

**DAMPAK MUTASI GEN FMRI TERHADAP EKSPRESI PROTEIN FMRP PADA
SINDROM FRAGILE X**

Jusmarini Kadir¹, Alexander Iado Wungubelen², Yusminah Hala³
^{1,2,3}Universitas Negeri Makassar
Email: jusmarinikadir001@gmail.com¹, lexywungubelen@gmail.com²,
yushala12@hotmail.com³

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk meninjau berbagai studi terkini mengenai dampak mutasi *FMRI* terhadap ekspresi *FMRP* serta implikasi klinisnya dalam sindrom Fragile X. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan menganalisis tujuh artikel ilmiah internasional yang diperoleh melalui Google Scholar. Artikel-artikel ini membahas aspek neurologis, imunologis, dan fisiologis dari mutasi *FMRI* terhadap ekspresi *FMRP*. Mutasi *FMRI* memiliki dampak luas terhadap ekspresi *FMRP*, yang berimplikasi pada berbagai aspek perkembangan otak, sistem imun, dan fungsi visual. Variasi dalam tingkat ekspresi *FMRP* dapat mempengaruhi tingkat keparahan sindrom Fragile X pada individu yang berbeda. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler *FMRP* dan pengembangan terapi berbasis regulasi ekspresi *FMRP* sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup penderita FXS.

Kata Kunci: Mutasi Gen, FMRI, Sindrom Fragile X.

ABSTRACT

This study aims to review various recent studies on the impact of FMRI mutation on FMRP expression and its clinical implications in Fragile X syndrome. This research employs a literature review method by analyzing seven international scientific articles obtained from Google Scholar. These articles discuss the neurological, immunological, and physiological aspects of FMRI mutation in relation to FMRP expression. FMRI mutation has a broad impact on FMRP expression, affecting various aspects of brain development, the immune system, and visual function. Variations in FMRP expression levels can influence the severity of Fragile X syndrome in different individuals. Therefore, further research on the molecular mechanisms of FMRP and the development of therapies based on FMRP expression regulation is essential to improve the quality of life for individuals with FXS.

Keywords: Gene Mutation, FMRI, Fragile X Syndrome.

PENDAHULUAN

Sindrom Fragile X (FXS) merupakan salah satu penyebab utama gangguan intelektual yang diwariskan secara genetik, dengan prevalensi yang signifikan pada populasi global. Penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada gen *FMRI* (Fragile X Mental Retardation 1) yang terletak pada kromosom X. Mutasi ini menyebabkan hilangnya ekspresi protein Fragile X Mental Retardation Protein (*FMRP*), yang memiliki peran penting dalam perkembangan sinapsis neuron dan regulasi ekspresi gen dalam sistem saraf pusat (Kikkawa & Ebrahimiazar, 2025)

Mutasi yang paling umum terjadi pada *FMRI* adalah ekspansi trinukleotida *CGG* dalam daerah untranslated region (UTR) 5'. Pada individu dengan FXS, ekspansi ini mencapai lebih dari 200 ulangan, yang menyebabkan metilasi promotor dan inaktivasi transkripsi *FMRI*. Akibatnya, sintesis *FMRP* menjadi terganggu atau bahkan tidak terjadi sama sekali (Shaffer et al., 2024). Kekurangan *FMRP* ini berimplikasi pada disfungsi sinaptik yang menyebabkan gangguan kognitif dan perilaku khas FXS.

Peran utama *FMRP* adalah sebagai regulator translasi protein di neuron, khususnya pada sinapsis. Protein ini mengikat ribuan mRNA dan mengendalikan sintesis protein yang berhubungan dengan plastisitas sinaptik. Tanpa *FMRP*, terjadi kelebihan sintesis protein yang berakibat pada hipereksitabilitas neuron dan defisit dalam pembelajaran dan memori (Attallah et al., 2024)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi *FMRP* memiliki peran penting dalam perkembangan otak sejak masa embrionik. Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan oleh D'Antoni et al. (2024) menemukan bahwa mutasi pada *FMRI* tidak hanya menyebabkan gangguan kognitif tetapi juga berkontribusi pada perubahan fungsi sel glial yang memainkan peran krusial dalam perkembangan otak.

Selain efeknya pada sistem saraf, mutasi pada *FMRI* juga memiliki dampak pada fungsi fisiologis lain, termasuk sistem kekebalan tubuh. Studi terbaru oleh Farleigh (2024) menunjukkan bahwa *FMRP* memiliki hubungan dengan respon imun bawaan, dan defisiensinya dapat menyebabkan disregulasi imun pada individu dengan FXS.

