

A. Schenone · L. Nobbio

Neuropatie di Charcot-Marie-Tooth: dalla patologia alla patogenesi

Riassunto Le neuropatie di Charcot-Marie-Tooth (CMT) sono un gruppo eterogeneo e frequente di malattie ereditarie del sistema nervoso periferico, recentemente associate a mutazioni in almeno 15 geni differenti. In base alla neurofisiologia e alla neuropatologia si distinguono forme demielinizzanti (CMT1, neuropatia ereditaria con aumentata suscettibilità dei nervi al danno da compressione o HNPP, malattia di Dejerine-Sottas o DSS, ipomielinizzazione congenita o CH, CMT4) e forme assonali (CMT2). Un posto a parte spetta alle forme legate al cromosoma X (CMTX), che associano segni di sofferenza mielinica ed assonale. Studi di genetica e biologia molecolare, unitamente ad un'approfondita conoscenza dei quadri neuropatologici di ciascuna variante di CMT, hanno consentito di formulare ipotesi sui meccanismi patogenetici che sottendono alle forme più frequenti. La conoscenza di questi meccanismi può preludere allo sviluppo di strategie terapeutiche specifiche per le neuropatie CMT.

Parole chiave Charcot-Marie-Tooth · Neuropatie ereditarie · Proteine mieliniche · PMP22 · P0

A. Schenone (✉) · L. Nobbio
Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione
Università di Genova, Genova

Introduzione

Le neuropatie di Charcot-Marie-Tooth (CMT) rappresentano circa il 90% di tutte le malattie ereditarie del sistema nervoso periferico (SNP). Recentemente è stata proposta una semplice classificazione in CMT a carattere demielinizzante e CMT a carattere assonale [1, 2]. Questa divisione è effettuata in base alle caratteristiche neurofisiologiche e neuropatologiche, e riprende la classica distinzione fra neuropatie ereditarie sensitivo-motorie demielinizzanti con velocità di conduzione dei nervi periferici <38 m/sec e neuropatie ereditarie sensitivo-motorie assonali con velocità di conduzione dei nervi periferici >38 m/sec [3]. Una classificazione che tenga conto delle caratteristiche neuropatologiche rappresenta anche una base ideale per la valutazione dei rapporti genotipo-fenotipo e per la formulazione di ipotesi patogenetiche. Gli avanzamenti in termini di diagnosi genetica hanno consentito di associare, a tutt'oggi, ben 15 geni ed innumerevoli altri loci genetici con fenotipi CMT sia demielinizzanti che assonali (www.uia.ac.be/CMTmutations/). Tuttavia, un approccio patogenetico e di correlazione genotipo-fenotipo può essere effettuato solo per le forme più frequenti di CMT.

Neuropatologia

CMT demielinizzante

Il quadro più comune è rappresentato dalla CMT tipo 1A (CMT1A), da duplicazione del cromosoma 17p11.2, all'interno della quale è contenuto il gene che codifica per la proteina mielinica 22 (PMP22). La CMT1A mostra l'aspetto neuropatologico tipico di una neuropatia ipertrofica demielinizzante, con iperplasia del connettivo endonevriale, grave perdita di fibre mielinizzate, de- e rimielinizzazione sulle

