

## Wkład Profesor Ireny Hausmanowej-Petrusewicz w rozwój genetyki chorób nerwowo-mięśniowych

### The impact of Professor Irena Hausmanowa-Petrusewicz studies on the development of genetics of neuromuscular disorders

ANDRZEJ KOCHAŃSKI<sup>A, B, D-F</sup>

Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Profesor Irena Hausmanowa-Petrusewicz zmarła w Warszawie 7 lipca 2015 r. Profesor pracowała niemalże do ostatnich dni swojego życia. Jeszcze kilka tygodni przed śmiercią konsultowała chorych. W latach 1982–2015 profesor Hausmanowa-Petrusewicz kierowała Zespołem chorób nerwowo-mięśniowych w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk. W centrum zainteresowania profesor był zawsze chory, którego problem starała się rozwiązać. Badania naukowe, które prowadziła, były zawsze ściśle związane z medycyną. Profesor Irena Hausmanowa-Petrusewicz (1917–2015) była jednym z pionierów miologii. Dorobek naukowy zespołu kierowanego przez profesor Hausmanową-Petrusewicz liczy sobie 13 tomów i zasługuje na pogłębione studia. Dorobek naukowy Pani Profesor jest bardzo szeroki tematycznie. W artykule podjęto jedynie próbę syntetycznego ujęcia wkładu zespołu Profesor Hausmanowej-Petrusewicz w rozwój genetyki chorób nerwowo-mięśniowych. Do największych osiągnięć należą badania nad podłożem molekularnym rdzeniowego zaniku mięśni, choroby Kennedy’ego, dystrofii mięśniowej Emery’ego-Dreifussa, dystrofii mięśniowej Duchenne’a oraz chorób kręgu Charcot-Marie-Tooth. Prace naukowe Profesor Hausmanowej, które przyczyniły się do rozwoju genetyki chorób nerwowo-mięśniowych, charakteryzuje bardzo wnikliwa charakterystyka kliniczna uzupełniona o badania biochemiczne, elektrofizjologiczne, morfologiczne i genetyczne. Niektóre z opisanych przez Profesor choroby nerwowo-mięśniowe wciąż czekają na odkrycie podłoża molekularnego. Wydaje się, że dopiero po wielu latach będzie można w pełni docenić znaczenie badań prowadzonych przez profesor Hausmanową-Petrusewicz dla rozwoju genetyki chorób nerwowo-mięśniowych.

**Słowa kluczowe:** Profesor Irena Hausmanowa-Petrusewicz, genetyka chorób nerwowo-mięśniowych.

**Summary** Professor Irena Hausmanowa-Petrusewicz passed away in Warsaw on 7th July 2015. Prof. Hausmanowa had worked almost until the last days of her life. A few weeks before death she had consulted the patients. In 1982–2015 Professor Hausmanowa-Petrusewicz headed the Neuromuscular Unit in the Mossakowski Medical Research Centre Polish Academy of Sciences. The scientific interests of Professor Hausmanowa were always focused on the patient. The studies conducted by Professor Hausmanowa were always tightly connected with medicine. Professor Irena Hausmanowa-Petrusewicz (1917–2015) was one of the pioneers of myology. The studies of Prof. Hausmanowa have been collected in 13 volumes and should be investigated. The spectrum of studies conducted by Prof. Hausmanowa-Petrusewicz is wide. In this paper only the impact of Prof. Hausmanowa-Petrusewicz on the development of genetics of neuromuscular disorders is presented. The main scientific achievements are the studies on the molecular background of spinal muscular atrophy, Kennedy disease, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Duchenne and Becker muscular dystrophies and Charcot-Marie-Tooth disorders. The papers published by Professor Hausmanowa-Petrusewicz are characterized by a detailed clinical description which is accompanied by biochemical, electrophysiological, morphological and genetics investigations. Some of the new phenotypes reported by Prof. Hausmanowa are still waiting for the discovery of a gene. It seems probable that we will be able to assess the impact of studies conducted by Professor Hausmanowa on the development of genetics of neuromuscular disorders, after many years.

