

Fragilni kromosom X

Vekić, Larisa

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:053467>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za biologiju

Larisa Vekić

FRAGILNI KROMOSOM X

Završni rad

Split, 2024.

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

FRAGILNI KROMOSOM X

Larisa Vekić

SAŽETAK

Fragilni kromosom X je dominantno svojstvo i jedan od glavnih uzroka mentalne retardacije u muškaraca. Uzrok navedenog poremećaja je nedostatak ili mutacija gena *FMRI*. Normalni gen *FMRI* u svojoj 5'-netranslacijskoj regiji sadrži 6-50 kopija tripleta CGG, a mutirani gen 200-4000 kopija CGG tripleta. Veliki broj metiliranih tripleta CGG utišava transkripciju gena *FMRI* i dovodi do nemogućnosti stvaranja proteina Fmr1. Kod žena simptomi najčešće nisu izraženi, a kod muškaraca se uočavaju brojna obilježja fenotipa: izduženo lice s naglašenim ušima, hipotonija mišića, uvećani testisi i mentalna retardacija. Lijek za fragilni kromosom X nije otkriven, ali postoje brojne terapije i tretmani koji mogu ublažiti simptome i olakšati život pojedinaca.

Ključne riječi: fragilni kromosom X, gen *FMRI*, tripleti CGG, mentalna retardacija

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

Rad sadrži: 19 stranica i 6 slika; Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: Dr. sc. Jasna Puizina, redoviti profesor u trajnom zvanju na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, Sveučilišta u Splitu

Ocjenjivači:

Dr. sc. Jasna Puizina, redoviti profesor u trajnom zvanju na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, Sveučilišta u Splitu

Dr. sc. Ana Maravić, redoviti profesor na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, Sveučilišta u Splitu

Dr. sc. Ivica Šamanić, docent Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

Rad prihvaćen: rujan, 2024.

University of Split

Bachelor thesis

Faculty of Science

Department of Biology

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

FRAGILE X CHROMOSOME

Larisa Vekić

ABSTRACT

Fragile X chromosome is X-linked dominant disorder and is one of the main causes of mental retardation in boys. The cause of this disorder is a deficiency or mutation in the *FMR1* gene. The normal *FMR1* gene contains 6-50 copies of CGG triplets in its 5'-untranslated region, while the mutated gene contains 200-4000 copies of CGG triplets. A high amount of methylated CGG triplets silences *FMR1* gene transcription and leads to the inability to produce the Fmr1 protein. Symptoms are not expressed in girls, while in boys, numerous characteristics of phenotype are observed: elongated face with prominent ears, muscle hypotonia, enlarged testicles and mental retardation. Cure for fragile X syndrome is not discovered, but there are numerous therapies and treatments that can alleviate symptoms and make life easier for individuals.

Key words: fragile X chromosome, FMR1 gene, CGG triplets, mental retardation

Thesis deposited in library of Faculty of Science, University of Split

The paper contains: 19 pages and 6 images; Original language: Croatian

Mentor: Jasna Puizina, Ph.D. *Full professor of Faculty of Science, University of Split*

Reviewers:

Jasna Puizina, Ph.D. *Full professor of Faculty of Science, University of Split*

Ana Maravić, Ph.D. *Professor of Faculty of Science, University of Split*

Ivica Šamanić, Ph.D. *Assistant professor of Faculty of Science, University of Split*

Thesis accepted: September, 2024.

IZJAVA

kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom

FRAGILNI KROMOSOM X

izradila samostalno pod voditeljstvom prof. dr. sc. Jasne Puizine. U radu sam primjenila metodologiju znanstvenoistraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu na uobičajen, standardan način citirala sam i povezala fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.

Studentica: Larisa Vekić

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. RAZRADA TEME	2
2.1 FIZIČKE KARAKTERISTIKE FRAGILNOG KROMOSOMA X	2
2.2 PONAŠANJE	3
2.3 NEUROANATOMIJA.....	3
3. MOLEKULARNA I GENETIČKA BAZA BOLESTI	5
3.1 GEN FMR1	5
3.2 PROTEIN FMRP	6
3.3 MEHANIZAM DJELOVANJA FRAGILNOG KROMOSOMA X	7
3.4 NEUROPATOLOGIJA.....	9
4. EPIDEMIOLOGIJA	11
5. TRETMANI	12
6. FRAGILNI KROMOSOM X KOD MODELNIH ORGANIZAMA	13
7. ZAKLJUČAK	16
8. LITERATURA	17

POPIS KRATICA

FMR1 – *engl.* fragile X messenger ribonucleoprotein 1

FMRP – *engl.* fragile X mental retardation protein

AAV – *engl.* adeno associated virus

OFT – *engl.* open field test

NOR – *engl.* novel object recognition test

MB – *engl.* marble-burying test

TCT – *engl.* three-chamber test

MWM – *engl.* Morris water maze test

FST – *engl.* forced swim test

FMR1-KO – *engl.* fragile X messenger ribonucleoprotein 1 knockout

dfmr1 – *engl.* drosophila fragile X messenger ribonucleoprotein 1

CGG – citozin gvanin gvanin

CRISPR/Cas9 - *engl.* clustered regulary interspaced short palindromic repeats

GABA – *engl.* gamma-aminobutryric acid

AMPA – *engl.* a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

NMDA – *engl.* N-methyl-D-aspartate

PCR – *engl.* polymerase chain reaction

lncRNA – *engl.* long non-coding ribonucleic acid

mGluR1/5 – *engl.* metabotropic glutamate receptors

PI3K – *engl.* phosphatidylinositol-3-kinase

mTOR – *engl.* mammalian/mechanistic target of rapamycin

KH0,KH1,KH2 – *engl.* K-homology domains

PV – *engl.* parvalbumin

STG – *engl.* superior temporal gyrus

CN – *engl.* caudate nucleus

1. UVOD

Fragilni kromosom X je kromosomski poremećaj u kojem dolazi do nedostatka funkcionalnog proteina Fmr1 kao posljedica mutacija u 5' netranslatiranoj regiji gena *FMRI*. Gen *FMRI* se nalazi na lokusu Xq27.3 na kromosomu X te je ključan u povezivanju neurona i funkciji živčanog sustava (Bagni,2012). Nedostatak funkcionalnog produkta tog gena uzrokuje brojne fenotipske promjene i mentalnu zaostalost. (Chunlei, 2023).

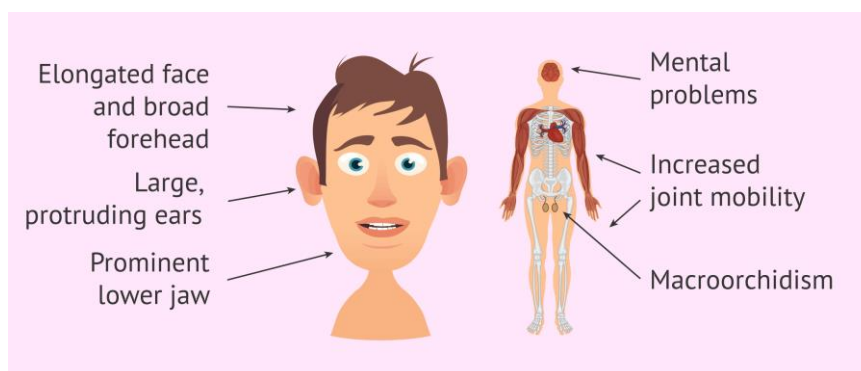
Znanstvenici su godinama na brojne načine istraživali uzroke mutacije gena *FMRI*. Provedene su brojne usporedbe ljudskog mutiranog gena s homolognim genom modelnih uzoraka poput zebraste ribice i miša (Barthelson i sur., 2021). Također su istraživane brojne genske terapije kojima se pokušavalo reaktivirati gen *FMRI*. Navedene terapije i dalje se temeljito proučavaju i testiraju (Xie i sur.,2016).

