



**LETÍCIA MEIRA GERALDIS**

**GENE *FMR1*: MECANISMOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL**

**GUARAPUAVA  
2024**

**LETÍCIA MEIRA GERALDIS**

**GENE *FMR1*: MECANISMOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora, como critério para obtenção do grau de bacharela em Biomedicina.

**Orientador(a):** Prof. Ms. Lidiane Aparecida Fernandes

GUARAPUAVA  
2024

## LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

| FIGURA |                                                                             | PÁG. |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|------|
| 1      | Localização do gene <i>FMR1</i> ao longo da região q27.3 no cromossomo X.   | 7    |
| 2      | Expressão da FMRP nos tecidos humanos.                                      | 8    |
| 3      | Alinhamento entre a sequência do gene <i>FMR1</i> e a variante rs781971022. | 12   |
| 4      | Percentual da sequência do gene <i>FMR1</i> que sofreu alinhamento          | 12   |

| TABELA |                                                                                                     | PÁG. |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1      | Número de repetição de trinucleotídeos CGG correlacionado com fenótipo e condição clínica.          | 9    |
| 2      | Relação do número de interações genéticas que o <i>FMR1</i> apresenta com cada gene, no consenso.   | 10   |
| 3      | Mapeamento do gene <i>FMR1</i> e sua associação de acordo com a variante e alelo de risco estudado. | 11   |

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

|                 |                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------|
| <i>CALCOCO2</i> | Domínio de Ligação de Cálcio e Espiral Enrolada 2     |
| <i>CYFIP1</i>   | Proteína 1 interagindo com <i>FMR1</i> citoplasmática |
| <i>CYFIP2</i>   | Proteína 2 interagindo com <i>FMR1</i> citoplasmático |
| DI              | Deficiência Intelectual                               |
| <i>FMR1</i>     | Ribonucleoproteína mensageira X frágil 1              |
| FMRP            | Proteína de retardo mental do X frágil                |
| FRAXA           | Sítio frágil - Cromossomo X - Sítio A                 |
| FXPOI           | Fragile X-associated primary ovarian insufficiency    |
| <i>FXR1</i>     | Homólogo autossômico 1 de <i>FMR1</i>                 |
| <i>FXR2</i>     | Homólogo autossômico 2 de <i>FMR1</i>                 |
| FXTAS           | Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome           |
| <i>G3BP1</i>    | Fator de montagem de grânulos de estresse G3BP 1      |
| <i>G3BP2</i>    | Fator de montagem de grânulos de estresse G3BP 2      |
| NCBI            | National Center for Biotechnology Information         |
| <i>NUFIP2</i>   | Proteína nuclear <i>FMR1</i> interativa 2             |
| PCR             | Reação em Cadeia de Polimerase                        |
| RPKM            | Reads per Kilo Base per Million Mapped Reads          |
| SNPs            | Single Nucleotide Polymorphism                        |
| SXF             | Síndrome do X frágil                                  |
| <i>TDRD3</i>    | Domínio tudor contendo 3                              |

## SUMÁRIO

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO                        | 6  |
| 2. MATERIAL E MÉTODOS                | 7  |
| 2.1 DESENHO DO ESTUDO                | 7  |
| 2.2 METODOLOGIA APLICADA             | 7  |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO            | 7  |
| 3.1 GENE <i>FMR1</i>                 | 7  |
| 3.2 ESTRUTURA DO GENE                | 8  |
| 3.3 PROTEÍNA <i>FMRP</i>             | 10 |
| 3.4 INTERAÇÕES GENÉTICAS             | 10 |
| 3.5 POLIMORFISMO DO GENE <i>FMR1</i> | 11 |
| CONCLUSÃO                            | 12 |
| REFERÊNCIAS                          | 14 |

## GENE *FMR1*: MECANISMOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DO X FRÁGIL

GERALDIS, Letícia Meira<sup>1</sup> (Campo Real)

FERNANDES, Lidiane Aparecida<sup>2</sup> (Campo Real)

