

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### El gen del X frágil y sus patologías

**Elizabeth Pintado**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Hospital Universitario Virgen Macarena**

#### **Biografía**      **Resumen**

*Elizabeth Pintado es catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de Sección de Biología Molecular del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Es licenciada en Medicina y Cirugía (1975) y Doctora en Medicina (1980) con Premio extraordinario por la Universidad de Sevilla. Realizó una estancia predoctoral en el Collège de France (París) y fue becaria postdoctoral del Dpto. de Bioquímica y Biofísica de la Universidad de Pensilvania (Filadelfia, USA) (1980-1982). Durante ese tiempo y posteriormente en el Dpto. de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Sevilla sus trabajos se han centrado en el metabolismo y la señalización celular. Durante el año sabático (1991-1992) que realizó en el Dpto. de Genética de la Universidad de Stanford (California, USA) financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social se formó en las técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico de enfermedades hereditarias y comenzó el estudio del síndrome X frágil. En su labor clínica realiza el diagnóstico molecular y consejo genético de enfermedades hereditarias. Su investigación se centra en el papel de la metilación en la expresión de genes como el FMR1 responsable del síndrome X frágil y el estudio del sesgo en la inactivación del cromosoma X en relación con el fenotipo en mujeres.*

**El síndrome X frágil es la primera causa de discapacidad intelectual hereditaria. El descubrimiento del gen responsable, FMR1, desveló las “mutaciones dinámicas” que cambian al pasar de una generación a otra. Nuevos síndromes como la insuficiencia ovárica precoz (FXPOI) y el síndrome de tremor-ataxia (FXTAS) se asocian a las premutaciones consideradas previamente asintomáticas.**

#### **Summary**

**Fragile X syndrome is the first cause of inherited mental retardation. The discovery of the FMR1 gene brought to light the “dynamic mutations” that change with generations. New syndromes as the ovarian insufficiency (FXPOI) and the tremor ataxia (FXTAS) have been associated to the premutation previously considered asymptomatic.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

El síndrome X frágil (FXS) es la primera causa de retraso mental hereditario y debe su nombre a la fragilidad que aparece en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.3) en los cariotipos de pacientes cuando las células se cultivan en un medio deficiente en ácido fólico. El descubrimiento del gen *FMR1* (“Fragile Mental Retardation 1”) como responsable del síndrome en 1991 desveló un tipo de mutación hasta entonces desconocida que ha permitido explicar fenómenos tan enigmáticos como la anticipación genética observada por pediatras, neurólogos y psiquiatras en varias patologías de origen genético (1).

La mutación observada en el FXS y después encontrada en otras patologías neurológicas se describe como “mutaciones dinámicas” y consiste en genes que crecen de tamaño en las sucesivas generaciones. La zona que se expande se corresponde con tripletes repetidos, de número variable en la población normal, que a partir de un umbral (característico para cada enfermedad) se hacen inestables pudiendo aumentar cuando se transmite el gen a la descendencia. Este tipo de mutación se encuentra en la distrofia muscular espino-bulbar, las ataxias dominantes, la corea de Huntington, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedrich entre otras, constituyendo un grupo de patologías con gran impacto social y objeto de intenso estudio (2).

En el conjunto de enfermedades por expansión de tripletes existen dos grupos claramente diferenciados (en la actualidad la división se ha hecho más compleja). Las de tipo I (por ejemplo la corea de Huntington) en las que las repeticiones (generalmente CAG) están en zonas codificantes, presentan expansiones pequeñas y el paso de alelo normal a patológico es bastante drástico. En ellas la fisiopatología se produce por “ganancia de función” por acción tóxica de la proteína anómala. En cambio, en las de tipo II (por ejemplo, el síndrome X frágil) en las que las repeticiones están en regiones no codificantes existe una zona amplia entre los alelos normales y los patológicos, lo que se conoce como premutación. La patología se debe a “pérdida de función” por falta de expresión de la proteína.

