

Fertilidade Acrescida nas Heterozigotas para o Síndrome do X Frágil e Frequência da Doença

JORGE M. SARAIVA

Consulta de Genética, Hospital Pediátrico de Coimbra
Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina de Coimbra

Resumo

Os motivos pelos quais a frequência de mutações no gene FMR1 é elevada permanecem desconhecidos. Um estudo prévio referiu a presença de uma maior fertilidade das heterozigotas para o síndrome do X frágil e esta hipótese foi reavaliada numa população de 21 casos de síndrome de X frágil e de 34 casos de síndrome de Down.

As informações relativas à reprodução das mães, tias, tios e avós maternos dos probandos revelaram uma maior fertilidade das heterozigotas para o síndrome do X frágil. O número médio de filhos é de 2,48 para as mães de crianças com síndrome do X frágil e de 1,5 para as mães de crianças com síndrome de Down ($p=0,006$).

Uma vez que este aumento da fertilidade não é suficiente para explicar a frequência do síndrome do X frágil propomos que este facto se deva também à frequência da transverso A > C nos tripleteos AGG intercalados nos tripleteos CGG do gene FMR1.

Palavras-Chave: Fertilidade - FGFR3 - FMR1 - heterozigotia - síndrome de Down - síndrome do X frágil - taxa de mutação.

Summary

Increased Fertility of Fragile X Heterozygotes and Disease Prevalence

The reason why FMR1 mutation is so common remains unanswered. A previous report mentioned a higher fertility for fragile X heterozygotes and this fact was reassessed in a population of 21 fragile X and 34 Down syndrome patients.

The data on reproduction of the mothers, maternal uncles and aunts and maternal grandparents of probands showed a higher fertility for fragile X heterozygotes. The mean number of children was 2.48 for the mothers of fragile X patients and 1.5 for those of Down patients ($p=0,006$).

Correspondência: Dr. Jorge M. Saraiva
Consulta de Genética
Hospital Pediátrico de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto - 3000-076 Coimbra
Tel. 239-48 03 23 / Fax 239-48 03 62
E-mail: hpcgen@hotmail.com

Aceite para publicação em 22/06/99.
Entregue para publicação em 21/05/99.

As this increased fertility of female fragile X heterozygotes cannot explain on its own the high prevalence of the fragile X syndrome we propose that is this also due to an increased A to C transversion rate at the interspersed AGG triplets between the CGG triplets of the FMR1 gene.

Key-Words: Down syndrome - fertility - FGFR3 - FMR1 - fragile X syndrome - heterozygote - mutation rate.

Introdução

O síndrome do X frágil é a mais frequente das etiologias hereditárias de atraso mental, pois é causa de doença em 1 em 4.000 indivíduos do sexo masculino e 1 em 8.000 do sexo feminino ⁽¹⁾. A fisiopatologia subjacente às alterações fenotípicas do síndrome do X frágil é a ausência do produto do gene FMR1 (fragile X mental retardation 1), uma proteína de ligação ao RNA ⁽²⁾. A alteração molecular é quase sempre um aumento do número de tripleteos CGG na região 5' não transcrita do gene, ocorrendo em menos de 1% dos casos uma deleção e conhecendo-se apenas seis casos de mutações pontuais ⁽³⁾.

Apesar de todos os progressos recentes no conhecimento do síndrome do X frágil desde a identificação do gene em 1991 a elevada frequência das mutações no gene FMR1 continua por explicar. Nos alelos normais o número de tripleteos CGG é polimórfico (6 a 50), geralmente próximo de 30 e intercalados com zero a três tripleteos ACG ^(4, 5, 6). A estabilidade do número de tripleteos CGG correlaciona-se directamente com o seu número consecutivo - o que é determinado não apenas pelo número absoluto mas também pelo número de interrupções pelo tripleteo AGG. A deleção de um tripleteo AGG ou a transverso A>C (que transforma o tripleteo AGG em CGG) determinam um aumento do número consecutivo de tripleteos CGG ^(6, 7).

Os estudos populacionais demonstraram a existência de um desequilíbrio de ligação entre as mutações do gene

FMRI e determinados haplótipos ⁽⁸⁾. Este facto sugeriria a ocorrência de algumas mutações ancestrais, posteriormente difundidas na população, não fora o facto de haver uma maior diversidade haplotípica associada às mutações ⁽⁸⁾, o que também já foi demonstrado na população portuguesa ⁽⁹⁾. No entanto noutras populações o efeito fundador parece não ter existido ⁽¹⁰⁾.

Também foi demonstrado que os alelos normais com maior número de tripletos CGG estão associados aos alelos mais longos e a uma maior heterozigotia dos microsátélites vizinhos ⁽⁶⁾. Nestas circunstâncias não é surpreendente a discussão em curso que procura definir se alguns haplótipos aumentam a instabilidade dos tripletos CGG, se outros a diminuem ou ainda se é o número de tripletos CGG que determina a estabilidade dos microsátélites vizinhos ou se são uma consequência comum de um outro factor de instabilidade de microsátélites como os genes responsáveis pelo cancro colo-rectal hereditário não polipótico ⁽¹¹⁾.