### RESUMO

A síndrome do X Frágil é uma doença genética e a principal forma hereditária de deficiência intelectual. É resultada por uma mutação dinâmica, a qual envolve o controle de expansão de repetição de trinucleotídeos CGG no gene *FMR1*, desestabilizando o funcionamento do gene, e por consequência ocasionando a ausência da proteína FMRP. O presente estudo teve por objetivo descrever as alterações e mecanismos genéticos sofridos por pacientes portadores da SXF. A metodologia utilizada foi uma pesquisa e análise do gene *FMR1*, por meio dos bancos de dados genéticos NCBI e GWAS Catalog. O estudo apresentou alterações estruturais do gene, classificando ainda pacientes com a mutação completa, desenvolvendo a síndrome, ou pré-mutação, no que podem apresentar fenótipos para FXPOI ou FXTAS. Ainda foram exibidos polimorfismos e interações do *FMR1* com outros genes. Conclui-se que alterações do gene *FMR1* provocam a síndrome, bem como estão relacionadas a desenvolvimento de outros fenótipos. Ainda se faz necessário um estudo aprofundado dos mecanismos desenvolvidos pelo gene. Portanto o presente TCC visou também, auxiliar e guiar novos projetos envolvendo o gene, para evolução de melhores tratamentos e diagnóstico.

**Palavras-chave:** Cromossomo X; Fenótipos; Mutação dinâmica.

### ABSTRACT

Fragile X syndrome is a genetic disease and the main hereditary form of intellectual disability. It is caused by a dynamic mutation, which involves the control of the expansion of the CGG trinucleotide repeat in the *FMR1* gene, destabilizing the functioning of the gene and consequently causing the absence of the FMRP protein. The present study aimed to describe the alterations and genetic mechanisms suffered by patients with FXS. The methodology used was research and analysis of the *FMR1* gene, through the genetic databases NCBI and GWAS Catalog. The study presented structural alterations of the gene, also classifying patients with the complete mutation, developing the syndrome, or pre-mutation, in which they may present phenotypes for FXPOI or FXTAS. Polymorphisms and interactions of *FMR1* with other genes were also shown. It is concluded that alterations of the *FMR1* gene cause the syndrome, as well as are related to the development of other phenotypes. An in-depth study of the mechanisms developed by the gene is still necessary. Therefore, this TCC also aimed to assist and guide new projects involving the gene, for the development of better treatments and diagnosis.

**Keywords:** X chromosome; Phenotypes; Dynamic mutation.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina, Centro Universitário Campo Real.

<sup>2</sup> Biomédica, Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Campo Real, Mestre em Ciências Farmacêuticas.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome do X frágil (SXF) é a mais comum causa de DI (deficiência intelectual) e pode ser considerada a causa monogênica de autismo e comprometimento cognitivo. Em 1943, foi descrito por Martin-Bell pela primeira vez uma síndrome familiar de DI que apresentavam características dismórficas e macroorquidismo. Posteriormente, em 1969, Lubs associou um marcador citogenético a esta síndrome, mostrando fragilidade na extremidade terminal do braço longo do cromossomo X, dando origem ao nome síndrome do X Frágil (Mila *et al*, 2017). O gene *FMR1* está localizado no braço longo do cromossomo X em q27.3 (Landowska *et al*, 2018; Mor-Shaked e Eiges, 2018).

A prevalência da síndrome na população em geral é estimada em 1 em 8.000 em mulheres e 1 em 5.000 em homens (Hagerman *et al*, 2017). O gene *FMR1* é herdado como uma característica dominante ligada ao cromossomo X, com penetrância reduzida de 80% em homens e 30 a 50% em mulheres, e a SXF é consequência da inativação do gene (Mila *et al*, 2017).

A maioria dos pacientes com SXF podem apresentar atrasos no desenvolvimento da linguagem, hiperatividade e ansiedade. Bebês com SXF são frequentemente hipotônicos, com sucção inicial ruim e regurgitação frequente. As características físicas alteradas podem não estar presentes em todos os pacientes, essas manifestações são variáveis e dependem de fatores como o sexo, idade, efeitos genéticos e variações moleculares (Hagerman *et al*, 2017).

