

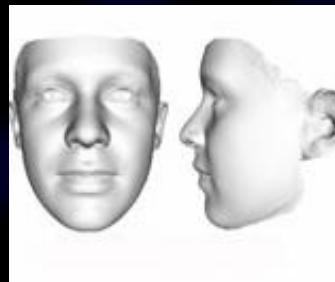
SÍNDROME X FRÁGIL

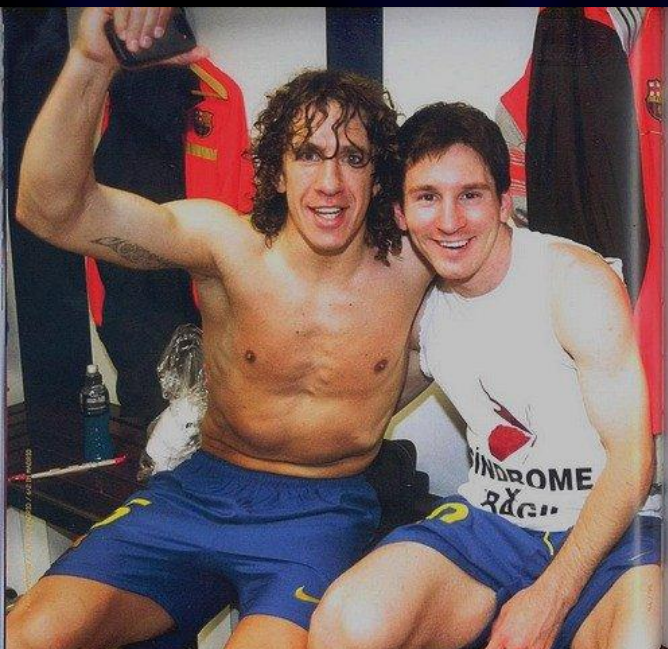
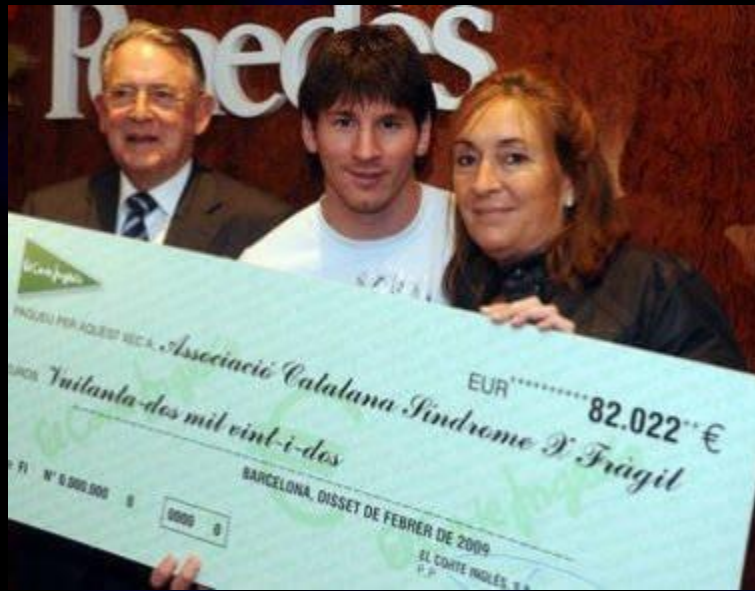
ENFOQUES TERAPÉUTICOS EXPERIMENTALES

Dra. Yolanda de Diego Otero

Coordinadora del grupo de investigación CTS546.

UGC Salud Mental. Hospital Regional Universitario. IBIMA. Málaga.



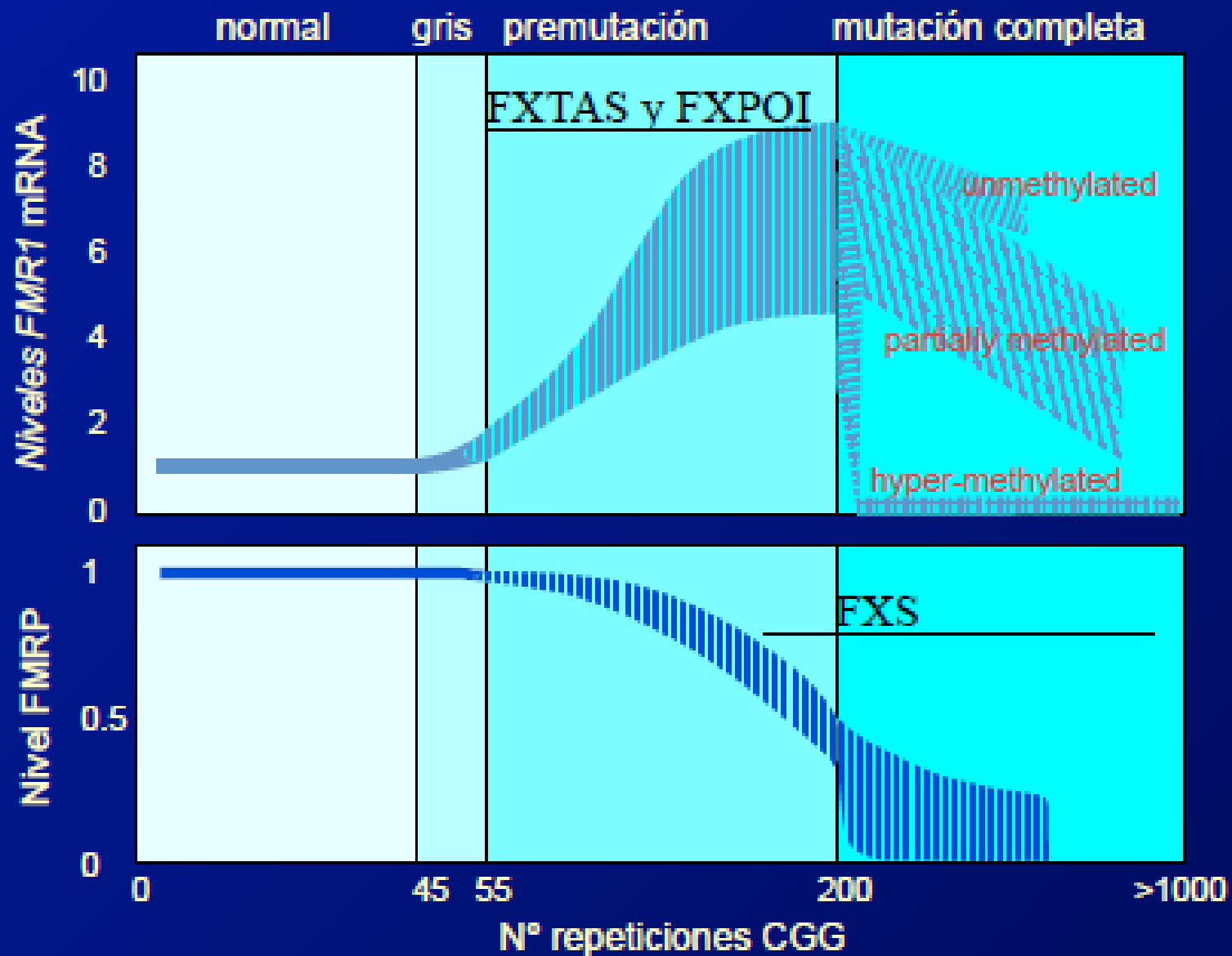


LEO MESSI (partido Barcelona-Madrid)
DIFUNDIENDO EL SINDROME X FRAGIL (2009)

FISIOPATOLOGIA

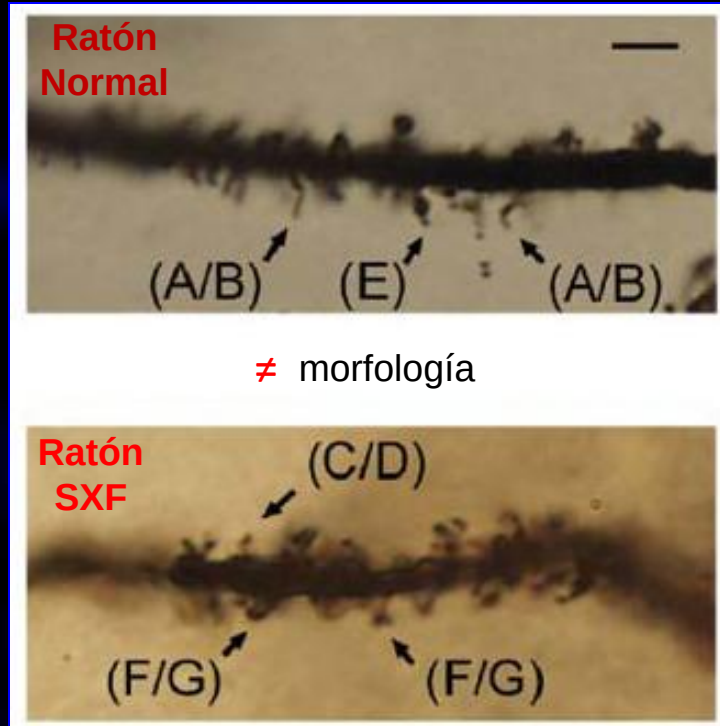
SÍNDROME X FRÁGIL

EXPRESION DEL GEN FMR1

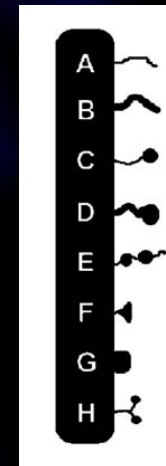


Alteración morfológica en espinas dendríticas de las neuronas del cerebro

HIPOCAMPO (CA1)



