

RESUMEN PONENCIAS CONFERENCIA SAN DIEGO

Ariadna Ramírez Mallafré

Dra. Lorena Joga Elvira

Dra. Ana Roche Martínez

Enero 2023

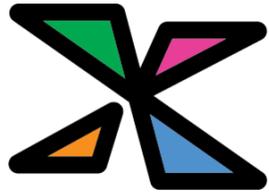
nfxf
FRAGILE X
CONFERENCE



**18TH INTERNATIONAL
FRAGILE X CONFERENCE**

EL CONGRESO

- Del 14-17 de julio. Horario extenso
- Diferentes salas con conferencias simultáneas
- División por bloques temáticos
- Conferenciantes internacionales expertos en el tema (R. Hagerman, E. Berry-Kravis, T. Stackhouse,...)
- Dirigido a profesionales de diferentes disciplinas, familias y personas afectadas → sistema de “gran familia”

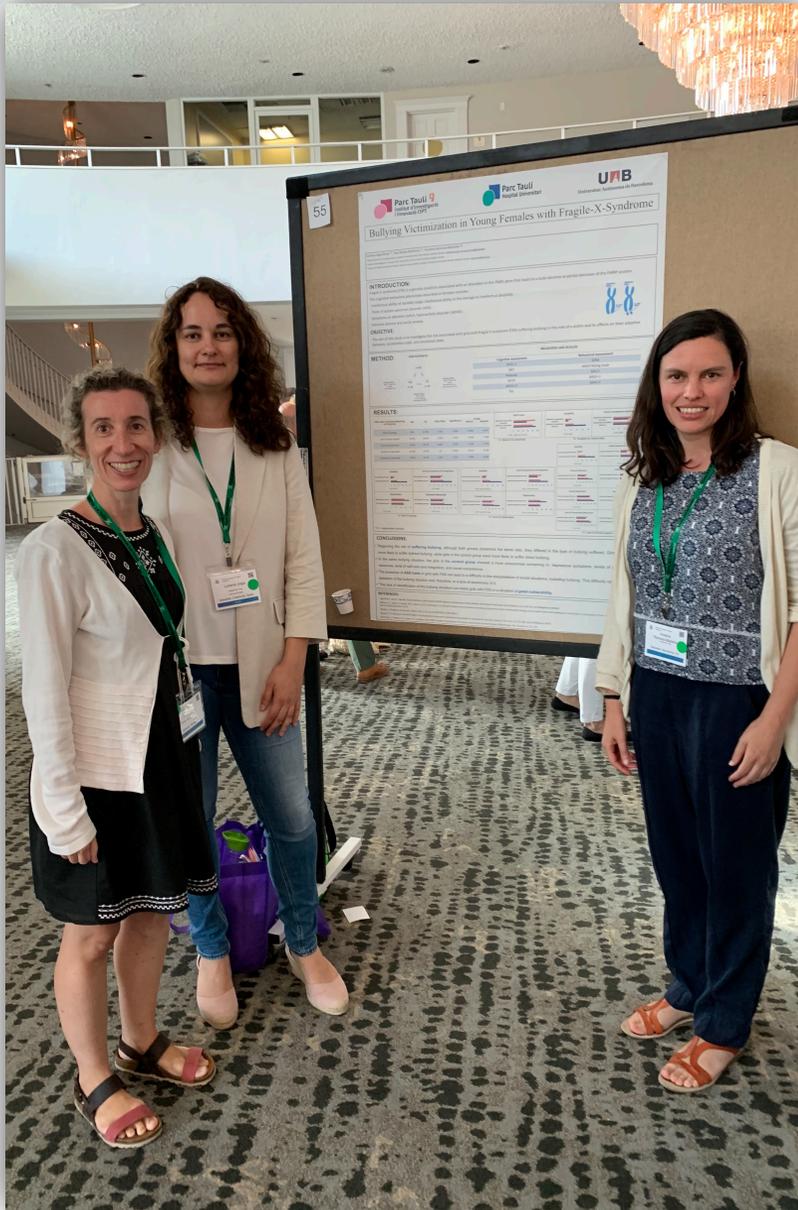


NATIONAL FRAGILE X
FOUNDATION



- Young Children with FXS -- Niños pequeños con SXF
- Developmental & Behavior -- Desarrollo y Conducta
- Education -- Educación
- Females -- Chicas
- Basic Science -- Ciencia Básica
- Clinical Science -- Ciencia Clínica
- Medications / Clinical Trials -- Medicación / Ensayos clínicos
- Adults with FXS -- Adultos con SXF
- Premutation -- Premutación
- FXTAS -- FXTAS
- Parent perspective – Perspectiva de padres
- Siblings -- Hermanos
- Self Advocate -- Autogestión

PRESENTACIÓN DE PÓSTERES







Bullying Victimization in Young Females with Fragile-X-Syndrome

Lorena Jaga-Dívila 1,2, Ana Roche-Martínez 1,2 y Ariadna Ramírez-Mallafra 1,2
 1: Departamento de Psicopedagogía, Facultad de Educación, Parc Taulí, UAB, Sabadell, España. lujaga@taulí.usc.edu, aramaz@taulí.usc.edu
 2: Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Centre CERCA, I3PT2, Sabadell, España.
 3: CIDAM Hospital Intercomarcal Parc Taulí, UAB, Sabadell, España.

INTRODUCTION:
 Fragile X syndrome (FXS) is a genetic condition associated with an alteration in the FMR2 gene that leads to a total absence or partial decrease of the FMRP protein. The cognitive behavioral phenotype described in females includes:
 - Intellectual ability of variable range: intellectual ability in the average to intellectual disability.
 - Traits of autism spectrum disorder (ASD)
 - Symptoms of hyperactivity, impulsivity and attention deficit disorder (ADHD).
 - Extreme shyness and social anxiety.

OBJECTIVE:
 - The aim of this study is to investigate the risk associated with girls with fragile X syndrome (FXS) suffering bullying in the role of a victim and its effects on their adaptive behavior, socialization style, and emotional state.

METHOD:

PARTICIPANTS

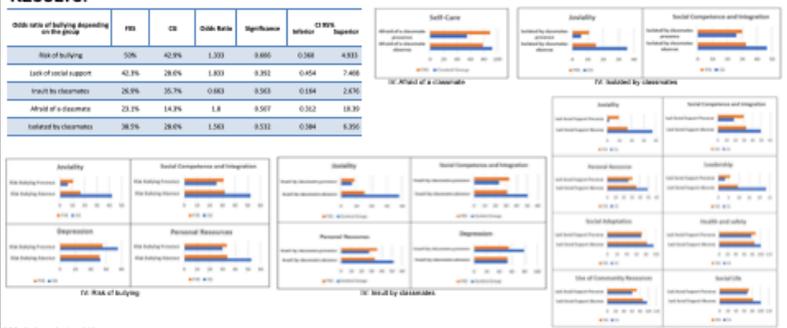


MEASURES AND SCALES

Cognitive assessment	Behavioral assessment
WISC-IV	SENA
BDIT	ADHD Rating Scale
Probody	BRIS-2
WCST	BRIS-3
NEPSY-II	ABAS-II
TOL	

RESULTS:

Scale/rate of bullying depending on the group	FXS	CB	Odds Ratio	Significance	Effect Size	CI 95%
Risk of bullying	50%	42.8%	1.333	0.066	0.360	4.333
Lack of social support	43.3%	28.6%	1.833	0.031	0.454	7.408
Victim by classmates	26.9%	35.7%	0.663	0.034	0.184	2.476
Victim of a classroom	23.3%	14.3%	1.8	0.507	0.362	18.39
Isolated by classmates	38.5%	28.6%	1.563	0.531	0.384	6.395



CONCLUSIONS:

- ✓ Regarding the risk of **suffering bullying**, although both groups presented the same ratio, they differed in the type of bullying suffered. Girls with FXS were more likely to suffer indirect bullying, while girls in the control group were more likely to suffer direct bullying.
- ✓ In the same bullying situation, the girls in the **control group** showed a more pronounced worsening in: depressive symptoms, levels of joviality, personal resources, level of self-care and integration, and social competence.
- ✓ The presence of **ASD traits** in girls with FXS can lead to a difficulty in the interpretation of social situations, including bullying. This difficulty can lead to a lack of detection of the bullying situation and, therefore, to a lack of awareness of it.
- ✓ This lack of identification of the bullying situation can place girls with FXS in a situation of **great vulnerability**.

