

**Název vyšetření:** Stanovení počtu CGG repetice v genu FMR1,  
Syndrom FRAXA, Martin-Bellův syndrom

**Popis:**

Syndrom fragilního X chromozomu (FXS, FRAXA, syndrom Martin-Bell) je dědičné X vázané onemocnění, které způsobují mutace v genu FMR1 (fragile X mental retardation 1 gene). Jedná se o dynamické mutace - expanze trinukleotidů CGG v 5' nepřekládané části tohoto genu, který se nachází v oblasti Xq27.3.

Rozsáhlé expanze vedou k metylaci CpG ostrovů a transkripčnímu umlčení FMR 1 genu. Inaktivace genu má za následek nulovou expresi FMR1 proteinu, který se dominantně vyskytuje v neuronech. FMRP má významnou roli v synaptické plasticitě a dendritickém rozvoji. Umlčení FMRP má za následek manifestaci FXS, což je (hned po Downově syndromu) jedna z nejčastějších příčin dědičné mentální retardace u mužů.

Je ale zřejmé, že protein FMRP ovlivňuje expresi i mnoha desítek dalších genů, čímž ovlivňuje hladinu řady proteinů v buňkách a tím i velké množství různých regulačních signálních drah. Změny v regulaci se neodehrávají pouze v mozkové tkáni, ale i ve tkáni pohlavních žláz (gonád) – například vaječníků. Ostatně souvislost syndromu fragilního X chromozomu s abnormálně velkými varlaty (u mužů) a předčasným ovariálním selháním (u žen) je známa již delší dobu. Ukazuje se tak, že v případě syndromu Fragilního X chromozomu je ovlivňována celá řada genů, tudíž dopad na vývoj organismu je komplexní, ale zároveň také poměrně variabilní.

V důsledku mitotické nestability expanze trinukleotidů CGG je možné nalézt u některých pacientů somatický mozaicismus (koexistence premutace a plné mutace), což vysvětluje velkou variabilitu klinické manifestace.

Na základě rozsahu mutace - trinukleotidové expanze dělíme pacienty do následujících alelických tříd: normální forma (NL), intermediální forma, šedá zóna (IM), premutace (PM) a plná mutace (FM).

U **normální formy** FMR1 genu kolísá počet opakování (CGG)<sub>n</sub> mezi 6 a 44. V populaci jsou nejběžnější alely 29-30. Ty mohou obsahovat 1-3 přerušení AGG triplety. U **intermediární formy (tzv. šedé zóny)** najdeme alely s rozsahem opakování 45-54. Nosiči těchto alel mívají zdravé děti, avšak existuje riziko vzniku alely s plnou mutací v dalších generacích. Alely s rozsahem 55-200 opakování bez abnormální metylace se označují jako **premutace**. Nosiči premutace nejsou postiženi mentální retardací, ale premutace s nízkou penetrancí způsobuje dvě zcela rozdílné choroby, presenilní tremor/ataxií (FXTAS) a předčasné ovariální selhání u 20 % žen - přenašeček. Premutace jsou v průběhu meiózy nebo rané embryogeneze nestabilní a jestliže jsou přenášeny ženou, hrozí expanze CGG-repetice do plné mutace. Oproti tomu premutace přenášené muži jen zcela výjimečně expandují do plné mutace. Riziko vzniku plné mutace se odvíjí od délky mateřské premutace, je více než 95% u alel s více než 100 opakováními. Nejkratší alela, u které byla popsána expanze v plnou mutaci v jedné generaci, má 59 opakování bez AGG přerušení. Frekvence premutovaných alel v populaci se uvádí 1:100-300 u žen a 1:250-800 u mužů.

**Plná mutace**, tedy alely s počtem repetice větším než 200 a s metylací, vede k FXS. Takto postižení jedinci mají mentální retardaci často spojenou s dysmorfickými rysy (protáhlý obličej s prominující bradou a velkýma odstávajícíma ušima), u mužů se vyskytuje makroorchidismus. U postižených bývají popisovány různé závažné poruchy chování, jako jsou poruchy učení,

autismus, hyperaktivita (ADHD). Fenotypická manifestace u prepubertálních mužů je poměrně nespecifická a variabilní, což znesnadňuje klinickou diagnostiku. Postiženy mohou být také ženy, přibližně polovina nosiček plné mutace má mírnou až střední formu mentální retardace.

**Jednotky:** -

**Referenční hodnoty:**

Normální forma (NL) = přítomnost 6 až 44 repetice CGG

Intermediální forma (IM) = přítomnost 45 až 54 repetice CGG

Premutace (PM) = přítomnost 55 až 200 repetice CGG

Plná mutace (FM) = přítomnost > 200 repetice CGG

**Odběr:**

- Nesrážlivá periferní krev, zkumavka s protisrážlivou látkou K<sub>3</sub>EDTA nebo citrátem sodným
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí jedna malá zkumavka krve (2 ml).
- Odběr není třeba provádět na lačno!
- Odebraný biologický materiál je třeba skladovat při 4–8 °C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů.
- Pokud se předpokládá delší uskladnění biologického materiálu před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný biologický materiál zamrazit.

**Biologický materiál:** nesrážlivá periferní krev

**Provádí se:** 1x za 14 dnů

**Doba odezvy:** 20 pracovních dnů