

El síndrome X frágil: un modelo de la relación gen-cerebro-conducta

R.J. Hagerman^a, P.J. Hagerman^b

FRAGILE X SYNDROME: A MODEL OF GENE-BRAIN-BEHAVIOUR RELATIONSHIPS

Summary. Introduction. Sequencing of the fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene and the measurements of the gene product FMRP, have enabled protein quantification of variations within the FMR1 gene and FMRP-clinical correlations. Development. This paper will review our knowledge of the regulation of FMR1 gene expression and the genotype-phenotype relationships. The clinical variability is related to several factors including: 1) molecular variations at FMR1 leading to a range of FMRP levels, 2) the combined effect of background genes interacting directly or indirectly with FMRP, 3) environmental factors which can either enhance or impede development and the degree of dysfunction which ensues. Conclusion. Advances in neuroimaging, neurosciences, and knockout mice further our understanding of the gene-brain-behavior relationships in Fragile X Syndrome. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S51-7]

Key words. Behaviour. FMR1 mRNA. FMRP. Fragile X syndrome.

INTRODUCCIÓN

Desde que el gen del retraso mental por X frágil se secuenció en 1991 [1], se han producido un elevado número de artículos que investigaban las correlaciones clínicas tanto en varones como mujeres afectadas por el síndrome X frágil (SXF). Con la llegada de nuevas técnicas para la medición de la proteína FMRP [2], se ha posibilitado la cuantificación del producto final de variaciones internas del gen *FMR1* y la elaboración de correlaciones clínicas de la proteína FMRP [3-5]. Este artículo revisa nuestros conocimientos actuales sobre la regulación de la expresión del gen *FMR1* y lo que hoy sabemos sobre la relación genotipo-fenotipo. En el ámbito clínico, observamos un amplio espectro de disfunción del sistema nervioso central (SNC) que abarca desde dificultades de aprendizaje o problemas emocionales en sujetos con un coeficiente de inteligencia (CI) normal, hasta retraso mental profundo o autismo. La variabilidad clínica se relaciona con varios factores, que incluyen: 1. Variaciones moleculares en el *FMR1* que generan una gama de niveles de FMRP; 2. El efecto combinado de genes de fondo que interaccionan directa o indirectamente con la FMRP, y 3. Factores del entorno que pueden potenciar o impedir el desarrollo y el grado de disfunción resultante. Aunque varios artículos hayan tratado el primer punto, todavía estamos empezando a apreciar la segunda y tercera fuente de variabilidad, tal como se describe a continuación. Los avances en técnicas de

neuroimagen, neurociencias y ratones *knock-out* aportan nuevos datos que nos ayudan a entender el SXF, el modelo más interesante de relación gen-cerebro-conducta hasta la fecha.

REGULACIÓN DEL GEN *FMR1*

El SXF lo causan predominantemente las expansiones de la repetición del trinucleótido (CGG) en la región promotora del gen *FMR1* [1,6-8]. En la población general, los alelos del *FMR1* poseen entre cinco y aproximadamente 50 repeticiones, sin ninguna evidencia de anomalías clínicas o bioquímicas en ese margen. Expansiones de entre 55 y 200 repeticiones—expansiones de premutación—manifiestan una inestabilidad de repeticiones (en mujeres portadoras) que aumenta en función del número de repeticiones [9-12]. De esta forma, las mujeres portadoras con más de 90 repeticiones tendrán hijos con alelos expandidos que, en casi todos los casos, excederán de las 200 repeticiones—margen de mutación completa—. En los individuos con alelos con la mutación completa, la región promotora del *FMR1*, incluyendo la repetición CGG, generalmente se metila en la citosina (C) del dinucleótido CpG, con el consiguiente silenciamiento de la transcripción del gen [13-15]. Finalmente, en ausencia de ARNm de *FMR1*, no se produce proteína FMRP, lo que causa el SXF.

No se conoce el papel específico de la FMRP durante el desarrollo del cerebro, e incluso investigaciones recientes han aportado más incógnitas con respecto a su función. La proteína siempre parece funcionar como una proteína de unión al ARN y podría estar actuando directamente en la traducción de su propio ARNm y de otros ARNm [16,17]. Recientemente, dos grupos de investigadores han aportado evidencias con experimentos *in vitro* de que la FMRP actúa como un regulador negativo de la traducción [18,19]. Falta ahora determinar hasta qué punto estos mismos mecanismos son operativos *in vivo* y cómo se relacionan con el papel funcional de la FMRP en particular, dados los aparentemente paradójicos resultados de los estudios de la síntesis de proteína en preparaciones de sinapsis dendríticas aisladas—sinaptoneurosomas (SN)—[20,21]. Greenough et al [22] observaron que en ratones *FMR1 knock-out* (KO) había muy poca síntesis de SN tras la estimulación de receptores de glutamato metabotrópicos de grupo I. Estos resultados sugerían que la FMRP es necesaria para la síntesis proteica bajo estas condiciones. Estudios iniciales con ratón KO sugerían una potenciación del número de conexiones dendríticas que tam-

Publicado con la autorización de Molecular Genetics and Metabolism (Permission number A 143114). Hagerman R, Hagerman P. Fragile X syndrome: a model of gene-brain-behaviour relationships. Mol Genet Metab 2001; 74: 88-97.

^a M.I.N.D. Institute and Department of Pediatrics. University of California. Davis Medical Center. Sacramento, California. ^b Department of Biological Chemistry. University of California. Davis School of Medicine. Davis, California, EE.UU.

Correspondencia: Dr. Randi Hagerman. M.I.N.D. Institute. UC Davis Medical Center. 4860 Y Street, Suite 3020. 95817 Sacramento, CA, USA. E-mail: randi.hagerman@ucdmc.ucdavis.edu

Agradecimientos. Esta investigación ha sido financiada por las becas #HD36071, NICHD; y #5 MO1 RR00069, el programa General Clinical Research Centers National Center for Research Resources, NIH, el Boory Family Fund, el Cooper/Kraff/Fishman Family Fund y el M.I.N.D. Institute, University of California (Davis). Los autores quieren agradecer a la Dra. Flora Tassone sus fructíferas discusiones, y a Susan Harris, su apoyo durante la preparación de este manuscrito.

