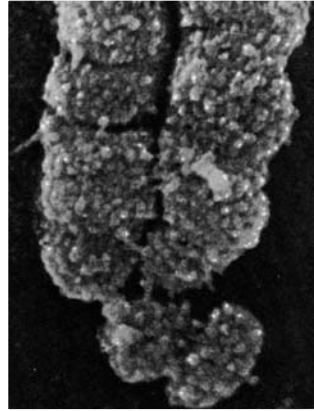


# Le syndrome X fragile 22 ans plus tard et Cap sur les Neurosciences ..... et qualité de vie



## Recherche sur le X-fragile développée par l'Université de ANTWERPEN

Frank Kooy

Department of Medical Genetics

Universiteit Antwerpen

# NRC: un medicin experimentele pour la syndrome X-fragile



• Arno, Mats, Nikh, Sam, Atte en Lilian (v.l.n.r.) hebben allemaal het fragile-X-syndroom. De diagnose is moeilijk om dat kinderen vaak nauwelijks uitertelijke kenmerken vertonen die de karakteristiek voor het syndroom te boek staan. FOTOS GEKRIEGEN VAN DE OUDERS, VIA DE FRAGIELE-X-VERENIGING

NIEUW MEDICIJN MOET FRAGIELE-X-SYNDROOMKINDEREN HELPEN MET LEREN

Voor het eerst is er een medicijn dat een verstandelijke handicap verlicht. Het werkt al bij muizen met het fragile-X-syndroom, ontdekten Rotterdamse onderzoekers. Dit jaar start onderzoek bij mensen. **Wim Köhler**

## De verstandspil

NEL NEDERLANDSE patiënten met het fragile-X-syndroom zullen niet de eersten zijn die de medicijnen fenobam of AQ-056 slikken. De proeven beginnen in de Verenigde Staten en Zuid-Europa. "We hebben wel overlegd met Novartis, de fabrikant van AQ-056, maar we stonden niet achter de onderzoeksopzet", zegt dr. Rob Willemsen. Willemsen onderzoekt sinds begin jaren negentig het moleculair mechanisme achter het fragile-X-syndroom, in de groep van prof.dr. Ben Oostra aan de afdeling klinische genetica van het Erasmus MC in Rotterdam. Oostra isoleerde - samen met Amerikaanse collega's - in 1991 het gen dat het fragile-X-syndroom (kortweg fraX) veroorzaakt. Sindsdien is zijn groep aan fraX blijven werken. Op zijn Rotterdamse werkplek vertelt Oostra dat de medicijnen die fragile-X-muizen weer wat laten leren, voorlopig niet bij Nederlandse patiënten worden onderzocht. "Oms leek het onderzoek al moeilijk uitvoerbaar door het vele ziekenhuisbezoek, de bloedafnames en alle tests. De doorslag gaf dat een Nederlandse medisch-ethische commissie het onderzoeksprotocol nooit zou goedkeuren. Ik zit zelf in de commissie Centrale

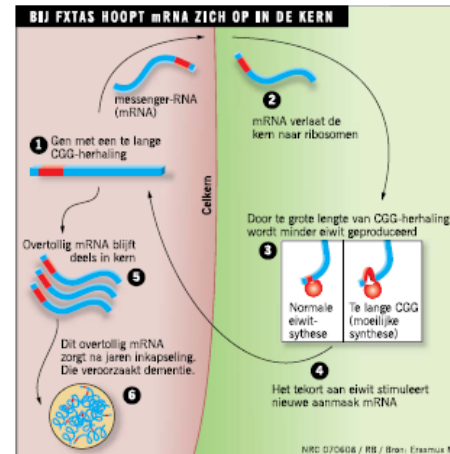
**3,8 miljoen voor onderzoek naar fraX-medicijn**

patiënten ongediagnosticeerd is," zegt Ben Oostra. "Dat zijn dan meest oudere mannen die in instellingen leven. Tegenwoordig worden er jaarlijks ongeveer twintig jongens met het syndroom geboren. Dat was vroeger wel meer dan tweemaal zoveel, toen er nog geen prenatale diagnostiek werd gedaan." FraX-patiënten zijn op jonge leeftijd vaak erg druk, hebben autistische trekken, zijn sociaal wat angstig en "fladderend" met hun handen. Hun motoriek is erg onrustig. Uiterlijke kenmerken kunnen karakteristiek zijn: een grote kin, hoog voorhoofd en grote afstaande oren. Maar ze kunnen er ook heel gewoon uitzien. Dat is te zien op de foto's van Nederlandse patiënten op deze pagina. De verstandelijke handicap bestaat bij bijna alle mannelijke patiënten: hun IQ varieert van 30 tot normaal. Rob Willemsen: "Het stellen van de diagnose is moeilijk. Als je de verhalen van de ouders hoort, leggen ze vaak een eendelige weg af langs consultatiebureau's, huisartsen, kinderartsen, kNO-artsen en

brenge. Willemsen: "Het is volstrekt nieuw dat we over therapie praten. Dat durfden we nooit."

**VERENIGING** De voordeur van Rolien de Vries en Bas Douwes, bestuursleden van de Fragiele-X-Vereniging Nederland, wordt geopend door hun zoon Atte. Hij geeft me een hand, groet, en roept dan zijn vader: "Bas, daar is die meneer die komt praten." Snel loopt hij weg, door het huis naar de tuin, om ook zijn moeder te roepen. Atte heeft fraX, is 13, woont thuis en doet voortgezet onderwijs (VSO) op een zwaar-school. Als we rond de terrastafel zitten en Atte naar binnen is en tv kijkt ("Je moet hem beghouden, anders gaat hij meestal tv kijken of computeren.") komt al snel die nieuwe medicatie ter sprake. "Als we contact hebben met de onderzoekers zijn die er heel voorzichtig over. Dat kan ik me wel voorstellen, want ze denken natuurlijk dat de ouders opens allemaal die pilletjes voor hun kinderen willen. Maar ouders zijn best reed!" Rolien de Vries: "Sommigen zijn er misschien zelfs wel huiverig voor, want niemand weet hoe medicatiebruik het leven van hun kind zal veranderen."

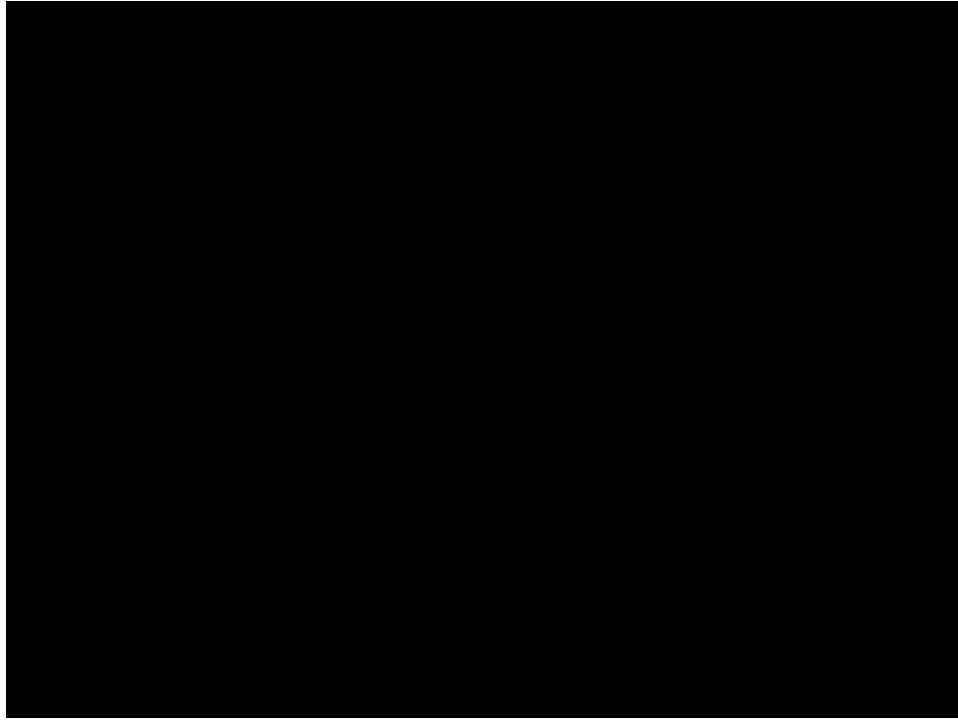
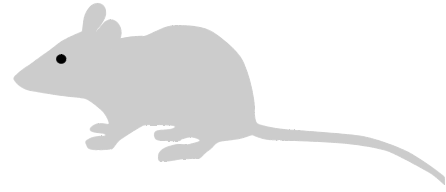
Douwes: "Als vereniging vinden we dit onderzoek erg belangrijk. Het zou geweldig zijn als er wat aan fraX kan worden gedaan. We zijn begin dit jaar wel door Rob Willemsen benaderd voor profmensen, maar we hebben boore-