REFERENCES:

Jaga-Dívila L, Jaga-Roche A, Ramírez-Mallafra A, Roche-Martínez A. *Bull. Span Psychol* 2020; 24(1): 1-11. DOI: 10.5093/bps2019-1203
 Malenka C, Ansel A, Sabara M, C. Moore, A. D., Townsend, C. D. (2016) Prevalence and correlates of bullying perceptions and victimization among school-aged youth with intellectual disabilities: A systematic review. *Rev. Des. Disabil* 49-60, 140-149. doi:10.1080/10439862.2016.1182030
 Rioses, A. *Frangler X Syndrome* (2019). DOI: 10.1016/j.2019.09.001-001
 Rioses, C.A., Martínez, M. (2019) A developmental approach to understanding fragile X syndrome in females. *Advances in Autism* 10(1), 179-196. doi:10.1002/adv.12020
 Vassilaki, I., Pavani, S.T., Zappella, M. (2019) *Fragile X Syndrome: An Update and Review for the Pediatric Population*. *Child Psychol* 44, 271-281.

Regulación Emocional en Síndrome X Frágil

Rebecca Shaffer. Psicóloga clínica

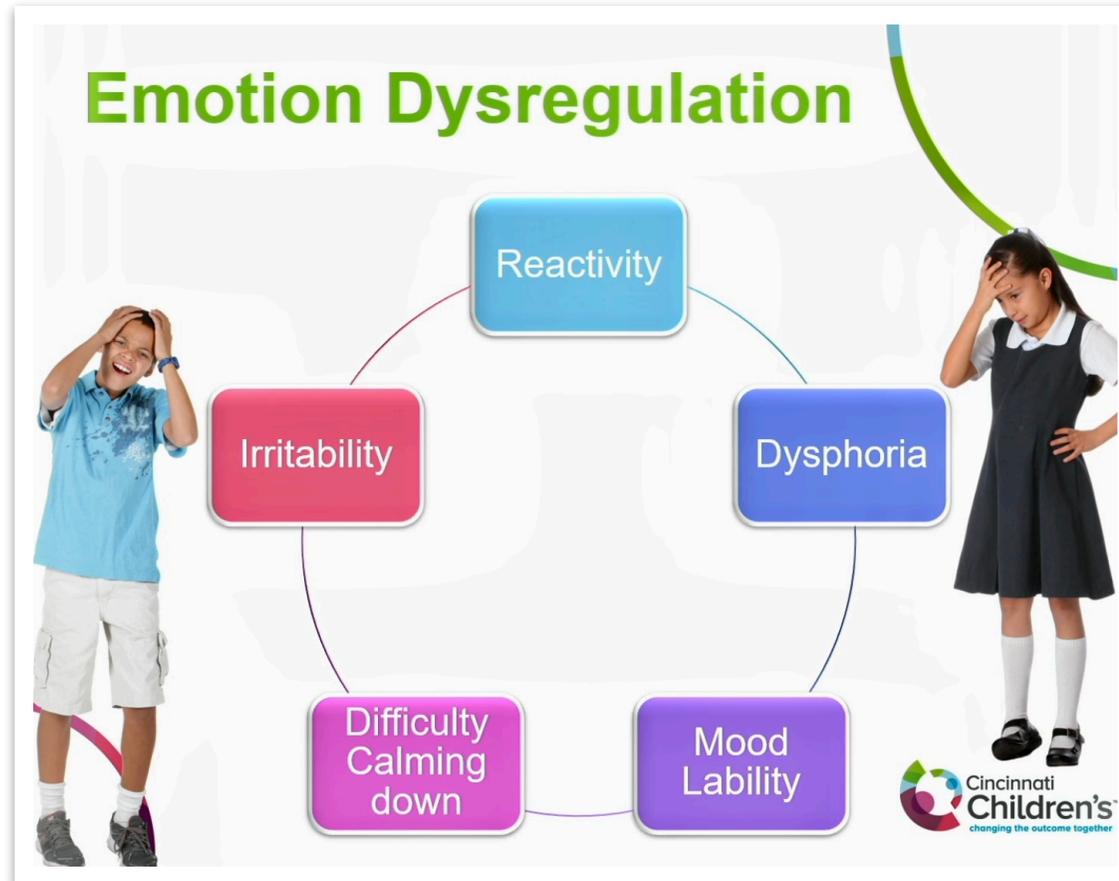
Cincinnati Children's Hospital Medical Center



QUÉ ES LA DESREGULACIÓN EMOCIONAL (DE)

- Estar reactivo e irritable
- Rabietas o explosiones de mal genio
- Dificultad para calmarse cuando está disgustado
- Emociones demasiado intensas o demasiado suaves para la situación

DESREGULACIÓN EMOCIONAL



DESREGULACIÓN EMOCIONAL EN EL SÍNDROME X FRÁGIL (SXF)

- Más riesgo de desregulación emocional en personas con SXF
- Más frecuente en varones que en mujeres
- Más frecuente en la infancia en niños/as con un nivel de desarrollo cognitivo más bajo
- Más frecuente durante la etapa escolar en niños/as con nivel de desarrollo cognitivo más alto
- Posibilidad de mejora a lo largo del tiempo (menos frecuente en la edad adulta)

DESREGULACIÓN EMOCIONAL EN EL SÍNDROME X FRÁGIL (SXF)

- La existencia de **trastornos comórbidos** (TDAH, TEA, Ansiedad) **aumenta** la **probabilidad** de DE
- Puede provocar niveles **más** altos de **estrés** en los **cuidadores**
- Existencia de un alto nivel de DE **reduce** la **calidad de vida familiar** → afecta no solo emocionalmente sino también económicamente (más terapias, reducción horario laboral)

ROL DEL CUIDADOR

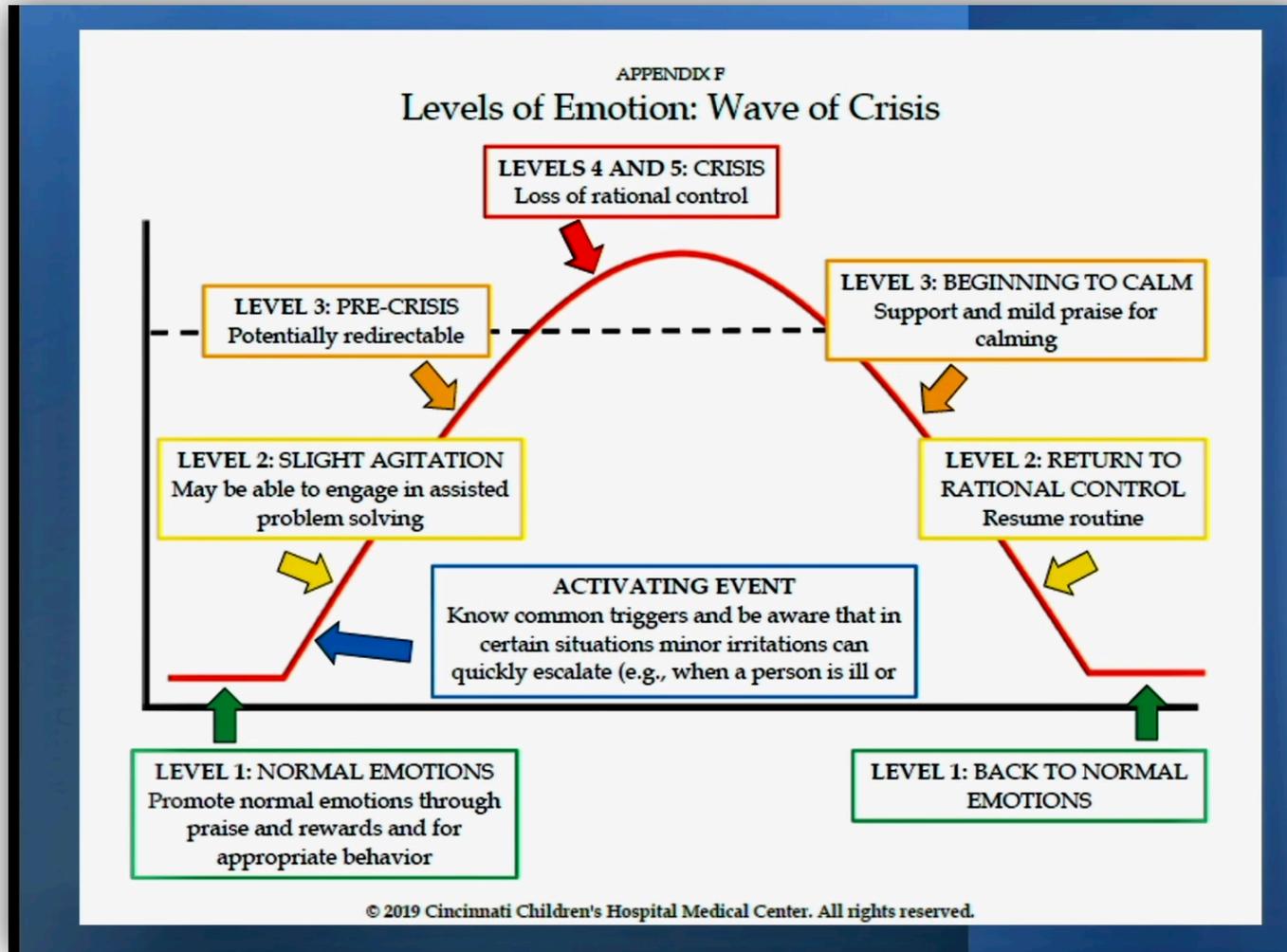
La implicación del cuidador es fundamental

Reconocer signos de alerta y tiempos para intervenir

Entrenador de habilidades / estrategias

Manejar el propio estrés y/o desregulación

NIVELES DE EMOCIÓN: CURVA DE CRISIS



- Hacer las cosas en **dosis** pequeñas o **pasos**
- **Evitar** situaciones o gente **desencadenantes**
- Utilizar **señales** visuales o auditivas
- Controlar el **ambiente**
- **Cambiar** el **orden** de los acontecimientos y el entorno cuando sea necesario
- Responder a los **signos** de **alarma** de un problema
- Cambiar **cómo** se **pregunta** o se **responde** (por ejemplo evitar *no*, utilizar tono suave, ...)

