

# Butyrát

**Petr Ryšávka, Martina Kohutková Lánová**

Pharmaceutical Biotechnology, s. r. o., Praha

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem a jejich soli, zejména butyrát, jsou metabolity vytvořené střevními bakteriemi z vlákniny a polysacharidů přijímaných v potravě. Spektrum účinků působení butyrátu na organismus je velmi široké. Reguluje tvorbu zánětlivých cytokinů, a tím může pozitivně ovlivnit zánětlivé onemocnění střeva, které je provázeno střevní dysbiózou v neprospěch bakterií vytvářejících butyrát. Butyrát je také schopen zvyšovat produkci antimikrobiálních peptidů hostitelem na obranu před patogenními mikroorganismy. Butyrát se tak stal za poslední desetiletí předmětem řady výzkumů, od základního výzkumu, přes preklinický výzkum až na úroveň klinických hodnocení. Butyrát je prokazatelně schopen *in vitro* indukovat apoptózu nebo zastavit proliferaci nádorových buněk prostřednictvím ovlivnění genové exprese. Vliv butyrátu na regulaci exprese různých genů má potenciál v budoucnu posloužit v prevenci, léčbě nebo zmírnění příznaků diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a některých neurodegenerativních a vrozených onemocnění. K potvrzení těchto účinků je třeba provést další kontrolovaná klinická hodnocení.

**Klíčová slova:** butyrát, tlusté střevo, střevní mikrobiom, karcinogeneze, zánět.

## Butyrate

Short-chain fatty acids and their salts, particularly butyrate, are metabolites produced by intestinal bacteria from dietary fibre and polysaccharides. The spectrum of effects of butyrate on the body is very broad. Butyrate controls the formation of inflammatory cytokines and may thus have a positive effect on inflammatory bowel disease that is accompanied by intestinal dysbiosis to the detriment of the butyrate-producing bacteria. It is also capable of increasing the production of antimicrobial peptides by the host in defence against pathogenic microorganisms. Consequently, in the past decade, butyrate has become the subject of much research, ranging from basic research to preclinical studies to clinical trials. Butyrate is demonstrably capable of inducing apoptosis *in vitro* or inhibiting the proliferation of tumour cells by affecting gene expression. The effect of butyrate on the regulation of expression of various genes has the potential to be used, in the future, for the prevention, treatment, or symptom relief in diabetes, cardiovascular disease, and some neurodegenerative and congenital diseases. However, further controlled clinical trials are required to confirm these effects.

**Key words:** butyrate, colon, gut microbiome, carcinogenesis, inflammation.

V lidském střevě vznikají anaerobní fermentací vlákniny mastné kyseliny s krátkým řetězcem (MKKR). Mezi tyto organické kyseliny s jedním až šesti uhlíky patří kyselina octová, propionová a máselná produkované obvykle v poměru 3 : 1 : 1 (1). Jejich produkci ovlivňuje složení mikroflóry a zdroj substrátu. Rozpustná vláknina (pektin, oligosacharidy), obsažená v ovoci, zelenině a luštěninách, má vysokou kvasivost, a je tak hlavním zdrojem MKKR (2). Vznik butyrátu je schematicky popsán na Obr. 1. MKKR hrají zásadní úlohu ve výživě epitelálních

buněk střeva, udržování pH a v neposlední řadě mohou také ovlivňovat regulaci, proliferaci, diferenciaci a apoptózu buněk (3). Butyrát a jeho deriváty jsou podrobeny mnoha *in vitro* a *in vivo* testům s cílem využít tyto vlastnosti v klinické praxi (Obr. 2).

Nejvýznamnější solí MKKR je **butyrát sodný**. Jedná se o čtyř uhlíkatou mastnou kyselinu (Obr. 3). Hlavními producenty butyrátu ve střevě jsou bakterie řádu *Clostridiales*. Patří mezi ně například *Faecalibacterium prausnitzii* nebo *Eubacterium rectale*, které mohou

dohromady tvořit až 27 % biomasy střevních bakterií (4).

Počátečním substrátem je glukóza rozkládající se během glykolýzy na acetyl-CoA, který je pomocí několika enzymů metabolizován na butyrát.

