

Problemy zdrowotne u kobiet nosicielek premutacji w genie FMR1

Health problems in females carriers of premutation in the FMR1 gene

Małgorzata Zofia Lisik

Zakład Genetyki Klinicznej, Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Summary

Premutation in the FMR1 gene occur in the general population with an estimated prevalence 1 in 130–260 females and 1 in 250–810 males. Carriers of premutation are at risk of development of spectrum of neurological, psychiatric and immunological disorders in adulthood. Fragile X-associated disease caused by dynamic mutation (expansion of CGG repeats) can be divided into three disorders: FXS – Fragile X syndrome, FXPOI – Fragile X-associated primary ovarian insufficiency, FXTAS – Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, which can be present in few generations of one family. Immuno-mediated disorders are more common in premutation carriers as compared to control group, especially hypothyroidism and fibromyalgia. Although FMR1-associated conditions are not curable, timely diagnosis through genetic testing is important as it can lead to implementation of treatment strategies and behavioral interventions considered to improve symptoms. Knowledge of expanded allele status for females helps them to make more informed reproductive decisions.

Słowa kluczowe: depresja, gen FMR1, premutacja

Key words: depression, FMR1 gene, premutation

Wstęp

Zespół łamliwego chromosomu X (FRAXA, FXS) (OMIM # 300624), zespół Martina–Bella, zespół Escalante’a, stanowi najczęstszą rodzinną postać niepełnosprawności intelektualnej [1]. Częstość występowania choroby szacowana jest na 1 na 4000 do 1 na 6000 urodzeń dzieci płci męskiej oraz 1 na 5000–8000 płci żeńskiej. Nosicielstwo premutacji dotyczy 1 na 130–260 kobiet oraz 1 na 250–810 mężczyzn. Zespół FXS dziedziczony jest jako cecha dominująca sprzężona z chromosomem X [2].

Zespół łamliwego chromosomu X charakteryzuje się niezwyklej sposobem dziedziczenia. W dotkniętych chorobą rodzinach występują mężczyźni, którzy zwykle nie wykazują cech klinicznych choroby, ale których córki – także bez cech klinicznych choroby – ponoszą wysokie ryzyko posiadania dzieci z FXS. Opisany wzorzec dziedziczenia został udokumentowany w serii badań epidemiologicznych przez Sherman i wsp. [3]. Ryzyko wystąpienia choroby wzrasta w kolejnych pokoleniach tylko w przypadku przekazywania genu przez matkę (postać antycypacji). W 1991 roku sklonowano gen FMR1 odpowiedzialny za FXS [4, 5]. Gen FMR1 zlokalizowany jest w pozycji Xq27.3 dystalnego odcinka ramienia długiego chromosomu X, składa się z 17 eksonów, jego mRNA składa się z około 4000 par zasad. Eksony 12, 14, 15 i 17 mogą ulegać alternatywnemu składaniu, co prowadzi do powstania różnych mRNA oraz w konsekwencji różnych izoform białka FMRP. Poznanie struktury genu FMR1 pozwoliło na odkrycie, że miejsce łamliwe w chromosomie X zawiera sekwencję trójnukleotydomą CGG w regionie 5' genu. Sekwencja powtarzalna CGG jest zmienna (polimorficzna) w populacji ogólnej, tworzy ją od 6 do 54 powtórzeń, zazwyczaj 29–30.