Os portadores da mutação completa da síndrome podem desenvolver mais de uma característica clínica, podem ser elas: face alongada com queixo protuberante (80%), orelhas de abano (66%), macroorquidia (80%), articulações hiperestensíveis (73%), palato alto (63%), deslize da válvula mitral (55%), pés planos, tônus muscular enfraquecido, estrabismo e macrocefalia (Gómez, 2011).

O diagnóstico da SXF pode ser clínico, porém não confirma a doença, já que muitas vezes apenas indica um conjunto de sinais e sintomas sugestivos. Portanto, a análise laboratorial é essencial. Os laboratórios comumente utilizam mais de uma técnica molecular para o diagnóstico da SXF, sendo eles a técnica de PCR e *Southern blotting* (Gómez, 2011).

Até o momento, a compreensão da fisiopatologia da SXF evoluiu, com o esclarecimento de muitos processos moleculares e celulares envolvendo o gene *FMR1*. Não houve aprovação de nenhum medicamento para tratamento, porém várias estratégias para terapia estão sendo avaliadas em estudos clínicos da doença (Mila *et al*, 2017).

Considerando a importância clínica e social da Síndrome do X frágil, o presente estudo teve por objetivo apresentar as características genéticas, do gene *FMR1*, analisando diversas informações e alterações sofridas pelo gene, a fim de que esses dados possam auxiliar no desenvolvimento de melhores métodos de tratamento e diagnóstico da doença.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO

Esta pesquisa é um estudo qualitativo de natureza aplicada, com objetivo exploratório, utilizando dados genéticos fornecidos pelos bancos NCBI e GWAS Catalog.

### 2.2 METODOLOGIA APLICADA

Foram analisados dados do gene *FMR1* disponibilizados a partir de bancos genéticos NCBI e GWAS Catalog, onde foi realizada a pesquisa sobre o gene, suas alterações estruturais, mutações e correlação com outros genes, e também o *BLAST* comparativo entre o gene e uma variante, avaliando a similaridade entre as sequências.

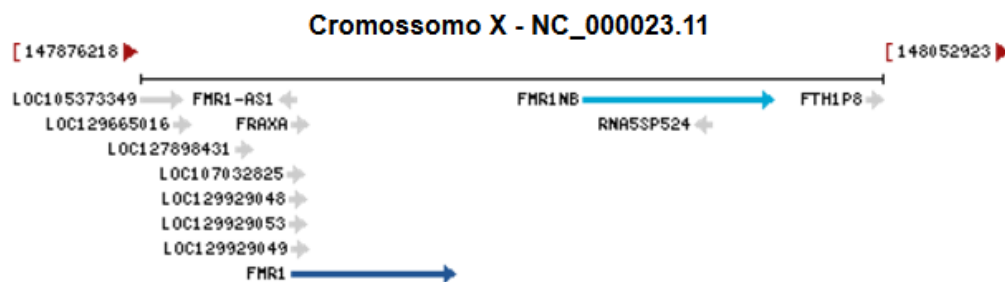
## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome do X frágil (SXF) é uma das formas hereditárias mais comuns de comprometimento cognitivo. Ela resulta de uma deficiência da proteína de retardo mental do X frágil (*FMRP*), causada por uma expansão de repetição de trinucleotídeos de CGG na região promotora do gene *FMR1*, levando ao silenciamento transcricional do gene, e consequentemente a ausência da proteína *FMRP* (Hagerman *et al*, 2017; Mor-Shaked e Eiges, 2018; Sitzmann *et al*, 2017).

