

## Vaimse arengu mahajäämuse geneetilised põhjused: X-liiteline vaimse arengu mahajäämus

Helen Puusepp<sup>1,2</sup>, Katrin Männik<sup>1</sup>, Olga Zilina<sup>1</sup>, Sven Parkel<sup>1</sup>, Ants Kurg<sup>1</sup>, Katrin Õunap<sup>2,3</sup> –  
<sup>1</sup>TÜ molekulaar- ja rakubioloogia instituut, <sup>2</sup>TÜ lastekliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi ühendlabor

X-kromosoom, vaimse arengu mahajäämus, *array-MAPH*

Üheks kõige sagedasemaks raske puude põhjuseks lastel ja noortel on vaimse arengu mahajäämus (VAM). Vaatamata sellele, et välja on töötatud palju erinevaid uurimismeetodeid, jääb enamik neist patsientidest praegugi veel täpse diagnoosita. Viimastel aastatel on uuringute tähelepanu keskpunkti tõusnud X-kromosoom, kuna on leitud, et võrreldes autosoomidega esineb X-kromosoomis märgatavalt rohkem genee, mis muteerununa põhjustavad VAMi. Artiklis on kirjeldatud teadaolevalt sagedasemaid X-liitelise vaimse arengu mahajäämuse sündroomi ning toodud välja autismi seni leitud seosed X-liitelise VAMiga. Väikeste muutuste kindlakstegemiseks DNA järjestuses on vaja suure lahutusvõimega tehnoloogiat. Oma töös perekondliku VAMiga patsientide uurimiseks Eestis kasutavad artikli autorid DNA mikrokiibil põhinevat MAPH-metoodikat.

### Vaimse alaarengu esinemissagedus ja põhjused

Vaimse arengu mahajäämus (VAM) esinemissagedusega 2–3% on kõige sagedasemaks raske puude põhjuseks lastel ja noortel ning üks peamisi põhjuseid pediaatri, lasteneuroloogi ja kliinilise geneetiku konsultatsioonile pöördumiseks. Samas on VAMi puhul etioloogilise diagnoosi panemine ja geneetilise konsultatsiooni tegemine üks keerulisemaid väljakutseid kliinilistele geneetikutele ning praegugi veel jääb välja selgitamata isegi kuni 80% VAMi juhtudest (1).

VAMi defineeritakse kui keskmisest madalamat intellektuaalset võimekust (A-kriteerium), millele lisanduvad kohanemishäired vähemalt kahe järgmise oskuse puhul: kommunikatsioon, hügieen, praktilised kodused toimetused, nõrgenenud sotsiaalne kohanemisevõime, akadeemilised oskused, töö tegemine, vaba aja veetmine, tervise ja turvalisuse tagamine (B-kriteerium). Arengu mahajäämus peab avalduma enne 18. eluaastat (C-kriteerium) (2).

Keskmine IQ (intelligentsuskvoot) väärtus üldrahvastikus on 100. IQd alla 70 klassifitseeritakse vaimse arengu mahajäämuseks. Kerge VAM on defineeritud kui IQ 50–70, keskmine 35–49,

raske 20–34 ja sügav alla 20. Erinevatel andmetel on umbes 2–3% maailma rahvastikust kerge kuni keskmise VAMiga ja 0,5–1%-l esineb raske kuni sügav VAM (2). Seejuures on oluline märkida, et näiteks Kesk-Euroopas kulutatakse umbes 8% tervishoiurahast VAMiga inimeste ülalpidamiseks (3). Arvatakse, et olenemata perekonda mõjutavatest etioloogilistest teguritest on isoleeritud VAMi kordusrisk 8,4%. Kui perre on sündinud üks kerge VAMiga laps, on kordusrisk isoleeritud kerge VAMi tekkeks 7,1% ning raskeks 4,7% (4).

