



Sposoby oddziaływania neuroprotekcynnego w chorobie Parkinsona na przykładzie rasagiliny

The ways of neuroprotection in Parkinson's disease as exemplified by rasagiline

DANUTA TURZYŃSKA¹, ANNA SKÓRZEWSKA¹, ALICJA SOBOLEWSKA¹, ADAM PŁAŻNIK^{1,2}

Z: 1. Zakładu Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie czynników neurodegeneracyjnych uczestniczących w patomechanizmie choroby Parkinsona. Omówienie roli neuroprotekcji oraz ocena właściwości antyapoptycznych rasagiliny na podstawie badań przedklinicznych.

Poglądy. Choroba Parkinsona jest jedną z najczęściej występujących schorzeń neurodegeneracyjnych. Uważa się, że w chorobie Parkinsona dominuje apoptyczny mechanizm śmierci neuronów, niezależnie od procesów będących przyczyną degeneracji. W procesie apoptozy dochodzi do spadku potencjału błony mitochondrialnej i otwarcia megakanalu mitochondrialnego. W wyniku tych procesów zaburzona zostaje homeostaza jonów wapnia, dochodzi do wydzielania cytochromu C i aktywacji kaspazy 3, co w efekcie końcowym wywołuje śmierć komórki. Obecnie poszukuje się nowych leków, które hamowałyby procesy neurodegeneracyjne na poziomie molekularnym komórki. Rasagilina jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy typu B II generacji. Liczne badania przedkliniczne sugerują, że lek ten oprócz hamowania enzymu MAO-B, charakteryzuje się właściwościami neuroprotekcijnymi i antyapoptycznymi. Rasagilina wpływa na funkcje i ekspresję białek mitochondrialnych, regulując potencjał błony mitochondrialnej, co w efekcie końcowym zapobiega neurodegeneracji.

Wnioski. Badania przedkliniczne oraz wstępne badania kliniczne sugerują, że rasagilina jest skuteczna nie tylko w leczeniu objawowym choroby Parkinsona, ale wpływa również na patomechanizm rozwijającego się schorzenia.

SUMMARY

Objective. The aims of the paper were: to present neurodegenerative factors involved in the pathomechanism of Parkinson's disease, to outline the role of neuroprotection, and to evaluate antiapoptotic properties of rasagiline on the grounds of pre-clinical trials.

Review. Parkinson's disease is one of the most widespread neurodegenerative disorders. An apoptotic mechanism of cell death is considered to predominate in Parkinson's disease. In the process of apoptosis the mitochondrial membrane potential reduction is followed by opening of the mitochondrial permeability transition pore. These processes result in disturbance of mitochondrial Ca²⁺ homeostasis, release of cytochrome C, and activation of caspase 3, finally leading to cell death by apoptosis. At present new drugs are sought that would inhibit neurodegenerative processes at the molecular cell level. Rasagiline is a selective, irreversible, second-generation inhibitor of monoamine oxidase type B (MAO-B). Numerous pre-clinical trials suggest that this drug not only inhibits MAO-B enzyme, but also has neuroprotective and antiapoptotic properties. Regulating the mitochondrial membrane potential rasagiline affects the functions and expression of mitochondrial proteins, which eventually prevents neurodegeneration.

Conclusions. Both pre-clinical and preliminary clinical trials suggest that rasagiline is effective not only in the treatment of Parkinson's disease symptoms, but also affects the pathomechanism underlying the developing condition.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona / neurodegeneracja / neuroprotekcja / rasagilina

Key words: Parkinson's disease / neurodegeneration / neuroprotection / rasagiline

Słownik skrótów:

6-OHDA – 6-hydroksydopamina; A – receptor adenylozyny; A₁, A₂, A_{2A} – poszczególne podtypy receptorów adenylozyny; AChE – acetylocholinesteraza; ADP – adenylozynodwufosforan; aFGF – czynnik wzrostu fibroblastów; AIDA – antagonist receptorów metabotropowych dla aminokwasów pobudzających; ANT – translokaza nukleotydu adenylozyny; ATP – adenylozynotrójfosforan; Bcl-2, Bcl-Lx, Bcl-w – białka antyapoptyczne; Bad, Bax – białka proapoptyczne; BDNF – czynnik troficzny pochodzenia mózgowego; C_{max} – stężenie maksymalne leku; CB₁ – receptory dla kanabinooidów; CK – kinaza kreatyni-

nowa; COMT – katecholo-O-metylotransferaza; CyD – cyklofilina; CYP 1A2 – układ cytochromu P-450; DA – dopamina; DATATOP – badania obejmujące ok. 800 chorych z wczesną, nieleczoną chorobą Parkinsona; DOPAC – kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy; EGF – czynnik wzrostu naskórka; GADPH – dehydrogenaza gliceroaldehydo-3-fosfataza; GDNF – czynnik troficzny pochodzenia glejowego; Glu – glutaminian; GSH – glutation; HK – heksokinaza; IGF-I/IGF-II – insulinopodobny czynnik wzrostu; IM – wewnętrzna błona mitochondrialna; MAO (A i B) – monoaminooksydazy (typu A i B); mGlu1 – receptor metabotropowy grupy I; MPT – megakanal mitochondrialny; MPTP – 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna;

NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy; NM-(R)-Sal – N-metylo-(R)-salsolinol; NOS – synteza tlenu azotu; NT3 – neurotrofina; OM – zewnętrzna błona mitochondrialna; o.u.n. – ośrodkowy układ nerwowy; PBR – obwodowy receptor benzodiazepiny; PDGF – czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego; PKC – kinaza białkowa; PKC- α , PKC- γ , PKC- ϵ – podtypy kinaz białkowych; PC12, P19, SH-S5Y – hodowle komórkowe; ROS

– reaktywne formy tlenu; RT-PCR – analiza molekularna; SIN-1 – nadtlenek azotu; SOD – dysmutaza ponadtlenkowa; TIQ – 1,2,3,4-tetrahydroizochinolina; TV3326 – ladostigil; TYP1022 – forma lewoskrętna rasagiliny; UPDRS – ujednoliconą skalę oceny choroby Parkinsona; VDAC – kanał anionowy zależny od napięcia; VDR – receptory cytozolowe

