

Fragiles-X-Syndrom: Störung synaptischer Plastizität mit Hoffnung auf Heilung

Doris Steinbach, Peter Steinbach

Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Ulm

Zusammenfassung

Das fragile-X-Syndrom wird in der Regel verursacht durch Verlängerung einer Trinukleotid-Wiederholungssequenz in dem X-chromosomalen Gen *FMR1* und der Repression des von diesem Gen kodierten Proteins *FMRP*. Die neurologischen und psychiatrischen Symptome beruhen höchstwahrscheinlich auf einer verstärkten Funktion metabotroper Glutamatrezeptoren (*mGluRs*). Diese ist abhängig von der postsynaptischen Proteinbiosynthese und kann zur Langzeitdepression der synaptischen Signaltransduktion im Hippocampus führen. Die *mGluR*-Theorie wird gestützt durch aktuelle an Tiermodellen erhobene Forschungsergebnisse und zeigt insbesondere neue und vielversprechende Wege für eine Pharmakotherapie bei *fra(X)*-Patienten.

Schlüsselwörter

fragiles-X-Syndrom, synaptische Plastizität, metabotrope Glutamatrezeptoren, Pharmakotherapie

Summary

*Fragile X mental retardation syndrome is typically caused by trinucleotide repeat expansion in the X-linked *FMR1* gene that prevents expression of the encoded protein *FMRP*. The diverse neurological and psychiatric aspects are most probably related to the exaggeration of the protein-synthesis dependent function of metabotropic glutamate receptors (*mGluRs*). One of these consequences is long-term depression of transmission at hippocampal synapses. The *mGluR* theory has been substantiated by recent research on animal models revealing promising new directions of novel therapeutic approaches for the treatment of humans with fragile X syndrome.*

Keywords

Fragile X mental retardation syndrome, synaptic plasticity, metabotropic glutamate receptors, pharmacological treatment

1. Einleitung

„Ein Kind kann aus vielen Gründen geistig beeinträchtigt oder lernbehindert sein. Die Ursache wird in fast der Hälfte aller Fälle nicht gefunden. Es gibt Familien, die jahrelang einen Spezialisten nach dem anderen aufsuchen, um eine Erklärung zu bekommen. Etliche ziehen letztendlich ihre eigenen Schlussfolgerungen zur Ursache des Problems, andere geben die Suche nach einer Antwort schlicht auf“ (Leitfaden der National Fragile X Foundation, USA, 2005). Dieser Beitrag befasst sich mit der häufigsten bekannten Ursache erblicher geistiger Behinderung.

Fragiles-X-Syndrom [*fra(X)*-Syndrom] bezeichnet eine erbliche Beeinträchtigung der Lernfähigkeit, die sowohl bei Knaben als auch bei Mädchen auftritt. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit wird durch umfangreiche Tests ermittelt und weist in den verschiedenen Bereichen nicht nur Schwächen sondern oft auch erstaunliche Stärken auf. Beim *fra(X)*-Syndrom reicht die Bandbreite der intellektuellen Merkmale von einer leichten Lernschwierigkeit bei normalen IQ-Werten bis zu schwerwiegender Entwicklungsstörung und autistoidem Verhalten. Darüber hinaus finden sich beim *fra(X)*-Syndrom oft eine Reihe körperlicher Merkmale und charakteristische Verhaltensweisen (Tabelle 1).

2. Merkmale und Eigenschaften

Erfahrungsgemäß sind die Eltern eines betroffenen Kindes die ersten, die erkennen, wenn ihr Kind hinter den „Meilensteinen der Entwicklung“ zu-

Tab 1 Häufige Merkmale und Eigenschaften

Körperliche Merkmale	Andere Merkmale
Große Ohren	Entwicklungsrückstand
Langes, schmales Gesicht	Geistige Behinderung
Vorspringende Stirn	Lernschwierigkeiten
Vorspringendes, eckiges Kinn	Hyperaktivität
Große Hoden (Makroorchidie)	Autistische Zeichen:
Hoher Gaumen	– In die Hände beißen
Schwielen an den Händen	– Mit den Händen wedeln
Mitralklappenprolaps	– Blickkontakt vermeiden
Krampfanfälle	Kontaktscheu, soziale Angst
Sehstörungen	Psychische Labilität
	Redseligkeit
	Schnelles repetitives Sprechen (Perseveration)
	Anpassungsprobleme