### 3.1 GENE *FMR1*

O gene *FMR1* apresenta mutações responsáveis pela Síndrome do X Frágil. Este gene consiste em 17 éxons e codifica uma proteína *FMRP* (Landowska *et al*, 2018). Em 1991, o gene *FMR1*, foi localizado no cromossomo X em q27.3 (Gómez, 2011). Localizado em diversos lugares dessa região, o gene se apresenta da maneira demonstrada na figura 1:

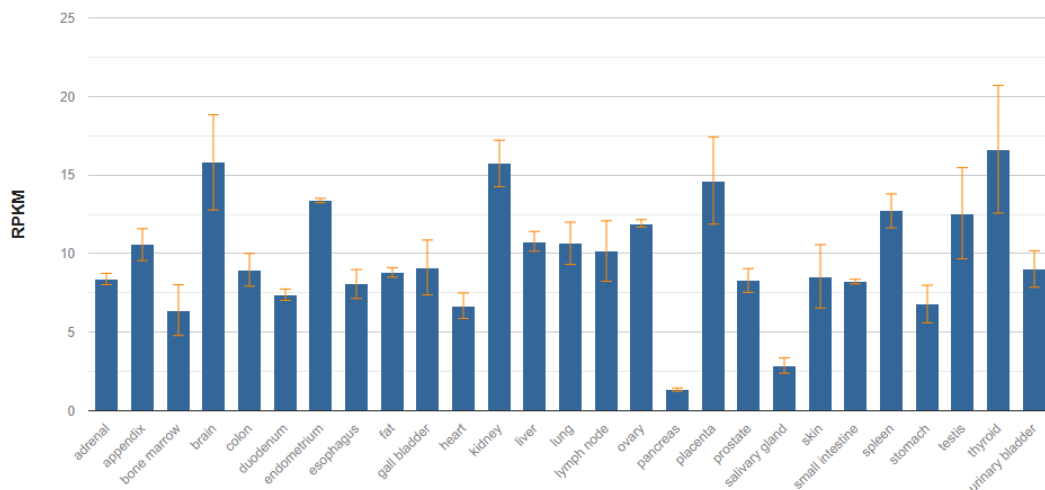
**Figura 1:** Localização do gene *FMR1* ao longo da região q27.3 no cromossomo X.



**Fonte:** NCBI - National Center for Biotechnology Information (2024).

Dados armazenados no NCBI, coletados de amostras oriundas de tecido humano, demonstram a especificidade e expressão do gene *FMR1* em 27 tecidos diferentes, como demonstrado na figura 02. A expressão é retratada por Reads por Kilobase por Milhão de Reads Mapeados (RPKM - *Reads per kilo base per million mapped reads*) nos tecidos estudados, permitindo comparar a expressão dos genes de maneira justa, com tamanhos diferentes

**Figura 2:** Expressão da *FMRP* nos tecidos humanos.



**Fonte:** NCBI - National Center for Biotechnology Information (2024).

Pode se observar que no cérebro sua expressão é alta, podendo justificar sua correlação com o atraso neural e as questões de deficiência intelectual, característicos de pacientes com SXF.

### 3.2 ESTRUTURA DO GENE

A base molecular da SXF é causada por um tipo de mutação denominada “mutação dinâmica”. Essa mutação se difere de outros tipos, uma vez que o desequilíbrio causado no DNA pela expansão das sequências de trinucleotídeos, aumenta a probabilidade de uma nova expansão ocorrer na próxima geração, e em sucessivas gerações, de pré-mutação podendo chegar à mutação completa (Gómez, 2011).

O *FMR1* apresenta em sua região 5' não traduzida uma sequência de trinucleotídeos citosina, guanina, guanina (CGG), a síndrome do X frágil é causada por uma expansão de repetição desses trinucleotídeos CGG acima de 200 unidades, resultando na ausência do *FMR1* e a proteína *FMRP* (Gómez, 2011; Oostra e Willemsen, 2003). Quando os CGGs se expandem, eles se tornam amplamente instáveis e por consequência provocam a SXF (Mor-Shaked e Eiges, 2018).

Esta condição causa hipermetilação dessa região 5'UTR do gene *FMR1*. A metilação desta região leva à inibição da sua expressão (Landowska *et al*, 2018). Ou seja, a SXF é

baseada na determinação do número CGG, bem como no status de metilação da ilha CpG (Mila *et al*, 2017).

