

ADAGIO apžvalga: kritinė razagilino klinikinio poveikio analizė pagal biologinius veikimo mechanizmus

Pagal Jenner P, Langston JW. *Explaining ADAGIO: A Critical Review of the Biological Basis for the Clinical Effects of Rasagiline*, wileyonlinelibrary.com, DOI: 10.1002/mds.23926

Razagilinas yra stiprus ir negrįžtamo poveikio B tipo monoamino oksidazės (MAO-B) inhibitorius, kurio efektyvumas Parkinsono ligos (PL) simptominiame gydyme buvo įrodytas ADAGIO studijos metu. Ši studija taip pat buvo pritaikyta potencialiam razagilino ligos eigą modifikuojančio poveikio tyrimui. Pacientų gydymo rezultatai, skiriant 1 mg razagilino parai, atitiko visus ligos eigą modifikuojančių vaistų kriterijus, kas suteikė pagrindo teigti, kad razagilinas turi neuroprotekcinę savybę.

Fiziologinėmis sąlygomis dopamino metabolizmas vyksta dryžuotojo kūno dopaminerginėse presinapsinėse membranose, kur dopaminą oksiduoja A tipo monoamino oksidazė (MAO-A). Vykstant degeneraciniams procesams, dopamino presinapsinis metabolizmas yra pažeidžiamas ir šią funkciją perima MAO-B, esanti aplinkinėje glijoje. Todėl MAO-B slopinimas, kai razagilino domenai propargilaminas negrįžtamai kovalentine jungtimi prisijungia prie fermento flavin-adenin-dinukleotido (FAD) domeno išorinėje mitochondrijų membranoje, pailgina endogeninio dopamino funkcionavimą dryžuotajame kūne.

Tiriant PL patogenetinius mechanizmus, įrodyta, kad dar ankstyvoje PL stadijoje sutrinka mitochondrijų funkcija. Nustatyta, kad mitochondrinio komplekso I aktyvumas juodojoje medžiagoje sumažėja 30–40 %, taip pat mažėja pagrindinio Krebso ciklo fermento α -ketoglutarato dehidrogenazės aktyvumas. Pokyčiai komplekse I yra specifiški PL ir tikėtina, kad yra genetiškai nulemti. Nors tikslus genetinis pažeidimas nėra atrastas, neseniai ištirta, kad specifinės genų mutacijos, nustatomos šeiminės PL atvejais, susijusios su mitochondriniais baltymais.

In vitro tyrimuose nustatyta, kad razagilino neuroprotekcinis veikimas gali pasireikšti per daugelį mechanizmų. Razagilinas stabilizuoja mitochondrijų membranas, apsaugo mitochondrijas nuo paburkimo ir nuo apoptozę su-

keliančių fermentų aktyvacijos. Dėl razagilino poveikio didėja antiapoptotinių Bcl2 ir Bcl-x1 molekulių ir mažėja Bad ir Bax proapoptotinių baltymų kiekiai. Be to, razagilinas skatina smegenų ir glijos neurotrofinių faktorių išsiskyrimą. Funkciniuose PL modeliuose taip pat buvo patvirtinta, kad razagilinas sustabdo neuronų žūtį juodojoje medžiagoje ir dryžuotajame kūne bei išsaugo jų motoriką reguliuojančią funkciją.

Tačiau vien tik Razagilino MAO-B inhibitoriaus funkcija nepaaiškina jo neuroprotekcinio poveikio. Razagilino sudedamoji dalis S-izomeras PL modeliuose neveikia MAO-B aktyvumo. Nepaisant to, yra įrodytas jo neuroprotekcinis poveikis. Žinoma, kad S-izomeras stabilizuoja mitochondrijų membranos potencialą ir pakeičia kitų faktorių, lemiančių mitochondrijų sukeltą apoptozę, aktyvumą. Vis dėlto nei tiksliai šio izomero veikimo vieta, nei mechanizmas iki galo neišaiškinti. Kadangi MAO-B daugiausia lokalizuojasi glijoje, o razagilinas tiesiogiai apsaugo dopaminergines ląsteles, daroma prielaida, kad razagilinas galėtų reikšmingai veikti ir dopaminerginių ląstelių MAO-A, tačiau tam patvirtinti reikalingi tolesni eksperimentiniai tyrimai.

