



FMR1-Gen

Akronym	fragile x mental retardation 1
Synonym	OMIM-G 309550
Kurzinformation	<p>Fragiles X-Syndrom (Martin Bell Syndrom), OMIM-P 300624, Abklärung einer mentalen Retardierung, familiär gehäuftes Auftreten mit Verdacht auf geschlechtsgebundenen Erbgang.</p> <p>Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS), OMIM-P 300623, spätmanifestierende neurodegenerative Störung bei Merkmalsträgern eines prämutierten FMR1-Gens.</p> <p>Fragiles-X-assoziierte Primäre Ovarial-Insuffizienz (FXPOI), OMIM-P 311360, erhöhtes Risiko für Frauen mit prämutiertem FMR1-Allel.</p>
Material	<u>EDTA-Blut</u> , 2,7 ml (Blutbildröhrchen)
Methode	Triplett-Repeat-Primed PCR mit anschließender Fragmentlängen-Analyse mittels Kapillarelektrophorese (diagnostische Sensitivität >99%).
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Erklärung	Einwilligungserklärung zur humangenetischen Untersuchung
Anforderungsschein	<u>Download</u>
Auskünfte	<u>Molekulare Humangenetik</u>

Humangenetik

Das auf Chromosom Xq27.3 gelegene *FMR1*-Gen umfasst einen Bereich von 39.2 kb mit 17 Exonen. Genprodukt ist das RNA-Bindungsprotein FMRP, das in hohen Konzentrationen in Gehirn, Testis, Plazenta und Lymphozyten vorkommt. FMRP bindet an Polysomen und ist an dem Transport von mRNA vom Zellkern in das Zytoplasma beteiligt. FMRP reguliert die Translation postsynaptischer Proteine in Nervenzellen mit Glutamatrezeptoren, verhindert die bei unregelmäßig hoher synaptischer Aktivität auftretende nachhaltige Internalisation ionotroper Rezeptoren (Langzeitdepression) und fördert den Aufbau stabiler neuronaler Netzwerke (Gedächtnis).

Die weitaus häufigste genetische Ursache des Fragile-X-Syndroms ist eine CGG-Trinukleotid-Expansion von mehr als 200 in der 5' nicht translatierten Region des *FMR1*-Gens, die mit einer aberranten Methylierung des Genpromotors und dessen Inaktivierung einhergeht. Allele mit 44 Triplett-Einheiten oder weniger gelten als normal. Sie werden nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens stabil, das heißt unverändert an die Nachkommen weitergegeben. Die Prämutation (Expansion von 56-200 CGGs ohne aberrante Methylierung des Genpromotors) bleibt ohne Auswirkung auf die intellektuelle Leistungsfähigkeit, ist jedoch meist eine Vorstufe der krankheitsverursachenden Vollmutation. Mit zunehmender Größe der Prämutation steigt das Risiko für eine Expansion zum Vollmutationsallel (Antizipation). CGG-Repeats mit 45 - 54 Triplets werden als Grauzonenallel bezeichnet. Eine Expansion zur Vollmutation in der unmittelbar nachfolgenden Generation ist bisher noch nicht beobachtet worden und ist demzufolge nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens sehr unwahrscheinlich.

Bei Trägern eines prämutierten *FMR1*-Allels kann im späteren Leben eine progressive neurodegenerative Erkrankung, das Fragile X (Prämutation) Related Tremor/Ataxia



FMR1-Gen

Syndrome (FXTAS) und bei weiblichen Patienten ein FXPOI (Fragile X premature ovarian insufficiency) auftreten.

Erbgang

Das Fragile X-Syndrom wird X-rezessiv vererbt.

Symptome

Das klinische Hauptmerkmal des Krankheitsbildes stellt die geistige Behinderung dar. Der Schweregrad reicht von Lernbehinderung bis zur schweren geistigen Retardierung. Sprach- und Sprechanomalien (Echolalie, Perseveration), Sterotypien treten besonders häufig auf. Oft bestehen auch ausgeprägte Verhaltensstörungen mit Hyperaktivität, Überreaktionen in Stresssituationen und autistische Verhaltensmuster.

Körperliche Auffälligkeiten sind im Kindesalter im Vergleich zu den psychischen Veränderungen eher diskret.

Im Erwachsenenalter wirkt das Gesicht markant durch eine längliche Gesichtsform mit breitem Kinn und großen, häufig abstehenden Ohren. Bei über 50% findet sich eine deutliche Makroorchie mit über 30 ml Volumen.

G. Schlüter, H.P. Seelig