Abb. 1. fra(X)-Patient im Alter von 7 Jahren (Abdruck mit Genehmigung der Eltern)

rückbleibt und besorgt sind, wenn es z.B. mit zwei Jahren noch nicht spricht. Dann sollte der Kinderarzt diese Sorgen ernst nehmen und ggf. Maßnahmen einleiten, die – im Zusammenhang mit fachlich qualifizierter Humangenetischer Beratung – eine frühzeitige Diagnostik der Erkrankung und eine frühzeitige, gezielte Förderung der motorischen und intellektuellen Fähigkeiten ermöglichen. Das gelingt freilich nicht immer. Die Mutter eines Kindes mit fragilem X berichtet im FraX-Info 9 1/2002¹ unter anderem:

„Andreas ist unser jüngerer Sohn und somit setzte ich voraus, dass er – wie der Große – mit einem Jahr läuft und zwischendurch eben alle anderen Entwicklungsstufen durchläuft. Es kam aber alles anders, und wenn ich nicht die Erfahrung mit dem älteren Kind gehabt hätte, wäre ich wahrscheinlich noch viel länger verträutet worden. Ich bestand aber darauf, dass Andreas bereits mit 18 Monaten Krankengymnastik bekam. Da auch keine Sprachentwicklung kam, bin ich erneut zum Arzt. ... Es kam kein richtiges Gespräch mit dem Kinderarzt zustande, es sei eine kleine Entwicklungsverzögerung. Wir sind hier nicht in Köln, da gibt es mehr Möglichkeiten.... Eine Sprachentwicklungsverzögerung bis zum 3. Lebensjahr sei völlig normal, auch ein vorübergehender Entwicklungsstillstand sei normal. Ich hatte den Eindruck, da es keine Therapien gibt, ist mein Kind auch normal... Ich soll viele Bilderbücher mit ihm ansehen und nur noch reagieren, wenn er es in Sprache ausdrückt.“

Würde das fra(X)-Syndrom lediglich ein langes Gesicht und große Ohren hervorrufen (Abb. 1) und nicht geistige Beeinträchtigung und gelegentlich Autismus, würde sich niemand Sorgen. Die Sprachentwicklung der Kinder ist meist verlangsamt. Wenn sie dann sprechen, ist ihre Sprache oft repetitiv und schwer verständlich. Wortverständnis und Wortschatz sind eingeschränkt. Ungewöhnliches Verhalten, insbesondere Hyperaktivität und eine nur kurze Aufmerksamkeitsspanne sind ein häufiges Problem. Hinzu kommen als Autismus-ähnliche Zeichen die Vermeidung von Blickkontakt und die Überempfindlichkeit gegenüber Reizen aus der Umgebung. Nicht nur die beschränkte Aufmerksamkeitsspanne und Hyperaktivität sondern insbesondere Kontaktscheu und soziale Angst sind eine große spezifische Herausforderung für den Heilpädagogen. Die in der Tabelle 1 aufgelisteten Merkmale können helfen, Knaben zu identifizieren, bei denen mit einiger Wahrscheinlichkeit ein fra(X)-Syndrom vorliegt. Man sollte dabei aber nicht vergessen, dass jeder Patient ein einmaliger Mensch ist. Betroffene können nur ganz wenige oder sehr viele der beschriebenen Merkmale zeigen.

3. Gen und Vererbung

Die Bezeichnung „fragiles-X-Syndrom“ leitet sich ab von dem Phänomen des „fragilen X-Chromosoms“, einer bestimmten chromosomalen fragilen Stelle (FRAXA), die im Metaphasechromosom mikroskopisch sichtbar wird, wenn Zellen von Patienten unter suboptimalen Bedingun-

