Prämutation

J. Arnemann

Abteilung Molekulargenetik, Labor Dr. Wisplinghoff, Köln, Deutschland

Synonym(e) Intermediärmutation

Englischer Begriff premutation

Definition Eine Prämutation bezeichnet bei den erblichen Repeaterkrankungen eine definierte Anzahl an Repeats, die auch als intermediäres Allel bezeichnet werden, bei denen der Träger klinisch unauffällig ist, aber ein erhöhtes Risiko hat, eine Vollmutation zu vererben.

Beschreibung Häufig zitierte Repeaterkrankungen mit Prämutationen sind Chorea Huntington (HD), myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) und insbesondere Fragiles-X-Syndrom (fraX), oder familiäre mentale Retardierung Typ 1 (FMR1) genannt, bei dem der Mechanismus intensiv studiert wurde.

Während die normale Anzahl <45 Repeats beträgt (durchschnittlich 29–30 Repeats), liegt bei einem klinisch ausgeprägten Fragiles-X-Syndrom eine pathogene Vollmutation mit mehr als 200 Repeats (z. T. bis über 1000 Repeats) vor. Eine Vermehrung der CGG-Repeats erfolgt als Fehler bei

der Replikation (sog. „strand slippage“) während der Meiose, wobei der Übergang zu einer Vollmutation immer in der weiblichen Meiose erfolgt. Mit einer initialen Zunahme der Repeats steigt das Risiko einer weiteren Vermehrung in den nächsten Generationen, was an den Repeatzahlen bei Betroffenen in Mehrgenerationen-Stammbäumen gut dokumentiert ist. Der Bereich von 50–200 Repeats wird als Prämutation und die Betroffenen als Überträger (Carrier) bezeichnet. Die Carrier tragen die Mutation in einem Intermediärstadium und zeigen selbst keine klinischen Auffälligkeiten bezüglich des Hauptsymptoms einer mentalen Retardierung. Allerdings können von einer Prämutation betroffene Männer im fortgeschrittenen Alter oftmals eine progressive neurodegenerative Erkrankung (FXTAS) mit Intensionstremor, Parkinson-ähnlichen Symptomen, autonomer Dysfunktion und z. T. vorzeitiger Demenz entwickeln, während betroffene Frauen mit einer Prämutation häufiger eine vorzeitige Menopause (vorzeitige Ovarialinsuffizienz; POF) auftritt.

Literatur

- Bourgeois JA et al (2013) Fragile X premutation disorders – expanding the psychiatric perspective. *J Clin Psychiatry* 70:852–862
- Nolin SL et al (2003) Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 72: 454–464