

MIÉRT VOLT A (-)-DEPRENIL (SELEGILIN, JUMEX) HATÉKONY ÉS AZ α -TOKOFEROL HATÁSTALAN A DATATOP VIZSGÁLATBAN?

Miklya Ildikó, Knoll Berta, Knoll József

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet és MTA-SE, Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport, Budapest

A PHARMACOLOGICAL ANALYSIS ELUCIDATING WHY, IN CONTRAST TO (-)-DEPRENYL (SELEGILINE), α -T-COPHEROL WAS INEFFECTIVE IN THE DATATOP STUDY

The Parkinson Study Group who conducted the Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism (DATATOP) trial designed their study in the belief that the MAO inhibitor (-)-deprenyl (Selegiline), the antioxidant α -tocopherol, and the combination of the two compounds will slow the clinical progression of the disease to the extent that MAO activity and the formation of oxygen radicals contribute to the pathogenesis of nigral degeneration. In fact, (-)-deprenyl only delayed the onset of disability associated with early, otherwise untreated Parkinson's disease, however, in contrast to the expectation of the authors, α -tocopherol proved to be ineffective in the DATATOP study. Enhancer substances, (-)-deprenyl, (-)-PPAP the (-)-deprenyl analogue free of MAO inhibitory potency, and (-)-BPAP the presently known most potent enhancer substance, are peculiar stimulants of the catecholaminergic neurons in the brain. Due to their enhancer effect, the amount of catecholamines released from selected discrete brain areas (striatum, substantia nigra, tuberculum olfactorium, locus coeruleus) is significantly higher in rats treated with an enhancer substance than in saline treated rats. We compared the effect of (-)-deprenyl 0.025 and 0.25 mg/kg, (-)-PPAP 0.1 mg/kg, (-)-BPAP 0.0001 mg/kg, and α -tocopherol 25 and 50 mg/kg, in this test. The doses of (-)-deprenyl and α -tocopherol were selected to be in compliance with the dose given in the DATATOP study. The enhancer substances significantly increased the amount of dopamine released from the striatum, substantia nigra and tuberculum olfactorium and the amount of noradrenaline released from the locus coeruleus; α -tocopherol was ineffective. The results clarify why only (-)-deprenyl that enhanced the activity of the nigrostriatal

dopaminergic neurons slowed the progression of Parkinson's disease in the DATATOP study, while α -tocopherol devoid of an enhancer effect, remained ineffective.

KEYWORDS: (-)-deprenyl (Selegiline); 1-phenyl-2-propylaminopentane [(-)-PPAP]; R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane [(-)-BPAP]; enhancer effect; enhancer compounds; beta-phenylethylamine (PEA); α -tocopherol; DATATOP study, Parkinson's disease

ÖSSZEFOGLALÁS

A Parkinson Study Group a DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism) vizsgálatot abban a meggyőződésben tervezte meg, hogy a (-)-deprenil (Selegilin, Jumex) mint MAO bénító, az α -tokoferol mint antioxidáns, valamint a kettő kombinációja olyan mértékben fogja a Parkinson kór progresszióját lassítani, amilyen mértékben a MAO aktivitás és a szabadgyök képződés befolyásolja a nigrális degeneráció patogenezisét. Valójában csak a (-)-deprenil lassította a kezeletlen parkinsonos betegek állapotának hanyatlását, míg a szerzők várakozásával ellentétben, az α -tokoferol hatástalan volt. Az enhancer vegyületek: (-)-deprenil, a MAO gátló hatással nem rendelkező deprenil analóg (-)-PPAP és a jelenleg ismert leghatékonyabb specifikus enhancer vegyület a (-)-BPAP, a katecholaminerg neuronok aktivitását specifikusan fokozzák, így az enhancer vegyülettel kezelt patkányok agyából izolált megfelelő agyrészletekben (striatum, substantia nigra, tuberculum olfactorium, locus coeruleus) a katecholaminok kiáramlásának szignifikáns fokozódását mértük.

E módszer segítségével valamely enhancer vegyülettel (0.025 és 0.25 mg/kg (-)-deprenil, 0.1 mg/kg (-)-PPAP, 0.0001 mg/kg (-)-BPAP), illetve 25 és 50 mg/kg α -tokoferol) kezelt patkányokon hasonlítottuk össze az agyi katecholaminerg neuronok aktivitását. A

(-)-deprenil és az alfa-tokoferol dózisát a DATATOP vizsgálatban alkalmazott adagok figyelembe vételével választottuk meg. Az enhancer vegyületek szignifikánsan fokozták a dopamin kiáramlását a striatumból, substantia nigrából, tuberculum olfactoriumból és a noradrenalin kiáramlását a locus coeruleusból. Az a-tokoferol minden preparátumon hatástalan volt. A kísérletek bizonyítják, hogy MAO-B bénítésének nincs szerepe a (-)-deprenil észlelt hatásában, mivel a MAO bénítő hatással nem rendelkező enhancer vegyületek közül a (-)-PPAP ugyanolyan hatékony, a (-)-BPAP pedig több

mint százszor hatékonyabb, mint a (-)-deprenil. Az eredmények megvilágítják azt is, hogy a deprenil azért lassította a DATATOP vizsgálatban a Parkinson kór progresszióját, mert enhancer hatásával fokozta a striatalis dopaminerg neuronok működését, míg az alfa-tokoferol azért maradt hatástalan mert nem rendelkezik ezzel a tulajdonsággal.

KULCSSZAVAK: (-)-deprenil (Selegilin, Jumex); 1-fenil-2-propilaminopentan [(-)-PPAP]; R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propilaminopentan [(-)-BPAP]; enhancer hatás; enhancer vegyületek; beta-feniletiamin (PEA); alfa-tokoferol; DATATOP vizsgálat, Parkinson kór