gen kultiviert werden. Das fra(X)-Syndrom entsteht aber nicht aufgrund einer chromosomalen Fragilität, sondern weil kein oder zu wenig funktionell intaktes FMR-Protein (FMRP) vorliegt, das von dem „fragile X mental retardation“ Gen FMR1 kodiert wird. Das Gen wurde 1991 identifiziert, nachdem die molekulare Klonierung der fragilen Stelle gelungen war. Letztere entspricht einer Nukleotidsequenz aus sich vielfach wiederholenden CGG-Trinukleotiden („CGG-Repeat“). Sie befindet sich im ersten Exon des FMR1-Gens in dem Bereich, der zwar transkribiert aber nicht translatiert wird (5'-nichttranslatierte Region). Unmittelbar „oberhalb“ des CGG-Repeats befinden sich Elemente des Promotors, der die Transkription des FMR1-Gens steuert. Die Länge des Repeats variiert von Mensch zu Mensch. Die meisten Allele haben zwischen 5 und 58 Tripletwiederholungen. Patienten mit dem fra(X)-Syndrom haben verlängerte (expandierte) CGG-Repeats mit mehreren hundert CGGs (mehr als 200). Diese große Expansion bezeichnet man als „Vollmutation“.

3.1 Epigenetische Veränderungen

In fast allen vollmutierten Allelen sind sämtliche CpG-Dinukleotide methyliert, insbesondere im Promotorbereich. Ferner hat das Chromatin eine repressorische Struktur angenommen. Das Histon H3 ist deacetyliert und an Lysin 4 demethyliert. Jede der beiden epigenetischen Veränderungen, DNA-Hypermethylierung und Chromatinstrukturierung, wäre bereits ausreichend um die Transkription

des Gens abzuschalten. Im weiblichen Geschlecht unterliegt das FMR1-Gen der X-Inaktivierung, die ebenfalls mit einer Hypermethylierung des Genpromotors verbunden ist. Der Zeitpunkt dieser bei Frauen physiologischen Methylierung liegt deutlich vor dem Zeitpunkt der aberranten Methylierung eines vollmutierten FMR1-Gens.

3.2 Genetische Antizipation

Das fra(X)-Syndrom hat einen X-chromosomal erblichen Erbgang. Allerdings können auch Mädchen betroffen sein und es gibt gesunde männliche und weibliche Überträger. Das vollmutierte FMR1-Gen betroffener Knaben und Mädchen stammt immer von der Mutter. Diese kann selbst Trägerin eines vollmutierten Gens sein, trägt aber meistens ein prämutiertes Allel. Prämutierte Allele (59 bis 200 CGG-Wiederholungen) sind deutlich „instabil“. Bei der mitotischen Zellvermehrung (z.B. in der Gametogenese und der Embryogenese) treten – und zwar umso häufiger je länger das Repeat ist – DNA-Replikationsfehler auf, die letztendlich zur Verlängerung der Wiederholungssequenz in den Bereich oberhalb von 200 Tripletts führen (Vollmutation). Hierbei entsteht typischerweise ein somatisches Mosaik von Zellen mit unterschiedlich langen CGG-Repeats.

3.3 Parentale Effekte

Die Mehrzahl der Trägerinnen eines prämutierten FMR1-Gens erben dieses nicht von ihrer Mutter sondern von ihrem Vater, der in diesem Fall ein männlicher Überträger ist. Solche Väter geben ihr prämutiertes Allel an alle ihre Töchter weiter. Auch fra(X)-Männer mit vollmutiertem FMR1-Gen können Nachkommen haben. In ihrem Sperma finden sich jedoch keine vollmutierten sondern ausschließlich prämutierte Allele, und zwar vermutlich aufgrund eines selektiven Verlustes vollmutierter Allele während der zeitlichen stattfindenden mitotischen Spermatogonienvermehrung. Somit erben nicht nur die Töchter männlicher Überträger sondern auch die von fra(X)-Männern stets ein prämutiertes Allel.

3.4 Ort und Zeitpunkt der Vollmutation

Die Verlängerung prämutierter Vorstufen zum Krankheitsallel (Vollmutation) geschieht höchstwahrscheinlich bei der mitotischen Vermehrung der diploiden prämeiotischen Oogonien im Ovar von Überträgerinnen. Eine signifikante Beteiligung meiotischer Rekombinationsprozesse wurde durch genetische Analysen in den 1980er Jahren ausgeschlossen. Bei Embryonen mit vollmutiertem hypermethyliertem FMR1-Gen enthielt die befruchtete Eizelle vermutlich ein bereits voll expandiertes, aber noch nicht methyliertes Allel, das erst zu einem späteren Zeitpunkt der Embryonalentwicklung methyliert und inaktiviert wurde. Enthält die Zygote ein prämutiertes Allel, kann sich dieses zwar in seltenen Fällen auch noch bis in den Vollmutationsbereich hinein verlängern, aber in keinem Fall kam es dann auch noch zu einer pathologischen Hypermethylierung.

