Клинико-генетический анализ поясно-конечностной мышечной дистрофии 2 I типа

О.П. РЫЖКОВА*, И.В. ШАРКОВА, Е.Л. ДАДАЛИ, Е.Л. ПЕТРУНИНА, А.В. ПОЛЯКОВ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Clinical-genetic analysis of limb-girdle muscular dystrophy 2 type I

O.P. RYZHKOVA, I.V. SHARKOVA, E.L. DADALI, E.L. PETRUNINA, A.V. POLYAKOV

Research Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Проведен молекулярно-генетический анализ ДНК 74 пациентов с клиническими проявлениями поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД) и предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования. Мутации в гене *FKRP*, ответственном за возникновение ПКМД 2 I типа, выявлены у 8 (10,8%) больных. Обнаружены пять различных мутаций в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Две из них (c.341C>G и c.826C>A) описаны ранее, а три (c.229C>T, c.265C>T, c.1078G>C) идентифицированы впервые. Выявлен значительный клинический полиморфизм, характеризующийся различиями в возрасте дебюта заболевания и тяжести его проявлений.

Ключевые слова: *поясно-конечностная мышечная дистрофия, ген FKRP, медико-генетическая диагностика.*

Seventy four patients with clinical presentation of LGMD and probably autosomal-recessive type of inheritance were examined. Five different mutations of *FKRP* gene responsible for LGMD2 type I were detected in eight (10.8%) patients. Two of them c.341C>G, c.826C>A were described before and three c.229C>T, c.265C>T, c.1078G>C were found for the first time. The significant clinical polymorphism due to the difference in age of manifestation and severity of clinical presentation was identified.

Key words: *limb-girdle muscular dystrophy, FKRP gene, medical and genetic diagnosis.*

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) 2 I типа в большинстве стран Европы является вторым по частоте встречаемости генетическим вариантом поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД) с аутосомно-рецессивным типом наследования, на долю которого приходится от 2,6 до 37% всех случаев аутосомно-рецессивных ПКМД [2, 6, 16]. Этот генетический вариант впервые описан E. Mercuri и соавт. в 2000 г. [8]. Ген *FKRP*, ответственный за его возникновение, расположен на длинном плече хромосомы 19 в локусе 19q13.3 и содержит 12 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.), структурированных в 4 экзона, один из которых кодирующий [15]. Продуктом гена является фукутин-связанный белок — фермент семейства гликозилтрансфераз, локализованный в аппарате Гольджи и синхронизирующий процессы мышечного сокращения. Белок состоит из 425 аминокислотных остатков и обеспечивает гликозилирование и посттрансляционную модификацию α- и β-дистрогликанов [4, 7]. В связи с этим, возникающие в результате мутаций в гене *FKRP* мышечные дистрофии предложено относить к группе дистрогликанопатий, клинические проявления которых отличаются значительным разнообразием с наличием как внутри-, так и межсемейного полиморфизма, характеризующегося варьирующими возрастом начала и тяжестью течения заболевания [1]. Тяжесть клинических проявлений четко коррелирует с возрастом манифестации заболевания. Известно, что мутации в гене *FKRP* могут вызывать не только ПКМД 2 I типа, возникающую после периода нормального моторного развития, но и врожденную ПМД 1 С типа [3, 5]. При этом клиническом варианте вялый парез возникает с рождения, и у большинства больных по мере прогрессирования заболевания формируются псевдогипертрофии мышц, особенно икроножных, что сочетается с нерезко выраженной задержкой темпов психоречевого развития. К отличительным чертам ПКМД 2 I типа относят преимущественное поражение проксимальных мышц конечностей, причем больше нижних, чем верхних. Часто имеет место вовлечение лицевой мускулатуры. У большинства пациентов обнаруживаются гипертрофии четырехглавой и икроножной, а также дистрофии дельтовидных и грудных мышц. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) повышен в 10 раз и более [9, 14]. При иммуногистохимическом исследовании отмечается снижение уровней α-дистрогликана, α-2-ламинина и кальпаина-3 [13].

