

Perspektywa terapeutyczna w chorobie Charcot-Marie-Tooth typu 1A

Therapeutic perspective in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease

Andrzej Kochański

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

STRESZCZENIE

Zaledwie 17 lat temu określono przyczynę choroby Charcot-Marie-Tooth typu 1A (CMT1A). Po raz pierwszy w historii badań nad chorobami kręgu CMT możliwe było udzielenie porady genetycznej chorym z ujemnym wywiadem rodzinnym. W ciągu 17 lat badań nad podłożem CMT zidentyfikowano setki mutacji w 40 genach a, w niektórych formach CMT poznano patogenezę molekularną. Znajomość patogenezы choroby CMT1A niejako otworzyła drogę do pierwszych terapii eksperymentalnych prowadzonych na modelu zwierzęcym CMT. Największe znaczenie w ujęciu terapeutycznym w chorobie CMT1A miało poznanie efektu dawki genu *PMP22* jako kluczowego czynnika patogennego. W chorobie CMT1A prowadzone są obecnie próby terapeutyczne na ludziach z zastosowaniem kwasu askorbinoowego. Wyniki badań nad zastosowaniem antagonisty receptora progesteronu (onapriston) na modelu szczurzym CMT1A są również obiecujące.

Słowa kluczowe: Efekt dawki genu *PMP22*, choroba Charcot-Marie-Tooth typu 1A, terapia eksperymentalna

ABSTRACT

The molecular basis of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) was determined 17 years ago. For a first time in the history of CMT research, genetic counseling was available even for sporadic cases of CMT1A without family history. Within 17 years, hundreds of mutations in the 40 CMT genes have been identified, in some CMT forms molecular pathogenesis was delineated. In the light of molecular pathogenesis first experimental approaches have been applied, on CMT animal models. A most important, known factor determining CMT1A pathogenesis is a gene dosage effect documented for *PMP22* gene. In Charcot-Marie-Tooth type 1A disease first clinical trial is conducted with ascorbic acid. The encouraging results of the onapristone (antagonist of progesterone) experimental therapy on the transgenic CMT1A rats.

Key words: The gene dosage of the *PMP22* gene, Charcot-Marie-Tooth type 1A disease, experimental therapy

CHOROBA CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPU 1A (CMT1A) – NAJCZĘSTSZA SPOŚRÓD NEUROPATII GENETYCZNIE UWARUNKOWANYCH

Choroba Charcot-Marie-Tooth typu 1A (CMT1A) stanowi około 40% wszystkich przypadków CMT. Początek choroby przypada zwykle na pierwszą dekadę życia. Pierwsze objawy to zwykle częste upadki i niezgrabność chodu. Niektóre dzieci wykazują tendencję do chodzenia na palcach. Często pierwszym zauważalnym objawem choroby jest wydrążenie stóp wywołane zanikiem wewnętrznych mięśni stóp. Zanik mięśni szerzy się powoli na mięśnie grupy strzałkowej, przedniej piszczelowej i mięśni trójgłowy. Z czasem nogi przyjmują bociani wygląd, a chód z opadaniem stóp i wysokim unoszeniem kolan przypomina chód koguci. U niektórych chorych zanik mięśni obejmuje również kończyny górne. U chorych obserwuje się zanik drobnych mięśni rąk, który z czasem widoczny jest również w 1/3 dolnej części przedramion. Niesymetryczny zanik mięśni przykręgosłupowych u chorych jest przyczyną pojawienia się bocznego skrzywienia kręgosłupa. U chorych stwierdza

się zaburzenia czucia powierzchniowego (zwykle krótkie skarpetki, krótkie rękawiczki)[1].

Choroba CMT1A charakteryzuje się znaczną zmiennością kliniczną, która dotyczy wieku wystąpienia pierwszych objawów, stopnia osłabienia mięśni, współwystępowania objawów dodatkowych oraz wzrostu ciężkości choroby w kolejnych pokoleniach (zjawisko antycypacji).

