

Pridoksal Fosfatın Kolajen Tip VI İlişkili Miyopatilerde Potansiyel Tedavi Edici Etkisi

Potential Treatment Effect of Pyridoxal PO4 in Collagen VI-Related Myopathies

Işıl Özer

Pediyatrik Metabolizma Kliniği, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Primer Hiperoksalüri Tip I (PH1) Pridoksal 5 Fosfat bağımlı Alanin Gliksilat Aminotransferaz (AGT) enzimi bozukluğudur. Konjenital müküler distrofiler (CMDs) nadir bir kalıtsal hastalık grubudur. Ullrich Konjenital Müküler Distrofi (UCMD) ciddi klinik bulgusu olan CMD'lerden biridir.

OLGU: On iki buçuk yaşında kız hasta hiperoksalüri bulgusu ile başvurdu. Hastanın COL6A2 gen mutasyonlu UCMD hastalığı tanısı ile izlenmekte olduğunu öğrendik. Aynı zamanda PH1 ile ilişkili AGT Pro 11 Leu/Ile 340 Met homozigot mutasyonu da bulundu. Pridoksal fosfat tedavisinden sonra, oksalozis ile ilişkili cilt bulguları düzeldi, idrar oksalat/kreatinin oranı azaldı. Sürpriz olarak, hastanın UCMD ile ilişkili kas bulguları da belirgin düzeldi.

SONUÇ: Pridoksal fosfatın, kollajen tip VI ile ilişkili miyopatilerin günümüzde sadece semptomatik olan tedavisinde ne kadar etkili olacağı konusunda ileri tetkikler yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kas distrofisi, hiperoksalüri, yeni tedavi metodu, piridoksin, farmakoekonomi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Primary hyperoxaluria type I (PH1) is deficiency of pridoksal 5 phosphate dependent Alanine glyoxylate Aminotransferase (AGT) enzyme. Congenital muscular dystrophies (CMDs) are rare inherited diseases. Ullrich Congenital Muscular Dystrophy (UCMD) is one of the severe CMD.

CASE: The 12.5 years old female patient was referred with hyperoxaluria. We have detected she also have UCMD with COL6A2 gene mutation. PH1 related AGT Pro 11 Leu/Ile 340 Met homozygous mutation was found too. After pyridoxal phosphate treatment, her oxalosis related skin symptoms improved, urine oxalate/creatinine ratio decreased. Surprisingly, her UCMD related muscle symptoms also improved significantly.

CONCLUSION: Current knowledge reveals the need for further studies regarding the response to pyridoxine in collagen type VI-related myopathies which are only treated symptomatically.

Key Words: Muscular Dystrophy, hyperoxaluria, new treatment method, pyridoxine, pharmacoeconomics

GİRİŞ

Primer hiperoksalüri tip I (PH1) alanin gliksilat aminotransferaz (AGT) enzimi defekti sonucu oluşur. AGT karaciğerde pridoksal 5 Fosfat bağımlı peroksizomal enzimdir (1-10). Piruvat alanine dönüştürülürken gliksilatın glisine dönüşümünü katalizler. AGT eksikliğinde dönüşümünü tamamlayamayan oksalat, kalsiyum oksalat taşları şeklinde başta böbrekler olmak üzere dokularda birikir. Otozomal resesif geçişli bu hastalık sıklığı 100.000 doğumda 0,11-0,26 olarak tanımlanmıştır (1).

Konjenital müküler distrofiler (CMDs) kas güçsüzlüğü ve eklem kontraktürleri ile erken yaşta bulgu veren; iskelet kaslarında tipik morfolojik görüntüsü ve moleküler

tetkiklerle tanısı kesinleştirilen hastalıklardır (11,12). Kollajen tip VI mikrofibriler yapıdadır, kas, deri, tendon, damarlarda ekstraselüler bağ dokuda bulunur. Kollajen tip VI kromozom 2 ve 21'de bulunan 3 bağımsız gen ile kodlanan 3 α zincirden oluşur. Farklı ağırlıkta fenotipleri bulunan hastalık kabaca daha ağır bulgularla tanımlanan Ullrich Konjenital Müküler Distrofi (UCMD) ve daha hafif Bethlem miyopatiden (BM) oluşur. Ayrıca miyeloskleroz olarak tanımlanan kontraktürlerin belirgin olduğu COL6A2 gen mutasyonu olan bir tipi tanımlanmıştır. UCMD sıklığı 0,13/100.000 ve BM sıklığı 0,77 / 100.000 olarak tanımlanmıştır (11).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Işıl Özer, MD, Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, Department of Pediatric Metabolism, Samsun/Turkey

