



## **SÍNDROME DO X FRÁGIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **FRAGILE X SYNDROME: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW**

Daniel Kalil da Silva<sup>1</sup>  
Elenice Stroparo<sup>2</sup>

#### **Resumo**

A Síndrome do X-Frágil (SXF) é a principal causa monogênica de deficiência intelectual herdável e Distúrbio do Espectro Autista (DEA), podendo manifestar sintomas como ansiedade, depressão, TDAH e hiperatividade. O artigo visa, através de uma revisão de literatura, identificar as variações fenotípicas e genotípicas relacionadas com a síndrome do X frágil, correlacioná-las com as manifestações clínicas apresentadas e brevemente explicar outros possíveis acometimentos relacionados ao X frágil, além de uma breve explicação sobre o diagnóstico laboratorial e seu tratamento. A SXF é causada por uma repetição trinucleotídica anormal, contínua e instável de CGG no gene FMR1, que pode variar de 45-55 repetições denominada de zona cinza, 55-199 repetições, denominada pré mutação e acima de 200 repetições, denominada mutação completa/plena. Na mutação completa, há o silenciamento transcricional do gene FMR1 que leva à não produção de sua proteína, FMRP. Pode haver também outras causas relacionadas com o X-Frágil, como a FXPOI, FXTAS E FXAND, que podem ocorrer em indivíduos que carregam a pré mutação. Ademais, o delineamento verificou que interruptores trinucleotídicos AGG intercalados a cada nove a dez sequências contínuas de CGG auxiliam na estabilidade da cadeia de repetições CGG de portadores da pré mutação, tornando-as mais estável diminuindo as chances de progressão da síndrome em gerações futuras. O diagnóstico laboratorial padrão ouro atual é uma metodologia recente de PCR chamada TP-PCR, mas ainda pode-se utilizar Southern Blot + PCR para diagnóstico. Medicamentos podem ajudar a melhorar o comportamento e os problemas de atenção, além da intervenção do trabalho multidisciplinar de diversos profissionais.

**Palavras-chave:** FMR1. FMRP. FXTAS. FXPOI. AGG repetitions.

#### **Abstract**

The syndrome of X-Fragile (SXF) is the main monogenic cause of intellectual deficiency inheritable and disturbance of spectrum autistic (DEA), being able to manifest symptoms like anxiety, depression, ADHD and hyperactivity. The article aims to identify the variations phenotypic and genotypic related with the syndrome of X fragile, correlate them with the manifestations clinical presented and briefly explain other possible afflictions related to X fragile, besides a brief explanation about the diagnosis laboratory and its treatment. The SXF is caused by a repetition trinucleotide abnormal, continuous and unstable of CGG in the gene FMR1, which can vary from 45-55 repetitions called gray zone, 55-199 repetitions, called pre mutation and above 200 repetitions, called complete/plenary mutation. In the complete mutation, there is the transcriptional silencing of the gene FMR1 which leads to the non-production of its protein, FMRP. There may also be other causes related to X-Fragile, like FXPOI, FXTAS AND FXAND, which can occur in individuals who carry the pre mutation. Furthermore, the delineation verified that trinucleotide switches AGG intercalated to each nine to ten continuous sequences of CGG help in the stability of the chain of repetitions CGG of carriers of the pre mutation, making them more stable decreasing the chances of progression of the syndrome in future

1 Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: daniks.10@hotmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenicestroparo@yahoo.com.br



generations. The diagnosis laboratory gold standard current is a recent methodology of PCR called TP-PCR, but still can use Southern Blot + PCR for diagnosis. Medications can help to improve the behavior and the problems of attention, besides the intervention of the multidisciplinary work of various professionals.

**Keywords:** FMR1. FMRP. FXTAS. FXPOI. AGG repetitions.

## 1 Introdução

No início do século XX, com a reevidenciação das Leis de Mendel, a área da genética se tornou um prospectivo campo de estudo da biologia moderna. Originalmente usada para análise de hereditariedade vegetal, a genética, nas primeiras décadas do século XX, começou a ser usada para o estudo do ser humano, com descobertas na hereditariedade, evolução e diferenciação racial (GAYON, 2016).