A ser verdade que existiu um efeito fundador e uma vez que os homens doentes só excepcionalmente se reproduzem, a frequência da doença pressupõe uma vantagem reprodutiva dos homens hemizigotos para pré-mutações e/ou das mulheres heterozigotas. Foi esta última hipótese que procuramos avaliar.

Material e Métodos

Seleccionamos todos os 21 casos de síndrome do X frágil observados consecutivamente na Consulta de Genética do Hospital Pediátrico de Coimbra de 1991 a 1998 e recolhemos as informações relativas à idade da mãe e ao número de descendentes das mães, tias e tios maternos e avós maternos dos probandos.

Para grupo controlo escolhemos todos os 34 casos de síndrome de Down, excluindo as situações de translocações herdadas, também observados consecutivamente na mesma consulta e no mesmo período de tempo para recolha da mesma informação. O grupo controlo foi escolhido por ter um atraso mental semelhante e por haver em ambos os casos possibilidades de proceder a um diagnóstico pré-natal orientado. O tratamento estatístico foi feito pelo T-teste para amostras independentes.

Resultados

As idades das mães dos probandos não tinham diferenças significativas aquando da observação na consulta embora fosse em média dois anos superior no grupo de casos de síndrome de Down. O diagnóstico mais tardio do síndrome do X frágil relativamente ao síndrome de

Down é compensado pela idade materna mais avançada aquando do nascimento dos probandos com síndrome de Down.

Os dados referentes ao número de descendentes das mães, tias, tios e avós maternos dos probandos com síndrome do X frágil (Quadro I) são semelhantes aos valores correspondentes para os probandos com síndrome de Down (Quadro II) com uma excepção: as mães dos probandos com síndrome do X frágil têm em média 2,5 filhos enquanto que as mães dos probandos com síndrome de Down têm em média 1,5 filhos ($p=0,006$).

O número de gestações gemelares foi idêntico nas famílias com probandos com síndrome do X frágil (duas em mães e uma em avós maternas) e nas com síndrome de Down (duas em avós maternas e uma em tias maternas).

QUADRO I

Reprodução das mães, tias, tios e avós maternos de 21 probandos com o síndrome do X frágil (média e desvio padrão-SD)

	Número	Número de filhos	
		Média	SD
Mães	21	2,48	1,75
Tios maternos	18	1,06	1,16
Tias maternas	18	1,28	1,23
Tias e tios maternos	36	1,17	1,18
Avós maternos	21	2,62	2,29

QUADRO II

Reprodução das mães, tias, tios e avós maternos de 34 probandos com síndrome de Down (média e desvio padrão - SD)

	Número	Número de filhos	
		Média	SD
Mães	34	1,50	0,75
Tios maternos	25	0,80	1,00
Tias maternas	34	1,12	0,95
Tias e tios maternos	59	0,98	0,97
Avós maternos	34	3,09	2,26

Discussão

Os resultados agora apresentados comprovam uma maior fertilidade das mulheres heterozigotas para o síndrome do X frágil. Este facto já tinha sido anterior-

mente constatado ⁽¹²⁾. Neste artigo foi também referida a existência de um maior número de gestações gemelares dizigóticas em mulheres heterozigotas para o síndrome do X frágil, o que não foi por nós observado. Outros autores descreveram um aumento das gestações gemelares em mulheres heterozigotas para o síndrome do X frágil ⁽¹³⁾ e sugeriram que a menopausa em idades mais jovens neste grupo ⁽¹⁴⁾ seria uma consequência de um esgotamento folicular precoce – em consequência das ovulações múltiplas favorecedoras das gestações múltiplas ⁽¹³⁾. Podemos no entanto concluir que a maior fertilidade das heterozigotas para o síndrome do X frágil não pode ser explicada exclusivamente pelo maior número de gestações gemelares.

Estando pois estabelecida a maior fertilidade das mulheres heterozigotas para o síndrome do X frágil permanece por avaliar a fertilidade dos homens hemizigotos para pré-mutações. Se se vier a confirmar que ela é superior a hipótese de ter ocorrido um número reduzido de neo-mutações no gene FMR1 com posterior vantagem selectiva dos indivíduos com pré-mutações sairá reforçada.

No entanto 86% das mutações no gene FMR1 podem ter ocorrido recentemente por um aumento súbito do número de tripletos CGG ⁽⁸⁾. Os diferentes modelos de genética populacional para os alelos do gene FMR1 ^(5, 15, 16) sugerem que a vantagem reprodutiva é insuficiente para explicar a frequência da doença se não se verificar concomitantemente uma taxa de neomutações elevada ⁽¹²⁾.