Ранее не проводились исследования, направленные на определение доли ПКМД 2 I типа среди всех ПКМД с аутосомно-рецессивным типом наследования в российской популяции. Изучение частоты встречаемости и клинико-генетических характеристик этих заболеваний в выборке российских больных должно способствовать созданию эффективного алгоритма диагностики, снижению затрат на проведение дорогостоящих методов ДНК-анализа. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка доли ПКМД 2 I типа в выборке больных из

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: oxana-ryz@rambler.ru

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:6:55

популяции РФ и изучение особенностей ее клинических проявлений.

Материал и методы

Под наблюдением находились 74 неродственных больных, 30 мужчин и 44 женщины, в возрасте от 4 до 52 лет с клинико-электромиографическими признаками ПКМД, проживающих на территории РФ, а также 14 их клинически здоровых родственников. 6 пациентов имели подтвержденный аутосомно-рецессивный тип наследования (семейные случаи), остальные случаи заболевания были изолированными. Клиническую диагностику ПКМД проводили на основании преимущественного поражения мышц тазового и плечевого поясов, повышения уровня КФК, первично-мышечного характера поражения при электромиографии (ЭМГ), отсутствия вертикального типа наследования.

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК, выделенной из периферической крови пациентов, проводили в несколько этапов. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществляли с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep100 («DIAtom») по протоколу производителя. Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразнной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере MC2 («ДНК-технология», Россия) в объеме 25 мл реакционной смеси. Определение нуклеотидной последовательности проводили методом прямого секвенирования продукта ПЦР как с прямого, так и обратного праймера на основе ферментативного сиквенса по Сенгеру [10]. В качестве матрицы для проведения сиквенса использовали фрагменты, полученные после проведения ПЦР. Автоматическое секвенирование проводили согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3130Xl («Applied Biosystems»). Мультиплексную лигазную реакцию (MLPA) при выявлении не описанных ранее изменений нуклеотидной последовательности проводили на программируемом термоциклере MC2 («ДНК-технология», Россия) в два этапа. На первом этапе два олигонуклеотида отжигали с исследуемой денатурированной ДНК в присутствии термостабильной ДНК-лигазы в течение 2 ч в объеме 5 мл реакционной смеси. На втором этапе проводили стандартную ПЦР с олигопраймерами, комплементарными участкам последовательностей, специально синтезированным в олигонуклеотидах. В смесь с предварительно проведенной лигазной реакцией добавляли реакционную смесь для ПЦР в объеме 15 мл. Результаты исследования регистрировали на гель-документирующей системе GelDoc 2000. Контрольную выборку составили 100 образцов ДНК (200 хромосом), полученных от неродственных жителей различных регионов РФ.

Результаты

В результате проведения молекулярно-генетического анализа ДНК из 74 неродственных больных с клиническими проявлениями ПКМД и предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования мутации в гене *FKRP*, ответственном за возникновение ПКМД 2 I типа, выявлены у 8 (10,8%) пробандов. Эти результаты соответствуют данным, полученным при обследовании выборок больных из других европейских популяций. Все больные этой группы были женского пола в возрасте от 4 до 52 лет, единственными пораженными членами семьи и имели характерные признаки ПКМД, возникшие после периода нормального моторного развития. К настоящему времени описано более 60 мутаций в гене *FKRP*, обусловливающих развитие ПКМД 2 I типа, и более 90% из них являются однонуклеотидными заменами.

Нами обнаружено пять различных мутаций в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии (табл. 1). Две из них (c.341C>G и c.826C>A) были описаны ранее, а три (c.229C>T, c.265C>T, c.1078G>C) — идентифицированы впервые. В данном исследовании встретились как мутации, выявленные в единичных случаях, так и частые замены, выявленные в 3 случаях и более. Одной из частых замен являлась c.826C>A (Leu276Ile), встретившаяся у 5 (62,5%) из 8 больных, имеющих мутации *FKRP*. При этом у 2 (25%) больных она была выявлена в гомо-, а у 3 — в компаунд-гетерозиготном состоянии. Полученные результаты согласуются с данными литературы европейских исследователей, которые показали, что эта мутация также являлась наиболее частой причиной возникновения ПКМД 2 I типа у больных в странах Европы. При этом у 70% пациентов эта мутация была хотя бы в одном из аллелей, а у 30% — она выявлена в гомозиготном состоянии [9, 12].

