

# 유전성 운동 및 감각 신경병의 DNA 진단 검사

이화여자대학교 의학전문대학원 신경과학교실

최 병 옥

## DNA diagnostic testing in hereditary motor and sensory neuropathies

Byung-Ok Choi, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Ewha Womans University

Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN; Charcot-Marie-Tooth disease, CMT) was first described by Charcot and Marie in France and, independently, by Tooth in England in 1886. HMSN is the most common form of inherited motor and sensory neuropathy, and is a genetically heterogeneous disorder of the peripheral nervous system. Using positional cloning methods, the chromosomal localization (locus) of more than 40 inherited peripheral neuropathies was found in the last 15 years. However, these genetic analyses also show that many entities do not show linkage to the known loci. This issue deals with a clinical survey of inherited peripheral neuropathies regarding diagnostic approaches based on the molecular findings.

**Key words :** HMSN, Charcot-Marie-Tooth disease, Gene, Diagnosis

### 서 론

유전성 운동 및 감각신경병(hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN)은 Charcot-Marie-Tooth 병(CMT)로 더 잘 알려져 있으며, 샤르코, 마리, 그리고 투스에 의해 1886년에 처음으로 보고되었다<sup>1, 2)</sup>. 유전성 운동 및 감각신경병 환자들은 주로 하지근육 및 상지근육에서 서서히 진행되는 근력약화 및 위축소견을 보인다. 심한 경우에는 보행을 위해 보조기구가 필요하거나 혹은 어릴 때부터 휠체어에 의존하기도 한다<sup>3)</sup>. 유전성 운동 및 감각신경병은 임상적 및 유전학적 원인의 다양성으로 인해 진단에 어려움을 겪는 경우가 많다. 현재로서는 유전성 운동 및 감각신경병의 진행을 바꿀 수 있는 치료나 보조는 아직 부족하지만 최근의 동물 실험에서는 가능성 있는 결과를 보이기도 하였다. 말초신경에 대하

여 기능적 대사 과정, 수초화 과정, 수초화된 슈반 세포와 축삭, 근육과의 상호작용 등에 관한 분자적 기전의 이해는 치료의 관점을 확립하는 데 매우 중요하다<sup>4)</sup>. 유전성 운동 및 감각신경병과 연관되는 유전자좌, 유전자 및 질환 유발성 돌연변이의 규명은 이러한 이해의 첫 걸음이 될 것이며 분자 유전학적인 진단을 가능하게 하는 토대를 마련할 것이다<sup>5)</sup>. 유전자형과 표현형의 상관관계는 세포 및 동물 실험에 적용할 적합한 특정 돌연변이를 선별할 수 있게 한다. 최근에 사용된 CMT 쥐나 CMT 생쥐처럼 이러한 모델들은 치료법을 찾는 방법론을 제시할 수 있다. 또한 분자유전학적, 그리고 생물학적 연구에 따른 유전성 운동 및 감각신경병에 대한 지식과 정보의 축적은 치료법을 획득하는 데 도움이 될 것이다.

지난 15년 동안 클로닝 기법으로 40개 이상의 유전성 말초신경병에 대한 유전자좌가 발견되었다. 그러나 이러한 유전적 분석 결과 많은 개체들이 알려진 유전자좌와 연관성이 없음을 보이기도 하였다. 유전적 보존성에 의하면 50-100개

책임저자: 최병옥, 서울시 종로구 종로 6가 70번지  
이화여자대학교 의학전문대학원 신경과학교실  
Tel : 02)760-5257, Fax : 02)760-5008  
E-mail : bochoi@ewha.ac.kr

의 유전자들이 서로 다른 형태의 유전성 말초신경병에 관여하고 있다고 생각된다. 인간 게놈 프로젝트의 진전에 따라 밝혀지고 있는 말초신경병 관련 유전자들은 최근의 34개를 포함하여 그 수가 많이 증가하였다. 그 중 여러 유전자들은 처음 밝혀졌거나 말초신경계에서의 발현이 보고된 바가 없었다. 유전성 운동 및 감각신경병의 진단에 대해 살펴보고 이와 함께 최근의 분자유전학적, 생물학적 발견들에 대하여 알아보았다.