É razoável propor que o mecanismo mutacional seja uma frequência elevada da transversão A>C nos tripletos AGG estabilizadores dos tripletos CGG, como anteriormente referido. A frequência desta mutação foi calculada em $1,67 \text{ a } 4 \times 10^{-4}$ ^(5, 16). Este valor é muito superior ao de outras taxas de transversão por gâmeta e por geração, como por exemplo no gene do factor IX - $4,1 \times 10^{-10}$ ⁽¹⁷⁾. No entanto a taxa de mutação da transição G>A no nucleótido 1138 do gene FGFR3, responsável pela acondroplasia ($2,8 \times 10^{-5}$ a $5,5 \times 10^{-6}$ por gâmeta e por geração), é também 50 a 760 vezes superior ao habitual ⁽¹⁸⁾.

As neomutações no gene FMR1 ocorrem em princípio 13 gerações antes do diagnóstico do primeiro caso de síndrome do X frágil ⁽¹⁶⁾, enquanto que no gene FGFR3 permitem de imediato o diagnóstico de acondroplasia. Por este motivo é mais fácil procurar neste último caso eventuais factores favorecedores da ocorrência das neomutações, o que permitiu comprovar já a exclusividade da sua origem paterna ⁽¹⁹⁾. Uma outra alternativa é utilizar as bases de dados das mutações humanas para procurar estes factores favorecedores das mutações pontuais ⁽²⁰⁾.

Fica assim demonstrado que a maior fertilidade das mulheres heterozigotas para o síndrome do X frágil é um facto mas que é por si só insuficiente para explicar a

frequência da doença. Os factores genéticos responsáveis pela frequência das neomutações, ao que tudo indica a transversão A>C em tripletos AGG, permanecem ignorados.

Bibliografia

1. Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-7.
2. Verheij C, Bakker CE, De Graaff E, Keulemans J, Willemsen R, Verkerk AJ, et al. Characterization and localization of the FMR-1 gene product associated with fragile X syndrome. *Nature* 1993; 363: 722-4.
3. De Vries BBA, Halley DJJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 579-89.
4. Eichler EE, Holden JJA, Popovich BW, Reiss AL, Snow K, Thibodeau SN, et al. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene. *Nature Genet* 1994; 8: 88-94.
5. Ashley AE, Sherman SL. Population dynamics of a meiotic/mitotic expansion model for the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1414-25.
6. Zhong N, Yang W, Dobkin C, Brown WT. Fragile X gene instability – anchoring AGGs and linked microsatellites. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 351-61.
7. Hirst MC, Arinami T, Laird CD. Sequence analysis of long FMR1 arrays in the Japanese population: insights into the generation of long (CGG) n tracts. *Hum Genet* 1997; 101: 214-8.
8. Macpherson JN, Bullman H, Youings SA, Jacobs PA. Insert size and flanking haplotype in fragile X and normal populations – possible multiple origins for the fragile X mutation. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 399-405.
9. Peixoto A, dos Santos MR, Seruca R, Amorim A, Castedo S. Analysis of FMR1 and flanking microsatellite markers in normal and fragile X chromosomes in Portugal: evidence for a «protector» haplotype. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 518-22.
10. Pessó R, Barkai G, Ravia Y, Gak E, Frydman M, Goldman B et al. No founder effect detected in Jewish Ashkenazi patients with fragile-X syndrome. *Hum Genet* 1997; 101: 186-9.
11. Fulchignoni-Lataud MC, Olchwang S, Serre JL. The fragile X CGG repeat shows a marked level of instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 89-93.
12. Vogel F, Crusio WE, Kovac C, Frysns JP, Freund M. Selective advantage of fra (X) heterozygotes. *Hum Genet* 1990; 86: 25-32.
13. Turner G, Robinson H, Wake S, Martin N. Dizygous twinning and premature menopause in fragile X syndrome. *Lancet* 1994; 344: 1500.
14. 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.
15. Chakravarti A. Fragile X founder effect? *Nature Genet* 1992; 1: 237-8.
16. Kolehmainen K. Population genetics of fragile X – a multiple allele model with variable risk of CGG repeat expansion. *Am J Med Genet* 1994; 51: 428-35.
17. Koeberl DD, Bottema CDK, Ketterling RP, Bridge PJ, Lillcrap DP, Sommer SS. Mutations causing hemophilia B – direct estimate of the underlying rates of spontaneous germ-line transitions, transversions, and deletions in a human gene. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 202-17.

18. Bellus GA, Hefferon TW, de Luna RIO, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 1994; 56: 368-73.
19. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, et al. Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 711-6.
20. Krawczak M, Ball EV, Cooper DN. Neighboring-nucleotide effects on the rates of germ-line single-base-pair substitution in human genes. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 474-88.