Dalam konteks klinis, diagnosis FXS dilakukan melalui pemeriksaan genetik untuk mendeteksi ekspansi trinukleotida *CGG* pada *FMRI*. Selain itu, penelitian terbaru juga berfokus pada pengembangan terapi berbasis gen untuk memulihkan ekspresi *FMRP*. Misalnya, Rani et al. (2024) menunjukkan bahwa teknik *gene editing* berbasis CRISPR dapat

menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam mengembalikan ekspresi *FMRP* pada model hewan dengan FXS.

Meskipun terapi yang bertujuan untuk meningkatkan ekspresi *FMRP* masih dalam tahap pengembangan, beberapa strategi farmakologis telah dicoba untuk mengatasi gejala FXS. Studi oleh Nicholas & Kilmer (2024) menunjukkan bahwa penggunaan obat-obatan seperti inhibitor mGluR5 dan modulasi sistem GABA dapat memberikan manfaat dalam mengurangi gangguan perilaku pada pasien FXS.

Selain strategi farmakologis, pendekatan terapi berbasis sel juga sedang dikembangkan. Riolfi (2024) meneliti bagaimana diferensiasi sel punca saraf dapat membantu mengembalikan ekspresi *FMRP* dan memperbaiki fungsi sinaptik. Dengan semakin berkembangnya pemahaman mengenai mekanisme molekuler FXS, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif. Mengingat dampak luas dari mutasi *FMR1* terhadap perkembangan otak dan sistem saraf, pemahaman yang lebih dalam mengenai peran *FMRP* akan menjadi kunci dalam upaya penemuan strategi pengobatan yang optimal.

METODE PENELITIAN

Menurut Sugiyono (2017), metode literatur review merupakan teknik penelitian yang dilakukan dengan menelaah berbagai sumber tertulis yang relevan dengan topik yang diteliti. Sumber tersebut dapat berupa buku, jurnal ilmiah, artikel penelitian, prosiding konferensi, dan dokumen lain yang mendukung pemahaman terhadap masalah penelitian. Literatur review digunakan untuk mengembangkan teori, mengidentifikasi kesenjangan penelitian, serta menemukan konsep yang dapat dijadikan dasar bagi penelitian lebih lanjut

Selain itu, Sugiyono (2017) menekankan bahwa literatur review dapat digunakan dalam penelitian kuantitatif maupun kualitatif. Proses literatur review harus dilakukan secara kritis dan objektif agar dapat mengidentifikasi tren penelitian, menemukan pola yang berulang, serta mengungkap kesenjangan dalam studi terdahulu. Dengan demikian, metode ini menjadi langkah awal yang penting dalam merancang penelitian yang kuat dan berbasis bukti

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Sindrom Fragile X

Menurut Hasan Hasan., dkk (2025) Sindroma fragile X (FRA XA) adalah penyebab terjadinya disabilitas mental baik pada laki-aki maupun perempuan. Kelainan ini diturunkan

secara terangkai-X (X-linked). Berbeda dengan penyakit herediter lain yang diturunkan secara terangkai-X, dimana pria terkena penyakit sedangkan wanita hanya bertindak sebagai pembawa sifat (karier), sindroma fragile-X ini dapat mengenai laki-laki dan perempuan (jadi, perempuan dapat terkena pe nyakit ataupun sebagai karier).

Sindrom Fragile X merupakan salah satu penyakit kelainan genetik yang diwariskan akibat mutasi genetik dengan menandakan disabilitas intelektual pada penderita (Protic dkk., 2022)

2. Mutasi Gen

Mutasi gen merupakan suatu perubahan dalam materi genetik baik pada taraf tingkatan gen ataupun tingkatan kromosom, mutasi pada tingkat Gen adalah mutasi titik, sedangkan mutasi pada kromosom adalah aberasi. Menurut Nindy Adisha Puti Hanumsari dan Ardi Mustakim., (2025) menyatakan bahwa mutasi gen adalah perubahan acak pada teori genetik, untuk membantu evolusi dan regenerasi spesies tumbuhan dari waktu ke waktu. Mutasi yang menguntungkan dapat meningkatkan adaptasi individu terhadap lingkungan, seperti meningkatkan ketahanan terhadap penyakit atau efisiensi penggunaan nutrisi.