© 2001 de la versión en español, REVISTA DE NEUROLOGÍA

bién se habían observado en tres humanos con SXF [20,21,23]. Sin embargo, los estudios de seguimiento no han confirmado estos resultados en ratones silvestres [20,21,24]. Braun y Segal [24] observaron en los ratones KO que sus neuronas del hipocampo, cultivadas durante tres semanas, tenían menos y más cortas terminaciones dendríticas que los ratones silvestres. Otra vez, estos resultados sugieren que la ausencia de FMRP puede inhibir el crecimiento y la maduración neuronal. Por tanto, es muy interesante definir la relación entre los resultados *in vitro* y los obtenidos a partir de preparaciones neuronales.

Hasta hace unos dos años, el modelo molecular del SXF consistía en que la manifestación clínica era el resultado directo del silenciamiento del gen *FMR1* debido a la metilación. Sin embargo, este modelo de silenciamiento no explicaba la leve, aunque clara manifestación clínica, en algunos portadores de la premutación [25-33]. Tassone et al [34-36] han aportado recientemente evidencia directa de una anomalía bioquímica en la gama de repeticiones correspondientes a la premutación. En particular, estos investigadores han notado que los niveles de FMRP bajan aproximadamente hasta la mitad del nivel normal en repeticiones CGG cercanas a la parte alta de la gama de la premutación [36]. También han observado que los niveles de ARNm de *FMR1* aumentaban de forma sustancial a medida que se incrementaba el número de repeticiones, con niveles de ARNm elevados hasta diez veces el nivel normal, en la parte alta de la gama de la premutación. Este resultado sorprendente puede reflejar, de hecho, un defecto en la traducción del ARNm del *FMR1*, que retiene el elemento de repetición CGG en su región 5' no traducida (5' UTR) [36,37]. Este tipo de deficiencia se ha notado previamente en la gama de la mutación completa [38]. Para una parte de varones dentro de la gama de mutación completa, cuyo gen *FMR1* se mantiene por lo menos parcialmente no metilado, los niveles de ARNm se mantienen elevados, a pesar de más reducciones en la FMRP [34,35]. Estos datos indican que la reducida eficacia de la traducción es un defecto primario (o sea, adicional al silenciamiento debido a la metilación en la gama de mutación completa) en los alelos expandidos. Por ello, los intentos para restaurar la producción de FMRP deben tener en cuenta defectos tanto en la transcripción como en la traducción.

Aunque el silenciamiento transcripcional del gen *FMR1* se asocie a la metilación de los residuos citosina, se desconocen los mecanismos que subyacen a la metilación dirigida de los alelos con la mutación completa.

Los pasos sucesivos en el proceso de silenciamiento están ahora empezando a entenderse [39,40]. Los grupos de C-metilo parecen actuar como dianas para el reclutamiento de proteínas de unión a C-metilo, como MECP2 [41-43]. Estas proteínas pueden a su vez reclutar deacetilasas de histonas que sustraen grupos acetilo de residuos lisina-terminales de las histonas. Este último paso parece ser el responsable del silenciamiento. Para comprobar la relación funcional entre la metilación y el silenciamiento del gen *FMR1*, Chiurazzi et al [44,45] utilizaron 5-azadeoxicitidina (5-aza-dC) para bloquear de forma efectiva el mantenimiento de la metilación del ADN en una población de células en división derivadas de un varón con la mutación completa. Después de varios ciclos de división, estos investigadores observaron la recuperación parcial de la transcripción (~15%). Aunque 5-aza-dC no funcionaría en una población celular que mayoritariamente no se divide—como las neuronas—, los resultados de Chiurazzi et al [44,45] han facilitado una demostración directa de la importancia de la metilación en el silenciamiento del gen *FMR1*. Es interesante remarcar que, cuando

intentaron reactivar el gen con tricostatina A (TSA)—un inhibidor de las deacetilasas de las histonas—, apenas observaron reactivación (~1%). Este resultado aparentemente nubló el papel de las deacetilasas de las histonas en el silenciamiento del gen del X frágil, hasta que Coffee et al [46] demostraron que la TSA aparentemente facilitaba la reacetilación de sólo una porción del complemento de las histonas. En una serie de experimentos con anticuerpos dirigidos contra H3 y H4, demostraron que el tratamiento con TSA permite la reversión de H4 a su forma acetilada, mientras que H3 se mantiene sustancialmente no acetilada. Este importante resultado explica por qué esos investigadores fueron incapaces de obtener una reactivación significativa del gen con TSA, lo que sugiere que la reactivación dirigida de H3 podría ser crucial para una eventual intervención terapéutica del SXF.

En un giro interesante de la historia de la metilación/deacetilación histonal del silenciamiento del *FMR1*, Kunari y Usdin [47] han identificado cinco sitios de unión a factores de transcripción que se conservan evolutivamente. Tres de estos sitios, para los factores de transcripción USF1, USF2, γ -PAL/Nrf-1, pueden ser importantes para la actividad transcripcional en líneas celulares derivadas de neuronas. Esos autores observaron que la metilación imposibilita detectar la unión de α -PAL/Nrf-1, lo que sugiere que la metilación bloquea directamente la transcripción, además de su función en el reclutamiento de deacetilasas de histonas.

Por tanto, ahora poseemos una visión más detallada, aunque también más compleja, de lo que puede ser necesario para la reactivación del gen. La reacetilación de las histonas, particularmente H3, es seguramente crítica para la recuperación de la actividad del gen. No obstante, la reacetilación por sí misma seguramente no será suficiente; la demetilación parcial puede también ser necesaria para permitir la unión de ciertos factores de transcripción. Incluso la recuperación completa de la actividad transcripcional puede no restaurar la producción normal de proteína FMRP sin una mejoría también en la traducción.

