti kojų hipestezija žemiau kelių, sutrikęs vibracijos jutimas distaliau čiurnų bei kojų padėties jutimas. Sausgyslių refleksai simetriški, rankų – vidutiniai, kelių refleksai neišgauti abipus, Achilo sausgyslės – labai menki abipus. Užfiksuota pasireiškianti kojų raumenų atrofija, labiausiai distalinėse dalyse, pėdų deformacija (*pes cavus*). Pacientė negalėjo paeiti ant pirštų bei kulnų, sunkiai atsis-tojo iš tupimos padėties. Rankų raumenų jėga įvertinta 5 balais iš 5, kojų proksimalinių raumenų jėga – 4 balais, distalinių – 3 balais iš 5. Pacientė buvo siūsta atlikti neurofiziologinio tyrimo, atlikta elektroneurografija (ENG) (2 lentelė) ir elektromiografija (EMG).

ENG tyrimo metu nustatytas aksoninio tipo nervinių skaidulų pažeidimas: kojose abipus sumažėjusios šėivinio nervo motorinių atsakų amplitudės esant normaliems ar mažai pakitusiems latentiniams periodams bei impulso plitimo greičiams ir neišgauti juntamųjų nervų (blauzdos odos nervo abipus) atsakai. Rankų nervų pakitimai menkesni nei kojų: registruoti šiek tiek pakitę vidurinio bei alkūninio nervų motoriniai atsakai, alkūninio nervo juntamojo atsako neregistruota, o vidurinio nervo juntamojo atsako amplitudė sumažėjusi. EMG tyrimas atliktas adatiniu elektrodu, tirti rankas ir kojų raumenys. Raumenų patologinio savaiminio aktyvumo, rodančio aktyvios denervacijos požymius, neregistruota. Vyravo reikšmingai padidėjusios amplitudės ir pailgėję motorinio vieneto veikimo potencialai, rodantys pasireiškiančią lėtinę reiner-vaciją. Įvertinus ENG ir EMG tyrimų rezultatus nustatyta aksoninė motorinė ir sensorinė rankų ir kojų polineuropatija, lėtinė, neaktyvios eigos, esant galūnių raumenų reiner-vacijos požymiams.

MFN2 geno tyrimu, atliktu Sangerio sekoskaitos metodu, nustatyta heterozigotinė patogeninė *missense* mutacija NM_014874.3:c.281G>A (NP_055689.1:p.Arg94Gln) (žr. pav.).



Pav. *MFN2* sekvenogramos

a – sekvenograma, apibrėžtas c.281G>A mutacijos heterozigotinis genotipas; b – sekvenograma, apibrėžtas laukinio tipo alelis; c – *MFN2* baltymo struktūra, nustatyta mutacija pažymėta rodykle.

Fig. Electropherogram of the *MFN2* gene

a – heterozygous status in the affected patient; b – wild type allele; c – schematic representation of the *MFN2* protein and position of reported mutation (indicated by arrow).

DISKUSIJA

Ankstyva pacientės liga ir normalūs ar šiek tiek sulėtėję nervinio impulso laidumo greičiai buvo indikacija kaip pirmo pasirinkimo geną tirti *MFN2* geną [1]. Tačiau, remdamiesi CMT genetinių tyrimų strategija [8], mes pirmiausia atlikome CMT1A genomo srities tyrimą, nes anksčiau atlikto elektrofiziologinio tyrimo rezultatai buvo nepakankami. Nustatę normalų vidurinio nervo motorinių skaidulų nervinio impulso laidumo greitį (54,3 m/s), atvejį priskyrėme prie CMT2 fenotipų.

Heterozigotinė *missense* mutacija NM_014874.3:c.281G>A (NP_055689.1:p.Arg94Gln) pirmą kartą *MFN2*-CMT pacientų grupėje aprašyta 2004 metais [4]. Ši mutacija lemia aminorūgšties arginino pakaitą 94-oje padėtyje ir žymi numanomą GTPazės domeno pradžią. Jautriausia mutacijai *MFN2* baltymo aminorūgšties liekana yra 94-oje G1 subdomeno P-kilpos padėtyje. Skirtingų autorių grupės aprašė šio kodono mutacijas p.Arg94Trp ir p.Arg94Gln [9–11]. Ši padėtis yra iš karto prieš GTPazės sritį ir manoma, kad ji yra DNR sekoje, kurioje labiausiai tikėtina, kad įvyks