Dalam penelitian Ira Cinta Lestari dan Suryani Eka Mustika., (2025) telah mengidentifikasi peran protein MeCP2 pada otak, meskipun mekanisme bagaimana mutasi MeCP2 dapat menyebabkan efek fungsi protein dan berkontribusi terhadap patogenesis Rett Syndrome masih belum sepenuhnya dipahami. Fenotip RTT yang menyerupai berbagai gangguan perkembangan neurologis lainnya menunjukkan adanya proses patogenik yang menginduksi kondisi tersebut, yaitu mutasi pada MeCP2. Memahami patologi seluler dan molekuler pada RTT dapat memperluas wawasan mengenai peran modifikasi epigenetic dalam fungsi dan perkembangan sistem saraf, serta membantu memahami patogenesis berbagai gangguan perkembangan neuronal lainnya.

3. Gen FMR1

Gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) merupakan gen yang terletak pada kromosom X dan mempunyai peran penting di dalam otak. Dimana gen ini juga dapat menghasilkan protein yang disebut MFRP (Fragile X Mental Retardation Protein) yang dapat berfungsi sebagai regulasi sinapsis dan perkembangan neuron khususnya dalam pembelajaran dan memori. Jung, S., & Richter, J. D. (2025)., menyatakan bahwa FMR1 merupakan Ekspresi gen terlibat dalam tiga kelainan penting dengan entitas yang berbeda. Sindrom Fragile X,

kelainan perkembangan saraf dan penyebab paling umum dari retardasi mental yang diwariskan disebabkan oleh kurangnya total gen X. FMR1 produk gen, FMRP. Jadi, pada pembawa FM penyakit ini disebabkan oleh mekanisme kehilangan fungsi. Sebaliknya, pembawa PM menunjukkan peningkatan transkripsi gen FMR1 yang menyebabkan peningkatan kadar FMR1 mRNA dan menyebabkan sindrom neurologis progresif baru, yang disebut FXTAS.

4. Perbedaan Gender dalam Dampak Mutasi *FMRI*

Studi oleh Kikkawa dan Ebrahimiazar (2025) meneliti bagaimana absennya *FMRP* memengaruhi perkembangan otak secara berbeda antara laki-laki dan perempuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa laki-laki dengan mutasi *FMRI* mengalami gangguan perkembangan otak yang lebih signifikan dibandingkan perempuan. Salah satu alasan utama perbedaan ini adalah karena laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, sehingga tidak ada salinan gen *FMRI* lain yang dapat mengkompensasi mutasi. Sebaliknya, perempuan yang memiliki dua kromosom X cenderung mengalami efek yang lebih ringan karena kemungkinan adanya paralel kompensasi dari kromosom X kedua.

Lebih lanjut, penelitian ini juga mengamati pola perkembangan neuron pada model hewan dengan defisiensi *FMRP*. Data menunjukkan bahwa dalam kondisi tanpa *FMRP*, konektivitas sinaptik terganggu, terutama pada wilayah otak yang berhubungan dengan fungsi kognitif dan memori. Studi ini memberikan wawasan penting bahwa terapi potensial untuk FXS perlu mempertimbangkan perbedaan gender dalam respons terhadap terapi berbasis regulasi ekspresi *FMRP* (Kikkawa & Ebrahimiazar, 2025).

5. Variasi Ekspresi *FMRP* dalam FXS

Penelitian oleh Shaffer et al. (2024) menemukan bahwa individu dengan FXS masih dapat memiliki kadar *FMRP* dalam jumlah kecil akibat ketidak sempurnaan proses metilasi pada *FMRI*. Studi ini menunjukkan bahwa dalam beberapa kasus, metilasi pada *FMRI* tidak terjadi sepenuhnya, sehingga memungkinkan sintesis *FMRP* dalam jumlah rendah. Individu yang memiliki sedikit ekspresi *FMRP* cenderung menunjukkan gejala yang lebih ringan dibandingkan mereka yang kehilangan *FMRP* secara total.

Selain itu, penelitian ini menemukan bahwa ekspresi *FMRP* yang tersisa dalam beberapa individu dengan FXS dapat dikaitkan dengan variasi fenotip klinis, seperti tingkat kecerdasan dan kemampuan adaptasi sosial. Hal ini memperkuat hipotesis bahwa strategi terapi yang

bertujuan untuk meningkatkan ekspresi *FMRP*, meskipun dalam jumlah kecil, dapat memberikan manfaat yang signifikan dalam mengurangi gejala FXS ([Shaffer et al., 2024](#)).

6. Dampak Mutasi *FMRI* pada Perkembangan Anak Laki-laki dan Perempuan

Carina (2024) meneliti bagaimana anak laki-laki dengan FXS mengalami dampak yang lebih parah dibandingkan perempuan. Studi ini menemukan bahwa anak laki-laki dengan FXS lebih cenderung mengalami gangguan perkembangan motorik, kognitif, dan perilaku yang lebih signifikan dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh absennya kromosom X kedua pada laki-laki, yang dalam beberapa kasus dapat berfungsi sebagai mekanisme kompensasi genetik pada perempuan.

