

II Congreso Nacional X-Frágil
Murcia, 15 y 16 de octubre, 2016
9 MUDEM - Calle Ibn Arabi, Molina de Segura (Murcia)

Facebook: @dgenesmurcia
Twitter: @dgenesmurcia
Website: www.dgenes.es

SÍNDROME X FRÁGIL
SIN DIFERENCIAS HAY CAPACIDADES

INSCRIPCIONES
968 278 643
dgenes.es / molinadesegura.es
dgenesxfragil@gmail.com

Organizan: dgenes, dgenes
Coorganizan: Murcia, Murcia, Murcia
Colaboran: Murcia, Murcia, feder

Líneas de investigación en el tratamiento del síndrome X frágil

Dra. Rosario Domingo

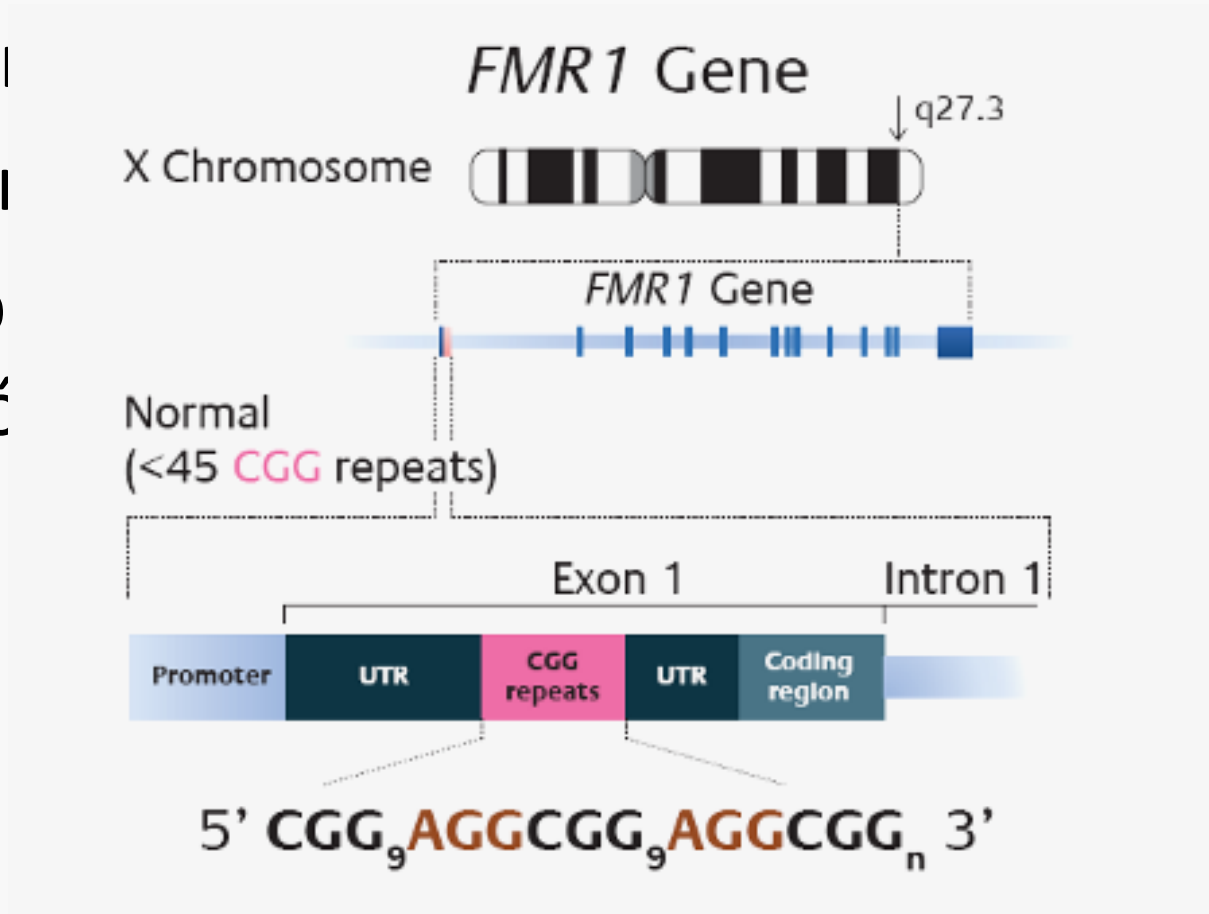
Neuropediatría

Hospital Clínico U. V. Arrixaca. Murcia

Arrixaca
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"

Historia

- 1897 John
- 1943 Mar
- 1969 Lub
- Restricci
- Xq27-3

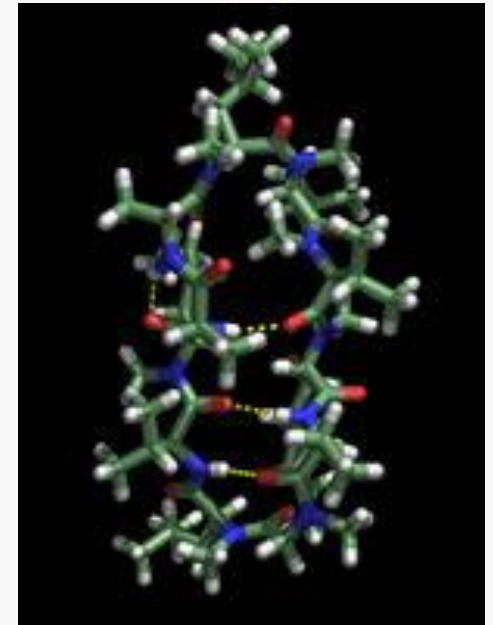
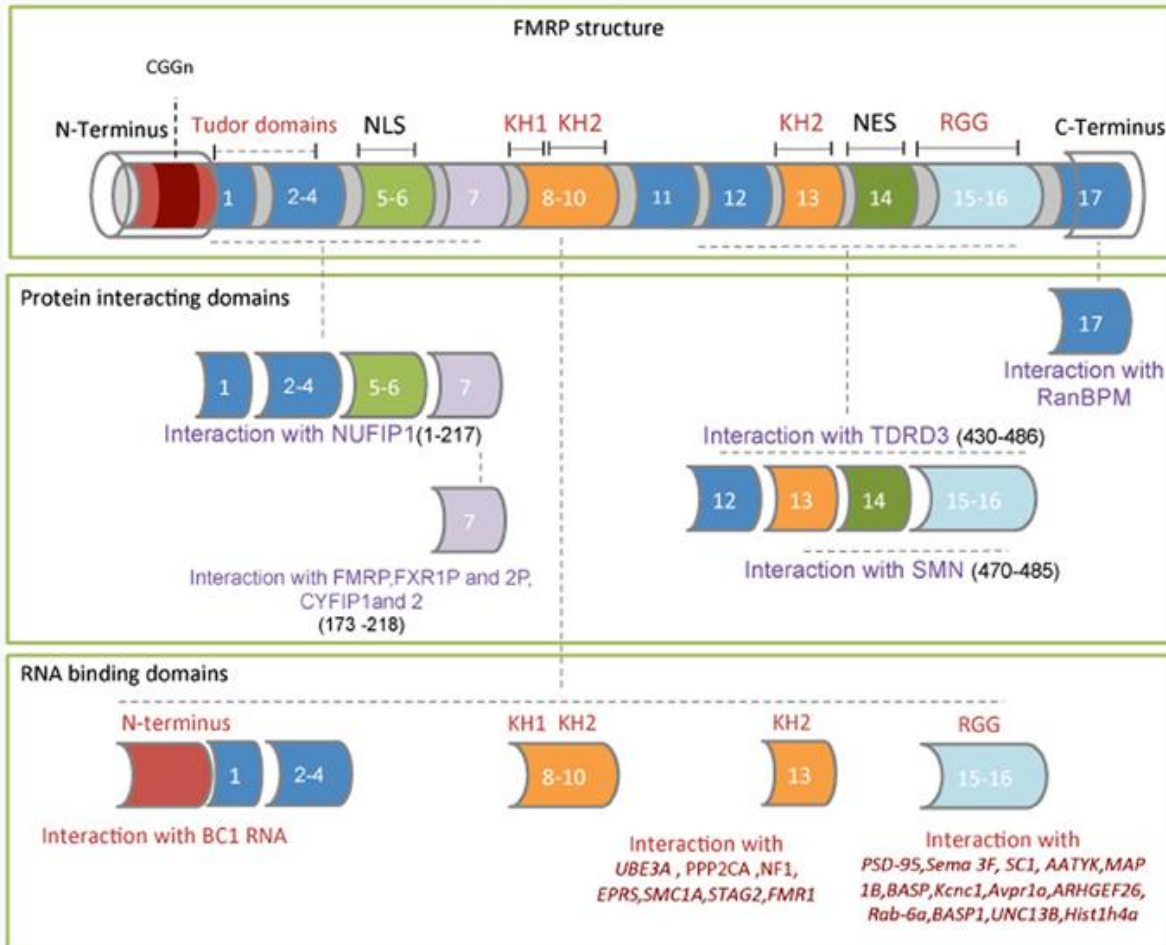