## 본 론

### 1. CMT1형

CMT 질환 중 상염색체 우성 유전을 하며 신경전도검사 속도가 느린 탈수초성 신경병증을 의미하며 관련된 원인 유전자로 *PMP22*, *MPZ*, *EGR2*, *LITAF*, *NEFL* 등이 알려져 있다(Table<sup>6)</sup>).

**Table.** Classification of Hereditary Motor and Sensory Neuropathies (HMSN)

Type	Gene	Locus	Inheritance	Protein	Mutation
CMT type 1					
CMT1A	PMP22	17p11.2-p12	AD	Peripheral myelin protein 22	Duplication Point mutation
CMT1B	MPZ	1q22	AD	Myelin protein zero	Point mutation
CMT1C	LITAF	16p13.1-p12.3	AD	SIMPLE	Point mutation
CMT1D	EGR2	10q21.1-q22.1	AD	Early growth response protein 2	Point mutation
CMTX	Cx32 (GJB1)	Xq13.1	XD	Gap junction beta-1 protein (connexin 32)	Point mutation Deletion (rare)
CMT type 2					
CMT2A	MFN2	1p36	AD	Mitofusin 2	Point mutation
	KIF1B	1p36	AD	Kinesin-like protein KIF1B	Point mutation
CMT2B	RAB7	3q21	AD	Ras-related protein Rab-7	Point mutation
CMT2C	Unknown	12q23-q24	AD	Unknown	
CMT2D	GARS	7p15	AD	Glycyl-tRNA synthetase	Point mutation
CMT2E	NEFL	8p21	AD	Neurofilament triplet L protein	Point mutation
CMT2F	HSP27	7q11-21	AD	Small heat shock protein 27	Point mutation
CMT type 4					
CMT4A	GDAP1	8q13-q21.1	AR	Ganglioside-induced differentiation protein-1	Point mutation
CMT4B1	MTMR2	11q22	AR	Myotubularin-related protein 2	Point mutation
4B2	SBF2	11p15	AR	SET binding factor 2	Point mutation
CMT4C	KIAA1985	5q32	AR	Unknown	Point mutation
CMT4D	NDRG1	8q24.3	AR	n-myc downstream regulated gene 1 protein	
CMT4E	EGR2	10q21.1-q22.1	AR	Early growth response protein 2	Point mutation
CMT4F	PRX	19q13.1-q13.2	AR	Periaxin	Point mutation
Related peripheral neuropathy					
DSN	PMP22	17p11.2	AR	Peripheral myelin protein 22	Point mutation
	MPZ	1q22	AR	Myelin protein zero	Point mutation
	EGR2	10q21.1-q22.1	AR	Early growth response protein 2	Point mutation
	NEFL	8p21	AR	Neurofilament triplet L protein	Point mutation
	PRX	19q13.1-q13.2	AD	Periaxin	Point mutation
CH	PMP22	17p11.2	AD	Peripheral myelin protein 22	Point mutation
	MPZ	1q22	AD	Myelin protein zero	Point mutation
	EGR2	10q21.1-q22.1	AD	Early growth response protein 2	Point mutation
HNPP	PMP22	17p11.2	AD	Peripheral myelin protein 22	Deletion Point mutation
GAN	Gigaxonin	16q24.1	AR	Gigaxonin	Point mutation

Abbreviations: CMT, Charcot-Marie-Tooth disease; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; DSN, Déjérine-Sottas neuropathy; CH, congenital hypomyelination; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsy; GAN, giant axonal neuropathy

1) CMT1A

CMT 질환 중 가장 흔한 형태로 CMT1 환자의 50-70%를 차지한다<sup>7)</sup>. CMT1A 환자는 10세 이전에 주로 발병하며 하체의 근위축과 근력약화 및 감각소실을 보이는데, 진행되면 상지 원위부 근육들의 위축과 근력약화를 보이게 된다<sup>8)</sup>. 심부건반사는 대개 저하되거나 소실된다. CMT의 발병원인으로 *PMP22* (peripheral myelin protein 22) 유전자를 포함하는 염색체 17p11.2-p12의 중복과 매우 드물게 나타나기는 하지만 *PMP22* 유전자의 점돌연변이(point mutation)가 원인으로 알려져 있다<sup>8,9)</sup>.

2) CMT1B

CMT1B는 염색체 1q22에 있는 *MPZ* (myelin protein zero) 유전자의 돌연변이에 의해 발병한다<sup>10)</sup>. *MPZ*는 248개의 아미노산으로 구성되어 있고, 세포내 영역과 한 개의 세포막 통과 부위를 포함하는 세포외 영역으로 구성되어 있으며, 수초형성의 조절기능을 수행한다<sup>11)</sup>.