E-Posta/E-Mail: isil.ozero@omu.edu.tr || Tel: +90 542 374 51 72

Received/Geliş Tarihi: 28 Ağ 2018 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 15 Eki 2018

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



Tesadüfen iki nadir hastalık birlikte görülen hastamız, ilk tanımlanan müsküler distrofisi nedeniyle ilerleyen kas distrofisi sonucu tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmişken; böbrek taşı sebebi olarak ikinci tanımlanan PH1 nedeniyle uygulanan pridoksal fosfat tedavisinden her iki hastalık bulguları açısından fayda görmüştür. Nadir görülen hastalık birlikteliği ve tedaviye alınan beklenmedik cevap nedeniyle hasta sunumuna karar verilmiştir.

OLGU

Hiperoksalüri nedeniyle oluşan böbrek taşının metabolik ayırıcı tanısı için 12,5 yaşında Çocuk Nefroloji kliniğinden polikliniğimize yönlendirilen kız hastanın Kollajen Tıp VI ile ilişkili miyopati tanısı ile de dış merkezde Çocuk Nörolojiden izlendiği öğrenildi. Hastanın başvuru şikayeti böbrek taşı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, kas güçsüzlüğü nedeniyle tekerlekli sandalye bağımlı olmak, yüz ve kollarda belirgin olmak üzere egzama benzeri cilt bulguları idi. Birinci kuzen evliliği yapan ebeveynin iki çocuğundan ikincisi olarak C/S ile sorunsuz 3050 g doğmuş. İlk günden beri çok ağlayan hastaya 1 aylıkta ağlama nöbetleri nedeniyle yapılan tetkiklerde idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulmuş. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle izleniyorken Şubat 2014'de perfore apandisit için preoperatif yapılan batın ultrasonografide böbrek taşı tespit edilmiş. Dokuz aylık iken idrar kontrolü mevcutmuş. İki buçuk yaşında yürüme gecikmesi nedeniyle Paris Üniversitesi'nde yapılan tetkikleriyle COL6A3 gen mutasyonuna bağlı otozomal dominant kalıtılan Ulrich tipi Konjenital Müsküler Distrofi tanısı almış. Aile taraması sonucu ailede ilk vaka olduğu tespit edilmiş. Erişkin Kas Hastalıkları polikliniğinden izlenmeye başlanmış. 10 yaşında miyop (-1,75; -1,75) nedeniyle gözlük kullanmaya başlamış. Çocuk nefrolojisi izleminde 24 saatlik idrarda oksalatın yüksek bulunması üzerine, hiperoksalüri tetkik amaçlı polikliniğimize yönlendirilmiş. Anne, baba ve 13 yaş büyük abla sağ sağlıklı. Ailede benzer öykü yok. Başvuru muayenesinde vücut ağırlığı 40 kg(10.p), boyu 156 cm (50.p), yaşa göre tartısı %80, boya göre tartısı %80, yaşa göre boyu %100 idi. Tansiyon arteriyel: 100/60 mmHg saptandı. Gözlük kullanıyordu. Yanaklarda, ellerde, bacaklarda hiperemik kuru lezyonlar var idi. Egzama tanısı ile cildiye takibindeydi. Organomegali saptanmadı, kardiyovasküler ve solunum sistemi normal idi. Dil gelişimi yaşına uygun idi. Destekle

ayakta durabiliyordu. Duruş muayenesinde ise torakolomber skolyoz, ayaklarda ekin deformitesi saptandı.

