

A (-)DEPRENILNÉL HATÉKONYABB ÚJ ENHANCER VEGYÜLET, A (-)BPAP SZELEKTÍV HATÁSÁNAK BIZONYÍTÁSA

Miklya Ildikó

MTA-SE, Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport, Budapest

EVIDENCE FOR THE SELECTIVITY OF THE EFFECT OF (-)BPAP, THE NEWLY DEVELOPED MORE SPECIFIC AND MORE POTENT ENHANCER SUBSTANCE THAN (-)DEPRENYL

To measure drug effects on transmitter release from the isolated brain stem of rats we incorporated 3H-noradrenaline or 3H-dopamine or 3H-serotonin by preincubation into the transmitter stores of the brain stem slices. We measured the electrical stimulation induced release of the transmitters. Enhancer substances increase in low concentration the impulse propagation mediated release of the labelled transmitters from the catecholaminergic and serotonergic neurons in the brain stem. (-)1-benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane HCl [(-)BPAP], the presently known most selective and most potent enhancer compound (Knoll et al. 1999) was used in this study as a reference compound. 50 ng/ml (-)BPAP was the most effective concentration in enhancing the nerve stimulation induced release of 3H-noradrenaline and 3H-dopamine, 10 ng/ml (-)BPAP was highly effective in enhancing the release of 3H-serotonin. In contrast, 250 ng/ml desmethylimipramine (DMI), which inhibits selectively the uptake of noradrenaline, did not change significantly the nerve stimulation induced release of 3H-noradrenaline and 50 ng/ml fluoxetine, which inhibits selectively the uptake of serotonin, did not change the release of 3H-serotonin. Neither 250 ng/ml clorgyline, which inhibits selectively MAO-A, nor 250 ng/ml (-) deprenyl, which inhibits selectively MAO-B, was capable to significantly increase the nerve stimulation induced release of either 3H-serotonin or 3H-noradrenaline. The potent dopamine receptor agonists, pergolide and bromocriptine did not change significantly the release of 3H-dopamine in 50 ng/ml concentration, which is sufficient to stimulate the dopamine receptors. Nevertheless, psychopharmaca which are devoid of a specific enhancer effect act in this test when used in high concentrations. As an ex-

ample, 10 (g/ml pergolide or bromocriptine enhanced highly significantly the nerve stimulation induced release of both 3H-noradrenaline and 3H-serotonin. We discussed the physiological significance of the enhancer regulation and the potential therapeutic value of (-)BPAP in slowing brain aging and in lowering the incidence rate of age related psychic/neurological diseases, like depression, Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

KEYWORDS: (-)deprenyl, (-)1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane [(-)BPAP], enhancer effect, enhancer compounds, desmethylimipramine (DMI), fluoxetine, clorgyline, lazabemide, pergolide, bromocriptine, 3H-noradrenaline release from isolated rat brain stem, 3H-dopamine release from isolated rat brain stem, 3H-serotonin release from isolated rat brain stem

ÖSSZEFOGLALÁS

A megfelelő neuronok működésének vizsgálata érdekében izolált patkány agytörzsön preinkubációval megtelítettük a transzmitter raktárakat 3H-noradrenalinnal vagy 3H-dopaminnal vagy 3H-szerotoninnal. Mértük az idegingerlés hatására kiáramló transzmitter mennyiségét. Enhancer hatású referens vegyületként a (-)deprenilnél szelektívebb új vegyületet, az R-(-)1-benzofuran-2-yl)-2-propyl-amino-pentán HCl-t [(-)BPAP], a jelenleg ismert leghatékonyabb anyagot (Knoll J. és mtsai 1999) használtuk. (-)BPAP szignifikánsan növelte az idegingerlés hatására felszabaduló catecholaminok és szerotonin mennyiségét. A noradrenalin, illetve dopamin kiáramlására már 50 nanogram/ml koncentrációban, a szerotonin kiáramlására már 10 nanogram/ml koncentrációban fejtett ki maximális hatást. Megfelelő koncentrációkat alkalmazva olyan ismert vegyületekkel hasonlítottuk össze a (-)BPAP hatását, melyek az enhancer hatású anyagoktól eltérő mechanizmussal serkentik az agytörzs catecholaminerg és serotonerg neuronjait. Hatástalannak találtuk a noradrenalin

visszavételét szelektíven gátló 250 nanogram/ml dezmetilimipramint (DMI), a szerotonin visszavételét szelektíven gátló 50 nanogram/ml fluoxetint, a monoamino-oxidáz (MAO)-A enzimet szelektíven gátló 250 nanogram/ml klorgilint, a MAO-B enzimet szelektíven gátló 250 nanogram/ml lazabemidet, valamint a két legismertebb dopamin receptor agonistát, a pergolidot (50 nanogram/ml) és bromokriptint (50 nanogram/ml). Ha koncentrációjukat jelentősen megemeljük, a pszichofarmakonok mindegyike nem specifikus hatást fejt ki az izolált patkány agytörzsön és képes szignifikánsan fokozni az idegingerlésre felszabaduló transzmitter mennyiségét. A megbeszélésben elemeztük az enhancer reguláció élettani jelentőségét, valamint a

(-)BPAP-nek, az agytörzsi enhancer-érzékeny neuronok szelektív serkentőjének, várható eredményes felhasználhatóságát, az agy élettani öregedésének lassításában, továbbá az agy korfüggő hanyatlásával összefüggő betegségek, öregkori depresszió, Parkinson kór, Alzheimer kór gyógyításában.

KULCSSZAVAK: (-)deprenil, (-)1-(benzofuran-2-yl)-2-propilaminopentán [(-)BPAP], enhancer hatás, enhancer hatású vegyületek, dezmetilimipramin (DMI), fluoxetin, klorgilin, lazabemid, pergolid, bromokriptin, 3H-noradrenalin felszabadulás izolált patkány agytörzsből, 3H-dopamin felszabadulás izolált patkány agytörzsből, 3H-szerotonin felszabadulás izolált patkány agytörzsből