Unatoč napredovanju u poljima medicine i genetičkog inženjerstva, lijek za sindrom fragilnog kromosoma X još uvijek nije otkriven. Postoje mnogobrojne psihoterapije i tretmani kojima se pokušavaju ublažiti simptomi poput agresivnosti, anksioznosti i sličnih poremećaju u osoba pogođenih tim sindromom. (Hagerman,2017). Cilj ovog rada je temeljito objasniti simptome i genetičku pozadinu navedene bolesti te navesti otkrivena rješenja kako bi se poboljšala kvaliteta života oboljelih pacijenata.

2. RAZRADA TEME

2.1 FIZIČKE KARAKTERISTIKE FRAGILNOG KROMOSOMA X

Osobe sa fragilnim kromosomom X obično imaju iste simptome, ali njihov izražaj je individualan. Muškarci imaju izrazito istaknut fenotip za razliku od žena, koje su manje pogođene simptomima zbog utjecaja drugog aktivnog kromosoma X (Protić i sur.,2022). Pri rođenju fizičke karakteristike navedene bolesti nisu uočljive i ne utječu na djetetovu visinu, težinu i ostale parametre. Jedini uočljivi znak fragilnog kromosoma X tijekom prve godine života djeteta je hipotonija mišića (Ciaccio i sur.,2017). Ostali simptomi postaju uočljivi tek nakon dvije do tri godine života. Jedan od najuočljivijih simptoma kod djece je slabo jezično izražavanje. Djeca imaju otežan govor i ne uspijevaju koncipirati složenije rečenice. Istraživanja su utvrdila da više od 90% muške djece razvije autizam, dok je kod ženske djece postotak smanjen na 17%. Također je zastupljen ADHD kojeg razvije 80% oboljelih, neovisno o spolu (Stone i sur.,2023). Lice postaje izduženo s naglašenim ušima, a donja čeljust postaje istaknuta kao što se može vidjeti na slici 1. Kod muškaraca se, osim navedenih simptoma, javlja i makroorhidizam odnosno povećanje testisa. Kod žena je utvrđena pojava nedovoljno razvijenih jajnika (Stone i sur.,2023). Nakon dužeg vremenskog perioda dolazi i do anomalija srčanog tkiva zbog čega ljudi oboljeli od fragilnog kromosoma X imaju srčane probleme. Srčana ovojnica se stanjuje i oslabljuje srce pri čemu nastaju dodatne kardiovaskularne komplikacije (Elhawary i sur.,2023). Fizički simptomi su, vrlo često, u korelaciji s psihičkim poteškoćama: socijalna anksioznost, problemi govora, agresivno ponašanje, poteškoće sa spavanjem, opsesivno kompulzivni poremećaj i autizam (Protić i sur.,2022).



Slika 1 Fizičke karakteristike fragilnog kromosoma X

Preuzeto sa <https://www.invitro.com/en/fragile-x-syndrome/physical-traits-x-fragile/>

2.2 PONAŠANJE

Osobe s fragilnim kromosomom X imaju jednake obrasce ponašanja kao autistične osobe (Rogers i sur., 2001). Determiniranje obrazaca ponašanja je važno zbog pravovremenog prepoznavanja fragilnog kromosoma X te zbog početka tretmana i terapija u ranoj dobi. Djeca počinju izražavati karakteristične obrasce ponašanja već sa dvije godine te su ti obrasci uvijek repetitivni. Ponavljajući obrasci ponašanja kod djece u dobi od dvije godine su: udaranje, ljuljanje, mahanje i penjanje (Reisinger i sur.,2020). Do izraženog kompulzivnog ponašanja dolazi u vrtićkoj dobi i tada djeca postaju perfekcionista i uvode mnogobrojne radnje u svakodnevnu rutinu npr. čitanje priča, biranje specifične odjeće i obuće i ostale radnje (Reisinger i sur., 2020). Neki od obrazaca ponašanja su: mahanje rukama, griženje ruku, izbjegavanje kontakta očima i pretjerano uzbuđenje. Navedene karakteristike autističnog ponašanja na različite načine su izražene kod pojedinaca koji boluju od fragilnog kromosoma X. Postoje dokazi koji ukazuju na drugačiji fenotip između osoba s fragilnim kromosomom X i autizmom. Osim nabrojanih karakteristika specifičnih za autizam, pojavljuju se i impulzivnost, agresivnost, anksioznost i nagle promjene raspoloženja (Hagerman et.al., 2009). Prilikom mijenjanja okoline ili velikog stresa može doći do pogoršanja simptoma ponašanja, ali njihova progresivnost ovisi o obrascu ponašanja kojeg je osoba imala prije pogoršanja situacije (Cregenzan-Royo i sur., 2022).

Kod žena s fragilnim kromosomom X karakteristike vezane za ponašanje i emotivnost često variraju. Ukoliko žena ima premutaciju, obično ima izraženu socijalnu anksioznost bez pojave dodatnih problema povezanih s ovom bolešću. Žene s potpunom mutacijom su, uz socijalnu anksioznost, sklone sramežljivosti, izbjegavanju socijaliziranja, problema s govorom, promjenama raspoloženja i depresijom (Garber i sur., 2008).

2.3 NEUROANATOMIJA

Kod osoba s fragilnim kromosomom X postoje brojni parametri vezani za mozak i moždanu aktivnost koji se razlikuju od normalnih parametara. Istraživanja pokazuju da su regije mozga s velikom ekspresijom FMRP-a povezane s abnormalnostima u fenotipu u osoba sa fragilnim kromosomom X. Velika ekspresija FMRP-a uzrokuje i morfološke promjene u mozgu: smanjena veličina središnjeg dijela malog mozga, povećanje četvrtog ventrikula, povećanje

volumena CN-a (*engl.* caudate nucleus) te povećanje hipokampusa u oba spola (Koukoui i sur.,2007).

Prva moždana anomalija, uzrokovana potpunom mutacijom gena *FMRI*, je hipoplazija središnjeg dijela malog mozga. Središnji dio malog mozga je vezivno tkivo između lijeve i desne hemisfere mozga. Povezan je s hipokampusom i amigdalom te je ključan u izvršavanju motoričkih radnji, obradu slušnih informacija i izvršavanje određenih radnji. Abnormalnosti središnjeg dijela malog mozga su, poput ostalih moždanih anomalija, povezane s klasičnim obrascem ponašanja osoba sa fragilnim kromosomom X (Hessl i sur.,2004).

Abnormalnosti su uočene i u temporalnoj moždanoj regiji. Pri proučavanju 15 mladih muškaraca i žena s fragilnim kromosomom X i kontrolne skupine uočeno je povećanje volumena STG-a (*engl.* superior temporal gyrus) s povećanjem godina (Gothelf i sur.,2007). STG je moždana regija važna za procesiranje kompleksnih slušnih informacija i za govor. Paralelno sa starenjem povećava se i volumen hipokampusa, iako se već u dječjoj dobi može uočiti povećan volumen hipokampusa. Hipokampus je središnja temporalna struktura zaslužna za pamćenje i učenje. Unatoč povećanju volumena hipokampusa, osobe s fragilnim kromosomom X obično imaju problema s radnjama usko povezanih s funkcijom hipokampusa. Još jedna od zahvaćenih temporalnih regija je amigdala. Amigdala je kompleksna struktura koja se sastoji od 10-ak neurona te je zaslužna za procesuiranje i razumijevanje emocija. Veličina amigdale je proporcionalna padom IQ-a osobe s fragilnim kromosomom X (Lightbody i sur.,2009).