Laboratuvar ilk değerlendirmede tam kan sayımı, biyokimya, vitamin D, B12, folat normaldi. Tam kan sayımında lökosit 7790/mm³ (4000-10000), hemoglobin 11,2 g/dl (11,5-16), hematokrit %35,9 (%32-37), trombosit 470000/ mm³ (150000-500000), biyokimyasal tetkiklerde kan şekeri 81 mg/dl (74-106), üre 17 mg/dl (<50), kreatin 0,37 mg/dl (0,5-0,9), ürik asit 4,1 mg/dl (2,6-6), AST 17 Ü/L (<31), ALT 15 Ü/L (<33), ALP 103 Ü/L (20-150), GGT 11Ü/L (8-40), LDH 185 Ü/L (29-168), kreatin kinaz 632 Ü/L (29-168), sodyum 145 mcmol/L (134-146), kalsiyum 9,5 mg/dl (8,8-10,8), fosfor 4,9 mg/dl (3,2-5,7), vitamin B12 1126 pg/ml (140-700), vitamin D 21,7 ng/mL (15-80) tespit edildi (Tablo1). İdrar kültüründe üreme yok. İdrar oksalat/kreatin oranı tedavi öncesi 156,2 mg/gr kreatinin spesifik tedavisi sonrası 3. ay kontrolde 38,31 mg/g kreatinin (n<48) saptandı.

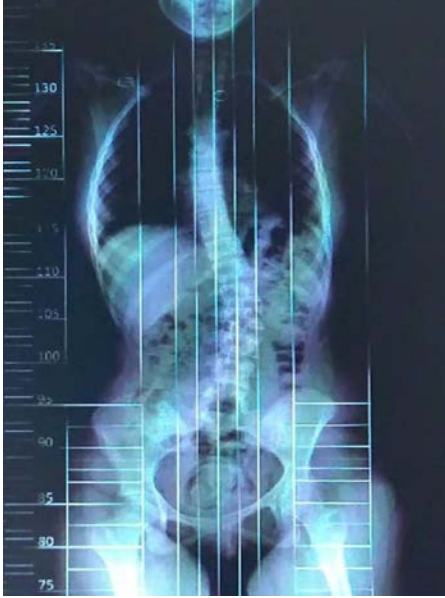
Tablo 1. Laboratuvar değerlendirme bulguları

Tetkik adı	İlk değer	Son değer	Referans
Lökosit	7790	5000	4000-10000/mm ³
Hemoglobin	11,2	13,2	11,5-16 g/dl
Hematokrit	%35,9	32,7	%32-37
Trombosit	470.000	347000	150000-500000/mm ³
Kan şekeri	81	76	74-106 mg/dl
Üre	17	29	<50 mg/dl
Kreatin	0,37	0,39	0,5-0,9 mg/dl
Ürik asit	4,1	4,5	2,6-6 mg/dl
AST	17	22	<31 U/L
ALT	15	24	<33 U/L
ALP	103	-	20-150 U/L
GGT	11	-	8-40 U/L
LDH	185	184	29-168 U/L
Kreatin kinaz	632	134	29-168 U/L
Magnezyum	-	2,23	1,7-2,1 mg/dl
Potasyum	-	4,6	3,5-5,2 mEq/L
Sodyum	145	136	134-146 mEq/L
Kalsiyum	9,5	9,3	8,8-10,8 mg/dl
Fosfor	4,9	-	3,2-5,7 mg/dl
Vitamin B12	1126	728	140-700 pg/ml
25 OHVitamin D	21,7	-	15-80 ng/ml
İdrar oksalat	156,2	38,31	< 48 mg/gr kreatinin

Voiding sistoüretrografi normal saptandı. DMSA ile renal sintigrafide sağ böbrek %48, sol böbrek %52 aktivitede bulundu. Üriner ultrasonografik görüntüleme böbrek lokalizasyonları normal saptandı, ancak sol böbrekte üst zonda 5,4x3,3 mm lineer kalkül görüldü. Ekokardiyografik,

elektrokardiyografik inceleme, merkezi sinir sistemi manyetik rezonans görüntüleme normal bulundu. Spinal radyolojik görüntüleme torakolomber skolyoz (Şekil 1), ayak bileği manyetik rezonans görüntüleme pes ekinus deformitesi saptandı.