Нами впервые выявлены три ранее не описанных мутации. Одна из замен c.229C>T (p.Gln77Stop), выявленная у 3 больных в компаунд-гетерозиготном состоянии с частой мутацией c.826C>A, являлась нонсенс-мутацией и не требовала дальнейшего изучения.

Две другие (c.265C>T и c.1078C>T) — представляли собой миссенс-мутации и требовали дальнейшего тестирования. С этой целью было проведено исследование ДНК 100 здоровых доноров (200 хромосом) методом MLPA-анализа. Изменений нуклеотидной последовательности в контрольной выборке выявлено не было, что свидетельствует в пользу того, что данные замены являются мутациями.

Таблица 1. **Генотипы, выявленные у больных ПКМД 2 I типа из РФ**

№	Пациент	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена
1	Ч-ва	c.341C>G/ N	Ala114Gly/N
2	Л-ва	c.265C>T/c.1078G>C	Pro89Ser/Asp360His
3	К-ва	c.826C>A/c.826C>A	Leu276Ile/Leu276Ile
4	Д-ва	c.826C>A/c.826C>A	Leu276Ile/Leu276Ile
5	Д-ая	c.826C>A/c.229C>T	Leu276Ile/Gln77Stop
6	Е-на	c.826C>A/c.229C>T	Leu276Ile/Gln77 Stop
7	Ф-на	c.826C>A/c.229C>T	Leu276Ile/Gln77 Stop
8	Н-ва	c.341C>G/N	Ala114Gly N

У 2 обследованных больных была выявлена описанная ранее как мутация замена c.341C>G (p.Ala114Gly) в гетерозиготном состоянии. С целью поиска второй мутации в гене *FKRP* проводили прямое автоматическое секвенирование последовательности некодирующих 1, 2, 3 экзонов с прилежащими экзонинтронными областями. Нуклеотидных замен обнаружено не было. В исследованиях европейских авторов данная замена также встречалась у больных с ПКМД 2 I типа (описано 46 случаев), причем как в гетеро-, так и гомо- и компаунд-гетерозиготном состояниях. В нескольких случаях обнаружили одновременно три замены, описанные как мутации. Две из них были c.341C>G и c.826C>A, а третья либо c.1846T>A (p.*496Argext*21), либо c.1384C>T (p.Pro462Ser). Замена c.1384C>T является миссенс-мутацией, а c.1846T>A увеличивает протяженность фукутин-связанного белка на 21 аминокислоту, благодаря модификации стоп-кодона в аминокислоту. Популяционные исследования обеих замен для определения их патогенности не проводились. По данным итальянских авторов, замена c.341C>G была выявлена на одной из 200 хромосом. Однако на данный момент все три замены во всех источниках описаны как мутации. Вероятно, у описанных больных две из них находятся в цис-положении, но, возможно, что одна из замен является полиморфизмом. При этом наличие замены c.341C>G в гетерозиготном состоянии у наших больных не противоречит диагнозу, так как используемые в настоящее время методы анализа ДНК имеют ограничения. Можно предположить, что вторая мутация находится в регуляторных областях гена, на данный момент не доступных исследованию, или является протяженной делецией, не затрагивающей участок гена, гомологичный тому, где мутация была выявлена. Наличие характерных клинических симптомов ПКМД у пациентов из различных популяций мира, имеющих замену c.341C>G, позволяет сделать предположение, что причиной развития заболевания являются мутации именно в гене *FKRP*.

В пользу влияния замены c.341C>G на клиническую картину может свидетельствовать схожесть таковой и у 2 больных из нашей выборки: *Н-вой* (11 лет) и *Ч-ой* (4 года) (табл. 2). Заболевание манифестировало в 5 и 4 года соответственно. На момент осмотра ведущим клиническим симптомом у обеих больных являлась диффузная мышечная гипотония, выраженная больше в проксимальных отделах конечностей и мышцах тазового и плечевого поясов. Сухожильные рефлексы с нижних конечностей и карпорадиальный рефлекс не вызывались у обеих пациенток. Показатели КФК значительно превышали норму — 5394 и 4280 ед/л соответственно.