Kaudalna jezgra, jedna od komponenti bazalnog ganglija, ima mnogo poveznica s prednjim režnjem mozga. Funkcija kaudalne jezgre je regulacija, organizacija i filtracija dobivenih informacija (Lightbody,2009). Za razlikovanje i precizno određivanje različitosti regija u mozgu mjeri se volumen CN-a. Osim volumena CN-a mjere se dodatna 3 volumena: volumen PV-a (*engl.* parvalbumin), amigdale i STG-a. Navedeni volumeni utječu na razinu gena *FMRI*, IQ i određene tipove ponašanja (Koukoui i sur.,2007).

Dodatna istraživanja neuroanatomije osoba s fragilnim kromosomom X utvrdila su i gubitak dendritične kralježnice i prisutnost tankih izduženih bodlji koje su uočene u razvoju primitivnih neurona. Proučavano je i neokortikalno tkivo koje ukazuje na više dendritičnih bodlji nezrele morfologije i na njihovu veću gustoću (Hessl i sur.,2004). Unatoč brojnim istraživanjima, nije otkriveno utječu li navedeni parametri na mentalnu retardaciju u potpunosti ili djelomično.

3. MOLEKULARNA I GENETIČKA BAZA BOLESTI

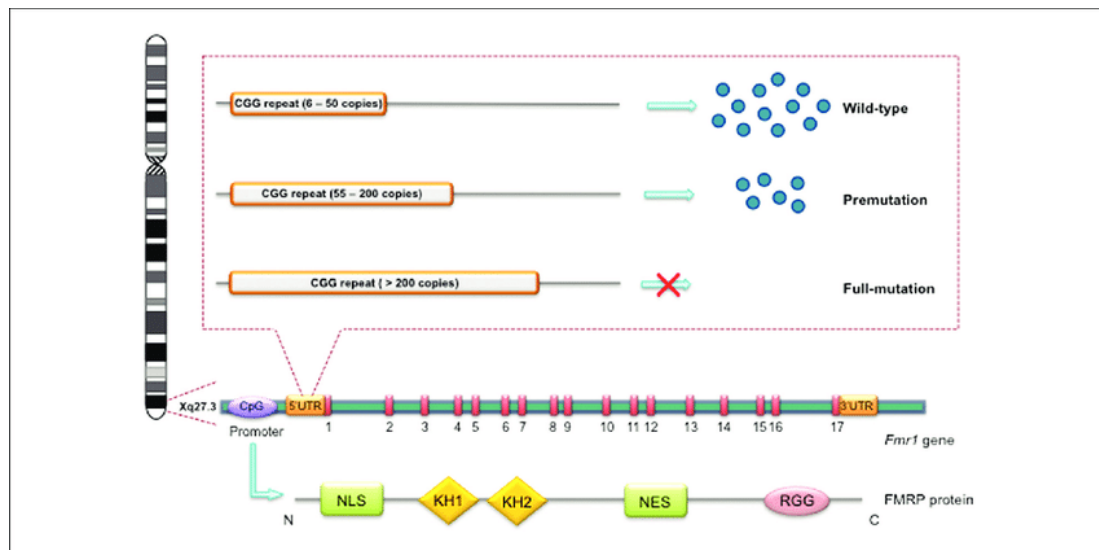
3.1 GEN FMR1

Gen *FMR1* je gen koji kodira mRNA za protein Fmr1 te se nalazi na lokusu Xq27.3. Sadrži 17 egzona i 40 kb genomske DNA, a transkribira mRNA duljine 3,9 kb za protein Fmr1 (Montserrat i sur.,2017). Svaka verzija gena *FMR1* sadrži ponavljajući slijed nukleotida CGG u svojoj 5' netranslatiranoj regiji. Na slici 2 se uočava položaj gena *FMR1* na kromosomu X i položaj ponavljajućih CGG slijedova. Ovisno o broju ponavljanja CGG nukleotida, postoje 4 tipa alela koji su odgovorni za različite kliničke manifestacije. Normalni aleli imaju do 44 CGG ponavljanja, a premutirani aleli imaju između 55 i 200 CGG ponavljanja (Saldarriaga i sur.,2014). Premutirani aleli su nestabilni i imaju jaku tendenciju za prelazak u mutirane alele. Prelazak iz premutiranih u mutirane alele se obično događa s alelima koji imaju mali broj CGG ponavljanja npr. 56 trinukleotida CGG (Bagni i sur.,2012). Mutirani aleli imaju više od 200 CGG ponavljanja, a postoji i četvrti tip alela koji se naziva "siva zona". "Siva zona" je tip alela koji ima između 45 i 54 CGG ponavljanja te se smatra prekursorom za premutirane alele (Saldarriaga i sur.,2014).

Nemetilirani gen *FMR1* je transkripcijski aktivan, ali metilacija dovodi do utišavanja gena *FMR1* i njegovog promotora. Metilacija se odvija u embrijskom stadiju i inhibicijom transkripcijskog faktora ili promjenama kromatina na mjestu metilacije utišava gen. Dodatni važni faktor u utišavanju gena *FMR1* je metilacija CpG otoka (Chowdhury i sur.,2023). CpG otoci su mjesta na molekuli DNA koja imaju učestalo ponavljanje CG dinukleotida u jednom lancu.

Mutacije ili nepravilnosti u genu *FMR1* koje ukazuju na fragilni kromosom X trebaju se testirati. Postoje dvije vrste testa za procjenjivanje veličine ponavljanja CGG i metilacije gena *FMR1*: Hibridizacija po Southern-u i lančana reakcija polimerizacijom (*engl.* Polymerase chain reaction, PCR). Tijekom godina PCR metoda je uznapredovala i omogućila točnu procjenu ponavljanja CGG, smetnje ponavljanja adenin-gvanin-gvanin i stupanj metilacije koristeći jako male uzorke za testiranje. Postoje i slučajevi u kojima osoba ima kliničku sliku fragilnog kromosoma X, ali nema veliki broj CGG ponavljanja. U navedenom slučaju koristi se i MLPA (*engl.* multiplex ligation-dependent probe amplification) test za određivanje varijacija broja kopija ili za analizu pojedinačnih nukleotida. MLPA je koristan i kod ženskih osoba sa

premutiranim ili mutiranim alelom jer određuje inaktivaciju jednog kromosoma X koja značajno utječe na fenotip (Kumari i sur.,2020).