**Key words:** Professor Irena Hausmanowa-Petrusewicz, genetics of neuromuscular disorders.

Fam Med Prim Care Rev 2015; 17(4): 319–322

Pierwszą pracą profesor Ireny Hausmanowej-Petrusewicz z zakresu genetyki klinicznej, jaką znajdujemy w 13-tomowym zestawieniu publikacji, jest artykuł opublikowany w 1949 r. i poświęcony zespołowi Laurence-Moon-Biedla, znany obecnie jako zespół Bardeta-Biedla (BBS). Zespół BBS charakteryzuje się współwystępowaniem otyłości, niepełnosprawności intelektualnej, dystrofii siatkówki oraz polidaktylią. Kilkadziesiąt lat przed odkryciem pierwszego genu odpowiedzialnego za zespół BBS autorzy studium zauważyli, że nawet główne cechy zespołu (dystrofia siatkówki, otyłość i polidaktylia) nie muszą występować razem.

Autorzy pracy z 1949 r. bardzo szczegółowo opisują rodzinę, w której u trojga rodzeństwa wystąpił zespół BBS, a u trzeciego dziecka wyłącznie polidaktylia [1]. Obecnie wiadomo, jak bardzo złożone jest podłoże molekularne zespołu BBS (18 *loci*, dziedziczenie trójalleliczne) [2, 3]. Warto zauważyć, że współczesna wiedza dotycząca zespołu BBS nie stoi w sprzeczności z danymi opublikowanymi w 1949 r., tj. na 4 lata przed odkryciem struktury kwasów nukleinowych. Charakterystyczne dla pracy pochodzącej z tego okresu jest odniesienie do rodzinnego występowania tej choroby. Autorzy w interesujący sposób odnoszą się do



zmienności fenotypowej zespołu BBS pisząc: *najbardziej typowa i stała, najmocniejsza cecha polidaktylii dotknęła i 3. dziecko, które zresztą na razie jest zdrowe. Trzeba uwzględnić jednak, że nie doszło ono jeszcze do wieku, w którym u rodzeństwa jego wystąpiły objawy chorobowe* [1].

Rozwój neurogenetyki nie byłby możliwy bez uporządkowania klasyfikacji chorób nerwowo-mięśniowych w oparciu o obiektywne kryteria. Zespół profesor Hausmanowej-Petrusewicz poświęcił szczególnie wiele pracy badaniom nad podłożem molekularnym rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Odkrycie genu *SMN1* (1995 r.) nie byłoby możliwe bez wcześniejszej identyfikacji *locus* SMA znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 5 (5q11.2-13.3). W pracach nad identyfikacją *locus* SMA szczególnie trudne było pozyskanie próbek DNA od rodzin, których struktura (liczba chorych) pozwoliłaby na przeprowadzenie analizy sprzężeń genetycznych (*linkage analysis*) w okresie, w którym genetycy dysponowali bardzo ograniczonym zestawem markerów genetycznych. Oznaczało to, że najtrudniejszym do spełnienia warunkiem badań genetycznych był dostęp do odpowiednio „dużych” rodzin. Już w połowie lat 80. ubiegłego stulecia zespół profesor Hausmanowej-Petrusewicz opracował dane bardzo licznej grupy chorych z SMA. Zainteresowania naukowe profesor doprowadziły do zgromadzenia bardzo licznej grupy chorych z SMA. W jednym z opracowań międzynarodowego konsorcjum badawczego reprezentacja polskich chorych z SMA była najliczniejsza (172 rodziny, 225 chorych). Dla porównania, grupa chorych z Wielkiej Brytanii liczyła 88 osób (77 rodzin) [4]. Jednym z głównych wniosków płynących z pracy dokumentującej sprzężenie genetyczne SMA z *locus* 5q11.2-13.3 było uzyskanie dowodu na homogenność genetyczną SMA [5]. Warto zauważyć, że prawie 30 lat przed uzyskaniem formalnego dowodu homogenności genetycznej SMA, w pracy profesor Hausmanowej-Petrusewicz z 1966 r. znajdujemy bardzo interesującą obserwację: *Dane metod laboratoryjnych, takich jak histopatologia, histochemia, elektromiografia, biochemia, świadczą o jednolitości choroby, a stwierdzone różnice odbijają jedynie tempo dynamiki i stopień zaawansowania tego samego procesu chorobowego*. I dalej czytamy: *Nie stwierdziliśmy też w naszym materiale form dziedziczenia, które nie mieściłyby się w recesywnym autosomalnym sposobie przekazywania* [6]. Ta obserwacja zespołu profesor Hausmanowej poczyniona prawie 30 lat przed identyfikacją *locus* SMA okazała się również trafna. Warto zatrzymać się na chwilę przy pracy z tomu VI poświęconej współistnieniu choroby Charcot-Marie-Tooth (CMT) i dystrofii miotonicznej. W 1967 r. zespół profesor Hausmanowej-Petrusewicz opublikował pracę pod tytułem „Choroba Charcot-Marie-Tooth”. Na podstawie oceny stosunkowo niewielkiej grupy chorych (20 przypadków) autorzy doszli do interesujących obserwacji. Warto zacytować fragment tej pracy: *W kilku przypadkach naszego materiału występowało rzadkie skojarzenie choroby Ch-M-T z obrazem dystrofii miotonicznej albo miotonii, co stanowi problem wymagający dalszych badań, zwłaszcza genetycznych*. We wspomnianej pracy znajduje się opis braci (Z.O. i R.O.), u których zaobserwowano pewne elementy dystrofii miotonicznej (Z.O.) i miotonii (R.O.) [7]. Dwanaście lat później (1979 r.) zespół profesor Hausmanowej-Petrusewicz opublikował kolejne obserwacje kliniczne poświęcone współistnieniu choroby Charcot-Marie-Tooth z dystrofią miotoniczną. Praca pochodzi z okresu, w którym nie istniały ani badania genetyczne w CMT ani w dystrofii miotonicznej. Pomimo braku dostępu do badań genetycznych zespół profesor Hausmanowej przeprowadził szczegółową charakterystykę choroby u 10 mężczyzn, na którą składały się: ocena kliniczna, elektrofizjologiczna, ocena biopsji mięśnia i nerwu tydkowego, badania biochemiczne oraz uwagi dotyczące sposobu dziedziczenia. Praca jest dowodem na to, jak szeroko rozwinięta diagnostyka chorób nerwowo-mięśniowych płynie