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona, Alzheimera, Huntingtona czy choroba Charcota (stwardnienie zanikowe boczne), polegają na postępującym obumieraniu komórek nerwowych w niektórych strukturach układu nerwowego. Zapobieganie uszkodzeniom neuronów w tych schorzeniach stanowi niezwykle ważny i wciąż nierozwiązany problem współczesnej medycyny. Pomimo długoletnich badań przyczyna śmierci neuronów nadal pozostaje nieznana. Niepowodzenia na tym polu można tłumaczyć niedostatecznym zrozumieniem procesów obumierania komórek nerwowych oraz mechanizmów aktywacji endogennych czynników neuroprotektynnych. Obecnie prowadzone są liczne badania, których celem jest poznanie przyczyn śmierci neuronów i wprowadzenie skutecznych metod wczesnego rozpoznania chorób neurodegeneracyjnych. Jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych jest choroba Parkinsona. Częstość jej występowania wynosi 0,15% w całej populacji, natomiast u ludzi powyżej 70 roku życia wzrasta dziesięciokrotnie. Średni wiek zachorowania wynosi 58 lat, choć znane są przypadki wcześniejszego rozwoju choroby [1]. Choroba Parkinsona jest schorzeniem postępującym, którego głównym procesem patologicznym jest zwyrodnienie neuronów dopaminergicznych szlaku nigro-striatalnego oraz w mniejszym stopniu neuronów adrenergicznych i serotoninergicznych. W dalszych etapach choroby zmiany degeneracyjne obejmują również inne układy, m.in. cholinergiczny i opioidowy. Poza zwyrodnieniem i zanikaniem neuronów istoty czarnej charakterystycznym objawem choroby Parkinsona jest obecność ciałek Lewy'ego (eozynofilne wtręty cytoplazmatyczne). Występują one głównie w istocie czarnej i w miejscu sinawym, oraz w mniejszych ilościach w innych okolicach (kora mózgowa, jądro grzbietowe nerwu błędnego, komórki nadnercza) [2, 3].

CZNNIKI NEUROTOKSYCZNE W CHOROBY PARKINSONA

Etiologia choroby Parkinsona jest nadal nieznana, sugeruje się udział toksyn środowiskowych, stresu oksydacyjnego (wolne rodniki) oraz czynników genetycznych. Uważa się, że w chorobie Parkinsona dominuje apoptyczny mechanizm śmierci komórek, niezależnie od procesów będących przyczyną degeneracji [4].

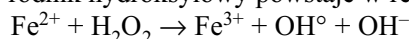
Istnieje wiele hipotez dotyczących mechanizmów odpowiedzialnych za zanik komórek istoty czarnej. Jed-

ną z nich jest teoria o przedwczesnym starzeniu, jednak liczne badania biochemiczne wskazują na istotne różnice między fizjologicznym procesem starzenia a chorobą. W chorobie Parkinsona spadek poziomu dopaminy (DA) jest znacznie większy w skorupie, natomiast starzenie powoduje wyraźne zmniejszenie poziomu DA w jądrze ogoniastym [1, 5].

Potencjalną przyczyną chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego jest działanie czynników toksycznych (endogennych i egzogennych). Mogą to być czynniki środowiskowe, związane z picciem wody studziennej, wiejskie otoczenie, czy narażenie na pestycydy i herbicydy [2, 6] oraz obecne w środowisku toksyny. Do najlepiej poznanych substancji neurotoksycznych należy MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna), która po wnikięciu do mózgu jest kierowana do mitochondriów, gdzie ulega przemianom enzymatycznym (monoaminoooksydaza typu B (MAO-B)) w bardziej aktywną chemicznie formę – jon MPP^+ . Następnie jon MPP^+ wychwytywany jest przez system transportu i wychwytu dopaminy w obrębie istoty czarnej. Zaburza on wiele procesów zachodzących w mitochondriach komórek nerwowych (blokowanie kompleksu I mitochondrialnego łańcucha oddechowego). Prowadzi to do hamowania metabolizmu energetycznego, zwiększenia napływu Ca^{2+} , nasilenia produkcji wolnych rodników, co w konsekwencji powoduje oksydacyjne uszkodzenia neuronów [2, 6].

Procesy neurodegeneracyjne w chorobie Parkinsona mogą być wywoływane przez neurotoksyczne substancje endogenne, takie jak związki z grupy izochinoliny: 1,2,3,4-tetrahydroizochinolina (TIQ) oraz 1-metylo-6,7-dihydroksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina (salsolinol), powstające w organizmie z amin katecholowych (dopaminy, noradrenaliny) i aldehydu octowego. Substancje te zbliżone są strukturą chemiczną do MPTP i również ulegają podobnym przemianom enzymatycznym (MAO-B, N-metylotransferaza) do neurotoksycznych jonów w o.u.n. [4].

Inną możliwą przyczyną śmierci komórek nerwowych istoty czarnej chorych na Parkinsona jest stres oksydacyjny, wywołujący wzrost ilości wolnych rodników. Wolny rodnik hydroksylový powstaje w reakcji Fentona:



Istotną rolę w tej reakcji odgrywa żelazo, którego wzrost stężenia w istocie czarnej może być odpowiedzialny za rozwój choroby Parkinsona [1]. Źródłami żelaza mogą być ferrytyna, neuromelanina oraz obecny w śród-mózgowiu mikroglej. Wolne rodniki powodują peroksy-

dację lipidów błony komórkowej, co prowadzi do napływu jonów wapnia do wnętrza komórki i w konsekwencji powoduje jej uszkodzenie [1]. Innym mechanizmem powstawania wolnych rodników jest metabolizm dopaminy, w wyniku którego powstaje kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy (DOPAC) i nadtlenek wodoru powodujący zwiększoną produkcję rodników hydroksylowych [4].

Ponadto, nadmierna aktywacja receptorów glutaminianergicznymi (ekscytotoksyczność) prowadzi do stymulacji neuronów, zaburzenia homeostazy jonów i metabolizmu energetycznego, powodując zwyrodnienie komórek nerwowych. Uszkodzenie neuronów jest wywołane pobudzeniem receptora glutaminianergicznego (NMDA) charakteryzującego się wysokim przewodnictwem dla jonów wapnia. Nadmiar wapnia jest podstawowym czynnikiem decydującym o wystąpieniu neurotoksyczności i wpływa na zwiększenie uwalniania glutaminianu oraz aktywację proteaz i lipaz, prowadząc do uszkodzenia błony komórkowej, syntezy tlenku azotu (NOS) i powstawania wolnych rodników tlenowych [2].

Mniej istotną rolę odgrywają genetyczne uwarunkowania śmierci komórek istoty czarnej w chorobie Parkinsona. Dotychczas wykryto mutacje 5 genów i zlokalizowano kilka *loci* w różnych postaciach rodzinnego parkinsonizmu [7]. Najczęściej spotykanym defektem genetycznym powodującym chorobę Parkinsona jest mutacja genu PD2 znajdującego się na chromosomie 6q25-q27, kodującego białko *parkinę*, która występuje w dużych ilościach w istocie czarnej [2, 5]. Choroba Parkinsona (zwłaszcza rozpoczynająca się w młodym wieku) może być wywołana mutacją genu PD1, zlokalizowanego na chromosomie 4q21-q22. Gen ten koduje białko *α -synukleinę*, która znajduje się w synapsach i jądrach komórkowych [2, 4, 5].

Obecnie dominuje hipoteza etiologii choroby Parkinsona łącząca aspekty genetyczne i środowiskowe. Zakłada ona występowanie interakcji licznych czynników środowiskowych u osób wrażliwych genetycznie (zmniejszona aktywność cytochromu P-450) [6].