Największa część chorych zaczyna chorować w pierwszej dekadzie życia. Opisuje się jednak przypadki bezobjawowego nosicielstwa duplikacji w regionie 17p11.2-p12 (około 8%). Opisuje się również przypadki późnego początku choroby (4 dekada życia) jak i przypadki wrodzonych postaci CMT1A (wywołane mutacjami punktowymi w genie *PMP22*).

U około 80% chorych siła mięśniowa (skala MRC) w mięśniach strzałkowych oceniana jest na cztery punkty. U 15% chorych nie odnotowuje się osłabienia mięśni. Zaledwie u 2% chorych odnotowuje się osłabienie mięśni proksymalnych.

U 30% chorych dochodzi do nieznacznego osłabienia drobnych mięśni rąk (4 punkty w skali MRC). Zaledwie 2% chorych wykazuje osłabienie mięśni proksymalnych [2].

W chorobie CMT1A (minimum trzypokoleniowe rodziny) obserwuje się zjawisko antycypacji. Po raz pierwszy w 2008 r. udokumentowano antycypację w chorobie CMT1A w kilkunastu wielopokoleniowych rodzinach. Jak dotąd nie ustalono podłoża genetycznego tego zjawiska [3]. U niektórych chorych dodatkowo występuje głęboki niedosłuch, boczne skrzywienie kręgosłupa, inne wady kostne.

W chorobie CMT1A szybkość przewodzenia jest wyraźnie zwolniona i wynosi średnio 20 m/sek. Latencja końcowa oraz latencja fali F są wydłużone. Obserwuje się jednolity stopień zwolnienia szybkości przewodzenia w nerwach unerwiających mięśnie odsiebne, mięśnie dosiebne i mięśnie twarzy. W jednakowym stopniu wartości szybkości przewodzenia są obniżone we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów. Z czasem trwania choroby u niektórych chorych stwierdza się obniżenie wartości amplitudy mięśniowej odpowiedzi na stymulację włókien ruchowych oraz amplitudy potencjału czuciowego [4, 5].

W biopsji nerwu łydkowego widoczne są liczne struktury cebulopodobne otaczające zdmielinizowane i remielinizujące włókna [6].

Podłoże genetyczne choroby CMT1A jest stosunkowo homogenne. W miążdżącej większości choroba CMT1A wywołana jest dużą duplikacją na krótkim ramieniu 17 pary chromosomów, w regionie 17p11.2-p12, w której zlokalizowany jest gen *PMP22* kodujący białko osłonki mielinowej nerwów obwodowego układu nerwowego [7, 8, 9]. Jak dotąd zaledwie w 21 rodzinach opisano mutacje punktowe w genie *PMP22*, które skutkują fenotypem choroby CMT1A [WWW.molgen.ua.ac.be/CMTMutations].

EFEKT DAWKI GENU *PMP22* W CHOROBIE CMT1A

Pojęcie dawki genu w chorobie CMT1A wprowadził w 1992 r. Profesor James R. Lupski. U chorego trzyletniego chłopca zaobserwowano liczne cechy dysmorfii, głębokie opóźnienie rozwoju oraz złożoną wadę serca. Analiza kariotypu wykazała częściową trisomię ramion krótkich chromosomów 17 pary, obejmującą region 17p11.2-p12 ulegający duplikacji w chorobie CMT1A. Badania przewodnictwa nerwowego u chłopca potwierdziły występowanie zwolnień szybkości NCV (poniżej 40 m/s) świadczących o uogólnionym procesie demielinizacyjnym, charakterystycznym dla choroby CMT1A [10]. Fakt potrojenia znacznej liczby genów znajdujących się w regionie, który uległ trisomii nie miał wpływu na powstanie neuropatii demielinizacyjnej, co przemawiało za efektem dawki jednego lub kilku genów w chorobie CMT1A. Oznaczało to, że wystąpienie fenotypu choroby CMT1A jest uzależnione od liczby kopii pojedynczego genu, co zostało nazwane efektem dawki genu. W kolejnych badaniach wykazano, że duplikacje o małym rozmiarze, obejmujące wyłącznie prążek p12., które nie obejmują genu *PMP22*, nie skutkują demielinizacją [11].