VEEL OPA'S VAN FRAX'ERS KRIJGEN 'FXTAS'

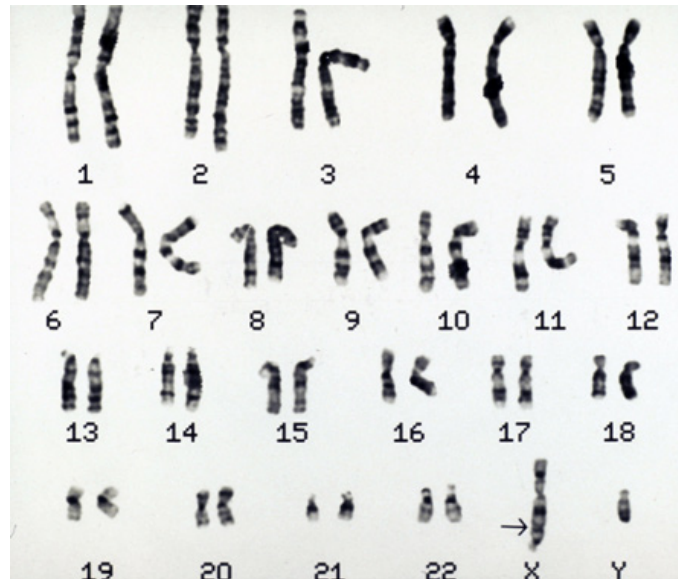
Nogal wat opa's van kinderen met het fragile-X-syndroom krijgen na hun vijftigste moeite met het lopen, doordat hun spiercoördinatie verslechtert. Ze lijden aan ataxie. Ook gaan hun handen trillen als ze iets willen pakken. Soms worden ze daarna snel dement. De Amerikaanse fragile-X-behandelaar prof. Randi Hagerman ontdekte rond de eeuwwisseling, in gesprekken met moeders van kinderen met het fragile-X-syndroom, dat die opa's een nog niet ontdekte neurologische ziekte hebben die samenhangt met het fragile-X-syndroom van hun kleinkind. De moeders die over hun zieke vader vertelden erfden de premutatie van hun vader geërfd (zie kader 'fraX'). Hagerman beschreef de ziekte in 2001 in de vakliteratuur. Ze noemt zichzelf nu de eerste kinderarts die een geriatrische ziekte ontdekte. Die heet inmiddels 'fragile X associated tremor/ataxia syndrome'. A figekort tot FXTAS. Het vakgebied reageerde aanvankelijk aarzeland, ook al omdat maar een minderheid van de mannen met de premutatie ziek wordt. Maar binnen de neurologie is FXTAS inmiddels een geaccepteerde nieuwe neurologische ziek-

te. Alle risico's doortrekkend (1 op de 800 mannen is drager van een premutatie; 1 op de 3 van hen krijgt FXTAS) krijgt naar schatting 1 op de 3.000 50-plus-mannen ooit FXTAS. Inmiddels is bekend wat er in de zenuwcellen van FXTAS-patiënten aan de hand is. In tegenstelling tot patiënten met fragile-X, maken FXTAS-patiënten wel het eiwit FMRP. De erfelijke informatie daarvoor ligt op een gen, zo vlak in de buurt van de CAG-herhaling dat die wel in het messenger-RNA zit (zie kader ouders). Bij 50 tot 200 van die herhalingen hapert de eiwit synthese. Het moleculair mechanisme dat de FMRP-aanmaak krekt vragt daarom voortdurend om meer. De cellen produceren daarop extra mRNA. Een deel van de twee tot achtmaal verhoogde productie van mRNA blijft in de cellen achter. Daar binden allerlei eiwitten aan. Dat materiaal hoort zich in de loop der jaren op. De cel verpakt zulke overbodige moleculen in afzonderlijke insluitsels binnen de cellen. Wat nu eigenlijk de zenuw schade, de motorische storingen en de dementie veroorzaakt, is nog onbekend.





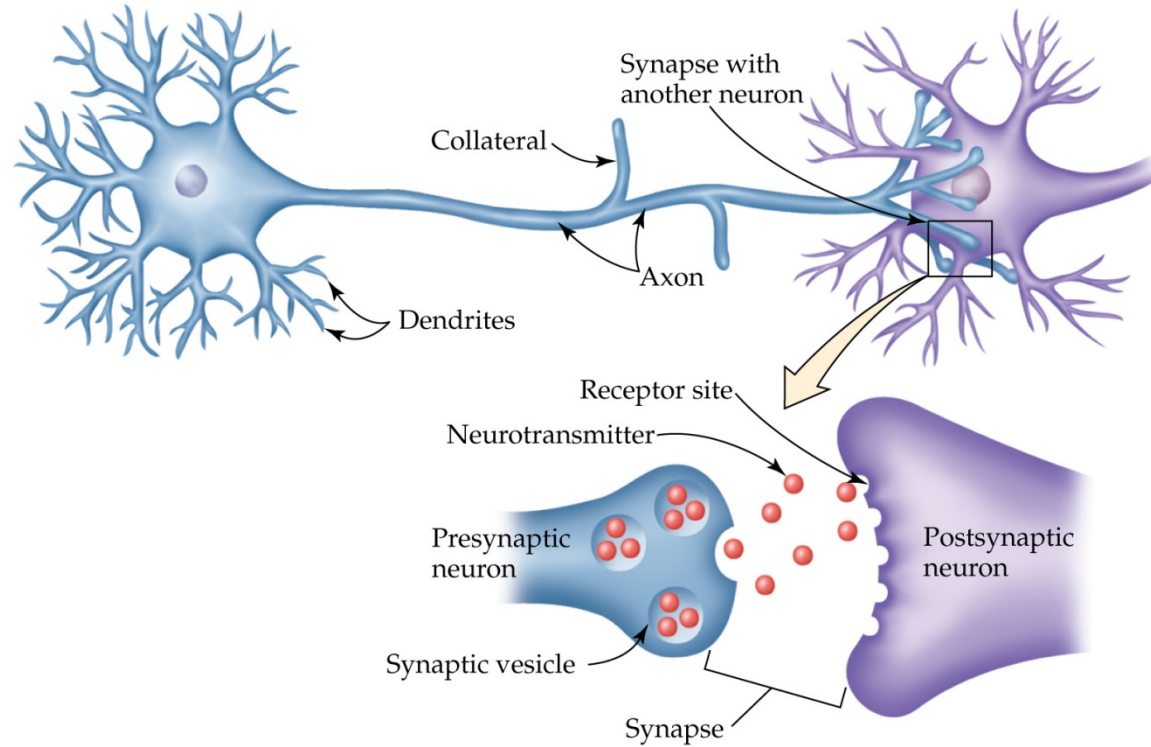
# Fragile X syndrome is a hereditary disorder