ROLA NEUROPROTEKCJI W TERAPII CHOROBY PARKINSONA

Pojęciem neuroprotekcji określa się działania mające ochronny wpływ na komórki nerwowe ulegające procesom zwyrodnieniowym. Możliwości neuroprotekcji w chorobie Parkinsona są ograniczone, ponieważ w chwili ujawnienia się objawów choroby zniszczenie istoty czarnej obejmuje ok. 50% komórek nerwowych, a pozostałe neurony produkują zaledwie ok. 20% należącej dopaminy [5]. Patomechanizm schorzenia jest niejasny, nie można wykluczyć jednoczesnego działania różnych czynników, nie zawsze tych samych u wszystkich chorych. Wybór skutecznego leku uzależniony jest zarówno od przyczyny jak i mechanizmu degeneracji komórek nerwowych. Obecnie znanych jest wiele środków o potencjalnym działaniu neuroprotekcynnym, m.in. antyoksydanty, adenozyne, leki dopaminergiczne, inhibitory MAO-B, antagonisty receptorów glutaminianergicznymi [8] (tabl. 1).

Jednym z antyoksydantów chroniących neurony przed działaniem wolnych rodników jest glutation (GSH). Zredukowany glutation, usuwając wolne rodniki, chroni błonę komórkową i DNA przed stresem oksydacyjnym lub ksenobiotykami. Ponadto, jest niezbędnym białkiem uczestniczącym w podziale komórki, w regulacji wewnątrzkomórkowego metabolizmu oraz w procesie apoptozy [1, 5]. Wśród innych związków o działaniu antyoksydacyjnym (tzw. wymiatacze wolnych rodników) tylko α -tokoferol (witamina E) poddany został badaniom klinicznym ze względu na lipofilne właściwości i łatwość penetracji do o.u.n., ale badania DATATOP (badania obejmujące ok. 800 chorych z wczesną, nieleczoną chorobą Parkinsona) nie wykazały neuroprotekcynnego działania tej substancji [9].

Innym związkiem odgrywającym istotną rolę w procesie neuroprotekcji jest adenozyne. W warunkach patologicznych, wywołanych ekscytotoksycznością dochodzi do nasilenia wydzielania aminokwasów pobudzających,

Tablica 1. Związki o potencjalnym działaniu neuroprotekcynnym stosowane w chorobie Parkinsona (zmodyfik. wg Maruyama i wsp. [8])

| Grupa | Przedstawiciele |
|---|---|
| Antyoksydanty i chelatowe formy żelaza | desferoksamina, glutation |
| Wymiatacze wolnych rodników | α -tokoferol, inhibitory syntezy tlenku azotu, dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), kwas acetylosalicylowy, apomorfina |
| Czynniki neurotroficzne | GDNF, BDNF, immunofiliny, aFGF, AMG-474 |
| Antagonisty aminokwasów pobudzających | MK 801, inhibitory wydzielania glutaminianu, polimeraza poli (ADP-ryboza), riluzol |
| Inhibitory monoaminoksydazy B | selegilina, rasagilina |
| Środki bioenergetyczne | koenzym Q10, gingo biloba, nikotynamid |
| Immunosupresanty | cyklosporyna A, rapamycyna, AMG-474, takrolimus, GPI-1046, V-10 367 |
| Środki zapobiegające agregacji i akumulacji | inhibitory proteasomu |
| Inne | lit, nikotyna, adenozyne |

GDNF – czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego; BDNF – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego; aFGF – kwaśny fibroblastyczny czynnik wzrostowy; AMG-474, GPI-1046 – czynniki wzrostu; V-10367 – ligand immunofiliny; MK 801 – antagonist receptorów glutaminianergicznymi

głównie glutaminianu (Glu), co z kolei powoduje gwałtowny wzrost pozakomórkowego poziomu adenozyliny. Uwolniona adenozylna, działając poprzez presynaptyczny receptor adenozylny A_1 , hamuje napływ jonów Ca^{2+} i w konsekwencji blokuje uwalnianie kwasu glutaminowego (mechanizm autoregulacji). Obniżenie glutaminianu prowadzi do zmniejszenia pobudliwości receptorów, głównie NMDA [10]. Adenozylna przyczynia się do działania neuroprotekcijnego poprzez utrzymanie homeostazy wapnia w neuronach postsynaptycznych. Nie jest jeszcze w pełni jasny mechanizm neuroprotekcijnego efektu blokowania receptorów A_2 , jednak selektywni antagoniści A_{2A} wydają się być obiecującą grupą związków, mogącą spowalniać rozwój choroby Parkinsona [11]. Liczne badania sugerują, że związki, które zwiększają pozakomórkowy poziom endogennej adenozyliny (inhibitory deaminazy adenozylnowej), oraz inhibitory wychwytu zwrotnego adenozyliny, mogą działać neuroprotekcynie [10].

Istotną rolę w neuroprotekcji mogą również odgrywać czynniki neurotroficzne, których ochronne działanie wykazano w badaniach przedklinicznych. Obecnie największą uwagę poświęca się kilku neurotrofinom oddziałującym na neurony dopaminergiczne, takim jak: czynnik troficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), czynnik wzrostu naskórka (EGF), kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów (aFGF), insulino-podobny czynnik wzrostu (IGF-I/IGF-II), neurotrofina (NT3). Największe nadzieje terapeutyczne związane są z czynnikiem troficznym pochodzenia glejowego (GDNF), który w badaniach na zwierzętach, podany dokomorowo lub do prądkowia i istoty czarnej, powodował regenerację tych struktur [12].

Jak wynika z badań eksperymentalnych, również dieta i styl życia mogą mieć istotne znaczenie w chorobach neurodegeneracyjnych. Wykazano np. neuropro-

tekcyjne działanie zielonej herbaty i kawy, które może być zależne od blokowania receptora adenozylnego A_{2A} [13, 14, 15]. Niektórzy autorzy sugerują neuroprotekcyjne działanie wyciągu z miłorzębu japońskiego, a także palenie papierosów [16]. Nie jest znany mechanizm neuroprotekcijnego działania palenia papierosów, ale jednym z możliwych jest hamowanie enzymu MAO-B oraz bezpośrednie działanie nikotyny na nikotynowe receptory cholinergiczne w mózgu [17]. Liczne doświadczenia wskazują, że kanabinoidy również mogą chronić neurony przed czynnikami toksycznymi, przed nadmiernym uwalnianiem glutaminianu (aktywacja presynaptycznych receptorów dla kanabinoidów – CB_1) w warunkach stresu oksydacyjnego [4].

Wiele związków o budowie steroidowej może pełnić rolę endogennych czynników neuroprotekcyjnych. Estrogeny (17-beta-estradiol) hamują kaskadową aktywację kaspaz, działają antyoksydacyjnie (regulacja aktywności dysmutazy ponadtlenkowej) oraz stabilizują homeostazę wapnia [18]. Działanie ochronne na neurony może wywierać 1,25-dihydroksywitamina D_3 , która działa poprzez specyficzne receptory cytozolowe (VDR) i nasila syntezę czynników troficznych (NGF, GDNF) [19]. Ponadto, substancje o działaniu immunosupresyjnym (niesteroidowe leki przeciwzapalne) mogą mieć właściwości neuroprotekcyjne. Nadzieje budzi cyklosporyna A, która prawdopodobnie blokuje otwarcie megakanału mitochondrialnego [20].