전체 수초의 약 50% 이상을 형성하는 주요 구성단백질인 *MPZ*를 만드는 유전자의 돌연변이는 CMT1B 뿐만 아니라 DSN, CMT2, CH를 일으키는 원인이 된다<sup>12)</sup>.

3) CMT1C

*LITAF* 유전자의 돌연변이는 상염색체 우성 유전의 탈수초성 질환인 CMT1C를 일으킨다<sup>13)</sup>. CMT1C 환자들은 신경전도속도가 20-25 m/s로 비교적 균일하게 저하되어 있으며, 출생 후부터 10대에 이르기까지 경미한 근쇠약과 감각소실을 보여 임상증상이 CMT1A와 상당히 유사하다<sup>14)</sup>. SIMPLE은 *LITAF* 유전자에서 만들어지는 단백질로 정확한 기능은 아직 알려져 있지 않으나, E3 ubiquitin ligase인 Nedd4와 상호작용을 하는 것으로 추정된다<sup>15)</sup>.

4) CMT1D

CMT1D는 말초신경의 수초형성에 중요한 역할을 하는 zinc finger 전사인자(transcription factor)에 포함되어 있는 유전자인 *EGR2* (early growth response 2; *Krox 20*)의 돌연변이에 의해 발생된다<sup>16)</sup>. *EGR2* 유전자를 제거한 형질전환 쥐에서 Schwann cell은 발달단계 중 promyelinating stage에서 정지되어 탈수초성 신경병증을 유발하였으므로 *EGR2*의 발현은 이 시기에 Schwann cell 발달과정이 진행

될 수 있도록 하는데 필수적인 것으로 보인다<sup>17)</sup>.

5) CMTX

Cx32 (connexin 32; gap junction binding protein  $\beta$ 1: *GJB1*)는 paranode 및 Schwann cell의 incisure에 위치하고 있는 간극결합(gap junction) 단백질이며, *Cx32* 유전자가 X 염색체상에 위치하고 있으므로 CMTX라고 부른다<sup>18)</sup>. 또한 *Cx32* 유전자는 말초신경계의 수초단백질인 Schwann cell 뿐만 아니라 중추성 수초단백질인 oligodendrocyte에서도 발현이 되므로 다른 CMT 질환들과는 달리 중추신경계 병변도 보고되어 있다<sup>19)</sup>. 아직 CMTX가 탈수초성인지 축삭형 신경병증인지에 대해서는 분명하지 않다.

2. CMT2형

1) CMT2A

CMT2A의 원인 유전자는1p36에 위치한다<sup>20)</sup>. 2004년에 Züchner 등은 *KIF1B*에서 동원체(centromere) 쪽으로 1.65 Mb 떨어진 곳에 있는 사립체 GTPase mitofusin 2 (*MFN2*) 유전자에 돌연변이를 가진 7가계를 발견하였고, 이후 몇몇 보고들에 의해 높은 빈도를 가진다는 사실이 발표되었다<sup>20)</sup>. CMT2A를 유발하는 또다른 원인 유전자 돌연변이로 Zhao 등(2001년)에 의해 염색체 1p36에 위치하는 Kinesin 1B- $\beta$  (*KIF1B*) 유전자 돌연변이를 가진 한 가계가 보고되었다<sup>21)</sup>. Mitofusin 2는 미토콘드리아의 외막에 위치하며 미토콘드리아의 융합을 조절하는 기능을 한다<sup>22)</sup>.

2) CMT2B

CMT2B는 감각신경병의 소견이 두드러지며 염색체 3q21에 위치하는 *RAB7* 유전자의 돌연변이가 원인으로 알려져 있다<sup>23)</sup>. *RAB7*은 endosome과 용해소체로 intracellular vesicle traffic을 조절하는 작은 G단백인 RAB족의 일원이다<sup>24)</sup>. *RAB7*과 그에 의해 작동되는 단백질인 RILP는 dynein-dynactin motor recruitment를 유도하여 용해소체 수송에서 일부 역할을 담당한다<sup>24)</sup>.