**It is caused by mutations in our DNA In fact, it is caused by inactivation of a single gene called *FMR1***



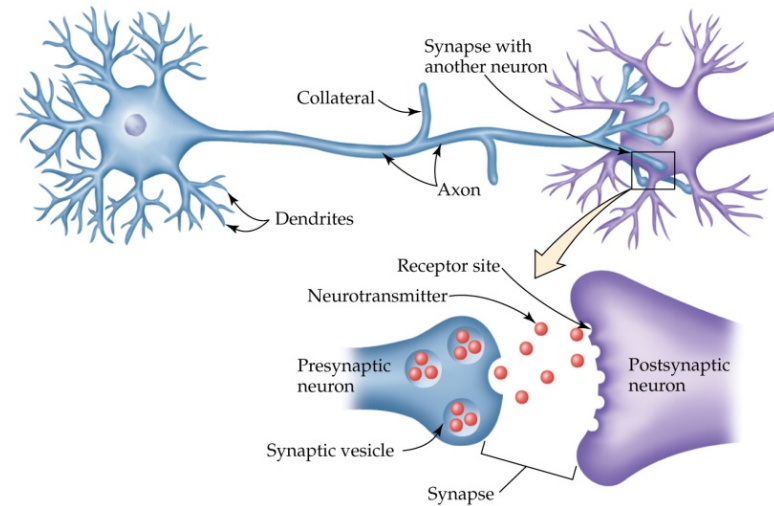
# How do nerve cells work?



**Nerve cells communicate with each other through synapses**



# Consequences of absence of FMRP



**Results in a weaker connection between the nerve cells.  
This impairs signal transduction**



**Mental handicap**



## Expression profiling

**3 genes showed reduced expression in neurons of fragile X mice:**



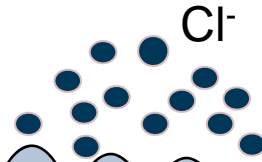
**EST BU563433**  
**Rho Guanine exchange factor 12**  
**GABA<sub>A</sub> receptor  $\delta$  subunit**

Gantois et al., Neurobiol. Dis., 2006

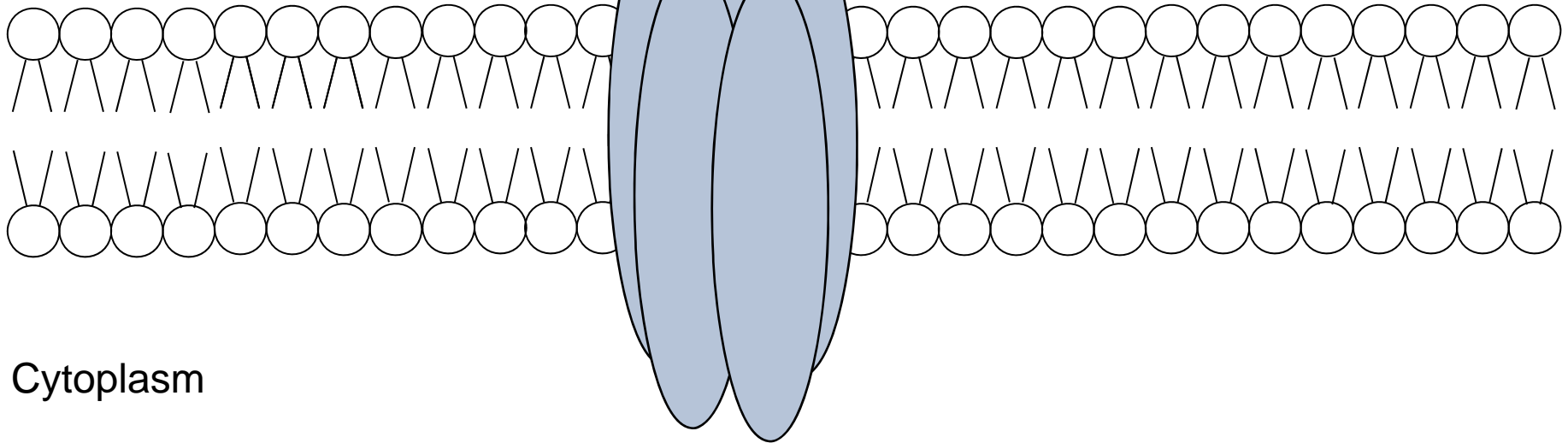
# GABA<sub>A</sub> receptor



Synaptic cleft



Post synaptic membrane



Cytoplasm

$\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$  and  $\rho_{1-2}$



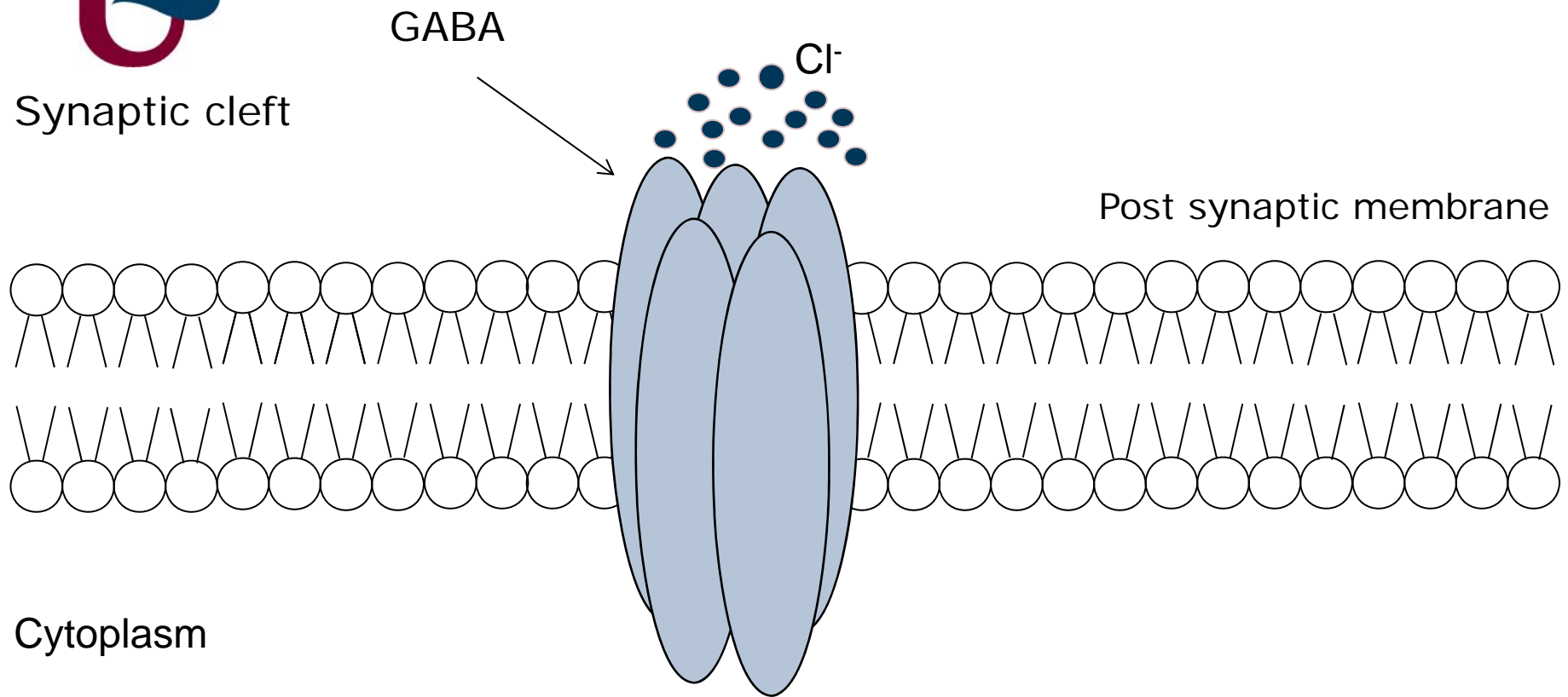
Non-random assembly of a heterogeneity of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes







# GABA<sub>A</sub> receptor



# GABA<sub>A</sub> receptor

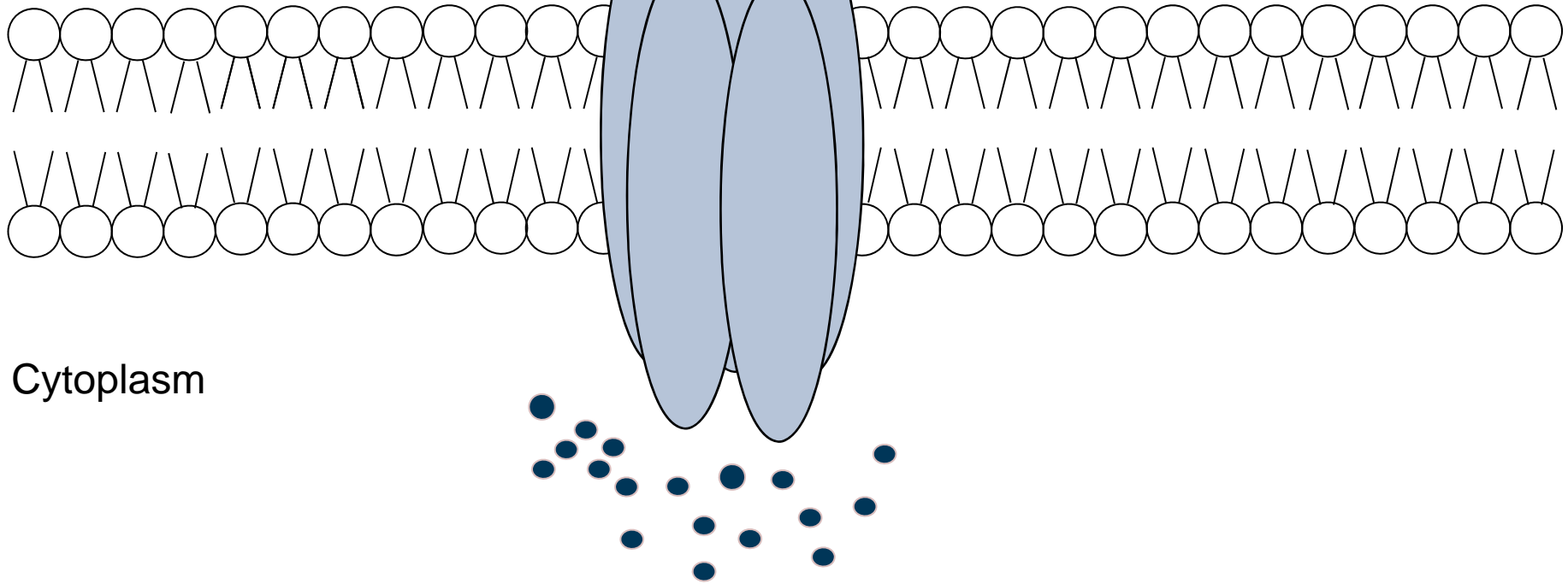


Synaptic cleft

GABA

Cl<sup>-</sup>

Post synaptic membrane



Cytoplasm



## GABAergic system

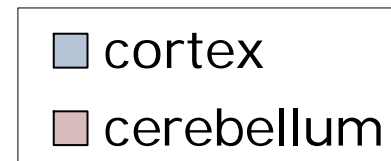
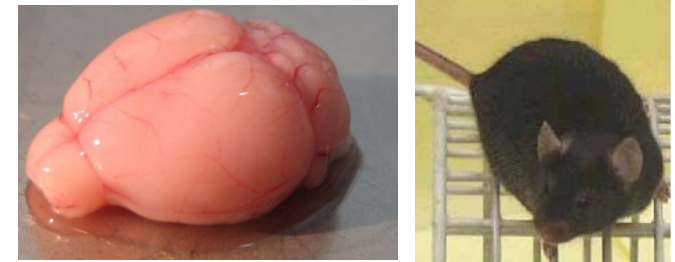
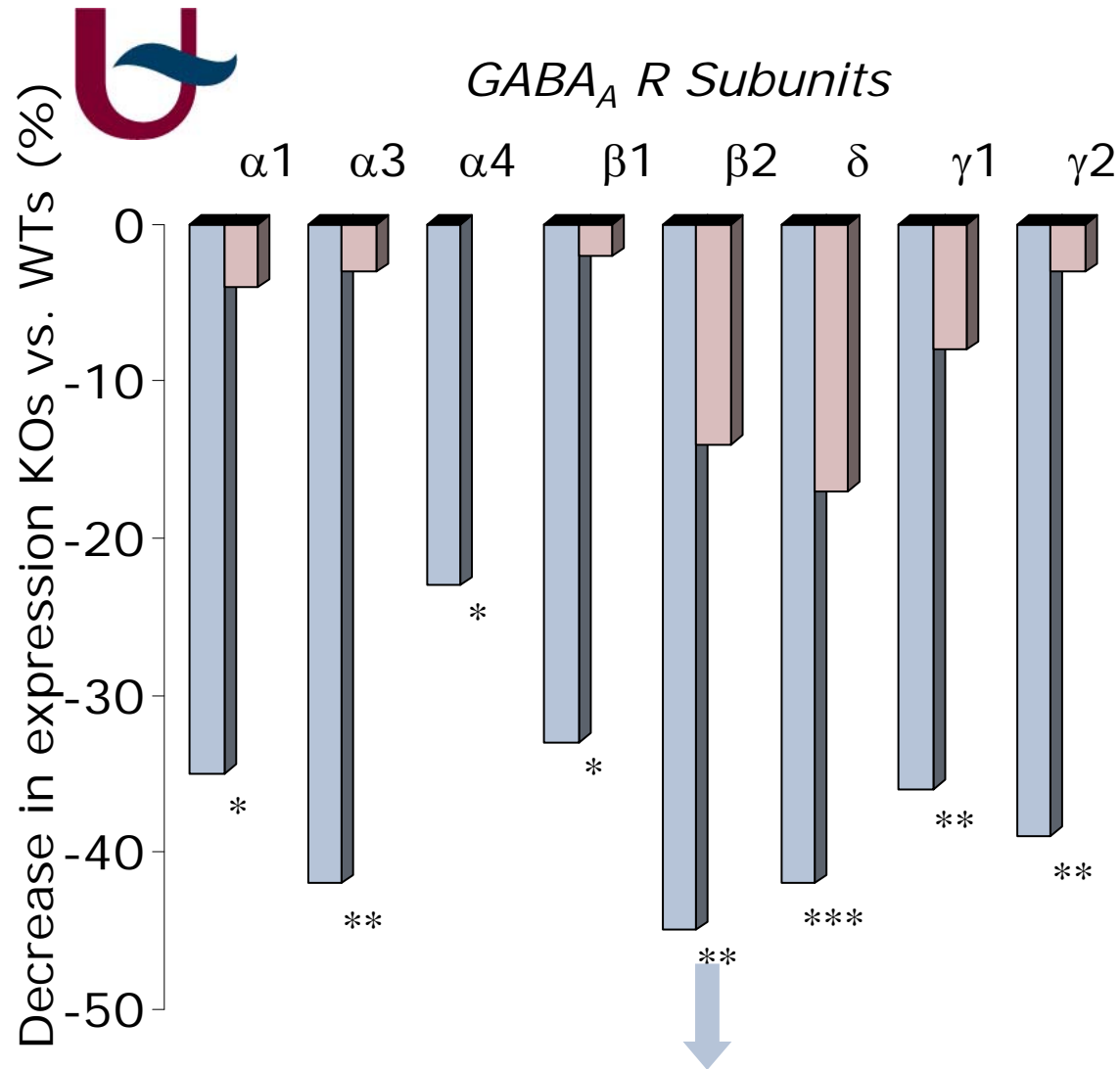
Involved in