Segundo Passarge (2021), experimentada inicialmente com moscas de fruta, bactérias e vírus, a genética foi evoluindo até que em 1940, na Inglaterra, um livro denominado *Introduction to Medical Genetics* serviu como uma base, introduzindo a genética na área médica. Em 1959 e em anos seguintes, através de descobertas de ensaios bioquímicos e de métodos para análise de cromossomos, foi possível determinar que muitas doenças possuem causas genéticas. Com a finalização do Projeto do Genoma Humano em 2004, a genética entrou em uma nova era, o que fez com que agora fosse possível analisar o genoma humano por completo e correlacioná-lo com as causas de doenças genéticas.

De acordo com Hagerman et al. (2017), a síndrome do X frágil (SXF) é a maior causa monogênica de inaptidão intelectual hereditária e desordem do espectro autista, na qual os portadores podem apresentar impulsividade, hiperatividade, desenvolvimento precário de linguagem, ansiedade e convulsões. Sendo uma desordem de repetição de trinucleotídeos, o gene FMR1 (Fragile X Ribonucleoprotein 1) possui uma sequência de CGG na região 5' não traduzida que pode se tornar instável ao passá-la para a próxima geração. Em indivíduos normais, a sequência CGG é repetida 5-45 vezes, em média até 44, enquanto em indivíduos portadores da SXF, essa repetição pode ultrapassar 200 vezes, o que leva ao silenciamento do gene FMR1 e consequente perda de seu produto, a proteína FMRP (Fragile X Messenger Ribonucleoprotein).

O delineamento do estudo procura identificar as variações fenotípicas e genotípicas relacionadas com a síndrome do X frágil, correlacioná-las com as manifestações clínicas apresentadas e brevemente explicar outros possíveis acometimentos relacionados ao X frágil, além de uma breve explicação sobre o diagnóstico laboratorial e o tratamento da SXF.

## 2 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica acerca da Síndrome do X Frágil utilizando as bases de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO E DIALNET. Foram consultados artigos



científicos sobre o tema com os seguintes descritores: Fragile X Syndrome, FMR1, FMRP, FXTAS, FXPOI, FXAND e AGG Interruptions. O período de revisão de bibliografia foi de fevereiro a dezembro de 2024, utilizando preferencialmente artigos científicos dos últimos 10 anos (2014-2024).

### 3 Discussão

Primeiramente descrita por J. Purdon Martin e Julia Bell em 1943, denominada na época como Síndrome de Martin-Bell, mais conhecida atualmente como Síndrome do X Frágil (SXF), a SXF é a causa mais comum de inaptidão intelectual hereditária, e a principal causa monogênica de autismo. Estima-se que, para cada nascimento de sucesso, 1 em cada 5000 crianças do sexo masculino e 1 em 8000 crianças do sexo feminino são acometidas pela síndrome. O 23° par de cromossomos, denominado cromossomo sexual, apresenta, para os homens os cromossomos XY, enquanto que para as mulheres, apresenta XX, demonstrando que, pelo fato de os homens possuírem apenas um cromossomo X, eles estão mais suscetíveis à desencadarem a síndrome, uma vez que para as mulheres, há um mecanismo de compensação do cromossomo X sadio, diminuindo assim suas chances de herdarem a síndrome e desenvolverem manifestações mais intensas caso herdem (AMARAL e SOARES MELO, 2017; MARLBOROUGH et al., 2021).

Segundo Amaral e Soares Melo (2017), homens portadores da síndrome transmitirão o X afetado para suas filhas, que herdarão a pré-mutação, mas não desenvolverão sintomas, mas estas, por sua vez, poderão transmitir o gene afetado para seus filhos do sexo masculino que poderão manifestar a SXF. Esta manifestação é uma herança genética chamada de paradoxo de Sherman.

De acordo com Lozano, Martinez-Cederno e Hagerman (2016), portadores da SXF possuem apresentações que podem ser de caráter físico e cognitivo e entre eles estão: rosto longo e estreito, orelhas proeminentes, pés planos, prolapso da válvula mitral e incapacidade intelectual que é apresentado em 85% dos homens e 25% das mulheres. Além disso, outras apresentações podem aparecer, como tônus muscular baixo, e convulsões. Essas manifestações clínicas estão relacionadas com a quantidade de Fragile X Messenger Ribonucleoprotein (FMRP) produzida, e com a quantidade de metilação do promotor e do gene Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1 (FMR1).