## Protinádorové působení butyrátu

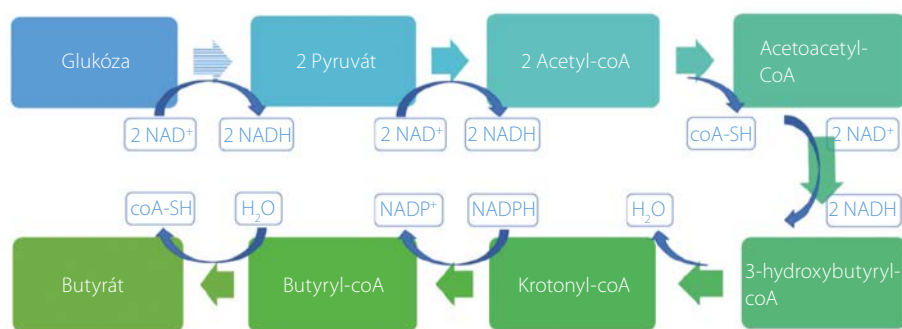
Schopnost butyrátu podporovat proliferaci normálních buněk a u nádorových indukovat



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: RNDr. Petr Ryšávka, rysavka.petr@seznam.cz  
Pharmaceutical Biotechnology, s.r.o., Praha  
Slezská 949/32, 120 00 Praha 2

Cit. zkr. Prakt. lékař. 2018; 14(2): 73–76  
Článek přijat redakcí: 30. 3. 2018  
Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2018

**Obr. 1** Schéma vzniku butyrátu



diferenciaci či apoptózu je nazývána butyrátovým paradoxem, který vznikl kvůli rozdílu mezi výsledky studií jak *in vitro*, tak *in vivo* na myších a potkanech (5). Předpokladem pro správný účinek butyrátu je jeho dostatečná absorpce. Ta se uskutečňuje skrze specializované transportéry. Jeden z nich, SLC5A8, byl popsán jako nádorový supresorový gen, jehož exprese je potlačena až u 60 % nádorů (6).

Butyrát reguluje změny genové exprese prostřednictvím inhibice histondeacetyláz (HDAC) (7). Acetylace chromatinu je klíčový regulační faktor ovlivňující transkripci a tím celkovou genovou expresi. Některé nádorové buňky mají často příliš aktivní HDAC, což se může projevit např. inhibicí exprese důležitých nádorových supresorových genů. Butyrát, patřící mezi inhibitory HDAC, může způsobit zástavu proliferace a apoptózu u nádorových buněk kolorektálního karcinomu (8).

Jako inhibitor HDAC může butyrát indukovat zástavu buněčného cyklu na přechodu fáze G1/S a G2/M prostřednictvím exprese inhibitoru cyklin dependentních kináz p21 (9). Butyrát také zvyšuje expresi proteinu p53 (10), potlačuje angiogenezi *in vitro* a *in vivo* a redukuje expresi proangiogenních faktorů, jako je například hypoxií indukovatelný faktor 1 (HIF-1α) a vaskulární a endoteliální růstový faktor (VEGF) (11).

Butyrát reguluje buněčné procesy spojené s odbouráváním volných radikálů. Mechanismem, který by za tuto regulaci mohl být zodpovědný, je butyrátem kontrolovaná zvýšená exprese detoxikačních enzymů, mezi které patří glutathion-S-transferáza. Díky tomu může butyrát chránit buňky před poškozením DNA reaktivními kyslíkovými metabolity, zejména  $H_2O_2$  (12). Butyrát by tak mohl sloužit i jako primární chemoprevence, k tomu je ovšem provést důkladná klinická hodnocení potvrzující tuto hypotézu (13).

V jedné klinické studii byl butyrát podáván devíti pacientům s akutní leukémií ve formě infuze 500 mg/kg/den po 10 dnů. Toxicita pro pacienty nebyla zaznamenána. Diferenciální počet bílých krvinek se nezměnil, což vědci přičítali výsledné nízké hladině butyrátu v plazmě (14).