U podłoża choroby leży zadziwiający mechanizm mutacji dynamicznej, który odpowiada za szczególny, opisany powyżej sposób przekazywania choroby [4–6]. Mutacja dynamiczna polega na powieleniu liczby powtórzeń trójnukleotydomych CGG w promotorowym regionie genu FMR1. Osoby chore są nosicielami tzw. pełnej mutacji, w której liczba powtórzeń CGG wynosi 200 lub więcej, cytozyny oraz pobliska wyspa CpG ulegają metylacji, co prowadzi do braku transkrypcji genu, a w konsekwencji do braku produktu białkowego genu FMR1. Pełna mutacja jest odpowiedzialna za zespół łamliwego chromosomu X, chorobę neurorozwojową będącą najczęstszą przyczyną rodzinnej postaci niepełnosprawności intelektualnej. Prawidłowy zakres liczby powtórzeń CGG w genie FMR1 wynosi od 6 do 54 (najczęściej 29–30), obejmuje on zakres pośredni (35–44 powtórzeń CGG) oraz tzw. szarą strefę (45–54 powtórzeń CGG). Gen z liczbą powtórzeń CGG mieszczącą się w prawidłowym zakresie przekazywany jest w sposób stabilny, liczba powtórzeń nie ulega zmianie w czasie mejozy. Wartości pośrednie mogą być mniej stabilne, liczba powtórzeń CGG w czasie mejozy może wzrastać, prowadząc do powstania pełnej mutacji u potomstwa. W przypadku premutacji liczba powtórzeń CGG wynosi 55–200 i charakteryzuje się niestabilnością w czasie przekazywania potomstwu przez kobiety [6–8]. Ponad 99% osób chorych to nosiciele tzw. pełnej mutacji, liczba powtórzeń CGG wynosi u nich 200 lub więcej, cytozyny oraz pobliska wyspa CpG ulegają metylacji, co prowadzi do braku transkrypcji genu, a w konsekwencji do braku produktu białkowego genu [9–11].

Postawienie rozpoznania FXS jest bardzo ważne nie tylko dla chorego dziecka, ale także dla jego rodzeństwa, rodziców oraz innych członków rodziny, obejmując wiele pokoleń danej rodziny. Choroby związane z łamliwym chromosomem X, u podłoża których leży mutacja dynamiczna (powielenie trójek zasad CGG), można podzielić na 3 jednostki chorobowe: FXS, FXPOI, FXTAS. Choroby te mogą pojawić się u członków kilku generacji w jednej rodzinie [12].

Premutacja stanowi przyczynę dwóch chorób o niepełnej penetracji. Jedną z nich to związana z chromosomem X pierwotna niewydolność jajników (FXPOI – *Fragile X-associated primary ovarian insufficiency*), charakteryzująca się szerokim spektrum

zaburzeń funkcji jajników z przedwczesną menopauzą (przed 40. r.ż.). Drugą jest związany z chromosomem X zespół drżenia i ataksji (FXTAS – *Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*), choroba neurodegeneracyjna o późnym początku, dotycząca głównie mężczyzn, rzadziej kobiet [12, 13].

Białko FMRP

Produkt genu FMR1, białko FMRP, należy do grupy białek selektywnie wiążących RNA. FMRP składa się maksymalnie z 632 aminokwasów i posiada pięć dobrze scharakteryzowanych domen, obejmujących dwie domeny KH (*hnRNP K-protein homology*) (KH) w części centralnej oraz domenę RGG box zbudowaną z reszt argininy i glicyny (Arg-Gly-Gly) w końcu karboksylowym. FMRP ulega ekspresji w różnych tkankach, najwyższe stężenia osiąga w mózgu oraz gonadach męskich, co koreluje z objawami klinicznymi stwierdzanymi u osób chorych. W mózgu FMRP ulega wyłącznej ekspresji w zróżnicowanych neuronach, głównie hipokampa oraz warstwy ziarnistej mózdzku [12, 13]. Ekspresję FMRP można wykryć także w synapsach, lecz nie aksonach.

FMRP odgrywa ważną rolę w regulowaniu/represji translacji innych transkryptów komórkowych. Proces ten określany jest mianem represji translacji. W razie braku FMRP translacja komórkowych mRNA jest słabo kontrolowana, co prowadzi do nadmiernej ekspresji białek [9, 10]. Mutacje w genach kodujących białka: neuroliginy, neureksynę 1, PTEN, PSD95, MAPK1, SHANK3 opisano u pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia ze spektrum autyzmu. Molekularne podobieństwo FXS oraz zaburzeń ze spektrum autyzmu może wynikać z zaburzeń regulacji genów związanych z autyzmem przy braku FMRP [14].

