

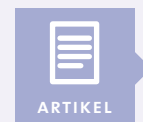
# Fragiele-X-syndroom: nieuwe therapeutische strategieën

S. ZEIDLER, B. DIERCKX, K. LUBBERS, A.M. VAN EEGHEN, C.R. LINCKE, J.A. KIEVIT, R. WILLEMSEN, A. RIETMAN

- ACHTERGROND** Het fragiele-X-syndroom (fxs) is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van een verstandelijke beperking en autismespectrumstoornissen. Een gerichte therapie ontbreekt vooralsnog. De afgelopen decennia brachten een explosie aan kennis over de betrokken moleculaire processen en daarmee potentiële aangrijpingspunten voor gerichte therapie.
- DOEL** Een overzicht geven van de ontwikkeling van gerichte therapie voor fxs.
- METHODE** Een aantal belangrijke publicaties werd verzameld en op een rij gezet.
- RESULTATEN** Preklinische diermodelonderzoeken tonen veelbelovende resultaten van gerichte interventies, maar vertaling naar de kliniek is vooralsnog teleurstellend.
- CONCLUSIE** Een gerichte therapie voor fxs is nodig en zou mogelijk kunnen worden toegepast bij andere oorzaken van autisme en verstandelijke beperking. Aspecten op het gebied van translatie, studieopzet en uitkomsten spelen mogelijk een rol bij de teleurstellende resultaten. Voor de klinische implementatie van toekomstige therapeutische strategieën en het coördineren van onderzoek is bundeling van zorg in een expertisecentrum noodzakelijk. Verder wordt goede zorg bevorderd door onder andere de recent verschenen medische leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met fxs.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)5, 338-342

**TREFWOORDEN** fragiele-X-syndroom, gerichte therapie, klinische trials



ARTIKEL



Het fragiele-X-syndroom (fxs) is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van verstandelijke beperkingen. De diagnose wordt bij 1% van de jongens met een ontwikkelingsachterstand gesteld (Hagerman 2002; Hersh e.a. 2011). Met name wanneer een ontwikkelingsachterstand gepaard gaat met psychiatrische problematiek als autisme gerelateerd gedrag, ADHD, agressie of angststoornissen, wordt de diagnose overwogen. De gedragsproblemen vlakken veelal af na de puberteit, maar uiterlijke kenmerken worden des te opvallender. Daarnaast kan somatische problematiek voorkomen, waaronder epilepsie, recidiverende otitis media en strabisme (Hersh e.a. 2011; Kidd e.a. 2014). De diagnostiek en de behandeling van fxs worden uitvoerig besproken in de recent verschenen Nederlandse leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met fxs (Expertisecentrum ENCORE; Zeidler e.a. 2017) en in internationale richtlijnen (Hersh e.a. 2011; Lozano e.a. 2016). De

verschijnselen leiden vaak tot een hoge ziektelast. Desondanks is de huidige behandeling zeer beperkt en bestaat voornamelijk uit psychologische interventies, aangepast onderwijs en medicamenteuze behandelingen.

fxs wordt veroorzaakt door een mutatie in het *FMR1*-gen, dat op het X-chromosoom ligt en codeert voor het FMR-proteïne (FMRP) (Verkerk e.a. 1991). Sinds de ontdekking van dit gen zijn er vele stappen gemaakt in het ontrafelen van de onderliggende moleculaire mechanismen, mede met behulp van het fxs-muismodel. Deze muis vertoont vele overeenkomsten met het fxs-fenotype bij mensen, waaronder afwijkingen op het gebied van cognitie, sociaal gedrag, hyperactiviteit en elektrofysiologie (Kazdoba e.a. 2014). Ook worden moleculaire kenmerken waargenomen en morfologische afwijkingen van de neuronale dendritische uitlopers, de zogenoemde dendritische *spines* (Kazdoba e.a. 2014).

Begrip van de onderliggende moleculaire routes heeft potentiële aangrijpingspunten voor gerichte farmacologische therapie aan het licht gebracht (Gross e.a. 2015). Inderdaad bleek medicatie die hierop aangrijpt succesvol te zijn bij diermodellen, waarna de stap naar de mens snel is gemaakt. Aanvankelijk leken deze medicamenteuze interventies bij de mens veelbelovend in kleine trials, maar grotere studies zijn stuk voor stuk beëindigd wegens gebrek aan effectiviteit.