Niektórzy autorzy sugerują neuroprotekcyjne działanie tetracyklin. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano właściwości przeciwzapalne i antyapoptyczne tych związków. Mechanizm działania minocykliny (pochodna tetracykliny) prawdopodobnie związany jest z aktywacją białek z grupy Bcl-2, hamowaniem kaspazy 1 oraz z blokowaniem mechanizmów ekscytotoksycznych, wywołanych pobudzeniem receptorów NMDA [21].

Tablica 2. Leki posiadające wiele mechanizmów działania (wg Youdima i wsp. [22])

| Lek | Mechanizm działania |
|---|---|
| Rasagilina (N-propargylo-1(R)-aminoindan) | hamowanie enzymu MAO-B; działanie neuroprotekcyjne i antyapoptyczne |
| TVP1022 (forma lewoskrętna rasagiliny) | hamowanie enzymu MAO-B; działanie neuroprotekcyjne |
| Ladostigil ((N-propargylo-(3R)-aminoindan-5-yl) etylometylokarbaminan) | hamowanie cholinesteraz (acetylo- i butyrylo-cholinesterazy) i obu form enzymu MAO; działanie neuroprotekcyjne i antyapoptyczne |
| TV3279 (forma lewoskrętna ladostigilu) | hamowanie cholinesterazy; działanie neuroprotekcyjne |
| JWSUSC75IX (odpowiednik ranitydyny) | hamowanie cholinesterazy; selektywne hamowanie receptorów muskarynowych (M_2) |
| M30 (5-(N-metylo-N-propargylo-amino-metylo)-8-hydroksychinolina) | chelatowanie żelaza; hamowanie MAO-A i MAO-B; działanie neuroprotekcyjne |
| HCT1026 (NO-flurbiprofen) (2-fluoro-a-metylo(1,1'-bifenilo)- 4-kwas octowy 4-(nitrooksy) butylo ester) | donor tlenu azotu; działanie przeciwzapalne |

Tablica 3. Neuroprotekcynne właściwości rasagiliny (zmodyfik. wg Youdima [32])

| |
|---|
| <p>Badania <i>in vitro</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i Bcl-2 w komórkach PC12 2. Zahamowanie aktywacji kaspazy 3 w komórkach SH-SY5Y narażonych na działanie N-metylo-(R) – salsolinolu 3. Zapobieganie uszkodzeniu DNA w komórkach SH-SY5Y przez nadtlenek azotu (SIN-1) 4. Hamowanie procesu apoptozy w hodowlach komórkowych wywołanych nadtlenkiem azotu i 6-hydroksydopaminą (6-OHDA) 5. Ochrona przed neurotoksycznym wpływem glutamianu i NMDA w hodowli komórek pochodzących z hipokampów i kory 6. Ochrona przed degeneracją wywołaną niedokrwieniem i pozbawieniem glukozy w komórkach PC12 |
| <p>Badania <i>in vivo</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Działanie neuroprotekcynne u myszy z zamkniętym urazem głowy 2. Zapobieganie neurodegeneracji wywołanej MPTP (myszy) i 6-OHDA (szczury) 3. Zwiększenie ilości dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) oraz aktywności katalazy w sercu, mózgu i nerkach gryzoni po przewlekłym podawaniu (4 tygodnie) |

Bcl-2 – białka antyapoptyczne; PC12, SH-SY5Y – hodowle komórkowe; MPTP, 6-OHDA, SIN-1 – czynniki neurotoksyczne; NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy

Najnowsze koncepcje neuroprotekcynne są daleko bardziej kompleksowe niż terapie poprzednio stosowane. Ma to istotne znaczenie w przypadku m.in. choroby Parkinsona i Alzheimer, gdzie etiopatogeneza schorzenia jest niejasna. Obecnie poszukuje się nowych leków charakteryzujących się wieloma mechanizmami działania, między innymi hamowaniem cholinesterazy, monoaminooksydazy i katecholo-O-metylotransferazy, regulacją receptorów cholinergicznym lub α -adrenoreceptorów, działaniem przeciwzapalnym, aktywacją mitochondrialnych genów i białek decydujących o przeżyciu komórki oraz działaniem neuroprotekcynnym i antyapoptycznym [22]. Przykładem takiego leku jest rasagilina, która oprócz hamowania aktywności enzymu monoaminooksydazy posiada właściwości neuroprotekcynne i antyapoptyczne. Innym przedstawicielem tej grupy jest ladostigil (TV 3326). W modelach zwierzęcych choroby Parkinsona, Alzheimer i depresji, lek hamował aktywność enzymów MAO (typ A i B) i acetylocholinesterazy (AChE), co w konsekwencji zwiększało stężenie monoamin w mózgu. Dodatkowo, wykazywał właściwości neuroprotekcynne i antyapoptyczne [22]. Przykłady innych leków o złożonym mechanizmie działania przedstawiono w tabl. 2.

MECHANIZM DZIAŁANIA RASAGILINY

Nowym lekiem, który znalazł zastosowanie w terapii choroby Parkinsona jest rasagilina, która jest nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO-B. Lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w roku 2004. Badania przedkliniczne sugerują, że rasagilina wykazuje własności neuroprotekcynne i antyapoptyczne. Obecnie prowadzone są badania kliniczne dotyczące stosowania leku w monoterapii oraz terapii skojarzonej z lewodopą [20, 22]. Badania przedkliniczne wykazały, że rasagilina (N-propargylo-1-aminoindan), podobnie jak selegilina jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy B (MAO-B) II generacji [20, 23, 24, 25]. Lek występuje w postaci dwóch optycznych enan-

cjomerów: N-propargylo-1-(R)(+) aminoindanu i N-propargylo-1-(S)(-) aminoindanu. Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* wykazały większą selektywność i silniejsze działanie formy prawoskrętnej leku (N-propargylo-1-(R)(+) aminoindan) [20, 23]. Pod względem budowy chemicznej rasagilina podobna jest do selegiliny, jednak różni się od niej metabolitami. Selegilina jest metabolizowana do amfetaminy i metamfetaminy, które mogą wykazywać działanie sympatomimetyczne, neurotoksyczne lub wywoływać zaburzenia sercowo-naczyniowe [24, 26, 27, 28]. Głównym metabolitem rasagiliny jest 1-aminoindan, który nie wywołuje objawów ze strony układu współczulnego oraz prawdopodobnie posiada, tak jak wyjściowa postać leku, właściwości neuroprotekcynne [24, 29, 30].