Şekil 1. Spinal radyolojik incelemede görülen torakolomber skolyoz



Hiperoksalüri nedeniyle moleküler tarama yapıp AGXT pro11Leu/ile340 met bileşik homozigot mutasyon bulundu. Önceden uygulanmakta olan 2 litre/gün sıvı,

sodyum/potasyum sitrat, oksalat kısıtlı diyet tedavisine pridoksal fosfat (P5P50) 5 mg/kg/gün eklendikten sonra hastanın egzama olarak değerlendirilen ancak lokal tedaviye 10 yıldır cevap vermeyen cilt bulguları düzeldi. Kısa süreli ayakta tek başına durabilir hale geldi. Hastanın sistemik oksalozis olabileceği düşünülüp, oksalozis göz, kardiyak, nörolojik, kemik tutulum bulgusu araştırıldı. Oksalozis açısından göz dibinde, korneada, kalpte özellik bulunmadı. Kas ve iskelet bulgularının UCMD'ye bağlı olduğu düşünüldü. Herhangi bir klinik bulgusu bulunmayan daha önce moleküler olarak miyopati varlığı elenen anne, baba ve ablada AGXT açısından aynı gende heterozigot mutasyon bulundu.

TARTIŞMA

PH1 hasarı öncelikle böbrek üzerine olur. Suda erimeyen kalsiyum oksalat taşları idrarla vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılırken böbrek taşları oluşup, glomerül filtrasyon hızı 30-50 mL/dk/1,73 m² düzeyine düşerse başta böbrekler olmak üzere kalp, merkezi sinir sistemi, eklemler, deri, yumuşak

dokular, retina, kemikler ve başka birçok dokuda birikir. Deri bulguları, deriyi besleyen damarlarda oksalat birikimine bağlı livedo retikularis, akrosiyanozis, periferel kangren ve ülserlerle karakterizedir. Hastamızda GFR 40-60 mL/dk/1,73 m² düzeyinde seyredip böbrek ve cilt tutulum bulguları görülmüştü. Göz, kalp, kemik tutulumu açısından bulgu saptanmamıştı (1-10, 13,14).

PH1 tedavisi oksalat üretimini azaltmak, kalsiyum oksalat eriyebilirliğini artırmak esasına dayanır. Bu amaçla bol su içmek (>2 L/m²/gün), sodyum veya potasyum sitrat ile idrarı alkali yapmak, %10-30 hastada etkili olan kofaktör piridoksini kullanmak, kalsiyum oksalat çökmesini engellemek için vitamin C ve D tüketimini azaltmak önerilir. Önlemlere rağmen taş oluşumu varsa şok dalgaları ile taş kırma; glomerül filtrasyon hızında (GFR) belirgin azalma varsa öncelikle hemodiyaliz; diyalize yanıtız hastada ise GFR 15-40 mL/1,73 m² olacak kadar sorun ilerlemişse karaciğer ve böbrek kombine nakli önerilir. Gelecekte tedavide enzim tedavisi, substrat uzaklaştırma tedavisi ve gen tedavisi yapılması konusunda yönelim mevcuttur (15,16).

Konjenital Müsküler Distrofiler Avrupa Nöromüsküler Hastalıklar Merkezi çalışması ortak tanı kriterleri; doğumdan başlayan bulgular, yaygın kas güçsüzlüğü, proksimal kontraktürler, kas biyopsisinde lif boylarında farklılıklar, endo ve perimisyal bağ dokuda artış olarak tanımlanmıştır (17-20).

Kollajen tip VI, kaslar, tendonlar, deri, kırık doku, intervertebral diskler vb birçok dokuda bulunur. Kollajen tip VI mutasyonu hem kaslar hem de bağ dokuları etkiler. Kas güçsüzlüğü, hiperelastisite ve kontraktürler, anormal deri bulguları görülür. UCMD, BM otozomal dominant geçişli iken, aynı grupta sınıflanan miyeloskleroz otozomal resesif geçişlidir. Hastamızda otozomal dominant geçişli UCMD ailede ilk vaka olarak tanımlanmıştır. Kas güçsüzlüğü, iskelet deformiteleri kas distrofisi ile ilişkilendirilmiştir(18,19).