3) CMT2C

CMT2C를 유발하는 유전자좌(locus)는 염색체 12q23-q24에 위치하며 현재 원인 유전자가 밝혀져 있지 않고 연관분석이 진행되고 있다<sup>25)</sup>. CMT2C의 유전자좌에 해당하는 환자들

의 임상특성으로는 횡격막이나 성대의 마비가 있으며 매우 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>26)</sup>.

#### 4) CMT2D

*Glycyl-tRNA synthetase* 유전자의 돌연변이는 CMT2D를 일으키는 것으로 보고되었다<sup>27)</sup>. CMT2D 네 가족에서 발견된 특이한 점은 *glycyl-tRNA synthetase*는 인간 유전자 질병과 관련된 최초의 *aminoacyl tRNA synthetase*라는 것과, CMT2D로 확진된 몇몇 환자들이 처음에는 *pyramidal CMT*로 불리던 CMT5형으로 분류되었던 환자였다는 것이다. 하지만 *glycyl-tRNA synthetase*의 돌연변이가 신경병증만을 유발하고 다른 장기는 침범하지 않는 이유는 알 수 없다.

#### 5) CMT2E

CMT2E는 독특하게 신경세포에서만 발현되는 *NEFL* (neurofilament light chain) 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다<sup>28)</sup>. *NEFL* 유전자 변이는 축삭형 신경병인 CMT2E를 유발할 뿐만 아니라 최근에는 탈수초성 신경병증인 CMT1형 및 DSN도 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>29)</sup>. *NEFL* 유전자에 의해 만들어지는 신경미세사(neurofilament)는 신경원을 형성하는 중요한 신경미세섬유이며 서로 합쳐져서 축삭 내에 신경 섬유망을 형성하여 세포체에서 축삭으로의 물질이동을 원활하게 한다<sup>30)</sup>. 이와 함께 사립체가 축삭내의 적절한 위치에 분포하도록 하는 데 중요한 역할을 한다.

#### 6) CMT2F

sHSPs (small heat-shock proteins) 유전자의 돌연변이는 CMT2 또는 원위부 유전성 운동신경병증(distal hereditary motor neuropathy; dHMN)을 일으킨다고 보고되었다<sup>31)</sup>. sHSP의 기능은 아직 정확하게 알려져 있지 않지만, apoptosis로부터의 보호 및 세포 골격계의 안정화 등과 관련이 있을 것으로 생각된다<sup>32)</sup>. *Nature Genetics*에 실린 논문에서 Evgrafov 등은  $\alpha$ -crystallin 및 *HSP27*의 C-terminal tail의 돌연변이가 CMT2F 또는 다른 dHMN의 원인이라고 하였다<sup>31)</sup>.

### 3. CMT4형

#### 1) CMT4A

염색체 8q13-q21.1에 위치하는 *GDAP1* (Ganglioside-

induced differentiation-associated protein 1) 유전자 돌연변이는 CMT4A를 유발한다<sup>33)</sup>. 이 돌연변이는 탈수초성 또는 축삭형 신경병증을 모두 일으킬 수 있다고 알려져 있으며, mRNA 연구를 통해 *GDAP1* 유전자는 초기에는 신경세포에서 보이지만, 발현은 Schwann cell에서 일어난다는 것이 밝혀져 있다<sup>34)</sup>.

#### 2) CMT4B

CMT4B는 원인 유전자에 따라 CMT4B1과 CMT4B2로 나누어진다. CMT4B1은 열성유전의 탈수초성 신경병증이며 11q23에 위치하는 *MTMR2* (myotubularin-related phosphatase 2) 유전자 돌연변이에 의해 발생한다<sup>35)</sup>. CMT4B2는 *SBF2* (SET binding factor 2) 유전자 돌연변이에 의해 발생한다<sup>36)</sup>. 염색체 11p15에 위치하고 있는 *SBF2*는 *MTMR13* (myotubulin-related protein 13)로도 알려져 있고, CMT4B1을 일으키는 *MTMR2*와 현저한 상동성(homology)을 가지고 있다<sup>37)</sup>.

#### 3) CMT4C

CMT 4C는 *KIAA1985* 유전자 돌연변이에 의해 주로 소년기에 발병하는 탈수초성 신경병증으로 척추축만이 잘 생기는 것으로 보고되어 있다<sup>38)</sup>. *KIAA1985*에서 만들어진 단백질은 척추동물에서 아직 잘 알려지지 않은 기능의 새로운 단백질 속에 속한다. 비교 연쇄 정렬(comparative sequence alignment)을 통해 이 단백질의 일원이 단백질 복합체의 형성에 관련되는 다발성(multiple) SH3 및 TPR 영역을 포함한다는 것을 알 수 있다<sup>38)</sup>.