Alelos que abrigam de 6 a 44 CGGs são considerados normais e permanecem estáveis. Uma segunda classe de alelos dentro da faixa normal, porém superior, contém 45 a 54 CGGs. Esta faixa é conhecida como zona cinzenta, ela corresponde a alelos intermediários que podem ser estáveis ou ligeiramente instáveis, se não apresentar interrupções AGG. A classe de alelos que exibem comprimentos de repetição CGGs entre 55 e 200 são os alelos de pré-mutação. Os portadores de alelos de pré-mutação correm risco de desenvolver alguns fenótipos, como: insuficiência ovariana prematura (FXPOI) e síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS). Quando o número de CGGs é maior que 200 repetições, esses alelos estão completos, a ilha CpG e as próprias repetições são metiladas, e há o desligamento do gene, bloqueando a transcrição e nenhuma proteína FMRP é produzida, resultando na Síndrome do X Frágil (Mila, *et al*, 2017).

Observa-se na tabela 1 que de acordo com o fenótipo afetado, ocorrerá a manifestação clínica no paciente.

**Tabela 1:** Número de repetição de trinucleotídeos CGG correlacionado com fenótipo e condição clínica.

| Nº DE<br>REPETIÇÕES CCG | FENÓTIPO         | CLÍNICA                     |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|
| 6 - 44                  | Normal           | Indivíduos normais          |
| 45 – 54                 | Intermediário    | “Zona cinzenta” baixo risco |
| 55 -200                 | Pré-mutação      | FXPOI e FXTAS               |
| > 200                   | Mutação completa | SXF                         |

**Fonte:** Adaptado de Mila *et al*, 2017 (2024).

Como descrito acima, o gene tem sido associado a alterações em casos de pré-mutação. A FXPOI é caracterizada pela ausência de menarca (amenorreia primária) ou depleção prematura de folículos ovarianos antes dos 40 anos. É considerado um defeito ovariano primário. Enquanto isso, a FXTAS é uma condição neurodegenerativa, caracterizada por tremor de intenção progressivo, de início na idade adulta (Mor-Shaked e Eiges, 2018).

A estabilidade do alelo pode depender também da presença de lacunas na sequência CGG, essas lacunas são as sequências AGG. Responsáveis por interromper as repetições CGG, cuja presença e localização também influenciam a estabilidade, essas trincas impedem erros durante a replicação. No caso de alelos instáveis (pré-mutação), as quebras AGG são muito menores ou muitas vezes nem ocorrem (Gómez, 2011; Landowska *et al*, 2018).

3.3 PROTEÍNA *FMRP*

O produto do gene *FMR1* é a proteína *FMRP*, uma proteína de ligação ao RNA, com um papel de regulação na atividade neuronal, incluindo aprendizagem dependente do hipocampo (Hagerman *et al*, 2017).

Essa proteína está envolvida também no desenvolvimento e função normais do cérebro. A localização do *FMRP* é considerada em sua maior parte citoplasmática, sendo associada a polirribossomos ligados ao retículo endoplasmático e ribossomos livres nas bases dos dendritos (Gómez, 2011; Mila *et al*, 2017). Além disso a *FMRP* é altamente sintetizada em diversos tecidos no decorrer da embriogênese (Gómez, 2011).

A proteína *FMRP* é expressa principalmente em células nervosas, em especial naquelas com sinapses abundantes. A falta de regulação adequada da síntese de proteínas específicas, especialmente no que diz respeito as sinapses, resulta em alterações neste processo. Toda essa alteração pode levar a interrupções nos processos de aprendizagem e formação de memória, levando a deficiência intelectual e declínio cognitivo. (Landowska *et al*, 2018; Mila *et al*, 2017).

3.4 INTERAÇÕES GENÉTICAS

Atualmente, sabe-se que o gene *FMR1* pode apresentar interações genéticas. O GWAS Catalog em sua plataforma, fornece a informação de quais genes interagem com o *FMR1*. Os parceiros de interação do gene são exibidos de acordo com o consenso de alguns bancos de dados, de acordo com a tabela 2.

