

# Fenylomaślan sodu, Ammonaps

## **Pomysł:**

Komórki są skomplikowanymi strukturami. Ich wewnętrzne komponenty są połączone ze sobą siecią interakcji pomiędzy poszczególnymi cząsteczkami i szlakami komunikacyjnymi. Od lat naukowcy starają się rozwikłać, w jaki sposób szlaki te ze sobą oddziałują i jak można by je wykorzystać w celach terapeutycznych. Jednym z najważniejszych elementów komórek jest oczywiście DNA (kwas deoksyrybonukleinowy), który zawiera zakodowaną informację o wszystkich białkach i RNA (kwas rybonukleinowy) produkowanych w naszym organizmie. Niezmiernie ważna jest regulacja aktywności poszczególnych genów. Jednym z takich elementów regulatorowych są histony. Są to białka obecne u wszystkich organizmów jądrowych: od drożdży, aż po rośliny i zwierzęta. DNA nawija się na histony zgrupowane najczęściej w oktamer (8 cząsteczek połączonych ze sobą), które razem z nim tworzą strukturę, którą nazywamy nukleosomem. Modyfikacje tych białek mają kluczowe znaczenie dla aktywacji genów znajdujących się na danym odcinku DNA. Są tak ważne, że wśród osób zajmujących się tematem wykształciło się pojęcie kodu histonowego. Znanych jest obecnie co najmniej 150 różnych modyfikacji histonów. Jedną z najlepiej poznanych jest ich acetylacja (dodanie grupy acetylowej do białka). Obecnie wiadomo, że histony bogate w grupę acetylową znajdują się w nukleosomach zawierających aktywne geny. Z kolei histony zawierające mało grup acetylowych znajdują się w nukleosomach zawierających nieaktywne geny<sup>1</sup>. Jest to oczywiście tylko jeden z możliwych mechanizmów regulacji aktywności genów i sam podlega ścisłej kontroli. Modyfikacje tego systemu mogą potencjalnie przynieść korzyści, aktywując na przykład mechanizmy ochronne komórek lub hamując ekspresję genów wspomagających przebieg procesów patologicznych w komórkach.

## **Mechanizm działania:**

Fenylomaślan sodu (NaPB - sodium phenylbutyrate) jest cząsteczką blokującą aktywność enzymu deacetylazy histonowej (HDAC - histone deacetylase), która jest odpowiedzialna za usuwanie grupy acetylowej z histonów. Inhibitory (substancje hamujące aktywność) tego enzymu działają przeciwwzpalnie, przeciwdziałają stresowi ekscytotoksycznemu i mają właściwości neurotroficzne (regulujące przeżywalność, rozwój i funkcję neuronów)<sup>2-3</sup>. Wykazano, że w kulturach korowych komórek nerwowych aplikacja NaPB chroniła te komórki przed stresem oksydacyjnym<sup>4</sup>.

NaPB jest obecnie używana w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego i hiperamonemii<sup>5-6</sup>. Związek ten jest jednak testowany jako potencjalny lek na wiele innych schorzeń, między innymi nowotwory, rdzeniowy zanik mięśni, talasemię, anemię sierpowatą, mukowiscydozę, chorobę Huntingtona, a także SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica)<sup>3, 7-14</sup>.

Przeprowadzono kilka prób ze zwierzętami cierpiącymi na SLA. Aplikacja leku w kilku doświadczeniach spowodowała opóźnienie choroby, spowolniła śmierć neuronów, zmniejszyła stres oksydacyjny, a w kombinacji z Rilutekiem przedłużyła życie zwierząt<sup>15-17</sup>. Należy jednak nadmienić, że jedno z badań, mające na celu odtworzenie wyników poprzednich doświadczeń, nie stwierdziło pozytywnych skutków kuracji NaPB u mysich modeli choroby<sup>18</sup>.

## **Próby kliniczne:**

Wcześniejsze stosowanie leku pozwoliło na dość dokładne określenie jego potencjalnych skutków ubocznych. Do najczęściej obserwowanych zaliczały się między innymi: niedokrwistość, zaburzenia wyników morfologii krwi, kwasica metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie łaknienia, depresja, drażliwość, omdlenia, bóle głowy, obrzęki, zaburzenia ze strony układu pokarmowego (wymioty, biegunka, zaparcia), wysypka, nerkowa kwasica kanalikowa oraz brak lub nieregularny cykl miesięczny<sup>5</sup>.