Morfología



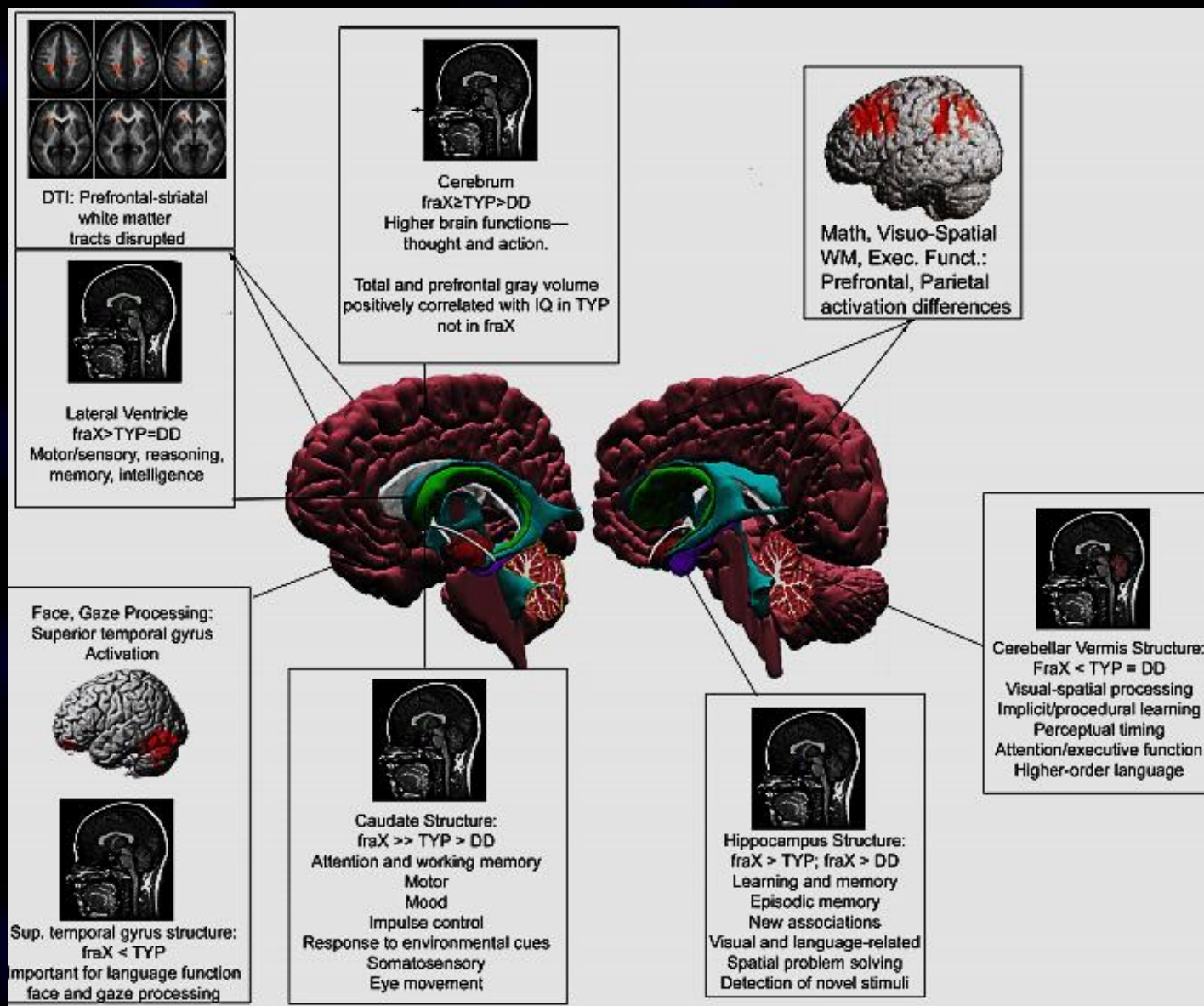
Inmaduras

Maduras

El SXF presenta mayor número de dendritas inmaduras

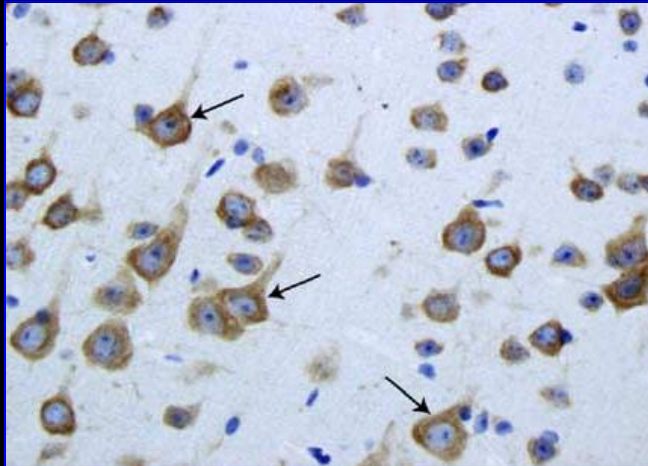
Grossman y cols., 2006

Alteraciones en áreas cerebrales observadas en el Síndrome X Frágil

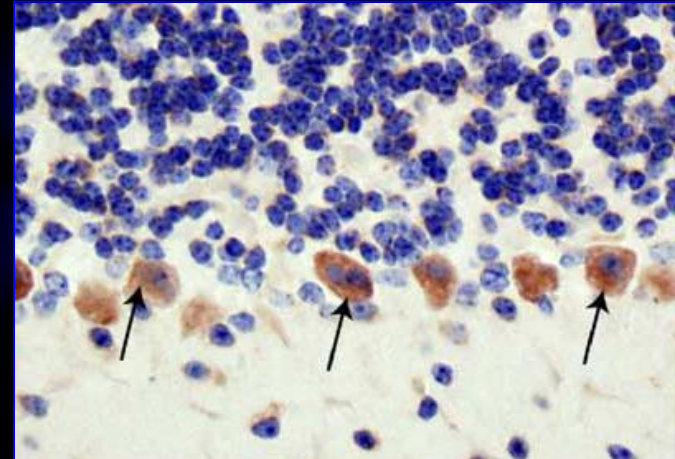


EXPRESIÓN DE FMRP EN CEREBRO

CORTEZA

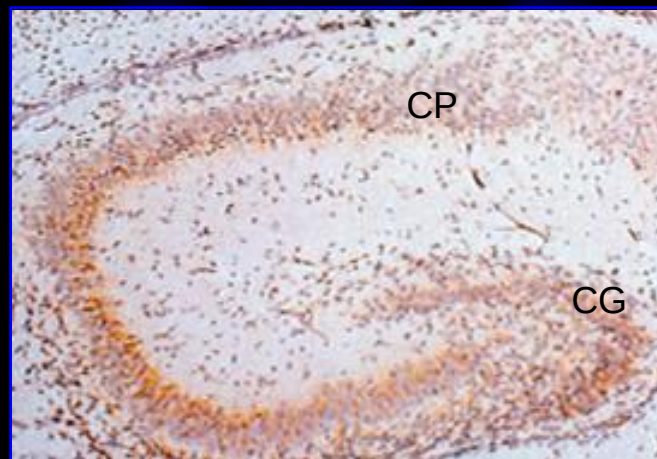


CEREBELO



Mientjes y col, 2005

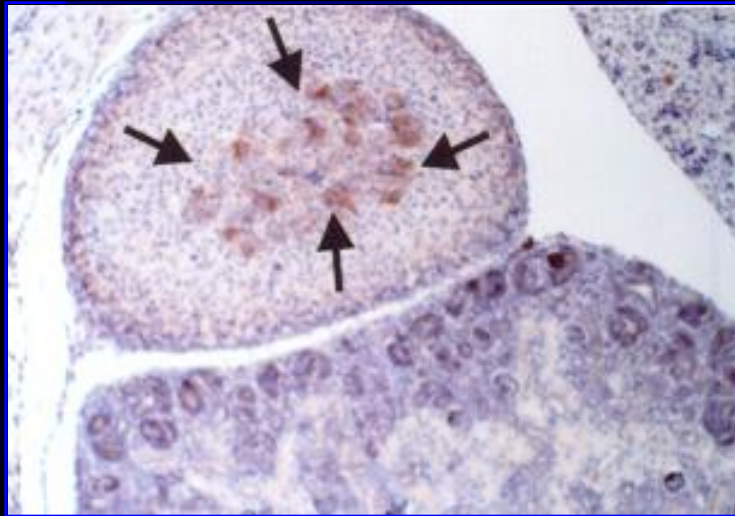
HIPOCAMPO



de Diego Otero y col., 2000

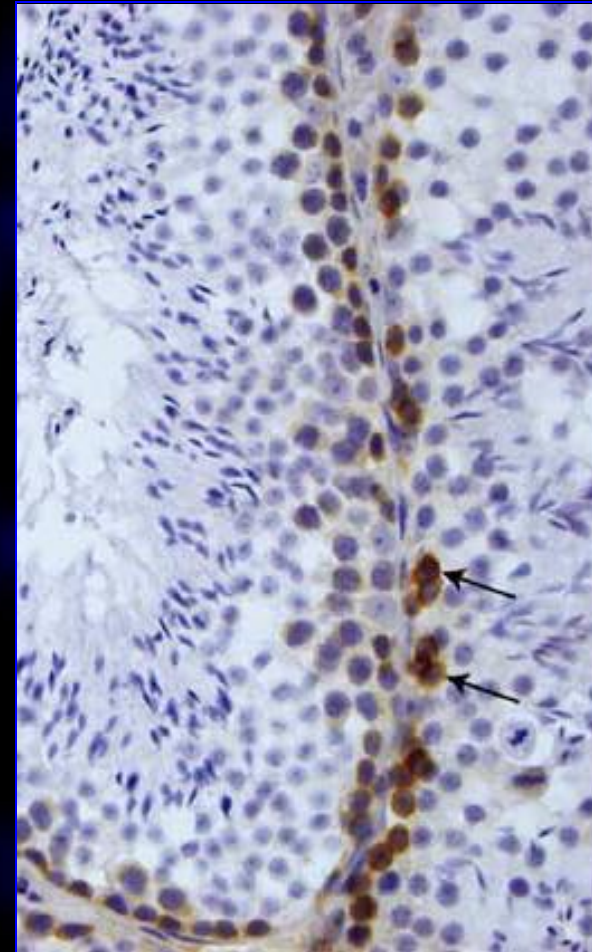
EXPRESIÓN DE FMRP EN TEJIDOS PERIFÉRICOS

GLÁNDULA SUPRARRENAL

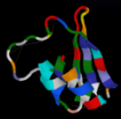


de Diego Otero y col., 2000

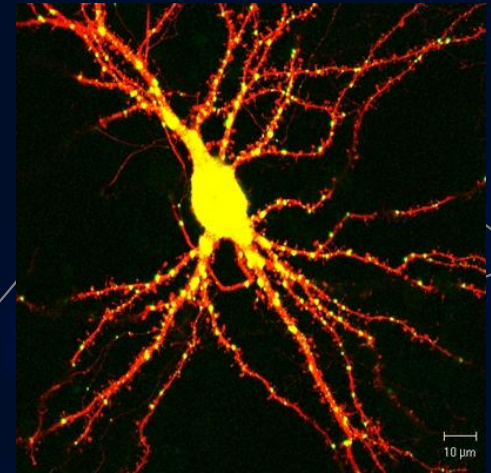
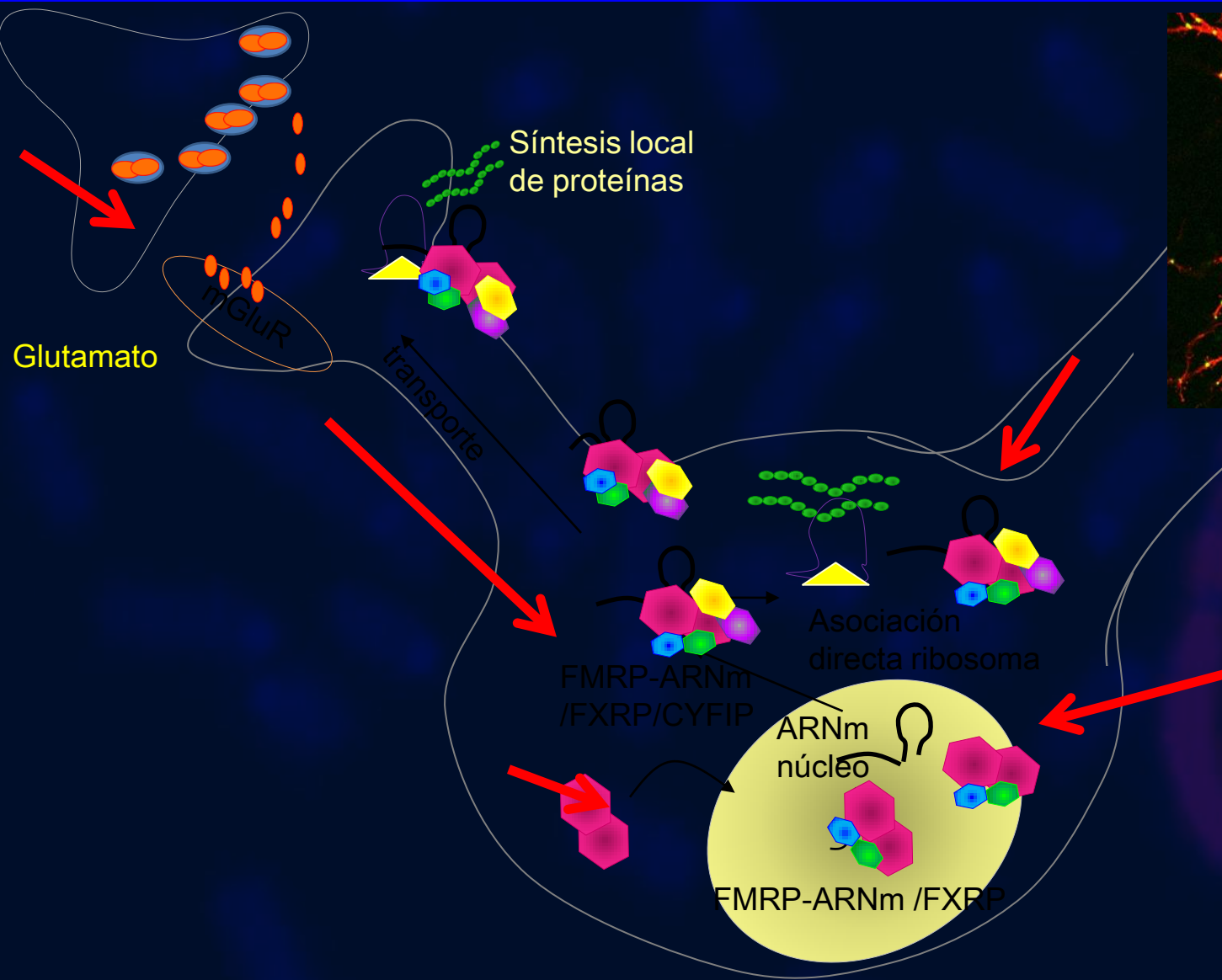
TESTICULO