es

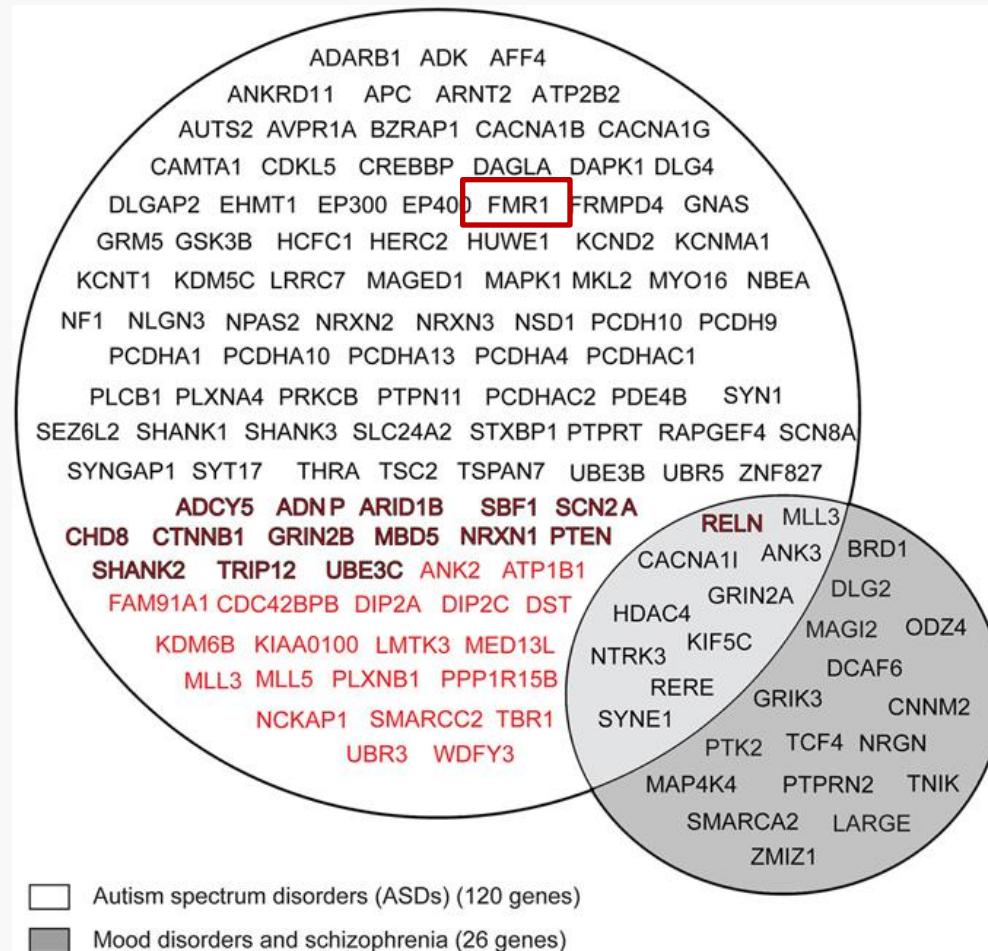
INTRODUCCIÓN

- MECANISMO: Aumento de repeticiones CGG en el extremo 5' del gen FMR1. Otros mecanismos, raros.
- Nº > 200 repeticiones, el gen es metilado y silenciado.
- Ausencia de FMRP o gran reducción de la misma.
- FMRP1 es una proteína que se une a mRNAs.
- Interviene en la estabilidad, localización y traducción de seleccionados mRNAs.
- FMRP interviene en el desarrollo y mantenimiento de las espinas dendríticas
- FMRP en el funcionamiento de las sinapsis: equilibrio entre potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD).