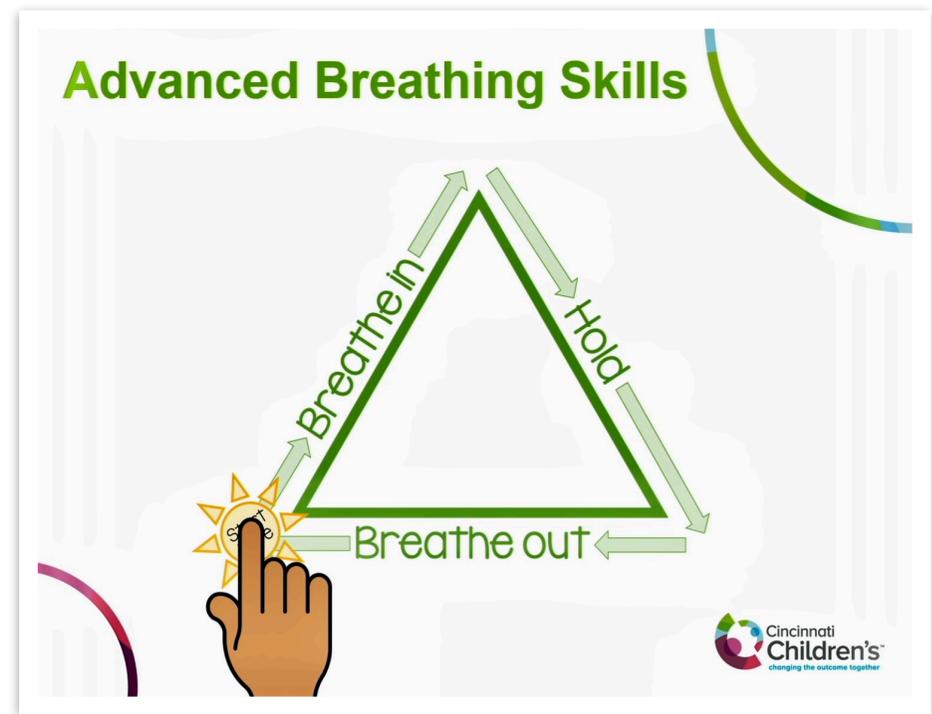
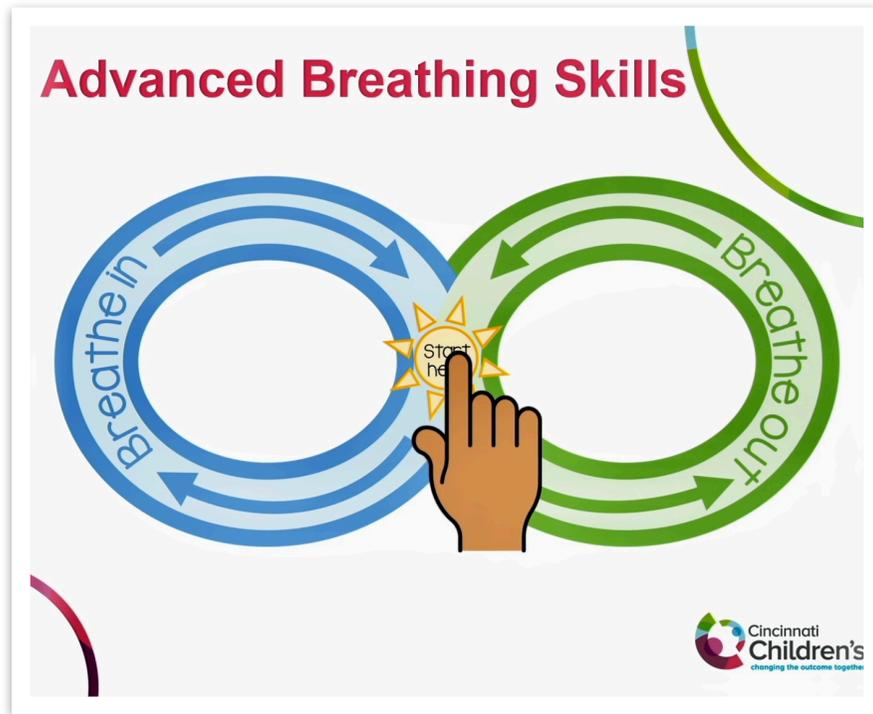
- Respiraciones profundas ayudan a oxigenar el cerebro creando una pausa
- Es una herramienta importante que será útil también en el futuro
- **ESTRATEGIAS** para **PRINCIPIANTES**: (niños/as que no saben hacer respiraciones)
- Oler una flor → inspirar
- Hacer pompas → expirar
- Entrenar por separado
- Después unir las 2 acciones
- Varias veces al día



ESTRATEGIAS de nivel AVANZADO:

Figure 8

Triangle Breathing



- Objetivo: respirar lento y profundo / controlar respiración

- Cuando los **músculos** están relajados, el **cerebro** y la **respiración** también
- Estrategia buena para utilizar cuando la persona con SXF está **ansiosa** o **irritada**
- **IMPORTANTE** (en todas las estrategias): **entrenar** en un momento de **calma**, repetir varias veces al día → para **utilizarlas** después en la situación de **DE**
- **ESTRATEGIAS** para **PRINCIPIANTES**:
- **Pelota antiestrés**: estrujar, 1-2-3, liberar
- Repetir 3 veces



RELAJACIÓN MUSCULAR

ESTRATEGIAS de nivel AVANZADO:



RECONOCER Y PUNTUAR LAS EMOCIONES

- Objetivo: dar una herramienta para **comunicar**
- Ayuda a **reconocer** los signos **pronto** para poder reconducir
- 5-Point Scale, termómetro de sentimientos, zonas de regulación (colores sin números),... Todos válidos
- **Explicar bien** qué significa cada punto de la escala con ejemplos
- Hacerlo parte de la cultura y el lenguaje familiar. **Utilizarlo** en la **vida cotidiana** (en primera persona) y preguntar cómo está

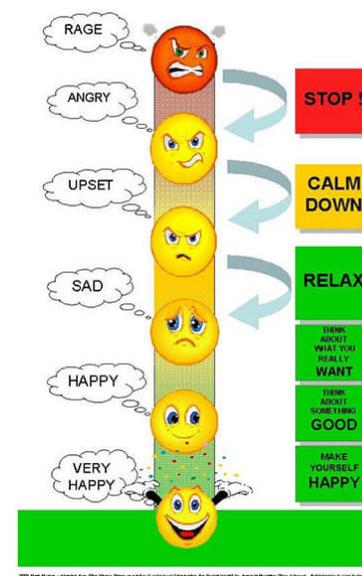
5-POINT SCALE

- Para facilitar, los niños/as pequeños/as o que no reconozcan los números pueden hacerlo señalando imágenes, colores

The Incredible 5-Point Scale

5	<p>I can't stand this and ready to explode.</p> <p>I want to hit someone, something, or throw something. I need an adult to help me go to a safe place so I can calm down.</p> 
4	<p>I am getting too angry.</p> <p>My brain isn't working clearly. I might say or do something I will be sorry for later. I need to go to my safe place to calm down.</p> 
3	<p>I am getting really irritated.</p> <p>I need to walk away from a bad situation. I will tell my teacher that I need a break.</p> 
2	<p>I am doing OK.</p> <p>I'm not pleased, but I'm not upset. I can stay where I am and keep working. I can control my anger by myself.</p> 
1	<p>I am doing great.</p> <p>I feel good about myself and about what is going on around me.</p> 