Kolejnym dowodem na słuszność hipotezy dawki genu *PMP22* w chorobie CMT1A jest efekt fenotypowy

mutacji punktowych w tym genie. W 1993 r. po raz pierwszy zidentyfikowano mutację punktową w genie *PMP22* (S79C) u chłopca z fenotypem choroby CMT1 i ze znacznie obniżonymi wartościami NCV, rzędu 9,0 m/sek we włóknach uchowych nerwu pośrodkowego. Mutacja S79C została przekazana w rodzinie w sposób autosomalny dominujący, u trzech chorych członków rodziny segregowała z fenotypem CMT1 [12].

W przedstawionej pracy udowodniono, że substytucja aminokwasowa (S79C) w genie *PMP22* ma identyczny efekt fenotypowy (CMT1) z duplikacją kilkudziesięciu genów obejmującą gen *PMP22*. Potwierdzeniem efektu dawki genu *PMP22* był również brak mutacji punktowych w genie *PMP22* w grupie chorych z duplikacją genu *PMP22* [13]. Oznaczało to, że zwiększona dawka genu *PMP22* jest konieczna do wystąpienia fenotypu CMT1A.

W 1993 r. wykazano, że delecja w regionie 17p11.2-p12 obejmująca gen *PMP22* jest przyczyną innej neuropatii nazywanej dziedziczną neuropatią z nadwrażliwością na ucisk (HNPP) [14].

W 1994 r. w trzypokoleniowej rodzinie z fenotypem HNPP zidentyfikowano w genie *PMP22* delecję dwóch nukleotydów w kodonie 7-mym, skutkującą przesunięciem ramki odczytu i w końcu kodonem stop w kodonie 36 (L7fsX36) [15].

Na przestrzeni 14 lat zidentyfikowano zaledwie 14 nowych mutacji punktowych w genie *PMP22* skutkujących fenotypem HNPP [WWW.molgen.ua.ac.be/CMT-Mutations]. Efekt dawki genu *PMP22* wydaje się dobrze udokumentowany dla 1 (HNPP), 2 (norma) i 3 (CMT1A) kopii genu. Nie ma jednak zgodności co do dawki genu *PMP22* odpowiadającej czterem i więcej kopiom. W jednej z rodzin CMT1A, w której heterozygotyczni rodzice z duplikacją genu *PMP22* byli kuzynami pierwszego stopnia, opisano homozygotyczne rodzeństwo (cztery kopie genu *PMP22* u jednego chorego). Wprawdzie wartości przewodzenia NCV u nosicieli czterech kopii genu *PMP22* były obniżone w stosunku do heterozygot, to nie stwierdzono wyraźnie cięższego przebiegu choroby CMT1A u chorych z czterema kopiami genu *PMP22* [16].

Odwrotnie, na modelu zwierzęcym choroby CMT1A (myszy transgeniczne) liczba kopii genu *PMP22* korelowała ze wzrostem ciężkości fenotypu neuropatii [17].

Efekt dawki genu *PMP22* wyraża się poprzez wzrost ekspresji mRNA dla genu *PMP22* u chorych z fenotypem CMT1A i obniżenie ekspresji na poziomie mRNA u chorych z fenotypem HNPP. Co więcej stopień obniżenia ekspresji genu *PMP22* koreluje z ciężkością przebiegu HNPP [18, 19].