Mientjes y col., 2005



FUNCIÓN DE FMRP EN LAS NEURONAS



Begni y cols., 2006

FMRP tiene muchas funciones y su ausencia causa la disregulación de varios sistemas asociados a Autismo

- Transportadores de mRNAs a la sinapsis
- Controla (normalmente su supresión) la traducción de muchos mRNAs relacionados con la plasticidad sináptica
- Ausencia de FMRP
 - Causa niveles elevados de producción de proteínas en el cerebro, incluidos los niveles de MMP9
 - Una sobre-regulación de las rutas de mGluR5 responsables de la depresión a largo plazo (LTD)
 - Infra-regulación de receptores GABA_A
 - Disregulación de las rutas de la dopamina
 - Producción incrementada de APP
 - Incremento del daño neuronal producido por estrés oxidativo
 - Incremento de la liberación de neurotransmisores presinápticos

Presynaptic membrane

Glutamate

Cl^-

K^+

Serotonin receptor

MMP-9
Minocycline

Protein degradation

GABA_AR

Ganaxolone

Acamprosate

Arbaclofen

Sertraline

Serotonin

Glutamate

mGluR5 antagonists:

AFQ056B
RO7090^a
STX107
Fenobam

Ganaxolone

Acamprosate

Arbaclofen

Acetylcholinesterase

Memantine

NMDAR

mGluR5

AMPA

GABA_AR

GABA_BR

Postsynaptic membrane

Lithium

AMPA internalization

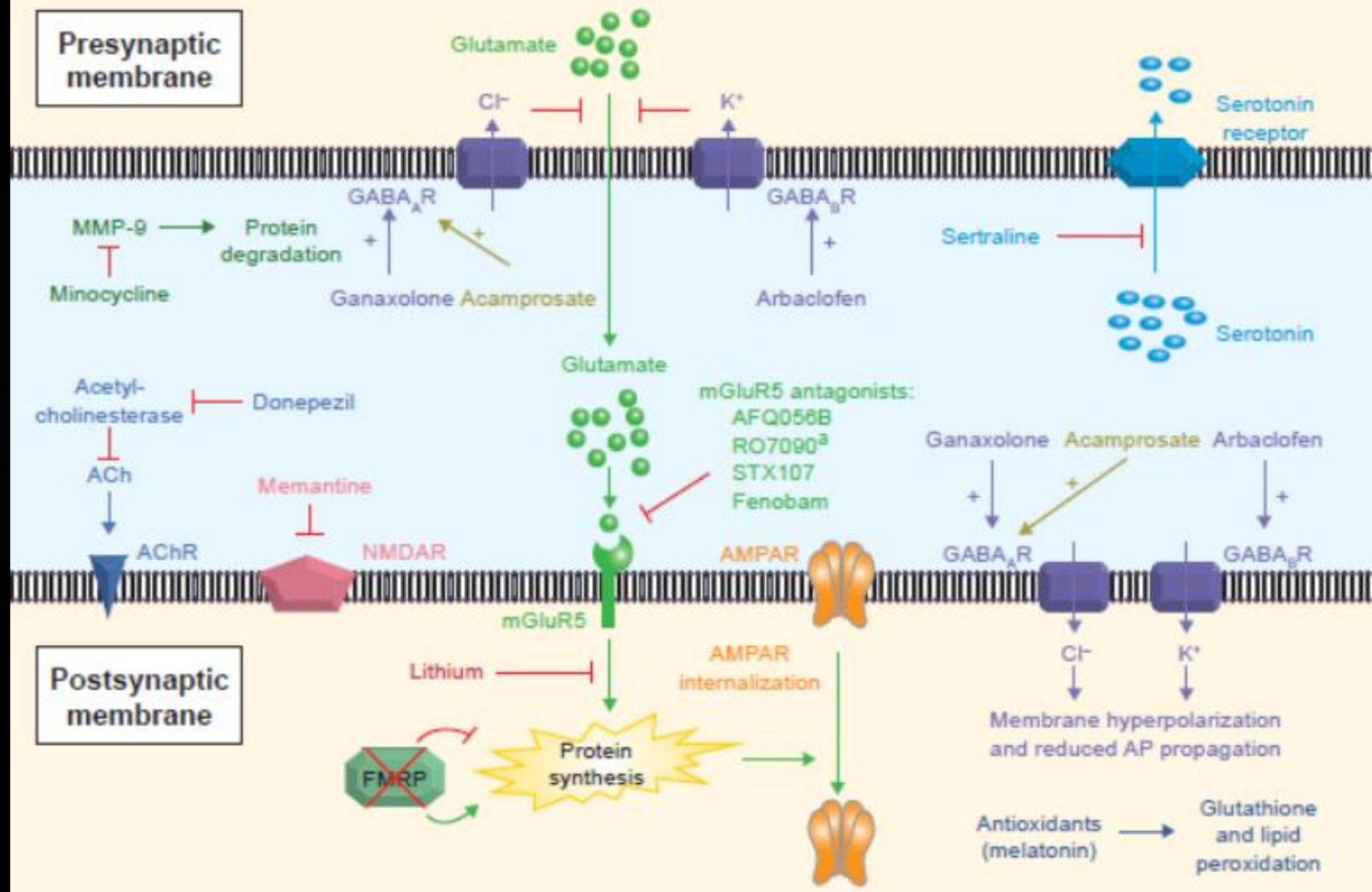
Protein synthesis

FMRP

Membrane hyperpolarization and reduced AP propagation

Antioxidants (melatonin)

Glutathione and lipid peroxidation

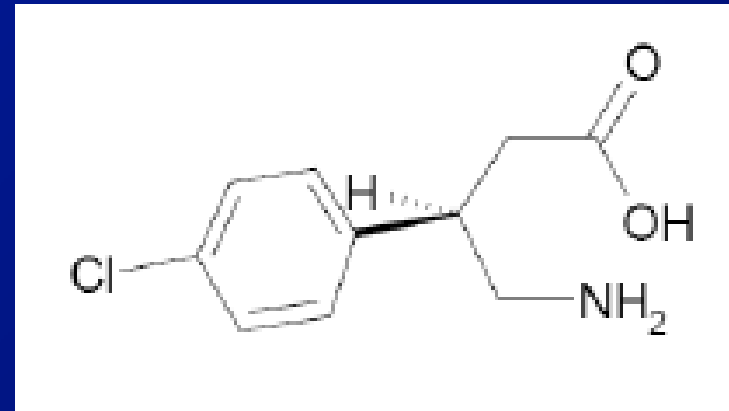


Ensayos con Antagonistas de mGluR5

- AFQ056 (Novartis)
 - Los ensayos en adultos (2212) y adolescentes (2214) no encontraron una mejora de conducta en el ABC durante un ensayo de 3 meses con placebo
 - Extensiones (2278 y 2279) terminaron (August 2014) y el plan de desarrollo para ensayos con intervención lectora con jóvenes se paró
- RO4927523 (Roche)
 - Large phase 2/3 estudio en adultos – edad más de 14
 - Small phase 2 estudio en niños – edad 5-13
 - Ambos estudios completados – puntos finales primarios no concordes

R-Baclofen= Arbaclofen: STX209

- Baclofen es racémico



- Ambos isómeros son agonistas selectivos de GABA-B
 - GABA-B: R:S potency ratio 15:1
 - *in vivo*: R:S potency ratio 10-100:1
- La cinética del R-Baclofen kinetics es comparable cuando se adminster solo o como parte de una mezcla racémica (con S-baclofen)
- R-Baclofen es más potente como bloqueador de la liberación postsináptica de glutamate y por ello puede ser de ayuda en el SXF y quizás también en Autismo

Ensayos con Minocyclina en SXF y Autismo

- Bilousova et al 2009 demostraron que la minociclina rebaja los niveles de la MMP9 en SXF y mejora la conducta y la cognición en el ratón XF
- Utari et al (2010) siguieron a 50 familias SXF tratadas con minocycline durante >2 semanas y encontraron un 70% de respuesta positiva especialmente en lenguaje con efectos secundarios mínimos (check ANA).
- Ensayo abierto positivo en SXF en Toronto con ≥ 13 años (Paribello et al 2010)



