

L-Seryna

Pomysł:

Zdecydowana większość przypadków SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) należy do grupy sporadycznej. Oznacza to, że większość osób cierpiących na tę chorobę nie jest obciążona mutacjami genetycznymi. W związku z tym faktem starano się powiązać czynniki środowiskowe z występowaniem tego schorzenia. Nie jest to jednak łatwe zadanie. Do tej pory zdefiniowano wiele potencjalnych kandydatów, którzy mogliby się przyczynić do rozwoju SLA¹. Jednym z takich potencjalnych czynników są toksyny. Jedno z badań środowiskowych koncentrowało się na Pacyficznej wyspie Guam, gdzie choroba przypominająca SLA występowała od 50 do 100 razy częściej niż w innych częściach świata. Dokładne badania wykryły, że możliwym winowajcą może być neurotoksyna β -metylamino-L-alanina produkowana przez powszechnie występujące w przyrodzie cyjanobakterie. Związek ten został wykryty w źródłach pokarmu wykorzystywanych przez mieszkańców na wyspie ludzi²⁻⁵.

Przeprowadzono kilka badań mających na celu zweryfikowanie tej hipotezy. Odkryto, że zarówno z próbek pobranych od chorujących osób z wyspy Guam, jak i pacjentów cierpiących na SLA z Kanady można wyizolować β -metylamino-L-alaninę^{3, 6-7}. Eksperymenty przeprowadzone zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* potwierdziły szkodliwy wpływ tego związku na neurony motoryczne, zwiększanie stresu oksydacyjnego i promowanie apoptozy⁸⁻¹³.

Niedawne doświadczenia dowiodły ponadto, że β -metylamino-L-alanina może być włączana do struktury białek. Toksyna ta jest aminokwasem, jednak normalnie nie występuje w białkach ludzkich. Jej inkorporacja do struktury białkowej może prowadzić do niepoprawnego fałdowania się protein i ich agregacji, która jest powiązana z procesami neurodegeneracyjnymi¹⁴⁻¹⁶. Ponadto toksyna ta może bezpośrednio oddziaływać na receptory glutaminowe oraz zmniejszać ekspresję (wytwarzanie) transporterów kwasu glutaminowego (odpowiedzialnego za usuwanie kwasu glutaminowego z przestrzeni międzykomórkowej), wspomagając procesy ekscytotoksyczne^{2, 8-9, 17-19}.

Identyfikacja toksyny powiązanej z SLA otworzyła drogę do poszukiwania potencjalnych metod przeciwdziałania jej toksyczności. Odpowiedzią może okazać się inny aminokwas: L-seryna.

Mechanizm działania:

L-seryna jest aminokwasem naturalnie występującym w naszych białkach. Eksperymenty *in vitro* wykazały, że suplementacja L-seryny w środowisku, w którym występuje β -metylamino-L-alanina, może zapobiec włączaniu toksycznego aminokwasu do struktury białek²⁰⁻²¹. Potencjalnie suplementacja L-seryną może więc ograniczyć powstawanie niepoprawnie uformowanych protein, zmniejszając toksyczne efekty β -metylamino-L-alaniny i spowalniając postępy SLA.

Próby kliniczne:

Obecnie trwa jedna próba kliniczna na pacjentach cierpiących na SLA z wykorzystaniem L-seryny. Planowane zakończenie badania jest przewidziane na grudzień 2016 roku. Do testu miało zostać przyjętych 20 osób chorujących na SLA, które miały przyjmować od 2,5-15 gramów L-seryny dwa razy dziennie przez pół roku. Głównym celem badania jest ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii, a także analiza poziomu β -metylamino-L-alaniny w moczu, krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym jej trakcie²¹.

Bibliografia:

1. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, 171 (2015).
2. Delzor, A. *et al.* Searching for a link between the L-BMAA neurotoxin and amyotrophic lateral sclerosis: a study protocol of the French BMAALS programme. *BMJ Open.* **4**, e005528 (2014).
3. Murch, SJ. *et al.* A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins

- and neurodegenerative disease in Guam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 12228-12231 (2004).
4. Cox, PA. *et al.* Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 13380-13383 (2003).
 5. Banack, SA. & Cos, PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology.* **61**, 387-89 (2003).
 6. Cox, PA. *et al.* Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 13380-13383 (2003).
 7. Murch, SJ. *et al.* Occurrence of beta-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *Acta. Neurol. Scand.* **110**, 267-269 (2004).
 8. Rao, SD. *et al.* BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Exp. Neurol.* **201**, 244-252 (2006).
 9. Lobner, D. *et al.* Beta-N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiol. Dis.* **25**, 360-366 (2007).
 10. Spencer, PS. *et al.* Motorneuron disease on Guam: possible role of a food neurotoxin. *Lancet.* **1**, 965 (1986).
 11. Spencer, PS. *et al.* Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science.* **237**, 517-522 (1987).
 12. De Munck, E. *et al.* β -N-methylamino-l-alanine causes neurological and pathological phenotypes mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): the first step towards an experimental model for sporadic ALS. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **36**, 243-255 (2013).
 13. De Munck, E. *et al.* Effect of β -N-methylamino-L-alanine on oxidative stress of liver and kidney in rat. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **35**, 193-199 (2013).
 14. Dunlop, RA. *et al.* The non-protein amino acid BMAA is misincorporated into human proteins in place of L-serine causing protein misfolding and aggregation. *PLoS One.* **8**, e75376 (2013).
 15. Karlsson, O. *et al.* Protein association of the neurotoxin and non-protein amino acid BMAA (β -N-methylamino-L-alanine) in the liver and brain following neonatal administration in rats. *Toxicol. Lett.* **226**, 1-5 (2014).
 16. Dunlop, RA. *et al.* The non-protein amino acid BMAA is misincorporated into human proteins in place of L-serine causing protein misfolding and aggregation. *PLoS One.* **8**, e75376 (2013).
 17. Lobner, D. *et al.* Beta-N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiol. Dis.* **25**, 360-366 (2007).
 18. Yin, HZ. *et al.* Intrathecal infusion of BMAA induces selective motor neuron damage and astrogliosis in the ventral horn of the spinal cord. *Exp. Neurol.* **261**, 1-9 (2014).
 19. Cucchiaroni, ML. *et al.* Metabotropic glutamate receptor 1 mediates the electrophysiological and toxic actions of the cycad derivative beta-N-Methylamino-L-alanine on substantia nigra pars compacta DAergic neurons. *J. Neurosci.* **30**, 5176-5188 (2010).
 20. Main, BJ. The use of L-serine to prevent β -methylamino-L-alanine (BMAA)-induced proteotoxic stress in vitro. *Toxicon.* **109**, 7-12 (2016).