Wydaje się, że główny mechanizm działania rasagiliny polega na hamowaniu MAO-B, enzymu znajdującego się w zewnętrznej błonie mitochondrium i katalizującego reakcje oksydacyjnej deaminacji między innymi dopaminy (również fenyloetyloaminy). Pod wpływem działania rasagiliny stężenie dopaminy wzrasta i zostaje zwiększona aktywność układu dopaminergicznego. Dodatkowo, blokada MAO-B zapobiega powstawaniu toksyn i wolnych rodników z dopaminy, odgrywających istotną rolę w patomechanizmie choroby Parkinsona [24]. W badaniach *in vitro* określono stężenie leku hamujące w 50% aktywność enzymów MAO (dla MAO-A ID_{50} wynosi $4,43 \pm 0,92$ nM, dla MAO-B $412 \pm 1,23$ nM) [30]. Ponadto, badania przedkliniczne wykazały 5–15 razy silniejsze działanie rasagiliny niż selegiliny, zarówno po jednorazowym jak i przewlekłym podaniu. Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy aktywnością obu leków w badaniach *in vitro* [25, 30, 31]. Dodatkowo wykazano, że rasagilina podana jednorazowo (2 mg/kg) lub przewlekłe (1 mg/kg) nie wpływała na podstawowy poziom noradrenaliny, dopaminy i serotoniny w hipokampie i prążkowie gryzoni [26]. Jednorazowe podanie wyższych dawek (5–10 mg/kg) zwiększało stężenie serotoniny oraz zmniejszało poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego w hipokampie. Rasagilina podana w dawce 1 mg/kg zmniejszała poziom

kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego w prążkowie, sugerując zahamowanie obu form enzymu MAO [26]. Podczas podań przewlekłych zaobserwowano w prążkowie wzrost stężenia serotoniny po dawce 2 mg/kg oraz podwyższenie poziomu dopaminy po podaniu 5 mg/kg rasagiliny [20].

Liczne badania *in vitro* i *in vivo* sugerują, że rasagilina, podobnie jak selegilina, wykazuje właściwości neuroprotektcyjne i antyapoptyczne [20, 27, 29, 32, 33] (tabl. 3). Mechanizm neuroprotektynego działania rasagiliny jest niejasny. Badania hodowli komórkowych poddanych neurotoksycznemu działaniu N-metylo-(R)-salsolinolu i 6-hydroksydopaminy wykazały antyapoptyczne właściwości również formy lewoskrętnej leku, która jest 1000 razy słabszym inhibitorem MAO [33]. Z badań przedklinicznych wynika, że mechanizm neuroprotektynego działania leku nie zależy wprost od zdolności hamowania monoaminooksydazy, ale jest bezpośrednio związany z grupą propargyloaminową, znajdującą się w strukturze rasagiliny [20, 27, 33].