19 yo boy with FXS
took minocycline
for 1 year



Moduladores de
Neurotransmission
Excitatoria

Moduladores de
Neurotransmission
Inhibitory

Otras dianas de
tratamiento

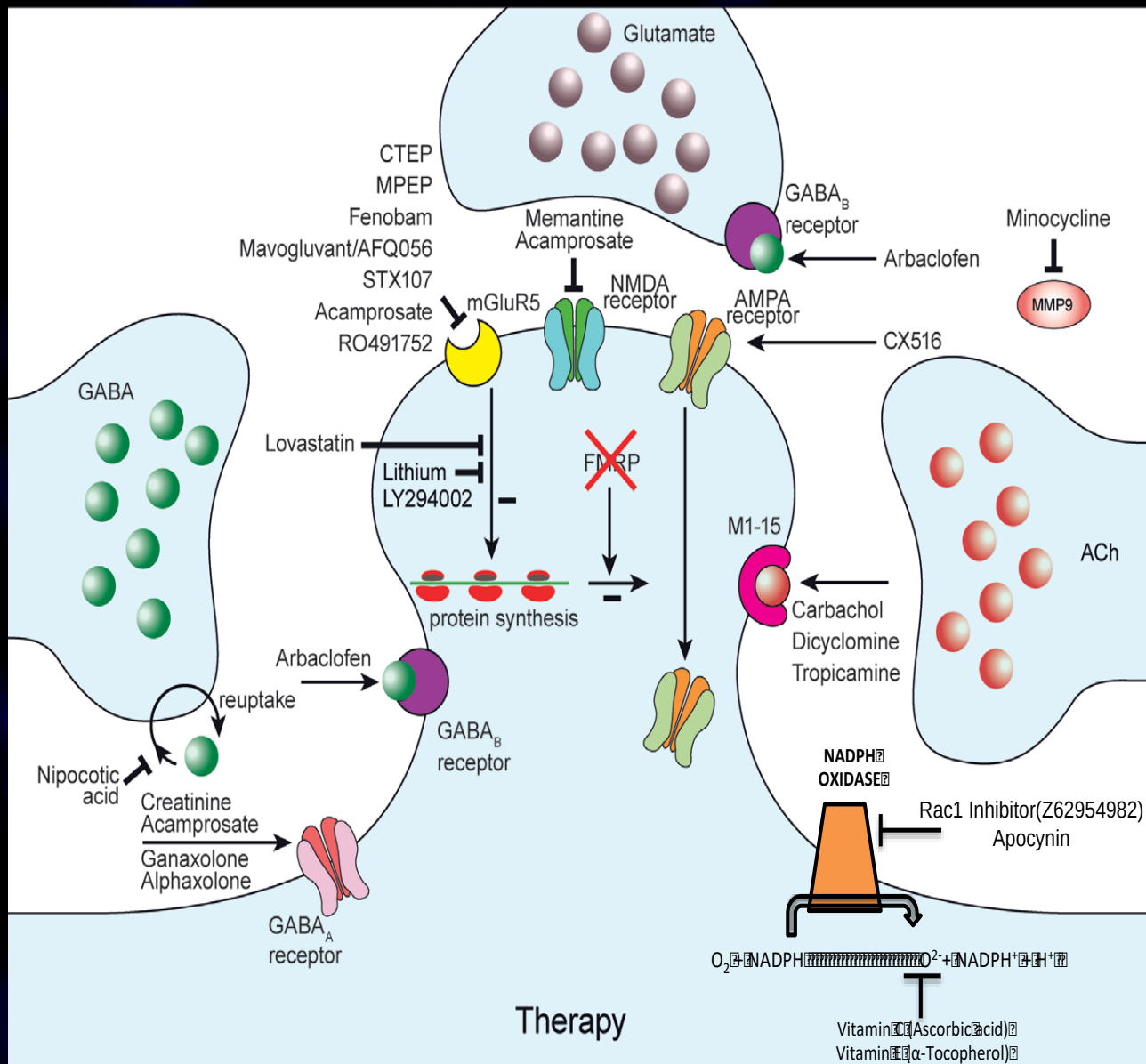
Tratameientos
basado en
Síntomas

Compound	Retrospective studies	Open label trials	Placebo-controlled Phase II trials	Phase III trials
Fenobam		C		
Mavoglurant/AFQ056			C; NP	NP
Basimglurant			NP; NP (discontinued)	
Memantine		C		
CX516			C	
Riluzole		C		
Acamprosate		C; C	O	
Ganaxolone			O	
Metadoxine ER			NP	
Arbaclofen			C	NP; NP
Lithium		C		
Minocycline		C	C	
Lovastatin		C		
IGF-1			O	
Donepezil		C	C	
Methylphenidate			C	
Dextroamphetamine			C	
L-acetylcarnitine			C	
Valproic acid		C		
Melatonin			C	
Oxytocin			C	
Aripiprazole		C		
SSRIs	C; C			

IGF-1 insulin-like growth factor 1, *SSRIs* selective serotonin reuptake inhibitors

C Completed and published, *NP* completed but not published, *O* ongoing clinical trial

Dianas terapéuticas experimentales



Ensayos Clínicos del SXF

Registro	Fase	Fármaco	Población	Diana	Estado	Promotor	Resultados
NTC 01357239	Multicentrico-Fase II	Mavaglurant (AFQ056)	Adolescentes y niños	Antagonista mGluR5	Finalizado	Novartis (Basilea, Suiza)	Negativos, no hay mejoría en el comportamiento. ABC-C (Jacquemont et al. (2014))
NTC 01015430	Multicentrico-Fase II	Basimglurant	Adultos	Antagonista mGluR5	Finalizado	Hoffman-La Roche	No hay eficacia (2014)
NCT 02126923	Unicentrico-Fase II	L-acetilcarnitina	Adultos y adolescentes	Metabolismo energético	Finalizado	SIGMA-TAU. Italia.	Eficacia en hiperactividad (2012)
NTC 01013480	Multicentrico-Fase II	Arbaclofeno (STX209)	Adultos y adolescentes	Agonista GABA-B	Finalizado	Seaside Therapeutics, Inc. (USA)	Eficacia parcial, cierra el programa por falta de financiación. (2013)
NTC 01053156	Unicentrico-Fase II	Minociclina	Adolescentes y niños	Antibiótico	Finalizado	Universidad de California, Davis (USA)	Eficacia en síntomas autistas, (2013)
NTC 01120626	Unicentrico-Fase II	Donepezil	Adolescentes y niños	Droga colonérgica	Finalizado	Universidad de Stanford (USA)	No hay mejoría en los test de inteligencia y comportamentales (2013)
NCT 01911455	Multicentrico-Fase II	Acamprosato	Adolescentes y niños	Modulador del receptor de NMDA	En marcha sin reclutar pacientes	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati. (USA)	Resultados POSITIVOS

Ensayos Clínicos ABIERTOS para tratar el SXF

Registro	Fase	Fármaco	Población	Diana	Estado	Promotor	Resultados
NCT 01894958	Multicentrico- Fase II	MNZ-2566 trofinetide	Adolescentes y adultos	Factor de crecimiento insulinico tipol IGF-1	En marcha reclutando pacientes	Neuren Pharmaceuticals Australia	Pendiente
NCT 01725152	Unicentrico- Fase II	Ganaxolona	Adolescentes y niños	Agonista GABA-A	En marcha sin reclutar pacientes	Marinus Pharmaceuticals (USA)	Pendiente
NTC 01474746	Unicentrico- Fase II	Sertalina	Niños	Inhibidor de la recaptación de serotonina	En marcha sin reclutar pacientes	Universidad de California,Davis (USA)	Resultados POSITIVOS
NCT 02126995	Unicentrico- Fase II	Metadoxine MG01CI	Adultos y adolescentes	Vitamina 6	Finalizado	Alcobra Ltd. (USA)	Pendiente
NCT02680 379	Unicentrico Fase II	Lovatastina+ minociclina	Niños	Regulación del colesterol	En marcha reclutando pacientes	Université de Sherbrooke. Canada	Pendiente
NCT01855 971	Unicentrico Fase II	Epigallocateq uina-3- gallate (EGCG)	Adultos	Estrogen Receptors Beta (ER-B)	Finalizado	Hospital del Mar – IMIM Barcelona	Pendiente
NCT 01329770	Unicentrico Fase III	Vitamina C + Vitamina E	Adultos, Adolescentes y niños	Estrés oxidativo Antioxidantes	Finalizado	Hospital Regional Universitario de Málaga	Eficacia en cognición con una patencia del 65%, y en comportamiento. (2014)

NUEVOS TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PARA FXS

SURAMINA: antagonista de receptores purinérgicos. Resultados positivos en el modelo animal en Ratón

BUMETANIDA: Diurético que mejora la sintomatología autista. Se está desarrollando un ensayo en población con TEA.

CANNABIDIOL: potente antioxidante sin efectos psicotrópicos. Se ha otorgado la categoría de medicamento Huérfano para el SXF por la FDA. Se está desarrollando un ensayo en SXF

NUESTRA INVESTIGACIÓN DEL SÍNDROME X FRÁGIL

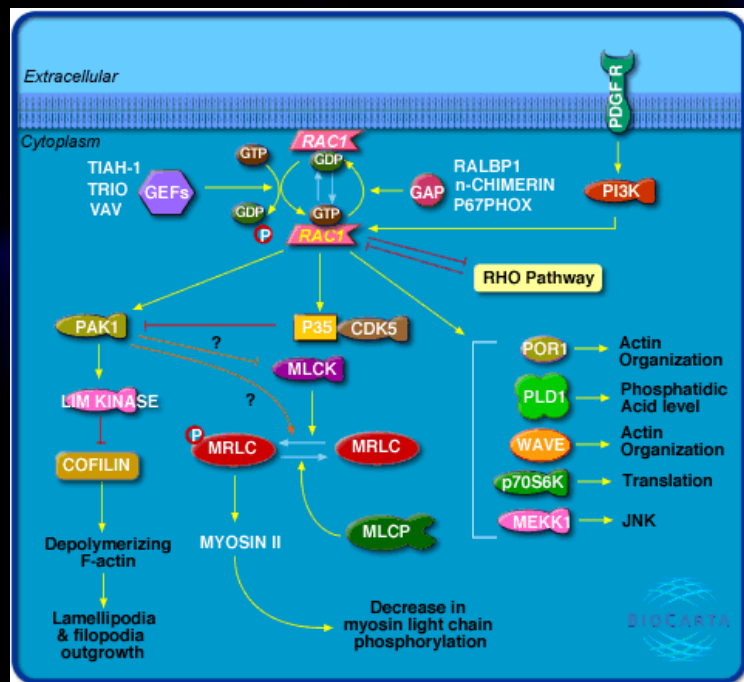
Desarrollo del tratamiento para SXF



HIPÓTESIS

- ❖ La carencia de la proteína FMRP produce estrés oxidativo, y este mecanismo fisiopatológico podría participar en el deterioro cognitivo y las alteraciones de comportamiento de los ratones *fmr1*-KO.
- ❖ El tratamiento con compuestos antioxidantes podrían mejorar el estatus oxidativo, así como las alteraciones de comportamiento y el deterioro cognitivo.

La proteína RAC1 está activada en cerebro de ratón FMR1-KO (SXF)