FMRP1: la proteína



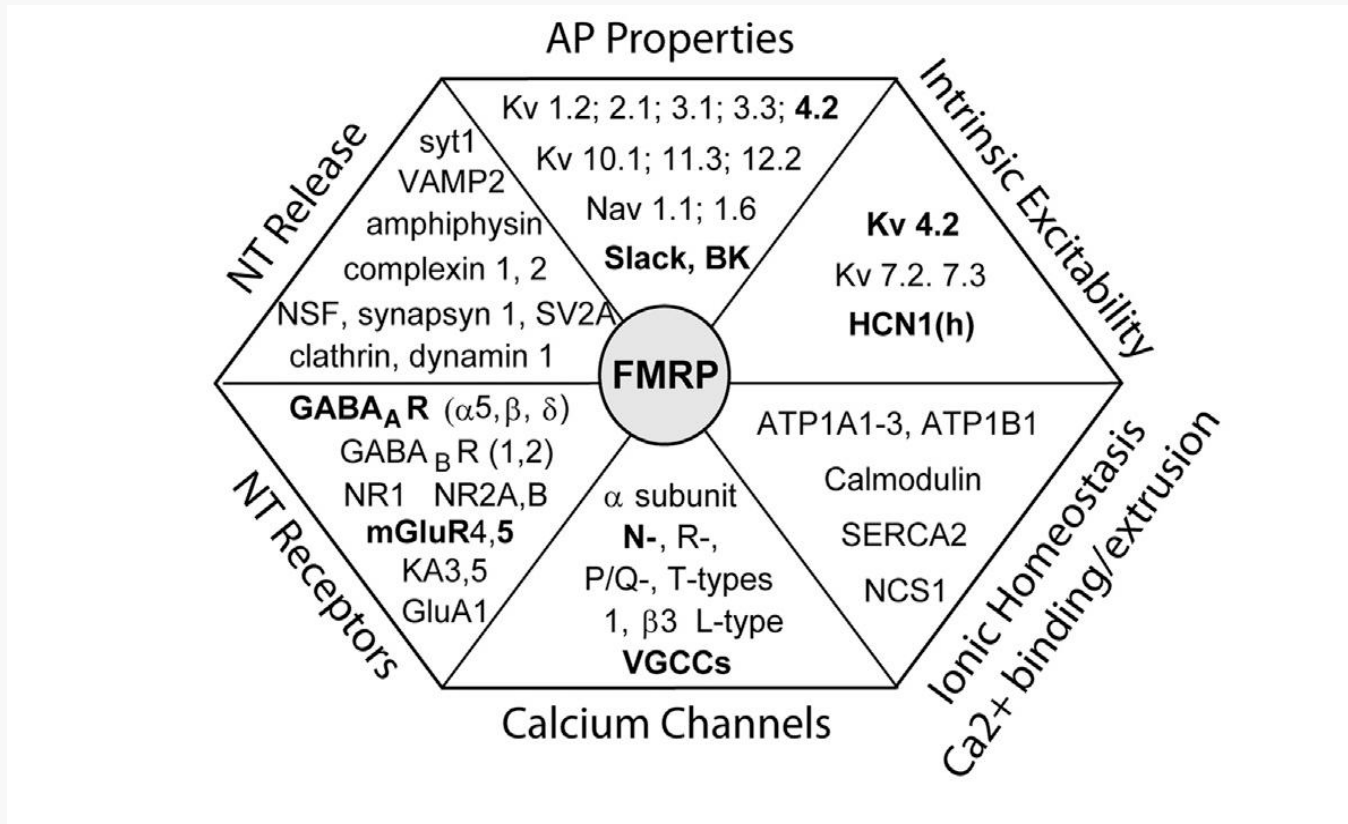
FMR1 gen, relaciones



Pleiotropia de FMRP en modelo Fmr1 KO mice

Capacidad de producir efectos diversos no relacionados.

En este ejemplo, regulación de la hiperexcitabilidad neuronal



“Actividades” FMRP1

FMRP, es un represor de la traducción. Su ausencia origina la sobreexpresión de las proteínas involucradas en la transmisión sináptica y plasticidad.

FMRP regula la expresión de muchas proteínas que intervienen en la plasticidad sináptica.

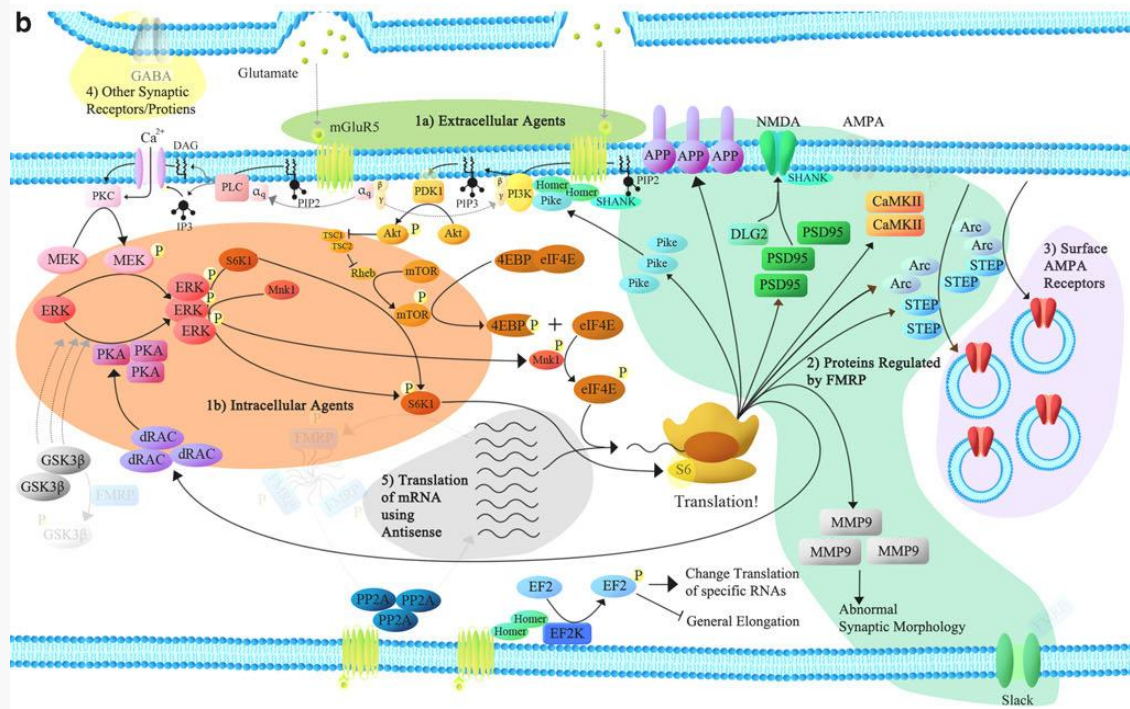
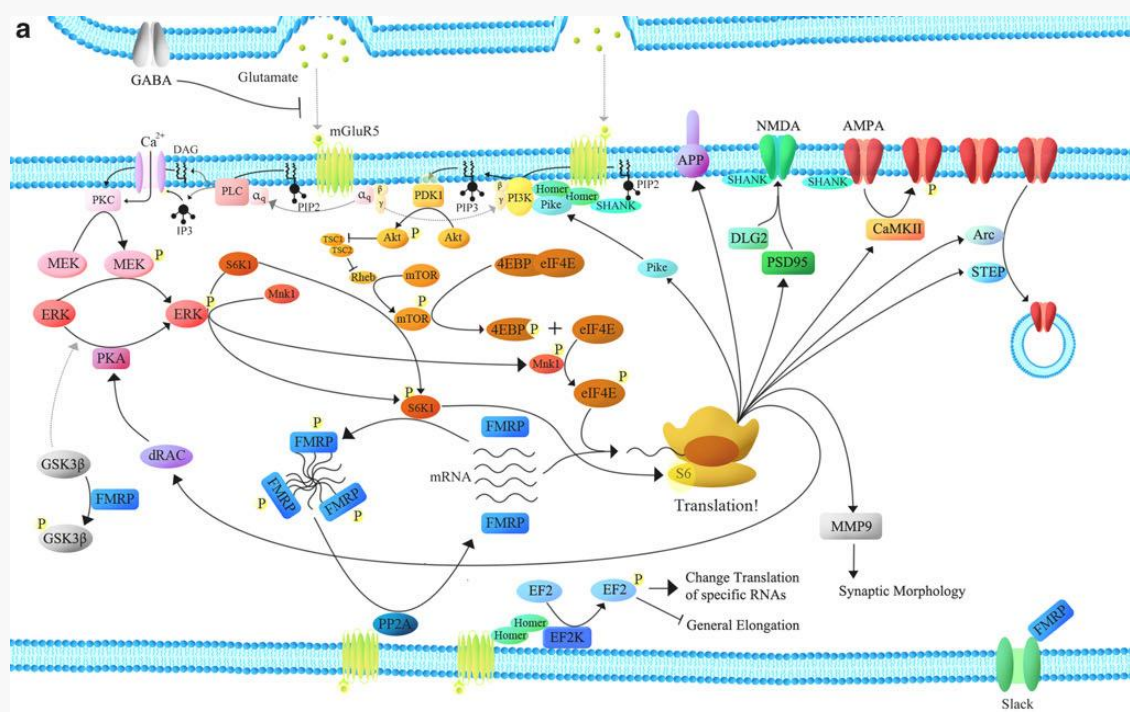
FMRP es necesaria para la internalización de receptores AMPA (Glutamato) que participan en los fenómenos de Inhibición a largo plazo o debilitamiento de uniones sinápticas.