Wij bespreken in dit artikel aangrijpingspunten die zijn toegepast in de klinische trials en wijzen op oorzaken die mogelijk hebben bijgedragen aan de discrepantie tussen resultaten van preklinische studies en klinische trials. De problemen die we zien bij FXS gelden veelal ook voor andere ontwikkelingsstoornissen waarvoor een therapie in ontwikkeling is, waaronder autisme (Castren e.a. 2012). Daarnaast zouden nieuwe therapieën voor FXS mogelijk kunnen worden geëxtrapoleerd naar de gehele patiëntengroep met autisme, vanwege de fenotypische en moleculaire overeenkomsten van deze aandoeningen (Iossifov e.a. 2012).

### FMR-proteïne en aangrijpingspunten voor gerichte therapie

FMRP speelt een belangrijke rol in de regulatie van synaptische plasticiteit (Santoro e.a. 2012). Synaptische plasticiteit reguleert de mate van de connectiviteit tussen zenuwcellen, wat essentieel is voor ontwikkeling, leervermogen, in het geheugen vastleggen van informatie, regulatie van gedrag en aanpassing aan interne en externe stimuli (Martin e.a. 2012; Santoro e.a. 2012). De synaptische plasticiteit is maximaal tijdens de zogenoemde kritische periode in de eerste levensjaren, maar blijft van belang gedurende het hele leven.

Gebrek aan FMRP, zoals bij FXS, leidt tot verstoring van de synaptische plasticiteit via verschillende moleculaire routes (*pathways*) (Martin e.a. 2012; Gross e.a. 2015). Belangrijke routes waarin defecten zijn aangetoond bij FXS zijn de metabotrope glutamaatreceptor 5-route (mGluR5-pathway) en de gamma-aminoboterzuurroute (GABA-pathway), die tezamen in de zenuwcel de excitatie-inhibitiëbalans verzorgen. Daarnaast heeft FMRP een functie in verschillende andere neurotransmitterreceptoren, intracellulaire routes, ionkanalen en zelfs in niet-neuronale celtypen (Santoro e.a. 2012; Braat e.a. 2014; Gross e.a. 2015).

Dieronderzoek heeft zich de afgelopen jaren gericht op verschillende van de genoemde aangrijpingspunten, waaronder mGluR5-, GABA<sub>A</sub>- of GABA<sub>B</sub>-, MMP9-, serotonine-receptor-, endocannabinoïdroute en componenten van de mGluR5-sigtaaltransductieroute (Baat e.a. 2014; Esch e.a. 2014; Gross e.a. 2015). Vele van deze studies tonen verbetering van verschillende kenmerken van het FXS-muismodel, waaronder cognitieve functies, sociaal gedrag, hyperactiviteit, angst, repetitief gedrag, vatbaarheid voor epileptische aanvallen, morfologische aspecten van de spines, afwijkingen in *sensorimotor gating* en moleculaire kenmerken (Baat e.a. 2014; Gross e.a. 2015).

### AUTEURS

**SHIMRIET ZEIDLER**, aios, afd. Klinische genetica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**BRAM DIERCKX**, kinder- en jeugdpsychiater, afd. Kinder- en jeugdpsychiatrie en psychologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**KYRA LUBBERS**, promovendus, afd. Kinder- en jeugdpsychiatrie en psychologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**AGNIES VAN EEGHEN**, arts voor verstandelijk gehandicapten, afd. Geneeskunde voor Verstandelijk Gehandicapten en afd. Kindergeneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**CARSTEN LINCKE**, kinderarts, afd. Kindergeneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**ANNEKE KIEVIT**, klinisch geneticus, afd. Klinische genetica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**ROB WILLEMSSEN**, hoogleraar Functionele neurogenetica, afd. Klinische genetica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

**ANDRÉ RIETMAN**, kinder- en jeugdneuropsycholoog en gz-psycholoog, afd. Kinder- en jeugdpsychiatrie en psychologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

### CORRESPONDENTIEADRES

Shimriet Zeidler, Erasmus MC, afd. Klinische Genetica, Wytemaweg 80, 3000 CA Rotterdam.  
E-mail: s.zeidler@erasmusmc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-8-2017.

ring van verschillende kenmerken van het FXS-muismodel, waaronder cognitieve functies, sociaal gedrag, hyperactiviteit, angst, repetitief gedrag, vatbaarheid voor epileptische aanvallen, morfologische aspecten van de spines, afwijkingen in *sensorimotor gating* en moleculaire kenmerken (Baat e.a. 2014; Gross e.a. 2015).