Feelings Chart		
	How I feel	What I can do
5	 I need some help!	<input type="checkbox"/> Ask to go visit Mrs. Holland <input type="checkbox"/> Ask to take a break/use therapy <input type="checkbox"/> Hold on to Luke Skywalker (if he is here) <input type="checkbox"/> Take 4 or 5 deep breaths
4	 I'm really upset.	<input type="checkbox"/> Ask to go visit Mrs. Holland <input type="checkbox"/> Ask to take a break/use therapy <input type="checkbox"/> Hold on to Luke Skywalker (if he is here) <input type="checkbox"/> Take 4 or 5 deep breaths
3	 I've got a problem.	<input type="checkbox"/> Let a teacher know that you have a problem and need some help <input type="checkbox"/> Play with your squishy thing <input type="checkbox"/> Hold on to Luke Skywalker (if he is here) <input type="checkbox"/> Take 4 or 5 deep breaths
2	 Things are pretty good.	<input type="checkbox"/> Play with my squishy thing <input type="checkbox"/> Think of my favorite things <input type="checkbox"/> Say "I'm going to be O.K." to yourself <input type="checkbox"/> Take 3 or 4 deep breaths
1	 Feeling Great!	<input type="checkbox"/> Enjoy the feeling! <input type="checkbox"/> Have fun



CUIDADORES: ESTAR RELAJADO

- Muy importante!
- **Modelo** para los hijos/as
- **Sincronía** en fisiología
- Importante **cuidarse** a uno mismo
- **Apps** pueden ayudar a practicar Mindfulness por ejemplo
- Afirmaciones **positivas** (soy un buen padre/madre, doy lo mejor de mi,...)
- Hacer **terapia** es SIEMPRE buena idea



Dra. Lorena Joga Elvira
Enero 2023

Strategies to Improve Executive Functioning Skills for School-Aged Girls with Fragile X

Geisinger

Barbara Haas-Givler, BCBA
Director, Education & Behavioral Outreach
Geisinger ADAMI's Fragile X Clinic

Estrategias para mejorar la
función ejecutiva en niñas
en edad escolar.

How Many Times Are They Going to
Ask That? Perseverative Questioning
and Other Behavioral Inflexibility in
Fragile X Syndrome:

What It Looks Like and How to Deal with It

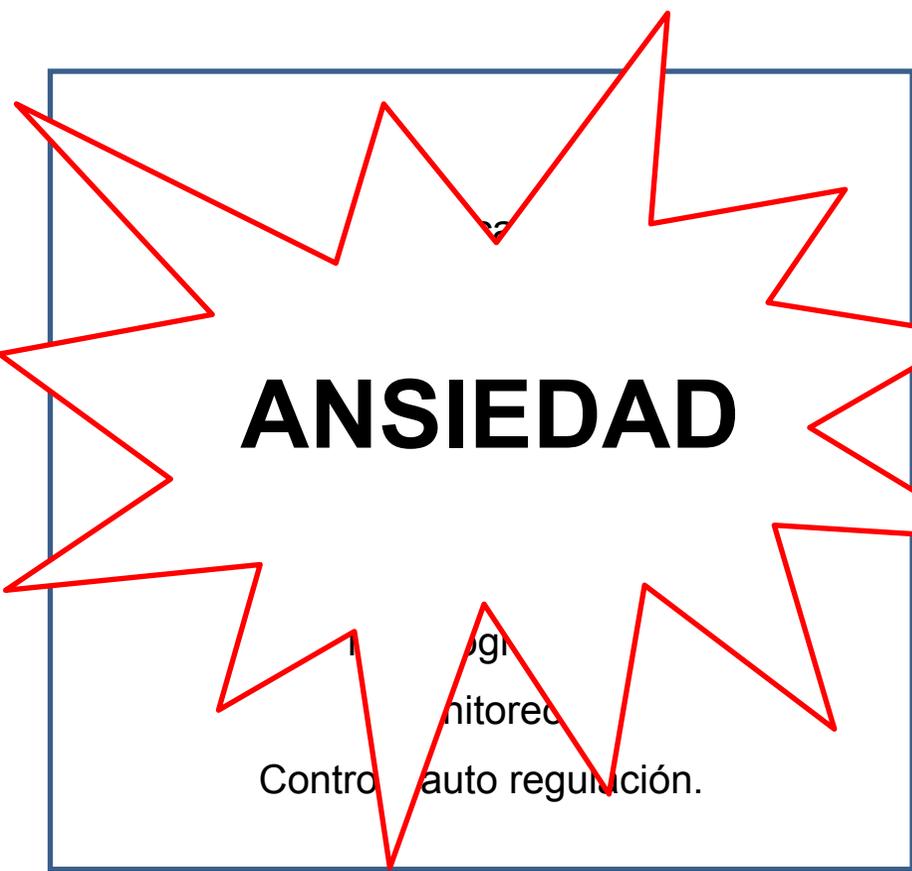
Lauren M. Schmitt, PhD
Assistant Professor
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
July 16, 2022



Preguntas
perseverativas y otras
conductas relacionadas
con la inflexibilidad en el
SXF.

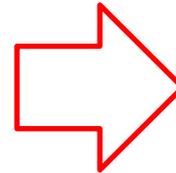


Estrategias para mejorar la función ejecutiva en niñas en edad escolar.



ANSIEDAD

Control auto regulación.



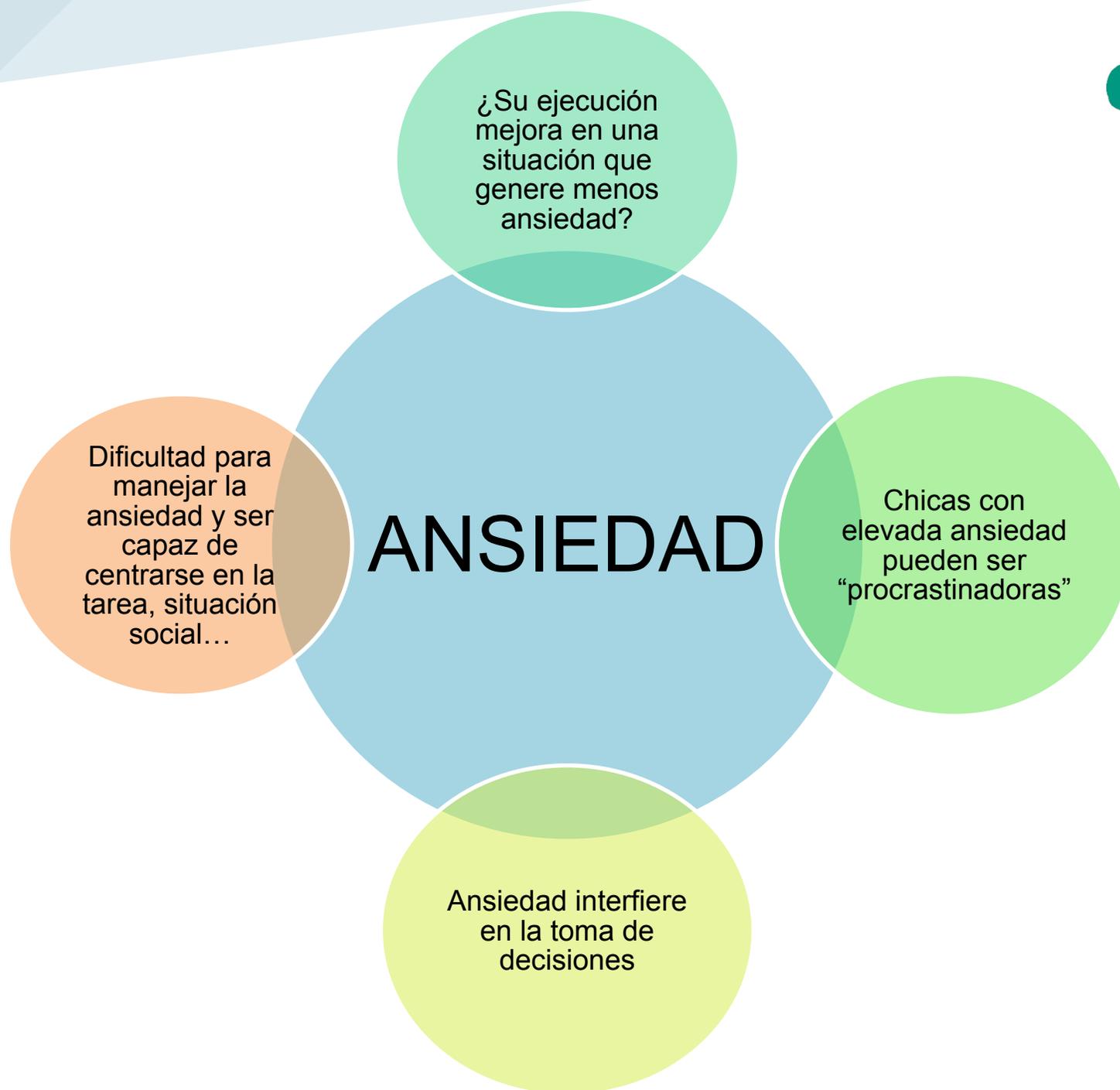
Éxito escolar

Tomas de decisiones

Mantener relaciones
sociales positivas

Regulación de la conducta

Potenciar la autonomía /
independencia



ESTRATEGIAS GENERALES

Dar estructura
Rutina

Reglas y límites
bien definidos

Ayudas visuales

Evitar el exceso
de información

Minimizar los
distractores /
estímulos

Minimizar los
estímulos
detonantes de la
ansiedad

Crear unas
expectativas
realistas

Ayudas
personalizadas
Bajo la supervisión
del adulto

Supervisar si las
estrategias
funcionan

Identificar y
promover los
reforzadores

Explicar que las
ayudas harán que
mejore su
independencia y
autonomía

Celebrar los logros

Identify and build in Reinforcers



Environment

- Have clear physical and visual boundaries
- Minimize visual and auditory distractions
 - Highly individual e.g., music
- Seating arrangements



