

Kwas Walproinowy, Walproinian Sodu, Depakote, Depakote ER, Depakene, Depacon, Stavzor, Mylproin, Ergenyl, Dipropylacetic acid, Myproic Acid, Dipropylacetate, Convulex

Pomysł:

Artykuł opisujący strukturę DNA (kwas deoksyrybonukleinowy) opublikowany przez Watsona i Cricka w 1953 roku był niewątpliwie pracą, która zrewolucjonizowała genetykę i otworzyła całe spektrum nowych możliwości¹. Od tamtego czasu nauka poszła znacząco do przodu. Pomimo iż wciąż nie znamy odpowiedzi na wiele pytań, jesteśmy na etapie, w którym w medycynie zaczynają być wykorzystywane mechanizmy kontroli ekspresji genów (proces, w którym informacja zawarta w DNA jest odczytana i przetworzona na białka lub RNA - kwas rybonukleinowy). W naszym organizmie nie wszystkie geny zapisane w kodzie genetycznym są odczytywane od razu. Nad tym, które z nich są aktywne czuwają liczne procesy komórkowe. Poznanie ich może pozwolić na takie zmodyfikowanie aktywności niektórych genów, aby zatrzymać lub choć spowolnić procesy chorobowe przebiegające u pacjentów. Dotyczy to również chorób neurodegeneracyjnych takich jak SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica)²⁻³.

Mechanizm działania:

Kwas walproinowy należy do inhibitorów (związki blokujące działanie) enzymu deacetylazy histonowej (HDAC - histone deacetylase), która jest odpowiedzialna za usuwanie grupy acetylowej z histonów³⁻⁴. Histony pełnią bardzo ważną funkcję w regulacji ekspresji genów. Histony bogate w grupę acetylową znajdują się w nukleosomach (strukturach składających się z grup histonów na które nawinięta jest nić DNA) zawierających aktywne geny. Z kolei histony zawierające mało grup acetylowych znajdują się w nukleosomach zawierających nieaktywne geny. Dlatego też zmiana stopnia acetylacji tych białek może znacząco wpływać na aktywność niektórych genów².

Zaobserwowano, że aplikacja kwasu walproinowego chroni neurony przed stresem oksydacyjnym, zmniejsza stres związany z błonami retikulum endoplazmatycznego (powiązanego z niepoprawnie uformowanymi białkami), przeciwdziała uszkodzeniom mitochondriów oraz apoptozie⁴⁻¹³. Ponadto związek ten oddziałuje na kilka kanałów błonowych, na przykład poprzez modyfikowanie aktywności neurotransmitera GABA (kwas γ -aminomasłowy – neuroprzebiegacz o działaniu hamującym aktywność neuronów), hamowanie aktywności aktywujących neurony receptorów glutaminowych typu NMDA (receptor *N*-metylo-D-asparaginowy) oraz blokowanie aktywności niektórych kanałów jonowych (na przykład sodowych, wapniowych i potasowych). Te oddziaływania przekładają się na jego właściwości antyepileptyczne. Kwas walproinowy jest obecnie używany w leczeniu epilepsji, migreny, schizofrenii, depresji i jako lek stabilizujący nastrój¹⁴⁻²⁴.

Przed podjęciem prób klinicznych odbyło się kilka badań na zwierzęcych modelach SLA. W czasie doświadczeń zaobserwowano, że terapia opóźnia śmierć neuronów motorycznych, jednak bez wpływu ich przeżywalność zwierząt²⁵⁻²⁷. Inna próba z udziałem myszy noszących mutację w genie SOD1 (dysmutaza ponadtlenkowa 1) wykazała, że łączona terapia kwasu walproinowego z litem nie tylko poprawiła ogólny stan zwierząt i opóźniła pojawienie się symptomów choroby, ale również opóźniła czas ich śmierci²⁸.

Próby kliniczne:

W ciągu lat badań i terapii z udziałem kwasu walproinowego zaobserwowano i opisano jego liczne efekty uboczne. Większość z nich miała charakter przejściowy o niedużym natężeniu. Bardzo poważne skutki stosowania tego związku, prowadzące do wad rozwojowych, udokumentowano za to w przypadku rozwoju embrionalnego¹⁴.

Do tej pory opublikowano wyniki z dwóch odbytych prób klinicznych z kwasem walproinowym na pacjentach cierpiących na SLA. Pierwsza z nich odbyła się w Holandii. Wzięło w niej udział 163 pacjentów, którzy zostali podzieleni na grupy przyjmujące dziennie 500 mg leku lub placebo. W

obu grupach porównywano wpływ terapii na postępy choroby mierzone za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA) oraz czas śmierci pacjentów. Niestety nie odnotowano korzyści wynikających ze stosowanej terapii ²⁹.

Druga próba odbyła się z udziałem osiemnastu chorych, którzy byli porównywani z 31 innymi pacjentami, nie zwerbowanymi do próby, lecz sparowanymi pod względem wieku, płci, szybkości postępów i czasu trwania choroby. Chorym biorącym udział w badaniu podawano lit razem z kwasem walproinowym. Badanie przerwano po 21 miesiącach z powodu wystąpienia efektów ubocznych, które skłoniły pacjentów do przerwania udziału w badaniu. Pomimo wystąpienia niepożądanych skutków ubocznych, zaobserwowano zwiększone prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów w porównaniu do kontroli. Autorzy artykułu sugerowali przeprowadzenie kolejnego badania z mniejszymi dawkami, w celu uniknięcia niepożądanych efektów terapii ³⁰.