PERSPEKTYWA TERAPEUTYCZNA W CHOROBIE CMT1A

Zjawisko efektu dawki genu *PMP22* w chorobach CMT1A i HNPP zostało dość dobrze poznane i udokumentowane. Jeśli przyjąć hipotezę, że dawka genu *PMP22* wyrażona ekspresją na poziomie mRNA jest głównym czynnikiem sprawczym w patogenezie chorób CMT1A i HNPP, to główny wysiłek w eksperymentach terapeutycznych w CMT1A powinien być skoncentrowany na obniżeniu/podwyższeniu ekspresji genu *PMP22* u chorych, odpowiednio z fenotypem

CMT1A/HNPP (ryc. 1). Tak też się stało. Jak dotąd nie prowadzono terapii eksperymentalnej na modelu HNPP, stąd opis ogranicza się do choroby CMT1A.

W 1995 r. opublikowano wyniki badań nad wpływem progesteronu na mielinizację w obwodowym układzie nerwowym. Progesteron okazał się autokrynnie wydzielanym steroidem przez mielinizujące komórki Schwanna (niezależnie od dobrze znanej, ogólnoustrojowej roli progesteronu). Farmakologiczna blokada receptora progesteronu komórek Schwanna u myszy już po 15 dniach skutkuje znacznym spadkiem liczby blaszek mieliny–demielinizacją. *Per analogiam* podanie progesteronu myszy po uszkodzeniu nerwu obwodowego skutkuje wzmożeniem mielinizacji, co wyraża się pogrubieniem osłonki mielinowej [20]. W kolejnych badaniach wykazano, że progesteron wzmacnia aktywność promotora nerwowego genu *PMP22* i genu *PO*. Dotąd nie wyjaśniono oddziaływania pomiędzy promotorem genu *PMP22* a progesteronem. Brak sekwencji, które mogłyby wiązać się z progesteronem w promotorze genu *PMP22*, może przemawiać za udziałem tkankowo specyficznych czynników transkrypcyjnych łączących się bezpośrednio z promotorem genu *PMP22* [21].

W 2003 r. po raz pierwszy przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych na szczurach transgenicznym (model choroby CMT1A) z zastosowaniem antagonisty receptora progesteronu–onapristonu. Szczury transgeniczne są dobrym modelem choroby CMT1A. Ekspresja genu *PMP22* u tych szczurów stanowi średnio 150% ekspresji w stosunku do szczurów normalnych. Zgodnie z danymi z wcześniejszych badań wykazano, że podanie progesteronu szczurom prowadzi do znacznego wzrostu poziomu ekspresji mRNA genu *PMP22*. Na poziomie morfologicznym zaobserwowano ubytek liczby aksonów i zaburzenia mielinizacji. Wzrost dawki genu *PMP22* spowodował powiększenie deficytu motorycznego szczurów (wyniki testów behawioralnych).

Odwrotnie, podanie antagonisty receptora progesteronu–onapristonu wywołało spadek ekspresji genu *PMP22*, poprawę mielinizacji obserwowaną w biopsji oraz poprawę wyników testów behawioralnych. W przedstawionych badaniach podanie onapristonu obniżyło dawkę genu *PMP22* o 15% w stosunku do nieleczonych szczurów transgenicznym. Badania z onapristonem przyniosły zachęcające wyniki, jednak warto pamiętać o ograniczeniu tego podejścia terapeutycznego w CMT1A.

Onapriston nie jest wybitnie specyficzną substancją. Wprawdzie obniża poziom ekspresji genu *PMP22*, jednak nieznacznie podwyższa poziom ekspresji bardzo istotnego w patogenezie CMT genu *MPZ* [22]. Nie opublikowano dotąd wyników badań nad wpływem onapristonu na ekspresję innych genów biorących udział w mielinizacji w obwodowym układzie nerwowym. Wreszcie nie należy zapominać o różnicach pomiędzy szczurzym modelem choroby CMT1A a chorobą CMT1A.

Drugi kierunek terapeutyczny w CMT1A dotyczy eksperymentów z zastosowaniem kwasu askorbinowego u chorych z fenotypem CMT1A. Podobnie jak onapriston kwas askorbinowy podawany w dużych dawkach zwierzętom transgenicznym oddziałuje na dawkę genu *PMP22*

– obniża ekspresję tego genu, co zaobserwowano na poziomie mRNA. Mechanizm działania kwasu askorbinowego na ekspresję genu *PMP22* nie jest dokładnie poznany. Wiadomo jedynie, że kwas askorbinowy obniża stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) poprzez obniżenie ekspresji jednej z izoform cykazy adenylowej [23].