Organizational strategies and supports



- Timers, organizers
- To do lists, planners
- Teacher/instructional assistant monitor assignment book
- Collaboration
- Frequent check-ins
- Start with the “end” in mind



Types of Schedules



Organizational strategies and supports

- Color code: subjects-folders-book covers
- School Locker - arrange binders by daily schedule or locker breaks
- “Office” at home for homework
- Desk map and tools both home and school
- Schedule with built in breaks and reinforcers



ESTRATEGIAS DE REGULACIÓN EMOCIONAL

- Historias sociales.
- Ensayo- Role play- Práctica.
- Video modelaje.
- Estudio sobre los desencadenantes, frustraciones, creencias.
- Ayuda y acompañamiento por parte del adulto.

¿Cómo comportarse en una fiesta de cumpleaños?

- 1) Saludar al entrar en la fiesta y felicitar a la niña del cumpleaños.
- 2) Cantar el cumpleaños feliz SOLO cuando saquen la tarta.
- 3) Dejar que la niña sople las velas.
- 4) Esperar mi turno para darle el regalo.
- 5) Jugar con el resto de niñas de la fiesta.
- 6) Decir adiós antes de irme.

¿Cómo comportarse en una fiesta de cumpleaños?



© Can Stock Photo - csp6534721



Copyright © DMP Design Studio - <http://CaveIllustrations.com/983>



Download from dreamstime.com
© 107107107
© 107107107



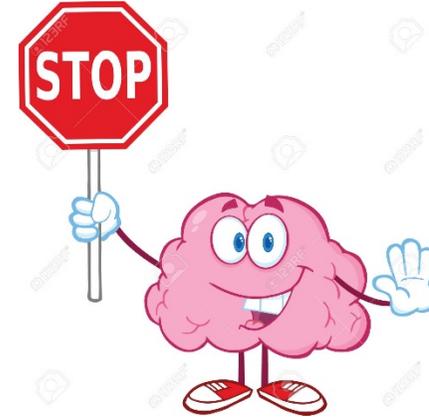
© Can Stock Photo - csp14919820



¿Cómo hacer amigos?

- 1) Saludar a la niña y presentarme: “Hola me llamo Y. y tu?”
- 2) Esperar a que responda.
- 3) Preguntar: ¿Quieres jugar conmigo?.
- 4) Esperar a que responda.
- 5) Si responde:
 - ✓ **SI:** proponer juegos y jugar con ella.
 - ✓ **NO:** despedirme y marcharme: “vale, adiós”.
- 6) Decir adiós antes de irme.

¿Cómo hacer amigos?



LAS ESTRATEGIAS DEBEN SER

- Personalizadas.
- Aplicables a variedad de entornos.
- Dividir las conductas en pequeños pasos disminuye la ansiedad y el sentirse abrumada.
- Ayudas de soporte visual disminuyen el sobrecarga de información.
- Dar “predectibilidad” disminuye el factor sorpresa.
- Ayuda a visualizar el final

Resources – Schedules, Checklists, Social Skills

- www.do2learn.com
- www.interventioncentral.org
- www.carolgraysocialstories.com



Preguntas
perseverativas y otras
conductas
relacionadas con la
inflexibilidad en el
SXF.

- ✓ Definir flexibilidad e inflexibilidad.
- ✓ Evaluar la flexibilidad en SXF.
 - Como se manifiesta la inflexibilidad en el SXF.
 - Potenciar la flexibilidad en el SXF

Consecuencias de la inflexibilidad cognitiva en el SXF

✓ Intolerancia al cambio:

- ✓ Adhesión a las rutinas.
- ✓ Seguimiento de la norma.
- ✓ Dificultades para ir a sitios nuevos o conocer gente.

✓ Intolerancia a la incertidumbre:

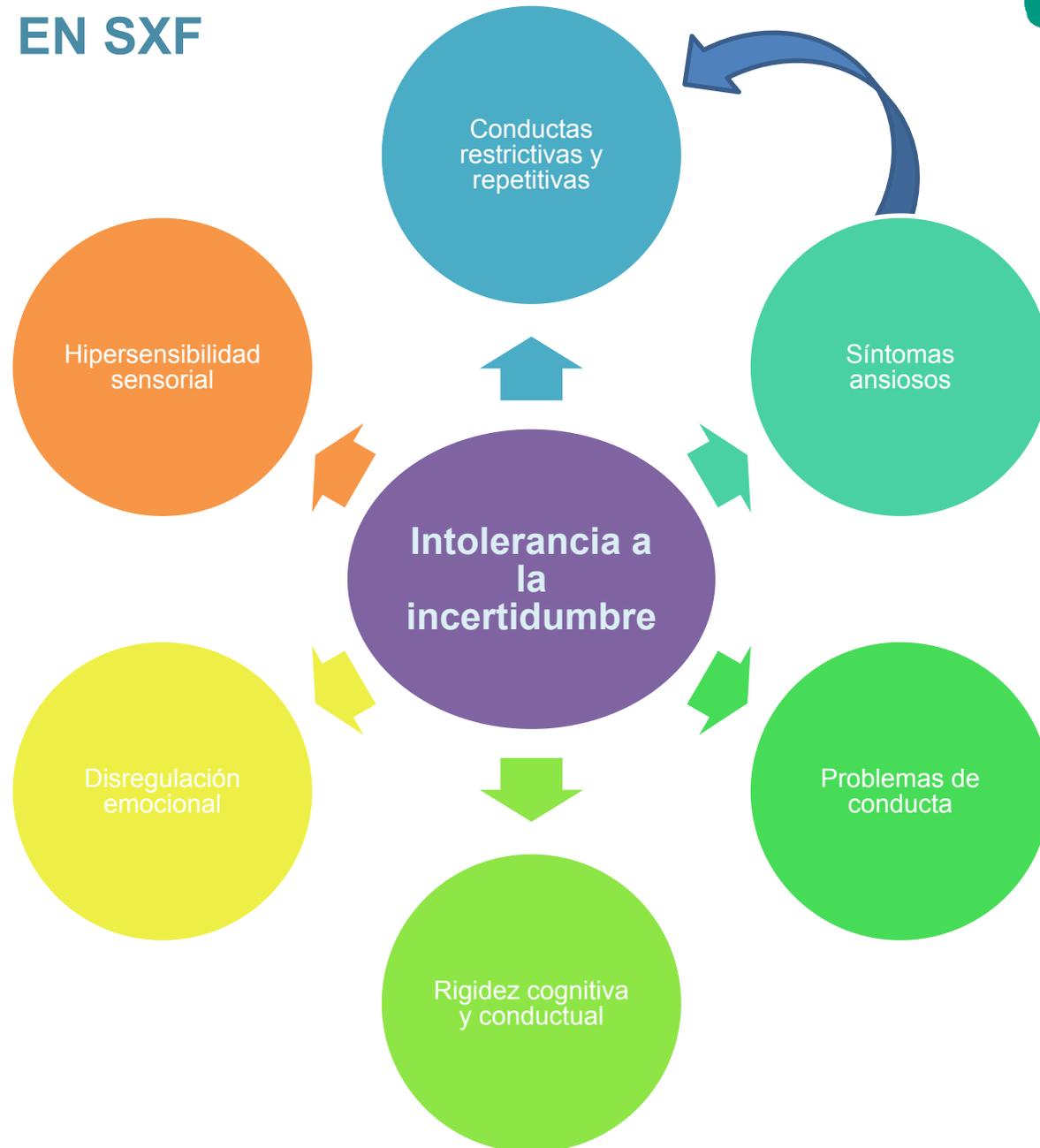
- ✓ Conductas inapropiadas antes situaciones inesperadas.
- ✓ Preguntas perseverativas.