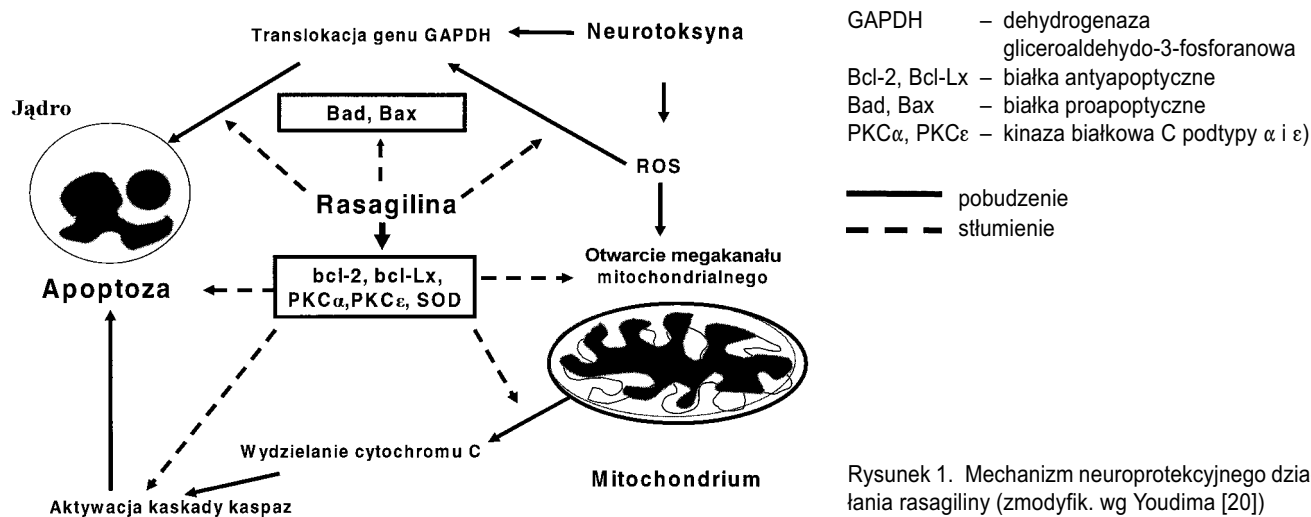
NEUROPROTEKCYJNE DZIAŁANIE RASAGILINY

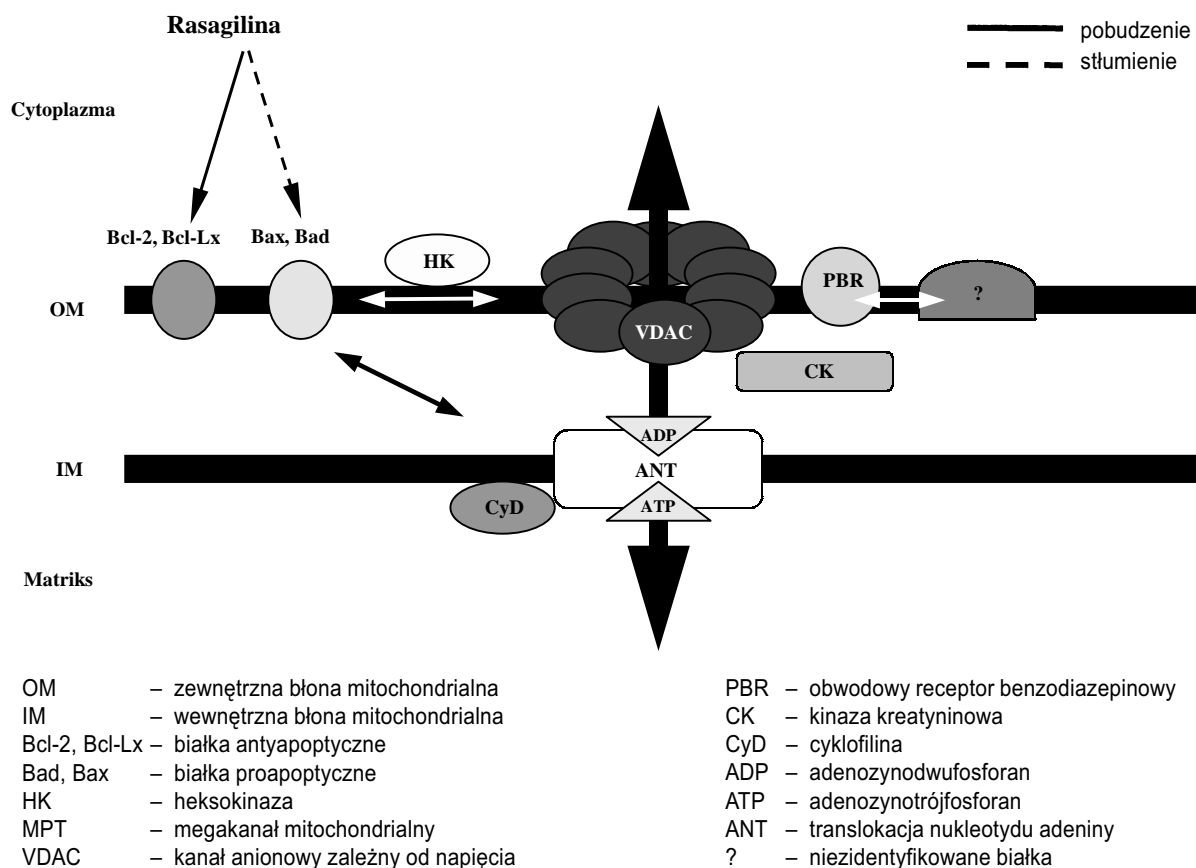
Badania *in vitro*

Aktywność rasagiliny w procesie hamowania apoptozy jest prawdopodobnie związana z jej wpływem na transkrypcję genów i syntezę nowych białek neuroprotektynych. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań Youdima i in. [2001], w których antyapoptyczne właściwości leku były blokowane przez cykloheksaminę i aktynomycynę, substancje hamujące transkrypcję i translację genów [25, 30]. Kolejnym efektem, przypuszczalnie odpowiedzialnym za neuroprotektynego działanie rasagiliny, jest wpływ na mitochondrium. Badania *in vitro* w komórkach hipokampów szczurzych, SH-5YSY, PC12, P19 oraz mitochondriach izolowanych z tkanek gryzoni wykazały neuroprotektynego i antyapoptyczne działanie rasagiliny po zastosowaniu toksyn

takich jak: N-metylo-(R)-salsolinol (NM-(R)-Sal), 6-hydroksydopamina (6-OHDA), nadtlenek azotu (SIN-1), A β amyloid oraz glutaminian [20, 30, 34]. Wyżej wymienione związki wywołują spadek potencjału błony mitochondrialnej, otwarcie megakanłu mitochondrialnego (MPT) połączonego z kanałem anionowym zależnym od napięcia (VDAC). W wyniku tych procesów dochodzi do zaburzenia homeostazy jonów wapnia, zahamowania kompleksu ubikwityna-proteasom, wydzielania cytochromu C i aktywacji kaspazy 3, co w efekcie końcowym wywołuje śmierć komórki [20, 25] (rys. 1).

Kompleks MPT-VDAC występuje pomiędzy zewnętrzną i wewnętrzną błoną mitochondrium. W kompleksie zlokalizowane są liczne białka, jednak poznano rolę tylko niektórych: grupę białek Bcl-2, heksokinazy, poryny, kinazy kreatynowej, translokazy nukleotydu adenozy (ANT) oraz receptorów benzodiazepinowych [20] (rys. 2). Główną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mitochondrium odgrywają białka z rodziny Bcl-2: Bcl-2, Bcl-Lx, Bcl-w, Bad i Bax. Wpływają one na prawidłowy potencjał błony mitochondrialnej, kanał MPT, wydzielanie cytochromu C oraz innych czynników apoptycznych [20] (rys. 1). Nadmierna ekspresja białek Bcl-2 w kulturze komórek SH-SY5Y ochrania je przed toksycznym działaniem NM-(R)-Sal lub SIN-1 [25, 35]. W badaniach *in vitro* podobne właściwości wykazuje rasagilina – zapobiega zmniejszeniu potencjału błony mitochondrialnej, wydzielaniu cytochromu C, translokacji dehydrogenazy gliceroaldehydo-3-fosfatazy (GAPDH) oraz blokuje otwarcie kompleksu MPT-VDAC [25, 35]. Nie wykazano jednak wpływu rasagiliny na jony wapnia, co może sugerować, że działa ona za pośrednictwem innych jonów zlokalizowanych w mitochondrium [25, 35]. Podobieństwo pomiędzy mechanizmem działania rasagiliny a nadmierną ekspresją białek Bcl-2 w komórkach SH-SY5Y może być wywołane zdolnością leku do pobudzenia tych białek oraz hamowania białek Bax [35] (rys. 2). Dodatkowo, rasagilina zapobiega hamowaniu kompleksu ubikwityna-proteasom, co w konsekwencji blokuje trans-





Rysunek 2. Budowa błony mitochondrialnej i wpływ rasagiliny na jej działanie (zmodyfik. wg Youdim [20])

lokację GAPDH, wydzielanie cytochromu C oraz aktywację kaspazy 3 [35].

Wpływ leku na błonę mitochondrialną potwierdziła analiza molekularna (RT-PCR). Wykazała ona wzrost ekspresji mRNA białek apoptycznych (Bcl-Lx, Bcl-2) oraz spadek poziomu białek proapoptycznych (Bad, Bax) po podaniu rasagiliny do hodowli komórkowych. Dodatkowo, rasagilina, podobnie jak N-propargyloamina, podwyższała poziom kinaz białkowych: PKC- α , PKC- ϵ mRNA i obniżała ekspresję PKC γ mRNA [33]. Badania molekularne wykazały także wzrost ilości GDNF i BDNF, sugerując, że działanie neuroprotekcynne rasagiliny jest związane z aktywacją receptorów neurotroficznymi znajdujących się na powierzchni komórki [33].

Badania przedkliniczne

Potencjalne neuroprotekcynne działanie rasagiliny zostało ocenione w badaniach *in vivo* na myszach i małpach poddanych neurotoksycznemu wpływowi MPTP. Podanie rasagiliny w dawce selektywnie blokującej MAO-B zapobiegało degeneracji neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej [36]. Analiza histologiczna i neurochemiczna śródmózgowia myszy wykazała, że działanie neuroprotekcynne rasagiliny uzależnione jest od licznych czynników, m.in. aktywacji PKC, zwiększenia poziomu BDNF, GDNF i NGF [33]. Podanie czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego zapobiegało redukcji dopaminy wywołanej MPTP u myszy [33]. Po-

nadto, istnieją doniesienia wskazujące na udział BDNF w regulacji aktywacji PKC oraz wpływie na ekspresję białek z grupy Bcl-2 [33].

Wykazano ponadto antyapoptyczne działanie rasagiliny w komórkach hipokampów szczurzych poddanych działaniu glutamianu [20]. Analogiczne wyniki otrzymano w badaniach przedklinicznych u myszokoczków w modelu niedotlenienia mózgu [37]. Podobne działanie wykazuje antagonistę receptorów metabotropowych dla aminokwasów pobudzających (mGlu1; AIDA), co sugeruje, że rasagilina może wpływać na aktywność tych receptorów [38].