mutacija. Beveik visiems pacientams nustatytos *MFN2* missense mutacijos GTPazės srityje (>50 %) arba spiralinės ritės struktūroje. Šiuo metu Žmogaus genomo mutacijų duomenų bazėje (HGMD[®]) nurodyta per 200 *MFN2* geno mutacijų. Kai kurios mutacijos sukelia funkcijos padidėjimą, todėl tokie pakitę baltymai linkę kauptis mitochondrijose. Kitos mutacijos sukelia funkcijos praradimą ir lemia susilpnėjusią mitochondrijų sintezę. p.Arg94Gln mutacija aprašoma daugelyje tyrimų ir yra siejama su ankstyvais (simptomų pradžia iki 10 metų amžiaus) sunkiais CMT fenotipais. Pacientai, kuriems pasireiškia sunkus fenotipas, judėjimo funkciją praranda per pirmus 30 gyvenimo metų [12]. Šiame straipsnyje aprašytos pacientės fenotipą vertiname kaip vidutinio sunkumo: judėjimo funkcija nėra smarkiai sutrikusi ir jai nereikalingos ortopedijos priemonės. Skirtingai nuo pirmą kartą Züchnerio ir autorių aprašyto paciento, mūsų pacientei regos nervų atrofija nenustatyta [10]. Vėliau aprašytų pacientų tyrimų duomenimis, p.Arg94Gln mutacija siejama tik su izoliuota neuropatija. *MFN2* mutacijos, susijusios su funkcinio GTPazės domenu, dažniau pasireiškia sunkiu daugelio sistemų fenotipu [13]. Mūsų aprašomai pacientei kitų sisteminių sutrikimų nedidino, todėl jos liga atitinka grynos motorinės neuropatijos fenotipą. Šalčio sukelti raumenų spazmai – dažnai aprašomas CMT pacientams būdingas požymis. Mūsų pacientei nuo vaikystės taip pat pasireiškė skausmingi, nevalingi raumenų susitraukimai.

Išsamiai išnagrinėję 27 CMT2A pacientų fenotipą, Felly ir bendraautoriai nustatė, kad dažniausiai jie serga sunkia motorine neuropatija, nes 11-ai pacientų buvo nustatyta gryna motorinė neuropatija, kartais – su ryškiu giliųjų jutimų sutrikimu ar praradimu. Penkiems pacientams pasireiškė regos nervų atrofija, o trims galvos smegenų MRT tyrimai parodė baltosios medžiagos pokyčius [14]. Siekdami paaiškinti sunkią neuropatiją, autoriai teigia, kad funkcinio požiūriu svarbių sričių mutacijos gali pasireikšti „dominuojančiu neigiamu“ poveikiu, kuris taip pat sutrikdo norma-

lia, laukinio tipo alelio, *MFN2* funkciją. Lengva ligos forma sergantys pacientai, kurių šiame tyrime buvo itin mažai, gali turėti kitų *MFN2* sričių mutacijų, kurios tik iš dalies daro įtaką *MFN2* funkcijai arba nedaro didelės žalingos įtakos laukinio tipo aleliui.

Šiuo metu nėra žinoma veiksmingo su *MFN2* susijusių ligų gydymo. CMT neuropatijų atveju palaikomoji priežiūra apima kineziterapiją, užimtumo terapiją ir ortopedinį gydymą, skirtą pėdų deformacijai koreguoti ir eisenai stabilizuoti. Vaistų skiriama neuropatiniam ir mechaniniam skausmui malšinti. Be to, distalinių apatinių galūnių funkcijai palaikyti galimas chirurginis gydymas. Nors su *MFN2* susijusioms ligoms gydyti nėra veiksmingų vaistinių preparatų, tačiau potencialūs molekuliniai ir genetiniai terapijai taikiniai yra ateities perspektyvos. Kelios genų inžinerija paremtos technologijos suteikia unikalią galimybę sukurti veiksmingą paveldimųjų neurodegeneracinių sutrikimų gydymą, įskaitant beprasmius oligonukleotidus, morfolinus, deoksiribozimus ir RNR interferenciją [15]. Šių technologijų požymis – slopinti pakitusio geno raišką. Daugiausia dėmesio šandien sulaukianti mokslinių tyrimų technologija naudoja daugiagaliąsias kamienines ląsteles, kurios leidžia suformuluoti ligą *in vitro*, išsamiai analizuoti ligos patogenezę ir kurti modernius vaistus [16].