3.5 Phänotyp bei Prämutation

Die Prämutation führt nicht zu einem geistigen Entwicklungsrückstand oder anderen typischen Merkmalen des fra(X)-Syndroms, trägt jedoch zu anderen Störungen bei, die bei Vollmutation nicht auftreten. Dabei handelt es sich um die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (prämatüre Menopause) sowie um eine im Alter bevorzugt bei Männern auftretende progressive neurodegenerative Erkrankung mit Intensionstremor, cerebellärer Ataxie und manchmal auch vorzeitiger Demenz (Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome, FXTAS).

Zu den vielen Besonderheiten des fra(X)-Syndroms gehört auch, dass in jedem Fall eines betroffenen Knaben oder Mädchens allein die Mutter der übertragende Elternteil ist. Dieser Umstand löst oft erhebliche Schuldgefühle aus. Man sollte Überträger darauf hinweisen, dass jeder Mensch Träger mehrerer mutierter Gene ist, die zur Entstehung einer Erbkrankheit bei seinen Nachkommen beitragen können. Der Unterschied zu Überträgern des fra(X)-Syndroms besteht lediglich darin, dass letztere bereits wissen, welche Mutation sie tragen

und sich vor den möglichen (weiteren) Konsequenzen schützen können.

4. Diagnostik

Die Diagnose „fra(X)-Syndrom“ kann erst bei Nachweis einer FMR1-Genveränderung gestellt werden, die zum Verlust des FMR1-Proteins (FMRP) führt². Sie sollte bei betroffenen Knaben und insbesondere bei auffällig gewordenen Mädchen so früh wie möglich gestellt werden, damit gezielte und syndromspezifische Therapien möglich sind, die den oben geschilderten besonderen Herausforderungen gerecht werden. Die heilpädagogischen Maßnahmen zur Förderung der motorischen und kognitiven Fähigkeiten beginnen lange vor dem Erreichen des Schulalters in der dem Kind vertrauten häuslichen Umgebung. Eine Gentherapie oder andere Therapien, die direkt in das pathophysiologische Geschehen bei Verlust des FMR1-Proteins eingreifen, gibt es noch nicht. Aber die Erforschung der Bedeutung des FMR1-Proteins hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht und dabei auch neue Wege zu einer kausalen medikamentösen Therapie aufgezeigt, die zur Hoffnung auf eine Heilung in der Zukunft berechtigen.

5. Neuronale Funktionen des FMRP

Zusammen mit seinen beiden autosomalen Verwandten FXR1P und FXR2P bildet das FMRP eine kleine Familie evolutiv konservierter mRNA-Bindeteine. Sie kommen bei allen Vertebraten und bei der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) vor. FXR steht für fragile-X related. Die Verwandtschaft geht unter anderem aus gemeinsamen RNA-Bindedomänen sowie zytoplasmatischen und nukleären Lokalisationssignalen hervor. Alle drei Proteine interagieren miteinander und bauen zusammen mit diversen mRNAs und vielen anderen Proteinen große messenger-Ribonukleoprotein (mRNP) Partikel auf, die über mRNA an aktiv translatierende Polyribosomen binden. In diesem Kontext wirkt FMRP als Translationsrepressor und reguliert zusammen mit aktivierenden Faktoren die Translation der spezifisch an das FMR1-Protein gebundenen mRNAs.

