



## X - FRAGILE

La **sindrome dell'X fragile** (o **sindrome di Martin-Bell** o **FRAX**) è una **malattia genetica** umana causata dalla **mutazione** del **gene FMR1** sul **cromosoma X**, mutazione presente in un **maschio** su 4000 e in una **femmina** su 6000. Circa 1 su 256 donne sono portatrici di X-Fragile e possono trasmetterlo ai loro figli. Circa 1 su 800 maschi sono affetti da Sindrome dell'X-Fragile; le loro figlie saranno, a loro volta, portatrici del gene. Si contende con la **sindrome di Down** il primato come causa genetica più comune di **ritardo mentale** (si hanno comunque casi, anche in Italia, di soggetti affetti da X fragile che hanno frequentato l'università).

Normalmente il gene FMR1 contiene tra 6 e 53 ripetizioni del **codone CGG** (ripetizioni di trinucleotidi). Negli individui affetti dalla sindrome dell'X fragile, l'**allele FMR1** ha più di 230 ripetizioni di questo codone. Questo grado di espansione provoca la **metilazione** delle citosine nel promotore del gene FMR1, con conseguente silenziamento dell'espressione del gene FMR1. La metilazione del **locus FMR1**, che è situato nella banda cromosomica Xq27.3, provoca in quel punto la costrizione e la fragilità del **cromosoma X**, fenomeno che dà il nome alla sindrome.

I maschi portatori di un gene FMR1 con una significativa espansione del tripletto CGG presentano i sintomi della malattia, visto che normalmente possiedono una sola copia del cromosoma X. Le femmine, invece, possiedono due copie del cromosoma X e pertanto hanno una probabilità doppia di possedere almeno un allele funzionante. Le donne portatrici di un gene FMR1 espanso su di uno solo dei due cromosomi X possono presentare alcuni sintomi della malattia o essere normali.

A parte il ritardo mentale di grado variabile da moderato a severo, altre evidenti caratteristiche della sindrome sono il volto allungato, grandi orecchie, grossi **testicoli (macrorchidismo)**, e basso tono muscolare. Le caratteristiche comportamentali possono comprendere movimenti stereotipati (ad esempio, battere le mani) e sviluppo sociale atipico, in particolare timidezza e limitato contatto con gli occhi dell'interlocutore. Alcuni individui affetti dalla sindrome dell'X fragile rientrano inoltre nei criteri diagnostici dell'autismo.

La mutazione e metilazione del gene FMR1 porta all'abolizione della produzione della proteina per cui il gene FMR1 codifica, detta FMRP (fragile X-mental retardation protein). FMRP è una proteina legante gli RNA (RNA-binding protein) espressa soprattutto nei testicoli e nel cervello, i tessuti più colpiti dalla sindrome. FMRP si associa ad RNA messaggeri codificanti importanti proteine neuronali, e ne regola alcuni aspetti essenziali, quali il trasporto lungo i dendriti verso le sinapsi e la traduzione in proteine. In assenza di FMRP, molti degli RNA messaggeri bersaglio della proteina sono deregolati e sono maggiormente tradotti in proteina. Emergono inoltre nuove funzioni molecolari della proteina, quali la regolazione della stabilità degli RNA messaggeri.

Anche se non esiste ancora una cura per la sindrome, c'è la speranza che una migliore comprensione delle sue cause possa portare a nuove terapie. Al momento, la sindrome può essere trattata attraverso una terapia del comportamento, un'educazione speciale, e quando necessario, con un trattamento delle anomalie fisiche. Si consigliano le persone che hanno dei parenti affetti dalla sindrome dell'X fragile di contattare dei genetisti per valutare la probabilità di avere figli malati, e per conoscere la gravità dei problemi che potrebbero presentare i discendenti affetti dalla sindrome.