



Development of Maple Syrup Urine Disease (MSUD) Therapy Drug for Autism Patients and Safety Evaluation

Xingzhen SUN, Jian HU, Haixiao QI, Rongrong ZHANG & Ze HONG *

Department of General Pediatrics, Huai'an First People's Hospital,
Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China

SUMMARY. The limited mechanism information of autism limits the development of efficient drugs for autism. The present study found the major contribution of fatty acids metabolism towards the pathogenesis of autism, and demonstrated the therapeutic role of two drugs used for maple syrup urine disease (MSUD) sodium phenylbutyrate and bezafibrate towards autism. Additionally, the safety of these two drugs was determined through evaluating the drug-drug interaction with irinotecan which is the first-line drug for colon cancer. Compared with healthy volunteers, the levels of C0 and C5 fatty acid carnitine conjugates significantly increased in serum of patients with autism ($p < 0.05$). The treatment of sodium phenylbutyrate and bezafibrate can recover the level of C0 and C5 fatty acid carnitine conjugates ($p < 0.05$). Using human liver microsomes (HLMs)-catalyzed SN-38 glucuronidation reaction mixture, it is demonstrated that sodium phenylbutyrate and bezafibrate did not affect the metabolic activity of SN-38, indicating no drug-drug interaction with irinotecan. In conclusion, targeted metabolomics to analyze the fatty acids was used to elucidate the therapy of autism by two MUSD treatment drugs sodium phenylbutyrate and bezafibrate, and no adverse effects for the utilization of these two drugs through demonstrating no drug-drug interaction with irinotecan.

RESUMEN. La limitada información existente sobre el mecanismo del autismo limita el desarrollo de fármacos eficaces. En el presente estudio se encontró una gran contribución del metabolismo de los ácidos grasos hacia la patogénesis del autismo y se demostró el papel terapéutico de dos fármacos utilizados para la enfermedad de jarabe de arce (MSUD), el fenilbutirato de sodio y el bezafibrato, sobre el autismo. Además, la seguridad de estos dos fármacos se determinó a través de la evaluación de la interacción fármaco-fármaco con irinotecán, que es el fármaco de primera línea para el cáncer de colon. En comparación con los voluntarios sanos, los niveles de ácidos grasos C0 y C5 carnitina conjugados aumentaron significativamente en el suero de pacientes con autismo ($p < 0,05$). El tratamiento con fenilbutirato de sodio y bezafibrato puede recuperar el nivel de ácidos grasos C0 y C5 carnitina conjugados ($p < 0,05$). Utilizando como mezcla de reacción microsomas hepáticos humanos (HLM) para catalizar SN-38 glucuronidación, se demuestra que el fenilbutirato de sodio y el bezafibrato no afectaron la actividad metabólica de SN-38, indicando que no hay interacción fármaco-fármaco con irinotecan. En conclusión, la metabolómica dirigida a analizar los ácidos grasos se utilizan para dilucidar la terapia del autismo por dos medicamentos para el tratamiento de MUSD, el fenilbutirato de sodio y el bezafibrato, sin efectos adversos para la utilización de estos dos medicamentos a través de la demostración de la interacción fármaco-fármaco con irinotecan.

KEY WORDS: autism, drug-drug interaction, maple syrup urine disease (MUSD), metabolomics.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: hongzhuai@163.com