CORRELACIONES CLÍNICO-MOLECULARES

Ciertos aspectos del fenotipo—físicos, cognitivos, emocionales y neuroanatómicos—se han correlacionado con medidas moleculares que incluyen el número de repeticiones CGG, estado de metilación, cociente de activación (CA)—porcentaje o cociente de células con el X normal, como el X activo en mujeres—y niveles de FMRP. Con respecto a las características físicas, el grado de manifestación—que incluye orejas prominentes—se ha correlacionado con el CA en mujeres en estudios previos [31]. En el caso de estructuras cerebrales, el CA en niñas con la mutación completa se ha correlacionado inversamente con el tamaño del vermis cerebeloso posterior [48].

Avances en estadística han proporcionado técnicas más sofisticadas para evaluar la variación dentro de un mismo árbol familiar de X frágil. Una modificación notable del método de probabilidad logarítmica de normal multivariante, para el estudio de datos de un árbol familiar, se ha desarrollado teniendo en cuenta la variación hereditaria de fondo y la variación dentro del gen *FMR1* [49-51].

La utilización de la técnica inmunocitoquímica—descrita por Willemsen et al [2,52]—por parte de Loesch et al [53] permitió encontrar que, en 110 árboles familiares, el grado de déficit de FMRP se correlacionaba con menor altura corporal, longitud de la cabeza y longitud de los miembros, y con aumento de la capacidad de extensión del dedo medio, tanto en varones como en mujeres.

En los varones, el déficit de FMRP tenía un efecto significativo en la disminución del ancho facial y en el aumento de la longitud de la cabeza y del tamaño de las orejas. La mayor longitud de la cabeza probablemente se relaciona con el mayor tamaño cerebral observado con técnicas de neuroimagen en pacientes con SXF, comparados con controles [54-56]. En las mujeres, las orejas prominentes y la longitud de la mandíbula se relacionaban con déficit en FMRP [53].

Estudios anteriores demostraron una correlación significativa entre variaciones moleculares, como el porcentaje de metilación, la presencia de mosaicismo y el CI en varones [57,58], y el CA y el CI en mujeres [3,31,48,59,60]. Estudios posteriores que utilizaban FMRP también mostraron una correlación significativa con el CI o el cociente de desarrollo [3-5]. Más recientemente, Loesch et al [53] estudiaron a 231 individuos con mutaciones en el gen *FMR1* y controles, y encontraron que la FMRP explicaba el 69% de la variancia en la escala total de CI en varones, y tan sólo un 26% de la variancia en mujeres con SXF. Esta última cifra es similar a la encontrada por Tassone et al [3] y por Reiss et al [56].

Cuando los subtests de Wechsler se ajustaron al CI total, todavía podía apreciarse una correlación significativa entre FMRP y el resultado del subtest de dígitos en varones; ello sugería que los déficit de atención, secuenciación y memoria a corto plazo son desproporcionadamente grandes en relación a la disfunción cognitiva total. Los mismos déficit se observaron en los resultados del subtest de claves en mujeres con SXF. Contrasta con esto la consistencia de los buenos resultados en el subtest de información en individuos con SXF, comparados con un grupo control equiparable en CI total [53].

Las mediciones del comportamiento han sido menos consistentes en sus correlaciones con la FMRP. Tassone et al [3] no encontraron una correlación entre FMRP y la medida del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Sin embargo, el número de características de comportamiento típicas del SXF medidas sobre un índice de comportamiento se correlacionaba inversamente con la FMRP en varones con mosaicismo [3].

Hessl et al [61] también encontraron que los problemas de comportamiento en niños con SXF se asociaban consistentemente a factores de entorno y no a FMRP o al CI. Niveles más elevados de síntomas psicológicos en las madres y servicios educativos y terapéuticos menos efectivos se relacionaban con problemas de comportamiento en niños. Esto contrasta con el caso de las niñas con SXF, las cuales mostraban una asociación significativa entre FMRP y problemas de conducta internalizados de acuerdo con la medición del CBCL (en inglés, *Child Behaviour Checklist*). La FMRP significativamente se asociaba a introversión y ansiedad/depresión en niñas. El CI y la FMRP explican el 34% de la variancia en la puntuación de la escala total de problemas de conducta en niñas con SXF.

SUSTRATOS ANATÓMICOS DE HIPEREXCITABILIDAD

La mayoría de pacientes con SXF son muy sensibles a estímulos y pueden sobre-reaccionar con problemas conductuales en situaciones de sobre-estimulación, como en un supermercado [62-64]. Estos pacientes se excitan fácilmente y son usuales comportamientos como hiperactividad, contacto visual pobre, aleteo de manos, mordedura de manos y rabieta. Miller et al [65] utilizaron mediciones electrodérmicas de la respuesta de sudor a estímulos en un intento de cuantificar la reactividad autonómica de 25 niños con SXF y una

gama amplia de manifestaciones conductuales. En comparación con individuos control de las edades correspondientes, mostraban una potenciación de la respuesta de sudación a estímulos visuales, auditivos, táctiles, olfativos y vestibulares. Estas respuestas potenciadas se correlacionaban inversamente con los niveles de FMRP y reflejaban la potenciación de actividad simpática. Una evidencia adicional de disfunción autonómica e hiperexcitabilidad en SXF la aportaron Boccia y Roberts [66], quienes demostraron la aceleración del ritmo cardíaco y la disminución de actividad parasimpática en chicos jóvenes comparados con los controles. La medicación ayuda clínicamente a la hiperexcitabilidad y un estudio de la eficacia de estimulantes en SXF demostró una disminución de la potenciación de la respuesta electrodérmica con la administración de un estimulante [67].

Un estudio reciente de Rojas et al [68] aporta más evidencia sobre hiperexcitabilidad con la utilización de la encefalografía magnética (EGM) en el estudio de la respuesta a estímulos auditivos de tonos puros, demostrando una acusada potenciación de la fuerza de campo en pacientes con SXF, comparado con los controles. Dado que la fuerza de campo EGM es directamente proporcional al número de células activas sincronizadas en el córtex, estos estudios sugieren la potenciación del número de neuronas activas en SXF. Tales resultados concuerdan con el descubrimiento en el laboratorio de Greenough sobre la potenciación del número de conexiones dendríticas en el SXF [20,21].