„przeszła” w badania nad podłożem molekularnym chorób nerwowo-mięśniowych. Widać tutaj styl pracy profesor Hausmanowej. Na końcu autorzy zadają pytanie o wielokierunkowy efekt działania jednego genu, czy też uszkodzenie odrębnego nieznanego genu. Autorzy pracy skłaniają się do drugiej możliwości ze względu podobieństwo widoczne na różnych poziomach fenotypu u wszystkich chorych [8]. W 2012 r. (33 lata od ukazania się pracy profesor Hausmanowej) dr Magdalena Zimoń i współpracownicy zidentyfikowali gen *HINT1* w polineuropatii aksonalnej z neuromiotonią o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym [9]. Być może fenotyp opisany przez zespół profesor Hausmanowej w 1979 r. to odmiana alleliczna choroby zidentyfikowanej przez dr Zimoń w 2012 r.? Jest wysoce prawdopodobne, że bracia Z.O. i R.O., których fenotyp zespół profesor Hausmanowej opisał już w 1967 r. to właśnie choroba CMT wywołana mutacjami w genie *HINT1*. W ostatnich miesiącach pracy profesor Hausmanowa powróciła do wspomnianych publikacji z 1967 r. i 1979 r. i starała się ponownie odnaleźć niektórych chorych, u których możliwe obecnie byłoby wykonanie badań genetycznych genu *HINT1*.

Osobnym kierunkiem badań zespołu profesor Hausmanowej były prace nad poznaniem podłoża genetycznego choroby Kennedy’ego. W 1968 r. dr Kennedy opisał chorobę, którą znamy obecnie również pod nazwą: rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni. Z pracy Hausmanowej, Borkowskiej i Janczewskiego wynika, że w 1983 r. w literaturze fachowej opisano zaledwie 45 przypadków choroby Kennedy’ego, w tym, 12 chorych (27%) pochodziło z Polski. Na podstawie szerokiej diagnostyki obejmującej: badania hormonalne, badania nasienia, biopsję mięśnia, biopsję jądra, zespół profesor Hausmanowej doszedł do następującego wniosku: *The hypothesis of the same genetic origin of these abnormalities is supported by the existence of an identical character of endocrine disorders in all of our patients with X-linked SMA as well as their correlation with the onset of muscle atrophy* [10]. Trudno wyobrazić sobie bardziej trafny wniosek dotyczący istnienia odrębnej choroby genetycznej uwarunkowanej, sformułowany wyłącznie na podstawie oceny fenotypu choroby. Trzy lata później, w 1986 r., potwierdzono przypuszczenia profesor Hausmanowej. W klasycznej już pracy Fischbecka i współautorów (w tym prof. Hausmanowej) *locus* choroby Kennedy’ego zostało zmapowane do długiego ramienia chromosomu X (Xq13). W grupie 7 rodzin z chorobą Kennedy’ego dwie rodziny (E i F) pochodziły z Polski. Dane uzyskane z analizy sprzężeń genetycznych polskich rodzin miały istotny wpływ na uzyskanie wyniku informatywnego (LOD score uzyskane na podstawie analizy polskich rodzin wynosiło -0,8, przy sumarycznym LOD score = 3,52) [11]. Zespół kierowany przez profesor Hausmanową-Petrusewicz udowodnił, że prawidłowo zaplanowana ocena fenotypu choroby oraz opracowanie jednolitej grupy chorych stanowi fundament badań genetycznych.