VAMi põhjused võivad olla väga heterogeensed. Mittegeneetilisteks teguriteks võivad olla ajukahjustus perinataalses või varases imikueas, infektsioonhaigused (nagu rasedusaegne tsütomegaloviirus ja postnataalne meningiit), sügav enneaegsus, teratogeensed tegurid, perinataalne hapnikupuudus ja fetaalne alkoholisündroom.

VAMi geneetilisteks põhjusteks võivad olla kromosoomianomaaliad (nt kromosoomide arvu anomaaliad nagu Downi sündroom, kromosomaalsed struktuurianomaaliad, mikrodeletsiooni sündroomid) ja monogeensed haigused (otsides andmebaasis *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) aadressil <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> mõistet „*mental retardation*”, saime 25. novembril 2006. aastal

1370 viidet). Siiski on täpne põhjus leitud ainult 50%-l mõõduka kuni raske ning veelgi väiksemal protsendil kerge VAMi puhul (5). Viimastel andmetel on vaimse arengu mahajäämuse geneetilistest põhjustest esimesel kohal endiselt Downi sündroom ehk trisoomia 21, moodustades 9,2% VAMi juhtudest. Järgneb 22q11.2 mikrodeletsiooni sündroom ehk CATCH (*cardiac abnormality, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypoparathyreosis*) fenotüüp (2,4%), Williamsi-Beureni sündroom (1,3%), fragiilse X-i sündroom (1,2%), Coheni sündroom (0,7%) ja monosoomia 1p36.3 (0,6%) (1). Tavapärase tsütogeneetiliste meetoditega detekteeritavaid kromosoomianomaaliaid esineb vaid väikesel osal VAMiga patsientidest.

De Vries koos kolleegidega uuris 29 subtelomeerse ümberkorraldusega patsienti ning 110 kontrollisikut, kellel oli kliinilises pildis ebaselge etioloogiaga ja subtelomeerseite muutusteta VAM. Autorid leidsid, et kõige paremini ennustavad kliiniliselt VAMi üsasine kasvupeetus (37%) ja perekonna anamneesis esinev VAM (50%). Selle uuringu põhjal võib järeldada, et väikese sünnikaaluga lapsel on kuus korda ja lapsel, kelle perekonna anamneesis esines VAM, kolm korda suurem tõenäosus deletsiooni esinemiseks subtelomeerises alas. Lisaks esines deletsiooniga patsientidel 30% rohkem mikrotsefaaliat, lühikest kasvu, hüpertelorismi (tavalisest suurem kaugus kahe elundi vahel, eriti silmade paiknemine teineteisest kaugemal kui harilikult), nina, kõrvade ja käte anomaaliaid ning krüptorhismi. Samal ajal esines 83% rohkem deletsioone patsientidel, kellel oli näo piirkonnas kaks või enam mikroanomaaliat (6). Paljudes uuringutes on näidatud, et deletsioone esineb rohkem kui duplikatsioonide, samas suureneb tasakaalustamata kromosoomianomaaliade (deletsioonide ja duplikatsioonide) avastamise sagedus idiopaatilise VAMi põhjusena tõenäoliselt oluliselt seoses molekulaartsütogeneetiliste meetodite arenemisega (7).

### **X-liitelise vaimse arengu mahajäämus**

X-liitelise vaimse arengu mahajäämust (XL-VAM) jaotatakse vastavalt sellele, kas VAMile lisandub

kliinilises pildis ka teisi muutusi (mikroanomaaliaid ja/või väärarengud), sündroomseks (S-VAM) ja mittesündroomseks ehk mittespetsiifiliseks (MS-VAM). Umbes kaks kolmandikku XL-VAM juhtudest on mittesündroomsed (3).

Juba kaua on oletatud, et defektid X-kromosoomis on üheks olulisemaks VAMi põhjustajaks. Sellele viitab muu hulgas asjaolu, et VAMi esineb meestel umbes 30% rohkem kui naistel.