Sin embargo, contrastan con lo anterior los datos respectivos a *FMR1*, que generalmente reflejan una disminución de la activación en tareas cognitivas, comparados con los controles, lo que sugiere una restricción de la red neuronal. Menon et al [69] demostraron una disminución en la activación que se correlacionaba inversamente con los niveles de la FMRP en una tarea de memoria de trabajo en 10 niñas con SXF. Rivera et al [70] encontraron una reducción similar en la activación de FMRI durante una tarea aritmética en niñas con SXF.

INFLUENCIA DE LOS GENES DE FONDO SOBRE EL FENOTIPO

Los modelos de ratón KO centraron nuestra atención en la influencia del efecto de los genes de fondo —o bagaje genético— sobre el fenotipo X frágil. Algunas cepas de ratón muestran mayores déficit de aprendizaje que otras [71,72]. Los ratones KO con un fondo genético FVB muestran un aumento en la susceptibilidad a las crisis desencadenadas por estímulos auditivos, comparado con otros ratones de la misma camada, situación que no comporta un problema significativo en otras cepas de ratones [73]. Este problema se relaciona también con un aumento de excitabilidad cortical secundario a la ausencia de FMRP.

Los efectos de los genes de fondo también pueden influir en la presencia de autismo. Aunque más del 90% de pacientes con SXF presenta unas características similares a las del autismo —como aleteo de manos, mordedura de manos y escaso contacto visual—, la mayoría de individuos con SXF son amables y se interesan en interactuar socialmente [74]. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que entre el 15 y 30% de niños con SXF tienen el síndrome completo de autismo, según los criterios diagnósticos DSM-III-R y DSM-IV, de forma que poseen un déficit social más profundo [75-80]. Bailey et al [81] han mostrado que los niveles de desarrollo son menores en individuos con autismo y SXF que en individuos con sólo SXF. Además, la presencia o ausencia de autismo no se correlacionaba con los niveles de FMRP [5]. Esto sugiere la exis-

tencia de un fenómeno genético secundario que se suma a la mutación en el *FMRI* y provoca el autismo [82].

Un estudio de Rogers et al [79] apoya esta hipótesis. Encontraron que un 33% de preescolares con SXF tenía autismo según los estándares 'estrella' de diagnóstico: la Entrevista Diagnóstica de Autismo (ADI-R), la Escala de Observación de Diagnóstico de Autismo (ADOS-G) y los criterios DSM-IV. Aquellos SXF con autismo eran indistinguibles de los que tenían autismo idiopático según la ADOS-G y la ADI-R, mientras que aquellos individuos con sólo SXF obtuvieron resultados muy similares a los controles con sólo retraso mental. Los pacientes con SXF y autismo parecían tener un segundo fenómeno genético que les provocaba el síndrome de autismo completo. Nuestros estudios con familias sugieren que los déficit sociales en familiares sin la mutación en el gen *FMRI* son más comunes que cuando el paciente padece ambos problemas—autismo y SXF—, si se compara con afectados sólo de SXF. Stackhouse et al [83] han mostrado que los déficit en imitación son comunes en pacientes con SXF y autismo, en comparación con individuos sólo con SXF. Parece que la mutación en *FMRI* genera una propensión significativa al autismo, pero la suma de uno o más fenómenos genéticos es necesaria para provocar el síndrome de autismo completo. Es posible que el estudio de árboles familiares con SXF, con y sin autismo, aporte más fácilmente información sobre genes adicionales relacionados con el autismo, que los estudios en familias con únicamente autismo idiopático.

MANIFESTACIONES EN PORTADORES DE PREMUTACIÓN

Aunque la mayoría de los portadores de premutación poseen un CI normal [84,85], un subgrupo de éstos presenta déficit cognitivos [25,30,33]. Rousseau et al [27] encontraron que un 12% de los varones portadores de una premutación tenían déficit cognitivos que abarcaban desde CI límite hasta retraso mental moderado. Aunque esto probablemente esté ligado a los efectos de genes de fondo, existen actualmente evidencias de que la disfunción del gen *FMRI* empieza en la gama de premutación, lo que incluye el aumento del ARNm—seguramente secundario al problema de la traducción—y un descenso gradual de los niveles de FMRP. Los déficit de FMRP se relacionan con déficit cognitivos en los portadores de la premutación [33,53].

Los trastornos emocionales también se han estudiado en portadores de premutación mediante investigaciones preliminares en mujeres que no han detectado diferencias con respecto a grupos control [84]. No obstante, estudios posteriores sugieren que un subgrupo de mujeres tiene trastornos de humor y ansiedad incluso en estudios controlados [32,60,86-88]. También se han detectado anomalías en imágenes de resonancia magnética (RM) en mujeres con la premutación, comparadas con controles [89].

El fallo ovárico prematuro (POF) se ha detectado en un 16 a 24% de mujeres con la premutación [90,91]. Aunque un estudio preliminar sugiere que el POF se da principalmente en mujeres que han recibido la premutación de su padre [92], estudios posteriores no apoyan esta hipótesis [93,94]. Tampoco los informes tempranos de un aumento de gemelos dicigóticos en mujeres con la premutación [95,96] se han confirmado mediante estudios posteriores [97,98].

El trabajo realizado sobre varones con la premutación y controles es limitado. Existe evidencia de ansiedad significativa en estos individuos [99] y esto parece aumentar con la edad [100]. Las deficiencias en la función ejecutiva son más comunes en

varones con la premutación comparado con controles [101]. El descubrimiento más preocupante son los temblores cerebelosos en un subgrupo de varones ancianos con premutación en comparación con los controles [102].