#### 4) CMT4D

CMT4D는 상염색체 열성유전으로 염색체 8q24에 위치한 '*N-myc downstream-regulated gene*'의 돌연변이에 의해 발생하며 집시 무리에서 처음 발견되었다<sup>39)</sup>. 임상적 특징은 말초근육의 감소와 약화, 감각소실, 양 발이나 손의 기형, 심부건판사의 저하 혹은 소실이 있고 신경전도 속도는 어린 환자에서 심한 감소 소견을 보인다.

#### 5) CMT4E

CMT4E는 말초신경의 수초형성에 중요한 역할을 하는 zinc finger의 전사인자에 포함되어 있는 유전자인 *EGR2*의 돌연변이에 의해 유발된다<sup>40)</sup>. *EGR2* 유전자 돌연변이는

CMT4E 뿐만 아니라 CMT1D, DSN, CH를 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>41)</sup>.

## 6) CMT4F

*Periaxin* 유전자 돌연변이는 심한 상염색체 열성유전의 탈수초성 신경병증인 CMT4F를 일으킨다<sup>42)</sup>. *Periaxin*은 Schwann cell의 세포골격(cytoskeleton)과 관련된 단백을 찾는 과정에서 처음 발견된 세포막 관련 단백질이다<sup>43)</sup>. *Periaxin*은 성인의 Schwann cell에서는 ab-axonal membrane에 위치하고 있지만, 배아기 Schwann cell는 핵에서, 주산기 Schwann cell은 ad-axonal 또는 peri-axonal cytoplasm에서 관찰되는 등, 그 위치가 발달 과정 동안 변화하는 특징이 있다<sup>44)</sup>.

## 4. Related inherited peripheral neuropathy

### 1) DSN (Déjérine-Sottas neuropathy)

DSN은 1893년에 Charcot의 두 제자인 Déjérine과 Sottas에 의해 처음으로 기술되었다<sup>45)</sup>. 예전에 DSN은 상염색체 열성 유전을 하며 유아에서 시작되는 증세가 심하고 불구가 되는 신경병증으로 CMT3로 분류되었으나, CMT3보다는 CMT와 관련된 신경질환으로 분류되는 경향이 있다. DSN환자에서는 보통 신경전도속도가 15 m/s 이하로 매우 느려져 있으며 신경 조직검사 상 대부분에서는 심한 탈수초성 병변을 보였으나, 일부에서는 현저한 축삭의 소실을 보인 경우도 있었다.

### 2) CH (congenital hypomyelination)

CH는 원래 병리학 용어로 수초형성이 이루어지지 않는 독특한 말초신경 조직소견을 의미하였다. CH로 분류된 환자들은 신경전도속도가 10 m/s보다 낮은 것이 특징으로 보고되어 있으며, 신경조직 검사는 DSN과 유사한 소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 상염색체 우성 유전을 하는 CH의 원인 유전자로는 *PMP22*, *MPZ* 및 *EGR2*가 보고되어 있다<sup>46)</sup>.

### 3) HNPP (hereditary neuropathy with a liability to pressure palsies)

염색체 17p11.2-p12 부위가 결실(deletion)되면 일시적인 근력 약화와 감각 소실을 특징으로 하는 비대칭성 탈수초 신경병증인 HNPP가 된다<sup>47)</sup>. HNPP는 *PMP22* 유전자의 결실

로 인해 mRNA의 발현량이 감소되어 발생하는 것으로 알려져 있지만, 드물게는 *PMP22* 유전자의 frameshift 돌연변이에 의해 발생한 경우도 보고되어 있다<sup>48)</sup>. HNPP 환자의 병리소견으로 치밀하지 않은 수초 부위인 tomacula가 있으며, 이로 인해 수초의 구조적 완결성이 감소하게 되어 물리적 외상 등에 의해 쉽게 신경 손상을 받는 구조를 가지게 된다.