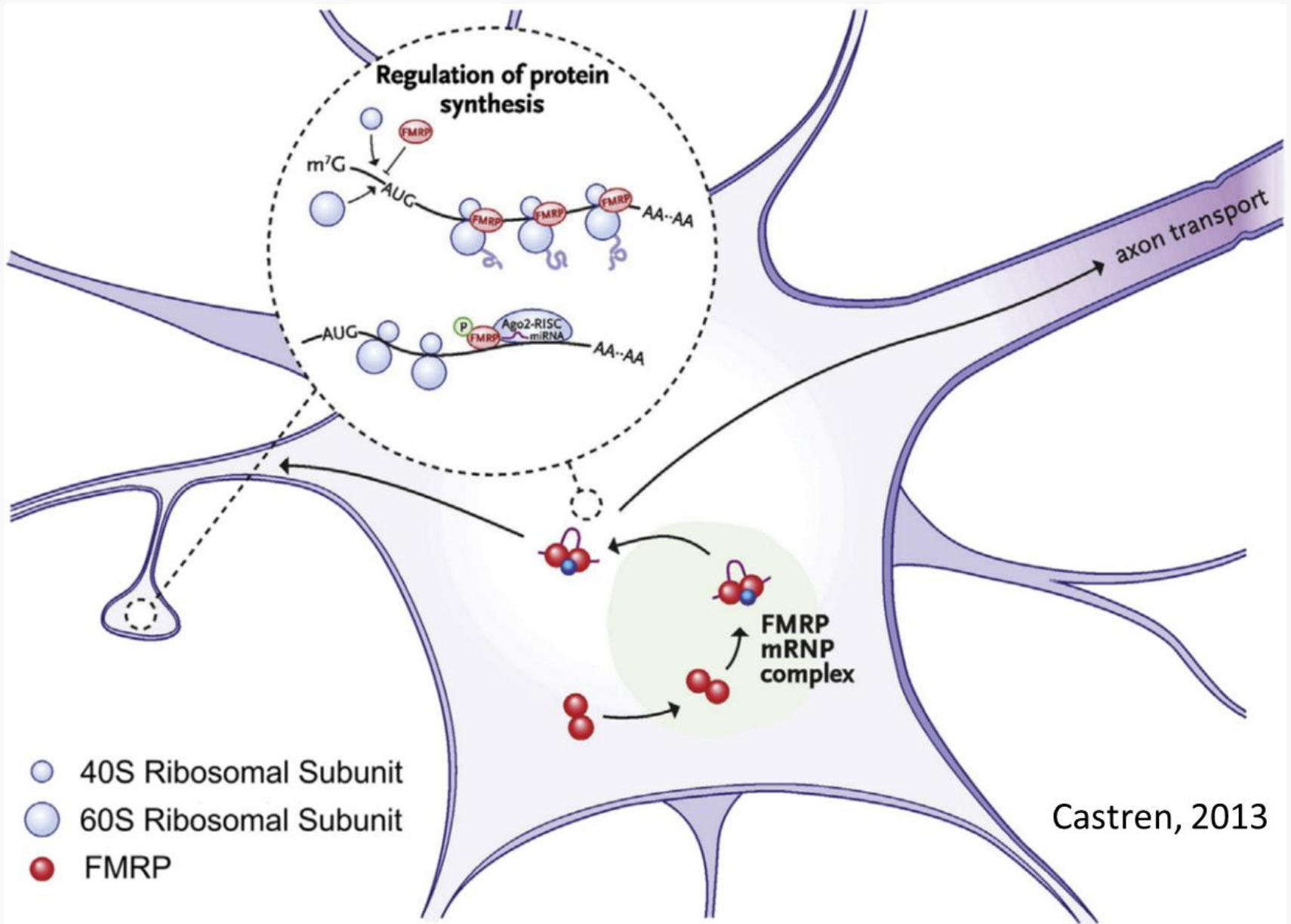
FMRP es necesario para la síntesis de proteínas activada por los receptores metabotrópicos de Glutamato (mGluRs) implicados en la potenciación a largo plazo

El déficit de FMRP provoca disregulación de la vía del GABA necesaria para la inhibición de la transmisión sináptica provocando hiperexcitabilidad

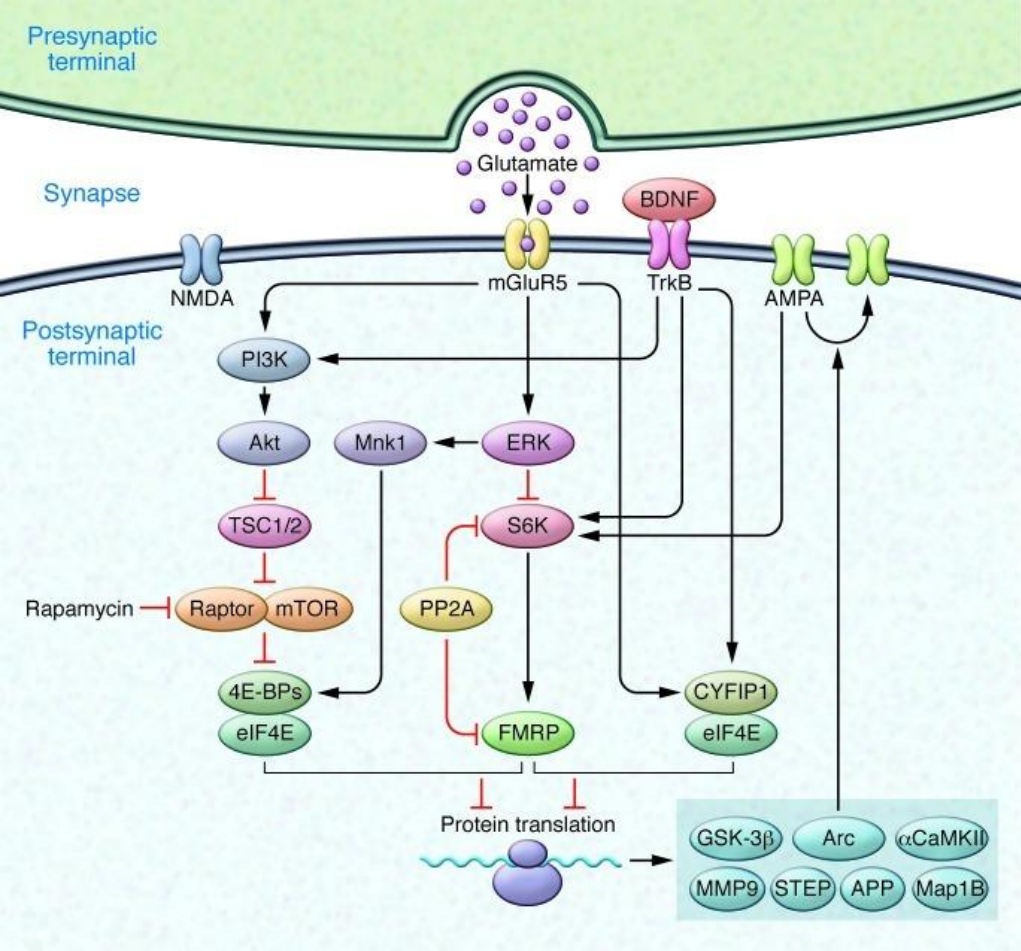
Se calcula que FMRP regula la traducción del 4% de los RNA cerebrales