Kollajen tip VI eksikliğinde güncel araştırmalar kas bulguları açısından mitokondriyal değişikliklere bağlı apoptozis üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır. Tedavide yaklaşımında tutulan sistemlerin nonspesifik destek tedavisi dışında çok fazla seçenek yoktur. Fizyopatolojik sebebe yönelik deneysel çalışmalar, kas apoptozisini immünmodülasyon ile engelleme, mitokondriyal yetersizliğin düzeltilmesi, kök

hücre ve gen tedavisine yönelmiştir. Ancak henüz geçerli bir spesifik tedavi bulunmamıştır (20-30).

Hastamızda cilt bulgularının primer hiperoksalüri tedavisi nedeniyle düzeldiği düşünüldü. Ancak kas biyopsisi ve moleküler tetkikle kanıtlanmış UCMD'ye bağlı ve 2 yaşından beri mevcut olan ve ilerleyen kas güçsüzlüğünün belirgin düzelmiş olması; daha önce > 600 U/L olan kreatin fosfokinaz ölçümlerinin normal değerlere inmiş olması dikkati çekti. Sistemik oksalozis açısından değerlendirilmedi cilt bulgusu ve böbrek taşı dışında kalp, göz, nörolojik tutulum bulgusu saptanmayan hastanın, miyopatisinin, sadece UCMD ile ilişkili olduğu düşünüldü. CMD'de daha önce piridoksin etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmaması nedeniyle beraber bulunan hastalığı için hasta tedavi edilirken tesadüfen ikinci hastalığı içinde faydalı bir etki gözlemlendiği düşünüldü. Pridoksal fosfat PH1 tedavisi için AGT'nin kofaktörü olarak kullanılması dışında 150'den fazla enzimatik reaksiyona etki eder. Pridoksinin kronik inflamatuvar hastalıklar üzerine bilinen immünomodülatör etkisinin, CMD kas bulguları etiopatogenezinde tartışılan kaslarda apoptozisi düzeltmekte faydalı olma ihtimali vardır.

Ayrıca sülfürlü aminoasitlerin transsülfürasyon metabolizması üzerinden homosistinürili hastalarda gösterilen nöral, ve bağ doku üzerine olumlu etkisi CMD için de geçerli olabilir.

Sonuç: Mevcut bilgilerle sadece semptomatik tedavi yapılan, spesifik bir tedavisi bulunmayan kollajen tip VI ilişkili miyopatilerde piridoksin yanıtılık açısından ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: *** ** ** ** ** ** ** ** ** ** ** **

KAYNAKLAR

1. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. Update on Oxalate Crystal Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:340-344.
2. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al., Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:119-126.