Podłoże molekularne chorób związanych z premutacją

U nosicieli premutacji stężenia transkryptów FMR1 mRNA są znacząco podwyższone (2–8x) [15]. Podłoże patofizjologiczne chorób związanych z premutacją wydaje się związane z efektem toksycznym RNA, zyskaniem funkcji przez wzrost stężenia FMR1 mRNA. Różne interakcje mRNA–białko prowadzą do nieprawidłowej ekspresji białek i sekwestracji białek cytoplazmatycznych, co prowadzi do obniżenia ich zdolności do prawidłowego pełnienia funkcji [16]. Sellier i wsp. [17] wykazali, że białko wiążące RNA DGCR8 wiąże się z powielonymi powtórzeniami CGG, prowadząc do częściowej sekwestracji swojego partnera DROSHA w obrębie agregatów CGG-RNA. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń regulacji miRNA, obniżenia stężeń dojrzałego miRNA w komórkach nerwowych. Nadmierna ekspresja DGCR8 chroni komórki nerwowe przed śmiercią indukowaną przez powielone powtórzenia CGG. Chociaż najwięcej dowodów przemawia za modelem sekwestracji białek związanej z powtórzeniami CGG, zaproponowano także inne modele tłumaczące toksyczność RNA. RNA zawierające powtórzenia CGG zapoczątkowuje zmiany konformacyjne jednego lub kilku białek, posiadających domeny prionopodobne, analogicznie do powstawania złożeń amyloidu w chorobie Alzheimera. Zmienione produkty polipeptydowe mogą ulegać agregacji oraz działać neurotoksycznie [15].

Objawy kliniczne u kobiet z FXS

Kobiety nosicielki pełnej mutacji z racji posiadania dwóch chromosomów X, z których jeden ulega inaktywacji, wykazują znacznie łagodniejsze objawy choroby niż mężczyźni, u połowy z nich występować mogą niepełnosprawność intelektualna lekkiego stopnia bądź trudności w nauce, a także zaburzenia emocjonalne, depresja, niepokój, lęk. Cechy fenotypowe są subtelnie wyrażone w postaci nieznacznie wydłużonej twarzy oraz powiększonych małżowin usznych [18].

Objawy kliniczne u kobiet nosicielek premutacji

Nosiciele premutacji znajdują się w grupie ryzyka rozwoju spektrum problemów od łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych i behawioralnych w dzieciństwie do chorób neurologicznych, psychiatrycznych oraz immunologicznych w wieku dorosłym.

Przed poznaniem podłoża molekularnego zespołu łamliwego chromosomu X, genu FMR1 (w 1991 roku) uważano, że kobiety nosicielki premutacji nie wykazują cech klinicznych choroby, natomiast częściej rodzą dzieci z chorobą genetyczną – zespołem łamliwego chromosomu X. Na krótko przed opisaniem genu FMR1 Cronister i wsp. [19] zaobserwowali znacznie częstsze występowanie przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników (menopauzy przed 40. r.ż.) u kobiet nosicielek premutacji (około 20%) w porównaniu z ogólną populacją (około 1%). Niedobór estrogenów prowadzi do niskiej gęstości kości, osteoporozy i złamań kości, upośledzonej funkcji śródbłonna oraz wcześniejszego wystąpienia objawów choroby wieńcowej i wzrostu śmiertelności w następstwie chorób układu sercowo-naczyniowego u nosicielek premutacji w genie FMR1 [20].