**Tabela 2:** Relação do número de interações genéticas que o *FMR1* apresenta com cada gene, no consenso.

| GENE DE INTERAÇÃO | CONSENSO |
|-------------------|----------|
| <i>CALCOCO2</i>   | 20       |
| <i>CYFIP1</i>     | 4        |
| <i>CYFIP2</i>     | 6        |
| <i>FXR1</i>       | 22       |
| <i>FXR2</i>       | 20       |
| <i>G3BP1</i>      | 37       |
| <i>G3BP2</i>      | 38       |
| <i>NUFIP2</i>     | 16       |
| <i>TDRD3</i>      | 1        |

Fonte: Adaptado de GWAS Catalog (2024).

O gene *FMR1* conta no total, com 9 interações genéticas, nas quais cada gene interage particularmente com o *FMR1* e o consenso demonstra um valor de interações a partir

da comparação e média das bases de dados analisadas. Em consenso os genes que tiveram o maior número de interações com o *FMR1*, foram os genes *G3BP1/G3BP* e *G3BP2*.

No momento, não se pode sugerir especificamente como o *G3BP* pode estar envolvido na patogênese da síndrome do X frágil. Segundo o estudo de Zhong *et al* (1999), foi descoberto que *G3BP* mostraram níveis mais baixos de expressão em linfoblastos da síndrome do X frágil. Foi sugerido que a ausência deste produto gênico pode ser parte da via patogênica na síndrome do X frágil, e há a hipótese de que a *FMRP* pode regular a expressão de outros genes funcionais.

3.5 POLIMORFISMO DO GENE *FMR1*

A partir de mapeamentos genéticos realizados, dados foram disponibilizados pela plataforma GWAS a qual demonstra uma das variações do gene *FMR1*. Um dos estudos de adesão que a plataforma apresenta, correlacionou uma variante do gene ao transtorno de dependência a internet.

O estudo foi realizado em 2022, e apresentou setenta e dois SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) em 24 genes, que foram associados com o transtorno de dependência a internet (Haghighatfard *et al*, 2023). Um deles foi o *FMR1* e sua variante rs781971022 como demonstra a tabela 3.

**Tabela 3:** Mapeamento do gene *FMR1* e sua associação de acordo com a variante e alelo de risco estudado.

| VARIANTE E ALELO DE RISCO | TRAÇO RELATADO                        | TRAÇO RELATADO                        | TRAÇO RELATADO |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| rs781971022-?             | Transtorno de dependência da Internet | Transtorno de dependência de internet | X:147928735    |

**Fonte:** Adaptado de GWAS Catalog (2024).

Foi realizado um alinhamento entre a sequência do gene *FMR1* com a sequência da variante acima. O gene *FMR1* ocupa a região 147911919 – 147951125 do cromossomo X, a variante foi localizada em 147928735. O resultado obtido a partir da execução *BLAST* das sequências indicou um score de 1480, sendo ele a pontuação máxima obtida no alinhamento, com um match de 100%, ou seja, nenhum *GAP*. A similaridade da sequência foi de 100% e o E. Value (possibilidade de o alinhamento ter sido realizado ao acaso) foi de 0,0.

Como demonstra a figura 3, a sequência da variante se inicia na posição 1 e termina na posição 801, já a sequência do gene de estudo se inicia na posição 16.417 e finaliza em 17.217.

Figura 3: Alinhamento entre a sequência do gene *FMR1* e a variante rs781971022.