Zechner jt töötasid läbi vaimse arengu mahajäämust käsitlevad kirjed OMIM andmebaasis ning leidsid, et võrreldes autosoomidega esineb X-kromosoomis märgatavalt rohkem geene, mis muteerununa põhjustavad VAMi (8). Veel aastal 2005 oli 136 sündroomsest VAM-juhtumist ainult 38 puhul leitud sündroomi eest vastutav geen (9). Viimastel andmetel on lisandunud 24 geeni, mille mutatsioonid põhjustavad just XL-VAMi (2).

Kliinilised vaatlused ja aheldatuse uuringud (*linkage analysis*) perekondadel näitavad, et XL-VAM on väga heterogeenne seisund ning eriti raske on kliiniliselt eristamatu mittesündroomse XL-VAM molekulaarsete põhjuste väljaselgitamine (3). Samuti teeb diagnoosimise keeruliseks asjaolu, et mitmed XL-VAM geenid (ATRX, L1CAM, DCX, MECP2, PLP1) võivad põhjustada nii sündroomseid kui ka mittesündroomseid vorme (2).

### **1. Mittesündroomse X-liitelise vaimse arengu mahajäämuse põhjused**

MS-VAMi defineeritakse kui mitteprogresseeruvat geneetiliselt heterogeenset seisundit, mis mõjutab kognitiivset võimekust ilma iseloomulike düsmorfoloogiliste, metaboolsete või neuroloogiliste tunnusteta. Ropers jt leidsid 125 MS-VAMiga perekonda analüüsid, et peaaegu 30% kõigist mutatsioonidest lokaliseerub X-kromosoomi lühikese õla proksimaalsesse ossa ning MS-VAMi eest vastutavate geenide arv on suurim kolmes regioonis. Esiteks on telomeerse ala lähedale jäävas regioonis Xq28 leitud geenid FMR2, GD11, MECP2 ja SLC6A8. Teiseks on ala vahemikus Xp22.1–p21.3.1, kuhu jäävad geenid ARX ja IL1RAPL1. Kolmandaks regiooniks on Xq23–Xq26.

Sinna lokaliseeruvad geenid PAK3, ARHGEF6, FACL4 ja AGTR2 (10).

## 2. Sagedasemate XL-VAM sündroomsete vormide põhjused

Alljärgnevalt kirjeldatud sündroomid on kirjandusest teadaolevalt sagedasemad X-liitelise vaimse arengu mahajäämuse sündroomid.

### 2.1. Fragiilse X-i sündroom

Fragiilse X-i sündroom (fra(X)) (OMIM 309550) on kõige sagedasem inimesel esinev monogeenne haigus, mis põhjustab pärilikku vaimse arengu mahajäämist. Seda sündroomi põhjustab lookuses Xq27.3 asuva FMR1 (*fragile X mental retardation 1*) geeni inaktivatsioon, mis on tingitud FMR1 geenis paiknevate trinukleotiidsete (CGG) korduste arvu suurenemisest. Fra(X) CGG kordustel on neli vormi: normaalne (6–50 kordust), vahepealne (50–58 kordust), premutatiivne (59–200 kordust) ja haiguslik (>200 korduse). Rahvastiku-uuringud on näidanud, et täismutatsiooni esinemissagedus valge rassi meeste seas on 1 : 3717 kuni 1 : 8918. Naiste kohta ei ole täismutatsiooni rahvastiku-uuringuid tehtud. Premutatsiooni esinemissagedus valge rassi naissoost rahvastikus on 1 : 246 kuni 1 : 468 ning meestel umbes 1 : 1000.