- Anxiety
- Hyperactivity (ADHD- like)
- Depression
- Epilepsy
- Sleep disturbances

➔ Comaptible with fragile X syndrome

# Real Time PCR



\*:  $P < 0.05$

\*\* :  $P < 0.01$

\*\*\* :  $P < 0.001$

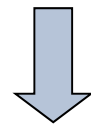
Underexpression of different subunits of the GABA<sub>A</sub> receptor in cortex of fragile X mice

# The GABA<sub>A</sub> receptor: a novel target for treatment of fragile X?

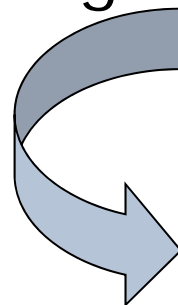
Charlotte D'Hulst and R. Frank Kooy

Department of Medical Genetics, University of Antwerp, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerp, Belgium

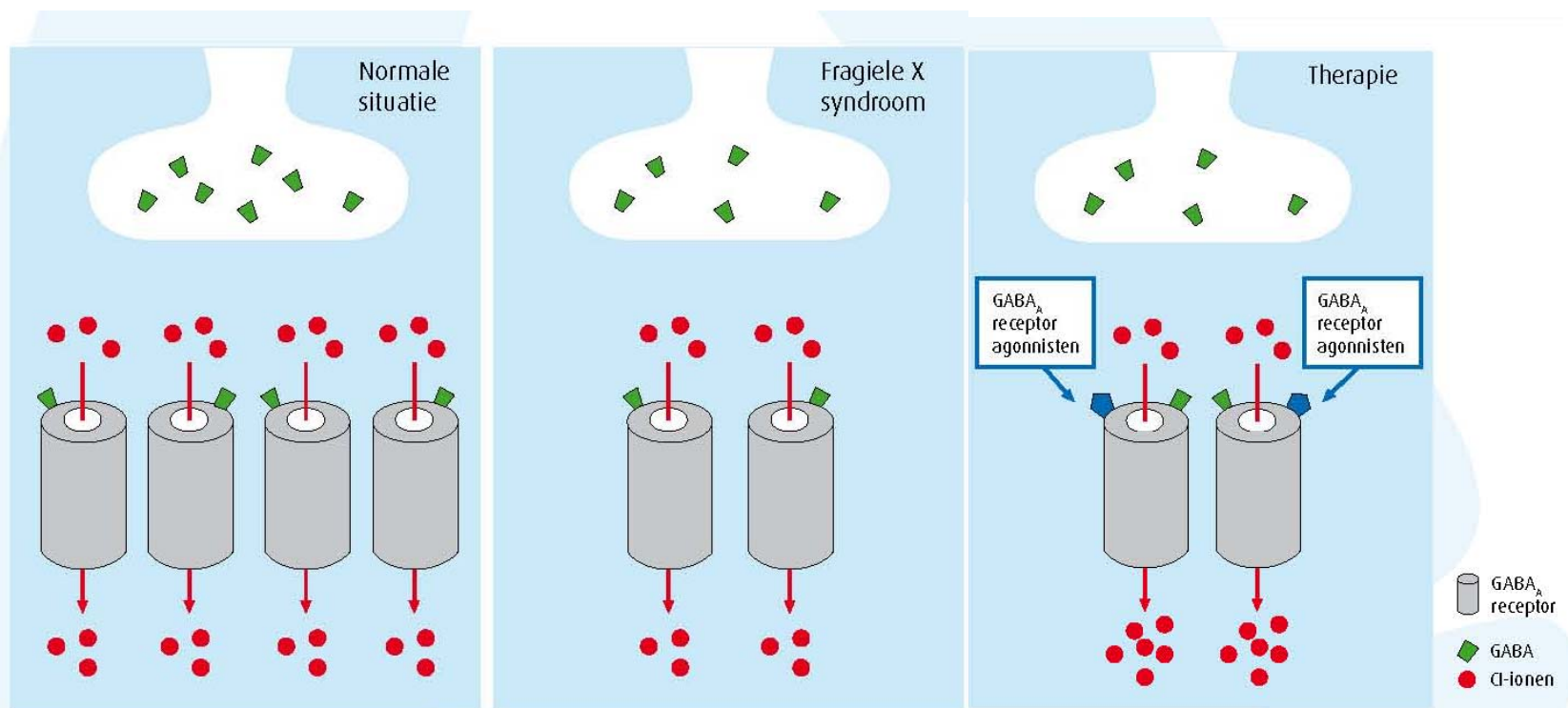
Overall dysfunction of the GABAergic system  
in Fragile X syndrome



Neurologic and functional consequences

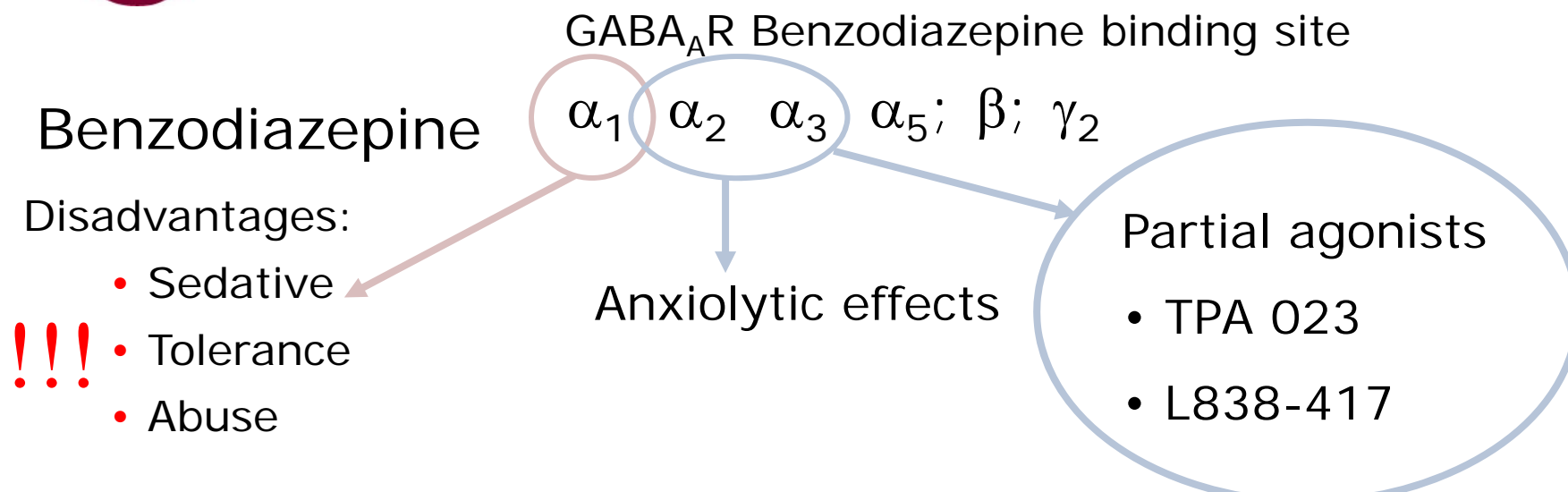


Epileptic Phenotype  
Sleeping problems  
Behavioural problems





# Therapeutic intervention

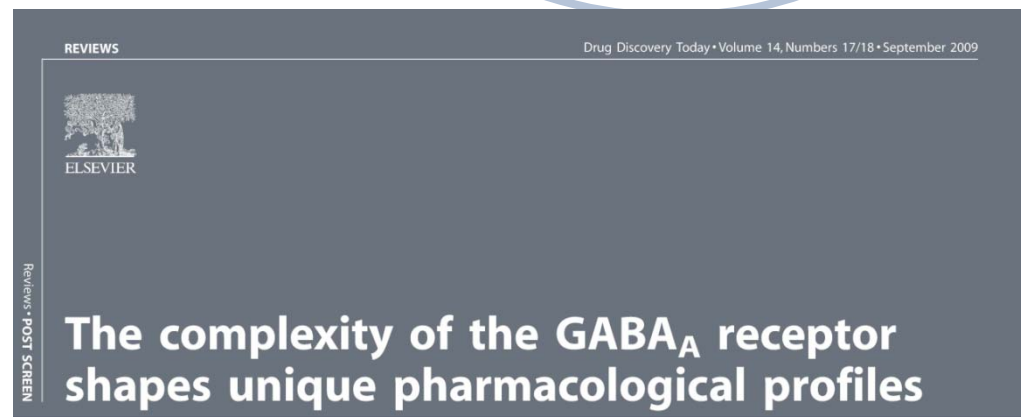


## Neurosteroids

Anticonvulsant through

α<sub>4,6</sub> β<sub>n</sub> δ subtypes

- Alphaxalone
- Ganaxalone: Phase II



Charlotte D'Hulst<sup>1</sup>, John R. Atack<sup>2</sup> and R. Frank Kooy<sup>1</sup>