Dodatkowe objawy kliniczne u nosicielek premutacji zidentyfikowano w latach 90. XX wieku. Obejmowały one problemy psychiatryczne, takie jak depresja oraz zaburzenia lękowe [21–25]. Początkowo sądzono, że były one spowodowane stresem związanym z wychowywaniem dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X. Jednakże wyniki kolejnych badań wykazały, że depresja i zaburzenia lękowe występują u 40% nosicielek premutacji [23]. Obecnie wiemy już, że nosicielki premutacji są bardziej podatne na wystąpienie depresji i zaburzenia lękowego, ponieważ problemy te pojawiają się już przed urodzeniem dziecka z FXS. Wewnętrzną podatność dodatkowo wzmacnia stres związany z opiekowaniem się chorym dzieckiem. Ryzyko problemów natury emocjonalnej wydaje się zależne od występowania stresujących czynników w życiu. Funkcjonowanie emocjonalne kobiet nosicielek premutacji należy interpretować w świetle dodatkowego oddziaływania: genów położonych w sąsiedztwie genu FMR1, stężeń hormonów, satysfakcji ze związku małżeńskiego oraz nasilenia problemów behawioralnych u dziecka z FXS [26]. Ostatnie badania sugerują, że premutacja może oddziaływać na hipokamp i być związana z symptomatologią psychiatryczną. Toksyczne działanie mRNA na wrażliwe regiony hipokampa może odpowiadać za problemy z pamięcią oraz objawy psychiatryczne u nosicieli premutacji [26].

Au i wsp. [27] stwierdzili występowanie migren u 54,2% kobiet nosicielek premutacji, w porównaniu z grupą kontrolną (25,3%). Bóle głowy częściej występowały

u matek dzieci z FXS (26,9%) w porównaniu z kontrolą (13,6%) [28]. Nie stwierdzono częstszego występowania bólów głowy u nosicieli premutacji z populacji ogólnej, co może wskazywać na związek występowania bólów głowy ze stresem występującym w rodzinie z FXS [20].

Shelton i wsp. [29] wykazali, że kobiety nosicielki premutacji mogą doświadczać zaburzeń funkcji wykonawczej, szczególnie w zakresie uwagi, prędkości przetwarzania, hamowania odpowiedzi oraz pamięci pracującej.

Premutacja w genie FMR1 prowadzi do zaburzeń regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, co powoduje wzrost uwalniania hormonu stresu kortyzolu, jak wykazano w mysim modelu premutacji. Zaburzenia wydzielania kortyzolu i stres mogą prowadzić do stanów zapalnych i aktywacji układu odpornościowego [30].

Choroby immunologiczne częściej występują u nosicieli premutacji w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie dotyczy to niedoczynności tarczycy oraz fibromialgii.

Lozano i wsp. [31] wykazali, że nosiciele premutacji mają 2,7–3,3 razy większe ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną. Nieleczona niedoczynność tarczycy może nasilać zaburzenia funkcji poznawczych oraz objawy psychiatryczne – stany lękowe oraz depresję. W związku z tym zaleca się wykonywanie rutynowych badań przesiewowych w kierunku niedoczynności tarczycy w ramach podstawowej opieki medycznej u kobiet z premutacją w genie FMR1 [32, 33].

Winarni i wsp. [34] analizowali stan zdrowia 344 kobiet nosicielek premutacji w genie FMR1 i wykazali, że 44,77% z nich miało co najmniej jedną chorobę o podłożu immunologicznym. Najczęstszą było autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (24,4%), w dalszej kolejności fibromialgia (10,2%), zespół jelita drażliwego (9,9%), choroba Raynauda (7,6%), reumatoidalne zapalenie stawów (3,8%), zespół Sjögrena (2,6%), toczeń układowy (2,03%), stwardnienie rozsiane (1,74%).

Chociaż choroby związane z FMR1 nie są uleczalne, to jednak postawienie diagnozy w odpowiednim czasie jest ważne ze względu na możliwość wdrożenia strategii leczenia oraz interwencji behawioralnych mających na celu łagodzenie objawów. Wiedza o nosicielstwie allele o powielonej liczbie powtórzeń CGG pozwala na podejmowanie świadomych decyzji dotyczących prokreacji i planowania rodziny [35].

Analiza molekularna

Procedura analizy molekularnej obejmuje dwie uzupełniające się metody: PCR z primerami flankującymi powtórzenia CGG mający na celu określenie liczby powtórzeń CGG regionie 5' genu FMR1 oraz Southern blot genomowego DNA w celu określenia metylacji i wielkości pełnej mutacji, która zwykle stanowi matrycę trudną do amplifikacji PCR. Połączenie obu metod – Southern blot oraz PCR – w wykrywaniu mutacji w genie FMR1 daje czułość 99%. Pozostały 1% obejmuje mutacje typu zmiana sensu oraz częściowe lub całkowite delecje genu FMR1 [7].