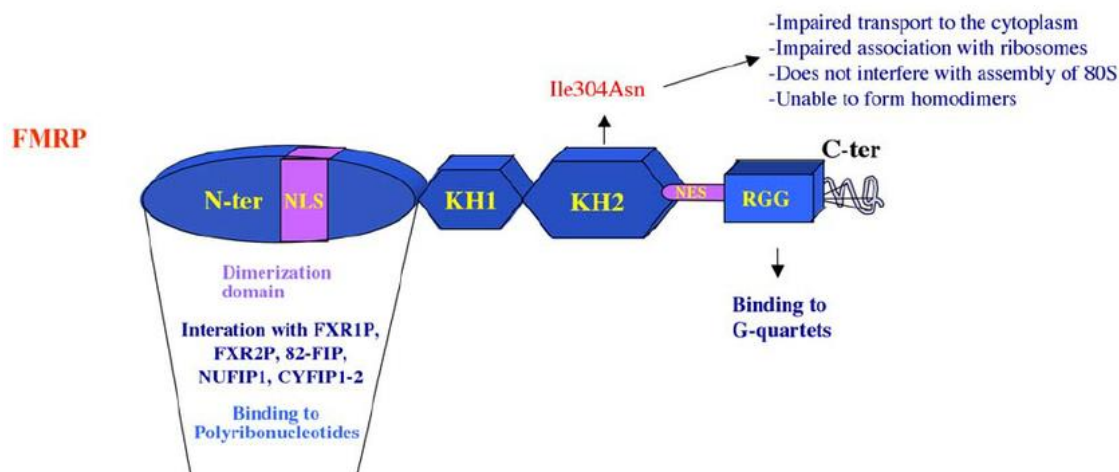


Slika 2 FMR1 gen i njegov položaj na X kromosomu

Preuzeto sa https://www.researchgate.net/figure/Fmr1-gene-and-fragile-X-mental-retardation-protein-FMRP-structure-Fmr1-is-located-on_fig1_244990900

3.2 PROTEIN FMRP

FMRP je protein koji se vezuje uz RNA te je uključen u brojne korake metabolizma RNA, stabilnosti, lokalizacije i translacije. Navedeni koraci su ključni za razvoj neurona, građu dendrita i sinaptičke funkcije (Chowdhury i sur.,2023). Protein FMRP regulira proizvodnju stotinu staničnih proteina stoga ukoliko nije prisutan dolazi do nekontrolirane regulacije proizvodnje proteina u središnjem živčanom sustavu. Taj protein esencijalan je za razvoj mozga jer ima ključnu ulogu u već spomenutim procesima. Nedostatak FMRP-a je odgovoran za fizičke i kognitivne karakteristike fragilnog kromosoma X i za ponašanje (Hagerman i sur.,2022). Protein FMRP je represor za translaciju te je prisutan u jajnicima, testisima i moždanoj ovojnici kod djece i odraslih. Sastoji se od 4 domene koje se vezuju uz RNA: jedne regije RGG i tri ribonukleoproteinske homologne domene – KH0, KH1 i KH2 (Slika 3). Sve tri domene su strukturno građene od 3 dijela: N-kraj, C-kraj i centralna domena (Chowdhury i sur.,2023). Regija RGG je bogata argininom i glicinom, a domene KH su jednolančani vezni motivi nukleotida te se sastoje od 2 do 16 nukleotida. Ovisno o N-kraju i C-kraju KH domene se dijele na 2 tipa: eukariotski i prokariotski (D'Annessa et al.,2019).



Slika 3 FMRP i njegove domene

Preuzeto sa: https://www.researchgate.net/figure/Structural-and-functional-domains-of-FMRP-The-protein-presents-four-RNA-binding-domains_fig2_8585230

Protein FMRP se nalazi u citoplazmi, ali sadrži jezgrin lokalizacijski signal (NLS) i jezgrin izlazni signal (NES). Navedeni signali omogućavaju izlazak pre-glasničkog ribonukleoproteinskog kompleksa (pre-mRUP) iz jezgre u citoplazmu. U citoplazmi pre-mRNP reagira sa poliribosomima i regulira translaciju proteina u neuronima (Sandoval et al.,2024).

3.3 MEHANIZAM DJELOVANJA FRAGILNOG KROMOSOMA X

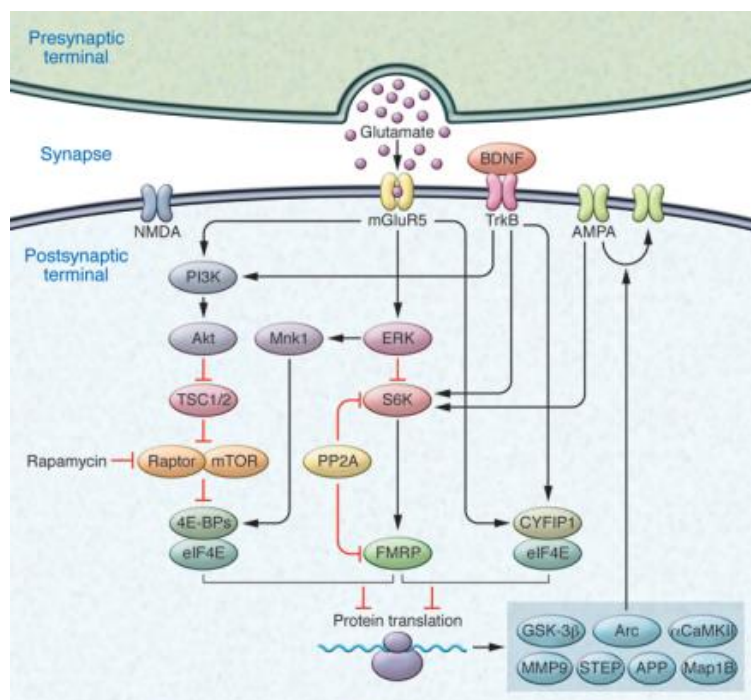
Mehanizam djelovanja fragilnog kromosoma X je veoma kompleksan i složen proces koji uključuje brojne receptore i molekule. Jedan od najvažnijih proteina koji je uključen u regulaciju procesa je FMRP. Navedeni protein može kontrolirati sintezu RNA na dva načina: kontroliranjem ekspresije ili djelovanjem na transkripcijske faktore i enzime za modificiranje kromatina. Enzimi za modificiranje kromatina su uključeni u razvoj neurona i održavanje živčanih poveznica (Miranda i sur.,2023).

Osim proteina FMRP-a, vrlo je važan i gen *FMR1* koji kodira mRNA za FMRP. Neregulirana translacija, transport i stabilnost mRNA stvara kaskadu efekta za mnogo puteva koji se odvijaju bez prisustva FMRP-a čime se dobiva konačni fenotip. Protein FMRP je povezan sa

poliribosomima i neuron-specifičnom mRNA stoga se vjeruje da ima važnu ulogu u posttranskripcijskoj kontroli ekspresije gena neurona (Othman i sur.,2023).

Protein FMRP ima veoma važnu ulogu i u sinaptičkom prostoru između dva živčana završetka. U sinaptičkom prostoru FMRP je povezan sa aktivacijom glutamatnih receptora. Postoje metabotropni glutamatni receptori i izotropni glutamatni receptori koji se dijele na AMPA i NMDA. Ukoliko razina glutamatnih receptora opadne, dolazi do sinaptičke plastičnosti i abnormalnog rasta neurona (Miranda i sur.,2023).

Nakon otkrića cjelokupnog puta signala i molekula uključenih u sintezu proteina, otkriveni su proteini koji imaju najznačajniju ulogu u sintezi proteina. Slika 3 prikazuje kompletni signalni put od receptora do sinteze FMRP-a. Signalni putevi poput PI3K i mTOR se nalaze silazno od metabotropne skupine 1 koja regulira glutamatne receptore FMRP-a (mGluR1 i mGluR5) (Othman i sur.,2023). U odsutnosti FMRP-a PI3K je unaprijed reguliran što dovodi do povećanja fosforilacije mTOR-a i njegove aktivnosti, a time i do povećanja sinteze proteina. Proteini mGluR1 i mGluR5 su članovi G-protein receptora koji imaju utjecaj na sinaptičku plastičnost i procese povezane sa sinaptičkom plastičnosti npr. učenje, pamćenje, anksioznost i osjećaj za bol. Navedeni receptori su zbog svoje uloge izrazito izraženi u neuronima (Bagni i sur.,2012).