Funciones de RAC1-GPTasa

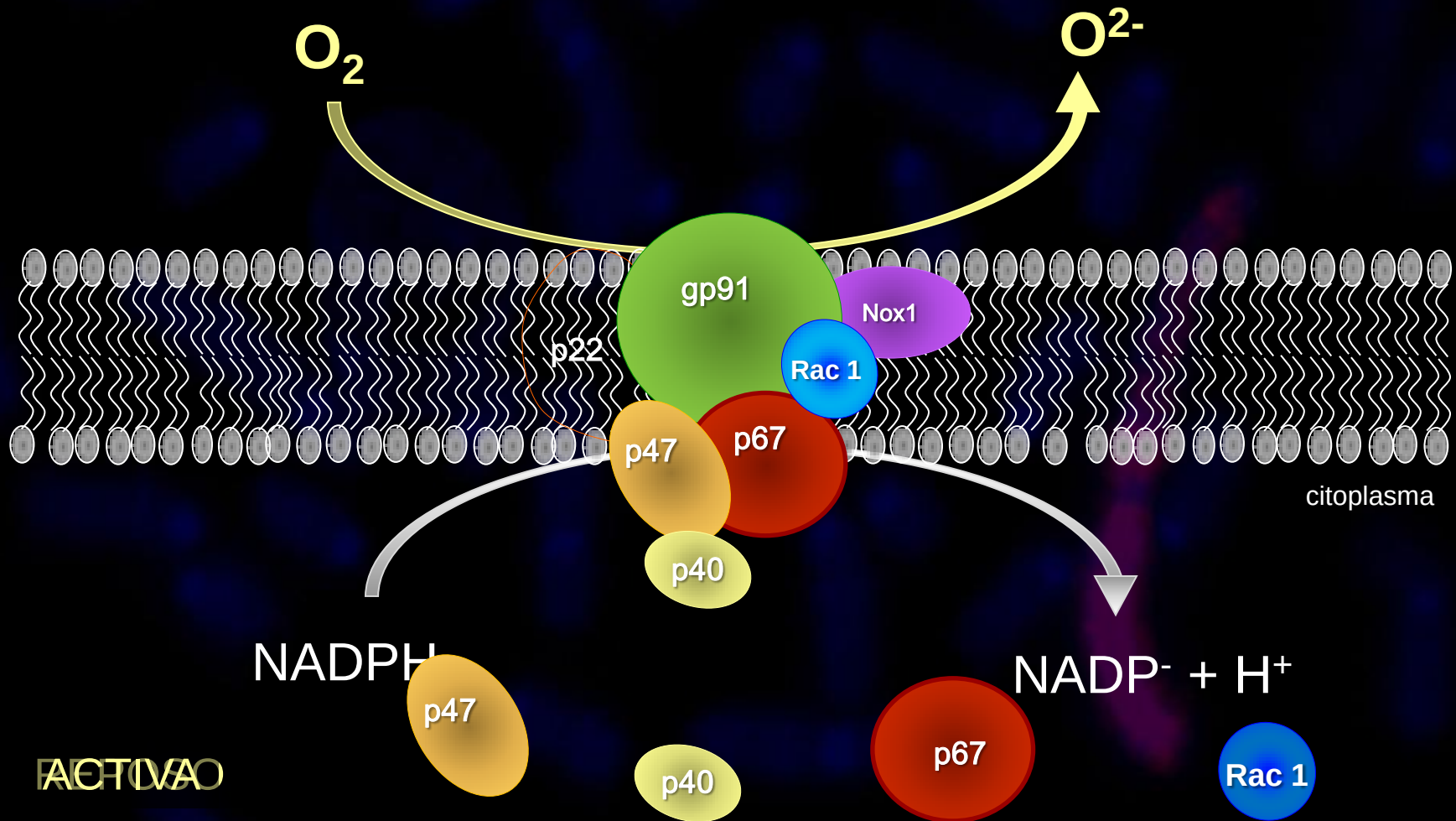
Activación del complejo NADPH-oxidasa

Aumento de secreción adrenal

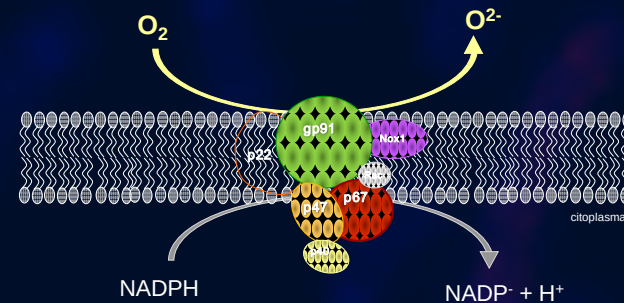
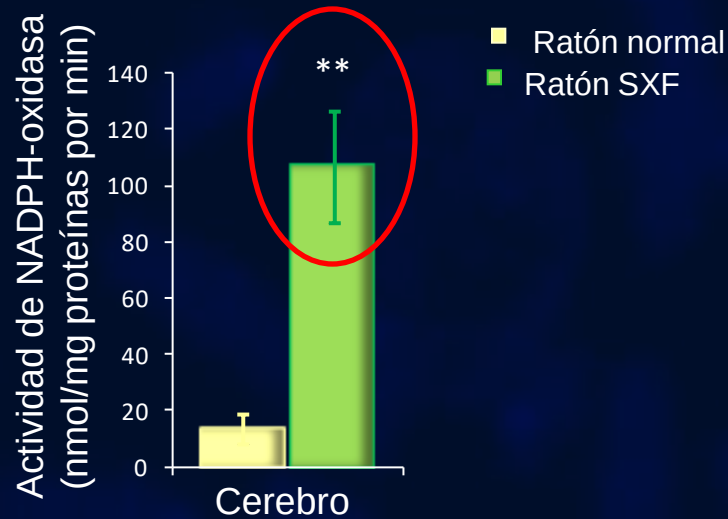
Aumento de Neurotransmisores

Crecimiento de dendritas sinápticas

Fuente de producción de radicales libres: NADPH-oxidasa.

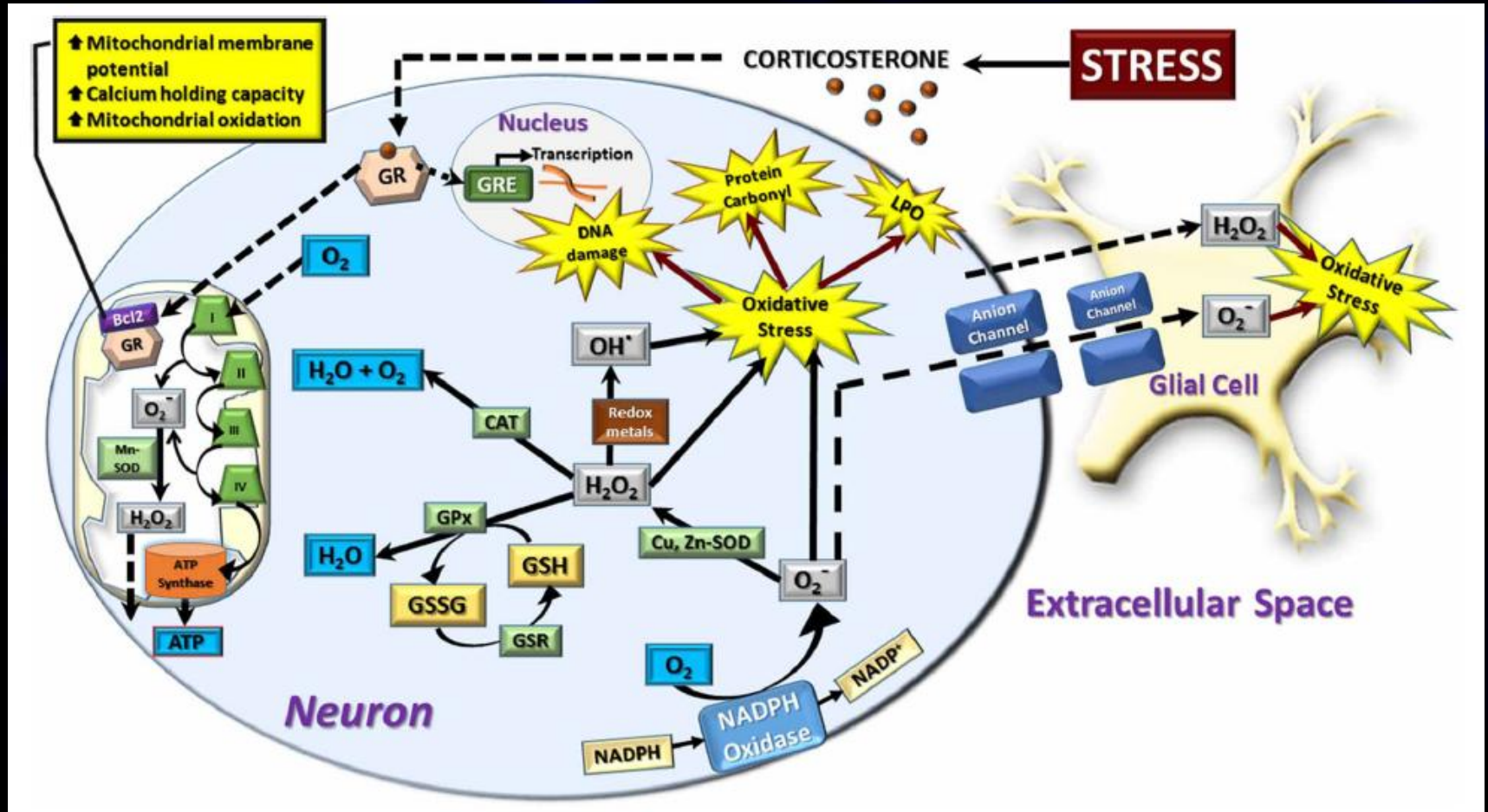


Actividad del complejo proteico NADPH oxidasa



Los ratones *fmr1*-KO muestran una mayor actividad del complejo NADPH-oxidasa en cerebro y mayor producción de radicales libres, lo que conduce a un estado de estrés oxidativo celular.

ESTRÉS OXIDATIVO COMO DIANA TERAPÉUTICA DEL SXF



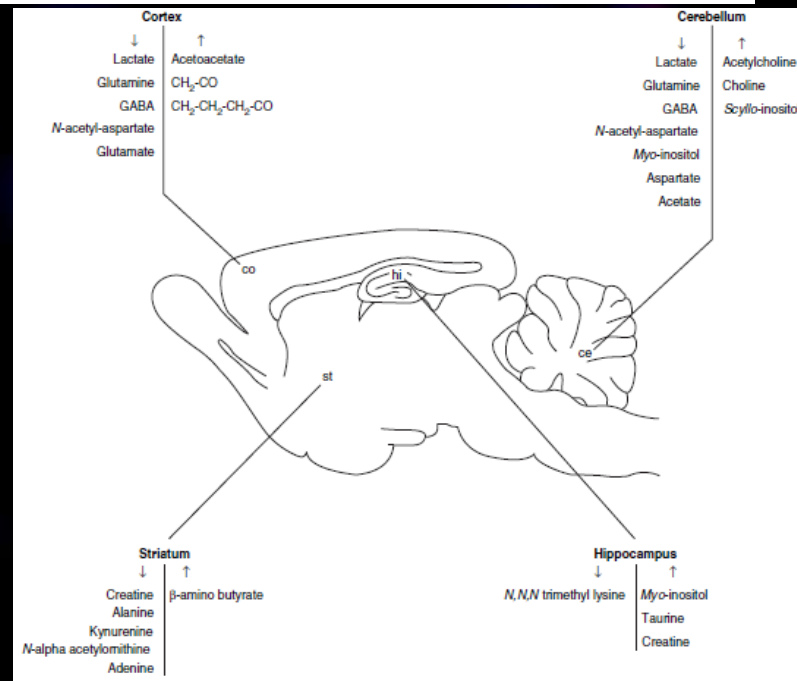
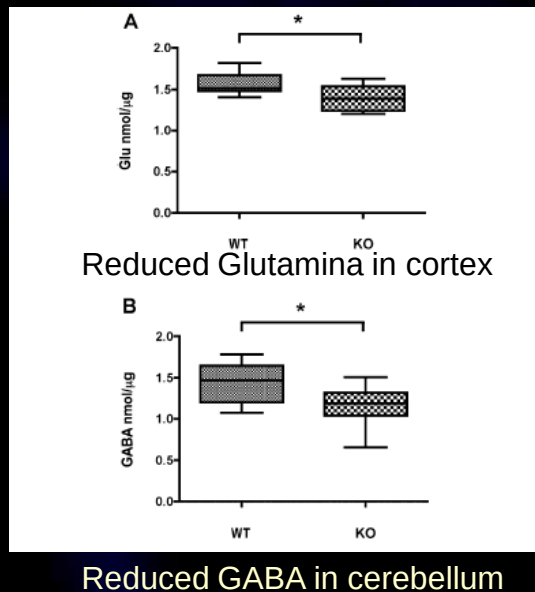
A metabolomic and systems biology perspective on the brain of the Fragile X syndrome mouse model

Laetitia Davidovic,^{1,2,8} Vincent Navratil,^{3,4} Carmela M. Bonaccorso,⁵
Maria Vincenza Catania,^{5,6} Barbara Bardoni,^{1,2} and Marc-Emmanuel Dumas^{3,7,8}

¹Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR 6097, 06560 Valbonne, France; ²Université de Nice-Sophia Antipolis, 06300 Nice, France; ³Université de Lyon, Centre Européen de Résonance Magnétique Nucléaire à Très Hauts Champs (UMR 5280 CNRS, ENS Lyon, UCBL1), 69100 Villeurbanne, France; ⁴Pôle Rhône Alpes de Bioinformatique, Université Lyon 1, 69622 Villeurbanne cedex, France; ⁵Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS), 94018 Troina, Enna, Italy; ⁶Institute of Neurological Sciences, National Research Council (ISN-CNR), 95126 Catania, Italy; ⁷Imperial College London, Biomolecular Medicine, Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, South Kensington, London SW7 2AZ, United Kingdom

Se detectan metabolitos alterados en el cerebro del ratón *fmr1*-KO:

- (1) niveles de neurotransmisores
- (2) osmoregulación
- (3) metabolismo energético
- (4) **metabolitos de estrés oxidativo**