Berry-Krabis, E.
 J Neurodevel Disord
 (2011)



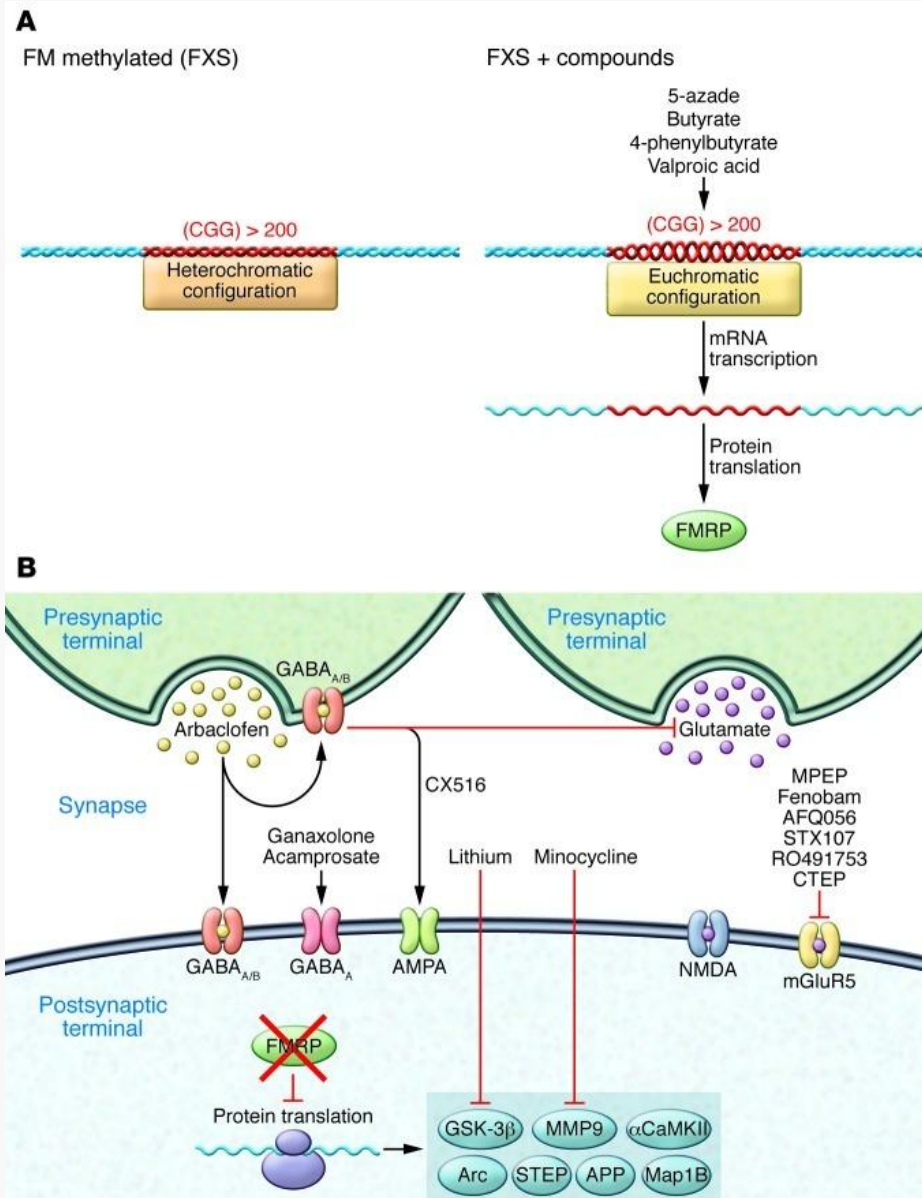


Castren, 2013



Potenciales de tratamiento

Bagni C et al. J Clin Invest 2012



Antagonistas mGluR5

Metabotropic glutamate receptor 5

- La teoría mGluR del retraso mental en SXF. Bear et al. Trends Neurosci. 2004.
- Estimulación de mGluR5 dendritas →
 - ↑ síntesis proteínas locales →
 - internalización AMPA →
 - enlentecimiento de la maduración de la red sináptica mGluR5-LTD →
 - memoria/desarrollo.
- mGluR → ↑ síntesis FMRP → ↓ mGluR
- Falta de FMRP → mGluR-LTD hiperactivo

Antagonistas mGluR5

- **Fenobam**

- Ratones. **Adultos SXF: 50% mejoría. Interrupción por falta de financiación.**
- Berry-Kravis E,. J Med Genet. 2009.

- **Mavoglurant**

- **Adultos varones 30: No mejoría en el estudio, un grupo mejoría a largo plazo en comportamiento y cognición. Se va a investigar en niños .**
- Jacquemont et al. Sci Transl Med. 2011 y Berry-Krabis Sci Transl Med. 2016.

- **Basimglurant**

- Estudios en adultos y niños. Sin resultados positivos durante el estudio y mejoría a largo plazo en parte de los pacientes. International Meeting for Autism Research Quiroz J. Citado en Review of targeted treatments in fragile X syndrome.

Moduladores GABA

Ácido gamma-aminobutírico

- Sistema GABA es inhibidor en SNC y está alterado en SXF.
- GABA_A canal ionico (ionotropico) y GABA_B unido a proteína G (metabotropico) disminuidos
- **Ganaxolona** (esteroide neuroactivo)
 - Heulens. Behav Brain Res. 2012 y BraaCell Cycle. 2015.
- **Arbaclofen** (baclofeno-racémico), agonista GABA_B
 - Berry-Krabis. Sci Transl Med. 2012
 - Suspendido por problemas financieros
- **Acamprosato**, agonista A y B
 - Aprobado para tratar el etilismo
 - Berry-Krabis. Ann Neurol. 2014

Minociclina

- En SXF la MMP-9 (proteína matriz metaloproteinasas 9) esta aumentada y se afecta la formación de espina dendríticas.
- Minociclina madura espinas dendríticas
 - Dansie. Neuroscience. 2013
 - Leigh. Dev Behav Pediatr. 2013
- Efectos positivos: mejoría clínica pero disminución a largo plazo. Mejoría EEG.
- Efectos adversos: coloración piel y dientes, lupus-like, inducción de autoinmunidad, cefaleas, eritema, artritis, diarrea. Limitación para niños.