### Gerichte moleculaire therapie in klinische trials

De eerste klinische trial met patiënten met FXS waarin men therapie gericht op de moleculaire onderliggende basis testte, werd in 2006 gepubliceerd. De studie maakte gebruik van CX516, een AMPA-receptoragonist, die de mate van synaptische transmissie reguleert (Berry-Kravis e.a. 2006). In deze dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische fase 2-trial van 4 weken testte men het effect van CX516 bij 48 volwassenen met FXS. Men kon geen verbetering tonen in de gehele groep in verschillende uitkomstmaten, waaronder een aantal geheugentesten en gedrags-

scorelijsten. Wel was er een significante verbetering van de *Clinical Global Impression* bij een subgroep van patiënten die antipsychotica gebruikten.

Deze trial werd gevolgd door trials met o.a. de GSK3-modulator lithium, de mGluR5-receptorantagonisten fenobam, mavoglurant en basimglurant, de MMP9-antagonist minocycline, de GABA<sub>b</sub>-receptoragonist arbaclofen, de GABA<sub>a</sub>-receptoragonist ganaxolon en de acetylcholinesteraseremmer donepezil (Esch e.a. 2014; Gross e.a. 2015).

Opvallend is dat een aantal kleinere trials aanvankelijk effect toonde bij een specifieke subpopulatie, met kleine aantallen. Desalniettemin konden deze resultaten niet worden gerepliceerd in de grotere placebogecontroleerde trials met mavoglurant, basimglurant, arbaclofen en donepezil (Gross e.a. 2015).

Alleen de dubbelblinde placebogecontroleerde trial met minocycline bij 55 kinderen met FXS gedurende 3 maanden toonde een verbetering op de *Clinical Global Impression* en een visuele-analoge schaal van de ernstigste verschijnselen. Echter, het effect was zeer klein, en er werden veel bijwerkingen van dit antibioticum gemeld (Leigh e.a. 2013). Van de overige medicamenten is het slechts bij één kleine trial gebleven. Enkele dubbelblinde, placebogecontroleerde trials lopen nog, waaronder trials met ganaxolon, acamprosaat en bumetanide.

De meest gebruikte uitkomstmaat is de *Aberrant Behavior Checklist* (ABC), met een FXS-specifieke gevalideerde versie, de ABC-FX (Sansone e.a. 2012). Dit is een scorelijst die wordt ingevuld door de ouders of verzorgers. Ook de andere veelgebruikte uitkomstmaten, zoals de *Clinical Global Impression* en *Repetitive Behavior Scale*, bestaan uit scorelijsten die worden ingevuld door de ouders of de arts (Berry-Kravis e.a. 2013; Esch e.a. 2014). Ondanks de aangetoonde effectiviteit van deze scorelijsten bij klinische trials met symptomatische therapie voor patiënten met autisme (Aman e.a. 2004) blijkt er sprake te zijn van een groot placebo-effect in de genoemde klinische trials met patiënten met FXS.

Het placebo-effect is een veelvoorkomend probleem in dit soort trials, waarschijnlijk vanwege de subjectiviteit van de uitkomstmaten (Weimer e.a. 2015). Objectievere uitkomstmaten zoals cognitieve testen bleken vaak onvolgende uitvoerbaar. Andere uitkomstmaten, die gericht zijn op endofenotypes en biomarkers, zijn vaak onvolgende onderzocht op klinische relevantie.

### Uitdagingen van nieuwe therapeutische strategieën

Opvallend genoeg heeft geen enkele trial geleid tot een effectieve therapie, ondanks de preklinische successen en het gerichte karakter van de medicamenten. Er zijn verschillende mogelijke redenen te bedenken voor deze discrepantie.

