Biología molecular del síndrome del cromosoma X frágil

Diego Arenas,* Fabio Salamanca-Gómez**

El síndrome del X frágil es la causa principal de retraso mental hereditario que afecta a los seres humanos. Este retraso y otras características fenotípicas relacionadas con la enfermedad tienen, sin embargo, una expresión variable dependiendo de la edad del individuo afectado.

La frecuencia del síndrome en las poblaciones humanas se estima en 1 de cada 1250 hombres nacidos y en uno de cada 2000 o 2500 mujeres. Su forma de herencia es dominante ligada al cromosoma X, con penetrancia incompleta en las mujeres. Mediante diversas técnicas de biología molecular, se localizó en 1991, uno de los genes responsables del síndrome del X frágil denominado FMR1. Este se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en la banda Xq27.3, en un sitio frágil, folato sensible denominado FRAXA. El gen FMR1 presenta en su región no codificadora del extremo 5', una secuencia de repetidos trinucleótidos CGG, que varía de seis a 50 copias en personas no afectadas. Un aumento o amplificación del número de repetidos de CGG (200 o más) ocasiona la enfermedad.

Se desconoce el proceso que origina la expansión de los tripletes de CGG, pero se ha demostrado que éste sólo sucede por vía materna.

La frecuencia de mutaciones nuevas relacionadas con el síndrome de X frágil es muy baja, lo que sugiere que esta enfermedad surgió por una mutación ancestral en un secuencia de repetidos de CGG. Recientemente se demostró que la posición de un triplete AGG dentro de la secuencia de repetidos CGG, podría estar involucrada en el fenómeno de inestabilidad y amplificación de los repetidos del gen FM1.

El exceso de los tripletes CGG ocasiona la inhibición de la transcripción del gen por la hipermetilación de la región promotora y de los repetidos. La mayoría de los individuos afectados carecen de transcrito del gen.

Inicialmente se caracterizó el producto protéico del gen, como una proteína de 70 kd, que se asocia a pre-mRNA heteronucleares. Sin embargo, recientemente se ha descrito el procesamiento alternativo en el extremo 3' de este gen, tanto en humanos como en ratones normales. Se generan al menos 12 transcritos diferentes que producen un grupo heterogéneo de proteínas denominadas FMRP's. Estas proteínas se han localizado en 27 tejidos diferentes y a diferentes edades, se sugiere que estos productos protéicos pueden estar implicados en diferentes mecanismos de control de la

* Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

** Académico numerario.

división y diferenciación celular. Recientemente se ha demostrado que una de esas proteínas se asocia al ribosoma y podría estar involucrada en la regulación del inicio de la traducción.

Existen al menos otros dos sitios frágiles folato sensibles en la región Xq28, adyacentes a FRAXA, denominados FRAXE y FRAXF. En ambas regiones también existen repetidos de CGG. Se ha demostrado que la amplificación de los repetidos en la región FRAXE está relacionada con un retraso mental moderado en algunas familias que no presentan alteraciones en el gen FMR1. En el caso de la región FRAXF, las variaciones en el número de repetidos no se ha asociado con manifestaciones fenotípicas.

En 1995 se aisló un gen autosómico homólogo al gen FMR1, el gen FXR1, localizado en la banda 12q13, que produce una proteína con una alta homología estructural y funcional con la FMRP. La existencia de un gen homólogo al FMR1 sugiere que debe existir una familia de genes con un papel biológico similar, y posiblemente, relacionados con el síndrome de X frágil en la población humana.

El aislamiento y caracterización de los genes relacionados con este síndrome, importante por su frecuencia y manifestaciones clínicas, constituye un claro ejemplo de los logros y avances que ha permitido la Genética Molecular, ya que ofrece por

primera vez la posibilidad de identificar con precisión no sólo a los afectados sino a las mujeres portadoras, lo que es fundamental para proponer una asesoramiento genético adecuado.

Referencias

1. Knight SJL, Flannery AV, Hirst MC, Cambell L, Cristodoulou Z, Phelps SR, Pinton J, Middleton-Price HR, Barnicoat A, Pembrey ME, Holland J, Oostra BA, Bobrow M, Davies KE. Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* 1991;1267-134.
2. Parrish JE, Oostra BA, Verkerk AJMH, Richards CS, Reynolds J, Spikes AS, Shaffer LG, Nelson DL. Isolation of a GCC repeat showing expansion in FRAXF, a fragile site distal to FRAXA and FRAXE. *Nature Genet.* 1994;8:229-235.
3. Show K, Teste DJ, Krucheberg RE, Schard DJ, Thidodeaus SN. Sequence analysis of the fragile X trinucleotide repeat: implications for the origin of the fragile X mutation. *Hum Mol Genet.* 1994;3:1543-1551.
4. Khandjian EW, Fortin A, Tribodeau A, Tremblay S, Coté DD, Mandel JL, Rousseau F. A heterogeneous set of FMR1 proteins is widely distributed in mouse tissues and is modulated in cell culture. *Hum Mol Genet.* 1995;4:738-789.
5. Siomi MC, Siomi H, Suer WH, Srinivasan S, Nussbaum RL, Dreyfuss G. FXR1, an autosomal homolog of the fragile X mental retardation gene. *EMBO J.* 1995;14:2401-2408.