WARRANTS IN

A BIOCHEMICAL METHOD FOR ASSESSING THE NEUROTOXIC EFFECTS OF MISONIDAZOLE IN THE RAT

G. P. ROSE, A. J. DEWAR AND I. J. STRATFORD*

From the Shell Toxicoloau Laboratory (Tunstall). Sittinabourne Research Centre. Kent ME9 8AG.

and the *Institute of Cancer Research. Royal Marsden Hospital. Radiobiology Unit.

Received 20 May 1980 Accepted 11 September 1980

Summary.-A proven biochemical method for assessing chemically induced neuro-

toxicity has been applied to the study of the toxic effects of misonidazole (MISO) in

the rat. This involves the fluorimetric measurement of β -glucuronidase and β -

galactosidase activities in homogenates of rat nervous tissue. The tissues analysed

· · · ·

.....

č	in vivo changes can occur after treatment	METHODS	
) 	- /		
	_		
_			
· ·			
1			
ļı			
7			
			!
L			
· ·			
_	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
2.2			
1			
£			
)			
<u>! </u>			
ł			
, r <u>.</u>			
<u></u>			
No.			
·			
1			

891

Sciatic nerve Section	diluted standard was added 1 ml 0.1m
n.	
a de la construcción de la constru Na construcción de la construcción de	
	The fluorescence was measured as described above. β-Galactosidase activity was expressed
	as μg methylumbelliferone liberated/h/mg
• · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	(wet weight).
	(b) & Chargeronidage A 0.5ml aliquot of
	[b] p-oraca/onnaise. A 0-5mil and of 01
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	normonylang tube and dilated with 0 K -1
	polypropylene tube and diluted with 0.5 ml
	of 0.1 <u>M sodium</u> acetate buffer (pH 4.5). A

1

· ,	BIOCHEMICAL ASSESSMENT OF MISONIDAZOLE NEUROTOXICITY 893	
1		
74 1	<i>i</i>	
i		/
L		2
		1
(
. <u></u>		/
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
<u>h</u>		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	sidase activities in distal sections of the sciatic/posterior tibial nerve of male Wistar rats	
2 <u>8 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 </u>		
• }		
<u></u>		

894	G. P. ROSE	. A. J. DEWAR AND I. J. S	TRATFORD	
	180⊦ T			
\$				
ter and the second s				
1				
1				
1				
·				
<u>, </u>		·		
				L.
۱	j. .			
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
аналананананананананананананананананана				
, x L				
1 ₁₁₁	F.			
۰				
• •				
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			





<u></u>	896	<u>G. P. ROSE, A. J. DEWA</u>	R AND I. J. STRATFORD
y	TABLE III.—E MISO on th	ffect of increasing doses of <u>e β-qlucuronidase and β-</u>	TABLE V.—Effect of increasing doses of MISO on the β-alucuronidase and β-
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	galac <u>tosidase</u>	activities in the triaeminal	aalactosidase_activities_in_the_cerebellum
*			
y	ganglia of ma	le Wistar rats	of male Wistar rats
		KARONA GATOTO AVITABANA RA	
£			
łu			
····	<u>د.</u>		
L		μg of methylumbelliferone	μg of methylumbelliferone
	12 12 12 12 12 12 12		
₩ <u></u>			
J7 -			
,			
*	1		
·	N		
÷			
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
1			
N			
1 p			
		24 8	

-

TABLE IVE	Effect of the subact	<u>ute administration</u>	n <u>of MISO on t</u>	<u>he_B-alucuronidase</u>	and
A					
·- <u>f</u>	, 		a a " <u> </u>		
мот рай А					د
1		<u>.</u>			
	(
					h
-					Ľ
					1
					7
A 6					
<u>ti I</u>					
1					1
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					
-					
▲ ▲					
		<u>.</u>			
		A2.	.		
₽					

·· •• •	by l	large _	increases	in	B-glucuronidase	tive me	thods. such	as behaviour	<u>al or func-</u>	
				a ,						
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	•							lank r		
			¥	 i	` 					
•										
•										
	L									
)!										
				an						
s									3	
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·										
	<u></u>	<u> </u>	<i>د</i> ر	-	al al an a B an a					· 6 ·-
TA T	-									
rn,										
1										
· <u> </u>										
'e'										
Terra and the second se										
• •										
 **										

	BIOCHEMICAL ASSESSMENT OF 1	MISONIDAZOLE NEUROTOXICITY 899
	degeneration, V: β -glucuronidase. Biochem. J., 52, 659.	and function appraisal of misonidazole-induced neurotoxicity, in the rat. Workshop on Neurotoxic
	KAPLAN, M. L. & MURPHY, S. D. (1972) Effect of	Properties of Misonidazole and Other Radiosensi-
	acrylamide on rota-rod performance and sciatic	tizers, Ludwig Inst., Sutton, U.K.
	nerve β-glucuronidase activity of rats. <i>Toxicol.</i> <i>Appl. Pharmacol.</i> , 22 , 259. <u>LEQUESNE</u> , P. M. (1975) Neuropathy due to drugs.	SAUNDERS, M. I., DISHE, S., ANDERSON, P. & FLOCKHART, I. R. (1978) The neurotoxicity of misonidazole and its relationship to dose. half-life
	ես ըստունու է ուն եւ լու լու է ուն է է ու է ու է է ու է է է է է է է է է է	
VL		
	}	
-		
·		
, 		
· 		
-		
r K	-	
. <u>.</u>		
hr-		
li Ne li		
ka k	delphia: Saunders. p. 1263.	(Suppl. III). 268.
•		
	MCCAMAN, R. E. & ROBINS, E. (1959) Quantitative biochemical studies of Wallerian degeneration in	SCHARER, K. (1972) Selective alterations of Purkinje cells in the dog after oral administration of high
1		