|       |       |                                                                 |       |
|-------|-------|-----------------------------------------------------------------|-------|
| Query | 16417 | CAAATGAAAAAGAGCCTTGCTGTTGGTGGTTAGCTAAAGTGAGGATGATAAAGGGTGAGG    | 16476 |
| Sbjct | 1     | CAAATGAAAAAGAGCCTTGCTGTTGGTGGTTAGCTAAAGTGAGGATGATAAAGGGTGAGG    | 60    |
| Query | 16477 | TAGGAAAAATGCCTATTTAAATtttttttCTTATATTGTTTCtttttttAAACCCAGGTTG   | 16536 |
| Sbjct | 61    | TAGGAAAAATGCCTATTTAAATTTTTTCTTATATTGTTTCCTTTTTTAAACCCAGGTTG     | 120   |
| Query | 16537 | TACATTCCCSTGTGGATTCTATTTTGAAGTAATATCTAATTTTGAGTAATTTAATTAAA     | 16596 |
| Sbjct | 121   | TACATTCCCSTGTGGATTCTATTTTGAAGTAATATCTAATTTTGAGTAATTTAATTAAA     | 180   |
| Query | 16597 | ATGTTTTCACTATGTGTTCAAGTATGTTTCTGTTGGTCATAAATTTTTTACATAGATTAT    | 16656 |
| Sbjct | 181   | ATGTTTTCACTATGTGTTCAAGTATGTTTCTGTTGGTCATAAATTTTTTACATAGATTAT    | 240   |
| Query | 16657 | TTATTTTAAAAATAACTGAATAGGGAGAACCTTCTATTCTTACTTTAAAAATTTGTGATTAG  | 16716 |
| Sbjct | 241   | TTATTTTAAAAATAACTGAATAGGGAGAACCTTCTATTCTTACTTTAAAAATTTGTGATTAG  | 300   |
| Query | 16717 | AAGTGACTTTTATTTATTTCTCAGTTTTATGTGATAGAATATGCAGCATGTGATGCAACT    | 16776 |
| Sbjct | 301   | AAGTGACTTTTATTTATTTCTCAGTTTTATGTGATAGAATATGCAGCATGTGATGCAACT    | 360   |
| Query | 16777 | TACAATGAAATTGTCACAATTGAACGTCTAAGATCTGTTAATCCCAACAAACCTGCCACA    | 16836 |
| Sbjct | 361   | TACAATGAAATTGTCACAATTGAACGTCTAAGATCTGTTAATCCCAACAAACCTGCCACA    | 420   |
| Query | 16837 | AAAGATACTTTCCATAAGATCAAGCTGGATGTGCCAGAAAGACTTACGGCAAAATGTAAGTT  | 16896 |
| Sbjct | 421   | AAAGATACTTTCCATAAGATCAAGCTGGATGTGCCAGAAAGACTTACGGCAAAATGTAAGTT  | 480   |
| Query | 16897 | GATACACAAGAAATGCTGAGAACTTGGAAAGTGATATGCAATTAGTTTAGAAAGAAATTTCTA | 16956 |
| Sbjct | 481   | GATACACAAGAAATGCTGAGAACTTGGAAAGTGATATGCAATTAGTTTAGAAAGAAATTTCTA | 540   |
| Query | 16957 | GTAGTTTAAAAATTTTTTAAACTACTAGAAATTGATTTTAAATTTGGTGGACTTTGGCAAA   | 17016 |
| Sbjct | 541   | GTAGTTTAAAAATTTTTTAAACTACTAGAAATTGATTTTAAATTTGGTGGACTTTGGCAAA   | 600   |
| Query | 17017 | AATGTTTTGTTTGCAAGAGCAATGGAGAAAAAACTTATTTAACTTTTCTACTTATAGA      | 17076 |
| Sbjct | 601   | AATGTTTTGTTTGCAAGAGCAATGGAGAAAAAACTTATTTAACTTTTCTACTTATAGA      | 660   |
| Query | 17077 | ATCAAGGCAGCCTTGCGCTTGTTTAAACTTACTTGGCTATACACGTGTCTGATGTACATA    | 17136 |
| Sbjct | 661   | ATCAAGGCAGCCTTGCGCTTGTTTAAACTTACTTGGCTATACACGTGTCTGATGTACATA    | 720   |
| Query | 17137 | ATGTACATTTGTTTTCTAAACTAACTTTGTTCAATCTAAGATTTAAAAACTGATCAAAACA   | 17196 |
| Sbjct | 721   | ATGTACATTTGTTTTCTAAACTAACTTTGTTCAATCTAAGATTTAAAAACTGATCAAAACA   | 780   |
| Query | 17197 | AATGTGATAATTCTGTCAATAA                                          | 17217 |
| Sbjct | 781   | AATGTGATAATTCTGTCAATAA                                          | 801   |

Fonte: Adaptado de NCBI - National Center for Biotechnology Information (2024).