Slika 4 Put signala i molekule uključene u sintezu proteina fragilnog kromosoma X

Preuzeto sa <https://www.semanticscholar.org/paper/Fragile-X-syndrome%3A-causes%2C-diagnosis%2C-mechanisms%2C-Bagni-Tassone/d0bb26d811d90699694fe5287a4f71fd128aa8>

Osim navedenih mehanizama, istraživanja su pokazala da postoji još nekoliko razlika u genomu ljudi sa fragilnim kromosomom X. Pacijenti sa fragilnim kromosomom X imaju povećan broj dvostrukih lomova DNA (engl. *double-strand break*, DSB). Utvrđeno je postojanje poveznice između dvostrukih lomova DNA i formiranja R-petlji. R-petlje su strukture koje nastaju tijekom transkripcije pri vezivanju RNA uz DNA. Zbog manjka ili nedostatka FMRP-a dolazi do povećanog formiranja R-petlji, a uvođenjem FMRP-a u stanice zabilježen je manji broj R-petlji i dvostrukih lomova DNA (Chakraborty i sur.,2020).

Proučavanjem sekvenci DNA kod osoba s fragilnim kromosomom X uočene su i anomalije u sljedovima CGG. Produženje ponavljanja CGG, koje je uzrok fragilnog kromosoma X, se pojavljuje uz dodatak sekvenci specifične duljine (npr. AGG, CGA ili CGGG). Osim navedenih sekvenci, može doći i do dodavanja manjih nizova CGG na distalni kraj niza CGG (Othman i sur.,2023).

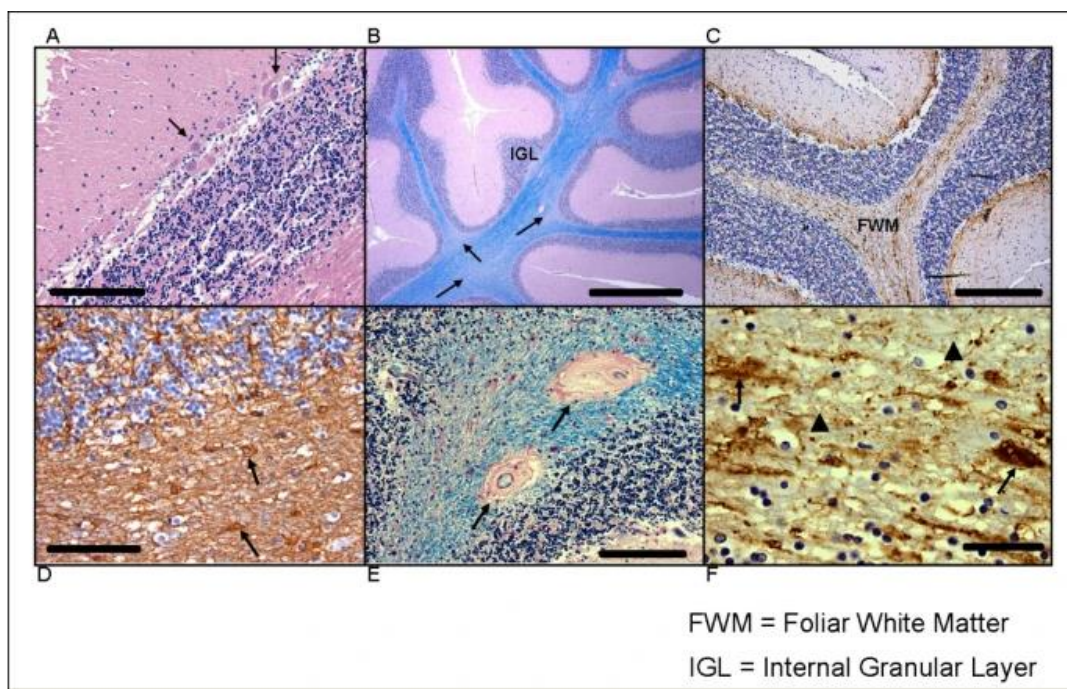
3.4 NEUROPATOLOGIJA

Postoje brojne razlike u građi mozga zdravih ljudi i osoba s fragilnim kromosomom X. Značajne razlike su promjena volumena mozga i povećana količina bijele tvari u mozgu. Abnormalnosti bijele tvari koje se mogu uočiti kod pacijenata sa fragilnim kromosomom X su nastale kao posljedica gubitka FMRP-a u oligodendrocitima (Salcedo Arellano i sur.,2020). Uz abnormalnosti bijele tvari zabilježen je i smanjen broj Purkinjeovih stanica, smanjenje gustoće mijelina u bijeloj tvari, opći gubitak aksona u bijeloj tvari i prisutnost aktiviranih astrocita. Na slici 4. nalaze se histološki preparati obojeni posebnim bojama pomoću kojih se nabrojane karakteristike mogu uočiti. Preparat A prikazuje smanjen broj Purkinjeovih stanica i formiranje nakupina Purkinjeovih stanica, a na preparatu B se uočavaju mrlje na bijeloj tvari i tanki sloj granularnih stanica. Gubitak aksona se uočava na preparatu C, a na preparatima D i E se nalaze aktivirani astrociti i vaskularna hijalinoza unutar bijele tvari. Gubitak aksona i abnormalnosti aksona se nalaze na preparatu F pod povećanjem od 400 puta (Greco i sur.,2011).

Jedan oligodendrocit obavlja mnogo aksona sa mijelinskom ovojnicom koja varira u dužini i debljini. Obavijanje aksona zahtijeva lokalizirano stanično signaliziranje i regulacijske mehanizme na oligodendrocitima za koordinaciju pojedinačnih interakcija aksona. Kako bi se

olakšala koordinacija aksonskih interakcija i zadovoljila održivost proteina u mijelinskoj ovojnici potrebna je subcelularna lokalizacija i translacija mRNA. Subcelularna lokalizacija i translacija mRNA su odgovorni za proizvodnju proteina mijelinske ovojnice unatoč udaljenosti od tijela aksona. Oligodendrociti mogu mijelinizirati aksone zahvaljujući nizu proteina koji se vežu za RNA poput FMRP-a. Protein FMRP može utjecati na određene aspekte procesa mijelinizacije putem svojstvenih oligodendritičnih mehanizama (Hourani i sur.,2024).

Protein FMRP se nalazi u svim stanicama, ali je najviše zastupljen u mozgu i testisima kod muškaraca. Visoka razina FMRP-a je otkrivena i u neuronima, astrocitama, mikroglia stanicama i stanicama prekursora oligodendrocita. Pojavljuje se i u citoplazmatskim granulama u manjoj količini. U citoplazmatskim granulama se transportira do dendrita, aksona i presinaptičkih završetaka u određenim neuronima. Granule sa FMRP-om imaju ulogu u oblikovanju aksona i sinaptogenezi (Salcedo Arellano i sur.,2020). Sinaptogeneza je proces koji uključuje formiranje mjesta otpuštanja neurotransmitera na presinaptičkom neuronu i mjesto primanja neurotransmitera na postsinaptičkom neuronu (Lockwood Estrin i sur.,2019).