3. Kuiper JJ. Initial Manifestation of Primary Hyperoxaluria Type I in Adults Recognition, Diagnosis, and Management. *West J Med.* 1996;164:42-53.
4. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma *World J Nephrol.* 2015;4:235-244.
5. Al Riyami MS, Al Ghaithi B, Al Hashmi N, Al Kalbani N. Primary hyperoxaluria type I in 18 children: genotyping and outcome. *Int J Nephrol.* 2015;634175:1-6.
6. Taheri D, Gheissari A, Dolatkah S. Acute oxalate nephropathy following kidney transplantation: Report of three cases. *J Res Med Sci.* 2015;20:818-823.
7. Kim SE, Kim SJ, Chu ST, Yang SH, Kim YS, Cha RH. A rare case of hyperoxaluria presenting with acute liver injury and stone-free kidney injury. *Kidney Res Clin Pract.* 2015;34:113-116.
8. Falk N, Castillo B, Gupta A, McKelvy B, Bhattacharjee M, Papasozomenos S. Primary Hyperoxaluria Type 1 with Systemic Calcium Oxalate Deposition: Case Report and Literature Review. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43:328-331.
9. Berini SE, Tracy JA, Engelstad JK, Lorenz EC, Milliner DS, Dyck PJ. Progressive polyradiculoneuropathy due to intraneural oxalate deposition in type 1 primary hyperoxaluria. *Muscle Nerve.* 2015;51:449-454.
10. Moorhead PJ, Cooper DJ, Timperley WR. Progressive Peripheral Neuropathy in Patient with Primary Hyperoxaluria. *British Med J.* 1975;2:312-313.
11. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:81-96.
12. Yonekawa T, Nishino I. Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psych.* 2015; 86:280-287.
13. Jorge P, García González MJ, Rebollo SG, García S, Bosa F, Laynez I, De la Rosa A. A Rare Case of Cardiomyopathy by Accumulation of Oxalate in a 53-Year-Old Woman. *J Am Coll Card.* 2013;62:525.
14. Blackmon JA, Blackmon JA, Jeffy BG, Malone JC, Knable AL Jr. Oxalosis Involving the Skin: A Case Report and Literature Review. *Arch Dermatol.* 2011;147:1302-1305.
15. Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur. J. Pediatr.,* 1999; 158 :75-80.
16. Martin-Higueras C, Luis-Lima S, Salido E. Glycolate oxidase is a safe and efficient target for substrate reduction therapy in a mouse model of Primary Hyperoxaluria Type I. *Mol Ther.* 2016; 24:719-725.
17. Bushby KM, Collins j, Hicks D. Collagen type VI myopathies. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802:185-199.
18. Demir E, Sabatelli P, Allamand V, et al. Mutations in COL6A3 Cause Severe and Mild Phenotypes of Ullrich Congenital Muscular Dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1446-1458.

19. Paco S, Kalko SG, Jou C, et al. Gene Expression Profiling Identifies Molecular Pathways Associated with Collagen VI Deficiency and Provides Novel Therapeutic Targets. *PLoS ONE*. 2013; 8(10): e77430.
20. Urciuolo A, Quarta M, Morbidoni V, et al. Collagen VI regulates satellite cell self-renewal and muscle regeneration. *Nat Commun*. 2013;4:1964.
21. Grumati P, Coletto L, Bonaldo P. Physical exercise stimulates autophagy in normal skeletal muscles but is detrimental for collagen VI-deficient muscles. *Autophagy*. 2011; 7:1415-1423.
22. Bernardi P, Bonaldo P. Mitochondrial Dysfunction and Defective Autophagy in the Pathogenesis of Collagen VI Muscular Dystrophies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5: 011387.
23. Foley AR, Quijano-Roy S, Collins J, et al. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies. *Brain*. 2013; 136:3625–3633.
24. Irwin WA, Bergamin N, Sabatelli P, et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nature Genetics*. 2003; 35:367 – 371.
25. Chrisam M, Pirozzi M, Castagnaro S, et al. Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. *Autophagy*. 2015;11:2142-2152.
26. Palma E, Tiepolo T, Angelin A, et al. Genetic ablation of cyclophilin D rescues mitochondrial defects and prevents muscle apoptosis in collagen VI myopathic mice. *Hum Mol Gen*. 2009; 18:2024–2031.
27. Alexeev V, Arita M, Donahue A, Bonaldo P, Chu ML, Igoucheva O. Human adipose-derived stem cell transplantation as a potential therapy for collagen VI-related congenital muscular dystrophy. *Stem Cell Res Therapy*. 2014.;5:5-21.
28. Angelin A, Tiepolo T, Sabatelli P, et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Ullrich congenital muscular dystrophy and prospective therapy with cyclosporins. *PNAS*. 2007;104:991– 996.
29. Carsten JC, Bönnemann G. Congenital Muscular Dystrophies: Toward Molecular Therapeutic Interventions. *Curr Neur Neurosci Rep*. 2010; 10:83–91.
30. Merlini L, Angelin A, Tiepolo T, et al. Cyclosporin A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. *PNAS*. 2008; 105:5225–5229..