Fra(X) sündroomi puhul on meeste fenotüübis iseloomulik esiletungiv otsmik ja lõug, suured, düsmorfsed ning peast eemale hoidvad kõrvad, makroorhidism (suuremunandilisus) ja kõrge suulagi. Samuti esineb fra(X) sündroomiga meestel üldrahvastikust sagedamini sidekoe nõrkust, sellest tulenevalt liigeste hüpermobiilsust, mitraalklapi prolapsi, alaneva aordi laienemist, lampjalgsust, kubemesonga, õhukest sametist striiadega nahka, *torticollis*t (kõõrkaela), suulaelõhet ja küfoskolioosi. Suureks probleemiks selle sündroomiga meeste puhul on käitumishäired: umbes pooltel juhtudel esineb hüperaktiivsust, rahutust, kontsentreerumishäireid, arglikkust, puudulikku pilkkontakti; kolmandikul juhtudest esineb autistlikke käitumismustamist, (auto)agressiivsust, tujukust ja hammustamist. Vaimse arengu mahajäämus võib olla 19%-l juhtudel kerge, 32%-l mõõdukas ja 38–47%-l raske.

Fragiilse X-i sündroomiga tüdrukute fenotüübile iseloomulikeks joonteks on suured kõrvad, pikk ja kitsas nägu, ülipaanduva sörmeliigesed, lampjalgsus, pre- ja postnataalne liigkasv. Käitumishäiretest on täheldatud tähelepanuprobleeme, arglikkust, pilkkontakti vähenemist, rahutust, madalat enesehinnangut, depressiooni, hüperaktiivsust, närvilisi liigutusi, ebaadekvaatset naeru, käte hammustamist ja plaksutamist. Fra(X) sündroomiga naistest umbes 35%-l esineb VAM.

FMR1 premutatsiooni esinemist seostatakse õpiraskuste, enneaegse ovarialse puudulikkuse ja fragiilse X-iga seotud treemori/ataksia sündroomiga (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*) (11).

Selle sündroomi DNA testi tehakse Eestis rutiinselt TÜ Kliinikumi ühendlabori molekulaardiagnostika keskuses juba 1997. aastast alates (<http://www.kliinikum.ee/dnatest/>).

**2.2. Coffini-Lowry sündroom** (OMIM 303600) on harva esinev X-liiteline haigus, mis põhjustab haigestunud meestel rasket vaimse arengu mahajäämist. Sellele sündroomile on iseloomulik düsmorfne välimus; sagedasemateks näo mikroanomaaliatega on prominentne otsmik, hüpertelorism, lame ninajuur, antimongoloidne silmade lõige ja suur täidlaste huultega suu. Lisaks esineb lühike kasv (95%), rinnaku deformatsioon (80%), küfoos ja/või skolioos (80%), mitraalklapi düsfunktsioon ning sensorineuraalne kuulmislangus. Sündroomi põhjustavad Xp22.2–p22.1 lookuses asuva RPS6KA3 (RSK2) (*ribosomal protein S6 kinase, 90-kd, 3*) geeni mutatsioonid (2).

**2.3. Aarskogi-Scotti sündroom** (OMIM 305400) on põhjustatud lookuses Xp11.21 asuva FGD1 (*faciogenital dysplasia 1*) geeni mutatsioonist. Selle sündroomi puhul esineb patsientidel kerge kuni mõõdukas kasvupeetus (71%), hüpertelorism, ptoos, antimongoloidne silmade lõige, väike ülespoole pööratud sõõrmetega nina, lai vertikaalne vagu ülemise huule kohal keskel (ingl *philtrum*), sallitaoline skrootum, brahhüdaktüülia ja klinodaktüülia (12). Eestis on varem kirjeldatud Aarskogi sündroomiga patsienti (13).

**2.4. ATR-X sündroom** (*alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked*) (OMIM 30032) on põhjustatud regioonis Xq13.3 asuva XH2 geeni mutatsioonidest. Seda sündroomi iseloomustab kliiniliselt raske, mitteprogresseeruv XL-VAMi esinemine koos  $\alpha$ -talasseemiaga, kusjuures mutusi verepildis ei esine kõigil juhtudel. Fenotüübis esineb sageli kõnepeetus, mikrotsefaalia, hüpotoonia, spastilisus või krampid, kasvupeetus, skeleti anomaalia ning näo keskosa hüpoplaasia. Esinemissagedus on <1 juht 100 000 elusalt sündinud poisi kohta. Mutatsiooni kandvatel naistel esineb üksnes kerge kõrvalekalle verepildis (2).