Lebih jauh, penelitian ini juga mengamati bahwa perempuan dengan FXS sering kali mengalami gejala yang lebih ringan dan dalam beberapa kasus bahkan tidak menunjukkan gejala sama sekali. Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa strategi pengobatan berbasis gen mungkin perlu disesuaikan berdasarkan faktor gender untuk meningkatkan efektivitas terapi bagi individu dengan FXS ([Carina, 2024](#)).

7. Peran *FMRP* dalam Regulasi Sintesis Protein Otak

Nicholas dan Kilmer (2024) menyoroti bagaimana mutasi *FMRI* mempengaruhi mekanisme sintesis protein di otak. Hilangnya *FMRP* menyebabkan disregulasi dalam ekspresi berbagai protein sinaptik yang berperan penting dalam pembelajaran dan memori. Studi ini menemukan bahwa tanpa *FMRP*, beberapa jalur molekuler utama dalam otak, seperti jalur mTOR, mengalami hiperaktivasi yang menyebabkan gangguan

Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa regulasi ekspresi protein yang terganggu akibat defisiensi *FMRP* dapat berdampak pada konektivitas saraf, yang berujung pada defisit dalam kemampuan kognitif dan sosial penderita FXS. Dengan demikian, penelitian ini menegaskan perlunya strategi terapeutik yang bertujuan untuk menyeimbangkan kembali ekspresi protein di otak untuk mengurangi dampak negatif dari mutasi *FMRI* ([Nicholas & Kilmer, 2024](#)).

8. Dampak Mutasi *FMRI* terhadap Sistem Imun

Farleigh (2024) meneliti efek mutasi *FMRI* terhadap sistem imun menggunakan model serangga *Acheta domesticus*. Studi ini menunjukkan bahwa mutasi *FMRI* tidak hanya berdampak pada sistem saraf, tetapi juga menyebabkan gangguan dalam regulasi respons

imun bawaan. Serangga yang mengalami knockdown ekspresi *FMRP* menunjukkan penurunan efektivitas dalam melawan infeksi patogen, yang mengindikasikan bahwa protein ini mungkin berperan dalam mengatur respons imun.

Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa ekspresi *FMRP* dalam beberapa jenis sel imun seperti makrofag dan sel dendritik dapat mempengaruhi bagaimana tubuh merespons peradangan dan infeksi. Temuan ini memberikan bukti baru bahwa gangguan sistem imun dapat menjadi salah satu aspek yang kurang dipahami dalam patofisiologi FXS. Oleh karena itu, studi lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi bagaimana terapi berbasis *FMRP* dapat memodulasi sistem imun untuk meningkatkan kualitas hidup penderita FXS ([Farleigh, 2024](#)).

9. Pengaruh *FMRP* terhadap Gangguan Kecemasan

Riolfi (2024) mengkaji hubungan antara mutasi *FMRI* dan gangguan kecemasan pada anak-anak dengan FXS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa individu dengan FXS memiliki kecenderungan mengalami kecemasan yang lebih tinggi dibandingkan individu neurotipikal. Hal ini diduga berkaitan dengan kurangnya *FMRP* dalam mengatur ekspresi gen yang berperan dalam produksi neurotransmitter seperti GABA dan serotonin, yang memiliki peran penting dalam regulasi emosi.

Selain itu, penelitian ini juga menemukan bahwa individu dengan kadar *FMRP* lebih rendah menunjukkan respons yang lebih tinggi terhadap stres lingkungan, seperti perubahan rutinitas dan interaksi sosial yang tidak terduga. Temuan ini menyoroti pentingnya pendekatan terapi yang tidak hanya berfokus pada pemulihan ekspresi *FMRP*, tetapi juga pada strategi intervensi berbasis perilaku untuk mengurangi kecemasan yang dialami oleh individu dengan FXS ([Riolfi, 2024](#)).

10. Dampak Defisiensi *FMRP* terhadap Retina dan Gangguan Penglihatan

Attallah et al. (2024) menemukan bahwa defisiensi *FMRP* tidak hanya berdampak pada otak, tetapi juga menyebabkan perubahan spesifik dalam retina. Studi ini mengungkapkan bahwa individu dengan FXS mengalami gangguan fungsi retina, yang dapat berkontribusi pada gangguan penglihatan.