### Protizánětlivé působení butyrátu

Butyrát ovlivňuje také transkripci genů pro některé cytokiny, včetně genů pro komponenty signálních drah zapojených do procesu zánětu. Dochází k inhibici aktivace signální dráhy NF-κB, produkci interferonu γ a zvýšení exprese receptoru aktivovaného peroxizomovými proliferátory (PPARγ) (8, 12). Tyto vlastnosti předurčují butyrát pro využití v léčbě **zánětlivého onemocnění střeva** (15). Dysbióza u těchto onemocnění hraje velkou roli, protože bylo prokázáno, že pacienti s **ulcerózní kolitidou** mají výrazně snížený výskyt butyrát produkujících bakterií *Roseburia inulinivorans* a *Faecalibacterium prausnitzii* (16). Potkanům, kterým byla uměle navozena distální kolitida, byly podávány klystýry s butyrátem. U těchto potkanů došlo po 24 dnech léčby k zastavení průjmu a k reparaci poškozené střevní sliznice (17). Studie na 51 pacientech s distální formou ulcerózní kolitidy ukázala, že topické podání butyrátu zmírňuje zánět a jeho příznaky (18, 19). S podobnými výsledky přišla i studie, ve které byla stimulována produkce butyrátu podáváním rozpustné vlákniny (60 g ovesných otrub/den) u 22 pacientů (18). Rovněž aplikace butyrátu klystýrem po dobu 2 týdnů v koncentraci 100 mmol/l snížila klinické příznaky ulcerózní kolitidy (20). Pacienti s **Crohnovou nemocí** také vykazují významné snížení výskytu mikrobů produkujících butyrát jako například *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques*, *Clostridium lavalense*, *Bacteroides uniformis* a *Faecalibacterium prausnitzii*

(21). Podávání butyrátu v koncentraci 4 g/den v potahovaných kapslích po 8 týdnů snížilo projevy zánětu u pacientů s Crohnovou nemocí (22).

Butyrát zřejmě hraje svoji úlohu i ve zmírňování příznaků atopického ekzému. Vědci charakterizovali mikrobiom u 6 měsíčních dětí, které trpěly tímto onemocněním. Závažnost postižení ekzémem nepřímo korelovala s mikrobiální diverzitou a s množstvím bakterií produkujících butyrát. Během tříměsíčního sledování se mikrobiální diverzita zvýšila a projevy atopické dermatitidy u všech kojenců poklesly. Tento pokles se shodoval s nárůstem počtu bakterií *Coprococcus eutactus*, které produkují butyrát (23).

### Antimikrobiální aktivita butyrátu

Butyrát podporuje těsné spojení střevního epitelu a tím pomáhá zajišťovat bariérovou funkci střeva v obraně před patogeny (24). Mimo to, jeho preventivní funkce před infekcemi je spojena se zvyšováním produkce antimikrobiálních peptidů, kterými se hostitel brání před invazí patogenů. Použití butyrátu v léčbě **shigelózy** (vysoce nakažlivé průjemové onemocnění) u laboratorních králíků snížilo klinické příznaky onemocnění a zvýšilo produkci antimikrobiálních peptidů (25). Podávání butyrátu také zvýšilo odolnost pokusných kuřat vůči nemoci způsobené bakterií *Salmonella enteritidis* (26).

### Vliv na obezitu, inzulinovou rezistenci a kardiovaskulární onemocnění

Je známým faktem, že strava bohatá na vlákninu pomáhá chránit před obezitou a rezistencí na inzulin. V nedávné metagenomické studii vědci zjistili, že obézní lidé mají výrazně snížený počet bakterií produkujících butyrát (27). Myši, kterým byla podávána probiotika podporující produkci butyrátu střevními bakteriemi, měly nižší hladinu glukózy v krvi, zvýšenou senzitivitu k inzulinu a také zhubly (28). Přímé podávání butyrátu myším zvýšilo senzitivitu k inzulinu a redukovalo jejich obezitu, a to i přes to, že měly stravu vysoce bohatou na tuky (29). Orální podání butyrátu myším zvyšuje hladinu inzulinu v jejich plazmě na stejné úrovni jako stimulace pankreatických β buněk pomocí inkretinů (30).