**2.5. LICAM** (*L1 cell adhesion molecule*) geeni mutatsioonid lookuses Xq28 (OMIM 308840) põhjustavad Sylviuse juha sulgusest tingitud X-liitelist hüdrotsefaaliat, MASA (*mental retardation, aphasia, shuffling gait, adducted thumbs*) sündroomi, X-liitelist komplitseerunud spastilist parapleegiat ning X-liitelist *corpus callosum*'i ageneesiat. X-liitelist hüdrotsefaaliat esineb 0,4–0,8 juhtu 1000 nii elusalt kui ka surnult sündinu kohta, mis moodustab umbes 5% kõigist hüdrotsefaalia juhtumitest (14).

**2.6. Huule-suulaelõhestus** (OMIM 300263) esineb rohkem kui 25 erineva X-liitelise sündroomi puhul. Nendest umbes pooltel juhtudel esineb ka VAM. Näiteks kirjeldas Siderius kaasautoritega X-liitelist kergelt kuni mõõdukalt vaimse arengu mahajäämust koos huule-suulaelõhestuse esinemisega (15). Tegemist oli regioonis Xp11.21 asuva PHF8 geeni (OMIM 300560) mutatsiooniga (16). Teiseks lookuseks, mida seostatakse X-liitelise huule-suulaelõhestusega, on Xp21.3–q21.3 (17).

**2.7.** Lookuses Xp22.13–p21.1 asub **ARX** (*aristaless-related homeobox*) **geen** (OMIM 300382), mille mutatsioonid põhjustavad kolme erinevat XL-VAMi sündroomi: infantiilseid spasme hüparrütmiaiga EEGs (X-liiteline **Westi sündroom**, OMIM 308350), VAMi düstooniiliste liigutustega kätes (**Partingtoni sündroom**, OMIM 309510) ning **infantiilset müokloonilist epilepsiat ja spastilisust** (2).