Для оценки клинического статуса пациентов на каждого больного заполняли карту фенотипа. Сводные данные об особенностях клинических проявлений ПКМД 2 I типа представлены в табл. 2. Выявлен значительный клинический полиморфизм, который касался как возраста манифестации заболевания, так и тяжести клинических проявлений. У 3 больных первые признаки заболевания отметили в возрасте 1,5 года, вскоре после начала самостоятельной ходьбы, у 2 — 4 и 5 лет, у 3 — 20 и 25 лет.

Был проведен сравнительный анализ особенностей клинических проявлений и уровней КФК у больных ПКМД 2 I типа с различными типами мутаций в гене *FKRP*. У 2 пациентов, имеющих распространенную мутацию 826C>A в гомозиготном состоянии, отмечалось наиболее мягкое течение заболевания, характеризующееся более поздним возрастом начала, умеренно выраженными клиническими симптомами и длительным сохранением способности к самостоятельной ходьбе. Полученный результат подтверждает данные европейских исследователей о более мягком клиническом течении заболевания у пациентов с мутацией 826C>A, особенно если она встречается в гомозиготном состоянии [11]. При наличии этой мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс-мутацией 229C>T, приводящей к прекращению трансляции белка после 77 аминокислотного остатка, тяжесть клинической картины широко варьировала. Так, у 1 больной заболевание манифестировало в возрасте 20 лет и характеризовалось умеренным прогрессированием. Пациентка полностью сохраняла не только способность самостоятельной ходьбы и самообслуживания, но и удовлетворительную трудоспособность. У 2 других больных с

Таблица 2. **Клинические проявления у больных ПКМД 2 I типа из РФ**

№	Пациент	Д-ва	Е-на	К-ва	Л-ва	Ф-на	Ч-ва	Н-ва	Д-ая
	Пол	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.
1	Возраст на момент осмотра, годы	32	12	52	6	9	4	11	26
2	Возраст дебюта, годы	25	1,5	25	1,5	1,5	4	5	20
3	Гипотрофия мышц плечевого пояса	+	+	+	+	+	+	+	+
4	Гипотрофия мышц тазового пояса	+	+	+	+	+	+	+	+
5	Отсутствие/снижение ахилловых рефлексов	+	+	+	—	+	+	+	—
6	Отсутствие/снижение коленных рефлексов	+	+	+	—	+	+	+	+
7	Отсутствие/снижение бицепитальных рефлексов	+	+	+	+	+	—	+	—
8	Отсутствие/снижение карпорадиальных рефлексов	—	+	+	—	+	+	+	—
9	Контрактуры крупных суставов	—	—	—	—	+	—	+	—
10	Гиперлордоз поясничного отдела	—	—	+	+	—	—	—	—
11	Сколиоз	—	—	—	—	—	+	—	—
12	Кардиомиопатия	—	—	—	—	—	—	—	—
13	Псевдогипертрофии икроножных мышц	—	+	+	—	—	—	+	+
14	КФК, ед/л	3942	5565	1590	4127	2397	4280	5394	2686

аналогичными мутациями в генотипе имелись клинические проявления, возникшие с момента начала самостоятельной ходьбы в возрасте 1 года, и на момент осмотра характеризовались выраженными симптомами поясно-конечностной ПМД. Одна из этих больных потеряла способность к самостоятельной ходьбе в 7-летнем возрасте.

Для демонстрации клинического полиморфизма единого генетического варианта приводим выписки из истории болезни 2 пациенток.

Больная *Ф-на* осмотрена в возрасте 9 лет. С начала самостоятельной ходьбы походка девочки напоминала утиную, а возрасте 1,5 года появились трудности подъема по лестнице, из положения сидя на корточках и повышенная утомляемость при ходьбе. Самостоятельно не ходит с 7 лет. На момент осмотра ведущей в клинической картине являлась диффузная мышечная гипотония, больше выраженная в проксимальных отделах конечностей, мышцах тазового и плечевого поясов. Выявлены контрактуры в голеностопных суставах и тугоподвижность — в коленных. Сухожильные рефлексы с ног не вызываются, с рук резко снижены. Мимическая и жевательная мускулатура интактна.