Mechanizm neuroprotekcynnego działania rasagiliny może być także uzależniony od innych czynników, np. aktywacji enzymów antyoksydacyjnych (dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza lub peroksydaza glutationowa). Podania przewlekłe leku znacząco zwiększały aktywność Cu-Mn SOD, Zn-SOD i katalazy w istocie czarnej, prążkowie, korze, sercu i nerkach [39].

Wpływ na funkcje poznawcze

Uszkodzenie mózgu, m.in. niedotlenienie i niedokrwienie wywołuje między innymi zaburzenia funkcji poznawczych, zależnych od transmisji cholinergiczej. Badania przedkliniczne wykazały poprawę tych funkcji u dorosłych i starych zwierząt (2-letnie szczury) w teście aktywnego unikania po podaniu rasagiliny [23]. Jednorazowa podskórna iniekcja rasagiliny i TYP1022

(forma lewoskrętna leku) 5 minut po zamkniętym urazie głowy przyspieszała powrót prawidłowych funkcji lokomotorycznych i pamięci przestrzennej oraz zmniejszała niedokrwienie mózgu u myszy [23, 27]. Natomiast, podanie leku 3–8 dni po urazie poprawiało pamięć przestrzenną, nie wpływało jednak na właściwości lokomotoryczne [23, 27]. Podanie skopolaminy (cholinolityku) hamowało działanie leku, sugerując, że rasagilina działa za pośrednictwem układu cholinergicznego. Nie wykazano jednak jej wpływu na cholinesterazę lub receptory cholinergiczne. Być może zwiększa ona aktywność acetylotransferazy cholinowej [20]. Powyższe badania dowodzą, że wczesne podanie rasagiliny może zmniejszać następstwa uszkodzeń i urazów mózgu [20].

Badania kliniczne

Przeprowadzone badania kliniczne sugerują skuteczne działanie rasagiliny zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą [31, 40]. Miarą efektywności leku jest zmiana w stosunku do wartości wyjściowych całkowitej punktacji w UPDRS (ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona). U pacjentów we wczesnej fazie choroby Parkinsona przyjmujących rasagilinę w dawce 2–4 mg/dobę zaobserwowano znaczącą poprawę funkcji ruchowych u 1/3 badanych osób (17–20%) [41]. Podobne wyniki otrzymano podczas stosowania rasagiliny (0,5–2 mg/dobę) w leczeniu skojarzonym z lewodopą. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano redukcję o 24,3 mg/dobę średniej dawki lewodopy u pacjentów otrzymujących rasagilinę (1 mg/dobę) [40]. Poprawa stanu zdrowia osób otrzymujących rasagilinę utrzymywała się przez okres 6 tygodni od zakończenia terapii [31]. Typ i częstość występujących działań niepożądanych podczas mono- i politerapii były podobne zarówno u pacjentów przyjmujących rasagilinę, jak i grupy kontrolnej. Do objawów niepożądanych, które najczęściej towarzyszyły stosowaniu leku, należały bóle głowy, bezsenność oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (niestrawność, nudności, biegunka, zgaga) [41].

FARMAKOKINETYKA RASAGILINY

Rasagilina jest dobrze i szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Lek jest metabolizowany w wątrobie, w reakcjach N-dealkilacji i hydroksylacji, przy udziale układu cytochromu P-450, głównie izoenzymu CYP 1A2. Maksymalne stężenie leku (C_{max}) we krwi występuje po około 0,5–0,7 h (dla wszystkich dawek) [40]. C_{max} dla dawki 1 mg/dobę wynosi 2,5 ng/ml, a dla 2 mg/dobę – 4,89 ng/ml [24]. W zakresie dawkowania 0,5–2 mg/dobę farmakokinetyka rasagiliny ma charakter liniowy [24]. Czas półtrwania i objętość dystrybucji rasagiliny są niezależne od podawanych dawek. Dla dawki 4 mg/dobę średni czas półtrwania wynosił 1,34 h,

a średnia objętość dystrybucji – 182 litry [41]. Lek jest głównie wydalany z moczem, mniej niż 1% – w postaci niezmienionej. Dla dawki 4 mg/dobę klirens u zdrowych ochotników wynosił 94,3 l/h [41]. Rasagilina łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg, nie wpływając na wychwyty zwrotny monoamin [24]. Całkowite hamowanie aktywności monoamino oksydazy występowało po jednorazowym podaniu 10 mg leku, natomiast przy dawkowaniu przewlekłym: szóstego dnia po podaniu 2 mg/dobę, a trzeciego dnia po dawce 5 mg/dobę [24].

Rasagilina przeszła szereg badań przedklinicznych na zwierzętach, które wykazały, że średnia efektywna dawka leku w mózgu i wątrobie gryzoni wynosi odpowiednio: $0,1 \pm 0,01$; $0,042 \pm 0,0045$ mg/kg dla MAO-B i $8,35 \pm 2,2$; $2,42 \pm 0,39$ mg/kg dla MAO-A po pojedynczej dawce rasagiliny [30, 31]. Po podaniach przewlekłych efektywna dawka rasagiliny hamująca aktywność MAO-B wynosi $0,014 \pm 0,002$ mg/kg w wątrobie i $0,013 \pm 0,001$ mg/kg w mózgu [30].

Interakcje pomiędzy rasagiliną a innymi lekami są typowe jak dla inhibitorów MAO. Z uwagi na hamujące aktywność MAO działanie rasagiliny, należy zachować szczególną ostrożność stosując leki przeciwdepresyjne (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz inhibitory MAO) [42]. Nie zaobserwowano wystąpienia zespołu serotoninowego po podaniu rasagiliny z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna) [26]. Podobnie do selegiliny, rasagilina w dawce 5 mg/kg podawana z tyraminą (10 mg/kg) nie wywoływała „efektu serowego”. Natomiast zwiększenie dawki do 10 mg/kg potęguje działanie tyraminy. Nie zaobserwowano wpływu przewlekłego podawania leku na działanie tyraminy [20].

PODSUMOWANIE

W dalszym ciągu poszukuje się skutecznych sposobów terapii chorób neurodegeneracyjnych. W ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp w zakresie poznawania genetycznych podstaw tych zaburzeń. Ponadto, powstają nowe koncepcje terapeutyczne, np. biochemiczna, polegająca na użyciu wektorów dostarczających geny kodujące białka związane z syntezą dopaminy, czy też neuroprotekcynna, polegająca na wprowadzaniu wektorów kodujących białka naprawcze, tj. GDNF lub BDNF, działające na poziomie molekularnym komórki [16, 33].