El temblor cerebeloso se informó inicialmente en cinco varones, cuyos temblores empezaron a manifestarse en edades comprendidas entre 50 y 60 años, e inicialmente interfería con su capacidad de escribir, pero posteriormente progresaba hasta ocasionar problemas con sus hábitos alimenticios y dificultar la capacidad de vestirse. Estos varones tenían una premutación de entre 78 y 98 repeticiones y presentaron una capacidad intelectual normal o dotada durante su vida. En el momento del inicio de los temblores, pruebas neurofisiológicas demostraron déficit en función ejecutiva en los cinco varones. Cuatro de ellos también tenían déficit cognitivos, que incluían problemas de memoria. En estos pacientes se observó una disminución de la sensación al pinchazo de una aguja y del sentido de posición, además de impotencia. A medida que el temblor cerebeloso, que ocurre en acción o movimiento, progresaba gradualmente, algunos de estos pacientes manifestaban características parkinsonianas, como cara de máscara o temblores en fase de relajamiento. Estos pacientes se diagnosticaron de enfermedad de Parkinson atípica. Los problemas motores normalmente progresan despacio, con un empeoramiento del temblor, seguido de ataxia y caídas frecuentes. Dos de los casos informados perdieron eventualmente la capacidad de caminar [102]. Un sexto caso tuvo una evolución similar, pero se identificó que también era portador de una mutación en el gen SMN (supervivencia motora neuronal), causante de la enfermedad de Werding Hoffman en estado homocigoto [B. Landau, comunicación personal]. Todos los varones con este síndrome neurológico tienen niveles elevados de ARNm [36]; no obstante, todavía no se conoce el significado del estado de heterocigoto en el gen SMN. Debido a la significativa atrofia cerebral en estos varones, es muy probable que ocurra la muerte celular en el SNC. En el momento de la preparación de este artículo, se ha identificado a 12 pacientes con este síndrome, incluidos dos en Canadá, seguidos por el Dr. A. Chudley en Winnipeg. Se ha observado ansiedad, reclusión e inestabilidad de humor en varios de estos varones, lo que sugiere un impacto sobre el sistema límbico. Dos pacientes, uno de Denver y otro de Winnipeg, han fallecido y se han sometido a autopsia. La neuropatología de estos pacientes ha revelado cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos reconocidos por anticuerpos antiubiquitina [103]. Éstos son similares a las inclusiones encontradas en algunos tipos de atrofas espino-cerebelosas (SCA). Todavía no sabemos si estas inclusiones se relacionan con el aumento de ARNm de *FMRI* o con algún otro efecto de un gen secundario.

CONCLUSIÓN

El campo del SXF evoluciona constantemente y aumenta los conocimientos respecto a la expresión del gen *FMRI* y su impacto sobre el fenotipo. Nuevas herramientas—como las imágenes de RM funcional—y mediciones psicofisiológicas se utilizan para entender el amplio espectro de manifestaciones de este trastorno y se está desarrollando la apreciación para vislumbrar otros problemas más sutiles que el retraso mental, como la ansiedad y las dificultades de aprendizaje. Un entendimiento mayor del espectro de manifestaciones asociadas a los alelos de *FMRI* expandidos puede generar una revisión al alza de la prevalencia del SXF. El tratamiento es un tema importante que no se ha incluido en este artículo, pero que se ha comentado en otros trabajos [37, 104-106].