W 1902 r. po raz pierwszy opisano zespół chorobowy, obecnie znany jako zespół Emery’ego-Dreifussa [12]. Zespół profesor Hausmanowej-Petrusewicz włączył się w międzynarodowe badania zmierzające do lokalizacji genu odpowiedzialnego za dystrofię mięśniową Emery’ego-Dreifussa (EDMD). W 1985 r. wykazano sprzężenie genetyczne EDMD-X do *locus* znajdującego się w dystalnej części długiego ramienia chromosomu X [13, 14]. W 1986 r. ukazała się praca z udziałem profesor Ireny Hausmanowej-Petrusewicz, profesora Jacka Zaremby i dr Janiny Borkowskiej, w której wykazano sprzężenie genetyczne dystrofii EDMD-X z genem kodującym czynnik krzepnięcia VIII w *locus* Xq27.3. Określenie sprzężenia genetycznego było możliwe dzięki badaniom polskiej rodziny z dystrofią EDMD-X, w której było aż 8 chorych mężczyzn. Na uwagę zasługuje wnikliwa charakterystyka fenotypu EDMD-X (EDMD1) w pol-

skiej rodzinie obejmująca obraz kliniczny choroby, badania biochemiczne, histopatologiczne i elektromiograficzne [15]. To właśnie wszechstronna i wnikliwa ocena fenotypu dystrofii EDMD-X pozwoliła na ustalenie *locus* genu choroby. Spośród prac poświęconych poszukiwaniom *locus* EDMD-X warto jeszcze odnotować jedną z udziałem zespołu profesor Hausmanowej-Petrusewicz, w której *locus* EDMD-X zawężono do regionu między markerami DXS51 i F8C [16]. Profesor Hausmanowa-Petrusewicz zajmowała się badaniami nad dystrofią mięśniową Emery'ego-Dreifussa do ostatnich dni swej pracy. Zespół profesor Hausmanowej-Petrusewicz uczestniczył w pracach badawczych nad identyfikacją mutacji w genie *LMNA* i charakterystyką fenotypu choroby EDMD2 [17, 18].

Profesor Hausmanowa-Petrusewicz poświęciła bardzo wiele prac dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera, jak również dystrofiom obręczowo-kończynowym. Szczególnie ciekawa jest praca, w której wykazano, że w przypadku dystrofii mięśniowej Duchenne'a ekspresja genu dystrofiny i białek związanych funkcjonalnie z dystrofiną może być całkowicie prawidłowa. U chorego z fenotypem dystrofii mięśniowej Duchenne'a i z prawidłową ekspresją dystrofiny zidentyfikowano mutacje zmiany sensu w obrębie genu kodującego dystrofinę (*DMD*) [19]. W innej z prac poświęconych genetyce dystrofii obręczowo-kończynowych zidentyfikowano mutacje w obrębie genu *calpain* III u polskich chorych [20]. W 1997 r. ukazała się praca, w którym na dużej grupie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a (*DMD*) i Beckera (*BMD*) (odpowiednio – 150 i 40 rodzin) przedstawiono szerokie spektrum delecji w obrębie genu dystrofiny w populacji polskiej. Podobnie jak w innych pracach, których współautorem była profesor Hausmanowa-Petrusewicz, badania w grupie chorych *DMD/BMD* nie ograniczały się wyłącznie do badań genetycznych, lecz były wzbogacone o EMG, biopsję mięśnia, badania biochemiczne oraz ocenę immunohistochemiczną dystrofiny. Autorzy pracy piszą, że: *diagnoza molekularna DMD/BMD, która nie zawiera oceny dystrofiny może być kontrowersyjna*. Autorzy proponują dwuetapową diagnostykę *DMD/BMD*, w której ocena dystrofiny powinna wyprzedzać poszukiwanie delecji w obrębie genu *DMD*. Jednocześnie przyznają, że taki sposób postępowania może być trudny z uwagi na inwazyjność zabiegu biopsji mięśnia [21].