Het eerste aspect betreft de trialopzet en de gebruikte uitkomstmaten (Zeidler e.a. 2015). Zoals besproken, zijn de gebruikte uitkomstmaten subjectief en niet ontworpen voor pathway-modificerende therapieën voor ontwikkelingsstoornissen. Nieuwe objectieve en gevalideerde uitkomstmaten zijn noodzakelijk, alvorens potentiële medicamenten worden geëvalueerd.

Een tweede belangrijk aspect betreft de vertaalbaarheid van diermodelstudies met medicatie naar de mens. Ondanks de grote voordelen van diermodellen en de noodzaak ervan voor het ontwikkelen van medicatie, ondervinden vele vakgebieden problemen bij de translatie van diermodellen naar mensen. Dit gebrek aan translatie heeft er de laatste jaren toe geleid dat farmaceutische bedrijven, die van oudsher geïnteresseerd waren in de ontwikkeling van psychofarmaca, afzien van verdere ontwikkeling van medicamenten, ondanks de grote sprongen die worden gemaakt in het ontrafelen van biologische mechanismen (Hyman 2012).

Een derde aspect betreft de complexiteit van de functie van FMRP. Gezien de verscheidene betrokken routes, die alle met elkaar samenhangen, is het wellicht noodzakelijk om op verschillende routes tegelijk aan te grijpen door middel van een combinatietherapie. Ondanks de complexiteit van de onderzoeksopzet bij combinatietherapie zijn er nieuwe trials aangekondigd die een combinatie van twee medicamenteuze interventies gaan testen bij patiënten met FXS (<https://clinicaltrials.gov/>). Echter, deze zijn niet of nauwelijks preklinisch getest.

### Conclusie

De gedetailleerde ontrafeling van de moleculaire pathofysiologie van ontwikkelingsstoornissen zoals FXS heeft aangrijpingspunten voor gerichte therapie aan het licht gebracht die bij diermodellen veelbelovende resultaten hebben opgeleverd. Echter, ondanks de preklinische succesverhalen zijn de resultaten van klinische trials vooralsnog teleurstellend.

Er is een grote pathofysiologische en etiologische overlap van FXS met andere genetische oorzaken van autismespectrumstoornissen en verstandelijke beperking. Mogelijk zal een gerichte therapie voor FXS ook toepasbaar zijn op deze veel grotere patiëntengroepen.

Nieuwe modelsystemen en objectieve klinisch relevante uitkomstmaten en endofenotypes zijn essentieel bij het vervolg van de ontwikkeling van een gerichte therapie voor FXS en andere (monogenetische) ontwikkelingsstoornissen. Zolang genetherapie, waaronder CRISPR-Cas, verre toekomstmuziek is voor hersengerelateerde ontwikkelingsstoornissen, zal wellicht een combinatietherapie die op verschillende routes tegelijk aangrijpt onvermijdelijk blijken.

Om onderzoek naar toekomstige therapieën te faciliteren en resultaten te implementeren in de kliniek is het noodzakelijk kennis en ervaring van FXS te vergroten binnen een multidisciplinair expertisecentrum. Patiënten profiteren van de beste gespecialiseerde zorg voor deze specifieke aandoening en kunnen gemakkelijker bereikt worden voor nieuwe initiatieven. Wij hebben bij het Nederlandse FXS-expertisecentrum, ingebed in ENCORE (Erfelijke Neuro-Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC), mede op basis van die opgedane ervaring, een actuele

leidraad ontwikkeld voor diagnostiek en behandelingen van kinderen met het FXS (Zeidler e.a. 2017). Verder werken we aan de ontwikkeling van nieuwe uitkomstmaten voor onderzoek naar toekomstige behandelingen.

📖 De 'Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het fragiele X syndroom' (Zeidler e.a. 2017) is te downloaden via: <https://www.fragilex.nl/artikel/nieuwe-leidraad-behandeling-kinderen-fragiele-x/>.