**2.8. Retti sündroomi** (OMIM 300005) põhjustab Xq28 lookuses asuva MECP2 (*methyl-*

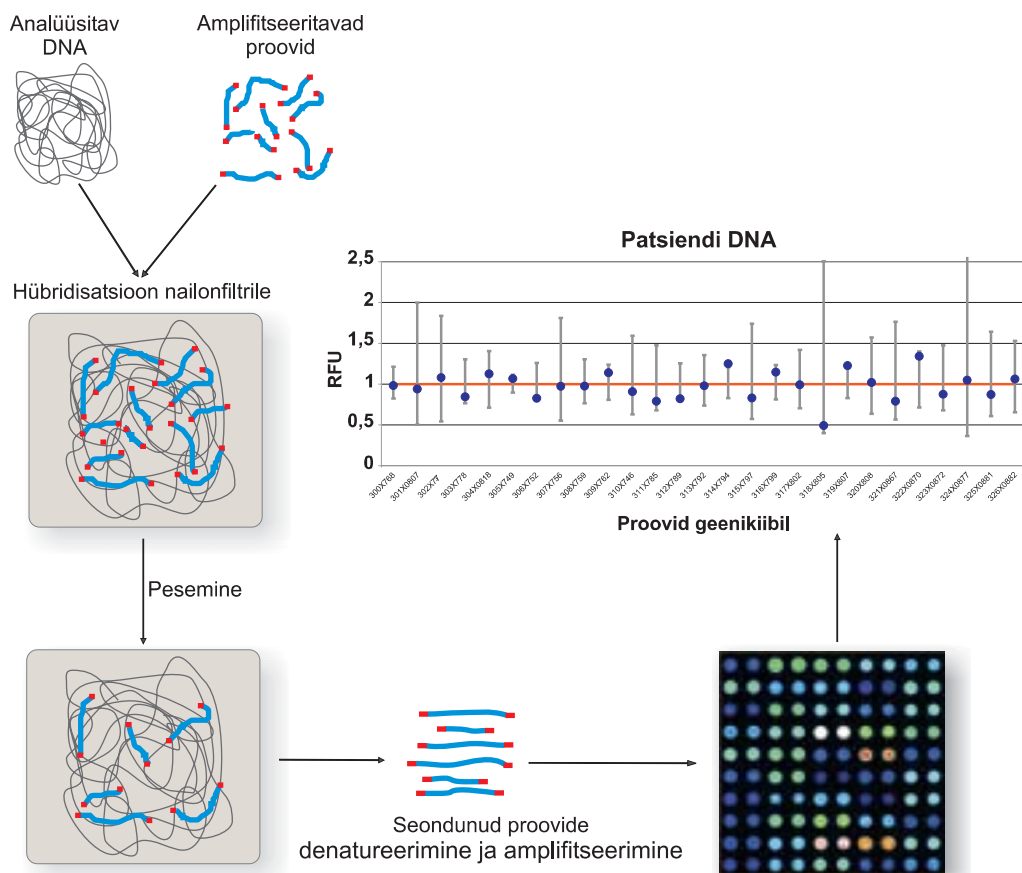
*SpG-binding protein 2*) geeni mutatsioon, esinedes umbes 70–80% juhtudel. Retti sündroom on progresseeruv neurodegeneratiivne häire, mille oletatav esinemissagedus sündivate naissoost loodete hulgas on umbes 1 : 10 000–15 000. Retti sündroomi puhul areneb laps normaalselt 6–18 kuu vanuseni, seejärel pidurduvad lühikese aja jooksul kõrgemad aju funktsioonid. Retti sündroomi iseloomustab raske VAM koos autismi, kõnnaku apraksia, hüpotoonia, une- ja hingamishäirete, epileptiliste hoogude, stereotüüpsete käelligutuste ning pidurdunud peaümberrõõdu kasvuga. Algselt arvati, et MECP2 geeni mutatsioonid on meestel alati letaalsed. Nüüdseks on leitud, et mõnel juhul võivad MECP2 teatud mutatsioone kandvad mehed ka ellu jääda, kuid sel juhul esineb neil raske VAM koos progressiivsete neuroloogiliste sümptomitega; mitteprogresseeruv entsefalopaatia; Angelmani sündroomiga sarnane fenotüüpi või mõõdukas kuni raske MS-VAM (2).

### **Autism ja selle teadaolevad seosed X-liitelise vaimse arengu mahajäämusega**

Mutatsioone X-kromosoomi kahes lookuses Xp22.3 ja Xq13–21, kus vastavalt on identifitseeritud geenid NLGN4 ja NLGN3, seostatakse autismi tekkega. Siiski arvatakse NLGN3 ja NLGN4 mutatsiooni esinevat ainult väikesel osal autismi juhtudest (2). Lisaks on leitud, et autismi võivad põhjustada mutatsioonid ka mitmes teises X-kromosoomi geenis – fragiilse X-i sündroomi põhjustavas FMR1, Retti sündroomi põhjustavas MECP2 ja Westi ning Partingtoni sündroomi põhjustavas ARX geenis (18).