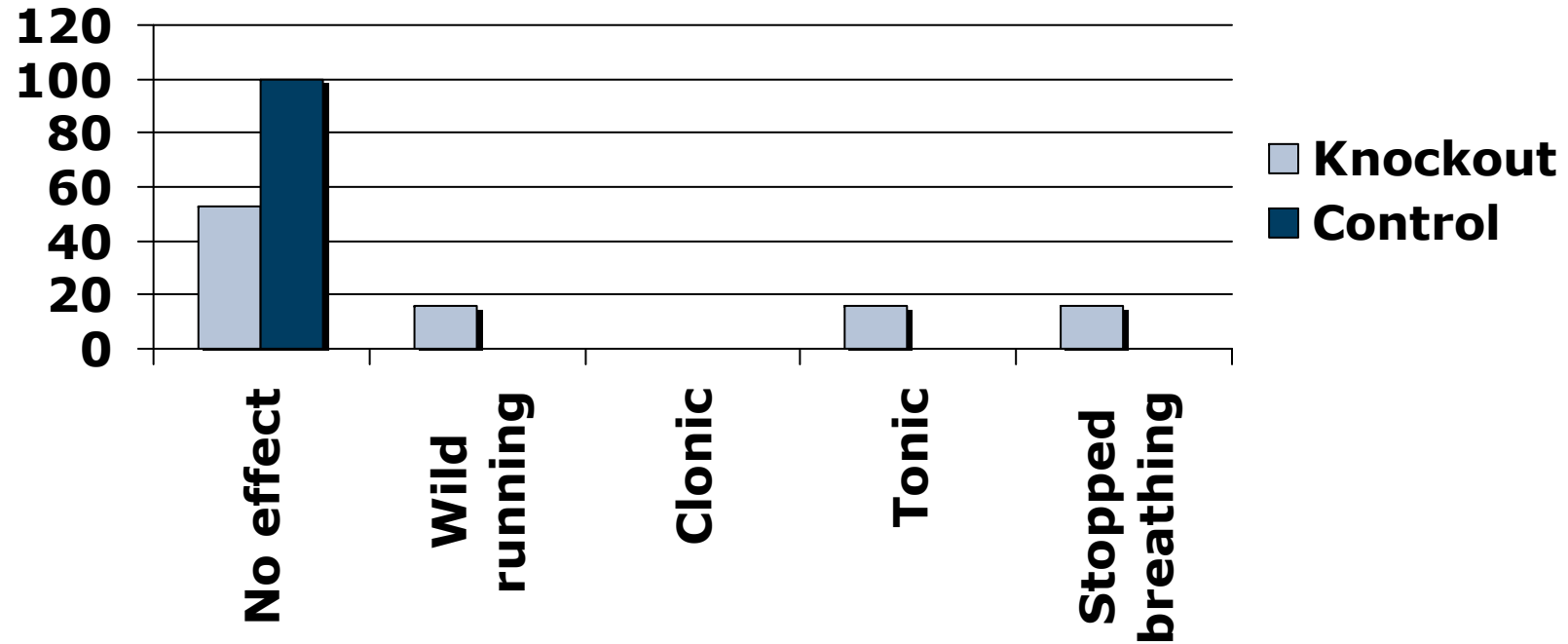
<sup>1</sup> Department of Medical Genetics, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

<sup>2</sup> CNS Research & Early Development Europe, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Beersse, Belgium



# Epilepsy

SHAM (19 KO vs 10 C)