Consecuencias de la inflexibilidad cognitiva en el SXF

- ✓ Conductas repetitivas e interese restringidos.

- ✓ Impacto familiar:
 - ✓ Estrés (padres, hermanos).
 - ✓ Evitación de actividades o lugares.
 - ✓ Uso de esquemas visuales.

MODELO DE INFLEXIBILIDAD EN SXF



ESTRATEGIAS PARA TRABAJAR LA FLEXIBILIDAD

- Rutinas diarias.
- Horarios visuales.
- Guiones para situaciones específicas.
- Historias sociales antes de enfrentarse a situaciones nuevas.

MODELO DE INFLEXIBILIDAD EN SXF



PREVENTIVAS

- Dividir las tareas en pequeños pasos:
 - Limitar el tiempo
 - Introducir piezas sensoriales.
- Historias sociales.
- Primero.. Después...
- Plan de “emergencia”

REACTIVAS

- Respiración.
- Mindfulness.
- Dar opciones.
- Cronómetros.

MEJORAR
FLEXIBILIDAD

POTENCIAR
FORTALEZAS

AMPLIAR
VOCABULARIO

SOPORTE VISUAL

Juego “think outside de
box”
Pequeños cambios en las
rutinas familiares.

HISTORIAS
SOCIALES

Dar opciones
Plan de emergencia
Compromiso

GUIONES

Reforzar la flexibilidad cuando la ponen en
práctica

Thinking Outside the Box



Dra. Ana Roche

Sistema de gran familia: 14/07/22 introducción nuevos miembros, reunión... familias y profesionales

15, 16, 17 de julio 2022, 8:00-19:00

Ensayos clínicos, dirigido a familias

actualidad

interpretación de titulares

Investigación básica

Medicación → charla del sábado de modificación de patrones

FORWARD



nfxf FRAGILE X CONFERENCE

San Diego, CA | July 14 - 17, 2022

KEYNOTE -
CLINICAL TRIALS IN
FRAGILE X SYNDROME

ELIZABETH BERRY-KRAVIS, MD, PhD
CRAIG ERICKSON, MD
RANDI HAGERMAN, MD

- ✓ Qué ensayos clínicos existen en la actualidad
- ✓ Interpretación de los titulares de los ensayos

1) Medicina adaptada al paciente: terapia a medida

2) Espectro de disfunción de la proteína FMRP:

1/3 pacientes con SXF no tienen NADA de proteína (50% de los FM)

niveles de FMRP no asistencial → estudios

mosaicimos

20% de premutados tienen una segunda mutación (Dras Baena y Manso)

3) Medidas utilizadas en modelos animales de SFX (ratones KO) no suficientemente precisas para evaluar tratamientos

L@s niñ@s con SXF aprenden mejor que los ratones SXF

Estudio electrofisiológico: más similitudes que en las actividades que se evalúan en ratones → VEEG como biomarcador (banda gamma excesiva)

Tipos de ensayos posibles

a) Ensayos con fármaco y placebo

b) Ensayos que valoren efecto tras una sola dosis

- Baclofen*, Lovastatin, Acamprosate, Placebo, Nemantine (NMDA)
- EEG pre-dosis → post dosis
- Ensayos con alfa 2,3 antagonistas BAER-101

c) Ensayos con reubicación de fármacos:

acamprosato, metformina, cannabinoides

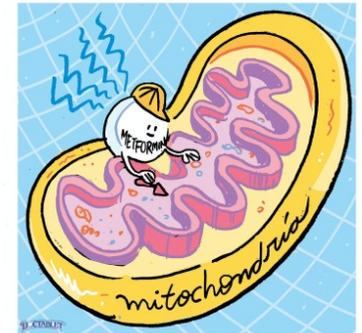
*) Importancia de conseguir grupos homogéneos.

*Reduction de la banda gamma en pacientes FXS, y relación con nivel de proteína (menos proteína, más mejoría de actividad gamma)

*Mejoría en la visualización de escenas sociales en varones con poca proteína

Metformina

- Antidiabético oral, no causa hipoglucemia, antiinflamatorio
- Conducta
- Lenguaje
- Puede revertir el estancamiento del CI que aparece con la edad
- Placebo-control 6-25 años (→40), total 180 pacientes



Cannabidiol

- FMRP controla sistema cannabinoide
- Cannabidiol (no-THC), agonista de GABA A
- Zynerba tópico (gel)
- Connect –FX: 200 pt
 - en mutación completa mejoría de ansiedad social, irritabilidad, sin sedación llamativa
 - También efecto positivo en mosaicos
- Reconnect



Acamprosato

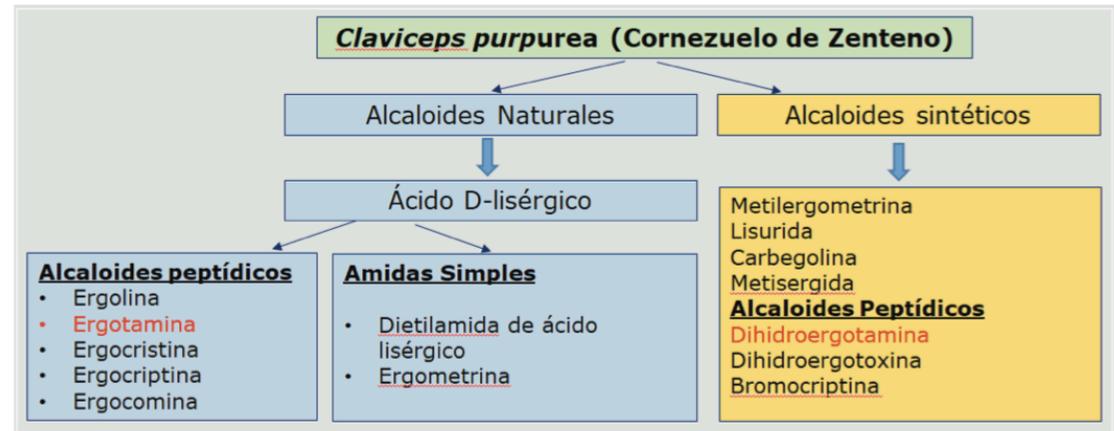
- deshabituación alcohol
- modifica GABA y Glutamato
- Aprobado, oral (pero difícil de tragar)
- 46 sujetos, 10 semanas:
mutación completa → respuesta clínica

Sulindac (antiinflamatorio) / **Gaboxadol** (agonista de receptores GABA, tratamiento de insomnio), ensayo fase 2

(Healx): IMPACT-FXS (Investigating Multiple Pathways And Combined Treatments for FXS)

Ergo Mesilates (Alcaloides ergotamínicos, modulan producción de dopamina, tratamiento de migraña –agonistas de dopamina e inhibidores de prolactina) **y 5 Hidroxi triptófano / vit B6** en combinación

Fase 2 temprana (15 pts)



Adaptado de Fabbiani S., Viroga S., Speranza N., Derivados ergóticos: de su indicación a su discontinuación. Boletín farmacológico Hospital de Clínicas.

Arbaclofen (Allos) (inhibidor c

Mejoría en irritabilidad, evitación social y ausencia de respuesta social en población pediátrica

d) Búsqueda de nuevas moléculas

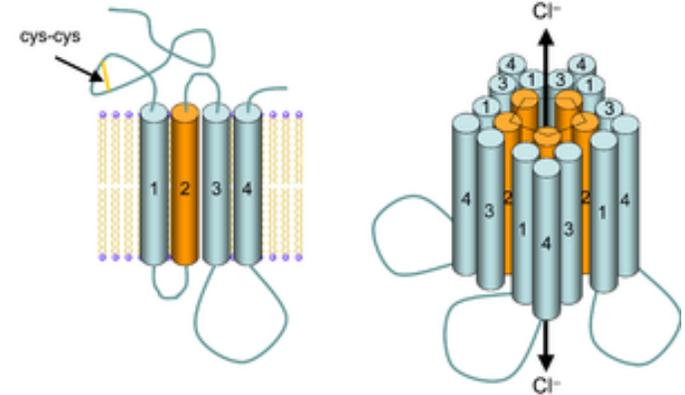
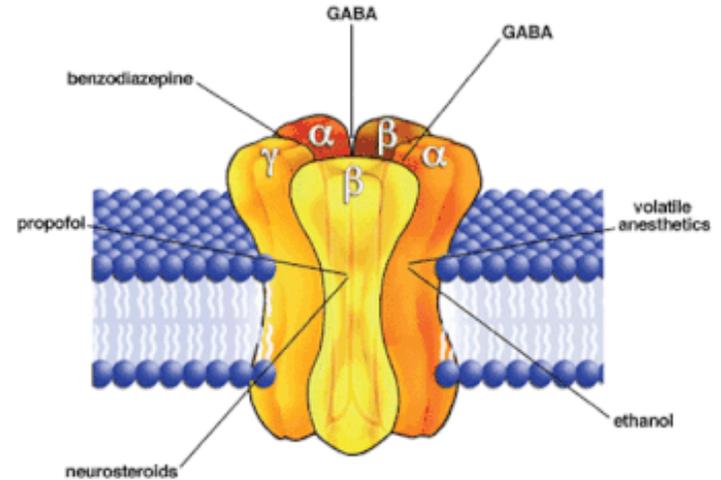
Alfa-agonistas de GABA