Poradnictwo genetyczne

Diagnostyka zespołu łamliwego chromosomu X może być bardzo trudnym procesem, ponieważ cechy fizyczne (fenotyp) są wysoce zmienne, a opóźnienie rozwoju psychoruchowego występuje relatywnie często w populacji ogólnej. Zwykle pierwszy objaw FXS to opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania, trudności w nauce. Choroba zwykle diagnozowana jest, gdy dziecko ma 3 lata, 18 miesięcy po zauważeniu przez rodziców pierwszych niepokojących objawów. Późne postawienie rozpoznania nie daje rodzicom możliwości poznania oraz zrozumienia wielkości ryzyka posiadania kolejnego dziecka z chorobą, co jest bardzo istotne w przypadku planowania rodziny. W badaniu rodzin z FXS przeprowadzonym w USA okazało się, że w przypadku 55% rodzin ich kolejne dziecko urodziło się, zanim postawiono rozpoznanie FXS u pierwszego dziecka [36, 37].

Rozpoznanie zespołu łamliwego chromosomu X wpływa na pacjenta oraz jego rodzinę w bardzo szerokim zakresie. Dlatego rodzinę taką należy objąć jak najszybciej poradnictwem genetycznym. Osoby z grupy ryzyka odziedziczenia nieprawidłowego genu powinny zostać poinformowane o możliwości wykonania diagnostycznych testów genetycznych. Należy objaśnić pełne spektrum objawów obserwowanych w zespole FXS oraz poinformować o podwyższonym ryzyku zachorowania lub nosicielstwa dla członków bliższej i dalszej rodziny chorego. Szczególnie ważna jest informacja o możliwości wykonania testu DNA u rodzeństwa probanda, szczególnie jeżeli wykazuje ono trudności w nauce lub zaburzenia behawioralne, ponieważ mogą to być łagodne objawy zespołu FXS [7].

Przejście premutacji w pełną mutację występuje tylko po przekazaniu nieprawidłowego allele przez matkę. Prawdopodobieństwo urodzenia się dziecka z pełną mutacją w genie FMR1 zależy od wielkości premutacji. Kobieta z premutacją wielkości 60 powtórzeń CGG ma stosunkowo niskie ryzyko posiadania dziecka z chorobą, podczas gdy kobieta nosicielka premutacji o wielkości 90 i więcej powtórzeń ponosi ryzyko posiadania dziecka z pełną mutacją sięgające 50% [38]. Mężczyzna nosiciel premutacji przekazuje premutację wszystkim swoim córkom, które także będąc nosicielkami premutacji, będą obarczone wysokim ryzykiem wystąpienia choroby u swoich dzieci. Przeciwnie, mężczyźni z zespołem łamliwego chromosomu X, pełną mutacją w genie FMR1 w komórkach somatycznych, będą mieć premutację w plemnikach i jeżeli będą zdolni do posiadania potomstwa, co występuje stosunkowo rzadko, będą mieć córki z premutacją. Jeżeli proband jest nosicielem pełnej mutacji, to matka jest nosicielką premutacji lub pełnej mutacji w genie FMR1. Ryzyko urodzenia kolejnego chorego dziecka wynosi 50% i jest ono takie samo dla każdej kolejnej ciąży. Istnieje możliwość diagnostyki przedurodzeniowej i określenie, który z alleli odziedziczył płód [38].

Wnioski

Istnieją mocne dowody, że kobiety nosicielki premutacji w genie FMR1 znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia licznych zaburzeń funkcji rozrodczych, immunologicznych, poznawczych oraz psychiatrycznych. Należy pamiętać

o podwyższonym ryzyku wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz niedoczynności tarczycy. W razie ich rozpoznania należy wdrożyć leczenie, ponieważ nieleczone mogą nasilać zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku występowania zaburzeń neurologicznych, takich jak: migreny, neuropatie, bezdech senny, psychozy, należy wdrożyć leczenie. Nosicielom premutacji zaleca się: aktywność fizyczną, stosowanie technik redukcji stresu, unikanie toksyn, spożywanie zdrowej żywności [16, 20].