Existuje hypotéza, že protizánětlivý účinek butyrátu pomáhá zabránit infiltraci imunitních buněk z krevního řečiště do tukové tkáně (31),

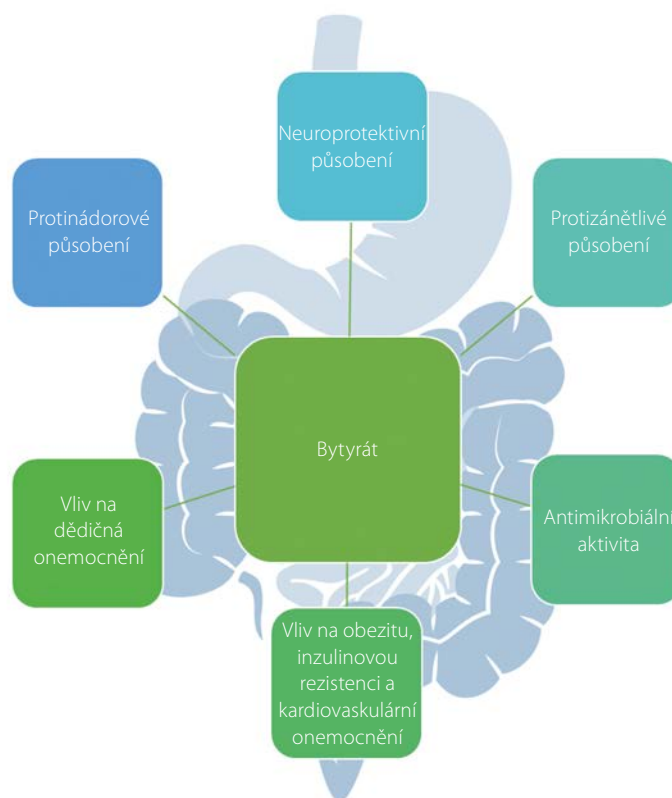
zejména díky schopnosti negativně regulovat expresi adhezních molekul (např. ICAM-1) na leukocytech (32). Butyrát by bylo možné použít k prevenci a léčbě chronického zánětu, který se často vyskytuje u obézních pacientů a který je spojený se zvýšeným rizikem vzniku inzulinové rezistence, **diabetu II. typu** a kardiovaskulárních onemocnění (31). Butyrát také významně snižuje expresi klíčových genů, které regulují biosyntézu cholesterolu. Mohl by hrát významnou úlohu při léčbě a prevenci hypercholesterolemie (33).

**Diabetes I. typu** bývá spjat s velmi nízkým věkem nástupu onemocnění. Ještě před tím však dochází k vytvoření autoprotilátek proti  $\beta$  buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, které produkují inzulin. Dětem ve věku 6 měsíců byl analyzován střevní mikrobiom a rozdělení dětí podle těchto výsledků odhalilo propojení mezi stravou, mikrobiomem a vývojem autoprotilátek. Jedna skupina dětí vykazovala velký výskyt bakterií rodu *Akkermansia* a méně *Bacterioides*. Druhá skupina kojenců, u které převažovaly bakterie rodu *Bacterioides*, byla charakteristická brzkým zavedením bezmléčné stravy, zvýšeným rizikem vytvoření autoprotilátek proti  $\beta$  buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu a zároveň nižším výskytem genů pro produkci butyrátu. Na základě těchto výsledků vytvořili vědci hypotézu, že butyrát má ochrannou funkci před vývojem autoprotilátek proti  $\beta$  buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, a tím pádem i před rozvinutím diabetu I. typu (34).