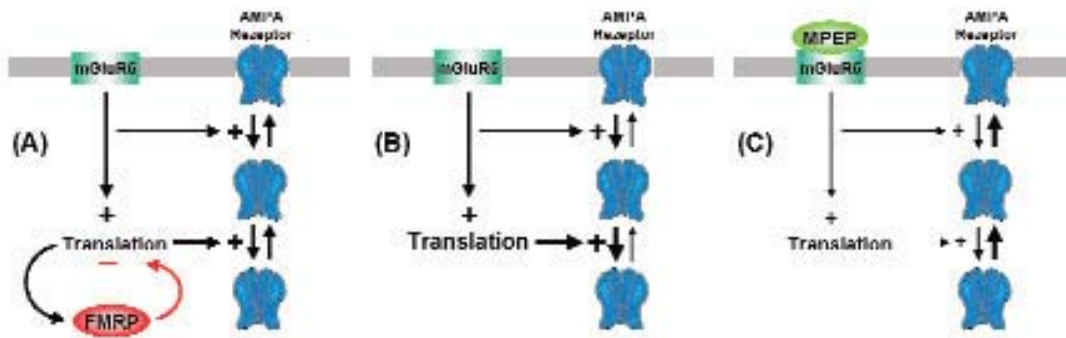


Abb 2 Regulation der Proteinbiosynthese an Synapsen mit metabotropen Glutamaterezeptoren (mGluR5).

- (A) Die postsynaptische Translationsrate, die durch die Signaltransduktion des mGluR5 stimuliert und gemäß der mGluR-Theorie durch FMRP gebremst wird, steuert und verändert die Dichte oberflächlicher ionotroper AMPA-Rezeptoren und ist ein Mechanismus der synaptischen Plastizität.
- (B) Beim fra(X)-Syndrom ist die von der Translation abhängige Aktivität des metabotropen Rezeptors mangels FMRP dauerhaft zu hoch und hat den Verlust oberflächlicher AMPA-Rezeptoren sowie die Depression von Synapsen im Hippocampus zur Folge (modifiziert nach Bear et al. 2004).
- (C) Hoffnung auf Heilung: mGluR5-Antagonisten (MPEP) sollten die Aktivität des Glutamaterezeptors senken und dadurch die Langzeitdepression und den Untergang von Synapsen bei fra(X)-Patienten verhindern können.

Von besonderem Interesse ist die Assoziation von FMRP mit Polyribosomen an Synapsen mit metabotropen Glutamaterezeptoren (mGluRs) in Hirnarealen mit Lern- und Gedächtnisfunktion. Bei der Signaltransduktion dieses Rezeptortyps wird die postsynaptische Proteinbiosynthese aktiviert und im Zusammenspiel mit FMRP als Translationsrepressor feinreguliert. Auf diese Weise ist FMRP funktionell beteiligt an der synaptischen Plastizität (s. unten). Die postsynaptische Proteinbiosynthese benötigt lokalisierte mRNAs. Diese werden aus dem Soma der Nervenzelle in die Dendriten transportiert, und zwar bis an die Synapsen, die sich auf dornenförmigen dendritischen Protrusionen (Dendritendornen, dendritic spines) befinden. Die synaptische Adressierung der mRNAs beruht vermutlich auf einer Codierung im Bereich ihres 3'-nichttranslatierten Abschnitts. Bereits wenige Minuten nach der Aktivierung der Synapse wandert FMRP in mikroskopisch sichtbaren neuronalen Granula aus einem somatischen Pool von mRNP-Partikeln in die Dendriten ein. Die Wanderung kann sowohl bi- als auch unidirektional (anterograd) erfolgen und ist u. a. abhängig von Mikrotubuli sowie dem von FMRP regulierten dendritischen Mikrotubuli-assoziierten Protein MAP1B, das Aktin mit dem neuronalen Zytoskelett verbindet. Der molekulare Motor ist vermutlich Kinesin. Die neuronalen Funktionen des FMRP umfassen somit nicht nur regulatorische Aufgaben bei der synaptischen Plastizität sondern vermutlich auch die

Steuerung des somato-dendritischen mRNA-Transports.