fibre superstiti e proliferazione concentrica del citoplasma delle cellule di Schwann (CS) intorno a fibre con guaina mielinica talora sottile talora normale, a formare immagini chiamate “onion bulb”, per la somiglianza con “i bulbi di cipolla”. Un altro quadro neuropatologico tipico è quello della HNPP, dovuta ad una delezione della stessa regione cromosomica duplicata nella CMT1A. In questi pazienti si osserva una riduzione di grado variabile della densità di fibre mieliniche e la presenza di ispessimenti focali della guaina mielinica, meglio visibili sulle singole fibre preparate con la tecnica del “teasing”, denominati “tomaculi” per il loro aspetto “a salsiccia”. Benché la HNPP sia considerata un fenotipo demielinizante, i segni neuropatologici di demielinizzazione e rimielinizzazione solo raramente sono rilevanti come nella CMT1A [4]. Le forme, più rare, di CMT da mutazione del gene che codifica per la proteina mielinica zero (P0) (CMT1B) hanno fenotipo istopatologico variabile e mostrano spesso scompattamento della mielina e, talora, formazione di tomaculi [5]. Infine fra le CMT demielinizanti vanno annoverate le gravi forme ipomielinizanti (DSS, CH) [2], in cui il quadro neuropatologico mostra una evidente perdita di fibre mieliniche con fibre residue gravemente ipo- o demielinizzate e formazione di “bulbi di cipolla” costituiti da avvolgimenti della membrana basale delle CS attorno a fibre non mielinizzate o dotate di guaina mielinica molto sottile. In casi rarissimi, da mutazione del gene per la proteina 2 correlata alla miotubularina (CMT4B) [6], sono presenti tipiche alterazioni della mielina che appare estroflessa e fortemente irregolare (“myelin outfoldings”) [7].

CMT assonale

Queste forme (CMT2), si caratterizzano, sul piano neuropatologico, per la relativamente lieve rarefazione delle fibre mieliniche. Sono inoltre presenti rare formazioni “a bulbo di cipolla” ed occasionali raggruppamenti di piccole fibre mielinizzate, espressione di rigenerazione assonale. Il quadro, nettamente distinto rispetto a quello delle CMT demielinizanti, denota evidentemente una sostanziale differenza patogenetica fra le due forme. Raramente quadri di CMT con mutazioni della P0 mostrano un fenotipo assonale [8, 9].

CMT X

Questo tipo di CMT merita un posto a parte nella descrizione neuropatologica poiché mutazioni della connexina 32 (CX32) possono determinare un fenotipo assonale o demielinizante, oppure un insieme dei due [10]. Si possono osservare, oltre ad una ridotta densità di fibre mieliniche, fibre con guaina mielinica sottile, “cluster” di piccole fibre mielinizzate espressione di rigenerazione assonale, rari “onion bulb” e occasionali fibre in demielinizzazione segmentale

Patogenesi

Come detto la scoperta delle mutazioni genetiche responsabili delle diverse forme di CMT è in continua crescita. La identificazione del gene causale rende possibile lo studio dei meccanismi patogenetici che sottendono a ciascuna di queste varianti. Da questo punto di vista le forme demielinizanti sono sicuramente meglio conosciute delle varianti assonali [10–12]. La ricerca ha dedicato grande spazio, negli ultimi anni, alla CMT1A per la sua elevata frequenza e perché in circa l’80% dei pazienti con fenotipo CMT1 si osserva la duplicazione 17p11.2 contenente la PMP22. Casi più rari di CMT1A sono dovuti a mutazioni puntiformi della PMP22. La PMP22 è una glicoproteina associata alla mielina periferica, espressa principalmente dalle cellule di Schwann (CS), che svolge due funzioni principali: 1) controllo della crescita e del differenziamento delle CS [13]; 2) compattamento e stabilizzazione della guaina mielinica, in collaborazione con altre proteine come la P0 [14, 15]. L’accumulo di PMP22 a livello di guaina mielinica è stimolato dal contatto CS-assone [16]. Alterazioni del dosaggio genetico della PMP22, come avviene nella CMT1A (aumentato) o nella HNPP (diminuito) [17, 18], influenzano fortemente la funzione della proteina. I meccanismi attraverso i quali l’alterato dosaggio genetico della PMP22 conduce al fenotipo clinico e neuropatologico non sono tuttavia completamente noti. Il recente sviluppo di modelli animali che esprimono livelli aumentati o diminuiti di PMP22 [19, 20] e di modelli in vitro di CMT1A [21] ha consentito di formulare alcune ipotesi patogenetiche, in parte corroborate anche dalle osservazioni neuropatologiche su nervi umani. È possibile che la sovraespressione di PMP22, già presente in fase embrionale, alteri le capacità proliferative e di modificare la propria forma delle CS [13, 22]. Ciò potrebbe influenzare la funzione di allungamento e spiralizzazione della CS stessa intorno all’assone per formare l’avvolgimento mielinico. Studi recenti, e non ancora pubblicati, effettuati da noi su colture primarie di CS transgeniche per la PMP22 (PMP22_g) mostrano che tali cellule, in presenza dell’assone o di forskolina (FSK), che mima il contatto assonale, anziché allungarsi ed incrementare il proprio perimetro si retraggono. Inoltre l’esposizione a FSK determina ridotta motilità e migrazione delle CS PMP22_g rispetto ai controlli normali. Tuttavia è stato dimostrato che CS esprimenti anche livelli molto elevati di PMP22 mantengono la capacità di avviare il programma di mielinizzazione, quantomeno a livello molecolare [23]. Inoltre, a fronte di un accumulo di proteina nella guaina mielinica [17], nei nervi surali di pazienti CMT1A si osservano fibre mieliniche apparentemente normali, anche se circondate da processi schwannici soprannumerari. Un’analisi più approfondita della struttura della mielina e della sua periodicità, mediante microscopia elettronica a trasmissione e microdiffrazione a raggi X, in diverse condizioni sperimentali caratterizzate da aumentata espressione di PMP22, mostra che nelle guaine mieliniche di ratti