### Vliv butyrátu na dědičné onemocnění

Účinek butyrátu indukovat syntézu fetálního hemoglobinu byl hodnocen v klinických studiích u pacientů s  **$\beta$ -hemoglobinopatií**, jako například  $\beta$ -thalasemií nebo **srpkovitou anémií**. Indukce syntézy fetálního hemoglobinu zahrnuje epigenetické regulace, které jsou zprostředkované inhibicí HDAC. Klinické studie na pacientech s  $\beta$ -thalasemií nebo srpkovitou anémií potvrdily schopnost butyrátu zvýšit produkci fetálního hemoglobinu. Dětským pacientům byly podávány infuze argininbutyrátu o koncentraci 500 mg/kg/den po dobu 2–3 týdnů. (35). V jiné studii dostávali dětské pacienti infuze kontinuálně celý den v koncentraci až 2000 mg/kg. Některým z nich musela být tato dávka snížena na 1500 mg/kg, protože trpě-

**Obr. 2.** Souhrn možných oblastí působení butyrátu.



li nevolností a zvracením. Tyto vysoké dávky však neprokázaly zvýšení produkce fetálního hemoglobinu (36).

Butyrát byl vyhodnocen jako potenciální přístup v léčbě **cystické fibrózy** (37). Zdá se, že exprese funkčního chloridového transportéru CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) by mohla být znovu obnovena pomocí butyrátu. Proces zatím není plně objasněn, ale zřejmě zahrnuje modulaci transkripční hladiny a správné poskládání CRFT proteinu (37).

Na X chromozom vázaná **adrenoleukodystrofie** je porucha lipidového metabolismu, projevující se akumulací nevětvených mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem. Její příčinou je mutace ABCD1 genu pro lipidový transportér. Inhibitory HDAC, jako butyrát, snižují oxidativní poškození tkáně a navíc jsou schopné kompenzovat nedostatek funkčního ABCD2 u pacientů s tímto onemocněním (38).

### Neuroprotektivní efekt butyrátu

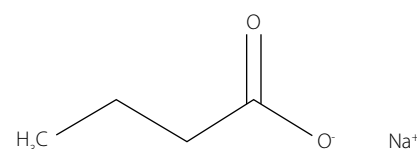
Butyrát má dlouhodobý přínos při ischemickém poškození, a zřejmě proto najde uplatnění v léčbě **cévních mozkových příhod**. Preklinická

studie ukazuje, že léčba butyrátem stimuluje proliferaci, migraci a diferenciaci buněk u potkanů vystavených permanentní cerebrální ischemii (39).

Butyrát má velmi silný neuroprotektivní efekt u transgenního myšího modelu **Huntingtonovy choroby**, a zdá se tedy být velmi slibným terapeutickým přístupem v léčbě tohoto onemocnění. Mutantní Huntingtonův protein reaguje s transkripčními faktory, což vede ke snížené acetylaci histonů. Podávání fenylbutyrátu při prvním nástupu symptomů onemocnění vede ke zmírnění atrofie neuronů a prodloužení života transgenních myší (40).

Další zajímavý efekt butyrátu je jeho vliv na paměť. Blokování aktivity HDAC ovlivňuje synaptickou plasticitu a **paměť**, což naznačuje, že HDAC mohou sloužit k návratu chromatinu do represivního stavu a mohou umlčovat tran-

**Obr. 3.** Butyrát sodný



skripci potřebnou pro tvorbu dlouhodobé paměti. HDAC mohou sloužit jako zásadní supresorové geny pro paměť a inhibitory HDAC, jako butyrát, mohou pomoci generovat mnohem trvalejší formy dlouhodobé paměti, což otevírá zcela nový terapeutický potenciál butyrátu (41).

## Závěr

Butyrát ovlivňuje řadu pochodů v lidském těle prostřednictvím epigenetických

mechanismů. Řada studií prokazuje zajímavý terapeutický potenciál butyrátu sodného zejména v prevenci a podpůrné suplementaci pacientů s idiopatickými střevními záněty a dále u pacientů s diabetem mellitem II. typu. Podávání butyrátu pacientům se zánětlivými onemocněními střeva může zmírnit příznaky zánětu a současně obnovit integritu slizničního epitelu. V této souvislosti má butyrát pravděpodobně i protektivní vliv na rozvoj

případných onkologických onemocnění střeva vznikajících v důsledku chronického zánětu. Lze očekávat, že vliv butyrátu na zvýšení senzitivity k inzulinu pozorovaný u myši bude dále testován v klinických hodnoceních, a mohl by tak představovat nový směr v redukci obezity a omezení některých kardiovaskulárních onemocnění.