El gen *FMR1* se expresa en numerosos tejidos y más abundantemente en cerebro y testículos. La proteína FMRP presenta zonas muy conservadas en la escala filogenética con dominios de secuencia homóloga a los dominios KH encontrados en las proteínas

hnRNP y en otras proteínas que unen RNA. Los alelos del gen *FMR1* se dividen según el número de repeticiones CGG que se encuentran en la región 5'-UTR del primer exón en alelos normales de 6 a 44 tripletes, alelos intermedios de 45 a 54 tripletes, alelos premutados de 55 a 200 tripletes y alelos mutados por encima de 200 (Fig.1). Los alelos con expansiones por encima de 200 tripletes, por mecanismos todavía no bien conocidos, se acompañan de metilación de los propios CGG y del promotor del gen lo que se conoce como mutación completa. La metilación de la isla CpG del promotor del gen *FMR1* impide su transcripción y la ausencia de FMRP es responsable del fenotipo X frágil. Estudios "in vitro" que inducen la metilación del promotor del *FMR1* producen de forma similar un silenciamiento del gen (3). El síndrome X frágil tiene una herencia ligada al sexo dominante con penetrancia incompleta. La afectación en las mujeres depende fundamentalmente del sesgo en la inactivación del cromosoma X extra. La proteína FMRP inhibe la síntesis de proteínas sobre todo en las sinapsis y análisis histológicos en cerebro de necropsias de pacientes X frágiles muestran una arborización anómala de las dendritas. En presencia de mutación completa no se produce la represión fisiológica de la traducción de diversas proteínas, como el receptor de glutamato (mGluR5) produciendo una exacerbación de esta vía. Los portadores de alelos premutados (56 a 200 tripletes) se consideraban asintomáticos, sin embargo, en la actualidad está perfectamente establecido que la premutación se asocia a varias patologías como es la insuficiencia ovárica prematura en mujeres (FXPOI) y el síndrome de tremor ataxia asociado al X frágil (FXTAS) en mujeres y varones (4). De forma inesperada se ha encontrado que los alelos premutados e intermedios expresan niveles superiores a los normales de RNA mensajero del *FMR1* con niveles normales o ligeramente disminuidos de FMRP por lo que la patología observada en los portadores de premutación se debería a una

"ganancia de función" por efecto tóxico del RNA expandido (5). En la actualidad los estudios tratan de aclarar los mecanismos genéticos y epigenéticos que determinarán la aparición de los diferentes fenotipos (6). El diagnóstico de certeza de enfermos y portadores sanos permite el consejo genético y la prevención de la enfermedad. El mejor conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a estas patologías está permitiendo la obtención de fármacos con perspectivas esperanzadoras en la mejora de estos pacientes (7).

## Referencias

- 1.- Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, Verkerk AJ, Holden JJ, Fenwick RG Jr, Warren ST, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*, 67:1047-1058, 1991.
- 2.-Warren ST .The expanding world of trinucleotide repeats. *Science*, 271:1374-1375, 1996.
- 3.-Hmadcha A, Bedoya FJ, Sobrino F, Pintado E. Methylation-dependent gene silencing induced by interleukin 1beta via nitric oxide production. *J Exp Med*, 190:1595-1604, 1999.
- 4.- Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome—an older face of the fragile X gene. *Nature Clin Pract Neurol*, 3: 107-112, 2007.
- 5.-Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet*, 66:6-15, 2000.
- 6.-Conde V, Palomar FJ, Lama MJ, Martínez R, Carrillo F, Pintado E, Mir P. Abnormal GABA-mediated and cerebellar inhibition in women with the fragile X premutation. *J Neurophysiology*, 109: 1315-1322, 2013
- 7.- Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*, 122: 4314-4322, 2012.

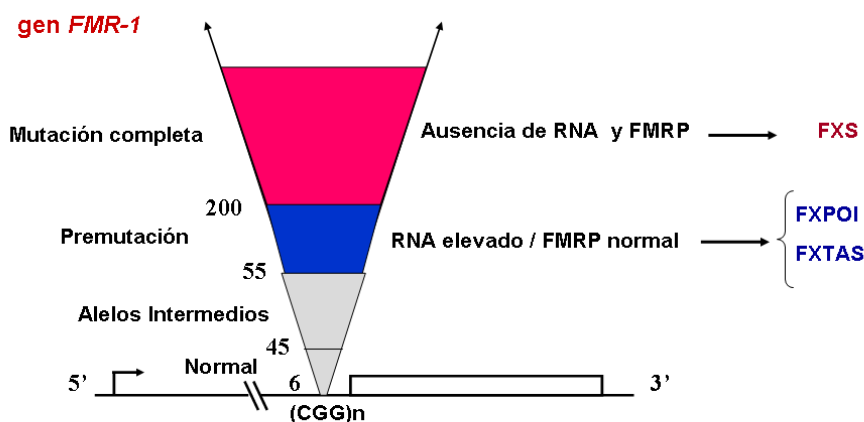


Figura 1. Diagrama de los diferentes estados del gen *FMR1*