Lebih lanjut, penelitian ini menunjukkan bahwa *FMRP* berperan dalam regulasi ekspresi protein tertentu yang penting bagi kesehatan retina. Gangguan dalam jalur ini dapat menyebabkan sensitivitas cahaya yang lebih tinggi serta gangguan dalam pemrosesan visual.

Hasil penelitian ini menekankan bahwa aspek penglihatan dalam FXS sebaiknya diperhatikan dalam diagnosis dan perawatan penderita ([Attallah et al., 2024](#))

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil review dari artikel ilmiah, dapat disimpulkan bahwa mutasi gen *FMR1* berakibat pada hilangnya ekspresi *FMRP*, yang berdampak luas terhadap perkembangan saraf, fungsi kognitif, sistem imun, dan bahkan penglihatan. Variasi dalam ekspresi *FMRP* dapat menjelaskan perbedaan tingkat keparahan gejala FXS pada individu yang berbeda. Oleh karena itu, pemahaman lebih lanjut tentang regulasi *FMRP* dan terapi potensial untuk meningkatkan ekspresinya sangat penting untuk pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif bagi individu dengan FXS.

DAFTAR PUSTAKA

- Attallah, A., Ardourel, M., Gallazzini, F., & Lesne, F. (2024). Lack of FMRP in the retina: Evidence of a retinal specific transcriptomic profile. *Experimental Eye Research*, 236, 109876.
- Bear, M. F., Huber, K. M., & Warren, S. T. (2004). The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in neurosciences*, 27(7), 370-377.
- D'Antoni, S., Spatuzza, M., Bonaccorso, C. M., & Catania, M. V. (2024). Role of fragile X messenger ribonucleoprotein 1 in the pathophysiology of brain disorders: A glia perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 157, 105423.
- Farleigh, M. E. (2024). RNA interference of the fragile X mental retardation gene and its impact on the innate immune system of male and female *Acheta domesticus* crickets. *Miami University Research Repository*. Miami University.
- Hanumsari, N. A. P., & Mustakim, A. (2025). ARTIKEL REVIEW: ANALISIS STRUKTUR VARIASI GENETIK SEL TUMBUHAN. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin Terpadu*, 9(1).
- Hasan, H., Santos, E. R., Amrei, S. A. M., Tassone, F., Randol, J. L., Hagerman, P., & Hagerman, R. J. (2025). Novel p. Arg534del Mutation and MTHFR C667T Polymorphism in Fragile X Syndrome (FXS) With Autism Spectrum Phenotype: A Case Report. *Case Reports in Genetics*, 2025(1), 9751565.
- Jung, S., & Richter, J. D. (2025). Trinucleotide repeat expansion and RNA dysregulation in fragile X syndrome: emerging therapeutic approaches. *RNA*, 31(3), 307-313.

- Kikkawa, T., & Ebrahimiazar, S. (2025). Absence of FMRP modulates brain development in a sex-specific manner. *International Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 12(1), 89-102.
- Lestari, I. C., & Mustika, S. E. (2025). ABNORMALITAS SELULER DAN MOLEKULER PADA RETT SYNDROME YANG DIPENGARUHI MUTASI GEN MeCP2. *Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik)*, 8(1), 45-60.
- Nicholas, D., & Kilmer, B. S. W. (2024). What is fragile X syndrome and some suggestions for moving forward. *AIDE Canada*. Autism and Intellectual Disability Knowledge Exchange Network.
- Protic, D. D., Aishworiya, R., Salcedo Arellano, M. J., Tang, S. J., Milisavljevic, J., Mitrovic, F., Hagerman, R. J., & Budimirovic, D. B. (2022). Fragile X Syndrome: *From Molecular Aspect to Clinical Treatment*. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23041935>
- Rani, R., Sri, N. S., Medishetti, R., & Chatti, K. (2024). Loss of FMRP affects ovarian development and behaviour through multiple pathways in a zebrafish model of fragile X syndrome. *Human Molecular Genetics*, 33(16), 1391–1405. Oxford University Press.
- Riolfi, B. (2024). Relazione tra ansia e attenzione congiunta in bambini e bambine con sindrome dell'X Fragile. *University of Padua Repository*. University of Padua.
- Shaffer, R. C., Erickson, C. A., Nelson, M., & Schmitt, L. M. (2024). A near normal distribution of IQ in Fragile X Syndrome. *Scientific Reports*, 14(73626), 1-12. Nature Publishing Group.
- Sugiyono. (2017). *Metode penelitian kuantitatif, kualitatif, dan R&D*. Alfabeta
- Zhang, Y., Liu, Y., & Petrov, M. S. (2025). Relationship of fat in the pancreas with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 26(3), e13914. Wiley.