

Fragiilse X-i sündroom (FXS) – FMR1 geeni trinukleotiidsed kordused ja metülatsioon

Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, laboratoorse geneetika osakond, molekulaardiagnostika labori, tel. 731 9487
www.kliinikum.ee/geneetika

Fragiilse X-i sündroom (FXS) on sagedasim päriliku ([OMIM#309550](#)) vaimse arengu mahajäämuse (VAM) põhjus sagedusega ca 1 : 4000 – 1 : 9000 meestel ja 1 : 7000 – 1 : 15000 naistel. Põhjuslik geen *FMR1* (asukohaga X-kromosoomi piirkonnas Xq27.3) kodeerib RNA-ga seonduvat valku FMRP, mille funktsiooniks arvatakse olevat mRNAde transport dendriitides, samuti osalus sünaptilises ülekandes. Sündroomi põhjuseks on trinukleotiidsete (CGG) korduste arvu suurenemine *FMR1* geenis (OMIM*309550). Täismutatsiooni puhul on muutunud ka *FMR1* promootori metülatsioonimuster, tulemuseks FMRP valgu ebapiisav süntees. Premutatsiooni korral on perifeerses veres hoolimata normaalsest või kergelt vähenenud FMRP tasemest leitud 2–8 korda kõrgemaid *FMR1* mRNA tasemeid. Ülemäärane *FMR1* mRNA tase põhjustab laminiin A/C ja mõnede *heat shock* valkude düsregulatsiooni ning akumulatsiooni tuumasiseselt, mistõttu tekivad inkluusioonid.

CGG korduste arv alleelis	Interpretatsioon
6–44	Normaalne
45–54	Vahepealne, esineb üldpopulatsioonis sagedusega 1 : 100, on ebastabiilne ülekandumisel järglastele
55–200	Premutatsioon, emalt pärituna võib põhjustada haigust (korduste arv suureneb järglastel); 15–20% premutatsiooniga naistest on leitud enneaegne ovariaalne puudulikkus (FXPOI), meestel esineb hilise algusega treemor-ataksia sündroom (FXTAS)
> 200	Fragiilse X-i sündroom

FXS klassikaline kliiniline triaad – piklik nägu, eemalehoidvad kõrvad ja makroorhidism – esineb umbes 60% täismutatsiooniga meespatsientidest, kuid vähemalt kümnendikul on ainus sümptom VAM (IQ 20–70). Düsmorfseid tunnuseid ja VAM-i võib esineda ka naistel. Umbes 50% täismutatsiooniga naistest esineb kognitiivseid häireid.

Premutatsiooni kandvatest patsientidest 15–20% on täheldatud enneaegset ovariaalset puudulikkust (FXPOI – *premature ovarian insufficiency*). Paljud premutatsiooni kandjad pole oma kandlusest teadlikud, kuna perekonna anamneesis haigusjuhte pole või on need diagnoosimata. Naiste hulgas on premutatsiooni kandlus suhteliselt sage 1 : 113 – 1 : 259, seepärast peaks infertiliseid naisi, kelle suguvõsas on esinenud vaimset mahajäämist, uurima *FMR1* geeni trinukleotiidsete korduste arvu suhtes. Meeste hulgas on premutatsiooni kandluse sagedus 1 : 260 – 1 : 800.

30–40% premutatsiooni kandvatest meestest ja 8–10% naistest võib kujuneda peale 50. eluaastat hilise algusega neurodegeneratiivne sündroom e FXTAS sündroom (**f**ragiilse **X**-i sündroomiga seotud **t**reemor-**a**taksia **s**ündroom). FXTAS põhitunnusteks on intentsionaalne treemor, ataksia, parkinsonism, kognitiivne taandareng, neuropaatia ja psühhiaatrilised kaebused. Lisaks esineb iseloomulik MRI leid. Võimalik on teha sünnielset diagnostikat, kui eelnevalt on uuritud vanemaid.

Uuritavad muutused

FMR1 geeni CGG korduste arv ja metülatsioonimuster.

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Elektroonse tellimise võimaluse puudumisel tuleb koos uuritava materjaliga saata molekulaardiagnostika laborisse ka täidetud tellimisleht – Fragiilse X-i sündroom. Saatelehe leiab kodulehelt <https://www.kliinikum.ee/geneetika>.

Katsuti	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Analüüsitav kogus	2–5 mL
Säilivus	Veri +4 °C juures kuni üks nädal. NB! Mitte külmutada!

Sünnieelse diagnostika puhul on uuritavateks materjalideks amnionirakkude kultuur, koorionirakkude kultuur või koorionikude ning alati on vaja juurde määrata loote rakkude kontaminatsiooni uuring ema materjaliga.

Vt Koorioni- ja amnionirakkude kontaminatsioon ema materjaliga.

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti, uuringu valmimisaeg on kuni viis nädalat alates laborisse saabumise kuupäevast.

Analüüsimeetod: polümeraasi ahelreaktsioon (PCR) fluorestsentsmärgisega praimeritega, PCR produkti analüüs, lisaanalüüs: metülatsioonispetsiifiline PCR

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon.

Näidustus

FXS kahtlus, vaimse arengu mahajäämus, autism, enneaegne ovariaalne puudulikkus, naisepoolne infertiilsus, FXTAS sündroomi kahtlus, kandluse identifitseerimine, sünnieelne diagnostika.

Muudetud: 06.12.2022

Tiina Kahre/Kadri Rekker