Como elucidado por Deng e Klyachko (2021), portadores da SXF possuem também problemas sociais e comportamentais como ansiedade, distúrbios do espectro autista (DEA), deficiências neurológicas como convulsões e horários anormais para dormir. Além disso, evidências indicam que os sintomas da SXF decorrem de interrupções na atividade neuronal, causadas pela falta da proteína FMRP, já que esta é altamente expressada por todo o sistema nervoso e importante para a plasticidade sináptica.

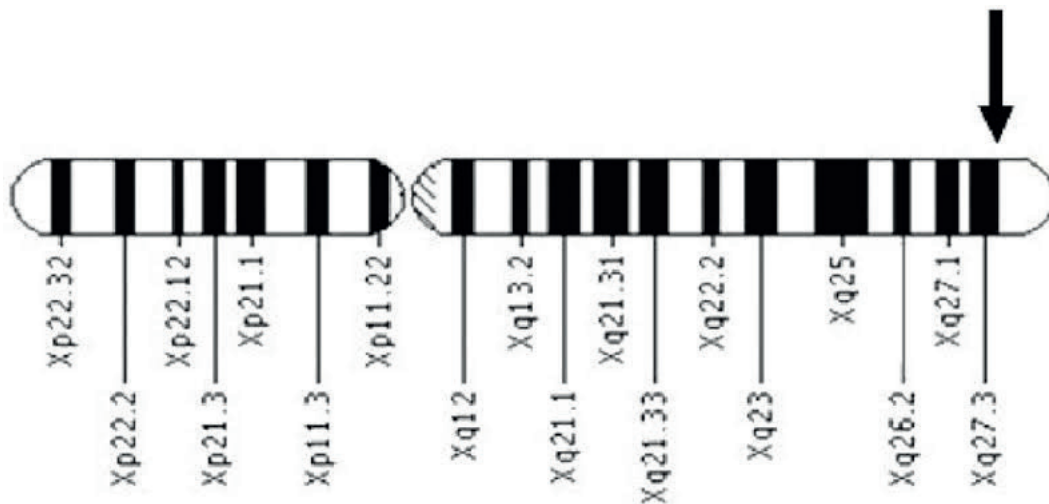


### 3.1 Aspectos genéticos

Zafarullah e Tassone (2019) explicaram que a síndrome do X frágil é causada por mudanças no gene FMR1, sendo uma desordem de repetição trinucleotídica na qual há uma repetição instável de mais de 200 alelos CGG (Citosina, Guanina, Guanina) na região 5' UTR (não traduzida) do gene FMR1, localizado no cromossomo X, causando assim a metilação do promotor, consequentemente silenciando o gene, que levará à perda da proteína FMRP.

Consoante Lozano, Rosero e Hagerman (2014), o gene FMR1 está localizado no braço longo do cromossomo 21, no locus gênico Xq27.3 do cromossomo X (Figura 1), com um alelo normal expressando de 5-45 repetições de CGG, onde, expressões acima desta métrica recebem denominações específicas, sendo ela a mutação plena, onde há a expressão de mais de 200 CGG (>200 CGG) e a pré-mutação, com a expressão de 55-200 CGG (>55 e <200 CGG). O silenciamento da tradução causada pela metilação das citosinas leva a pouco ou não produção do mRNA (RNA mensageiro) FMR1 e o seu produto, a FMRP.

Figura 1: Localização do gene Xq27.3 no cromossomo sexual X indicado pela seta.



FONTE: AMARAL e SOARES MELO, 2017 p. 137.

A proteína FMRP é importante para o amadurecimento dendrítico e para a plasticidade sináptica, e, se há níveis baixos em circulação, resultará em uma diminuição intelectual causada pelo excesso ou redução de certas reações bioquímicas que a FMRP controla (PROTIC et al., 2019).