## LITERATURA

- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 28; 1987: 1221–1227.
- den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 54; 2013: 2325–2340.
- Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 12; 1998: 499–507.
- Rivière A, Selak M, Lantin DL, et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol* 7; 2016: 979.
- Lupton JR. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy. *J Nutr* 134; 2004: 479–482.
- Li H, Myeroff L, Smiraglia D, et al. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100; 2003: 8412–8417.
- Sanderson IR, Naik S. Dietary regulation of intestinal gene expression. *Annu Rev Nutr* 20; 2000: 311–338.
- Fung KY, Cosgrove L, Lockett T, et al. A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate. *Br J Nutr* 108; 2012: 820–831.
- Hofmanová J, Vaculová A, Koubková Z, et al. Human fetal colon cells and colon cancer cells respond differently to butyrate and PUFAs. *Mol Nutr Food Res* 53 Suppl 1; 2009: S102–113.
- Joseph J, Wajapeyee N, Somasundaram K. Role of p53 status in chemosensitivity determination of cancer cells against histone deacetylase inhibitor sodium butyrate. *Int J Cancer* 115; 2005: 11–18.
- Deroanne CF, Bonjean K, Servotte S, et al. Histone deacetylases inhibitors as anti-angiogenic agents altering vascular endothelial growth factor signaling. *Oncogene* 21; 2002: 427–436.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 27; 2008: 104–119.
- Scheppach W, Weiler F. The butyrate story: old wine in new bottles? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7; 2004: 563–567.
- Miller AA, Kurschel E, Osieka R, Schmidt CG. Clinical pharmacology of sodium butyrate in patients with acute leukemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23; 1987: 1283–1287.
- Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, et al. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. *J Med Microbiol* 59; 2010: 141–143.
- Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 63; 2014: 1275–1283.
- Butzner JD, Parmar R, Bell CJ, Dalal V. Butyrate enema therapy stimulates mucosal repair in experimental colitis in the rat. *Gut* 38; 1996: 568–573.
- Vernia P, Annesse V, Bresci G, et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 33; 2003: 244–248.
- Hallert C, Björck I, Nyman, et al. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 9; 2003: 116–121.
- Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, et al. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103; 1992: 51–56.
- Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion* 93; 2016: 59–65.
- Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 22; 2005: 789–794.
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E, et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy* 70; 2015: 241–244.
- Plöger S, Stumpff F, Penner GB, et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci* 1258; 2012: 52–59.
- Raqib R, Sarker P, Bergman P, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103; 2006: 9178–9183.
- Sunkara LT, Achanta M, Schreiber, NB, et al. Butyrate enhances disease resistance of chickens by inducing antimicrobial host defense peptide gene expression. *PLoS One* 6; 2011: e27225.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490; 2012: 55–60.
- Yadav H, Lee JH, Lloyd J, et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 288; 2013: 25088–25097.
- Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 58; 2009: 1509–1517.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 7; 2012: e35240.
- Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13; 2010: 715–721.
- Böhmig GA, Krieger PM, Säemann, et al. n-butyrate downregulates the stimulatory function of peripheral blood-derived antigen-presenting cells: a potential mechanism for modulating T-cell responses by short-chain fatty acids. *Immunology* 92; 1997: 234–243.
- Alvaro A, Solà R, Rosales R, et al. Gene expression analysis of a human enterocyte cell line reveals downregulation of cholesterol biosynthesis in response to short-chain fatty acids. *IUBMB Life* 60; 2008: 757–764.
- Endesfelder D, Engel M, Davis-Richardson AG, et al. Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. *Microbiome* 4; 2016: 17.
- Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, et al. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med* 328; 1993: 81–86.
- Sher GD, Ginder GD, Little J, et al. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 332; 1995: 1606–1610.
- Zeitlin PL. Future pharmacological treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 67; 2000: 351–357.
- Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 20; 2010: 845–856.
- Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem* 110; 2009: 1226–1240.
- Gardian G, Browne SE, Choi DK, et al. Neuroprotective effects of phenylbutyrate in the N171-82Q transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Biol Chem* 280; 2005: 556–563.
- Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB:CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci* 27; 2007: 6128–6140.