e colture mielinizzanti PMP22_{tg} e di pazienti con CMT1A la distanza fra le linee dense maggiori è lievemente ma significativamente aumentata rispetto al normale. Ciò potrebbe condurre ad una instabilità della mielina con successiva demielinizzazione e rimielinizzazione e, nel tempo, a formazione di “onion bulb”. Inoltre è interessante notare che, in condizioni di diminuita espressione di PMP22, come avviene nei pazienti con HNPP, la periodicità della mielina è significativamente ridotta, a suggerire una possibile funzione della PMP22 nel mantenere una corretta spaziatura fra una linea densa maggiore e l'altra. Come detto un fenotipo CMT1A o più gravemente demielinizzante può essere dovuto a mutazioni puntiformi della PMP22. In questo caso i meccanismi patogenetici sono meglio conosciuti, anche grazie all'analisi di modelli murini spontanei della malattia (topi Trembler e Trembler j) [24]. Mutazioni dominanti determinano un'alterazione del traffico endocellulare della PMP22 e il suo accumulo nel complesso Golgi-reticolo endoplasmico con mancato trasporto della proteina alla membrana cellulare, il che spiega il grave fenotipo demielinizzante [24]. Non è ancora chiaro, tuttavia, se tale fenomeno coinvolge la via proteosomica e comporta la formazione di aggresomi [25]. L'espressione clinica della CMT1A riflette primariamente il processo di dis-demielinizzazione; tuttavia, l'evoluzione neurologica ed alcuni aspetti neuropatologici sembrano in relazione ad una concomitante sofferenza dell'assone [26], la cui patogenesi non è al momento chiara [11]. La disponibilità di modelli animali ed in vitro della malattia può tuttavia contribuire allo studio anche di questo importante fenomeno.

Mutazioni nei geni che codificano per la P0 provocano scomattamento della guaina mielinica probabilmente perché influenzano la capacità della proteina ad organizzarsi omofilicamente in tetrameri [27] o ad interagire con altre proteine mieliniche, come la PMP22 [15]. Mutazioni che interferiscono con la formazione dell'omotetramero o con la interazione fra tetrameri agiscono con meccanismo dominante-negativo, mentre mutazioni che rallentano la produzione di P0 comportano una ridotta funzione della proteina [10]. Anche per le CMT 1B sono disponibili modelli murini in cui è stato inattivato il gene per la P0 [28]. In questi animali il quadro neuropatologico riproduce con una certa fedeltà le alterazioni osservate nella variante umana. Recentemente è stato dimostrato, in questo modello sperimentale, che cellule della serie monocito-macrofagica modulano il processo di demielinizzazione e che la sofferenza del nervo può essere prevenuta con opportuna immunomodulazione [29]. Ciò implica una qualche speranza per future opzioni terapeutiche, quantomeno nelle forme di CMT 1B. Una grave demielinizzazione dei nervi periferici è anche legata a mutazioni, meno frequenti, in altri geni come EGR2 (“early growth response gene”), NDRG1 (“n-myc downstream regulated gene”), MTMR2 (“myotubularin-related protein 2”) e PRX (“periaxin”) [10]; tuttavia i meccanismi patogenetici di queste forme sono in gran parte sconosciuti.