Пациентка *Д-ая* осмотрена в возрасте 26 лет по поводу жалоб на слабость и гипотрофию мышц тазового пояса, которые появились в течение последних 6 лет. Считает себя больной с 20-летнего возраста, когда возникли такие же, как и у первой пациентки, признаки заболевания. При объективном осмотре выражены «приемы миопата», увеличены в объеме икроножные мышцы. Коленные рефлексы не вызываются, ахилловы и с верхних конечностей — без патологии. Мышечная сила в тазовом поясе — 2, в плечевом — 3—4 балла. Контрактур крупных суставов не обнаружено, отмечено переразгибание в межфаланговых суставах и плоскостопие. Больная полностью сохранила трудоспособность.

При исследовании крови обе пациентки имели сходные цифры КФК — 2397 и 2686 ед./л соответственно, а также практически одинаковую длительность заболевания на момент осмотра — 7 и 6 лет соответственно.

Представляет интерес описание особенностей клинических проявлений у больной с двумя впервые выявленными нами мутациями в гене *FKRP* в компаунд-гетерозиготном состоянии (c.265C>T/c.1078C>T). Пробанд, больная девочка, единственный ребенок молодых здоровых родителей, осмотрена в возрасте 6 лет. Из анамнеза известно, что первые признаки заболевания появились с момента начала самостоятельной ходьбы и характеризовались переваливающейся походкой и использованием «приемов миопата» при подъеме из горизонтального положения. На момент осмотра в клинической картине выявлены умеренно выраженные признаки ПКМД, при исследовании крови уровень КФК составил 4127 ед./л.

В целом уровень КФК у всех обследованных нами больных был значительно повышен и колебался от 1590 до 5565 ед./л. Не было выявлено значимых различий в уровне активности фермента от типа мутаций.

Обсуждение

Таким образом, в обследованной выборке из 74 пациентов с клиническими проявлениями ПКМД, проживающих на территории России, мутации в гене *FKRP*, ответственном за развитие ПКМД 2 I типа, выявлены в 10,8% случаев. Наиболее частой мутацией является 826C>A, которая встретилась у 62,5% больных с выявленными мутациями в гене *FKRP* в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии. Больные, у которых данная мутация обнаружена в гомозиготном состоянии, имели более мягкое течение заболевания и умеренно выраженные клинические проявления ПКМД. У больных с наличием этой мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии с другой нуклеотидной заменой отмечался выраженный полиморфизм по возрасту начала заболевания и тяжести течения миодистрофического процесса. Интересно отметить, что половина наблюдаемых нами больных с ПКМД 2 I типа имела умеренную псевдогипертрофию икроножных мышц без увеличения их плотности на ощупь. Полученные данные не противоречат результатам исследования выборки больных из других европейских популяций, в которых псевдогипертрофии выявлены у 60—70% больных с ПКМД 2 I. Тип мутации не влияет на уровень активности КФК.

Полученные данные о доле встречаемости ПКМД 2 I типа и наличии мажорных мутаций в гене *FKRP* не противоречат данным европейских исследователей и являются основой для создания алгоритма обследования больных с ПКМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, с аутосомно-рецессивным типом наследования и в изолированных случаях. В лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН (Москва) разработан протокол исследования частых мутаций c.826C>A, c.229C>T и замены c.341C>T, характерных для больных из РФ, методом MLPA-анализа. Информативность данного метода — 87,5%, т.е. хотя бы одна замена будет выявлена хотя бы на одной хромосоме у 7 из 8 больных ПКМД 2 I типа.

Кроме того, при медико-генетическом консультировании необходимо учитывать существование значимого клинического полиморфизма заболеваний, обусловленных мутациями в гене *FKRP*. Так, наряду с изученной нами ПКМД 2 I типа, описано несколько клинических фенотипов врожденных ПМД, сочетающихся с пороками развития мозга и глаз и/или олигофренией, которые предложено обозначать как различные варианты дистрогликанопатий. Это обстоятельство необходимо учитывать при создании алгоритма обследования больных с врожденными вариантами синдромальных мышечных дистрофий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дадали Е.Л., Щагина О.А., Тибуркова Т.Б., Рыжкова О.П., Иванова Е.А., Поляков А.В.* Особенности клинических проявлений и алгоритмы молекулярно-генетической диагностики генетически гетерогенных вариантов наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике 2009; 13: 174—183.
2. *Дадали Е.Л., Щагина О.А., Рыжкова О.П., Руденская Г.Е., Федотов В.П., Поляков А.В.* Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. Журн неврол и психиат 2010; 4: 79—83.
3. *Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Щагина О.А., Шаркова И.В., Поляков А.В.* Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики на-

следственных прогрессирующих мышечных дистрофий. Медицинская генетика 2011; 2: 17—23.