FMRP bindet etwa 6 % aller neuronalen mRNAs auf spezifische Weise. Einige dieser „target“ mRNAs, deren Translation von FMRP reprimiert werden kann, wurden identifiziert. Es handelt sich unter anderem um die mRNAs des bereits genannten MAP1B, ferner des synaptischen Proteins ARC, der synaptischen Proteinkinase α CaMKII, des synaptischen Signalproteins Semaphorin (SEMA) sowie um die kleine dendritische RNA (BC1) und um viele andere kleine RNAs (miRNA). Ferner bindet FMRP sein eigenes Transkript und steuert vermutlich die eigene Synthese über negative Rückkopplung. Ein wesentlicher Mechanismus der Translationsrepression durch FMRP ist vermutlich RNA-Interferenz (RNAi), denn zu den Proteinen, die mit FMRP interagieren, gehören auch Argonaut 2 (AGO2), die p68 RNA-Helikase und die TypIII-RNase Dicer. AGO2 und p68 gehören zu dem RNA-induced silencing complex (RISC). Dicer ist eine Komponente des RNA-Interferenz Weges.

6. Neuronale Dysgenese und Dysfunktion bei FMRP Verlust

Die pathophysiologische Ursache der geistigen Behinderung beim fra(X)-Syndrom ist ein Verlust oder erheblicher Mangel an FMRP. Im Gehirn der Patienten und bei entsprechenden Tiermodellen führt dieser Zustand zu einer neuronalen Dysgenese, die gekennzeichnet ist durch eine Dismorphie von Dendritendornen und durch Langzeitdepression der Signalüber-

tragung bestimmter Synapsen. Während der neonatalen Gehirnentwicklung physiologischerweise auftretende Dendritenstrukturen werden bei geistiger Behinderung zeitlebens beibehalten. Sie beruhen vermutlich auf einer Fehlregulation synaptischer Strukturproteine und führen zum Untergang der reprimierten Synapse. Die normale Synaptogenese ist zum Beispiel begleitet von einer kontrollierten Reduktion des MAP1B und einer schnellen Destabilisierung der Mikrotubuli. Beim fra(X)-Syndrom ist die Translationskontrolle des MAP1B infolge FMRP-Mangel gestört und die Stabilität der Mikrotubuli bleibt abnorm hoch.

Erhebliche Beweise für eine Rolle des FMRP an der synaptischen Plastizität ergeben sich aus Untersuchungen von Synapsen mit metabotropen Glutamaterezeptoren (mGluRs) und aus Tierexperimenten mit mGluR-Antagonisten. In Abwesenheit von FMRP kommt es im Hippocampus zu einer Verstärkung der Langzeitdepression, die von der induzierten synaptischen Proteinbiosynthese vermittelt wird und bei der FMR1-knockout Maus das Ergebnis einer erhöhten Aktivität des Rezeptors mGluR Gruppe I Typ 5 (mGluR5) ist. Langzeitdepression (LTD) und Langzeitpotenzierung (LTP) sind Mechanismen der synaptischen Plastizität. LTP beschreibt die langzeitige Zunahme der synaptischen Stärke (Empfindlichkeit) als Antwort auf hochfrequente Stimuli. LTD bezeichnet die langzeitige Abnahme der Stärke derselben Synapse bei anhaltend niedrigfrequenter Stimulation. Die

Plastizität der Synapse ergibt sich aus einem Zusammenspiel von LTP und LTD. Nach der mGluR-Theorie des fra(X)-Syndroms beruht die Feinregulation der synaptischen Proteinbiosynthese auf einem Gleichgewicht zwischen dem Transmitter sowie anderen stimulierend wirkenden mGluR-Agonisten einerseits und dem Translationsrepressor FMRP andererseits (Abb. 2A). Die aktuelle Stärke der Synapse hängt ab vom Recycling ionotroper Rezeptoren, das von synaptischen Proteinen gesteuert wird.

7. Neue Wege zur Heilung

Auf der Basis der mGluR-Theorie sollten mGluR-Antagonisten die translationsreprimierende Wirkung des FMRP übernehmen, die durch den FMRP-Verlust hervorgerufenen neuronalen Störungen verhindern oder rückgängig machen können und die intellektuelle Leistungsfähigkeit der fra(X)-Patienten erheblich verbessern (Abb. 2B, C). Tatsächlich wirken sich mGluR-Antagonisten bei Tiermodellen des fra(X)-Syndroms, darunter die FMR1-knockout Maus, in der postulierten Weise aus, wodurch nicht nur die mGluR-Theorie bestätigt und sondern insbesondere auch große Hoffnung auf eine zukünftige pharmakotherapeutische Heilung des fra(X)-Syndroms erwächst.