## LITERATUUR

- Aman MG, Novotny S, Samango-Sprouse C, Lecavalier L, Leonard E, Gadow KD, e.a. Outcome measures for clinical drug trials in autism. *CNS Spectr* 2004; 9: 36-47.
- Berry-Kravis E, Hessl D, Abbeduto L, Reiss AL, Beckel-Mitchener A, Urv TK, e.a. Outcome measures for clinical trials in fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2013; 34: 508-22.
- Berry-Kravis E, Krause SE, Block SS, Guter S, Wu J, Leurgans S, e.a. Effect of CX516, an AMPA-modulating compound, on cognition and behavior in fragile X syndrome: A controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 525-40.
- Braat S, Kooy RF. Fragile X syndrome neurobiology translates into rational therapy. *Drug Discov Today* 2014; 19: 510-9.
- Castren E, Elgersma Y, Maffei L, Hagerman R. Treatment of neurodevelopmental disorders in adulthood. *J Neurosci* 2012; 32: 14074-9.
- Esch CE, Zeidler S, Willemsen R. Translational endpoints in fragile X syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 46: 256-69.
- Gross C, Hoffmann A, Bassell GJ, Berry-Kravis EM. Therapeutic strategies in fragile X syndrome: from bench to bedside and back. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 584-608.
- Hagerman RJ. The physical and behavioural phenotype. In: Hagerman RJ, Hagerman P, red. *Fragile-X syndrome: diagnosis, treatment and research*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2002. p 3-109.
- Hersh JH, Saul RA, Saal HM, Braddock SR, Enns GM, Gruen JR, e.a. Clinical report-health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 994-1006.
- Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med* 2012; 4: 155cm11.
- Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, e.a. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* 2012; 74: 285-99.
- Kazdoba TM, Leach PT, Silverman JL, Crawley JN. Modeling fragile X syndrome in the Fmr1 knockout mouse. *Intractable Rare Dis Res* 2014; 3: 118-33.
- Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, e.a. Fragile X syndrome: A review of associated medical problems. *Pediatrics* 2014; 134: 995-1005.
- Leigh MJ, Nguyen DV, Mu Y, Winarni TI, Schneider A, Chechi T, e.a. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of minocycline in children and adolescents with fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2013; 34: 147-55.
- Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5: 145-57.
- Martin BS, Huntsman MM. Pathological plasticity in fragile X syndrome. *Neural Plast* 2012; 2012: 275630.
- Sansone SM, Widaman KF, Hall SS, Reiss AL, Lightbody A, Kaufmann WE, e.a. Psychometric study of the aberrant behavior checklist in fragile X syndrome and implications for targeted treatment. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1377-92.
- Santoro MR, Bray SM, Warren ST. Molecular mechanisms of fragile X syndrome: a twenty-year perspective. *Annu Rev Pathol-Mech* 2012; 7: 219-45.
- Zeidler S, Rietman A, Dierckx B, Lubbers K, Lincke CR, van Eeghen AM, Kievit JA. Leidraad voor diagnostiek en behandeling van kinderen met het fragiele X syndroom. Rotterdam: Expertisecentrum ENCORE; 2017.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, e.a. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-14.
- Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 246-57.
- Zeidler S, Hukema RK, Willemsen R. The quest for targeted therapy in fragile X syndrome. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 1277-81.

## SUMMARY

# Fragile X syndrome: new therapeutic strategies

S. ZEIDLER, B. DIERCKX, K. LUBBERS, A.M. VAN EEGHEN, C.R. LINCKE, J.A. KIEVIT, R. WILLEMSEN, A. RIETMAN

**BACKGROUND** Fragile X syndrome (fxs) is the most common hereditary cause of intellectual disability and autism spectrum disorders. Targeted treatment is currently lacking. In the past decades an enormous amount of knowledge has been obtained concerning the involved molecular pathways, introducing potential targets for disease modifying therapy.

**AIM** To present an overview of the development of targeted treatment for fxs.

**METHOD** Several important publications were collected and indexed.

**RESULTS** While preclinical animal model studies with targeted interventions are promising, the translation to the clinic has been disappointing.

**CONCLUSION** Targeted treatment for fxs is necessary and could be applied in other causes of autism spectrum disorders and intellectual disability. Factors relating to translation, study design and outcome measures are possibly contributing to the disappointing results. The clustering of patient care in a center of expertise is required to clinically implement future therapeutic strategies and to facilitate research. In addition, this improves patient care, one example being the recent medical guideline for children with fxs.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)5, 338-342

**KEY WORDS** clinical trials, fragile X syndrome, targeted treatment