- No selectivos (1,2,3,5 alfa-ag): benzodiacepinas
→tratan ansiedad, catatonia, dan somnolencia

BEAR-101 Fase Ib FXS adultos

9 varones, 4 mujeres

- Dosis bajas mejoran reconocimiento de objetos nuevos, densidad de espinas dendríticas
- Mejora convulsiones audiogénicas (dosis dependiente), sin cambio en la banda gamma 1
- No cambios en chicas



Bloqueantes de mGluR5

AFQ056

Datos preclínicos muy alentadores, mejora:

- hiperexcitabilidad
- fenotipo cognitivo
- fenotipo conductual
- forma de espinas dendríticas



Fenobam: genial en ratón

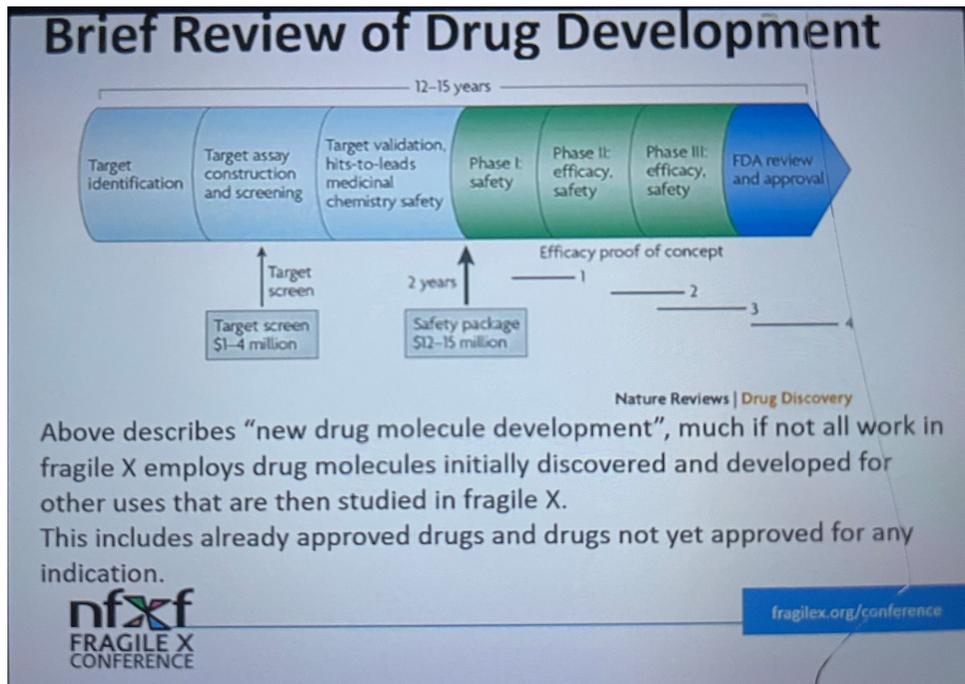
- Placebo-fármaco, impresión de mejoría
- Nueva versión combinada con logopedia intensiva (PILI)
- Pero no hubo diferencias estadísticamente significativas
- Dificultades en la traslación del ratón al humano

Inhibidor 4D de la Fosfodiesterasa: BPN14770

- Los inhibidores alostéricos de la FDE de la aumentan los niveles de AMPC, que puede mejorar la cognición y proteger a las neuronas
- También aplicación a Alzheimer
- Pasa a fase 2b/3 (FRAXA/Tetra/Shionogi)
- En ratones, normaliza niveles de AMPc, normaliza la longitud de dendritas y revierte conductas alteradas, efecto se mantiene en el tiempo
- Fase 2 en FSX (doble ciego) finalizada, mejoría:
 - lenguaje,
 - tareas diarias
 - cognición

Ibudilast
inhibidor múltiple de la fosfodiesterasa
(PDE 3,4,10,11)
aprobado en Japón, algún efecto
gastrointestinal.

Interpretación de los titulares de los ensayos



- ✓ Fase 1 seguridad (15-50 pacientes)
- ✓ Fase 2 eficacia (< 100 pacientes)
- ✓ Fase 3 comparación con tratamientos previos (>100)
- ✓ Fase 4 tratamiento aprobado y disponible: observación de efectos a largo plazo (>1000)

Competición

Peculiaridades del SXF

- ✓ Medicamentos huérfanos (FXS por definición)
- ✓ Fast Track, vía rápida: se acelera aprobación si trata de cubrir una necesidad médica para la población de estudio
- ✓ Interpretación de resultados preclínicos: “El SXF se puede revertir en el cerebro del ratón adulto”
- ✓ CRISPR rescata el SXF en las neuronas (animales)
- ✓ Correlación entre niveles de FMRP y RNAm

Lectura crítica de titulares

Placebo-control

Número de pacientes

Resultados primarios pre-específicos o analizados de forma posterior

Algunos ejemplos discutibles:

Un fármaco mejora la cognición en pacientes con SXF adultos

El tratamiento de SXF cambiará antes de 2030

Información potencialmente conflictiva

Se describen nuevos genes de FXS

Financiación de ensayos: farmacéuticas

Ovid in SA

Neuren trofenitide, de SXF a Rett



Camino largo desde ciencia básica a la clínica



Investigación básica en SXF

Modelos de ratón para trastornos asociados a X frágil: una historia de 2 especies, *Frank Kooy*

- FXDs: fragile X related disorders: neurodegeneración vs neurodesarrollo

Efectos del agonista del receptor sigma-1 blarcamesine en un modelo murínico de X frágil, *W Kaufman*

- S1R regula la homeostasis (equilibrio) celular
- Evalúan ANAVEX2-73 (blacarmesina), que es agonista de S1R en ratones de 2 meses con y sin SXF durante 2 semanas → mejora fenotipo neuroconductual y restaura niveles de BDNF (neurotransmisor de desarrollo neuronal) en hipocampo (región relacionada con regulación emocional, entre otras cosas)

Mecanismos de inhibición anormal asociada a astrocitos en SXF, *Iryna Ethell*

- Síntomas característicos de hipersensibilidad sensorial e hiperexcitabilidad cortical
- Observaciones en personas SXF y ratones KO sugieren desarrollo anormal de los circuitos inhibitorios, y un aumento de la excitabilidad en circuitos corticales
- Importante papel de la proteína FMRP astrocítica en el desarrollo de de circuitos inhibitorios y el modelado de las respuestas inhibitorias normales en los modelos de ratón para SXF → aplicación a terapia dirigida

- ✓ Ansiedad y no depresión predicen un aumento del temblor funcional en mujeres con premutación en vida adulta *Jessica Klusek*
- ✓ Problemas de salud para portadoras de la premutación *Emily Allen*
 - ✓ Repeticiones (85-89 menopausia más precoz)
 - ✓ Ansiedad, depresión, cefalea, tr sueño
- ✓ Correlación estructural de la topografía funcional en el cerebelo del FXTAS *Karina Mandujano*
 - ✓ Volumen de cerebelo en distintas áreas
 - ✓ FXTAS menor volumen
 - ✓ Velocidad de atrofia mayor de lóbulos anteriores en quienes desarrollarán FXTAS
- ✓ Progresión de la patología en pacientes seguidos por FXTAS *Andrea Schneider*,
 - ✓ biopsia cerebral de 70 personas con premutación
 - ✓ Algunos tenían también depósitos característicos de Parkinson