Piśmiennictwo

1. Vianna-Morgante AM. *Escalante syndrome and the Marker X Chromosome*. Am. J. Med. Genet. 1982; 12: 237–240.
2. Finucane B, Abrams L, Cronister A, Archibald AD, Bennett RL, McConkie-Rosell A. *Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: Practice guidelines of the national society of genetic counselors*. J. Genet. Couns. 2012; 21: 752–760.
3. Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE. *Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males*. Hum. Genet. 1985; 69: 289–299.
4. Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A i wsp. *Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome*. Science. 1991; 252: 1097–1102.
5. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E i wsp. *Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA*. Science 1991; 252: 1179–1181.
6. Rousseau F, Labelle Y, Bussieres J, Lindsay C. *The fragile X mental retardation syndrome 20 years after the FMR1 gene discovery: An expanding universe of knowledge*. Clinical Biochemist Reviews 2011; 32: 135–162.
7. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. *EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders*. Eur. J. Hum. Genet. 2015; 23: 417–425.
8. Jacquemont S, Birnbaum S, Redler S, Steinbach P, Biancalana V. *Clinical utility gene card for: Fragile X mental retardation syndrome, fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and fragile-associated primary ovarian insufficiency*. Eur. J. Hum. Genet. Doi: 10.1038/ejhg.2011.55.
9. Oostra BA, Willems PJ. *A fragile gene*. Bioessays. 1995; 17: 941–947.
10. Kooy RF, Willemsen R, Oostra BA. *Fragile X syndrome at turn of the century*. Molecular Medicine Today 2000; 6: 193–198.
11. Visootsak J, Hipp H, Clark H, Berry-Kravis E, Anderson T, Laney D. *Climbing the branches of a family tree: Diagnosis of fragile X syndrome*. J. Pediatr. 2014; 164: 1292–1295.
12. Hagerman PJ, Hagerman RJ. *The fragile-X premutation: A maturing perspective*. Am. J. Hum. Genet. 2004; 74: 805–816.
13. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M. *Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: Molecular, clinical and neuroimaging correlates*. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 869–878.
14. Hagerman RJ, Au J, Hagerman P. *FMR1 premutation and full mutation molecular mechanisms related to autism*. J. Neurodev. Disord. 2011; 3: 211–224.
15. Tassone F, Hagerman R. *The fragile X-associated tremor ataxia syndrome*. Results and Problems in Cell Differentiation 2012; 54: 337–357.

