

Syndrom fragilního X

Syndrom fragilního X (Syndrom fragilního X chromozomu, syndrom Martinův-Bellové) je onemocnění, které dostalo svůj název dle specifické chromozomální abnormality – **fragility** v subterminální části dlouhých ramen X chromozomu (pruh Xq27.3 – **FRAXA**), která se vyskytuje v části buněk za speciálních kultivačních podmínek (malý obsah séra, snížený obsah kyseliny listové v médiu).

Patogeneze

U postižených mentálně retardovaných mužů se v **promotoru** genu **FMR1**, který v této oblasti X chromozomu leží, vyskytuje **amplifikace** (zmnožení) sekvencí trinukleotidů **CCG / CGG**. Tato mutace vzniká z tzv. **premutace** vyskytující se u matek postižených mužů, které mají tuto amplifikaci v menším rozsahu (50–200 kopií). I normální osoby mají určité opakování této sekvence, ale v daleko menší míře než osoby s premutací (6–50 kopií). Přeměna nestabilní premutace v plnou mutaci (tj. zvětšení délky amplifikátu na více než 200 kopií) nastává **pouze při přenosu ženou**, při průchodu elementu spermiogenezi k prodloužení nedochází. **Plná mutace**, tj. zvětšení opakování trinukleotidů nad 200 kopií vede k metylaci tohoto elementu, a protože se nachází v promotoru genu, dochází k zástavě transkripce genu a k **mentální retardaci** a dalším klinickým projevům. Předpokládá se, že ke zvětšení amplifikátu může docházet až v časně embryogenezi (ale je determinováno v gametogenezi), o čemž svědčí somatická heterogenita v délce opakování, stupni metylace a také existence osob – mozaik plné mutace a premutace.

U této choroby **nebyly popsány** „nové mutace“, tj. vznik plné mutace u potomka osoby s normálním počtem opakování. Vznik plné mutace se děje vždy postupným zvětšováním elementu přes premutaci. Délka opakování sekvencí **koreluje se stupněm mentální retardace** a s cytogenetickou expresí.

Na chromozomu X je **další fragilní místo** (FRAXE) spojené s mírnou mentální retardací.

Klinické příznaky

- **mentální retardace**,
- protáhlý obličej,
- hrubé rysy,
- velké uši,
- makroorchidismus.

REPEAT EXPANSION ATTRACTS
DNA METHYLASE ENZYME

PROMOTER

METHYL GROUPS
CAUSE CHROMATIN
to CONDENSE



Video v angličtině, definice, patogeneze, příznaky, komplikace, léčba.

Odkazy

Související články

- Nestabilita repetitivních sekvencí
- Chromozomální abnormality
- Huntingtonova choroba

Syndrom fragilního X



Fragilní místo na Xq27.3 u pacienta s X vázanou mentální retardací.

Klinický obraz	mentální retardace, protáhlý obličej, hrubé rysy, velké uši, makroorchidismus
Příčina	amplifikace sekvencí trinukleotidů CCG / CGG v promotoru genu <i>FMR1</i> na chromozomu X
Diagnostika	genetické vyšetření – průkaz amplifikace trinukleotidů
Incidence ve světě	1 : 3000 chlapců
Klasifikace a odkazy	
MKN-10	Q99.2 (https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/Q99.2)
MeSH ID	D002873 (https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D002873)
OMIM	300624 (https://omim.org/entry/300624)
orphanet	ORPHA908 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=120)
MedlinePlus	007616 (https://medlineplus.gov/ency/article/007616.htm)

- Mutace

Použitá literatura

- THOMPSON, James Scott, Margaret Wilson THOMPSON a Robert L NUSSBAUM, et al. *Klinická genetika: Thompson & Thompson*. 6. vydání. Praha : Triton, 2004. 426 s. ISBN 80-7254-475-6.
- NUSSBAUM, R., R. R. MCINNES a H. F WILLARD. *Thompson & Thompson: Genetics in Medicine*. 7. vydání. Saunders, 2007. 600 s. ISBN 1416030808.



Pro syndrom fragilního X je typický protáhlý obličej, velké uši, prominence brady.