Profesor Hausmanowa-Petrusewicz zapoczątkowała badania nad genetyką chorób kręgu Charcot-Marie-Tooth (*CMT*). Warto w tym miejscu odnieść się do niektórych publikacji zespołu profesor Hausmanowej-Petrusewicz dotyczących badań elektrofizjologicznych w chorobach kręgu *CMT*.

Trzeba jednak zaznaczyć, że publikacje Pani Profesor z zakresu elektrofizjologii klinicznej wymagają odrębnego opracowania. W 1972 r. ukazała się praca, w której badania wykonano na dużej grupie 92 osób (polineuropatia, zanik mięśni pochodzenia rdzeniowego, osoby zdrowe) w grupie wiekowej 25–50 lat. We wspomnianej pracy profesor Hausmanowa wyodrębniła już grupy chorych, które mogłyby stanowić materiał do badań genetycznych w *CMT*. W 1974 r. wykazano jednolity charakter zwolnienia szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych u chorych z dziedziczną polineuropatią demielinizacyjną – chorobą Charcot-Marie-Tooth typu 1 [22]. Późniejsze prace potwierdziły słuszność tych obserwacji [23, 24]. Na osobną uwagę zasługują badania nad chorobami kręgu *CMT* o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym [25, 26].

Liczne podręczniki pod redakcją naukową profesor Ireny Hausmanowej-Petrusewicz stanowią odrębny kierunek aktywności naukowo-dydaktycznej. W 1980 r. ukazała się „Elektromiografia kliniczna”. Po raz pierwszy w 1967 r. ukazał się wielokrotnie wznawiany podręcznik „Choroby mięśni”. W 2013 r. ukazało się ostatnie wydanie książki „Choroby nerwowo-mięśniowe”. W podręczniku „Choroby nerwowo-mięśniowe” poświęcono wiele miejsca zagadnieniom genetyki chorób nerwowo-mięśniowych [27].

## Podsumowanie

Ze względu na wielowątkowy charakter i szeroki zakres zagadnień dorobek naukowy zespołu kierowanego przez profesor Hausmanową-Petrusewicz wymaga pogłębionych studiów. Nie ulega wątpliwości, że fundamentalne odkrycia z zakresu genetyki: rdzeniowego zaniku mięśni, choroby Kennedy'ego oraz dystrofii mięśniowej Emery'ego-Dreifussa nastąpiłyby wiele lat później bez badań zespołu profesor Hausmanowej-Petrusewicz. Nawet wstępny przegląd prac Pani Profesor pozwala wysunąć przypuszczenie, że wiele fenotypów genetycznie uwarunkowanych chorób nerwowo-mięśniowych opisanych przez nią czeka jeszcze na odkrycie genów. Narodziny genetyki chorób nerwowo-mięśniowych były poprzedzone wieloletnimi studiami nad charakterystyką kliniczną. Stworzenie współczesnej klasyfikacji chorób nerwowo-mięśniowych rozpoczęło badania nad ich podłożem molekularnym. Profesor Hausmanowa-Petrusewicz stworzyła w Polsce podstawy poradnictwa genetycznego w chorobach nerwowo-mięśniowych. Wydaje się, że trzeba jeszcze wielu lat badań, żeby w pełni docenić i zrozumieć wkład badań Pani Profesor w rozwój genetyki chorób nerwowo-mięśniowych.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków własnych autora.