Svarbios razagilino molekulės sudėtinės dalys yra propargilamino domenai ir indano žiedas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, propargilaminas, veikdamas per mitochondrijas, slopina apoptozę: mažina Bad ir Bax baltymų kiekį, sukelia Bcl2 ir Bcl-xL baltymų, smegenų ir glijos neurotrofinių faktorių gamybą, stimuliuoja protein-kinazės C fosforilinimą. Razagilino metabolitas 1-aminoindanas didina dopamino transmisiją dryžuotajame kūne ir gerina motorinę funkciją. Šie poveikiai nepriklauso nuo MAO inhibicijos, bet priklauso nuo dopaminerginių terminalių sinapsėse buvimo. 1-aminoindanas labai sumažina proapoptotinio baltymo α -H2A.X proteino fosforilinimą, padidina fosforilintos proteinkinazės C, Bcl-2 ir Bcl-xL baltymų kiekius.

Baltymo kaupimasis, sukeliantis Lewy kūnelių susidarymą, yra vienas iš patologiškų PL požymių, o α -sinuklei-

Straipsnį parengė L. Aleknaitė (VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras)

nas yra pagrindinė Lewy kūnelių ir Lewy neuritų sudedamoji dalis. Fiziologinėmis sąlygomis nereikalingi intracitoplazminiai baltymai yra pašalinami. PL atveju ši funkcija sutrinka dėl mitochondrijų disfunkcijos sukkelto oksidacinio streso, dėl to didėja -sinukleino kaupimasis. Veikdamas oksidacinį stresą, razagilinas tiesiogiai nesujungia laisvųjų radikalų, bet stabilizuoja mitochondrijų membraną potencialą, mažina fermentų aktyvaciją ir superoksido susidarymą ir didina ląstelinio glutationo kiekį.

Ilgą laiką buvo diskutuojama dėl razagilino ir selegilino skirtumų, tačiau *in vitro* ir *in vivo* tyrimuose nustatyta, kad razagilinas išsiskiria savo neuroprotektiniu poveikiu. Razagilinas yra stipriau veikiantis MAO-B inhibitorius nei selegilinas ir taip pat efektyviau slopina apoptozę, priklausantią nuo pokyčių mitochondrijose. Razagilino neuroprotektinės savybės stebimos taikant mažesnes dozes nei selegilino. Yra pavyzdžių, kad razagilinas turi nervinį audinį atstatančių savybių net ir tada, kai nervinės ląstelės būna paveiktos toksinių medžiagų. Tai yra svarbu PL atveju, nes PL diagnozavimo metu dalis ląstelių jau yra pažeistos. Tikėtina, kad pakankamam ligą modifikuojančiam povei-

kiui pasireikšti neužtenka vien tik propilamino domeno, kuris yra ir razagilino, ir selegilino sudėtyje, tačiau svarbus ir vaisto metabolitas – razagilino metabolitas aminoindanas turi neuroprotektinių savybių, o selegilino metabolitas L-metamfetaminas, atvirkščiai, mažina tiek selegilino, tiek razagilino poveikį. Taigi manoma, kad razagilino bendras poveikis labiau priklauso nuo tinkamos jo sudėtinių dalių kombinacijos nei nuo atskirų molekulių dalių.

Taip pat svarbi sąveika tarp razagilino simptominių ir ligos eigą modifikuojančių poveikių. Dopaminerginių neuronų išsaugojimas padidina endogeninio dopamino kiekį dryžuotajame kūne, taip išlaikydamas pagrindą simptominiam razagilino efektyvumui per fiziologinius kompensacinius mechanizmus.

Siekiant visiškai nustatyti razagilino poveikį PL eigai, reikalinga ilgalaikė patirtis, pradedant gydymą razagilinu nuo ankstyvos PL stadijos. Bet kuriuo atveju, dabartiniuose priešklinikiuose ir klinikiuose razagilino tyrimuose yra gana reikšmingų duomenų apie razagilino ligos eigą modifikuojantį poveikį ir į tai reikėtų atkreipti dėmesį skiriant gydymą ankstyvoje PL stadijoje.