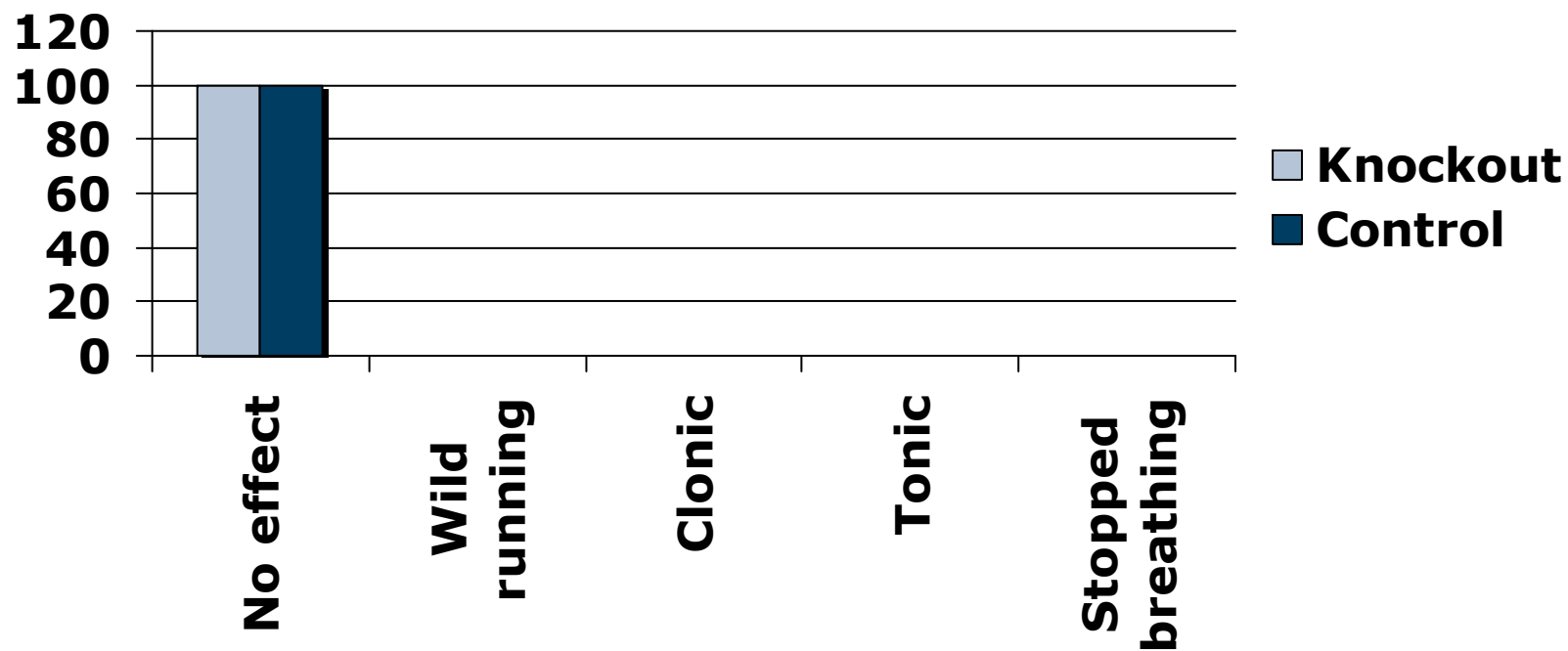






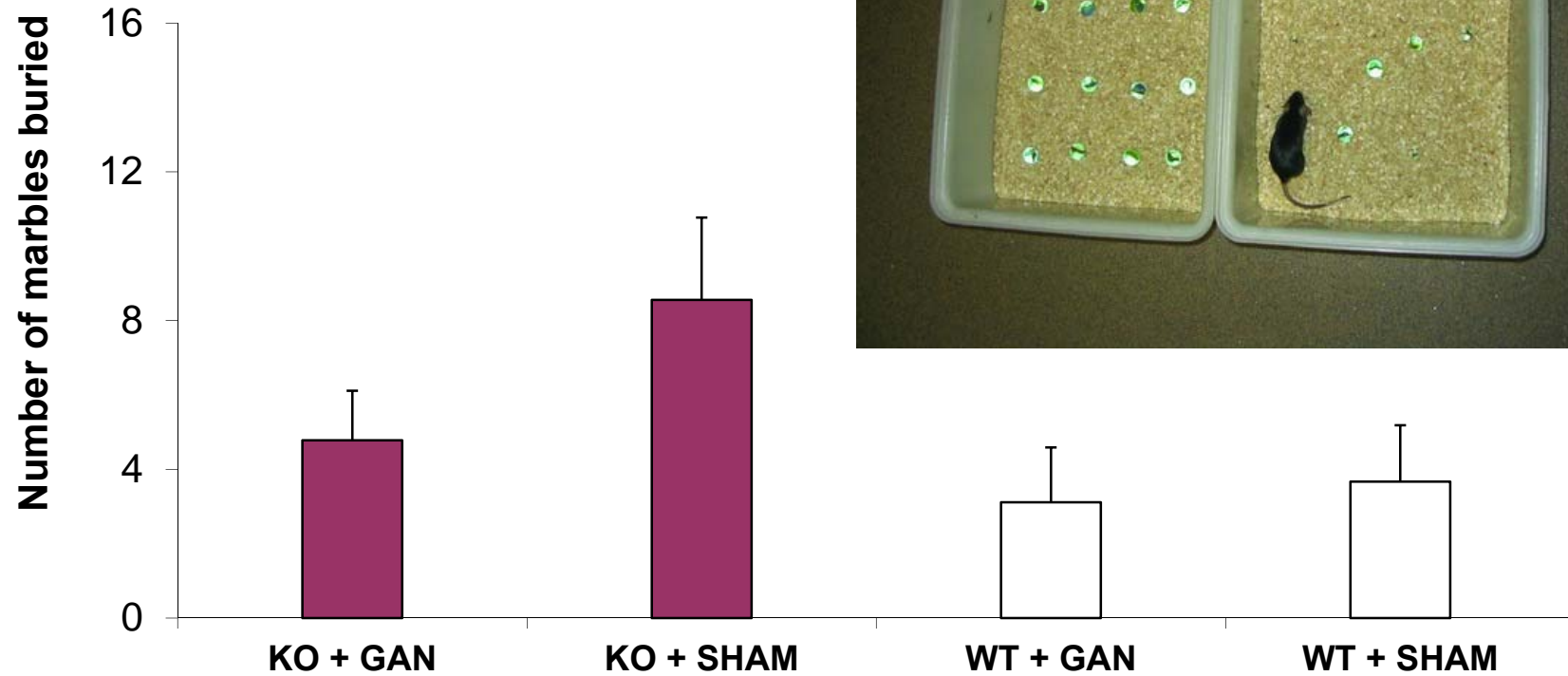
# Epilepsy

Ganaxolone (12 KO vs 13 C)