IŠVADOS

Kadangi *MFN2* mutacijos gali lemti progresuojantį daugiasistemį pažeidimą, įvairių specialistų komandos darbas yra būtinas, siekiant maksimaliai pagerinti paciento gyvenimo kokybę ir sumažinti su ilgalaikiu sergamumu susijusias lėtines ligas. Mūsų patirtis rodo, kad tik daugiadisciplinė komanda, įskaitant gydytoją neurologą, gydytoją genetiką, reabilitacijos specialistus ir medicinos genetiką, gali suteikti pacientui geriausią išsamią informaciją apie jo diagnozę, prognozę ir ligos pasikartojimo riziką vaikams. ◆

Gauta: 2018 02 10
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

MFN2 AXONOPATHY: A CASE REPORT

**Birutė Burnytė,
Laima Ambrozaitytė,
Ieva Sereikė,
Inga Maculevičienė,
Aušra Morkūnienė,
Vaidutis Kučinskas,
Algirdas Utkus**

Background. Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease is one of the most common hereditary peripheral neuropathies. The main clinical signs of CMT are progressive muscular weakness and loss of sensation in the distal parts of limbs, and its clinical classification depends on whether the main pathological process is axonal or demyelinating. CMT2A is the most common form of axonal peripheral neuropathies due to pathogenic variants of the *MFN2* gene. *MFN2* encodes a dynamin-like GTPase protein mitofusin-2 and plays a major role in mitochondrial functions.

Material and methods. This paper describes a rare clinical case of a patient who has been diagnosed with hereditary motor and sensory neuropathy at the age of 12, after analysing clinical and electrophysiological examination data. At the onset of the disease, foot instability, *pes cavus* and painful involuntary muscle contractions occurred. The patient, at the age of 25, arrived for CMT etiology tests complaining about weakness in arms and legs, diminished distal parts of the arm, muscle stiffness after exercise, and a significantly changed gait. The duplication of the CMT1A genome domain comprising the *PMP22* gene was not identified. *GJB1* and *MPZ* gene mutations were also not detected. After 4 years, the patient came in again due to worsening gait and limb pain. Electroneurographic examination revealed a decreased amplitudes of the action potentials and normal nerve conduction velocities, these changes are characteristic to axonal polyneuropathies. A heterozygous pathogenic mutation NM_014874.3:c.281G>A (NP_055689.1:p.Arg94Gln) was detected in the *MFN2* gene.

Conclusions. Only a thorough clinical, electrophysiological and genetic testing allowed the identification of hereditary neuropathy molecular cause and the risk of recurrence in the patient's children.

Keywords: hereditary neuropathy, Charcot–Marie–Tooth disease, *MFN2*, axonal type.

LITERATŪRA

1. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33.
2. Rudnik-Schöneborn S, Auer-Grumbach M, Senderek J. Hereditary neuropathies: update 2017. *Neuropediatrics* 2017; 48(4): 282–93.
3. Patzkó Á, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011; 11(1): 78–88.
4. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36(5): 449–51.
5. Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2: a mitochondria-shaping protein with signalling roles beyond fusion. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 621–33.
6. Song Z, Ghochani M, McCaffery M, Frey T, Chan D. Mitofusins and OPA1 mediate sequential steps in mitochondrial membrane fusion. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 3525–32.
7. Singaravelu K, Nelson C, Bakowski D, de Brito OM, Ng SW, Di Capite J, et al. Mitofusin 2 regulates STIM1 migration from the Ca²⁺ store to the plasma membrane in cells with depolarized mitochondria. *J Biol Chem* 2011; 286(16): 12189–201.
8. Ostern R, Fagerheim T, Hjeltnes H, Nygard BS, Mellgren I, Nilssen O. Diagnostic laboratory testing for Charcot Marie Tooth disease (CMT): the spectrum of gene defects in Norwegian patients with CMT and its implications for future genetic test strategies. *BMC Medical Genetics* 2013; 14: 94.
9. Cho HJ, Sung DH, Kim BJ, Ki CS. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutations in Korean patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2. *Clin Genet* 2007; 71: 267–72.
10. Züchner S, Vance JM. Molecular genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromol Med* 2006; 8: 63–74.
11. Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, et al. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2017; 22(3): 191–9.
12. Bombelli F, Stojkovic T, Dubourg O, Echaniz-Laguna A, Tardieu S, Larcher K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1036–42.
13. Rouzier C, Bannwarth S, Chaussenot A, Chevrollier A, Verschueren A, Bonello-Palot N, et al. The MFN2 gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype. *Brain* 2011; 135: 23–34.
14. Feely SM, Laura M, Siskind CE, Sottile S, Davis M, Gibbons VS, et al. MFN2 mutations cause severe phenotypes in most patients with CMT2A. *Neurology* 2011; 76(20): 1690–96.
15. Watts JK, Corey DR. Gene silencing by siRNAs and antisense oligonucleotides in the laboratory and the clinic. *The Journal of Pathology* 2012; 226(2): 365–79.
16. Spitalieri P, Talarico VR, Murdocca M, Novelli G, Sangiuolo F. Human induced pluripotent stem cells for monogenic disease modelling and therapy. *World Journal of Stem Cells* 2016; 8(4): 118–35.