Konflikt interesów: Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Hausmanowa I, Włodarczyk S. *Zespół Laurence-Moon-Biedla u trojga rodzeństwa*. Warszawa: Lekarski Instytut Naukowo-Wydawniczy; 1949: 3–10.
- Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001; 293(5538): 2256–2259.
- M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014; 5(2): 51–56.
- Emery AE, Hausmanowa-Petrusewicz I, Davie AM, et al. International collaborative study of the spinal muscular atrophies. Part 1. Analysis of clinical and laboratory data. *J Neurol Sci* 1976; 29(1): 83–94.
- Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990; 344(6266): 540–541.
- Hausmanowa-Petrusewicz I, Prot J, Sawicka E. *Zmienność dziecięcych i młodzieńczych postaci zaniku rdzeniowego mięśni*. Warszawa: Rozprawy Wydziału Nauk Medycznych; 1966, X(IX): 185.
- Hausmanowa-Petrusewicz I, Jędrzejowska H, Dietrich-Rap Z. *Choroba Charcot-Marie-Tooth*. Warszawa: Rozprawy Wydziału Nauk Medycznych 1967 r. R. XI(II): 81–103.
- Hausmanowa-Petrusewicz I, Jędrzejowska H, Rowińska-Marcińska K, et al. *Coexistence of peroneal muscular atrophy and myotonic dystrophy features*. In: Serratrice G., Roux H. (eds.). *Peroneal atrophies and related disorders*. New York: Masson; 1979: 44–66.

9. Zimoń M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44(10): 1080–1083.
10. Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Janczewski Z. X-linked adult form of spinal muscular atrophy. *J Neurol* 1983; 229(3): 175–188.
11. Fischbeck KH, Ionasescu V, Ritter AW, et al. Localization of the gene for X-linked spinal muscular atrophy. *Neurology* 1986; 36(12): 1595–1598.
12. Dreifuss FE, Hogan GR. Survival in x-chromosomal muscular dystrophy. *Neurology* 1961; 11: 734–737.
13. Thomas PK, Calne DB, Elliott CF. X-linked scapulooperoneal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1972; 35: 208–215.
14. Boswinkel E, Walker A, Hodgson S, et al. Linkage analysis using eight DNA polymorphisms along the length of the X chromosome locates the gene for Emery-Dreifuss muscular dystrophy to distal Xq. (Abstract). *Cytogenet Cell Genet* 1985; 40: 586.
15. Yates JR, Affara NA, Jamieson DM, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: localisation to Xq27.3-qter confirmed by linkage to the factor VIII gene. *J Med Genet* 1986; 23(6): 587–590.
16. Yates JR, Warner JP, Smith JA, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: linkage to markers in distal Xq28. *J Med Genet* 1993; 30(2): 108–111.
17. Bonne G, Yaou RB, Bérout C, et al. The 108th ENMC International Workshop, 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project: EUROMEN, 7th International Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (EDMD) Workshop, 13–15 September 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13(6): 508–515
18. Raffaele Di Barletta M, Ricci E, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66(4): 1407–1412.
19. Goldberg LR, Hausmanowa-Petrusewicz I, Fidzińska A, et al. A dystrophin missense mutation showing persistence of dystrophin and dystrophin-associated proteins yet a severe phenotype. *Ann Neurol* 1998; 44(6): 971–976.
20. Chou FL, Angelini C, Daentl D, et al. Calpain III mutation analysis of a heterogenous limb-girdle muscular dystrophy population. *Neurology* 1999; 52: 1015–1020.
21. Zimowski JG, Bisko MU, Fidzińska EJ, et al. Detection of deletions within the dystrophin gene in Polish families affected with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Eur J Neurol* 1997; 4: 138–142.
22. Hausmanowa-Petrusewicz I, Emeryk B. Electrophysiologic examination in polyneuropathies. Comparison of changes in motor and sensory nerves (Polish). *Neurol Neurochir Polska* 1974; 8: 145–151.
23. Lewis RA, Sumner AJ. The electrodiagnostics distinctions between chronic familiar and acquires demelinative neuropathies. *Neurology* 1982; 32: 592–596.
24. Miller RG, Gutman L, Lewis RA, et al. Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children. *Muscle Nerve* 1985; 8: 205–210.
25. Bolino A, Levy ER, Muglia M, et al. Genetic refinement and physical mapping of the CMT4B gene on chromosome 11q22. *Genomics* 2000; 63: 271–278.
26. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nature Genet* 2000; 25: 17–19.
27. Hausmanowa-Petrusewicz I, red. *Choroby nerwowo-mięśniowe*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2013.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Kochański  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk  
ul. A. Pawińskiego 5  
02-106 Warszawa  
Tel.: 22 608-65-26  
E-mail: akochanski@imdik.pan.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.10.2015 r.

Po recenzji: 25.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 25.10.2015 r.