### **X-kromosoomi MAPH-analüüs**

Suured, mitme miljoni aluspaari suurused (Mb, *megabase*) muutused DNA järjestuses on enamasti nähtavad tsütogeneetiliste meetoditega, kuid väikeste muutuste kindlakstegemiseks on vaja suurema lahutusvõimega tehnoloogiat. Erineva suurusega muutuste täpsemaks analüüsimiseks on välja töötatud mitmeid meetodikaid, nende seas võrdlev genoomne hübriidatsioon (VGH, *comparative genomic hybridisation*) (19), võrdlev genoomne



**Joonis. Kiibil põhinev MAPH-meetod.**

hübridisatsioon geenikiibil (*array comparative genomic hybridization, array-CGH*) (20) ja kiibil põhinev MAPH (*array multiplex amplifiable probe hybridisation*) meetod (vt jn) (21). Laiulatusliku ja tundliku meetodika väljatöötamine väikeste kromosomaalsete mutatsioonide (<3 Mb) kindlakstegemiseks on väga oluline kliinilise geneetika diagnostikaks ja inimese geneetika uurimiseks.

Meie kasutame oma töös *array*-MAPH-meetodit, mis on kujutatud joonisel (21). Selle meetodika põhimõtteks on uuritavatele lookustele vastavate DNA-proovide hübridiseerimine filtrile immobiliseeritud genoomsele DNA-le. Filtrilt pestakse mitte- või osaliselt seondunud proovid ja elueeritakse hübridiseerunud proovid, seejärel amplifitseeritakse kõik seondunud proovid nende

ostes asuva universaalse praimerpaari abil ning märgitakse fluorestsentsmärgisega. Märgitud proovid rehübridiseeritakse ja kvantiseeritakse DNA mikrokiipidel. Varasemates töödes eraldati ja kvantiseeriti PCRi (polümeraasahelreaktsioon) produktid geelelektrofooresil (22). Meie kasutame proovide hübridiseerimist kiibile, kus on 560 proovi X-kromosoomilt, 117 proovi autosoomsetest kromosoomidest ning negatiivsed kontrollid: kaks proovi taimele spetsiifilistest geenidest ja puhver. Lähtudes seondunud proovide hulgast, selgitatakse arvutianalüüsi käigus välja koopiaarvu muutuste esinemine. Tulemuseks on arvuliste ja struktuursete kromosoomiaberratsioonide analüüs 48 tunni jooksul, mis on tundvalt kiirem kui teised praegu kasutatavad tsütogeneetilised meetodid. Lisaks

saab *array*-MAPH-i lahutusvõimet tõsta peaaegu piiramatult, suurendades vastavate parameetrite alusel valitud proovide arvu.

Uuringusse valime perekondliku vaimse arengu mahajäämusega isikud, kellel kõik uuringud, mida rutiinselt vaimse arengu mahajäämuse põhjuse väljaselgitamiseks tehakse, on olnud normis (kromosoomianalüüs perifeerse vere lümfotsüütide kultuurist, fragiilse X-i ja Angelmani sündroomi DNA-test, ainevahetusuuringud jne). Samuti perekonnad, kelle anamnees viitab X-liitelisele pärilikkusele, näiteks

esineb suguvõsa naisliinis vähemalt kaks (meessoost) vaimse arengu mahajäämusega isikut; emal on erinevate abikaasadega vähemalt kaks vaimse arengu mahajäämusega last; emal ja tema ühel või mitmel lapsel (eeskätt poegadel) esineb vaimse arengu mahajäämus; patsiendi kliiniline pilt on iseloomulik mingile kindlale X-liitelisele sündroomile, millega kaasneb vaimse arengu mahajäämus.

Kui Teie patsientide hulgas esineb perekondi, kelle kahtlustate X-liitelist vaimse arengu mahajäämust, palume võtta ühendust TÜ geneetikakeskusega Tartus Oru 3 (telefon 742 8846).