Na figura 4 pode se observar na lacuna “Query Cover” indicando que 2% da amostra do *FMR1* sofreu alinhamento com a amostra variante.

Figura 4: Percentual da sequência do gene *FMR1* que sofreu alinhamento.

|                                     | Description                                               | Query Cover |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | X.dna.chromosome.chromosome.GRCh38.X.147928335:1479291... | 2%          |

Fonte: NCBI - National Center for Biotechnology Information (21 de jan. de 2025).

Um estudo relacionando alterações do gene *FRM1* a outra patologia, e o alinhamento das sequências, demonstram a importância e salientam uma justificativa de novos estudos para que busquem as variações e alterações que o gene pode sofrer.

CONCLUSÃO

Desse modo, é possível compreender o impacto molecular do gene *FMR1* em pacientes portadores da Síndrome do X Frágil. Os dados analisados demonstram que o gene apresenta alterações em sua extensão, gerando instabilidade no cromossomo X e levando a

patologia. Portanto é crucial que os estudos e análises do *FMR1* continuem, já que até o momento, nenhum medicamento foi aprovado para o tratamento da SXF.

Considerando a relevância clínica, molecular e social do estudo do gene, conclui-se que as alterações que o gene *FMR1* sofre além de provocar a Síndrome do X Frágil, ainda estão relacionadas a outros fenótipos. Estudos aprofundados no polimorfismo que o gene apresenta e detalhamento das consequências em pacientes que desenvolveram os fenótipos de pré-mutação e sua interação com outros genes, são de grande importância.

O trabalho de conclusão de curso demonstrou os mecanismos genéticos da SXF, para que possam também auxiliar a direcionar projetos envolvendo o gene, evoluindo em melhores tratamentos e diagnóstico, consequentemente atuando na qualidade de vida de pacientes afetados pela síndrome.

## REFERÊNCIAS

BURDETT, T. **GWAS Catalog**. Disponível em: <<https://www.ebi.ac.uk/gwas/genes/FMR1>>. Acesso em: 28 out. 2024.

**FMR1 FMRP translational regulator 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2332>>. Acesso em: 28 out. 2024.

GÓMEZ, M. K. A. **Estudo dos Alelos da Região 5'UTR no Gene FMR1(Fragile X Mental Retardation 1) em Homens da População Geral de Salvador-BA**. 2011. 75 f. Dissertação (Mestrado) Ppgbsmi – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2011.

HAGERMAN, R. J.; et al. Fragile X syndrome. **Nature Reviews: Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, 29 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.65>.

HAGHIGHATFARD, A; et al. The first genome-wide association study of internet addiction; Revealed substantial shared risk factors with neurodevelopmental psychiatric disorders. **Research In Developmental Disabilities**, [S.L.], v. 133, p. 104393, fev. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104393>.

LANDOWSKA, A.; et al. Zespół łamliwego Chromosomu x i Choroby FMR1-zależne: objawy kliniczne, epidemiologia i podłoże molekularne choroby. **Wydawnictwo Aluna**, Warszawa, p. 14-21, 2018.

MILA, M; et al. Fragile X syndrome: an overview and update of the fmr1 gene. **Clinical Genetics**, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 197-205, out. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cge.13075>.

MOR-SHAKED, H.; EIGES, R. Reevaluation of FMR1 Hypermethylation Timing in Fragile X Syndrome. **Frontiers In Molecular Neuroscience**, [S.L.], v. 11, 6 fev. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2018.00031>.

OOSTRA, B. A.; WILLEMSSEN, R. A fragile balance: fmr1 expression levels. **Human Molecular Genetics**, [S.L.], v. 12, p. 249-257, 2 set. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg298>.

SITZMANN, A. F.; et al. Rare FMR1 gene mutations causing fragile X syndrome: a review. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [S.L.], v. 176, n. 1, p. 11-18, 27 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.38504>.

ZHONG, N; et al. Reduced mRNA For G3BP in Fragile X Cells: evidence of fmr1 gene regulation. **American Journal Of Medical Genetics**, Nova York, v. 84, p. 268-271, 1999.