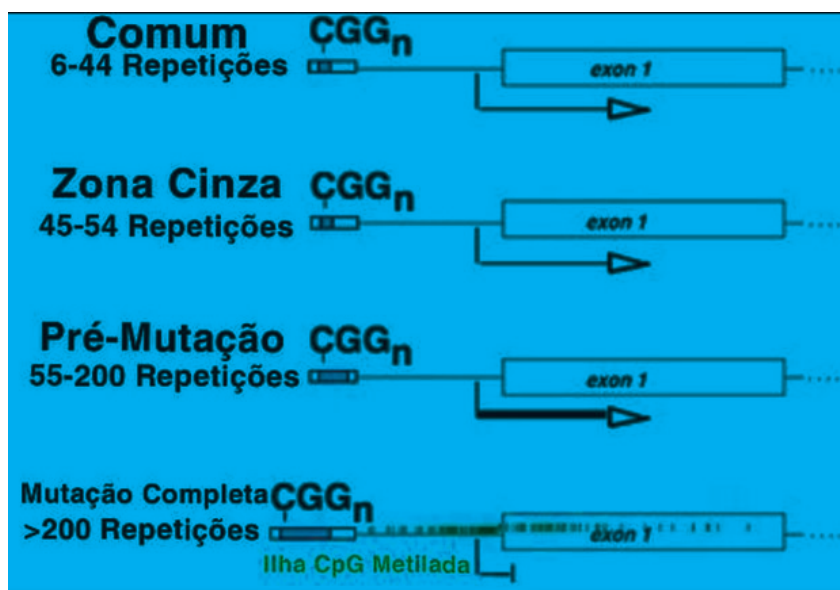
### 3.2 Genômica

De acordo com Saldarriaga et al. (2014), o gene FMR1 possui uma repetição trinucleotídica CGG na região 5' UTR. São consideradas normais aqueles que possuem até 44 repetições CGG



destes alelos; Indivíduos que possuem de 55-200 repetições CGG destes alelos são considerados portadores da pré-mutação; Indivíduos que expressam mais de 200 repetições são considerados portadores da mutação completa. Há também uma denominação intermediária, chamada de Gray Zone ou Zona Cinza, que determina que indivíduos que possuem entre 45-54 repetições são considerados como precursores para a pré-mutação (Figura 2).

Figura 2: Exemplificação do tamanho da repetição dos trinucleotídeos CGG em cada fase.



FONTE: GARBER, VISOOTSAK, WARREN, 2008 adaptada.

Segundo Tabolacci et al. (2022), a expressão de mais de 200 alelos CGG leva à metilação gênica causada pelas citocinas, que, na região seguinte, denominada sítio CpG, leva ao seu silenciamento transcricional causando um efeito de perda de função proporcionada pela mutação dinâmica, que acarretará mudanças epigenéticas locais, resultando na falta do produto do gene FMR1, a proteína FMRP.

A metilação das citosinas ocorre com bastante frequência em mamíferos, onde, em uma sequência linear de DNA, a DNA metiltransferase adiciona grupos de metil a citosinas adjacentes a guaninas, em uma direção 5'-3', denominados sítio CpG, ou sítios CG. A metilação do DNA é um importante modificador epigenético que regula a transcrição, e a hipermetilação do sítio CpG silencia a transcrição do gene FMR1. A mutação plena da SXF está associado com uma hipermetilação do sítio CpG próximo às sequências CGG, no promotor do gene FMR1. Como consequência, não há a produção de FMRP, levando assim à SXF (ELHAWARI et al., 2023).

Como descrito por Lai, Valdez-Sinon e Bassel (2020), a proteína FMRP é um importante componente regulatório na tradução, localização e estabilidade do mRNA. Na falta de FMRP, principal mecanismo da SXF, há um excesso de tradução basal e perda da tradução estímulo-induzida na coluna e em dendritos.



A redução da expressão da FMRP leva a anormalidades nos processos de neurodesenvolvimento e aos distúrbios neurocomunicacionais observados na SXF. A perda da FMRP resulta em anormalidades neuroanatômicas na qual regiões do cérebro como cerebelo, hipocampo e o núcleo basal são significativamente impactados (ZAFARULLAH e TASSONE, 2019).

A proteína FMRP está relacionada com a regulação da estabilidade do RNA, transporte subcelular e na tradução de mRNAs neurais que são responsáveis por codificarem proteínas envolvidas na plasticidade neuronal, desenvolvimento cerebral e das sinapses (SALDARRIAGA et al., 2014).