## 4) GAN (giant axonal neuropathy)

거대 축삭형 신경병증(GAN)은 신경세포에서 발현되는 새로운 세포골격 단백질 gigaxonin의 돌연변이로 발생하는 상염색체 열성유전 질환이다<sup>49)</sup>. 주로 랑비에 결절(node of Ranvier) 주위에서 신경미세섬유 덩어리(masses of tightly woven neurofilaments)를 형성하여 축삭이 현저하게 팽창되고, 이로 인해 축삭 직경이 현저하게 증가되어 비정상적인 모양을 보이게 된다<sup>50)</sup>. 신경미세섬유의 이상은 환자들의 뇌에서도 발견되며, 이는 동반되는 정신지체의 원인으로 생각된다. 거대 축삭형 신경병증 환자들은 머리카락을 포함하는 중간크기의 미세섬유에도 이상이 발생하여 특징적인 꼬이기 쉬운 머리카락 섬유를 보이기도 한다.

## 맺음말

유전성 운동 및 감각신경병의 분류에 따른 특성과 최근에 제시되고 있는 원인유전자 돌연변이에 따른 진단 방법에 대해 알아보았다. 유전성 운동 및 감각신경병은 단일 유전자 돌연변이에 의해 발병하며, 증상의 정도는 차이가 있지만 발병여부는 멘델의 유전법칙에 매우 충실하다. 또한 유전적 결합과 발병이 직접적으로 연관되어 유전자검사 결과는 단순한 경향성이나 발병의 가능성 제시가 아닌 확진의 의미를 가지게 된다. 그러므로 유전성 운동 및 감각신경병을 유발하는 유전자 돌연변이와 그 발병기전을 이해하는 것은 단순히 진단만을 위해서가 아니라 치료적 접근을 위해서도 필요하다고 할 수 있다.

## 참고문헌

- 1) Charcot J, Marie P. Sue une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale debutant par les pieds et les jamber et atteignant plus tard les mains. Rev Med 1886;6:97-138.
- 2) Tooth H. The peroneal type of progressive muscular

- atrophy. London: HK Lewis, 1886.
- 3) Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103:259-80.
  - 4) Berger P, Young P, Suter U. Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurogenetics* 2002;4:1-15.
  - 5) Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol* 2004;17:579-85.
  - 6) Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2000;123:222-33.
  - 7) Roa BB, Garcia CA, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: molecular mechanisms of gene dosage and point mutation underlying a common inherited peripheral neuropathy. *Int J Neurol* 1991-1992;25-26:97-107.
  - 8) Roa BB, Garcia CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med* 1993;329:96-101.
  - 9) Fabrizi GM, Cavallaro T, Taioli F, Orrico D, Morbin M, Simonati A, et al. Myelin uncompaction in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A with a point mutation of peripheral myelin protein-22. *Neurology* 1999;53:846-51.
  - 10) Shy ME. Peripheral neuropathies caused by mutations in the myelin protein zero. *J Neurol Sci* 2006;242:55-66.
  - 11) Eichberg J. Myelin P0: new knowledge and new roles. *Neurochem Res* 2002;27:1331-40.
  - 12) Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8:217-42.
  - 13) Saifi GM, Szigeti K, Wiszniewski W, Shy ME, Krajewski K, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. SIMPLE mutations in Charcot-Marie-Tooth disease and the potential role of its protein product in protein degradation. *Hum Mutat* 2005;25:372-83.
  - 14) Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, et al. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003;60:22-6.
  - 15) Shirk AJ, Anderson SK, Hashemi SH, Chance PF, Bennett CL. SIMPLE interacts with NEDD4 and TSG101: evidence for a role in lysosomal sorting and implications for Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurosci Res* 2005;82:43-50.
  - 16) De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, Ceuterick C, et al. A novel type of hereditary motor and sensory neuropathy characterized by a mild phenotype. *Arch Neurol* 1999;56:1283-8.
  - 17) Decker L, Desmarquet-Trin-Dinh C, Taillebourg E, Ghislain J, Vallat JM, Charnay P. Peripheral myelin maintenance is a dynamic process requiring constant Krox20 expression. *J Neurosci* 2006;26:9771-9.
  - 18) Shy ME, Siskind C, Swan ER, Krajewski KM, Doherty T, Fuerst DR, et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology* 2007;68:849-55.
  - 19) Hanemann CO, Bergmann C, Senderek J, Zerres K, Sperfeld AD. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 2003;60:605-9.
  - 20) 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;36:449-51.
  - 21) Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell* 2001;105:587-97.
  - 22) Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol* 200;160:189-200.
  - 23) Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;72:722-7.
  - 24) Wu M, Wang T, Loh E, Hong W, Song H. Structural basis for recruitment of RILP by small GTPase Rab7. *EMBO J* 2005;24:1491-501.
  - 25) McEntagart ME, Reid SL, Irrthum A, Douglas JB, Eyre KE, Donaghy MJ, et al. Confirmation of a hereditary motor and sensory neuropathy IIC locus at chromosome 12q23-q24. *Ann Neuro* 2005;57:293-7.
  - 26) Klein CJ, Cunningham JM, Atkinson EJ, Schaid DJ, Hebring SJ, Anderson SA, et al. The gene for HMSN2C maps to 12q23-24: a region of neuromuscular disorders. *Neurology* 2003;60:1151-6.
  - 27) Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003;72:1293-9.
  - 28) Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2003;126:590-7.
  - 29) Houlden H, Reilly MM. Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8:43-62.
  - 30) Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, Cabrini I, Taioli F, Malerba G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2E,