W literaturze został również opisany przypadek pacjentki cierpiącej na SLA u której wykryto mutację w genie spastyny i SMN2 (survival motor neuron protein 2 - białko przeżywalności motoneuronów 2). Kobieta przyjmowała 600 mg kwasu walproinowego dziennie. Artykuł opublikowany na podstawie jej przypadku opisywał przeżywalność fibroblastów (komórki tkanki łącznej) pobranych od tej pacjentki oraz postępy jej choroby. W tym przypadku nie zaobserwowano znaczącego efektu terapii u tej konkretnej osoby ³¹.

Bibliografia:

1. Watson, JD. & Crick, FH. The structure o DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **18**, 123-131 (1953).
2. Griffiths, A. *et al.* Introduction to genetic analysis. *W. H. Freeman and Company* (2008).
3. Coppedè, F. The potential of epigenetic therapies in neurodegenerative diseases. *Front. Genet.* **5**, 220 (2014).
4. Pandya, RS. *et al.* Therapeutic neuroprotective agents for amyotrophic lateral sclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* **70**, 4729-4745 (2013).
5. Leng, Y. & Chuang, DM. Endogenous alpha-synuclein is induced by valproic acid through histone deacetylase inhibition and participates in neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity. *J. Neurosci.* **26**, 7502-7512 (2006).
6. Raganokova, D. *et al.* Modulation of synaptic transmission and analysis of neuroprotective effects of valproic Acid and derivatives in rat embryonic motoneurons. *Cell. Mol. Neurobiol.* **30**, 891-900 (2010).
7. Ly, L. *et al.* Valproic acid improves locomotion in vivo after SCI and axonal growth of neurons in vitro. *Exp. Neurol.* **233**, 783-790 (2012).
8. Wang, SY. *et al.* Notch pathway is activated in cell culture and mouse models of mutant SOD1-related familial amyotrophic lateral sclerosis, with suppression of its activation as an additional mechanism of neuroprotection for lithium and valproate. *Neuroscience.* **301**, 276-288 (2015).
9. Wang, X. *et al.* Valproate Attenuates 25-kDa C-Terminal Fragment of TDP-43-Induced Neuronal Toxicity via Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress and Activating Autophagy. *Int. J. Biol. Sci.* **11**, 752-761 (2015).
10. Nagańska, E. *et al.* Protective effect of valproic acid on cultured motor neurons under glutamate excitotoxic conditions. Ultrastructural study. *Folia Neuropathol.* **53**, 309-316 (2015).
11. Bachmann, RF. *et al.* Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **12**, 805-822 (2009).
12. Kanai, H. *et al.* Valproic acid inhibits histone deacetylase activity and suppresses excitotoxicity-induced GAPDH nuclear accumulation and apoptotic death in neurons. *Pharmacogenomics J.* **4**, 336-344 (2004).
13. Lee, JY. *et al.* Valproic Acid Protects Motor Neuron Death by Inhibiting Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Cytochrome C Release after Spinal Cord

- Injury. *J. Neurotrauma*. **31**, 582-594 (2014).
14. Chateauvieux, S. *et al.* Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, 479364 (2010).
 15. Van Donden, AM. *et al.* Valproate reduces excitability by blockage of sodium and potassium conductance. *Epilepsia*. **27**, 177-182 (1986).
 16. Gean, PW. *et al.* Valproic acid suppresses the synaptic response mediated by the NMDA receptors in rat amygdalar slices. *Brain Res. Bull.* **33**, 333-336 (1994).
 17. Zeise, ML. *et al.* Valproate suppresses N-methyl-D-aspartate-evoked, transient depolarizations in the rat neocortex in vitro. *Brain Res.* **544**, 345-348 (1991).
 18. Mesdjian, E. *et al.* Sodium valproate: kinetic profile and effects on GABA levels in various brain areas of the rat. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. **6**, 223-233 (1982).
 19. Friis, ML. Valproate in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J. Intellect. Disabil. Res.* **42** (Suppl 1), 32-35 (1998).
 20. Calleja, S. *et al.* Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure*. **10**, 424-427 (2001).
 21. Dean, JC. & Penry, JK. Valproate monotherapy in 30 patients with partial seizures. *Epilepsia*. **29**, 140-144 (1988).
 22. Coppola, G. *et al.* Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. **45**, 1049-1053 (2004).
 23. Erenberg, G. *et al.* Valproic acid in the treatment of intractable absence seizures in children: a single-blind clinical and quantitative EEG study. *Am. J. Dis. Child.* **136**, 526-529 (1982).
 24. Calabrese, JR. & Delucchi, GA. Phenomenology of rapid cycling manic depression and its treatment with valproate. *J. Clin. Psychiatry*. **50** (Suppl), 30-34 (1989).
 25. Sugai, F. *et al.* Benefit of valproic acid in suppressing disease progression of ALS model mice. *Eur. J. Neurosci.* **20**, 3179-3183 (2004).
 26. Rouaux, C. *et al.* Sodium valproate exerts neuroprotective effects in vivo through CREB-binding protein-dependent mechanisms but does not improve survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *J. Neurosci.* **27**, 5535-5545 (2007).
 27. Crochemore, C. *et al.* Long-term dietary administration of valproic acid does not affect, while retinoic acid decreases, the lifespan of G93A mice, a model for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. **39**, 548-552 (2009).
 28. Feng, HL. *et al.* Combined Lithium and Valporate Treatment Delays Disease Onset, Reduces Neurological Deficits and Prolongs Survival in an ALS Mouse Model. *Neuroscience*. **155**, 567-572 (2008).
 29. Piepers, S. *et al.* Randomized sequential trial of valproic acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **66**, 227-234 (2009).
 30. Boll, MC. *et al.* Clinical and biological changes under treatment with lithium carbonate and valproic acid in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **340**, 103-108 (2014).