4. *Beedle A.M., Nienaber P.M., Campbell K.P.* Fukutin-related protein associates with the sarcolemmal dystrophin-glycoprotein complex. J Biol Chem 2007; 282: 16713—16717.
5. *Brockington M., Yuva Y., Prandini P., Brown S. C., Torelli S., Benson M.A., Herrmann R., Anderson L.V., Bashir R., Burgunder J.M., Fallet S., Romero N., Fardeau M., Straub V., Storey G., Pollitt C., Richard I., Sewry C.A., Bushby K., Voit T., Blake D.J., Muntoni F.* Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2 I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. Hum Mol Genet 2001; 10: 2851—2859.
6. *Hanisch F., Grimm D., Zier S., Deschauer M.* Frequency of the FKRP mutation c.826C>A in isolated hyperCKemia and in limb girdle muscular dystrophy type 2 in German patients. J neurol 2010; 257: 2: 300—301, DOI: 10.1007/s00415-009-5349.
7. *Hewitt J.E.* Abnormal glycosylation of dystroglycan in human genetic disease. Biochim Biophys Acta 2009; 1792: 853—861.
8. *Mercuri E., Sewry C.A., Brown S.C., Brockington M., Jungbluth H., DeVile C., Counsell S., Manzur A., and Muntoni F.* Congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity? Neuropediatrics 2000; 31: 186—189.
9. *Poppe M., Cree L., Bourke J., Eagle M., Anderson L.V., Birchall D., Brockington M., Buddles M., Busby M., Muntoni F., Wills A., and Bushby K.* The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2 I. Neurology 2003; 60: 1246—1251.
10. *Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.* DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 12: 5463—5467.
11. *Sveen M.-L., Jeppesen T.D., Hauerslev S., Krag T.O., Vissing J.* Endurance training: an effective and safe treatment for patients with LGMD2I. Neurology 2007; 68: 59—61.
12. *Walter M.C., Petersen J.A., Stucka R., Fischer D., Schroder R., Vorgerd M., Schroers A., Schreiber H., Hanemann C.O., Knirsch U., Rosenbohm A., Huebner A., Barisic N., Horvath R., Komoly S., Reilich P., Muller-Felber W., Pongratz D., Muller J.S., Auerswald E.A., Lochmuller H.* FKRP (826C>A) frequently causes limb-girdle muscular dystrophy in German patients. J Med Genet 2004; 41: 50.
13. *Yamamoto L.U., Velloso F.J., Lima B.L., Fogaca L.L., de Paula F., Vieira N.M., Zatz M., Vainzof M.* Muscle protein alterations in LGMD2 I patients with different mutations in the Fukutin-related protein gene. J Histochem Cytochem 2008; 56: 995—1001.
14. http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html
15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
16. http://www.dmd.nl

С 29 июня по 1 июля 2012 г. Благотворительный фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом (БАС) проводит 2-й сертификационный цикл по БАС для врачей-неврологов с международным участием «Международный стандарт ведения БАС». С лекциями выступят проф. П. Андерсен (Университет Умео, Швеция), проф. В. Менингер (Клиника Сальпетрие, Париж, Франция), проф. М. Фельдинг (Университетская больница Орхуса, Дания), а также директор фонда к.м.н. Г.Н. Левицкий и другие отечественные лекторы с освещением всех современных аспектов клиники, диагностики, фундаментальных исследований и паллиативной терапии БАС.

Цикл будет проводиться в Москве 29—30 июня по адресу: ул. Лосиноостровская, д. 39 (кабинет «Школы апноэ» в больнице Центросоюза).

Проезд: ст. м. «Ул. Подбельского», а 1 июля — в гостинице «Клуб 27» по адресу: ул. Малая Никитская, 27 (ст. м. «Баррикадная»).

Запись на цикл по электронному адресу: alsrus@gmal.com

Тел.: +7 (926) 182-1899