U myszy transgenicznym (mysi model choroby CMT1A) przeprowadzono badania z bardzo wysokimi dawkami witaminy C (dawka odpowiadająca 4g witaminy C tygodniowo podanym człowiekowi o wadze 70 kg). U myszy leczonych kwasem askorbinowym zaobserwowano zmniejszenie deficytu ruchowego, remielinizację zdemielinizowanych włókien nerwowych oraz 10-krotny spadek ekspresji mRNA dla genu *PMP22* [24].

W 2006 r. rozpoczęto pierwszą wieloosrodkową próbę lekową na kilkudziesięciu chorych z fenotypem CMT1A. Chorzy przyjmują witaminę C w dużej dawce (1500 mg/dobę) przez dwa lata. Do grupy badanej włączono ochotników w przedziale wiekowym (18–70 lat).

U wszystkich chorych stwierdzono duplikację genu *PMP22*. W badaniach zastosowano dość ostre kryteria wyłączenia z grupy: cukrzyca, kamica nerkowa, stwardnienie rozsiane, choroby naczyń, choroby psychiczne.

Chorzy poddani zostali wielomiesięcznej ocenie zarówno stanu klinicznego, jak i badaniom elektrofizjologicznym. U niektórych chorych zostanie wykonana biopsja skóry (ocena morfologiczna). Koniec próby jest przewidywany na styczeń 2009 r. [25]. Po tym terminie należy spodziewać się publikacji wyników.

UWAGI KOŃCOWE

Dotąd nie opisano skutecznego leczenia przyczynowego ani w chorobie CMT1A, ani w innych neuropatiach genetycznie uwarunkowanych. Należy jednak odnotować fakt, że w ponad 100-letniej historii badań nad chorobami kręgu Charcot-Marie-Tooth po raz pierwszy podjęto badania nad terapią eksperymentalną tej grupy chorób.

Ograniczenie prób terapeutycznych do formy CMT1A wynika z przewagi w częstości nad innymi chorobami kręgu CMT. Nie można zapominać jednak o tym, że patogeneza molekularna innych rzadkich odmian CMT została opracowana w stopniu wystarczającym do podjęcia prób pierwszych terapii eksperymentalnych. Dla przykładu choroby CMT4B1 i CMT4B2 są wywołane mutacjami w obrębie genów kodujących białka enzymatyczne, odpowiednio miotubularynę 12. i miotubularynę 13.

Już na obecnym etapie w chorobach CMT4B1 i B2 można planować enzymatyczną terapię zastępczą. Dla kontrastu choroba CMT1C jest wywołana mutacjami w genie *LITAF*, który koduje białko o nieznannej dotychczas funkcji. W tej formie CMT jest więc trudno określić nawet kierunek przyszłej terapii eksperymentalnej.

W chorobie CMT1A zarysowały się obecnie dwa kierunki terapii eksperymentalnych: pierwszy z zastosowaniem kwasu askorbinowego, drugi z zastosowaniem antagonistów progesteronu. Do prób klinicznych wdrożono badania z zastosowaniem kwasu askorbinowego. Trudno wypowiedzieć się obecnie co do ich wyniku. Należy pod-