### Kirjandus

1. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet* 2006;140(19):2063-74.
2. Raymond FL. X linked mental retardation: a clinical guide. *J Med Genet* 2006;43(3):193-200.
3. Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005;6(1):46-57.
4. Van Naarden Braun K, Autry A, Boyle C. A population-based study of the recurrence of developmental disabilities - Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991-94. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19(1):69-79.
5. Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation: is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *Eur J Hum Genet* 2004;12(9):689-93.
6. de Vries BB, White SM, Knight SJ, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001;38(3):145-50.
7. Menten B, Maas N, Thienpont B, et al. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet* 2006;43(8):625-33.
8. Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H, et al. A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends Genet* 2001;17(12):697-701.
9. Renieri A, Pescucci C, Longo I, et al. Non-syndromic X-linked mental retardation: from a molecular to a clinical point of view. *J Cell Physiol* 2005;204:8-20.
10. Ropers HH, Hoeltzenbein M, Kalscheuer V, et al. Nonsyndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? *Trends Genet* 2003;19(6):316-20.
11. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001;3(5):359-71.
12. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, et al. Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Eur J Hum Genet* 2004;12(1):16-23.
13. Mikelsaar RV, Lurie IW. Atypical case of Aarskog syndrome. *J Med Genet* 1992;29(5):349-50.
14. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 1998;157:355-62.
15. Siderius LE, Hamel BCJ, van Bokhoven H, et al. X-linked mental retardation associated with cleft lip/palate maps to Xp11.3-q21.3. *Am J Med Genet* 1999;85:216-20.
16. Laumonnier F, Holbert S, Ronce N, et al. Mutations in PHF8 are associated with X linked mental retardation and cleft lip/cleft palate. *J Med Genet* 2005;42:780-6.
17. Hamel BC, Mariman EC, van Beersum SE, et al. Mental retardation, congenital heart defect, cleft palate, short stature, and facial anomalies: a new X-linked multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome: clinical description and molecular studies. *Am J Med Genet* 1994;51(4):591-7.
18. Gauthier J, Joobert R, Dube MP, et al. Autism spectrum disorders associated with X chromosome markers in French-Canadian males. *Mol Psychiatry* 2006;11(2):206-13.
19. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992;258(5083):818-21.
20. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20(4):399-407.
21. Patsalis PC, Kousoulidou L, Mannik K, et al. Detection of small genomic imbalances using microarray-based multiplex amplifiable probe hybridization. *Eur J Hum Genet* 2007;15(2):162-72.
22. Armour JA, Sismani C, Patsalis PC, et al. Measurement of locus copy number by hybridisation with amplifiable probes. *Nucleic Acids Res* 2000;28:605-9.

## Summary

### X-linked mental retardation

Mental retardation (MR) is one of the main causes of handicap among children and young people, with a prevalence of about 2–3% in general population. However, despite extensive investigations most persons with MR do not have accurate genetic diagnosis. Mutations in X-linked genes have long been considered to be an important cause of MR, proceeding from the observation that MR is 30–50% more common in males than in females; furthermore, compared with the autosomes, the X chromosome contains a significantly higher number of genes that, when mutated, cause mental impairment. This article presents a short summary of the most frequent X-linked MR syndromes: fragile X, Rett, Coffin-Lowry, Aarskog-Scott, ATR-X, West, and Partington syndrome, X-linked infantile spasms or other forms of epilepsy, X-linked cleft-lip-palate and L1CAM gene mutation. Also, we present already known correlations of autism with X-linked MR. Large changes in DNA are usually detected

with regular cytogenetic analysis, but for detecting small aberrations, more sensitive methods are needed. It is very important for clinical genetic diagnostics and for human genetic research to develop new methods that are sufficiently sensitive and flexible to detect small (<3Mb) chromosomal mutations. At present, several techniques are available for detecting copy number changes of various sizes, each with limitations in resolution and cost. The methodology developed by us, called array multiplex amplifiable probe hybridization (array-MAPH), allows accurate and reliable determination of changes in copy number in complex genomes, certain chromosomes or loci. Array-MAPH is the result of further development of the principle of MAPH, a relatively simple method based on hybridization and PCR. The purpose of our study is to screen Estonian people with familial MR using array-MAPH.

helenp@ut.ee