Slika 5 Histološki presjek deformacija bijele tvari kod osoba sa fragilnim kromosomom X

Preuzeto sa <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-2-2>

4. EPIDEMIOLOGIJA

Skoro sva istraživanja vezana za dokazivanje fragilnog kromosoma X su bazirana na skupine osoba s intelektualnim teškoćama te je dokazano kako otprilike 1:3000-4000 muškaraca i 1:6000-8000 žena imaju fragilni kromosom X. Unatoč temeljitoj obradi podataka, takva istraživanja su netočna jer nisu zasnovana na genotipovima cijele populacije već samo na genotipovima osoba s kliničkom slikom fragilnog kromosoma X. Broj muškaraca i žena sa mutiranim alelom se uvelike razlikuje. Broj žena s mutiranim alelom je vrlo mali; većina žena sa mutiranim alelom ima normalan IQ te nemaju kliničku sliku osoba s fragilnim kromosomom X. Naznake fragilnog kromosoma X kod žena sa mutiranim alelom su problemi s učenjem, problematično ponašanje i brojni drugi (Au i Hagerman,2022).

Premutacijski aleli su puno češće zastupljeni u populaciji. Rasprostranjenost premutacijskih alela je 10 puta veća nego rasprostranjenost mutiranih alela. Procjenjuje se da 1:130-260 žena i 1:250-810 muškaraca imaju premutirane alele, ali broj muškaraca i žena s premutacijskim alelima ovisi o brojnim faktorima (Elhawary i sur.,2023).

Učestalost “sive zone” alela je mala te u većini populacija iznosi 2-4%. “Siva zona” se učestalo testira u zadnjih par godina zbog poboljšanja kliničke slike i ranog određivanja Parkinsonove bolesti koja je usko povezana sa “sivom zonom”. Sve navedene forme alela su posljedica mutacije gena *FMR1* te sve mutirane forme alela dovode do komplikacija različitog stupnja (Au i Hagerman,2022).

Razlike u učestalosti haplotipova među različitim rasama i etničkim grupama imaju utjecaj na rasprostranjenost različitih tipova alela. U Africi je provedeno nekoliko istraživanja koja su dokazala blagu razliku u zastupljenosti fragilnog kromosoma X među populacijom. Rezultati istraživanja su pokazali da u Africi 1:5000 muškaraca i 1:4000-8000 žena ima fragilni kromosom X. Također su odrađena brojna istraživanja na području Sjeverne Afrike. Provedeno je genetsko testiranje na 2000 individualaca s intelektualnim poteškoćama te je otkriveno da čak 5,2% testiranih osoba ima fragilni kromosom X. Također je provedeno testiranje mladih adolescenata i odraslih muškaraca koji su institucionalizirani u Sjevernoj Africi. Rezultati su pokazali da 6,1% osoba ima fragilni kromosom X. Unatoč obavljanju navedenih istraživanja na istom području, postoji velika razlika u parametrima testiranja. U prvom istraživanju proučavana je stopa bolesti u cijeloj populaciji, a u drugom eksperimentu stopa bolesti kod institucionaliziranih adolescenata i muškaraca. Uz sve prikupljene podatke nakon različitih

istraživanja, dokazano je da afrička populacija ima podjednako zastupljen broj osoba sa fragilnim kromosomom X kao i europska i američka populacija (Mbachu i sur.,2024).

5. TRETMANI

Trenutno ne postoji lijek za fragilni kromosom X. Postoji mogućnost ublažavanja simptoma bolesti izbjegavanjem alkohola i drugih supstanci koje utječu na neurodegenerativnost i oksidacijski stres. Za popratne bolesti poput depresije i anksioznosti koriste se selektivni serotoninski inhibitori ponovne pohrane (SSRI) i norepinefrinski inhibitori ponovne pohrane (SNRI) te kognitivne terapije (Strzoda i sur.,2023). Selektivni serotoninski inhibitori ponovne pohrane su veoma učinkoviti za tretiranje anksioznosti. Funkcija im je reducirati reapsorpciju serotonina u živčanim završecima i povećavati razinu serotonina u mozgu. Serotonin ima ključnu ulogu u reguliranju raspodjele u središnjem živčanom sustavu. Jedan od najpoznatijih serotoninskih inhibitora koji obavlja nabrojane funkcije je sertralin. Sertralin se može koristiti neovisno o starosti te pozitivno djeluje na sve pacijente s fragilnim kromosomom X (Protić i Hagerman,2023).

Razvojem tehnologije i novim saznanjima o genu *FMR1* predloženi su novi tretmani. Jedan od novijih tretmana je smanjenje produkcije proteina GABA. Navedeni tretman se obavlja korištenjem arbaclofena. Arbaclofen je GABA selektivni antagonist koji se koristi kao inhibitor za produkciju proteina GABA, ali daje rezultate samo kod mlađih pacijenata (Strzoda i sur.,2023). Istraživanja su pokazala pozitivno djelovanje još jednog lijeka, kanabidola (CBD). Kanabidol pripada endokanabinoidima te se veže za receptorske G-proteine na neuronima, kanabinoide 1 i 2 (CB1 i CB2). Korištenje kanabidola je pokazalo poboljšanje jezičnih vještina te smanjenje hiperaktivnosti, anksioznosti, kompulzivnog ponašanja i depresije (Strzoda i sur.,2023). Uz nabrojane aspekte ponašanja, česta je i pojava agresivnosti, samoozljeđivanja i eksplozivnosti. Za navedene simptome koriste se antipsihotici, a najučinkovitiji su risperidon i aripiprazol. Risperidon i aripiprazol utječu na receptore za dopamin i serotonin, ali njihov mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat. Jedina nuspojava nabrojanih lijekova je debljanje, stoga je potrebno obratiti pažnju na težinu prilikom uzimanja terapije jer se pretilost javlja kod 30-60% individualaca sa fragilnim kromosomom X (Protić i Hagerman,2023).

Osim terapija, postoje i genetske terapije pri kojima se modifikacijom genoma postižu željeni rezultati. Otkriveno je da postoji nekoliko vrsta nekodirajuće RNA, poput malih molekula RNA

i lncRNA (*engl.* long non-coding RNA), koje reguliraju ekspresiju gena i gensku stabilnost tijekom remodeliranja kromatina i metilacije DNA. Navedene nekodirajuće molekule RNA imaju navedene uloge i za gen *FMR1* stoga se smatra kako bi se utjecanjem na male RNA molekule ili lnc RNA molekule mogla izbjeći mutacija gena *FMR1* (Shitik i sur.,2019).