Bemerkenswert sind vor allem die Ergebnisse bei *Drosophila melanogaster*. Hier führt der Verlust des zu den FMR1-, FXR1- und FXR2-Genen der Säugetiere homologen *Drosophila*-Gens (*dFMR1*) zu abnormen Verhaltensweisen, neuronalen Veränderungen und kognitiven Störungen. Die Mutanten zeigen eine zirkadiane Arrhythmie, eine gestörte Synaptogenese an neuromuskulären Endplatten sowie abnormales axonales Wachstum in den Corpora pedunculata. Kognitive Defizite wurden evident beim konditionierten Paarungsverhalten. Bereits unmittelbar nach der Konditionierung ist bei den Mutanten – anders als bei normalen Fliegen – keinerlei Erinnerung an das vorausgegangene Training nachzuweisen.

Die Glutamatrezeptoren im Nervengewebe von *Drosophila* sind dem

mGluR5 der Säugetiere strukturell verwandt und reagieren ebenso wie der Rezeptor der Säugetiere mit dem mGluR-Antagonisten MPEP³. Füttert man Larven oder frisch geschlüpfte *dFMR1*-Deletionsmutanten mit MPEP in einer Dosis, die der entspricht, die auch bei Säugetieren wirkt, so kommt es u. a. zur Wiederherstellung des normalen Paarungsgedächtnisses und zur Restauration der morphologischen Veränderungen in den Corpora pedunculata, wobei die Verbesserungen direkte Folgen der reduzierten mGluR-Aktivität sind.

Die möglichen therapeutischen Anwendungen von mGluR-Antagonisten erstrecken sich unter anderem auf neurologische und psychiatrische Erkrankungen, darunter Parkinsonismus und Angstkrankheiten. In laufenden Heilversuchen mit MPEP bei der FMR1-knockout Maus soll MPEP die mit dem FMRP-Verlust assoziierte Epilepsie verhindert haben. Somit besteht große Hoffnung, dass es zukünftig möglich sein wird, auch Menschen mit dem fra(X)-Syndrom mit hinreichend spezifisch angreifenden pharmakologisch weiter verbesserten mGluR-Antagonisten von den schwersten Symptomen erfolgreich und gefahrlos zu heilen; auch wenn der Weg an dieses Ziel noch sehr lang ist und etliche Hindernisse mit Hilfe neuer Forschungsprojekte noch überwunden werden müssen.

Literatur

Bagni C, Greenough WT (2005) From mRNP trafficking to spine dysmorphismogenesis: The roots of fragile X syndrome. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 376-387.

Bear MF, Huber KM, Warren ST (2004) The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neuroscience* 27:370-377.

Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, DesPortes V, Jardini T, Levine R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ (2003) Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *American Journal of Human Genetics* 72: 869-878.

Jin P, Alisch RS, Warren ST (2004) RNA and microRNAs in fragile X mental retardation. *Nature Cell Biology* 6: 1048-1053.

McBride SMJ, Choi CH, Wang Y, Liebelt D, Braunstein E, Ferreira D, Sehgal A, Siwicki KK, Dockendorff TC, Nguyen HT, McDonald TV, Jongens TA (2005) Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron* 45: 753-764.

Sinden RR, Potaman VN, Oussatcheva EA, Pearson CE, Lyubchenko YL, Shlyakhtenko LS (2002) Triplet repeat DNA structures and human genetic disease: dynamic mutations from dynamic DNA. *Journal of Bioscience* 27(Suppl 1): 53-65.

Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dichtenberg J (2004) The fragile X syndrome: From molecular genetics to neurobiology. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 10:60-67.

Wöhrle D, Salat U, Hameister H, Vogel W, Steinbach P (2001) Demethylation, reactivation, and destabilization of human fragile X full-mutation alleles in mouse embryocarcinoma cells. *American Journal of Human Genetics* 69: 504-515

Anmerkungen

- 1) Herausgeber: Interessengemeinschaft Fragiles-X-Syndrom e.V. (<http://www.frax.de>)
- 2) Laboradressen siehe <http://www.hgqn.org>
- 3) 2-methyl-6-(phenylethynyl)-Pyridin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter Steinbach
Abteilung Humangenetik
Universitätsklinikum
89069 Ulm
peter.steinbach@uni-ulm.de