16. Hagerman R, Hagerman P. *Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*. Lancet Neurol. 2013; 12: 786–798.
17. Sellier C, Freyermuth F, Tabet R, Tran T, He F, Ruffenach F i wsp. *Sequestration of DROSHA and DGCR8 by expanded CGG RNA repeats alters microRNA processing in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*. Cell Rep. 2013; 28: 869–880.
18. Hagerman RJ. *The physical and behavioral phenotype*. W: Hagerman RJ, Cronister A red. *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment and research*, 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2002: 3–109.
19. Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ. *Heterozygous fragile X female: Historical, physical, cognitive, and cytogenetic features*. Am. J. Med. Genet. 1991; 38: 269–274.
20. Wheeler AC, Bailey DB Jr, Berry-Kravis E, Greenberg J, Losh M, Mailick M i wsp. *Associated features in females with an FMR1 premutation*. J. Neurodev. Disord. 2014; 6: 30.
21. Besterman AD, Wilke SA, Mulligan TE, Allison SC, Hagerman R, Seritan AL i wsp. *Towards an understanding of neuropsychiatric manifestations in fragile X premutation carriers*. Future Neurology 2014; 9: 227–239.
22. Roberts JE, Tonnsen BL, McCary LM, Ford AL, Golden RN, Bailey DB Jr. *Mood and anxiety disorders in females with the FMR1 premutation*. Am. J. Med. Genet. B. 2009; 150B: 130–139.
23. Bourgeois JA, Seritan AL, Casillas EM, Hessel D, Schneider A, Yang Y i wsp. *Lifetime prevalence of mood and anxiety disorders in fragile X premutation carriers*. J. Clin. Psychiat. 2011; 72: 175–182.
24. Seritan AL, Bourgeois JA, Schneider A, Mu Y, Hagerman RJ, Nguyen DV. *Ages of onset of mood and anxiety disorders in fragile X premutation carriers*. Current Psychiatry Reviews 2013; 9: 65–71.
25. Lisik M, Sieroń AL, Kozik-Janus M, Krupka-Matuszczyk I. *Psychological well-being of mothers of children with fragile X syndrome*. New Medicine 2010; 14: 7–11.
26. Kraan CM, Hocking DR, Bradshaw JL, Fielding J, Cohen J, Georgiou-Karistianis N i wsp. *Neurobehavioural evidence for the involvement of the FMR1 gene in female carriers of fragile X syndrome*. Neurosci. Biobehav. R. 2013; 37: 522–547.
27. Au J, Akins RS, Berkowitz-Sutherland L, Tang HT, Chen Y, Boyd A i wsp. *Prevalence and risk of migraine headaches in adult fragile X premutation carriers*. Clin. Genet. 2013; 84(6): 546–551.
28. Smith LE, Barker ET, Seltzer MM, Abbeduto L, Greenberg JS. *Behavioral phenotype of fragile X syndrome in adolescence and adulthood*. AJIDD-Am. J. Intellect. 2012; 117: 1–17.
29. Shelton AL, Cornish KM, Kraan CM, Lozano R, Bui M, Fielding J. *Executive dysfunction in female FMR1 premutation carriers*. Cerebellum 2016. Doi: 10.1007/s12311-016-0782-0.
30. Brouwer JR, Severijnen E, Jong de FH, Hessel D, Hagerman RJ, Oostra BA i wsp. *Altered hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis regulation in the expanded CGG-repeat mouse model for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*. Psychoneuroendocrinol. 2008; 33: 863–873.
31. Lozano R, Saito N, Reed D, Eldeeb M, Schneider A, Hessel D i wsp. *Aging in fragile X premutation carriers*. Cerebellum. Doi: 10.1007/s12311-016-0805-x.
32. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, Tassone F, Nguyen DV, Pan R i wsp. *Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation*. Am. J. Med. Genet. A. 2008; 146A: 1009–1016.
33. Jainapurkar I, Rafika N, Tassone F, Hagerman R. *Immune mediated disorders in women with a fragile X expansion and FXTAS*. Am. J. Med. Genet. A. 2015; 167A: 190–197.

34. Winarni TI, Chonchaiya W, Sumekar TA, Ashwood P, Morales GM, Tassone F i wsp. *Immune-mediated disorders among women carriers of fragile X premutation alleles*. Am. J. Med. Genet. A. 2012; 158A: 2473–2481.
35. Cotter M, Archibald AD, McClaren BJ, Burgess T, Francis D, Hills L i wsp. *Clinical audit of genetic testing and referral patterns for fragile X and associated conditions*. Am. J. Med. Genet. A. 2016; 170: 1439–1449.
36. Bailey DB Jr, Raspa M, Bishop E, Holiday D. *No change in the age of diagnosis for fragile X syndrome: Findings from a national parent survey*. Pediatrics. 2009; 124: 527–233.
37. Bailey DB Jr, Raspa M, Bishop E, Mitra D, Martin S, Wheeler A i wsp. *Health and economic consequences of fragile X syndrome for caregivers*. J. Dev. Behav. Pediatr. 2012; 33: 705–712.
38. Nolin SL, Brown WT, Glickman A, Houck GE, Gargano AD, Sullivan A i wsp. *Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles*. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 454–464.

Adres: Małgorzata Zofia Lisik
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 18

Otrzymano: 13.09.2016
Zrecenzowano: 5.10.2016
Otrzymano po poprawie: 11.10.2016
Przyjęto do druku: 11.10.2016