Elhawari et al. (2023) explanou que a sobreposição de comorbidades é recorrentemente visto quando se trata da SXF, com o Distúrbio do Espectro Autista (DEA) e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) sendo as mais comumente encontradas em pacientes diagnosticados com SXF. Além disso, apontaram que meninos com a mutação plena da SXF tem, em 60% dos casos, um co-diagnóstico de DEA e TDAH. Ademais, quando comparado com meninos que não possuem SXF, meninos que foram diagnosticados possuem maiores chances de desenvolverem DEA, TDAH e ansiedade.

### 3.3 Manifestações clínicas e físicas

Zafarullah e Tassone (2019) descreveram as manifestações clínicas encontradas em portadores da SXF como: ansiedade, hiperatividade, impulsividade, desordens do espectro autista, diminuição cognitiva, insônia, convulsões, e aspectos físicos como hipotonia, pés achatados, juntas hiperextensíveis, macroorquidismo, palato arqueado, lábios finos, rosto estreito, nariz longo e grande, orelhas grandes, e má formação cardíaca, sendo a principal o prolapso da válvula mitral.

Segundo Saldarriaga et al. (2014), os fenótipos cognitivos e emocionais da SXF estão diretamente relacionados com a quantidade de FMRP produzida. Dependendo da concentração desta proteína, um espectro clínico se desenvolve. Níveis não tão baixos de FMRP estão relacionados com casos mais leves de deficiência, relacionados à dificuldade emocional e de aprendizado, mas apresentando ainda o quociente de inteligência (QI) dentro da normalidade. Em casos que a produção já baixa de FMRP diminui ou cessa, há desenvolvimento de um severo déficit cognitivo, que resultará em deficiência mental. As características físicas relacionadas com a SFX mencionados acima estão também associadas à quantidade de FMRP produzida.

### 3.4 X-frágil associado À Insuficiência Ovariana Primária (FXPOI)

Elucidado em Sherman et al. (2014), a insuficiência ovariana primária é uma desordem heterogênea associada ao X-frágil e é uma das possíveis doenças associadas com a repetição anormal de trinucleotídeos CGG em mulheres. Cerca de 20% das mulheres que carregam a pré mutação do alelo (55-200 repetições CGG), desenvolvem hipogonadismo hipergonadotrófico que



causa com que parem de menstruar antes dos 40 anos (menopausa precoce), além da redução da função ovariana, o que leva à infertilidade. Outra consequência da FXPOI é a diminuição prematura dos níveis de estrogênio, aumentando o risco de diminuição dos níveis de densidade mineral óssea, doença coronariana e aumento de mortalidade cardiovascular. Outrossim, mulheres com menopausa precoce estão mais propensas a desenvolverem ansiedade, depressão, angustura psicológica e hostilidade do que mulheres com funções hormonais normais.

Fink et al. (2018) explica que a FXPOI faz parte de qualquer diagnóstico diferencial em mulheres em idade gestacional, antes dos 40 anos, que apresentam sinais de ciclos menstruais irregulares e infertilidade. Mulheres que carregam a pré mutação entram em menopausa cinco anos antes do que mulheres saudáveis, o que torna o aconselhamento genético de suma importância para estes pacientes. Além disso, mulheres no range da pré mutação têm maiores chances de terem uma prole com SXF, onde quanto maior for a quantidade de repetições CGG, maiores as chances de na descendência, esta pré mutação se tornar uma mutação plena, sendo, portanto, um risco diretamente proporcional à quantidade de repetições que esta mãe apresenta. Outra consequência apontada por Fink é o possível desenvolvimento de outra síndrome relacionada ao X-frágil, que será discutida abaixo.

### *3.5 X-frágil associada à Síndrome de Tremor/Ataxia (FXTAS)*

De acordo com Cabral-Herrera et al. (2020), a FXTAS é uma desordem neurodegenerativa causada pela pré mutação do gene FMR1, apresentando também entre 55-200 CGG repetições. A pré mutação possui níveis elevados de mRNA deste gene, o que acarreta disfunção e toxicidade mitocondrial, causando tremores e/ou ataxia, neuropatias e disfunções autonômicas. FXTAS é uma desordem idade-dependente, geralmente aparecendo em idosos (~60 anos), em sua grande maioria homens. Cabral-Herrera também apontou que 40% dos homens com a pré mutação desenvolverão FXTAS, enquanto para as mulheres, este número cai para apenas 15%.

Consoante Orsucci et al. (2022), a FXTAS é de progressão bastante atenuada, com pacientes apresentando deterioração após mais de 15 anos do início dos sintomas. Ataxia cerebelar progressiva é um sintoma importante, o único que se apresenta em 20% dos casos.