- a disorder of the cytoskeleton. *Brain* 2007;130:394-403.
- 31) Evgrafov OV, Mersiyanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:602-6.
  - 32) Arrigo AP. The cellular "networking" of mammalian Hsp27 and its functions in the control of protein folding, redox state and apoptosis. *Adv Exp Med Bio* 2007;594:14-26.
  - 33) Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, Garcia-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* 2002;30:22-5.
  - 34) Berger P, Niemann A, Suter U. Schwann cells and the pathogenesis of inherited motor and sensory neuropathies (Charcot-Marie-Tooth disease). *Glia* 2006;54:243-57.
  - 35) Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000;25:17-9.
  - 36) Senderek J, Bergmann C, Weber S, Ketelsen UP, Schorle H, Rudnik-Schoneborn S, et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/11p15. *Hum Mol Genet* 2003;12:349-56.
  - 37) Azzedine H, Bolino A, Taieb T, Birouk N, Di Duca M, Bouhouche A, et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003;72:1141-53.
  - 38) Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, De Jonghe P, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;73:1106-19.
  - 39) Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C, Latour P, Hamadouche T, Levy N, et al. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007;17:163-8.
  - 40) Bernard R, De Sandre-Giovannoli A, Delague V, Levy N. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Neuromolecular Med* 2006;8:87-106.
  - 41) Boerkoel CF, Takashima H, Bacino CA, Daentl D, Lupski JR. EGR2 mutation R359W causes a spectrum of Dejerine-Sottas neuropathy. *Neurogenetics* 2001;3:153-7.
  - 42) Guillbot A, Williams A, Ravise N, Verny C, Brice A, Sherman DL, et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet* 2001;10:415-21.
  - 43) Sherman DL, Fabrizi C, Gillespie CS, Brophy PJ. Specific disruption of a schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron* 2001;30:677-87.
  - 44) Gillespie CS, Sherman DL, Blair GE, Brophy PJ. Periaxin, a novel protein of myelinating Schwann cells with a possible role in axonal ensheathment. *Neuron* 1994;12:497-508.
  - 45) Stogbauer F, Young P, Wiebusch H, Timmerman V, Kuhlenbaumer G, Nelis E, et al. Absence of mutations in peripheral myelin protein-22, myelin protein zero, and connexin 32 in autosomal recessive Dejerine-Sottas syndrome. *Neurosci Lett* 1998;240:1-4.
  - 46) Kochanski A, Drac H, Kabzinska D, Ryniewicz B, Rowinska-Marcinska K, Nowakowski A, et al. A novel MPZ gene mutation in congenital neuropathy with hypomyelination. *Neurology* 2004;62:2122-3.
  - 47) Li J, Krajewski K, Lewis RA, Shy ME. Loss-of-function phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2004;29:205-10.
  - 48) Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, Kennerson ML, Bragg TL, DeKroon RM, et al. A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat Genet* 1994;6:263-6.
  - 49) Bruno C, Bertini E, Federico A, Tonoli E, Lispi ML, Cassandrini D, et al. Clinical and molecular findings in patients with giant axonal neuropathy (GAN). *Neurology* 2004;62:13-6.
  - 50) Cavalier L, BenHamida C, Amouri R, Belal S, Bomont P, Lagarde N, et al. Giant axonal neuropathy locus refinement to a <590 kb critical interval. *Eur J Hum Genet* 2000;8:527-34.