PIŚMIENNICTWO

- [1] Drac H., Rowińska-Marcińska K.: Genetycznie uwarunkowane neuropatie ruchowo-czuciowe, [w:] Choroby nerwowo-mięśniowe, Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.), PWN, Warszawa 1999.
- [2] De Jonghe P.J.L.: The inherited neuropathies of the peripheral nervous system in the DNA era: genotype-phenotype correlations. Praca doktorska, Antwerpia 1998.
- [3] Steiner I., Gotkine M., Steiner-Birmanns B. et al.: Severity over generations of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J. Neurol.*, 2008:255, 813.
- [4] Shy M.E.: Hereditary motor and sensory neuropathies: An overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features, [w:] Peripheral Neuropathy. Dyck P.J., Thomas P.K. (red.), Elsevier Saunders, 2005.
- [5] Krajewski K.M., Lewis R.A., Fuerst A.R. et al.: Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 2000: 123, 1516.
- [6] Schröder J.M.: Hereditary motor and sensory neuropathies, [w:] Pathology of peripheral nerves, Schröder J.M. (red.), Springer, 2001.
- [7] Raeymaekers P., Timmerman V., Nelis E. et al.: Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). *Neuromusc. Disord.*, 1991, 1, 93.
- [8] Lupski J.R., de Oca-Luna R.M., Slaugenhaupt S. et al.: DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*, 1991: 66, 219.
- [9] Patel P.I., Roa B.B., Welcher A.A. et al.: The gene for the peripheral myelin protein PMP-22 is a candidate for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat. Genet.*, 1992: 1, 159.
- [10] Lupski J.R., Wise C., Cuvano A. et al.: Gene dosage is a mechanism for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat. Genet.*, 1992: 1, 29.
- [11] Roa B.B., Greenberg F., Gunartne E. et al.: Duplication of the PMP22 gene in 17p partial trisomy patients with Charcot-Marie-Tooth type-1A neuropathy. *Hum. Genet.*, 1996: 97, 642.
- [12] Roa B.B., Garcia C.A., Suter U. 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.
- [13] Warner L.E., Roa B.B., Lupski J.R.: Absence of *PMP22* coding region mutations in CMT1A duplication patients: further evidence supporting gene dosage as a mechanism for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Hum. Mut.*, 1996: 8, 362.
- [14] Chance P.F., Anderson P.K., Lepig K.A. et al.: Deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell*, 1993: 72, 143.
- [15] Nicholson G.A., Valentijn R.J., Cherryson A.K.: A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat. Genet.*, 1994: 6, 263.
- [16] Le Guern E., Goudier B., Mabin D. et al.: Patients homozygous for the 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Ann. Neurol.*, 1997: 41, 104.
- [17] Huxley C., Passage C., Robertson A.M. et al.: Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice. *Hum. Mol. Genet.*, 1998: 7, 449.
- [18] Schenone A., Nobio L., Mandich P. et al.: Underexpression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology*, 1997: 48, 445.
- [19] Yoshikawa H., Nishimura T., Nakatsuji Y. et al.: Elevated expression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in biopsed peripheral nerves of patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann. Neurol.*, 1994: 35, 445.
- [20] Koenig H.L., Schumacher M., Ferraz B.: Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science*, 1995: 268, 1500.
- [21] Désernaud F., Do Thi A.N., Brown A.M. et al.: Progesterone stimulates the activity of the promoters of Peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *J. Neuroch.*, 1998: 71, 1765.
- [22] Sereda M.W., zu Horste G.M., Suter U. et al.: Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat. Med.*, 2003: 9, 1533.
- [23] Kaya F., Belin S., Bourgeois P. et al.: Ascorbic acid inhibits *PMP22* expression by reducing cAMP levels. *Neuromusc. Disord.*, 2007: 17, 248.
- [24] Passage E., Norreel J.C., Noack-Fraissignes P. et al.: Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat. Med.*, 2004: 10, 396.
- [25] Pareyson D., Schenone A., Fabrizi G.A. et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL): The study protocol [EudraCT no: 2006-000032-27]. *Pharmacol. Res.*, 2006: 54, 436.
- [26] Gopalkrishnan K., Katkam L.R., Sahdeva D. et al.: Effects of an antiprogesterin onapristone on the endometrium of bonnet monkeys: morphometric and ultrastructural studies. *Biol. Reprod.*, 2003: 68, 1959.

Adres do korespondencji:

Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, E-mail: andko@cmdik.pan.pl