BIBLIOGRAFÍA

1. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (*FMR1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-14.
2. Willemsen R, Smits A, Mohkamsing S, Van Beerendonk H, De Haan A, De Vries B et al. Rapid antibody test for diagnosing fragile X syndrome: a validation of the technique. *Hum Genet* 1997; 99: 308-11.
3. Tassone F, Hagerman RJ, Ikle D, Dyer PN, Lampe M, Willemsen R, et al. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 84: 250-61.
4. Kaufmann WE, Abrams MT, Chen W, Reiss AL. Genotype, molecular phenotype, and cognitive phenotype: correlations in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 83: 286-95.
5. Bailey DB Jr, Hatton DD, Tassone F, Skinner M, Taylor AK. Variability in FMRP and early development in males with fragile X syndrome. *Am J Ment Ret* 2001; 106: 16-27.
6. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097-102.
7. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT, et al. Absence of expression of the *FMR1* gene in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 66: 817-22.
8. Yu S, Mulley J, Loesch D, Turner G, Donnelly A, Gedeon A, et al. Fragile-X syndrome: unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 968-80.
9. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67: 1047-58.
10. Heitz D, Devys D, Imbert G, Kretz C, Mandel JL. Inheritance of the fragile X syndrome: size of the fragile X premutation is a major determinant of the transition to full mutation. *J Med Genet* 1992; 29: 794-801.
11. Snow K, Doud LK, Hagerman R, Pergolizzi RG, Erster SH, Thibodeau SN. Analysis of a CGG sequence at the *FMR1* locus in fragile X families and in the general population. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1217-28.
12. Nolin SL, Lewis FA III, Ye LL, Houck GE Jr, Glicksman AE, Limprasert P, et al. Familial transmission of the *FMR1* CGG repeat. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1252-61.
13. Bell MV, Hirst MC, Nakahori Y, MacKinnon RN, Roche A, Flint TJ, et al. Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 1991; 64: 861-6.
14. Sutcliffe JS, Nelson DL, Zhang F, Pieretti M, Caskey CT, Saxe D, et al. DNA methylation represses *FMR-1* transcription in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 397-400.
15. Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Bellocq JP, Mandel JL. The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation. *Nat Genet* 1993; 4: 335-40.
16. Khandjian EW. Biology of the fragile X mental retardation protein, an RNA binding protein. *Biochem Cell Biol* 1999; 77: 331-42.
17. Inoue SB, Siomi MC, Siomi H. Molecular mechanisms of fragile X syndrome. *J Med Invest* 2000; 47: 101-7.
18. Li Z, Zhang Y, Ku L, Wilkinson KD, Warren ST, Feng Y. The fragile X mental retardation protein inhibits translation via interacting with mRNA. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 2276-83.
19. Lagerbauer B, Ostareck D, Keidel EM, Ostareck-Lederer A, Fisher U. Evidence that fragile X mental retardation protein is a negative regulator of translation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 329-38.
20. Irwin SA, Gálvez R, Greenough WT. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1038-44.
21. Irwin SA, Gálvez R, Weiler IJ, Beckel-Mitchener A, Greenough WT. Brain structure and functions of FMRP. In Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. (In press). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.
22. Greenough WT, Klintonova AY, Irwin SA, Gálvez R, Bates KE, Weiler IJ. Synaptic regulation of protein synthesis and the fragile X protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7101-6.
23. Comery TA, Harris JB, Willems PJ, Oostra BA, Irwin SA, Weiler IJ, et al. Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mouse: maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5401-4.
24. Braun K, Segal M. FMRP involvement in formation of synapses among cultured hippocampal neurons. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1045-52.
25. Loesch DZ, Hay DA, Sutherland GR, Howard-Peebles PN. Phenotypic variation in male-transmitted fragile X: genetic inferences. *Am J Med Genet* 1987; 27: 401-17.
26. Loesch DZ, Hay DA, Mulley J. Transmitting males and carrier females in fragile X-revisited. *Am J Med Genet* 1994; 51: 392-9.
27. Rousseau F, Heitz D, Tarleton J, MacPherson J, Malmgren H, Dahl N, et al. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: the first 2,253 cases. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 225-37.
28. Smits A, Smeets D, Hamel B, Dreesen J, De Haan A, van Oost B. Prediction of mental status in carriers of the fragile X mutation using CGG repeat length. *Am J Med Genet* 1994; 51: 497-500.
29. Dorn MB, Mazzocco MM, Hagerman RJ. Behavioral and psychiatric disorders in adult male carriers of fragile X. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 256-64.
30. Hagerman RJ, Staley LW, O'Connor R, Lugenbeel K, Nelson D, McLean SD, et al. Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics* 1996; 97: 122-6.
31. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF, et al. Phenotypic involvement in females with the *FMR1* gene mutation. *Am J Ment Ret* 1998; 102: 590-601.
32. Franke P, Leboyer M, Gansicke M, Weiffenbach O, Biancalana V, Cornillet-Lefebvre P, et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of *FMR-1*. *Psychiatry Res* 1998; 80: 113-27.
33. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the *FMR1* premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 144-52.
34. Tassone F, Hagerman RJ, Chamberlain WD, Hagerman PJ. Transcription of the *FMR1* gene in individuals with fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97: 195-203.
35. Tassone F, Hagerman RJ, Loesch DZ, Lachiewicz A, Taylor AK, Hagerman PJ. Fragile X males with unmethylated, full mutation trinucleotide repeat expansions have elevated levels of *FMR1* messenger RNA. *Am J Med Genet* 2000; 94: 232-6.
36. 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 fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 6-15.
37. Hagerman PJ. Gene expression and molecular approaches to therapy. In Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. (In press). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.
38. Feng Y, Zhang F, Lokey LK, Chastain JL, Lakkis L, Eberhart D, et al. Translational suppression by trinucleotide repeat expansion at *FMR1*. *Science* 1995; 268: 731-4.
39. Wu J, Grunstein M. 25 years after the nucleosome model: chromatin modifications. *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 619-23.
40. El-Osta A, Wolffe A. DNA methylation and histone deacetylation in the control of gene expression: basic biochemistry to human development and disease. *Gene Expr* 2000; 9: 63-75.
41. Amir RE, van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-8.
42. Van den Veyver IB, Zoghbi HY. Methyl-CpG binding protein 2 mutations in Rett syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 275-9.
43. Ballestar E, Yusufzai TM, Wolffe AP. Effects of Rett syndrome mutations of the methyl-CpG binding domain of the transcriptional repressor MeCP2 on selectivity for association with methylated DNA. *Biochemistry* 2000; 39: 7100-6.
44. Chiurazzi P, Pomponi MG, Willemsen R, Oostra BA, Neri G. In vitro reactivation of the *FMR1* gene involved in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 109-13.
45. Chiurazzi P, Pomponi MG, Pietrobono R, Bakker CE, Neri G, Oostra BA. Synergistic effect of histone hyperacetylation and DNA demethylation in the reactivation of the *FMR1* gene. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2317-23.
46. Coffee B, Zhang F, Warren ST, Reines D. Acetylated histones are associated with *FMR1* in normal but not fragile X-syndrome cells. *Nat Genet* 1999; 22: 98-101.
47. Kunari D, Usdin K. Interaction of the transcription factors USF1, USF2, and (alpha)-PAL/Nrf-1 with the *FMR1* promoter. *J Biol Chem* 2001; 276: 4357-64.
48. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome. *Am Acad Neurology* 1998; 50: 121-30.
49. Huggins RM. On the robust analysis of pedigree data. *Aust J Stat* 1993; 35: 43-57.
50. Loesch DZ, Huggins R, Hay DA, Gedeon AK, Mulley JC, Sutherland GR. Genotype-phenotype relationships in fragile X syndrome: a family study. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1064-73.
51. Loesch DZ, Huggins RM, Taylor AK. Application of robust pedigree analysis in studies of complex genotype-phenotype relationships in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2001 (in press).
52. Willemsen R, Mohkamsing S, de Vries B, Devys D, van den Ouweland