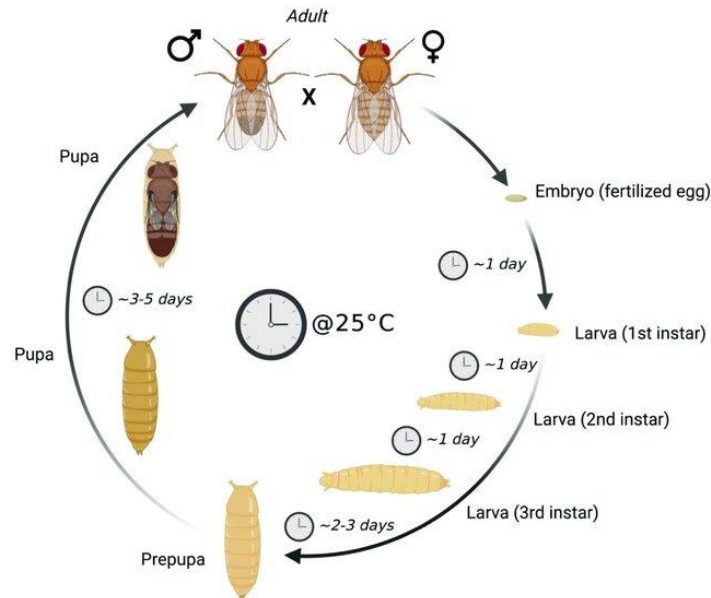
Najnovija tehnologija genske terapije je uređivanje gena koristeći sustav CRISPR/Cas9. CRISPR/Cas9 je testiran na ljudskim pluripotentnim stanicama (iPSCs) sa mutiranim genom *FMR1*. U navedene stanice je elektroporacijom unesen plazmid sa sekvencama DNA za gene Cas9 i sgRNA. SgRNA je korištena kako bi dovela sustav CRISPR/Cas9 do početka ponavljanja CGG. Izrezivanjem viška ponavljanja CGG gen *FMR1* se reaktivirao u 67% stanica. Potrebna su dodatna istraživanja, ali smatra se kako bi se u budućnosti sustav CRISPR/Cas9 mogao koristiti za liječenje fragilnog kromosoma X (Shitik i sur.,2019). Unatoč brojnim prednostima sustava CRISPR/Cas9, postoje i negativne strane. Vektori genske terapije mogu imati neciljane učinke što dovodi do neželjenih posljedica. Neciljani učinci bi mogli dovesti do ekspresije ciljanog gena u neciljanim stanicama ili tkivima što za posljedicu može imati štetne učinke za čovjeka (Protić i Hagerman,2023).

6. FRAGILNI KROMOSOM X KOD MODELNIH ORGANIZAMA

Mnogobrojna istraživanja testiraju fenotipove modelnih organizama u ranom razvoju zbog ispitivanja razvojne putanje i pogodnosti metodologije. Kada se u obzir uzmu fenotipovi genetskog poremećaja odraslih jedinki, teško je razdvojiti izravne učinke genetske mutacije od učinaka razvojnog iskustva. Jedan od pristupa je proučavanje mehanizama patofiziologije u ranom stadiju razvoja modelnog organizma kako bi se spriječio utjecaj razvojnog iskustva na mozak. Rezultati navedenog istraživanja pokazuju da nedostatak FMRP-a dovodi do sinaptičkih promjena i poremećaja ponašanja (Khaleel i sur.,2020).

Drosophila melanogaster ili vinska mušica je jedan od najkorisnijih modelnih organizama jer ima maleni genom i brzi reproduktivni ciklus (Slika 5). Navedene karakteristike omogućavaju brze genetičke mutacije za proučavanje brojnih genetičkih poremećaja. Funkcionalne domene između ljudskog FMRP-a i FMRP-a vinske mušice su vrlo očuvane i slične. U vinske mušice FMRP je najviše zastupljen u mozgu i očima te ima veliku ulogu u učenju, pamćenju,

sinaptičkoj plastičnosti, signaliziranju kalcijevih kanala, apoptozi, fagocitozi i regulaciji srčanog ritma (Sandoval i sur.,2024).



Slika 6 Životni ciklus *Drosophila melanogaster*

Preuzeto sa

https://www.researchgate.net/publication/368622596_Mitochondrial_Neurodegeneration_Lessons_from_Drosophila_melanogaster_Models/figures?lo=1

Većina osoba sa fragilnim kromosomom X ima problema sa snom, a najviše su pogođeni mlađi muškarci. Problemi sa snom su izraženiji kod osoba koje imaju i autizam te navedeni problem može dovesti do cirkadijalnih poremećaja i promjena u regulaciji glukoze. Vinske mušice su idealni model za proučavanje cirkadijalnih ritmova kod fragilnog kromosoma X. Mutirani gen *dfmr1* vinske mušice uzrokuje poremećaje u cirkadijalnom ritmu što oponaša poremećaje spavanja poput ljudskih. Osim proučavanja promjena cirkadijalnog ritma, uočene su i ostale karakteristike fragilnog kromosoma X. Proučavanjem ponašanja mutiranih jedinki otkrivena je: hiperaktivnost, socijalna anksioznost i pretjerana potreba za timarenjem (Trajković i sur.,2022).

Osim vinskih mušica, *Mus musculus* ili miš je vrlo koristan modelni organizam u istraživanjima. Sekvenca DNA mišjeg gena FMR1 je 97% identična ljudskome genu *FMR1*. S obzirom na visoki postotak sličnosti mišjeg i ljudskog genoma, sva istraživanja provedena na miševima su vrlo točna. Prvi model fragilnog kromosoma X je bio model miša s inaktiviranom

funkcijom gena *FMR1* (FMR1-knock out, FMR1-KO) stvoren delecijom egzona 5. Navedeni model je bio vrlo koristan u proučavanju uloge FMRP-a u neurorazvoju i razvoju terapijskih ciljeva. Noviji modelni organizmi su FMR1-KO modeli štakora koji imaju prednost zbog veličine, boljeg mjerenja društvenog ponašanja i veće genetske sličnosti s ljudima u usporedbi s modelima miševa. Miševi i štakori s inaktiviranim genom *FMR1* imaju nevjerojatnu sličnost s fenotipima osoba sa fragilnim kromosomom X te služe za testiranje i potvrdu rezultata dobivenih kod drugih modelnih organizama (Sandoval i sur.,2024).

Postoje brojni testovi s miševima kojima se testiraju obrasci ponašanja specifični za autizam. Neki od testova su: test s otvorenim poljem (OFT), prepoznavanje novih objekata (NOR), test zakopavanja kuglica (MB), test s tri komore (TCT), Morrisov vodeni labirint (MWM) i test prisilnog plivanja (FST). Nabrojani testovi služe za određivanje anksioznosti, pamćenja, ponašanja, socijalnosti, sposobnosti, učenja i depresivnosti (Wang i sur.,2023). Osim nabrojanih testova, provode se i testiranja na genomu miševa kako bi se utvrdile nove mogućnosti genskih terapija. Jedan od primjera genetičkih eksperimenata je ubacivanje virusnog vektora AAV (*engl.* adeno-associated vector) u stanice miša. Vektor AAV sadrži kodirajuću sekvencu FMRP-a zajedno sa proteinom kapsule i posttranskripcijskim regulatorom. Integracijom kodirajuće sekvence u genom dolazi do reaktivacije gena i proizvodnje FMRP-a (Arsenault i sur.,2014).

7. ZAKLJUČAK

Fragilni kromosom X je složen kromosomski poremećaj koji je glavni uzrok mentalne retardacije kod muškaraca. Nastaje mutacijom ili delecijom gena *FMRI* koji se nalazi na kromosomu X te je X-vezano dominantno svojstvo. Uz mentalnu retardaciju dolazi i do promjene fizičkih karakteristika kao što su izduženo lice, istaknuta donja čeljust, veliki testisi i klempave uši. Proučavanjem mehanizma djelovanja otkriveni su brojni signalni putevi i molekule koje sudjeluju u sintezi proteina Fmr1 te njihove anomalije kod osoba sa fragilnim kromosomom X. Postoje brojni tretmani pomoću kojih se pokušavaju ublažiti simptomi, ali lijek za fragilni kromosom X još nije otkriven. Smatra se kako će se u budućnosti genetskim modificiranjem omogućiti potpuni oporavak od bolesti, ali za to su potrebna dodatna istraživanja i zaključci.