Do tej pory przeprowadzono jedną próbę kliniczną z NaPB w Stanach Zjednoczonych Ameryki<sup>19</sup>. Głównym celem doświadczenia była ocena tolerancji leku, jego efektów ubocznych i poziomu we krwi oraz stopnia acetylacji histonów. Czterdziestu uczestników badania, cierpiących na SLA,

przyjmowało 9 g leku dziennie. W późniejszym okresie dawkę zwiększono do 21 g/dzień. Całą dwudziesto-tygodniową terapię ukończyło 26 pacjentów. Lek był bardzo dobrze tolerowany przez uczestników. Badania laboratoryjne potwierdziły, że terapia NaPB doprowadziła do zwiększenia stopnia acetylacji histonów u pacjentów<sup>20</sup>.

#### Bibliografia:

1. Griffiths, A. *et al.* Introduction to genetic analysis. *W. H. Freeman and Company* (2008).
2. Pandya, RS. *et al.* Therapeutic neuroprotective agents for amyotrophic lateral sclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* **70**, 4729-4745 (2013).
3. Iannitti, T. & Palmieri, B. Clinical and Experimental Applications of Sodium Phenylbutyrate. *Drugs R. D.* **11**, 227-249 (2011).
4. Ryu, H. *et al.* Histone deacetylase inhibitors prevent oxidative neuronal death independent of expanded polyglutamine repeats via an Sp1-dependent pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 4281-4286 (2003).
5. <http://www.ema.europa.eu/>
6. Brusilow, SW. Phenylacetylglutamine may replace urea as a vehicle for waste nitrogen excretion. *Pediatr. Res.* **29**, 147-150 (1991).
7. Phuphanich, S. *et al.* Oral sodium phenylbutyrate in patients with recurrent malignant gliomas: a dose escalation and pharmacologic study. *Neuro. Oncol.* **7**, 177-182 (2005).
8. Andreassi, C. *et al.* Phenylbutyrate increases SMN expression in vitro: relevance for treatment of spinal muscular atrophy. *Eur. J. Hum. Genet.* **12**, 59-65 (2004).
9. Andersson, C. *et al.* Activation of CFTR by genistein in human airway epithelial cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **308**, 518-522 (2003).
10. Andersson, C. & Roomans, GM. Activation of deltaF508 CFTR in a cystic fibrosis respiratory epithelial cell line by 4-phenylbutyrate, genistein and CPX. *Eur. Respir. J.* **15**, 937-941 (2000).
11. Lim, M. *et al.* Modulation of deltaF508 cystic fibrosis transmembrane regulator trafficking and function with 4-phenylbutyrate and flavonoids. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **31**, 351-357 (2004).
12. Gardian, G. *et al.* Neuroprotective effects of phenylbutyrate in the N171-82Q transgenic mouse model of Huntington's disease. *J. Biol. Chem.* **280**, 556-563 (2005).
13. Hogarth, P. *et al.* Sodium phenylbutyrate in Huntington's disease: a dose-finding study. *Mov. Disord.* **22**, 1962-1964 (2007).
14. Ebbel, E. *et al.* Identification of Phenylbutyrate-Generated Metabolites in Huntington Disease Patients using Parallel LC/EC-array/MS and Off-line Tandem MS. *Anal. Biochem.* **15**, 152-161 (2010).
15. Ryu, H. *et al.* Sodium phenylbutyrate prolongs survival and regulates expression of anti-apoptotic genes in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *J. Neurochem.* **93**, 1087-1098 (2005).
16. Petri, S. *et al.* Additive neuroprotective effects of a histone deacetylase inhibitor and a catalytic antioxidant in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **22**, 40-49 (2006).
17. Del Signore, SJ. *et al.* Combined riluzole and sodium phenylbutyrate therapy in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *Amyotroph. Lateral Scler.* **10**, 85-94 (2009).
18. Scott, S. *et al.* Design, power, and interpretation of studies in the standard murine model of ALS. *Amyotroph. Lateral Scler.* **9**, 4-15 (2008).
19. <https://clinicaltrials.gov/>
20. Cudkowicz, ME. *et al.* Phase 2 study of sodium phenylbutyrate in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler.* **10**, 99-106 (2009).