Solo per EGR2 è noto che, essendo un fattore di trascrizione che influenza l'espressione di diverse proteine mieliniche [30, 31], una sua mutazione blocca le CS in una fase precoce del loro differenziamento. Ciò è anche suggerito da studi su animali in cui il gene EGR2 è stato sperimentalmente inattivato [32].

La CX32, le cui mutazioni sono responsabili della CMTX, è una proteina espressa a livello di mielina non-compatta (regioni paranodali e incisive di Schmidt-Lanterman), dove si organizza in esameri (connessoni) che si associano con analoghe strutture sulla membrana cellulare opposta della stessa CS per formare “gap junction” o pori attraverso i quali piccole molecole e ioni transitano dal citoplasma assonale a quello adassonale [33]. Il meccanismo attraverso il quale mutazioni CX32 conducono ad un fenotipo clinico e neuropatologico variabile, assonale o demielinizzante o un insieme dei due non è noto. Alcune mutazioni provocano perdita di funzione della proteina bloccando, di fatto, la formazione dei connessoni [34]. Alcune mutazioni sembrano provocare unicamente riduzione del diametro dei pori transmembrana o danneggiare funzionalmente i canali [35, 36]. Altre ancora conducono ad alterato traffico endocellulare della CX32 che si accumula nel Golgi o nel citoplasma della CS [11], eventualmente esercitando un effetto di tipo “dominante-negativo” sulla proteina [37]. Secondo alcuni autori la sofferenza dell'assone rimane comunque secondaria al danno mielinico, come anche suggerito dai modelli animali [38].

I meccanismi patogenetici delle CMT2 sono assai meno conosciuti di quelli CMT1, anche perché solo recentemente, in pazienti con fenotipo assonale, sono state identificate mutazioni di geni specifici [NF-L (“neurofilament light gene”), GDAP1 (“ganglioside-induced differentiation-associated protein”) KIF1B β , che codifica per una proteina della famiglia delle kinesine e LMNA (laminin A/C nuclear-envelope proein) (www.uia.ac.be/CMTmutations/)]. L'introduzione di mutazioni del gene NF-L nel topo comporta una grave neuropatia periferica con perdita di assoni di grosso calibro, mentre l'inattivazione del gene determina unicamente una perdita del 15–20% degli assoni in assenza di un chiaro fenotipo CMT [11]. Ciò suggerisce che la mutazione nell'uomo potrebbe agire con un meccanismo di tipo dominante-negativo [12].

Infine, è noto che anche alcune mutazioni della P0 risultano in un fenotipo CMT2. Tuttavia il meccanismo attraverso cui ciò si verifica non è chiaro.

In conclusione, la lista di geni responsabili per le neuropatie CMT è in continua crescita. Ciò consente di speculare sulle correlazioni genotipo-fenotipo, che possono quindi favorire la comprensione dei meccanismi patogenetici che sottendono alle diverse varianti di CMT. Solo una conoscenza approfondita delle alterazioni neuropatologiche di ogni singola forma di CMT consente un simile approccio. Lo scopo ultimo della comprensione dei meccanismi attraverso i quali ogni singola mutazione conduce ad un certo fenotipo è lo sviluppo di strategie terapeutiche per queste neuropatie

periferiche, che talvolta possono essere anche molto invalidanti. Un contributo fondamentale a questo sforzo interpretativo è dato anche dallo sviluppo di modelli animali ed in vitro delle forme più frequenti di CMT.