Exceso de radicales libres y estrés oxidativo en el Síndrome X frágil

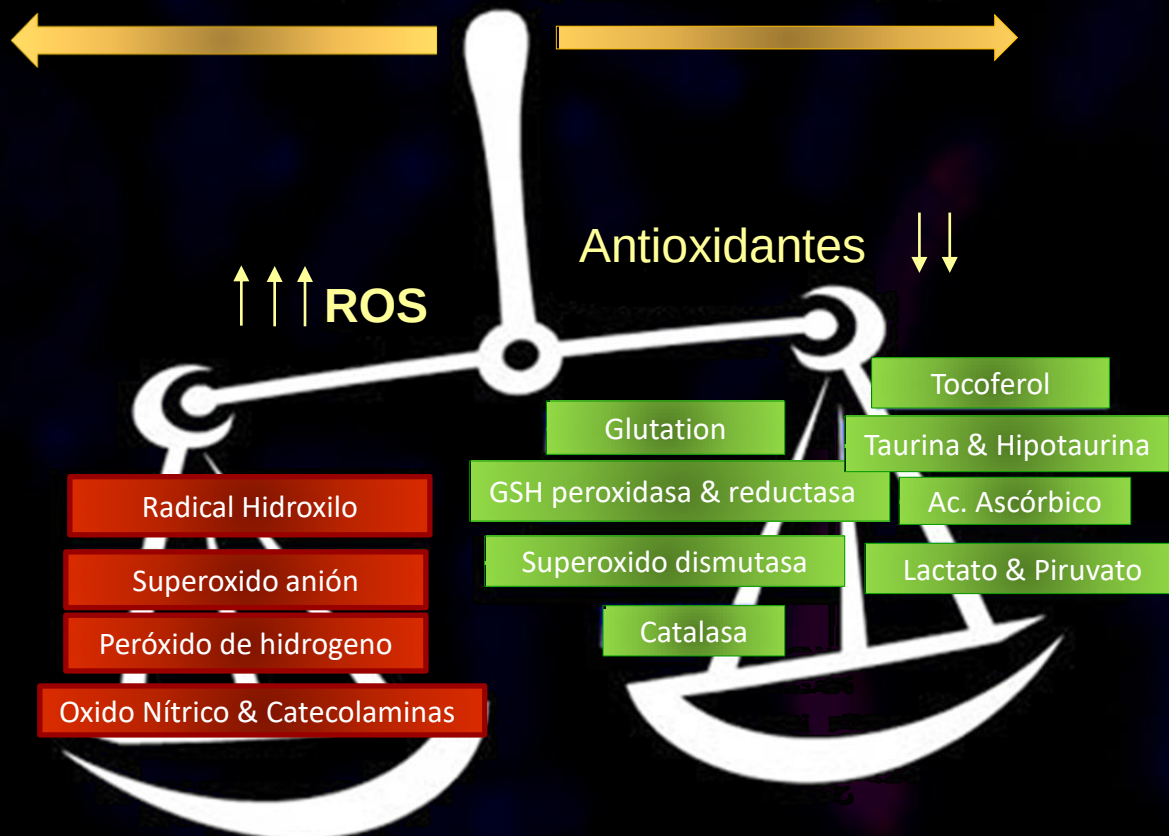
ENFERMEDAD

Parkinson
Alzheimer
Envejecimiento
Autismo
Síndrome de Down
Síndrome de Rett
Síndrome X frágil



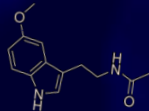
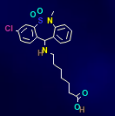
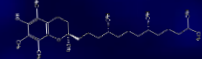
ANTIOXIDANTES

Estrés Oxidativo



Diseño experimental

- ◆ Grupos de animales FMR1-KO (n=80) y Control-WT (n=80)
- ◆ Tratamiento durante 30 días

COMPUESTOS	CARACTERÍSTICA
Melatonina 	Hormona Antioxidante endogena. Regula el ciclo sueño/vigilia. Potente acción como antioxidante. Influye en la actividad y regulación de GSHpx, SOD y Catalasa
Tianeptina 	Antidepresivo que potencia la recaptación de serotonina. Restaura la plasticidad neuronal, normalizando el eje HPA disminuyendo la secreción de glucocorticoides.
Vitamina E 	Antioxidante liposoluble no enzimático. Limita la propagación de la reacción en cadena de la peroxidación de lípidos.

- ◆ Estudio de Comportamiento
 - Laberinto en campo abierto,
 - Laberinto en cruz elevado,
 - Caja de reflejos condicionado
- ◆ Técnicas bioquímicas
 - Oxidación de lípidos y proteínas, glutathion y Corticosterona

Conclusiones

- ❑ El ratón *fmr1*-KO, modelo de estudio del síndrome X frágil, muestra:
 - Hiperactividad, ansiolisis y déficits en aprendizaje y memoria.
 - Alteraciones significativas en los parámetros bioquímicos de estrés oxidativo.
- ❑ El tratamiento crónico con antioxidantes (Vitamina E o Melatonina) en el ratón *Fmr1*-KO:
 - Revierte la hiperactividad, la ansiolisis y el déficit de aprendizaje.
 - Normaliza el estrés oxidativo en cerebro y testículos
 - Normaliza los niveles plasmáticos de corticosterona.
 - Normaliza el tamaño de los testículos
- ❑ El tratamiento con antioxidantes podría ser beneficioso para los afectados por Síndrome X frágil.

Publicaciones científicas

De Diego-Otero Y, Romero-Zerbo Y, el Bekay R, Decara J, Sanchez L, Rodriguez-de Fonseca F, del Arco-Herrera I.

Alpha-tocopherol protects against oxidative stress in the fragile X knockout mouse: an experimental therapeutic approach for the *Fmr1* deficiency. **Neuropsychopharmacology. 2009** 34:1011-26.

Romero-Zerbo Y, Decara J, el Bekay R, Sanchez-Salido L, Del Arco I, de Fonseca FR, de Diego-Otero Y.

Protective effects of melatonin against oxidative stress in *Fmr1* knockout mice: a therapeutic research model for the fragile X syndrome. **J Pineal Res. 2009** 46:224-34.

el Bekay R, Romero-Zerbo Y, Decara J, Sanchez-Salido L, Del Arco-Herrera I, Rodríguez-de Fonseca F, de Diego-Otero Y.

Enhanced markers of oxidative stress, altered antioxidants and NADPH oxidase activation in brains from Fragile X mental retardation 1-deficient mice, a pathological model for Fragile X syndrome. **Eur J Neurosci. 2007** 26:3169-80.

Propiedad Industrial: PATENTE

WO2012080554 (A1) - **USE OF ANTIOXIDANTS FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE AND BEHAVIOURAL DISORDERS IN INDIVIDUALS WITH FRAGILE X SYNDROME**

Priority: ES20100031870 20101217

Abstract: The invention relates to the use of antioxidants, such as ascorbic acid (vitamin C), tocopherol (vitamin E), vitamin A and polyphenols, for the treatment of cognitive and behavioural disorders in patients with Fragile X syndrome. Specifically, the invention relates to the use of said antioxidants in a pre-determined concentration in therapeutic doses so as to obtain the greatest amount of antioxidants possible in all of the tissues of the organism in order to eliminate the excess free radicals produced in the cells and to treat the aforementioned cognitive and behavioural disorders in patients with Fragile X syndrome.

Fecha de publicación: 21/06/2012 **Fecha de prioridad:** 17/12/2010

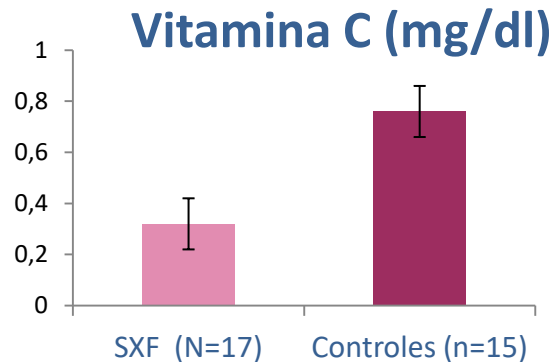
Fases Nacionales; EUROPA: **EP11848650.5** **EEUU:** **US13994425**

Licenciada a Advanced Medical Projects (Madrid): Febrero 2015

Vitaminas en plasma humano

Estudio preliminar

Se determinó que, aunque los **niveles plasmáticos de vitamina E** en pacientes jóvenes con Síndrome X Frágil eran normales frente a los controles, los **niveles de vitamina C** se encontraban **significativamente disminuidos**.



SXF Pacientes con SXF (n=17)

Controles hermanos sanos (n=15)

Se establece realizar un Ensayo Clínico Piloto con una formulación de **Vitaminas C y E** a una dosis terapéutica

**DESARROLLO DE
ENSAYOS CLINICOS
CON ANTIOXIDANTES PARA EL
SÍNDROME X FRÁGIL**

EQUIPO DE INVESTIGACION DEL ENSAYO CLINICO CON ANTIOXIDANTES



GRUPO CTS546. IBIMA. HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MALAGA

Ensayo Clínico Fase III (n=100)

NCT 01329770

OBJETIVO: Definir la eficacia de una combinación de **10mg/kg/día** de las vitaminas C y E, a doble ciego y comparado con placebo, en el **tratamiento en los síntomas cognitivos y comportamentales** de los pacientes con el Síndrome X frágil.

Medido a través de las **escalas de inteligencia estandarizadas** , (T0) comparado con las 12 semanas (T1).

SUJETOS: Afectados mayores de 3 años con Síndrome X Frágil .

Ensayo Clínico Fase III (n=100)

En Población de estudio se analizó la evolución de la inteligencia y el lenguaje través de escalas estandarizadas para estos pacientes.

GRUPOS DE PACIENTES POR EDADES PARA CADA BATERÍA COGNITIVA

< 6 años	Nº de pacientes = 19	<u>MSCA</u>
> 6 y < 18 años	Nº de pacientes = 64	<u>WISC-R</u>
> = 18 años	Nº de pacientes = 17	<u>WAIS</u>
> 3 años	Nº de pacientes = 91	<u>Peabody</u>

La tabla muestra las escalas empleadas en el ensayo por rango de edad

MSCA. Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para Niños

WISC-R. Escala de inteligencia para niños de Wechsler

WAIS. Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos

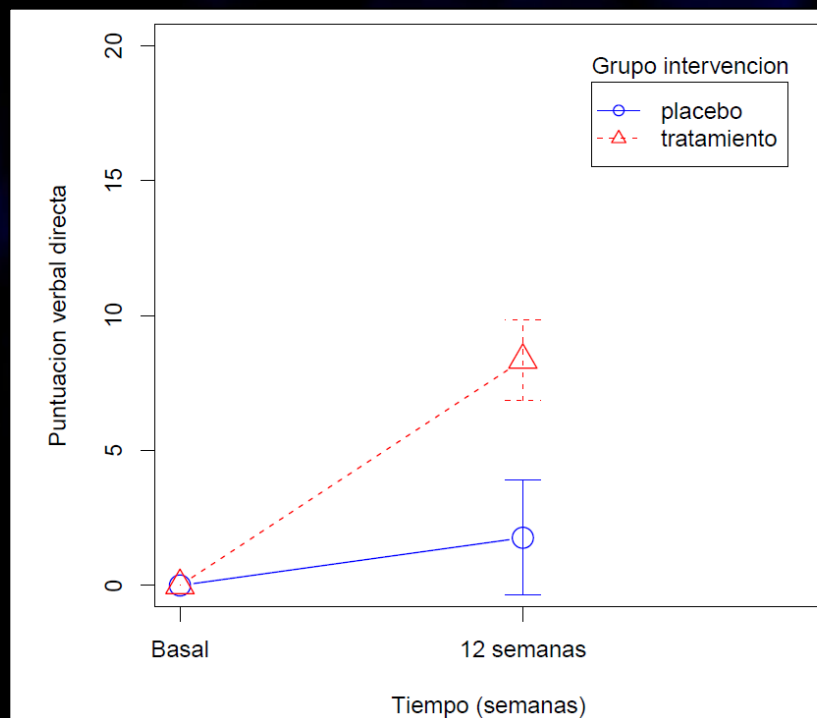
Peabody: Test de Vocabulario de Imágenes