Wydaje się, że rasagilina może być skutecznym lekiem stosowanym w chorobie Parkinsona oraz innych chorobach neurodegeneracyjnych. Badania przedkliniczne sugerują, że jest ona efektywna nie tylko w leczeniu objawowym, ale wpływa również na patomechanizm rozwijającego się schorzenia. Neuroprotekcja stanowi nadzieję w leczeniu wielu chorób układu nerwowego, jednak wymaga ona dalszych badań zarówno przedklinicznych jak i klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Friedman A. Epidemiologia, etiopatogeneza, rozpoznanie i leczenie choroby Parkinsona. W: Friedman A, red. Choroba Parkinsona. Warszawa: α -Medica Press; 1999: 30–55.
- Fahn S, Sulzer D. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurorx* 2004; 1: 139–54.
- Kostowski W. Zaburzenia procesów neuroprzekazywania w chorobie Parkinsona. W: Friedman A, red. Choroba Parkinsona. Warszawa: α -Medica Press; 1999: 7–29.
- Vetulani J. Choroba Parkinsona. W: Strosznajder J, Mossakowski MJ, red. Mózg a starzenie. Warszawa: „UN-O”; 2001: 135–49.
- Friedman A. Choroby układu pozapiramidowego. W: Kozubski W, Liberski PP, red. Choroby układu nerwowego. Warszawa: PZWL; 2004: 350–6.
- Nuti A, Ceravolo R, Dell'Angelo G, Gambaccini G, Bellini G, Kiferle L, Rossi C, Logi C, Bonuccelli U. Environmental factors and Parkinson's disease: a case – control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10 (8): 481–5.
- Krygowska-Wajs A, Wszolek Z. Advances in the genetic studies in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38 (2): 127–36.
- Maruyama W, Akao Y, Carrillo MC, Kitani K, Youdim MBH, Naoi M. Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease. Suppression of apoptosis and induction of prosurvival genes. *Neurotox Terat* 2002; 24 (5): 675–82.
- Szczudlik A. Farmakologiczne i chirurgiczne metody leczenia choroby Parkinsona. W: Ossowska K, red. Choroba Parkinsona. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 1999: 35–44.
- Wardas J. Neuroprotekcynowa rola adenyliny. W: Ossowska K, red. Neuroprotekcja. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2003: 143–67.
- Ikeda K, Kurokawa M, Aoyama S, Kuwana Y. Neuroprotection by adenosine A2A receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 80 (2): 262–70.
- Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN, Chiang YL, Hay CM, Mohajeri H, Davidson BL, Bohn C. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science* 1997; 275 (5301): 838–41.
- Joghataie MT, Roghani M, Negahdar F, Hashemi L. Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 465–8.
- Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, Sonsalla PK, Castagnoli K, Castagnoli NJr, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001; 21 (RC143): 1–6.
- Levites Y, Weinreb O, Maor G, Youdim MB, Mandel S. Green tea polyphenol (–) – epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *J Neurochem* 2001; 78 (5): 1073–82.
- Hernan MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann of Neurol* 2002; 52 (3): 276–84.
- Friedman A. Neuroprotekcja w neurodegeneracji. W: Ossowska K, red. Neuroprotekcja. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2003: 127–31.
- Simpkins JW, Wang J, Wang X, Perez E, Prokai L, Dykens JA. Mitochondrial play a central role in estrogen-induced neuroprotection. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4 (1): 69–83.
- Sanchez B, Lopez-Martin E, Segura C, Labandiera-Garcia JL, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) increases striatal GDNF mRNA and protein expression in adult rats. *Mol Brain Res* 2002; 108 (1–2): 143–6.
- Youdim MB. Rasagiline: an anti-Parkinson drug with neuroprotective activity. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003; 3 (6): 737–49.
- Domercq M, Matute C. Neuroprotection by tetracyclines. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25 (12): 609–12.
- Youdim MB, Buccafusco JJ. Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26 (1): 27–35.
- Speiser Z, Levy R, Cohen S. Effects of N-propargyl-1-(R)-aminoindan (rasagiline) in models of motor and cognition disorders. *J Neural Transm Suppl* 1998; 52: 287–300.
- Thebault JJ, Guikkaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (10): 1295–305.
- Youdim MB, Wadia A, Tatton W, Weinstock M. The anti-Parkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and in vivo. *N Y Acad Sci* 2001; 939: 450–8.
- Finberg JP, Youdim MB. Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours. *Neuropharmacology* 2002; 43 (7): 1110–8.
- Huang W, Chen Y, Shohami E, Weinstock M. Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidase-B inhibitor, against closed head injury in the mouse. *Eur J Pharmacol* 1999; 366 (2–3): 127–35.
- Sławek J. Rola selegiliny w leczeniu choroby Parkinsona i innych schorzeń neurologicznych. *Post Psychiatr Neurol* 2004; 13 (1): 61–72.
- Bar Am O, Amit T, Youdim MB. Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosc Lett* 2004; 355: 167–72.
- Youdim MB, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001; 132 (2): 500–6.
- Foley P, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6: 25–47.
- Youdim MB, Weinstock M. Novel neuroprotective anti-Alzheimer drugs with anti-depressant activity derived from the anti-Parkinson drug, rasagiline. *Mech Ageing Dev* 2002; 123 (8): 1081–6.
- Youdim MB, Bar Am O, Yogeve-Falach M, Weinreb O, Maruyama W, Naoi M, Amit T. Rasagiline: neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition. *J Neurosci Res* 2005; 79 (1–2): 172–9.
- Naoi M, Maruyama W, Akao Y. Mitochondrial determine the survival and death in apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-Methyl (R) salsolinol and neuroprotection by propargylamines. *J Neural Trans* 2002; 109 (5–6): 607–21.
- Akao Y, Maruyama W, Shimizu S, Yi H, Nakagawa Y, Shamoto-Nagai M, Youdim MB, Tsujimoto Y, Naoi M. Mitochondrial permeability transition mediates apoptosis induced by N-methyl(R) salsolinol, an endogenous neurotoxin,

- and is inhibited by Bcl-2 and rasagiline, N-propargyl-1(R)-aminoindan. *J Neurochem* 2002; 82 (4): 913–23.
36. Sagi Y, Weinreb O, Weinstock M, Youdim MB. Neuroprotective and neurorescue properties of rasagiline and TY3326 in MPTP model of Parkinson's disease. *Neural Plast* 2001; 8: 197–8.
 37. Speiser Z, Mayk A, Eliash S, Cohen S. Studies with rasagiline, a MAO-B inhibitor, in experimental focal ischemia in the rat. *J Neural Transm* 1999; 106 (7–8): 593–606.
 38. Pellegrini-Giampietro DE, Peruginelli F, Meli E, Cozzi A, Albani-Torregrossa S, Pellicciari R, Moroni F. Protection with metabotropic glutamate 1 receptor antagonists in models of ischemic neuronal death: time-course and mechanisms. *Neuropharmacology* 1999; 38 (10): 1607–19.
 39. Carrillo MC, Minami C, Kitani K, Maruyama W, Ohashi K, Yamamoto T, Naoi M, Kanai S, Youdim MB. Enhancing effect of rasagiline on superoxide dismutase and catalase activities in the dopaminergic system in the rat. *Life Sci* 2000; 67 (5): 577–85.
 40. Siddiqui MA, Plosker GL. Rasagiline. *Drugs Aging* 2005; 22 (1): 83–91.
 41. Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, Olanow CW. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004; 19 (8): 916–23.
 42. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem* 2004; 11 (15): 2033–43.

*Adres: Prof. Adam Płaźnik, Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: adaplaz@yahoo.com*