- A, Mandel JL, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome. *Lancet* 1995; 345: 1147-8.
53. Loesch DZ, Huggins R, Bui QM, Taylor A, Hagerman RJ. Effects of FMRP on physical and cognitive phenotype in fragile X: a new perspective. 10th International Workshop on Fragile X Syndrome and X Linked Mental Retardation. Frascati, Italy. September 19-22, 2001.
 54. Schapiro MB, Murphy DG, Hagerman RJ, Azari NP, Alexander GE, Miezieski CM, et al. Adult fragile X syndrome: neuropsychology, brain anatomy, and metabolism. *Am J Med Genet* 1995; 60: 480-93.
 55. Reiss AL, Eliez S, Smith JE, Patwardhan A, Haberecht M. Brain imaging in neurogenetic conditions: realizing the potential of behavioral neurogenetics research. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 186-97.
 56. Reiss AL, Abrams MT, Greenlaw R, Freund L, Denckla MB. Neurodevelopmental effects of the FMR-1 full mutation in humans. *Nat Med* 1995; 1: 159-67.
 57. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded *FMR1* mutation. *Am J Med Genet* 1996; 64: 388-94.
 58. Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, Carpenter I, Staley LW, Seydel C, et al. High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associated with protein expression. *Am J Med Genet* 1994; 51: 298-308.
 59. De Vries BB, Wiegers AM, Smits AP, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Fryns JP, et al. Mental status of females with an *FMR1* gene full mutation. *Am J Med Genet* 1996; 58: 1025-32.
 60. Sobesky WE, Taylor AK, Pennington BF, Bennetto L, Porter D, Riddle J, et al. Molecular/clinical correlations in females with fragile X. *Am J Med Genet* 1996; 64: 340-5.
 61. Hessl D, Dyer-Friedman J, Glaser B, Barajas G, Wisbeck J, Taylor A, et al. The influence of environmental and genetic factors on behavior problems and autistic symptoms in boys and girls with fragile X syndrome. *Pediatrics* 2001 (in press).
 62. Cohen IL. A theoretical analysis of the role of hyperarousal in the learning and behavior of fragile X males. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1995; 1: 286-91.
 63. Belser RC, Sudhalter V. Arousal difficulties in males with fragile X syndrome: a preliminary report. *Dev Brain Dysfunct* 1995; 8: 270-9.
 64. Hagerman RJ. Fragile X syndrome. *Neurodevelopmental disorders: diagnosis and treatment*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 61-132.
 65. Miller LJ, McIntosh DN, McGrath J, Shyu V, Lampe M, Taylor AK, et al. Electrodermal responses to sensory stimuli in individuals with fragile X syndrome: a preliminary report. *Am J Med Genet* 1999; 83: 268-79.
 66. Boccia ML, Roberts JE. Behavior and autonomic nervous system function assessed via heart period measures: the case of hyperarousal in boys with fragile X syndrome. *Behav Res Methods Instrum Comput* 2000; 32: 5-10.
 67. Hagerman RJ, Miller LJ, McGrath-Clarke J, Riley K, Goldson E, Harris SW, et al. The influence of stimulants on electrodermal studies in fragile X syndrome. *Microsc Res Tech* 2001 (in press).
 68. Rojas DC, Benkers T, Rogers SJ, Teale PD, Reite ML, Hagerman RJ. Auditory evoked magnetic fields in adults with fragile X syndrome. *Neuroreport* 2001. (In press).
 69. Menon V, Kwon H, Eliez S, Taylor AK, Reiss AL. Functional brain activation during cognition is related to *FMR1* gene expression. *Brain Res* 2000; 877: 367-70.
 70. Rivera SM, Menon V, White CD, Glover G, Reiss AL. Functional brain activation during arithmetic processing in females with fragile X syndrome. Presented at the 7th International Fragile X Conference. Los Angeles, CA. July 19-21, 2000.
 71. Dobkin C, Rabe A, Dumas R, El Idrissi A, Haubenstock H, Brown WT. *FMR1* knockout mouse has a distinctive strain-specific learning impairment. *Neuroscience* 2000; 100: 423-9.
 72. Paradee W, Melikian HE, Rasmussen DL, Kenneson A, Conn PJ, Warren ST. Fragile X mouse strain effects of knock out phenotype and evidence suggesting deficient amygdala function. *Neuroscience* 1999; 94: 185-92.
 73. Musumeci SA, Bosco P, Calabrese G, Bakker C, de Sarro GB, Elia M, et al. Audiogenic seizures susceptibility in transgenic mice with fragile X syndrome. *Epilepsia* 2000; 41: 19-23.
 74. Hagerman RJ. Physical and behavioral phenotype. In Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. (In press). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.
 75. Reiss AL, Freund L. Behavioral phenotype of fragile X syndrome: DSM-III-R autistic behavior in male children. *Am J Med Genet* 1992; 43: 35-46.
 76. Baumgardner TL, Reiss AL, Freund LS, Abrams MT. Specification of the neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics* 1995; 95: 744-52.
 77. Turk J, Graham P. Fragile X syndrome, autism, and autistic features. *Autism* 1997; 1: 175-97.
 78. Bailey DB, Mesibov GB, Hatton DD, Clark RD, Roberts JE, Mayhew L. Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 499-508.
 79. Rogers SJ, Wehner EA, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X syndrome: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2001 (in press).
 80. Cohen IL. Behavioral profiles of autistic and non autistic fragile X males. *Dev Brain Dysfunct* 1995; 8: 252-69.
 81. Bailey DB Jr, Hatton DD, Mesibov GB, Ament N, Skinner M. Early development, temperament and functional impairment in autism and fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 49-59.
 82. Feinstein C, Reiss AL. Autism: the point of view from fragile X studies. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 393-405.
 83. Stackhouse T, Northrop W, Rogers S, Pennington B. Differential findings of imitation abilities in adults with fragile X syndrome and idiopathic autism. Poster presented at May 2000 Developmental Psychology Research Group Biennial Retreat. Estes Park, Colorado, 2000.
 84. Reiss AL, Freund L, Abrams MT, Boehm C, Kazazian H. Neurobehavioral effects of the fragile X premutation in adult women: a controlled study. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 884-94.
 85. Mazzocco MM, Pennington BF, Hagerman RJ. The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity. *J Dev Behav Pediatr* 1993; 14: 328-35.
 86. Franke P, Maier W, Hautzinger M, Weiffenbach O, Gansicke M, Iwers B, et al. Fragile-X carrier females: evidence for a distinct psychopathological phenotype? *Am J Med Genet* 1996; 64: 334-9.
 87. Sobesky WE, Porter D, Pennington BF, Hagerman RJ. Dimensions of shyness in fragile X females. *Dev Brain Dysfunct* 1995; 8: 280-92.
 88. Thompson NM, Gulley ML, Rogeness GA, Clayton RJ, Johnson C, Hazelton B, et al. Neurobehavioral characteristics of CGG amplification status in fragile X females. *Am J Med Genet* 1994; 54: 378-83.
 89. Murphy DGM, Mentis MJ, Pietrini P, Grady CL, Moore CJ, Horwitz B, et al. Premutation female carriers of fragile X syndrome: a pilot study on brain anatomy and metabolism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1294-1301.
 90. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study. *Am J Med Genet* 1994; 51: 400-2.
 91. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJA, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the international collaborative POF in fragile X study: preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-5.
 92. Hunscheid RD, Sistermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeneij LA, et al. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 413-8.
 93. Murray A, Ennis S, Morton N. No evidence for parent of origin influencing premature ovarian failure in fragile X premutation carriers [see comments] [letter]. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 253-4; discussion, 256-8.
 94. Vianna-Morgante AM, Costa SS. Premature ovarian failure is associated with maternally and paternally inherited premutation in Brazilian families with fragile X [see comments] [letter]. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 254-5; discussion, 256-8.
 95. Turner G, Robinson H, Wake S, Martin N. Dizygous twinning and premature menopause in fragile X syndrome [see comments] [letter]. *Lancet* 1994; 344: 1500.
 96. Vianna-Morgante AM. Twinning and premature ovarian failure in premutation fragile X carriers [letter]. *Am J Med Genet* 1999; 83: 326.
 97. Murray A, Webb J, MacSwiney F, Shipley EL, Morton NE, Conway GS. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum Reprod* 1999; 14: 1217-8.
 98. Murray A, Ennis S, MacSwiney F, Webb J, Morton NE. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansions. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 247-52.
 99. O'Brien G, Bretherton K, Alcorn A, Gale M, Goodship J. A controlled psychiatric study of fragile X low-expressing males. Presented at the 5th International symposium of the Society for the Study of Behavioural Phenotypes. Baltimore, Maryland. November 19-21, 1998.
 100. Wilson RL, Hills JL, McKelvie KB, Nagamoto HT, Harris SW, Loesch DZ, et al. Psychological variables in individuals with the premutation and full mutation for fragile X. 10th International Workshop on Fragile X Syndrome and X Linked Mental Retardation. Frascati, Italy. September 19-22, 2001.
 101. Hills JL, Wilson R, Sobesky W, Harris SW, Grigsby J, Butler E, et al. Executive functioning deficits in adult males with the fragile X premutation: an emerging phenotype. Presented at the 7th International Fragile X Foundation Conference. Los Angeles, CA. July 19-22, 2000.

102. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, et al. Intention tremor, parkinsonism and generalized brain atrophy in older male carriers of fragile X. *Neurology* 2001; 57: 127-30.
103. Hagerman RJ, Greco C, Chudley A, Leehey M, Tassone F, Grigsby J, et al. Neuropathology and neurodegenerative features in some older male premutation carriers. 10th International Workshop on Fragile X Syndrome and X Linked Mental Retardation. Frascati, Italy. September 19-22, 2001.
104. Hagerman RJ. Medical follow-up and pharmacotherapy. In Hagerman RJ,

- Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. (In press). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.
105. Scharfenaker S, O'Connor R, Stackhouse T, Noble L. An integrated approach to intervention. In Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. (In press). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.
106. Braden M. Academic interventions in fragile X. In Hagerman RJ, Hagerman PJ, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3 ed. (In press). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002.

EL SÍNDROME X FRÁGIL: UN MODELO DE LA RELACIÓN GEN-CEREBRO-CONDUCTA

Resumen. Introducción. La secuenciación del gen del retraso mental por X frágil y la medición de la proteína FMRP han hecho posible la cuantificación de proteínas de variaciones internas del gen FMR1 y la elaboración de correlaciones clínicas de la proteína FMRP. Desarrollo. Este artículo revisa nuestros conocimientos sobre la regulación de la expresión del gen FMR1 y la relación genotipo-fenotipo. La variabilidad clínica se relaciona con varios factores, donde se incluyen: 1. Variaciones moleculares en el FMR1 que generan una gama de niveles de FMRP; 2. El efecto combinado de genes de fondo que interaccionan directa o indirectamente con la FMRP, y 3. Factores del entorno que pueden potenciar o impedir el desarrollo y el grado de disfunción resultante. Conclusión. Los avances en neuroimagen, neurociencias y los ratones knock-out aportan nuevos datos que nos ayudan a entender la relación gen-cerebro-conducta en el síndrome X frágil. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S 51-7]

Palabras clave. Conducta. FMRP. FMR1 mRNA. Síndrome X frágil.

A SÍNDROMA X FRÁGIL: UM MODELO DA RELAÇÃO GENE-CÉREBRO-COMPORTAMENTO

Resumo. Introdução. A sequenciação do gene do atraso mental por X frágil e a medição da proteína FMRP tornaram possível a quantificação de proteínas de variações internas do gene FMR1 e a elaboração de correlações clínicas da proteína FMRP. Desenvolvimento. Este artigo revê os nossos conhecimentos sobre a regulação da expressão do gene FMR1 e a relação genotipo-fenotipo. A variabilidade clínica está relacionada com diversos factores, entre os quais se incluem: 1. Variações moleculares no FMR1 que geram uma gama de níveis de FMRP; 2. O efeito combinado de genes de fundo que interagem directa ou indirectamente com a FMRP, e 3. Factores ambientais que podem potenciar ou impedir o desenvolvimento e o grau de disfunção resultante. Os avanços em neuroimagem, neurociências, e os ratos knock-out apresentam novos dados que nos ajudam a entender a relação gene-cérebro-comportamento na síndrome X frágil. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S 51-7]

Palavras chave. Comportamento. FMRP. FMR1 mRNA. Síndrome X frágil.