Bibliografia

- Schenone A, Mancardi GL (1999) Molecular basis of inherited neuropathies. *Curr Opin Neurol* 12(5):603–616
- Reilly MM (2000) Classification of the hereditary motor and sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 13(5):561–564
- Harding AE, Thomas PK (1980) The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 103(2):259–280
- Mancardi GL, Mandich P, Nassani S, Schenone A, James R, Defferrari R, Bellone E, Giunchedi M, Ajmar F, Abbruzzese M (1995) Progressive sensory-motor polyneuropathy with tomaculous changes is associated to 17p11.2 deletion. *J Neurol Sci* 131(1):30–34
- Gabreels-Festen AA, Hoogendijk JE, Meijerink PH, Gabreels FJ, Bolhuis PA, van Beersum S, Kulkens T, Nelis E, Jennekens FG, de Visser M, van Engelen BG, Van Broeckhoven C, Mariman EC (1996) Two divergent types of nerve pathology in patients with different P0 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 47(3):761–765
- Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, Christodoulou K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Mandich P, Schenone A, Gambardella A, Bono F, Quattrone A, Devoto M, Monaco AP (2000) Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 25(1):17–19
- Schenone A, Abbruzzese M, Uccelli A, Mandich P, James R, Bellone E, Giunchedi M, Rolando S, Capello E, Mandich P et al (1994) Hereditary motor and sensory neuropathy with myelin outfolding: clinical, genetic and neuropathological study of three cases. *J Neurol Sci* 122(1):20–27
- Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F (1998) Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 50(5):1397–1401
- De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, Vercruyssen A, Verellen C, Van Maldergem L, Martin JJ, Van Broeckhoven C (1999) The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 122(Pt 2):281–290
- Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler IJ, Krajewski K, Shy M, Lupski JR (2002) Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002 51(2):190–201
- Young P, Suter U (2001) Disease mechanisms and potential therapeutic strategies in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res Brain Res Rev* 36(2–3):213–221
- Bennett CL, Chance PF (2001) Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory and autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 14(5):621–627
- Zoidl G, Blass-Kampmann S, D'Urso D, Schmalenbach C, Muller HW (1995) Retroviral-mediated gene transfer of the peripheral myelin protein PMP22 in Schwann cells: modulation of cell growth. *EMBO J* 14(6):1122–1128
- Snipes GJ, Suter U, Welcher AA, Shooter EM (1992) Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP-22/SR13). *J Cell Biol* 117(1):225–238
- D'Urso D, Ehrhardt P, Muller HW (1999) Peripheral myelin protein 22 and protein zero: a novel association in peripheral nervous system myelin. *J Neurosci* 19(9):3396–3403
- Pareek S, Notterpek L, Snipes GJ, Naef R, Sossin W, Laliberte J, Iacampo S, Suter U, Shooter EM, Murphy RA (1997) Neurons promote the translocation of peripheral myelin protein 22 into myelin. *J Neurosci* 17(20):7754–7762
- Vallat JM, Sindou P, Preux PM, Tabaraud F, Milor AM, Couratier P, LeGuern E, Brice A (1996) Ultrastructural PMP22 expression in inherited demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 39(6):813–817
- Schenone A, Nobbio L, Mandich P, Bellone E, Abbruzzese M, Aymar F, Mancardi GL, Windebank AJ (1997) Underexpression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 48(2):445–449
- Sereda M, Griffiths I, Puhlhofer A, Stewart H, Rossner MJ, Zimmerman F, Magyar JP, Schneider A, Hund E, Meinck HM, Suter U, Nave KA (1996) A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron* 16(5):1049–1060
- Adlkofer K, Martini R, Aguzzi A, Zielasek J, Toyka KV, Suter U (1995) Hypermyelination and demyelinating peripheral neuropathy in Pmp22-deficient mice. *Nat Genet* 11(3):274–280
- Nobbio L, Mancardi G, Grandis M, Levi G, Suter U, Nave KA, Windebank AJ, Abbruzzese M, Schenone A (2001) PMP22 transgenic dorsal root ganglia cultures show myelin abnormalities similar to those of human CMT1A. *Ann Neurol* 50(1):47–55
- Brancolini C, Edomi P, Marzinotto S, Schneider C (2000) Exposure at the cell surface is required for gas3/PMP22 To regulate both cell death and cell spreading: implication for the Charcot-Marie-Tooth type 1A and Dejerine-Sottas diseases. *Mol Biol Cell* 11(9):2901–2914
- Niemann S, Sereda MW, Suter U, Griffiths IR, Nave KA (2000) Uncoupling of myelin assembly and schwann cell differentiation by transgenic overexpression of peripheral myelin protein 22. *J Neurosci* 20(11):4120–4128
- Naef R, Suter U (1999) Impaired intracellular trafficking is a common disease mechanism of PMP22 point mutations in peripheral neuropathies. *Neurobiol Dis* 6(1):1–14
- Notterpek L, Ryan MC, Tobler AR, Shooter EM (1999) PMP22 accumulation in aggresomes: implications for CMT1A pathology. *Neurobiol Dis* 6(5):450–460
- Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garbern J, Kamholz J, Shy ME (2000) Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 123(Pt 7):1516–1527
- Shapiro L, Doyle JP, Hensley P, Colman DR, Hendrickson WA (1996) Crystal structure of the extracellular domain from P0, the major structural protein of peripheral nerve myelin. *Neuron* 17(3):435–449
- Giese KP, Martini R, Lemke G, Soriano P, Schachner M (1992) Mouse P0 gene disruption leads to hypomyelination,