8. LITERATURA

Arsenault J, Gholizadeh S, Niibori Y, Pacey LK, Halder SK, Koxhioni E, Konno A, Hirai H, Hampson DR. (2016) FMRP Expression Levels in Mouse Central Nervous System Neurons Determine Behavioral Phenotype. *Human Gene Therapy*;27(12):982-996

Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. (2012) Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics *The Journal of Clinical Investigation*;122(12):4314-22.

Bagni C., Tassone F., Neri G., Hagerman R. (2012) Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms and therapeutics *Science in medicine*

Chakraborty A, Jenjaroenpun P, Li J, El Hilali S, McCulley A, Haarer B, Hoffman EA, Belak A, Thorland A, Hehnlly H, Schildkraut CL, Chen CL, Kuznetsov VA, Feng W. (2020) Replication Stress Induces Global Chromosome Breakage in the Fragile X Genome *Cell Reports*;32(12):108-179

Chowdhury R.D., Salmataj S.A., Bhat P., (2023) Histone modifications and FMR role in Fragile X syndrome: A review *Journal of Advanced Zoology*; 44(4):815-822

Ciaccio C., Fontana L., Milani D., Tabano S., Miozzo M., Esposito S. (2017) Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses *Italian Journal of Pediatrics*; 43(1):39

Cregezan-Royo O., Brun-Gasca C., Fornieles Deu A. (2022) Behavior Problems and Social Competence in Fragile X Syndrome: A Systematic Review *Genes*; 13(2):280

D'Annessa I., Cicconardi F., Marino D. (2018) Handling FMRP and its molecular partners: Structural insights into Fragile X Syndrome *Progress in Biophysics and Molecular Biology*; 141:3-14

Elhawary A.N., Aljahdali I.A., Abumansour I.S., Azher Z.A., Falemban A.H., Madani W.M., Alosaimi W., Alghamdi G., Sindi I.A. (2023) Phenotypic variability to medication management: an update on fragile X syndrome *Human Genomics*; 17-60

Garber B.K., Vlsootsak J., Warren T.S. (2008) Fragile X syndrome *European Journal of Human Genetics*; 16(6):666-72

Greco M.C., Navarro S.C., Hunsaker R.M., Maezawa I., Shuler F.J., Tassone F., Delany M., Au W.J., Berman F.R., Jin W.L., Schumann C., Hagerman J.P., Hagerman R. (2011) Neuropathologic features in the hippocampus and cerebellum of three older men with fragile X syndrome *Molecular Autism*; 2(1):2

Gothelf D., Furfaro A.J., Hoefl F., Eckert A.M., Hall S.S., O'Hara R., Erba W.H., Ringel J., Hayashi M.K., Patnaik S., Golianu B., Kraemer H., Thompson M.P., Piven J., Reiss L.A. (2007) Neuroanatomy of Fragile X Syndrome Is Associated with Aberrant Behavior and the Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) *Wiley InterScience*;

Hagerman R., Au J. (2022) Fragile X Syndrome and Premutation Disorders *Irvine Institute for Clinical and Translational Science*; 978(3):3605-3626

- Hessl D., Rivera M.S., Reiss L.A. (2004) The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences*; 10(1):17-24
- Hourani S., Pouladi A.M. (2024) Oligodendroglia and myelin pathology in fragile X syndrome *Journal of Neurochemistry*
- Khaleel A.R., Kelli C.D., Craig A.E. (2020) Developmental studies in fragile X syndrome *Journal of Neurodevelopmental Disorders*; 12-13
- Kumari D., Usdin K. (2020) Molecular analysis of *FMR1* alleles for fragile X syndrome diagnosis and patient stratification *Expert Review of Molecular Diagnostics*; 20(4):363-365
- Lightbody A.A., Reiss L.A. (2009) Gene, brain and behavior relationships in fragile X syndrome: evidence from neuroimaging studies *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences*; 15(4):343-52
- Mbachu N.P.C., Mbachu I., Hagerman R. (2024) A Comprehensive Review of Fragile X Syndrome and Fragile X Premutation Associated Conditions in Africa *Department of Pediatrics, University of California Davis Health*; 15(6):683
- Miranda I., Hagerman R. (2023) Molecular mechanisms for targeted treatments in fragile X syndrome *Rare Disease Orphan Drugs Journal*; 2:20
- Montserrat M., Alvarez-Mora I.M., Madrigal I., Rodriguez-Revenga L. (2017) Fragile X syndrome: an overview and update of the *FMR1* gene *Department of Biochemistry and Molecular Genetics*; 93(2):197-205
- Othman S.H. (2023) The molecular basis of the Fragile X syndrome *Faculty of Science and Health, Koya University*
- Protić D., Aishworiya R., Salcedo-Arellano M.J., Tang S.J., Milisavljević J., Mitrović F., Hagerman R., Budimirović D.B. (2022) Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment *International Journal of Molecular Sciences*; 23(4):19-35
- Protić D., Hagerman R. (2024) State of the art therapies for fragile X syndrome *Developmental Medicine and Child Neurology*; 66(7):863-871
- Reisinger L.D., Shaffer C.R., Tartaglia N., Berry-Kravis E., Erickson A.C. (2020) Delineating Repetitive Behavior Profiles across the Lifespan in Fragile X Syndrome *Brain Sciences*; 10(4):239
- Rogers S., Wehner E., Hagerman R. (2001) The Behavioral Phenotype in Fragile X: Symptoms of Autism in Very Young Children with Fragile X Syndrome, Idiopathic Autism and Other Developmental Disorders *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*; 22(6):409-17
- Salcedo-Arellano J., Hagerman R., Martinez-Cerdeno V. (2020) Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment *Gaceta Medica De Mexico*; 156(1):60-66

- Sandoval O.S., Mendez-Albelo M.N., Xu Z., Zhao X. (2024) From wings to whiskers to stem cells: why every model matters in fragile X syndrome research *Journal of Neurodevelopmental Disorders*; 16-30
- Shitik M.E., Velmiskina A.A., Doloskiy A.A., Yudkin V.D. (2020) Reactivation of *FMR1* gene expression is a promising strategy for fragile X syndrome therapy *Gene Therapy*; 27(6):247-253
- Stone W.L., Basit H., Shah M. (2024) Fragile X Syndrome *StatPearls*
- Strzoda A., Kaminska M., Strzoda A., Strzoda A., Sowinski W., Zdybel M., Juda A., Rojek K. (2023) Fragile X syndrome – insight into what we know and prospects *Journal of Education, Health and Sport*; 19(1):59-63
- Trajković J., Makević V., Pesić M., Pavković-Lučić S., Milojević S., Cvjetković S., Hagerman R., Budimirović D., Protić D. (2022) *Drosophila melanogaster* as a Model to Study Fragile X-Associated Disorders *Genes*; 14(1):87
- Wang Z., Qiao D., Chen H., Zhang S., Zhang B., Zhang J., Hu X., Wang C., Cui H., Wang X., Li S. (2023) Effects of *FMR1* Gene Mutations on Sex Differences in Autism-Like Behavior and Dendritic Spine Development in Mice and Transcriptomic Studies *Neuroscience Research Article*; 534(1):16-28
- Xie N., Gong H., Suhl J.A., Chopra P., Wang T., Warren S.T. (2016) Reactivation of FMR1 by CRISPR/Cas9- Mediated Deletion of the Expanded CGG-Repeat of the Fragile X Chromosome *Plos One*; 11(10):165-499