Resultados:

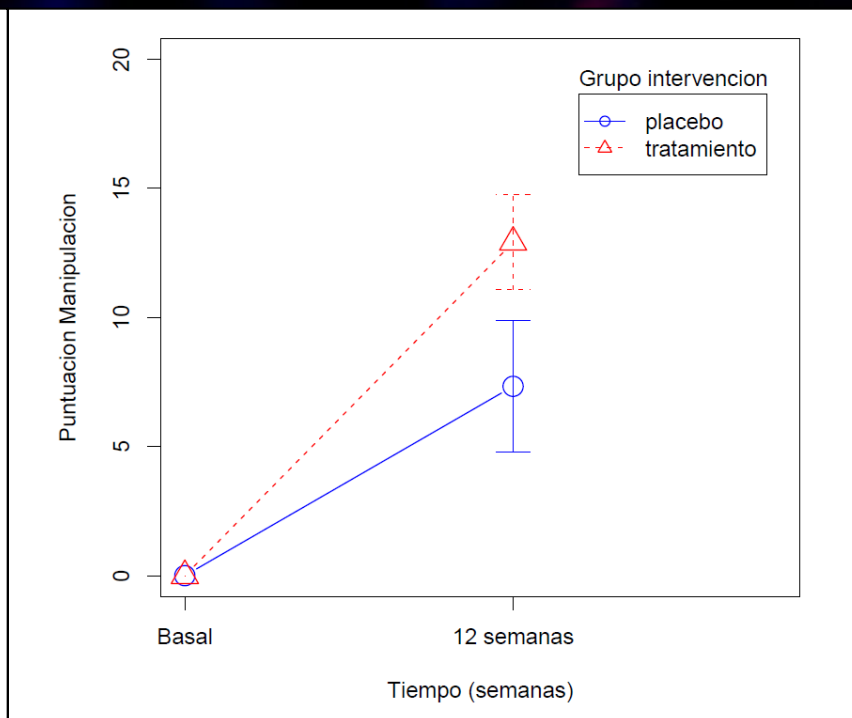
Valoración evolución Cognitiva (población 64 casos)

Puntuación directa WISC-R (>6 y <18 años) valores ajustados

Subescalas verbales



Subescalas manipulativas

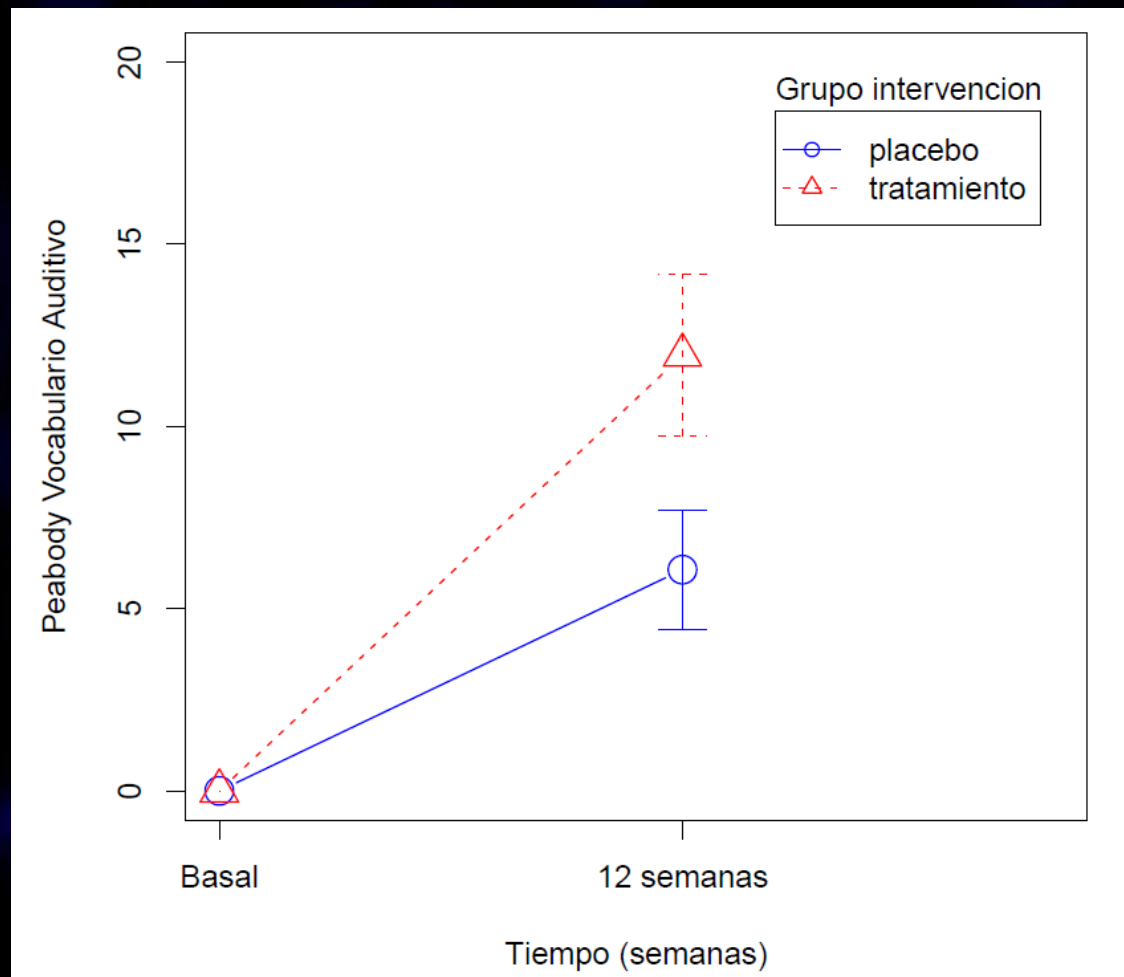


Ensayos Clínicos (n=100)

Resultados:

Valoración capacidad verbal

TEST PEABODY
(3 a 90 años)
valores ajustados
(población 91 casos)



Efectos secundarios registrados

Ensayo Clínico Fase III (n=100)

Durante el ensayo se comunican reacciones adversas leves y de corta duración, **29** en el grupo de placebo y **27** en el grupo de tratamiento.

30 pacientes describen una sola reacción adversa leve y 13 dos reacciones adversas leves.

% de casos del total (n=100)	Placebo (n=50)	Tratados (N=50)	<u>P</u> <u>Plc vs. Tra</u>
Diarrea	10	7	ns
Nerviosismo	8	5	ns
Infecciones	2	4	ns
Rebeldía	2	3	ns
Agresividad	2	1	ns
Trastorno sueño	1	3	ns
Estereotipias	1	1	ns
Aumento peso	1	1	ns
Sangrado nariz	1	1	ns
Convulsiones	1	1	ns

El tratamiento con la combinación de vitaminas tiene muy buena tolerancia y no presenta efectos adversos significativos en comparacion con placebo.

CONCLUSIONES: Ensayo Clínico Fase III (n=100)

- Aumentan significativamente los valores de las subescalas manipulativas y verbales de inteligencia (WISC-R) en jóvenes entre 6 y 18 años con SXF (n= 64) con una potencia del **65%**.
- Mejora significativamente la capacidad verbal (TEST Peabody) con una potencia del **49%**.

NUEVO ENSAYO CLINICO CON ANTIOXIDANTES



Síndrome
X
frágil





ENSAYO: 2015-SXF2-8 N° EudraCT: 2015-005460-42

Autorización por la AEMPS, aprobado por el Comité de ética (Junio 2016)

TITULO: Ensayo de tratamiento Fase III, doble ciego, aleatorio, de una vía cruzada, para investigar la efectividad de la combinación de Ácido Ascórbico (vitamina C) y Tocoferol (vitamina E) comparado con placebo para el tratamiento de los trastornos cognitivos y de comportamiento de los niños con Síndrome X frágil de 1 a 8 años de edad.

Investigadora principal: Dra. Lucia Pérez Costillas

Investigadora coordinadora: Dra. Yolanda de Diego Otero.

Hospital Regional universitario de Málaga. Grupo solicitante: Grupo de investigación INTRAM CTS546.

Equipo investigador: **Dra. Carolina Quintero Navarro.** Neuropsicóloga. Grupo CTS-546

Dra. Rocío Calvo. Neuropediatra. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Dra. Isabel Fernández. Genetista. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Dra. Yolanda Casado Martín. Psicóloga. Grupos CTS546.

Dipl. Isabel Benítez del Pino. Enfermera. UGC Salud Mental. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Colaboradores: Dra. Rafaela Caballero. Psiquiatra. Departamento de Psiquiatría. Universidad de Sevilla.

Dra. Concha Sierra. Neuropediatra. Hospital de Jaen

Dr. Antonio González Meneses. Neuropediatra. Hospital Virgen del Rocio de Sevilla.

Dra. Elizabeth Pintado Sanjuan. Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

METODOLOGÍA EMPLEADA.

Aproximadamente 36 pacientes participantes en el ensayo con diagnóstico genético molecular del Síndrome X frágil y que cumplen los criterios de selección del ensayo.

El período de estudio es de 40 semanas (aprox. 10 meses) siguiendo el esquema de estudio en dos fases :

- Brazo I (16 semanas), primer estudio de efectividad, periodo aleatorizado a doble ciego de tratamiento versus placebo.**
- Brazo II (16 semanas), segundo estudio de efectividad. Periodo de tratamiento abierto.**

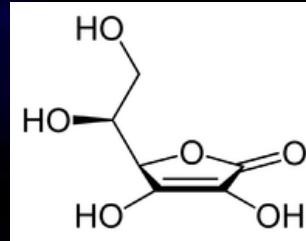
Las vitaminas

- Son un grupo diverso de compuestos orgánicos que los humanos requerimos en pequeñas cantidades.
- En general, el cuerpo no puede sintetizar las vitaminas (o no puede hacerlo en suficiente cantidad), así que las debe obtener de la dieta.





VITAMINA C



El ser humano carece de la enzima que la produce.

- ♠ Neutraliza los radicales libres.
- ♠ Regenera la vitamina E.
- ♠ Protege las células del cerebro.
- ♠ Estimula el sistema inmunológico.
- ♠ Sintetesis de neurotransmisores.



Alimentos con más alto contenido de Vitamina C (ácido ascorbico) (por 100 g.)

Escaramujo 150 mg.

Grosella Negra 125 mg

Fresa 100mg

Hinojo crudo 93 mg.

Col bruselas 87 mg.

Kiwi 70mg.

Coliflor cruda 69 mg.

Melocoton 60mg

Brocoli 55mg

Cereza 50 mg.

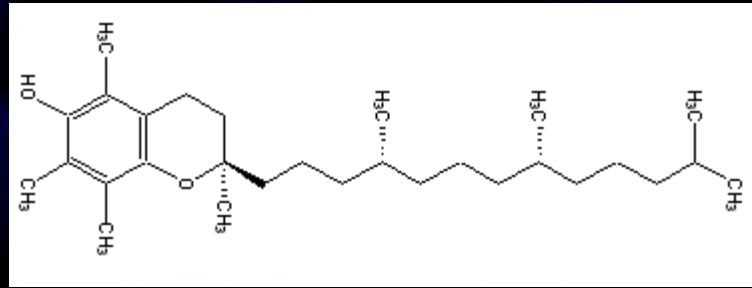
Limón 55 mg.

Naranja 50 mg.

Perejil fresco 46 mg.



VITAMINA E



El tocoferol es uno de los más potente antioxidantes de los lípidos (Grasas).

- ♣ Estabiliza las membranas celulares, las protege de la peroxidación lipídica.