- abnormal expression of recognition molecules, and degeneration of myelin and axons. *Cell* 71(4):565–576
29. Schmid CD, Stienekemeier M, Oehen S, Bootz F, Zielasek J, Gold R, Toyka KV, Schachner M, Martini R (2000) Immune deficiency in mouse models for inherited peripheral neuropathies leads to improved myelin maintenance. *J Neurosci* 20(2):729–735
 30. Nagarajan R, Svaren J, Le N, Araki T, Watson M, Milbrandt J (2001) EGR2 mutations in inherited neuropathies dominant-negatively inhibit myelin gene expression. *Neuron* 30(2):355–368
 31. Musso M, Balestra P, Bellone E, Cassandrini D, Di Maria E, Doria LL, Grandis M, Mancardi GL, Schenone A, Levi G, Ajmar F, Mandich P (200) The D355V mutation decreases EGR2 binding to an element within the Cx32 promoter. *Neurobiol Dis* 8(4):700–706
 32. Topilko P, Schneider-Maunoury S, Levi G, Baron-Van Evercooren A, Chennoufi AB, Seitanidou T, Babinet C, Charnay P (1994) Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 371(6500):796–799
 33. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL, Chen K, Lensch MW, Chance PF, Fischbeck KH (1993) Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 262(5142):2039–2042
 34. Scherer SS, Bone LJ, Deschenes SM, Abel A, Balice-Gordon RJ, Fischbeck KH (1999) The role of the gap junction protein connexin32 in the pathogenesis of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Novartis Found Symp*. 219:175–185, 185–187
 35. Abrams CK, Oh S, Ri Y, Bargiello TA (2000) Mutations in connexin 32: the molecular and biophysical bases for the X-linked form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Res Brain Res Rev* 32(1):203–214
 36. Ressot C, Gomes D, Dautigny A, Pham-Dinh D, Bruzzone R (1998) Connexin32 mutations associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease show two distinct behaviors: loss of function and altered gating properties. *J Neurosci* 18(11):4063–4065
 37. Omori Y, Mesnil M, Yamasaki H (1996) Connexin 32 mutations from X-linked Charcot-Marie-Tooth disease patients: functional defects and dominant negative effects. *Mol Biol Cell* 7(6):907–196
 38. Anzini P, Neuberg DH, Schachner M, Nelles E, Willecke K, Zielasek J, Toyka KV, Suter U, Martini R. Structural abnormalities and deficient maintenance of peripheral nerve myelin in mice lacking the gap junction protein connexin 32. *J Neurosci* 17(12):4545–4551