Minociclina

- Los beneficios de la minociclina se demostraron en el ratón KO
- Utari et al (2010) comunicó un estudio en niños y adultos de dos semanas de duración. Tuvieron 39,6% de efectos adversos. Los cuidadores comunicaron mejoría en lenguaje, atención, social y ansiedad en 70%.
- Paribello et al (2010) hicieron un estudio con minociclina en pacientes con SXF de 13-32 años, observaron mejoría en conducta.
- Leigh et al (2013), publican un estudio controlado doble ciego, niños y adultos, donde observan mejoría mayor que con placebo en el tratamiento durante tres meses. Limitaciones: n^o bajo de pacientes, “debilidad” de resultados, desconocemos resultados a largo plazo.

- Utari A et al. Am J Intellect Dev Disabil. (2010)



- Patients Showing Changes According to Parents' Impression (in %, N = 50)

| | Peor | Algo peor | Nada | Algo mejor | Mucho mejor |
|--|------|-----------|------|------------|-------------|
| • Language | - | - | 46 | 42 | 12 |
| • ADHDa symptoms | | | | | |
| • Hyperactivity | - | 14 | 74 | 12 | - |
| • Attention | - | - | 50 | 38 | 12 |
| • Impulsivity | - | 8 | 72 | 18 | 2 |
| • Behavior problems | | | | | |
| • Tantrums | 2 | 4 | 80 | 12 | 2 |
| • Anxiety | - | 4 | 66 | 20 | 10 |
| • Moodiness/irritability | - | 12 | 78 | 4 | 6 |
| • Sleep disturbances | - | 12 | 86 | 2 | - |
| • Social communication | - | - | 56 | 40 | 4 |
| • aAttention-deficit/hyperactivity disorder. | | | | | |

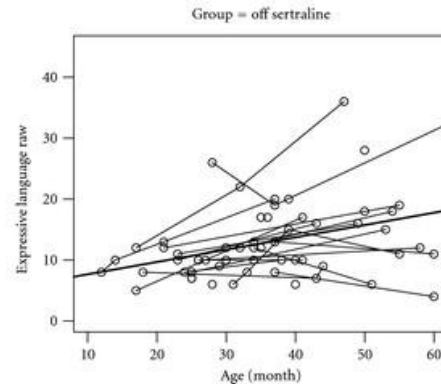
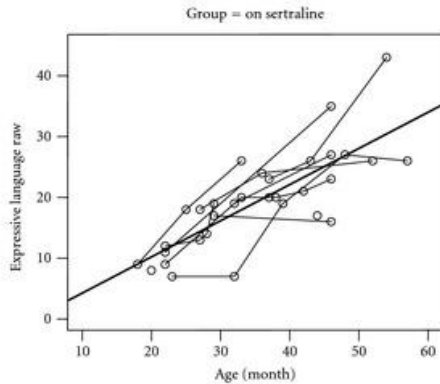
SSRI

Inhibidores de la recaptación de serotonina

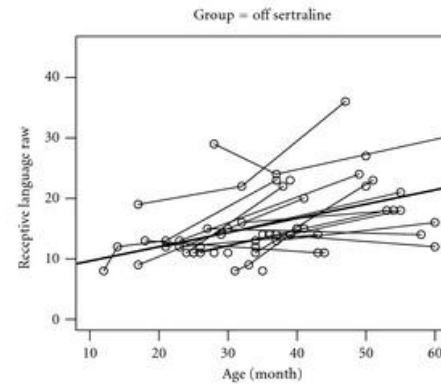
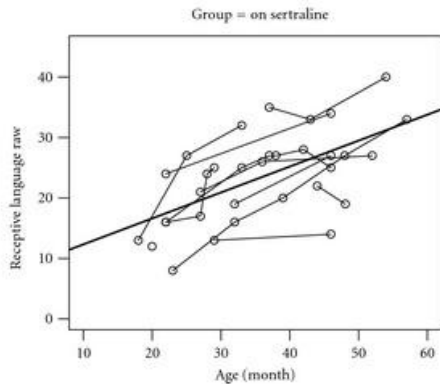
- Hanson AC, Hagerman RJ. Serotonin dysregulation in Fragile X Syndrome: implications for treatment. Intractable Rare Dis Res. 2014.
- Uutela M, et al. Distinctive behavioral and cellular responses to fluoxetine in the mouse model for Fragile X syndrome. Front Cell Neurosci. 2014.
- Hess LG, Hagerman RJ et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Sertraline in Young Children With Fragile X Syndrome. J Dev Behav Pediatr. 2016

SSRI

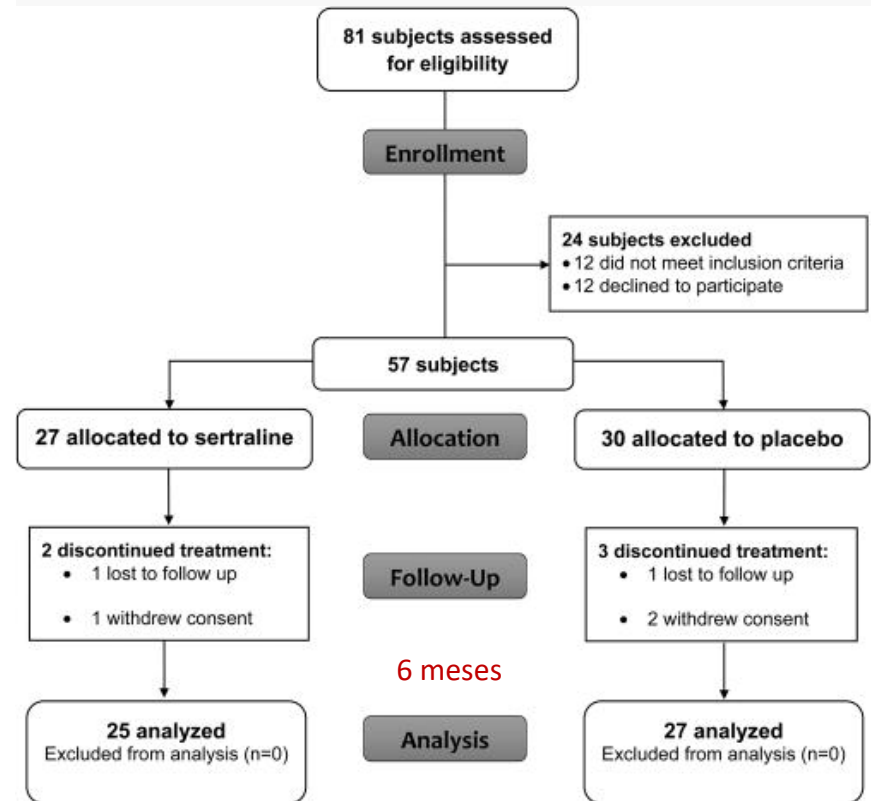
Inhibidores de la recaptación de serotonina: sertralina



(a)



(b)