- ♣ Actúa sinérgicamente con otros sistemas antioxidantes enzimáticos: glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa.

- ♣ El ácido ascórbico y el glutatión reducido regeneran el tocoferol.



Ríe muchas veces, **durante mucho tiempo, muy alto y fuerte.**



Alimentos con más alto contenido de Vitamina E (Alfa-tocoferol y gama-tocoferol)

Alimento	Cantidad	Alfa-tocoferol (mg)
Aceite germen de trigo	10gr	90
Aceite de girasol	10gr	55
Almendras	10gr	25
Avellanas	10 gr	20
Aceite de Oliva	10gr	18
Aceite de maíz	10gr	16
Aguacate	1 fruta	10
Aceite de Soja	10gr	10
Nueces	10 gr	9



Dosis recomendada y seguridad de Vitaminas C y E

	Vitamina E (tocopherol)	Vitamina C (ácido ascórbico)
	<i>mg/día</i>	<i>mg/día</i>
RDA (cantidad diaria recomendada)		
Hombres	15	90 ³
Mujeres	15	75 ³
UL (nivel tolerable superior)	1000	2000
Dosis optima	50-70	200-1000
Dosis de Seguridad	600-1000	1500-2000

En 2011, un metaanálisis evaluó el riesgo de mortalidad en 57 ensayos clínicos con 246371 participantes que tomaron suplementos de vitamina E en dosis de hasta 5500 UI/día durante un periodo de entre 1 y 10 años. El análisis no halló relación entre el consumo de vitamina E y el riesgo de mortalidad.



POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

- La toxicidad por vitamina E es muy rara y los suplementos generalmente se consideran seguros. Aun si se ingiriera el 200% del RDA (2000mg), esta vitamina tiene un índice de toxicidad mínimo, y no genera efectos secundarios graves en las personas. Los efectos secundarios ocasionales son leves como dolor de cabeza, nauseas, debilidad y fatiga, visión borrosa; flatulencia y diarrea.
- La toxicidad de la vitamina C es muy infrecuente, debido a que el cuerpo no la puede almacenar y la desecha por la orina. Sin embargo, no se recomiendan cantidades superiores a 2000 mg/día, porque pueden producir malestar estomacal y diarrea.

Referencias científicas sobre las Vitaminas C y E



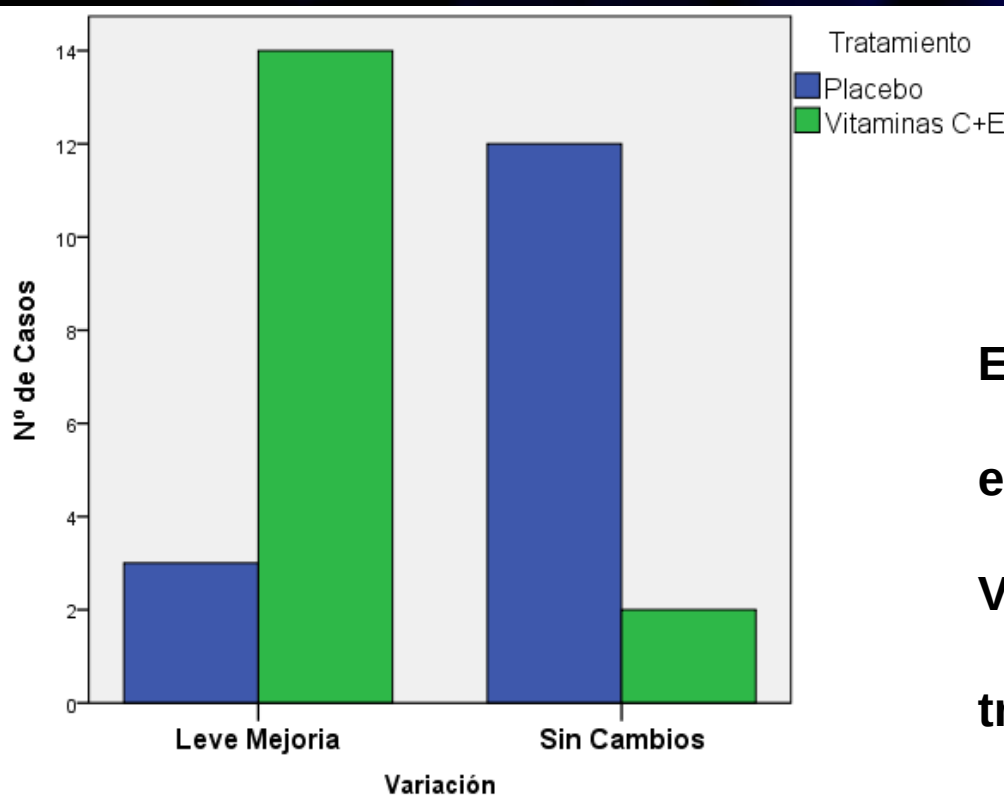
1. Bjor... :233-242, 1990.
2. Bu... Plasma and Tissue
thetic Vitamin E.
3. De... osis Rep. 2:342-
4. Dre... 996.
5. For... e Third National
6. Gr... r. 71:630S-636S,
7. Kap... iol. Med. 13:55-
8. M...
9. M... enoids. National
10. Pra... 997.
11. Pr... ed. 28:141-164,
12. Sc...
13. Ta... -857, 2001.
14. We... nmented Intake



Escala Impresión Clínica Global

Resultados tras el primer mes de tratamiento comparado con Placebo

Recuento	31 Casos	Tratamiento		Total
		Placebo	Vitaminas C+E	
Variación	Leve Mejoría	3	14	17
4 semanas	Sin Cambios	12	2	14
Total		15	16	31



$P < 0,001$ Vitaminas C+E vs. Placebo

En la escala Impresión Clínica Global
el 87,5% de los casos tratados con
VITAMINAS C y E tienen leve mejoría
tras las primeras 4 semanas
frente al 20% de mejoría del placebo.

Delos Clinical.

Calle Editor José Manuel Lara, 28, 41013 Sevilla

www.delosclinical.com/index.php

Desde 2011, Delos Clinical, ha completado con éxito varios ensayos clínicos en todas las categorías terapéuticas importantes. Tienen experiencia en la realización de los siguientes tipos de ensayos clínicos:

- **Primeros ensayos en humanos**
- **Ensayos clínicos Fase II y III**
- **Estudios piloto y Prueba de concepto**

Las normas internacionales

En Delos Clinical, todos los proyectos se llevan a cabo de conformidad con las directrices internacionales de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP), con la legislación española y con las regulaciones locales. Auditorías externas de control de calidad se realizan para garantizar el cumplimiento de dichos reglamentos, así como la adhesión a la SOP interno.

Formación del personal y control de calidad

Delos clinical ha creado un programa de formación continua que garantiza la constante actualización de conocimientos y habilidades. Para todas las actividades de investigación, Delos Clinical ha implementado un sistema de calidad que se basa en un extenso conjunto de procedimientos operativos estándar.

Submission of Proposals - Google Chrome
 https://ec.europa.eu/research/participants/submission/manage/secure/summary?pid=SEP-210393550

LOGIN FUNDING SCHEME CREATE DRAFT PARTIES EDIT PROPOSAL SUBMIT

Step 6

Submit

H2020-SC1-2016-2017

USER NAME
Antonio MOLINA

TOPIC
SC1-PM-08-2017

TYPE OF ACTION
RIA

ACRONYM
FRAXATREAT

FINAL ID | 755082-1
DRAFT ID | SEP-210393550

DEADLINE (Brussels Local Time)
October 2016 17:00:00

Closing today at 17:00

Check Config

Visit our 'How to' user guide

Your proposal has been successfully submitted

Your proposal was submitted on: **04 October 2016 at 10:03:20 (Brussels Local Time)** as part of the **H2020-SC1-2017-Two-Stage-RTD** call, before the deadline of 04 October 2016 at 17:00:00 (Brussels Local Time).
 Your project ID is **755082-1**. This number is important and will be used as future reference during the evaluation process.

Revisit your Proposal

You may edit your proposal and re-submit the deadline of **04 October 2016 at 17:00:00 (Brussels Local Time)** by clicking the "re-edit proposal" button.

A digitally signed and time-stamped version of your proposal can be loaded. Note: this can take from a few seconds to a few minutes depending upon system load. Please check back if it is not yet available 72 hours after submission.

You may withdraw the proposal at any time. In doing so it will not be passed to the evaluation process.

European Commission
 Research & Innovation - Participant Portal
 Proposal Submission Forms

Proposal ID 755082-1 Acronym FRAXATREAT

1 - General information

Topic SC1-PM-08-2017

Call Identifier H2020-SC1-2016-2017

Type of Action RIA

Deadline Id H2020-SC1-2017-Two-Stage-RTD

Acronym FRAXATREAT

Proposal title*
 Combination of two drugs to study the benefit treating Fragile X syndrome compared to single drug use in early stages patients, from 0 to 10 years of age, to minimize neuronal and cognitive damage.
 Note that for technical reasons, the following characters are not accepted in the Proposal Title and will be removed: < > * &

Duration in months 60

Fixed keyword 1 Drug development, clinical phases Add

Fixed keyword 2 Clinical trials Add Remove

Fixed keyword 3 Rare diseases Add Remove

Fixed keyword 4 Pharmaceutical development Add Remove

Free keywords
 Fragile X syndrome, neurodegeneration, autism, cognitive deterioration, anxiety behavior, intellectual disability, rare disease, oxidative stress, neuronal death, FMRP

SOLICITUD PROYECTO H2020

Ensayo para probar la eficacia de la combinación de vitaminas C y E junto a la sertralina



TRATAMIENTO ESPECIFICO PARA SINDROME X FRAGIL

1998-2000

2001-2002

2001-2013

2014

2015

2016

2017

¿Estrés oxidativo?

Investigación



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



ibima
Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga

UC DAVIS
MIND INSTITUTE

Genética y
Bioquímica

Estudios

■ Preclínicos

Ratón Fmr1-KO



Erasmus University Rotterdam

Eficacia
buena tolerancia
humanos

Estudios

Clínicos

Ensayos en 100
pacientes con SXF

Patente
concedida

Advanced
Medical Projects



Advanced
Medical
Projects



EMEA FDA

Tratamiento
en el mercado
en EU y USA

Ensayos
fase III y IV
en EU y USA



ibima

Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga



Grupo INTRAM CTS546. Málaga

Lucia Pérez Costillas PhD

Elena Lima PhD

Carolina Quintero

Lourdes Sánchez

Rocío Calvo Medina

Francisco García

Lucia Madrigal PhD

Rajaa el Bekay PhD

Raúl Heredia PhD

Ana Higuero

Yanina Romero PhD

Juan de Cara PhD

Neuropsychopharmacology group. IMABIS Foundation

Ignacio del Arco PhD

Laboratorios Echevarne. Barcelona

Marcos Isamat PhD

Paediatric department. University of Valladolid

Isabel Fernandez PhD

Psychiatric department. University of Seville

Rafaela Caballero PhD

Pharmacy service. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Jorge Hernández PhD

Miguel Angel Calleja PhD

Hospital Regional Universitario Málaga



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

ibima Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga



FIMABIS
FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA
PARA LA INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA
EN MEDICINA Y SALUD



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Instituto de
Salud Carlos III

Fondo de
Investigación
Sanitaria



MINISTERIO
DE EDUCACION
Y CIENCIA



Unión Europea
Fondo Europeo de Desarrollo Regional



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Fundation



Proyectos: G03/098, SAF2003-00200 & SAF2080-00486, Conquer Fragile X foundation. 128-20003 & PI09-0507.
TRA-152. PI10- CTS-05704. CTS-546. SXF-2009-2010. Fondation Jerome Lejeune Paris. EC10-191. EC11-434



ibima Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga