



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

Tesi di Laurea

**LA METFORMINA: UTILIZZO PER IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'X FRAGILE
METFORMIN: USE FOR TREATMENT OF THE FRAGILE X SYNDROME**

Tesi di Laurea di:
Lenti Giulia

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Assunta Biscotti

Sessione straordinaria

Anno Accademico 2022/2023

LA SINDROME DELL'X FRAGILE

Caratteristiche:

- Fu descritta per la prima volta da Martin Bell nel 1943
- È la forma ereditaria più comune di disabilità intellettiva
- È la principale causa monogenica di disturbo dello spettro autistico in tutto il mondo
- Si manifesta maggiormente nei maschi



Figura 1: individuo FXS

DA CHE COSA VIENE PROVOCATA LA SINDROME DELL'X FRAGILE?

È causata dalla presenza di una mutazione del **GENE FMR-1** situato nel cromosoma X (Xq27.3), provocata dall'espansione della tripletta **CGG**.

Il **GENE FMR-1** codifica per la proteina **FMRP**

- **Individui normali:** il numero di triplette varia tra 6 e 50. **FMRP** viene prodotta.
- **Pre- mutazione:** il numero di triplette va da 50 fino ad un max di 200. **FMRP** viene prodotta.
- **Mutazione completa:** il numero di triplette supera 200. **FMRP** non viene prodotta. Si sviluppa la sindrome dell'X fragile.

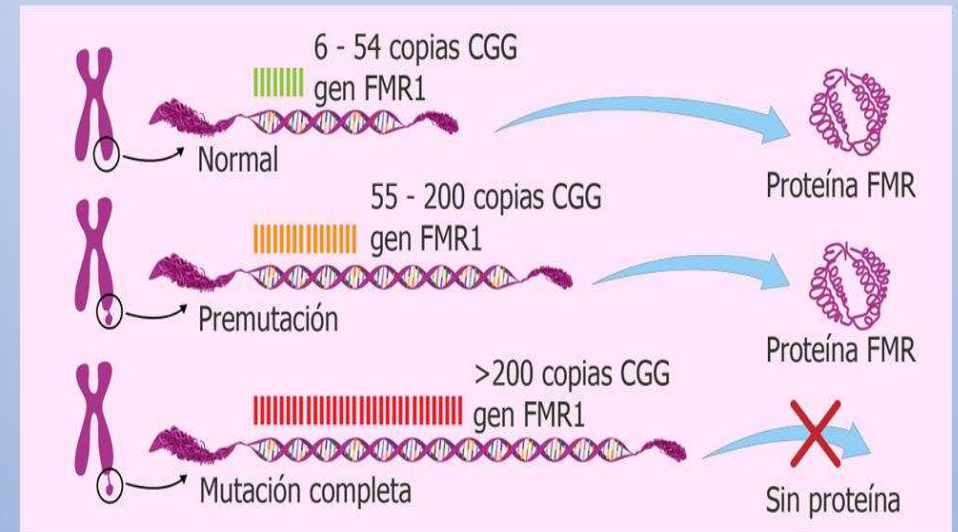


Figura 2: expansión delle triplette, «El síndrome X-frágil o de Martin-Bell: características y síntomas»

PRE-MUTAZIONE (PM)

- Prevale sulle femmine (1:130-250) rispetto ai maschi (1:250-810).
- Il numero di triplette **CGG** va da 50 a un max di 200. **FMRP** viene prodotta.
- I disturbi associati alla pre-mutazione derivano da un meccanismo molecolare che coinvolge la tossicità dei **livelli elevati di mRNA**

→ **Insufficienza ovarica primaria associata all'X fragile (FXPOI)**

→ **Sindrome da tremore/atassia associata all'X fragile (FXTAS)**

MUTAZIONE COMPLETA (FM)

- Colpisce 1:5000 maschi e 1:4000-8000 femmine
- Triplette **CGG** > 200, il gene **FMR-1** viene silenziato: il prodotto proteico **FMRP** non viene codificato.

→ *CARATTERISTICHE FENOTIPICHE:*

- viso stretto e allungato
- Fronte e mandibola prominenti
- Padiglioni auricolari grandi
- Macroorchidismo (sopra gli 8 anni)

→ *CARATTERISTICHE COGNITIVE:*

- Ritardo mentale
- Deficit di attenzione
- Problemi comportamentali (iperattività e aggressività)
- Autismo
- Problemi di ansia e problemi nel sonno

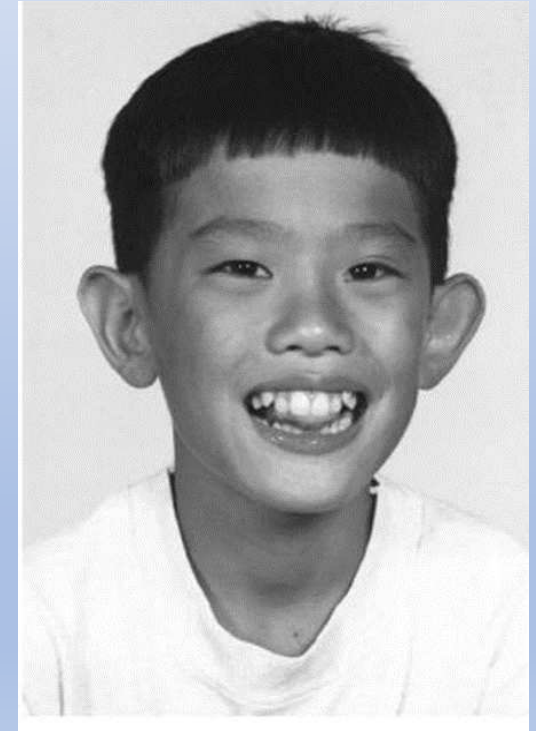


Figura 3: profilo individuo FXS

MODELLO DI TRASMISSIONE GENETICA

TRASMISSIONE PER VIA PATERNA (da portatore maschio):

- Trasmette la **pre-mutazione** solo alle figlie femmine che diventeranno portatrici sane.



TRASMISSIONE PER VIA MATERNA (da portatrice femmina):

- 50% di probabilità di trasmettere il cromosoma pre-mutato o sano.
- Si avrà **pre-mutazione** o **mutazione completa** in base al numero di triplette **CGG** nella madre (45/50 – 55/200).



Figura 4: trasmissione genetica, «El síndrome X-frágil o de Martin-Bell: características y síntomas»

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI PER FXS

- Questi programmi vengono avviati negli anni prescolari.
- Includono la **terapia fisica**, la **terapia occupazionale** e la **logopedia**.
- Nei *bambini e negli adolescenti* sono importanti per ridurre problemi comportamentali (aggressività, iperattività..)
- Negli *adulti* vanno a migliorare i problemi sociali (ansia, depressione..)



Figura 5: Presentazione schematica degli interventi non farmacologici per la sindrome dell'X fragile.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER FXS

- I sintomi psichiatrici più comuni che si cerca di migliorare con il trattamento farmacologico sono: **ADHD, ansia, aggressività e problemi del sonno**
 - **ADHD:** *stimolanti* (età > 6 anni).
 - **SINTOMI DI ANSIA:** *sertalina* (inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina).
 - **COMPORAMENTO AGGRESSIVO:** *antipsicotici atipici* (risperidone e aripiprazolo).
 - **PROBLEMI DI SONNO:** *melatonina*

TRATTAMENTI MIRATI: LA METFORMINA

- La **METFORMINA** viene utilizzata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e nella perdita di peso.
- È anche considerata un **trattamento mirato per FXS** dopo che studi sugli animali hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare il fenotipo di FXS.
- Molti studi sono ancora in fase pre-clinica, abbiamo pochi casi di pazienti trattati clinicamente con metformina.



Figura 6: Metformina

PRENDIAMO IN CONSIDERAZIONE 4 CASI TRATTATI CON **METFORMINA**: i primi due hanno seguito un trattamento per 6 mesi.

I risultati sono stati ottenuti tramite un questionario comportamentale compilato dalle famiglie.

- **CASO 1: RAGAZZO DI 19 ANNI CON FXS E DIABETE DI TIPO 2.**

Mostra problemi comportamentali di aggressività, iperattività e ADHD.

Inizio terapia con **metformina** dopo la diagnosi del diabete di tipo 2: **500mg** al giorno.

Dopo 3 mesi: **1000mg** due volte al giorno.

→ Miglioramenti significativi nella comunicazione e nel comportamento aggressivo

- **CASO 2: RAGAZZO DI 13 ANNI CON FXS E OBESITA' DOPO I 6 ANNI.**

Dopo i 6 anni ha sviluppato iperfagia e mancanza di sazietà con conseguente obesità.

Comportamento aggressivo.

Inizio terapia con **metformina** a 12 anni: **500mg**

→ Miglioramenti comportamentali, è più calmo e paziente.

Gli altri due casi riguardano due adulti che sono stati trattati con **METFORMINA** per 1 anno.

I risultati sono stati ottenuti tramite un test del QI prima e dopo il trattamento

- **CASO 1: MASCHIO DI 25 ANNI CON FXS, AUTISMO E ADHD.**

Presenta una mutazione completa del gene FMR-1.

Inizio terapia a 22 anni: da 500mg di metformina al giorno aumentata a 500 mg due volte al giorno per un anno.

- **CASO 2: MASCHIO DI 30 ANNI CON DIAGNOSI DI FXS A 21 MESI.**

Inizio terapia a 29 anni: 1000 mg di metformina al giorno per un anno.

Risultati:

Case	Time of testing	Nonverbal IQ	Verbal IQ	Full scale IQ	Fluid reasoning	Knowledge	Quantitative reasoning	Verbal-spatial processing	Working memory
Case 1	Baseline	50	61	53	65	72	53	59	51
	Follow-up	52	66	57	65	66	56	71	60
Case 2	Baseline	47	58	50	68	66	50	48	57
	Follow-up	51	68	58	68	72	61	56	63

Figura 7:
risultati test
QI

CONCLUSIONI

Interventi precoci non farmacologici in combinazione con trattamenti mirati di farmacoterapia è la gestione principale nei soggetti affetti da FXS.

Ad oggi i casi trattati clinicamente con metformina sono ancora pochi ed è possibile che i risultati siano solo un effetto placebo; vanno comunque a suggerire un potenziale effetto della metformina che dovrebbe essere convalidato in una popolazione più ampia, con dosi più elevate e per un periodo di trattamento più lungo.

RIASSUNTO ESTESO

La sindrome dell'X fragile è una delle cause di ritardo mentale ereditario più frequente. È provocata dalla mutazione del gene FMR-1 causata dall'espansione delle triplette CGG. Un numero di triplette > di 200 causa la mutazione completa, con silenziamento del gene FMR-1 e conseguente perdita di produzione della proteina FMRP. L'assenza di questa proteina porta allo sviluppo della malattia e del ritardo mentale.

Ad oggi non abbiamo una vera e propria cura per questa malattia, vengono utilizzati trattamenti non farmacologici che si basano sull'attività fisica e sulla logopedia. I farmaci vengono prescritti per alleviare in modo mirato i problemi legati all'ansia, aggressività, ADHD e problemi del sonno.

Sono in corso molti studi per trattare la malattia in modo mirato, molti sono ancora negli stadi pre-clinici. La metformina è uno dei pochi farmaci che è stato utilizzato clinicamente su pazienti affetti da FXS, osservando miglioramenti a livello comportamentale.

BIBLIOGRAFIA

- Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. Gac Med Mex
- Tassone F, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile x premutation. J Neurodev Disord.
- Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F, Hagerman RJ, Budimirovic DB. Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment. Int J Mol Sci. 2022 Feb 9
- Protic D, Aydin EY, Tassone F, Tan MM, Hagerman RJ, Schneider A. Cognitive and behavioral improvement in adults with fragile X syndrome treated with metformin-two cases. Mol Genet Genomic Med. 2019 Jul
- Dy ABC, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano MJ, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. Clin Genet. 2018 Feb
- Sito web: <https://www.xfragile.net/la-sindrome-x-fragile/>
- Sito web: <https://ovodonante.com/sindrome-x-fragil-martin-bell-caracteristicas-sintomas/>