Sertralina 2,5 mg/día, edad 2-3 años
Sertralina 5 mg/día, 4-5 años

Hess LG. 2016

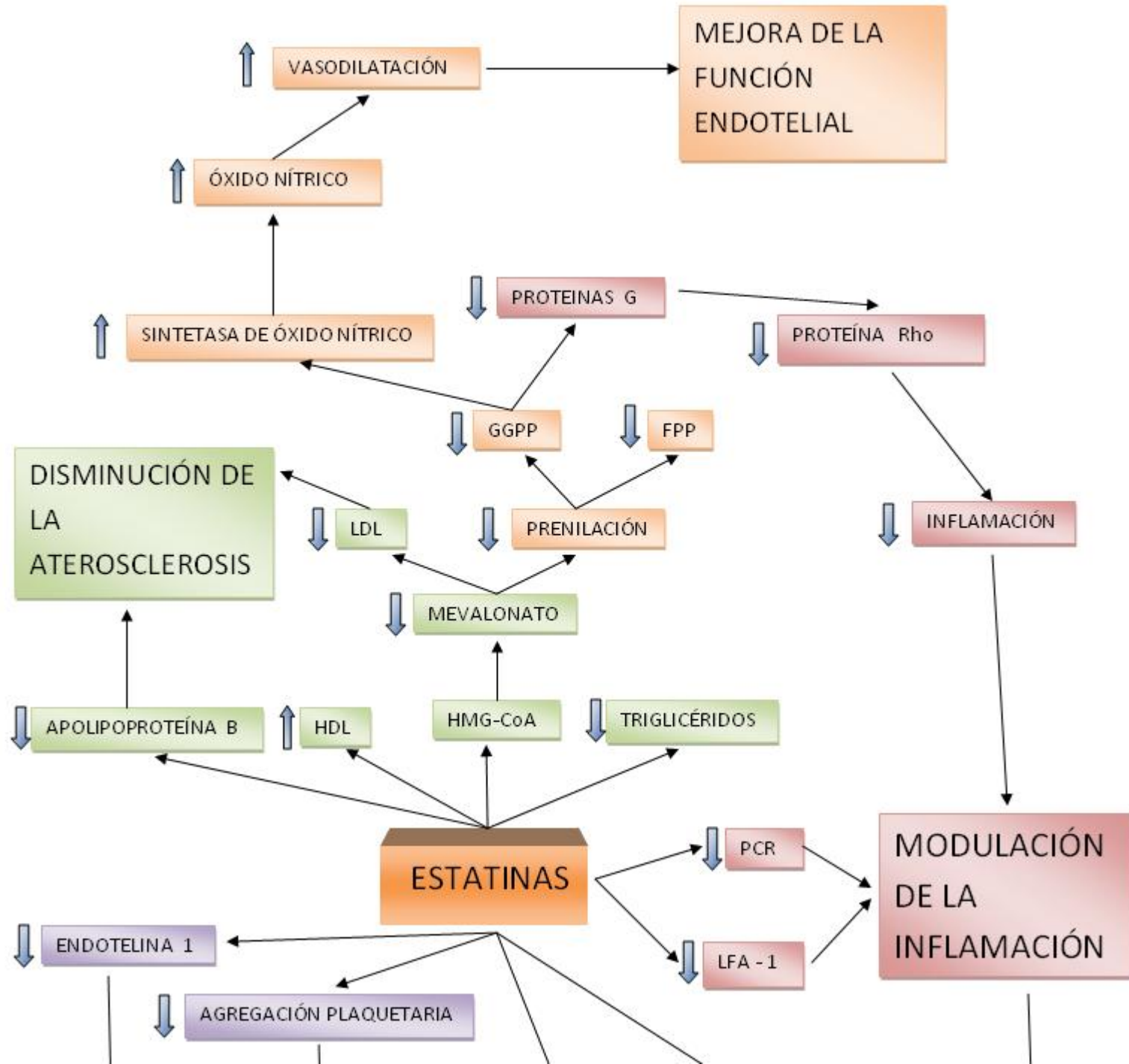
Lenguaje expresivo, mejoría sin significado estadístico.

| Variables | Sertraline | | | | | | Placebo | | | | | | p |
|---|------------|------|-------|-----------|-------|-------|----------|------|-------|-----------|------|-------|------|
| | Baseline | | | Follow-up | | | Baseline | | | Follow-up | | | |
| | n | Mean | SD | n | Mean | SD | n | Mean | SD | n | Mean | SD | |
| MSEL | | | | | | | | | | | | | |
| Visual reception raw score | 26 | 27.0 | 9.17 | 25 | 32.4 | 10.46 | 30 | 28.9 | 7.94 | 27 | 30.9 | 6.73 | .038 |
| Visual reception age-equivalent score | 27 | 25.3 | 11.59 | 25 | 33.7 | 15.06 | 30 | 28.2 | 10.53 | 27 | 30.6 | 9.60 | .031 |
| Fine motor raw score | 26 | 23.6 | 6.76 | 25 | 27.3 | 8.06 | 30 | 24.8 | 5.26 | 27 | 25.2 | 4.96 | .008 |
| Fine motor T score | 27 | 22.1 | 5.40 | 25 | 23.7 | 7.42 | 30 | 21.8 | 4.24 | 27 | 21.2 | 3.14 | .062 |
| Fine motor age-equivalent score | 27 | 22.7 | 8.66 | 25 | 28.4 | 10.91 | 30 | 24.5 | 6.97 | 27 | 25.0 | 6.91 | .005 |
| Cognitive T score sum | 27 | 99.7 | 33.46 | 25 | 105.4 | 40.27 | 30 | 96.0 | 21.97 | 27 | 93.0 | 20.33 | .047 |
| Early Learning Composite standard score | 27 | 56.6 | 13.55 | 25 | 59.0 | 17.20 | 30 | 54.8 | 8.53 | 27 | 53.6 | 7.90 | .077 |
| Mullen summary age-equivalent score | 27 | 26.8 | 8.89 | 25 | 30.1 | 12.64 | 30 | 24.8 | 9.33 | 27 | 23.6 | 10.76 | .007 |
| SPM-P | | | | | | | | | | | | | |
| Social participation: raw score | 26 | 20.5 | 5.49 | 22 | 18.0 | 6.23 | 30 | 20.6 | 6.85 | 23 | 19.7 | 6.41 | .013 |
| Social participation: T score | 26 | 65.3 | 10.44 | 22 | 61.5 | 12.15 | 30 | 65.2 | 11.92 | 23 | 63.5 | 11.33 | .053 |

Exploratory analysis for MSEL, Autism Diagnostic Observation Scale, Second Edition (ADOS-2), Visual Analog Scale (VAS), Sensory Processing Measure—Preschool (SPM-P), and Preschool Language Scale, Fifth Edition (PLS-5). Other secondary measures were analyzed with $p \leq .1$ —MSEL: expressive language age-equivalent score, visual reception T score, receptive language raw score, receptive language T score, receptive language age-equivalent score; ADOS-2: ADOS-2 social affect and restricted and repetitive behavior total score, VAS: severity of target behaviors 1, 2, and 3 (in centimeters); SPM-P—vision: raw score, hearing: raw score, touch: raw score, items 43 to 46, body awareness: raw score, balance and motion: raw score, planning and ideas: raw score, total: raw score, vision: T score, hearing: T score, touch: T score, body awareness: T score, balance and motion: T score, planning and ideas: T score, total: T score; PLS-5: auditory comprehension (AC) raw score, expressive communication (EC) raw score, AC + EC raw score total, AC standard score, EC standard score, total language—AC + EC standard score, AC age equivalent (in months), EC age equivalent (in months), AC + EC age equivalent (in months), MSEL, Mullen Scales of Early Learning.

Lovastatina

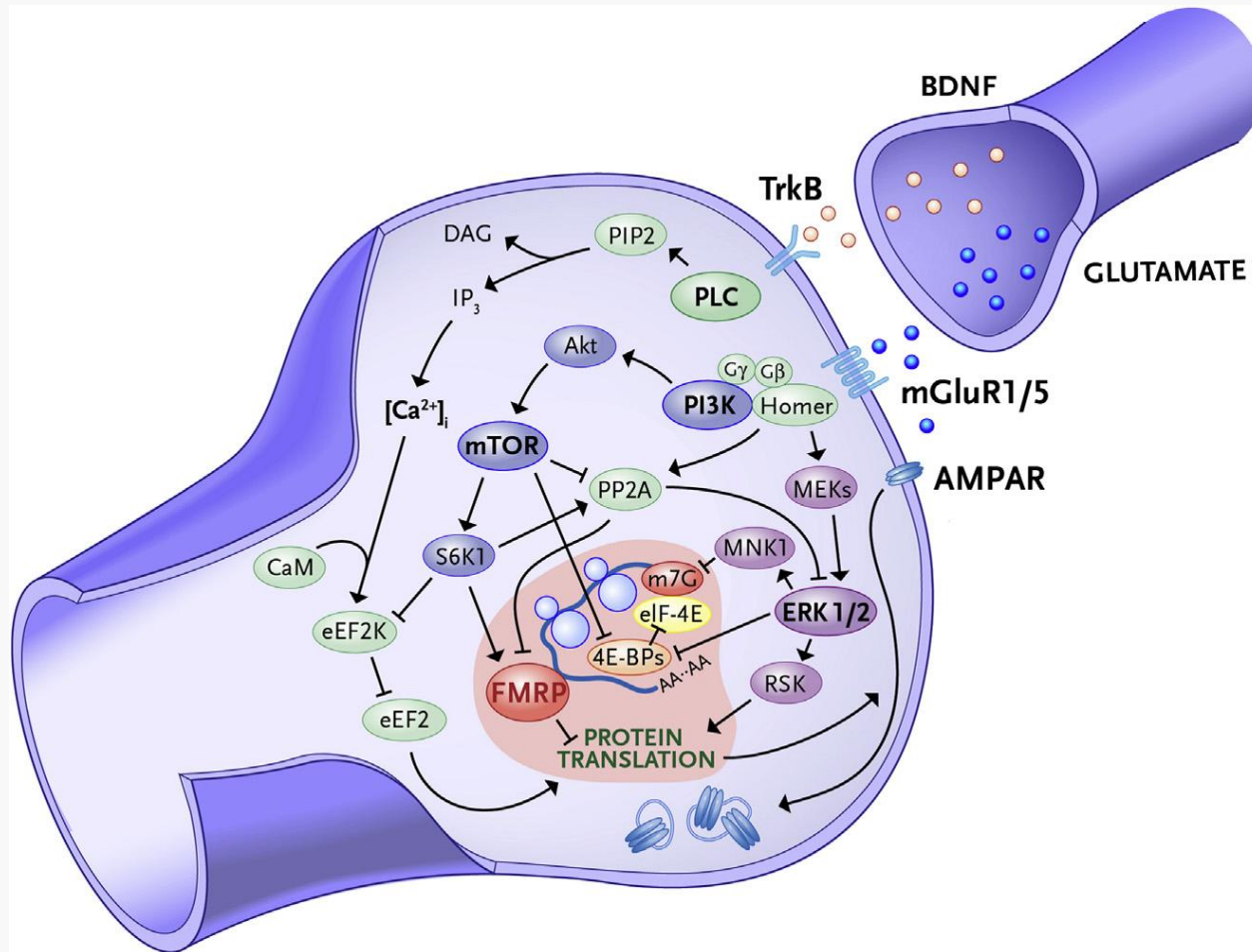
- Inhibidor de la HMG-CoA reductasa con el que se trata la hiperlipemia e hipercolesterolemia.
- Inhibe también la activación RAS-MAPK-ERK1/2
- Se ha probado en ratones NF1
- En el ratón FMR1 se han encontrado beneficios
- En un ensayo con 15 pacientes humanos SXF (Caku A, Effect of lovastatin on behavior in children and adults with fragile X syndrome: An open-label study. Am J Med Genet A.2014).
- Hay dos ensayos clínicos en marcha.



Otros

- Litio, mejoría en varios aspectos, precisa monitorización por potenciales efectos adversos
- Oxitocina, ensayos en TEA
- Trofinetide (NNZ-2566, un análogo sintético de IGF-1 (Deacon, 2015), ya usado en S.Rett
- Antioxidantes, ácido ascórbico y tocoferol
- Ácido valproico
- Etc.

Factores de crecimiento



Investigaciones en genética y sinaptogénesis, ejemplos

- *Zhou Y, et al. CGG-repeat dynamics and FMR1 gene silencing in fragile X syndrome **stem cells and stem cell-derived neurons**. Mol Autism. 2016.
- *Park CY, et al. Modeling and **correction of structural variations in patient-derived iPSCs using CRISPR/Cas9**. Nat Protoc. 2016.
- *Mor-Shaked H, Eiges R. **Modeling** Fragile X Syndrome Using **Human Pluripotent Stem Cells**. Genes (Basel). 2016.
- *Khalfallah O, et al. **Depletion** of the fragile X mental retardation protein in embryonic stem cells **alters the kinetics of neurogenesis**. Stem Cells. 2016.
- *Zhao XN, Usdin K. Ups and Downs: **Mechanisms of Repeat Instability** in the Fragile X-Related Disorders. Genes (Basel). 2016.
- *Toft AK, et al. Dysregulated **NMDA-Receptor Signaling** Inhibits Long-Term Depression in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. J Neurosci. 2016.
- *Deng PY, Klyachko VA. **Increased Persistent Sodium** Current Causes Neuronal Hyperexcitability in the Entorhinal Cortex of Fmr1 Knockout Mice. Cell Rep. 2016.
- *Zimmer SE, et al. Splice form-dependent regulation of **axonal arbor** complexity by FMRP. Dev Neurobiol. 2016.
- *Wise TL. Changes **in Insulin-like Growth Factor Signaling** Alter Phenotypes in Fragile X Mice. Genes Brain Behav. 2016.
- *Gomis-González M, et al. Possible Therapeutic Doses of **Cannabinoid Type 1 Receptor** Antagonist Reverses Key Alterations in Fragile X Syndrome Mouse Model. Genes (Basel). 2016.
- *Li Y. **MDM2 inhibition rescues neurogenic and cognitive** deficits in a mouse model of fragile X syndrome. Science Translational Medicine 2016