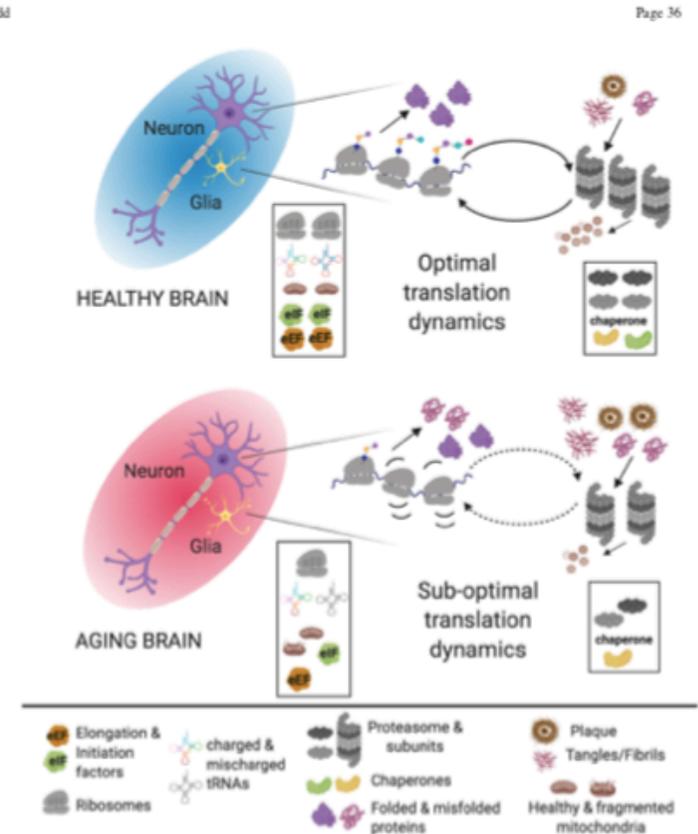
✓ Efecto de hipertensión, diabetes y aumento del tamaño ventricular en las hiperintensidades en sustancia blanca y progresión de FXTAS en varones con premutación *Jun Yi Wang*

- ✓ Mayor prevalencia de HTA en premutados (no de diabetes)
- ✓ Alteración de sustancia blanca y aumento de ventrículos: más intenso en premutados (con o sin FXTAS)

✓ Comenzar con el final en mente: cambio de patrón translacional y control de calidad ribosomal en la repetición de CGG asociada a neurotoxicidad *Peter Todd*

✓ Diferencias en la el volumen regional de la sustancia gris en portadores de premutación que desarrollan FXTAS: un estudio longitudinal casado en morfometría de voxel

✓ Sinergia neurodegenerativa entre translación RNA y toxicidad de RNA de los tripletes CGG en modelos de ratón de FXTAS (*S Grudzien*): influencia de FMRP*ol*G (mitocondria)



- ✓ Medición de actividad cerebral como indicador fiable de de subgrupos genéticos de SXF: relevancia para los ensayos clínicos, *L Ethridge*
 - ✓ Enlentecimiento del pico de frecuencia alfa (en registro EEG) podría ser una característica universal, podría estar en relación con la función cognitiva
- ✓ Trayectoria del desarrollo de ansiedad, depresión y habilidades sociales en mujeres jóvenes con SXF, *A Lightbody*
- ✓ Signos observables de ansiedad en individuos con SXF: perspectivas de cuidadores y propias del paciente, *D Hessl*
- ✓ Los alelos de la zona gris de XF están asociados con signos de parkinsonismo y muerte más precoz, *D Hall*

Proteína Fragile X (FXP=FMRP)

- ✓ Detección fiable de expresión de proteína FMRP en sangre periférica (*Anna Boggs*)
 - ✓ Estable en adultos a lo largo del tiempo
 - ✓ Correlación entre proteína y expresión de mRNA
- ✓ El papel de FXP en el desarrollo temprano en el SXF (*Kelli Dominick*)
- ✓ Utilidad clínica de la optimización de FMRP
 - ✓ El nivel de CI sigue una curva de normalidad para varones con SXF y niveles bajos de proteína
 - ✓ La expresión de FXP se relaciona con el biomarcador de hiperexcitabilidad en el EEG
 - ✓ Podría ser importante para estratificar pacientes en ensayos
- ✓ Niveles bajos de proteína (15%) normalizan el fenotipo en ratones KO

- ✓ Memantine study (94), placebo-control
 - ✓ Mejor memoria verbal, temblor igual
- ✓ Allopregnanolona (6), neuroesteroide
 - ✓ Mejor función ejecutiva?
- ✓ Citicolina: inhibidor de la fosfodiesterasa A2
 - ✓ Estabilidad, pero peor en equilibrio y pasos
- ✓ DBS para temblor
- ✓ MRI focused ultrasound, efecto 5 días

Inicio y monitorización de medicación en SXF

- Diferencias en aprendizajes
 - Retraso desarrollo
 - Discapacidad intelectual
 - Dificultades aprendizajes
- Diferencias en neurodesarrollo social
 - Características autísticas
- Síntomas emocionales/ conducta
 - Déficit atención-hiperactividad-impulsividad
 - Ansiedad
 - Hipersensibilidad
 - Irritabilidad / agresividad
 - Autoagresión
 - TOC
 - Conductas reiterativas
- Siempre riesgo/ beneficio

Cuando causa un problema

- Salud y seguridad
- Aprendizajes
- Interacciones sociales
- Participación en vida social / familiar
- Expresión del propio paciente

- Inicio de síntomas
- Progresión síntomas
- Empeoramiento: problemas
- Crisis

Individualización

Posibles efectos
secundarios

Llamadas (enfermera)

Efectos secundarios

TDAH estimulantes

- Apetito-sueño

TDAH no-estimulantes (alfa agonistas: guanfacina, clonidina)

- Fatiga
- Mareo
- Diarrea / estreñimiento

Ansiedad / ISRS

- Tr sueño
- Agitación
- sudoración

Sueño: clonidina, trazodona

- Insomnio, despertares, somnolencia diurna

Neurólépticos atípicos (risperdal, abilify, seroquel)

- Apetito, aumento peso, fatiga, función hepática y lípidos
- Disonías, hipertermia

Forward: conducta es un problema

- Malinterpretaciones
- Hipersensibilidad
- Limitación en comunicación - lenguaje

TDAH, ansiedad: muchos se solapan

Alteración del binomio huir / luchar

- Usar medicaciones que cubran varios problemas, si los hay
- Comienzo a dosis bajas, ascenso lento, un cambio cada vez
- Adaptación al fármaco

Indicaciones generales

TDAH → estimulantes

Impulsividad → alfa-agonistas (clonidina, guanfacina)

Ansiedad / perseveración → ISRS

Labilidad emocional → antidepresivos, AED (VPA, TPX, CBZ), litio

Agresión, autoagresión → neurolépticos atípicos

Motivos de discontinuación

no control

a veces mejoran pero no normaliza la conducta

Encuesta familiar: ¿cuál es el peor problema?

Conducta

cognitivo

lenguaje

Modificación
fenotipo

Ansiedad

Efectos secundarios de ISRS:

activación / hiperactividad / desinhibición/conductas extrañas (10-15%) Fluoxetina
insomnio suele desaparecer
disminución de interés sexual

Algunas indicaciones específicas:

Sertralina, ok para TDAH
Paroxetina actúa rápido
Fluvoxamina para TOC
Citalopram- escitaloram, actúa en 2 semanas

Depresión / ansiedad

- Tricíclicos
- Trazodona
- Vilazodona, mirtazapina, bloquea receptores NA y serotonina

Estabilizadores del ánimo

- Litio (enuresis)
- Antiepilépticos: pueden dar sedación, hipotonía, control
- Benzodiacepinas: activan receptor GABA
- Buspirona activan 5HT1a, en combiación con Abilify: desarrollo tics

Autoagresión, agitación, irritabilidad... pueden coincidir con **ansiedad**

- Haloperidol
- Clorpromazina
- Nuevos antipsicóticos:
 - Actividad receptor D2 de dopamina algunos efectos serotoninérgicos
 - Respuesta intensa, efectos secundarios pueden ser intensos
 - Ascenso prolactina en algunos (mejora comportamiento social)
 - Ganancia de peso, distonía muscular

Los más usados para trastorno de conducta grave

- Serotonina: bloquea D2 y 5HT2
- Olanzapina: intolerancia glucosa, ganancia de peso
- Quetiapina: bloquea 5HT2 más que D2
- Abilify, agonista de D2 y 5HT1 y 2

Los más nuevos

- Brexpirazol (derivado de Abilify), menos activador, menos acatisia, ganancia de peso como Abilify
- Pimvanserina, aprobado para Parkinson, antagonista del receptos de serotonina 5HT2A, y agonista inverso (hay más serotonina disponible), y algo menos 2B

Manejo de ganancia de peso con metformina

FORWARD

FORWARD Registry & Database

Fragile X Online Registry With Accessible Research Database

[+ VIEW TABLE OF CONTENTS](#)

By Amie Milunovich

We live in an era where science is moving at a remarkably fast pace and improving by the day. Behind the science and data are real people, willing to contribute their time and health information for the development of future knowledge. Without their contributions, we cannot understand the full impact of Fragile X syndrome (FXS) in people's lives, nor how to improve their lives in the future.

Thus, the FORWARD project was born:

Fragile X **O**nline **R**egistry **W**ith **A**ccessible **R**esearch **D**atabase.