### *3.6 X-frágil associado a Desordens Neuropsiquiátricas (FXAND)*

Hagerman et al. (2018) propôs o termo FXAND, que são desordens neuropsiquiátricas comumente vistas em portadores da pré mutação do gene FMR1, afetando 50% dos indivíduos que possuem entre 55-200 repetições CGG. Em crianças com a pré mutação, há várias manifestações neuropsiquiátricas, como ansiedade, TDAH e DEA. Em adultos, essas manifestações incluem TOC (transtorno obsessivo compulsivo), TDAH e uso abusivo de drogas e álcool. Outros sintomas também incluem dor crônica e fibromialgia, fadiga crônica, problemas para dormir e problemas autoimunes.



Ansiedade é a manifestação mais comum e começa geralmente desde criança. Hagerman aponta que 40% dos casos os portadores manifestam depressão, mas esta porcentagem não está necessariamente relacionada com a quantidade de repetições, nem com o início da depressão.

### 3.7 O papel dos interruptores AGG na expansão CGG

Conforme Nolin et al. (2015) relatou, quando um indivíduo possui expressões normais da repetição, a expressão é considerada estável, mas quando um indivíduo possui níveis mais elevados de repetições, entrando assim no range da pré mutação, essa expressão se torna instável quando há a transmissão materna do alelo de pré mutação, o que pode levar, até mesmo na geração seguinte, a uma expansão deste quadro, quiçá levar à mutação plena.

Por conta disso, foi demonstrado que indivíduos que tinham sequências AGG intercaladas com as sequências CGG dentro da região de repetição do gene FMR1, possuíam uma maior estabilidade, não manifestando a expansão para mutação total (NOLIN et al., 2015).

### 3.8 Diagnóstico laboratorial

Conforme apontado por Ciaccio et al. (2017), por muito tempo o método de Southern Blot e Reação em Cadeia da Polimerase PCR eram e ainda são considerados o “padrão ouro” para diagnóstico da SXF, uma vez que o Southern Blot é capaz de detectar todos os estados no qual o alelo se encontra (normal, pré mutação e mutação) além de detectar a metilação do promotor FMR1, mas apesar disso, é um teste caro, demorado e de difícil interpretação. A PCR tradicional, é um método extremamente sensível para a detecção de alelos no limiar normal e pré mutação, mas falha na detecção apurada de mutação plena, conseguindo detectar apenas até 300 repetições CGG em homens e 160 em mulheres. Por conta dessas limitações, foi criado um método de PCR capaz de detectar todos os alelos FMR1, chamado de Triplet Primed PCR (TP-PCR), uma evolução dos protocolos anteriores, que permite a amplificação simultânea do alelo FMR1 completo, das sequências CGG, e dos interruptores AGG na cadeia, tudo em uma única reação PCR. Por conta disso, o teste TP-PCR é hoje considerado o novo padrão ouro para diagnóstico molecular da SXF.

### 3.9 Tratamento

De acordo com Protic et al. (2019), não há cura para a SXF, mas apesar disso, através de medicamentos e terapias, é possível diminuir os sintomas e apresentação da síndrome. Os medicamentos mais utilizados com resultados positivos para o manejo dos sintomas da SXF são: Sertralina, um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI), utilizado para o tratamento de ansiedade, agressividade, desenvolvimento linguístico e participação social; Metilfenidato, um estimulante do sistema nervoso central, que inibe a recaptação de dopamina



e noradrenalina não competitivamente, utilizado para o tratamento de TDAH; Clonidina, um agonista do receptor alfa-2 adrenérgico, utilizado para o tratamento de hiperatividade, hiperestimulação, agressividade, distúrbios do sono e de concentração; Guanfacina, outro agonista do receptor alfa-2 adrenérgico, utilizado para o tratamento de hiperatividade, intolerância à frustração e hiperexcitação; Risperidona, um antipsicótico de segunda geração, atua bloqueando os receptores D2 dopaminérgicos no córtex pré frontal e no núcleo accumbens, além de inibirem a recaptação de serotonina e norepinefrina, utilizado no tratamento de irritabilidade, agressão, automutilação, comportamentos estereótipos, psicose e hiperatividade.

Ciaccio et al. (2017) mostrou que terapias não medicamentosas também são uma grande ferramenta para diminuir as manifestações apresentadas e devem sempre estar associadas às terapias medicamentosas, sendo recomendado terapias de linguagem e comunicação, principalmente para aqueles pacientes com diagnóstico precoce (geralmente crianças) e terapias comportamentais também são uma boa abordagem para pacientes que apresentam agressividade, mostrando uma melhora em 71% dos casos. Fisioterapia pode ser empregada em alguns casos, e terapias ocupacionais devem ser oferecidas à adultos, e, além de tratar o paciente com a SXF, é necessário também cuidar da saúde psicológica dos pais e cuidadores de tais pacientes que também podem sofrer consequências psicológicas. Ambos em sua abordagem de cuidados ao parente/paciente com SXF podem sofrer com diversos graus de sintomas como ansiedade, problemas para dormir, estresse e depressão.

## Conclusão

A síndrome do X-Frágil é causada por uma repetição instável e ininterrupta de trinucleotídeos CGG no locus gênico xq27.3 do braço longo do cromossomo X e afeta mais homens do que mulheres. Caracterizada de acordo com a quantidade de repetições, sendo elas a zona cinza, a pré mutação e a mutação completa, a SFX possui quadros específicos conforme a quantidade de repetições. Pessoas que possuem expressões no range da pré mutação podem desenvolver FXPOI, FXTAS e FXAND e aqueles que possuem a mutação completa desenvolverão a SXF e apresentarão características comuns da síndrome como inaptidão intelectual, hiperatividade, TDAH, DEA, além de características físicas como rostos estreitos, lábios finos, orelhas grandes. É uma anomalia genética que leva a deficiência intelectual e problemas comportamentais.

Para o diagnóstico laboratorial da SXF pode-se utilizar o método Southern Blot + PCR ou o TP-PCR, ambos considerados padrões ouro para diagnóstico, com o último sendo o método mais atualizado e preciso. A SXF não tem cura, mas existem medicamentos que podem ajudar a melhorar o comportamento e os problemas de atenção, além de intervenção do trabalho multidisciplinar de diversos profissionais. É de grande importância a identificação de indivíduos com a SXF a fim de possibilitar intervenção educacional e terapêutica precoces.