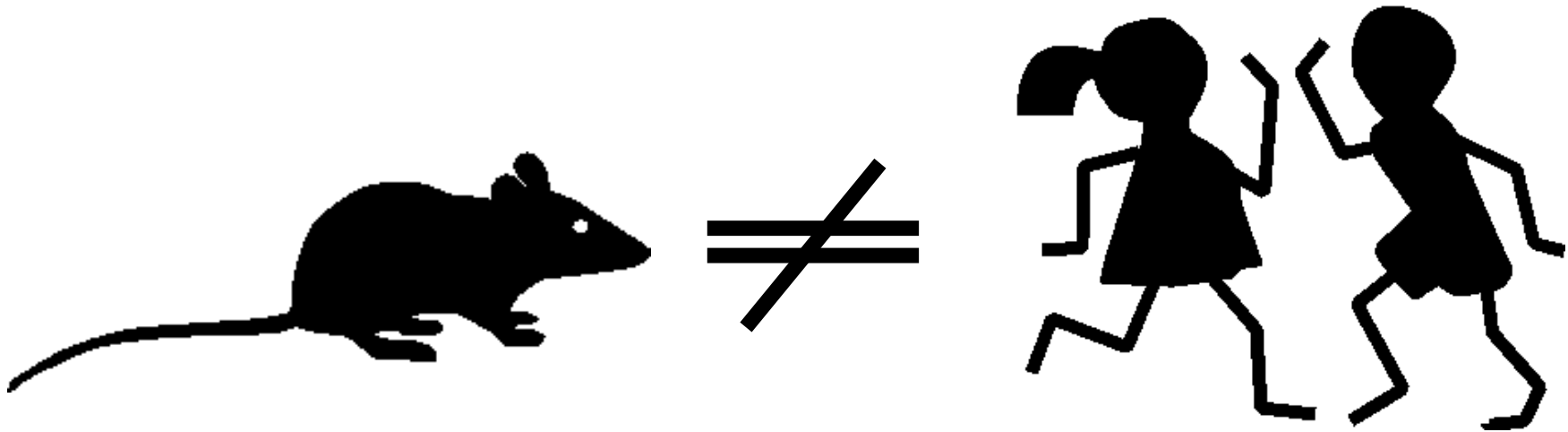


## Marble burying



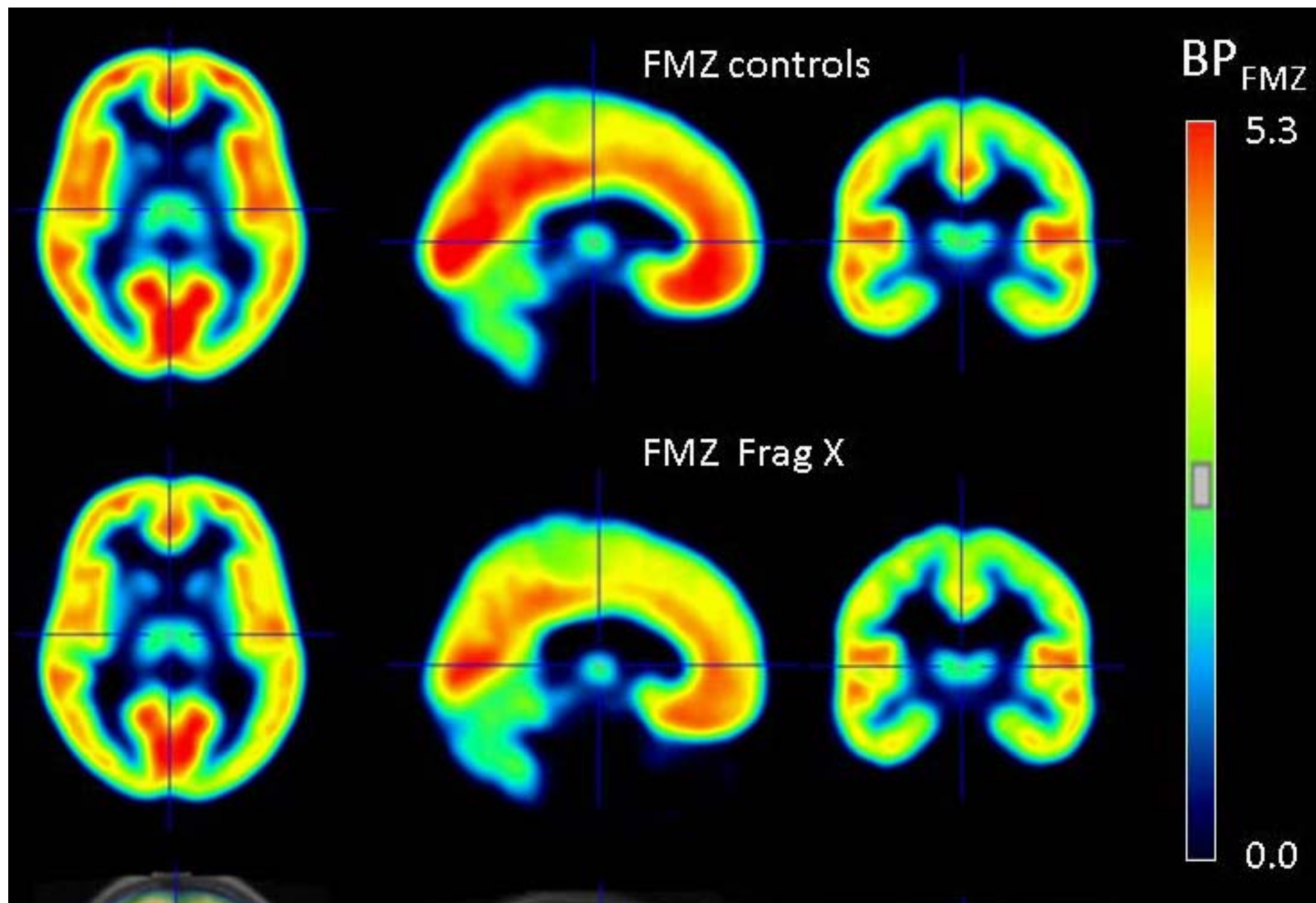


**A mouse is not a man**



# GABA<sub>A</sub> receptor in patients PET scan







BIOTECH'S MOST RESPECTED NEWS SOURCE FOR MORE THAN 20 YEARS

# BIOWORLD® TODAY

MONDAY  
SEPTEMBER 26, 2011

THE DAILY BIOTECHNOLOGY NEWSPAPER

VOLUME 22, No. 185  
PAGE 1 OF 8

Companies working in the Fragile X space include Seaside Therapeutics Inc. and Marinus Pharmaceuticals Inc.

Seaside began a Phase III trial of its gamma-amino butyric acid type B (GABA-B) receptor targeted compound STX209 in Fragile X in June following positive results from a Phase II trial. (See *BioWorld Today*, June 3, 2011.)

And in April, Marinus Pharmaceuticals Inc. received a \$3 million grant from the Department of Defense to study lead candidate ganaxolone in Fragile X syndrome. Ganaxolone is designed to work by modulating GABA-A ion channels via selective binding to the neurosteroid receptor. The grant was awarded to three University of California, Davis, researchers who will test the drug in 60 children between the ages of 6 and 17. ■



Home

About Marinus

Ganaxolone

Technology

Clinical Trials

News & Events



## Clinical Trials

*Bringing new medicines to life*

[Refractory Adult Partial Seizures](#)

[Posttraumatic Stress Disorder](#)

[Fragile-X Syndrome](#)

[Clinical Trials](#)

[Resources](#)

### **Clinical Trials**

#### Seizure Disorders

Marinus has completed a proof of concept Phase 2 clinical trial in refractory adult partial onset seizures. This trial demonstrated a statistically significant reduction in seizure frequency as compared to placebo patients. Ganaxolone has been shown to be safe and well tolerated with chronic use in both refractory adult and pediatric patients.

#### Posttraumatic Stress Disorder

A clinical trial to investigate the safety and efficacy in PTSD patients has started recently. This study is being conducted by the INTRuST consortium and is funded by the Dept. of Defense. The study is currently enrolling subjects. For more information please visit [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Fragile-X Syndrome

A group of neurologists at the University of California, Davis has recently been awarded a grant to study ganaxolone for the treatment of Fragile-X. This study is planned to start in the first half 2012.



Trial record **6 of 11** for: marinus

[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

## Ganaxolone Treatment in Children With Fragile X Syndrome

**This study is currently recruiting participants.**

*Verified November 2012 by Marinus Pharmaceuticals*

**Sponsor:**

**Marinus** Pharmaceuticals

**Collaborators:**

MIND Institute at University of California at Davis Medical Center  
U.S. Army Medical Research and Material Command

**Information provided by (Responsible Party):**

Marinus Pharmaceuticals

**ClinicalTrials.gov Identifier:**

NCT01725152

First received: November 7, 2012

Last updated: November 8, 2012

Last verified: November 2012

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

### Purpose

This Phase 2 proof-of-concept study is a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study to investigate ganaxolone treatment in children with fragile x syndrome (FXS). Up to 60 subjects (ages 6-17 yrs) will be randomized to receive either ganaxolone or placebo for 6 weeks and then cross over to the opposite treatment for another 6 weeks. The aim of the study is assess the safety, tolerability and efficacy of ganaxolone for treatment of anxiety and attention in subjects with FXS. The hypothesis is that ganaxolone treatment compared to placebo will improve anxiety and attention as measured by the several neuropsychological and psychometric tests.





# Two main possible therapeutic pathways

Review

Cell  
PRESS

## Potential therapeutic interventions for fragile X syndrome

Josien Levenga, Femke M.S. de Vrij, Ben A. Oostra and Rob Willemsen

CBG-Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE, Rotterdam, The Netherlands

Downloaded from [jmg.bmj.com](http://jmg.bmj.com) on 4 September 2009

Review

Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy

C D'Hulst, R F Kooy

### Advances in understanding fragile X syndrome and related disorders

Liesbeth Rooms and R. Frank Kooy

*Current Opinion in Pediatrics* 2011, 23:601–606

- **Glutamatergic**
- **GABAergic**

*Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*

*Frontiers in Bioscience* 16, 1211-1232, January 1, 2011

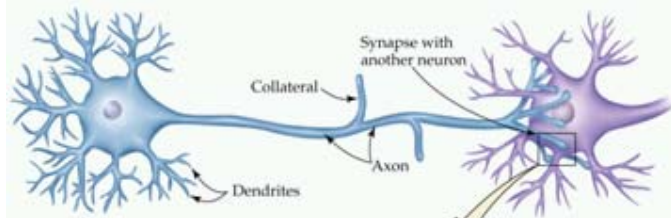
Fragile X syndrome: from gene discovery to therapy

Inge Heulens<sup>1</sup>, Frank Kooy<sup>1</sup>

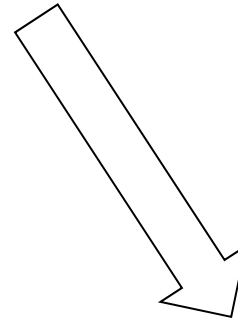
<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Fragile X: Leading the Way for Targeted Treatments in Autism

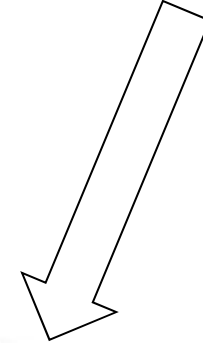
Lulu W. Wang,<sup>\*†</sup> Elizabeth Berry-Kravis,<sup>‡</sup> and Randi J. Hagerman<sup>\*†</sup>



GABAergic



Glutamatergic





Geert  
Vandeweyer

Sofie  
Metsu  
Edwin  
Reyniers

Liesbeth  
Rooms

Inge  
Heulens

Nathalie  
Van der Aa

Charlotte  
D'Hulst



STEUNFONDS MARGUERITE-MARIE DELACROIX  
VOOR DE BESCHERMING VAN HET KIND EN PERSONEN MET EEN HANDICAP