## Referências

- AMARAL, L. M.; SOARES MELO, H. C. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. *Dialnet*, 2017. Vol. 17, N°2, Págs. 135-150, 2017.
- CABAL-HERRERA, AM.; TASSANAKIJPANICH, N.; SALCEDO-ARELLANO, MJ.; HAGERMAN, RJ. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. Jun 20;21(12):4391, 1-83, 2020.
- CIACCIO, C.; FONTANA, L.; MILANI, D.; TABANO, S.; MIOZZO, M.; ESPOSITO, S. Fragile X Syndrome: A review of clinical and molecular diagnoses. *Ital J Pediatr*. Apr 19;43(1):39, 1-55, 2017.
- DENG, PY.; KLYACHKO, V. A. Channelopathies in fragile X syndrome. *Nat Ver Neuroci*. May;22(5):275-289, 2021.
- ELHAWARY, N. A.; ALJAHDALI, I. A.; ABUMANSOUR, I. S.; AZHER, Z. A.; FALEMBAN, A. H.; MADANI, W. M.; ALOSAIMI, W.; ALGHAMDI, G.; SINDI, I. A. Phenotypic variability to medication management: na update on fragile X syndrome. *Hum Genomics*. Jul 7;17(1):60, 1-66, 2023.
- FINK, DA.; NELSON, LM.; PYERITZ, R.; JOHNSON, J.; SHERMAN, SL.; COHEN, Y.; ELIZUR, SE. Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI): Case Report and Literature Review. *Front Genet*. Nov 27;9:529, 1-37, 2018.
- GARBER, K. B.; VISOOTSAK, J.; WARREN, S. T. Fragile X Syndrome. *Eur J Hum Genet*. Jun 16(6):666-672, 2008.
- GAYON J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *Comptes rendus biologiques*. Volume 339 (2016) no. 7-8, pp. 225-230, 2016.
- HAGERMAN, R. J.; BERRY-KRAVIS, E.; HAZLETT, H. C.; BAILEY JR, D. B.; MOINE, H.; KOOY, F.; TASSONE, F.; GANTOIS, I.; SONENBERG, N.; MANDEL, J. L.; HAGERMAN, P. J. Fragile X syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. Sep 29;3:17065, 1-43, 2017.
- HAGERMAN, P.J.; HAGERMAN, R. Fragile X syndrome. *Curr Biol*. Mar 22;31(6):R273-R275, 2021.
- HAGERMAN, RJ.; PROTIC, D.; RAJARATNAM, A.; SALCEDO-ARELLANO, MJ.; AYDIN, EY.; SCHNEIDER, A. Fragile X-Associated Neuropsychiatric Disorders (FXAND). *Front Psychiatry*. Nov 13;9:564, 1-17, 2018.
- LAI, A.; VALDEZ-SINON, A.N.; BASSEL, G. J. Regulation of RNA granules by FMRP and implications for neurological diseases. *Traffic*. Jul;21(7):454-462, 2020.
- LOZANO, R.; MARTINEZ-CERDENO, V.; HAGERMAN, R. J. Advances in the Understanding of the Gabaergic Neurobiology of FMR1 Expanded Alleles Leading to Targeted Treatments for Fragile X Spectrum Disorder. *Curr Pharm Des*. 2015;21(34):4972-4979, 2015.
- LOZANO, R.; ROSERO, C. A.; HAGERMAN, R. J. Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res*. Nov; 3(4): 134–146, 2014.
- MARLBOROUGH, M.; WELHAM, A.; JONES, C.; RECKLESS, S.; MOSS, J. Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *J Neurodev Disord*. Jul 23;13(1):28: 1-44, 2021.
- NOLIN, SL.; GLICKSMAN, A.; ERSALLES, N.; DOBKIN, C.; BROWN, WT.; CAO, R.; BLATT E.; SAH, S.; LATHAM, GJ.; HADD, AG. Fragile X full mutation expansions are inhibited by one or more AGG interruptions in premutation carriers. *Genet Med*. May;17(5):358-364, 2015.
- ORSUCCI, D.; LORENZETTI, L.; BALDINOTTI, F.; ROSSI, A.; VITOLO, E.; GHERI, FL.; NAPOLITANO, A.; TINTORI, G.; VISTA, M. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): A Gender Perspective. *J Clin Med*. Feb 15;11(4):1002, 1-31, 2022.



PASSARGE, E. Origins of human genetics. A personal perspective. *Eur J Hum Genet.* Jul; 29(7): 1038–1044, 2021.

PROTIC, D.; SALCEDO-ARELANNO, M. J.; DY, J. B.; POTTER, L. A.; HAGERMAN, R. J. New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Curr Pediatr Rev.* Nov; 15(4): 251–258, 2019.

SALDARRIAGA, W.; TASSONE, F.; GONZÁLEZ-TESHIMA, L. Y.; FORERO-FORERO, J. V.; ALAYA-ZAPATA, S.; HAGERMAN, R. J. Fragile X Syndrome. *Colomb Med (Cali).* Dec 30;45(4):190-198, 2014.

SHERMAN, SL.; CURNOW, EC.; EASLEY, CA.; JIN, P.; HUKEMA, RK.; TEJADA, MI.; WILLEMSSEN, R.; USDIN, K. Use of model systems to understand the etiology of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). *J Neurodev Disord.* 6(1):26, 1-45, 2014.

TABOLACCI, E.; NOBILE, V.; PUCCI, C.; CHIURAZZI, P. Mechanisms of the FMR1 Repeat Instability: How Does the CGG Sequence Expand? *Int J Mol Sci.* May 12;23(10):5425, 1-24, 2022.

ZAFARULLAH, M.; TASSONE, F. Molecular Biomarkers in Fragile X Syndrome. *Brain Sci.* Apr 27;9(5):96, 1-31, 2019.

## Agradecimentos

Agradeço a Deus, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho. Aos meus pais, por nunca terem medido esforços para me proporcionar um ensino de qualidade durante todo o meu período escolar, e irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando. Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso. A minha orientadora, Prof Dra Elenice Stroparo por todo apoio, auxílio, correções e incentivo na realização do nosso trabalho, estando sempre disponível a compartilhar todo o seu vasto conhecimento. À Universidade Tuiuti do Paraná, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso.