

# Az agyműködés korfüggő hanyatlásának lassítása (-)-deprenil (Selegilin, Jumex) profilaktikus adagolásával

## A 25 éves Knoll javaslat mai nemzetközi megítélése és tanulságai

MIKLYA ILDIKÓ

*Semmelweis Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest*

Az elmúlt 100 év alatt a fejlett országokban a higiéné, a kemoterápia és az immunológia korszakos fejlődésének eredményeként az emberek átlagos élettartama 55 évről mintegy 80 évre tolódott ki, mely még tovább növelhető, hiszen az ember elérhető maximális életkora 120 év. A Knoll nevéhez fűződő (-)-deprenil volt az első vegyület, mely állatok élettartamát szignifikánsan megnyújtotta (30%). Knoll felismerte, hogy a vegyület kedvező hatása nem a szelektív MAO-B bénításának, hanem annak köszönhető, hogy ismeretlen hatásmóddal fokozza az agytörzsi katecholaminerg neuronok aktivitását. Mivel a dopaminerg neuronok az agy leggyorsabban öregedő neuronjai, és ez a folyamat döntő szerepet játszik az agykéreg teljesítőképességének korfüggő hanyatlásában, javasolta, hogy a szexuális érettségtől kezdve napi 1 mg (-)-deprenil profilaktikus alkalmazásával küzdjünk az agy élettani öregedése ellen. Áttekintve a (-)-deprenil cikkek ezreiben leírt, a vegyületnek szinte minden funkcióra kiterjedő serkentő hatását, érthető, hogy ma a leghatékonyabb öregedésgátló vegyületnek tartják, és már milliókra becsülik azok számát, akik naponta profilaktikus célból az agy öregedése lassításának reményében szedik. Mindazonáltal máig sehol sem végeztek kellő bizonyítást jelentő csoportokon dolgozva olyan vizsgálatot, melyben placebo kontroll mellett győződtek volna meg arról, hogy csökken-e szignifikánsan (-)-deprenil kezelés hatására a Parkinson-kór, az Alzheimer-kór és az öregkori depresszió manifesztálódása, amint az a vegyület igazolt hatásmódja alapján elvárható. Itt az ideje, hogy itthon szervezzük meg ezt a népegészségügyi szempontból nagyon ígéretes és nagy jelentőségű alapos vizsgálatot, melynek pozitív kimenetele megalapozhatná a (-)-deprenilnek, mint az agy öregedését unikális hatásmóddal lassító gyógyszernek új indikációval történő bevezetését.

**Kulcsszavak:** (-)-deprenil, enhancer reguláció, öregedés-lassítás, profilaxis

**A** Knoll nevéhez fűződő (-)-deprenil (továbbiakban deprenil) ma, 40 évvel a megszületése után gyógyszerként 102 néven, összesen 63 országban forgalmazzák, és egyre szélesebb körben használt világvegyület, melyet még 2006-ban is új indikációval, mint antidepresszívumot törzskönyvezték.

A deprenil története az 1960-as évek elején kezdődött, amikor Knoll József kidolgozott egy új fenilalkilamin struktúrát, melynek farmakológiai hatásspektrumát munkatársaival analizálták. Az 1963-ban befejeződött szerkezet-hatás összefüggés elemzés

eredményei alapján 30 vegyületből a deprenilre esett a választás, mert ez a vegyület egyszerre rendelkezett amfetamin jellegű pszichostimuláns hatással és a pargilinra jellemző erős MAO bénító tulajdonsággal is. Azonban az amfetamintól eltérően a patkányokon végzett kísérletekben a motilitást nem fokozta számottevően és a vérnyomást sem emelte, hanem süllyesztette (Knoll és mtsai, 1964, 1965). Knoll az anyag ezen unikális viselkedése alapján választotta ki a vegyületet gyógyszerre fejlesztésre és ez a paradox viselkedés volt a kiindulópontja annak a kutatásnak, mely a deprenil későbbi sikeréhez vezetett.

A deprenil ugyanis olyan pszichostimuláns hatással rendelkezik, mely független az amfetamin és a metamfetamin katecholaminokat felszabadító ('releasing') hatásától. Ebben már megmutatkozott a deprenil sajátos, új típusú hatása, de ennek pontos tisztázására csak a '90-es évek elején került sor.

### A DEPRENIL HATÁSA PSZICHIÁTRIAI KÓRKÉPEKBEN

Kezdetben csak a vegyület antidepresszív hatását vizsgálták, és a klinikai vizsgálatok eredményeként már 1965-ben bizonyítást nyert, hogy a deprenil kedvező hatású depresszióban (Varga és Tringer, 1965). Bár a deprenilről írt első cikk megjelenése óta több mint 40 év telt el, a vegyület iránt nem csökken az érdeklődés, melynek legújabb bizonyítéka, hogy 2003-ban egy klinikai vizsgálat után kidolgozták a deprenilt bőrön keresztül alkalmazható gyógyszerformában (Amsterdam, 2003), és a készítményt az USA-ban 2006-ban Emsam néven, mint a világon az első transzdermálisan adható antidepresszánt törzskönyvezték.

Epilepsiában (Löschner és Lehmann, 1996; Gupta és Kulkarni, 2000), negatív tünetekkel járó szkizofréniában (Berry és mtsai, 1994; Gupta és mtsai, 1999) és Tourette szindrómában (Jankovic, 1993) is vizsgálták hatékonyságát. A deprenil egereken végzett kísérletekben 10, 20 és 40 mg/kg mennyiségben szignifikáns antikonvulzív hatást mutat a pentilentetrazol (PTZ)-okozta és elektroshock-kal kiváltott konvulzióval szemben.

Már bizonyított tény, hogy negatív szimptomás szkizofrén betegek centrális dopaminerg, szerotonerg és noradrenerg aktivitása csökkent, mely strukturális agykárosodásokhoz vezethet (kortikális atrófia vagy megnövekedett ventrikulum). Az atípusos antipszichotikumok mellett a MAO bénítók, így a deprenil is csak a negatív tünetekkel járó szkizofréniában hatásosak (Berry és mtsai, 1994; Gupta és mtsai, 1999). A deprenilt hatékonyan találták még a neuroleptikumok által okozott parkinsonizmusban is (Gaszner, 1991; Rapaport és mtsai, 1999).

A Tourette szindróma neurokémiai háttere még nem igazán ismert, azonban a dopaminerg, illetve a szerotonerg tónust fokozó gyógyszerek hatékonyak a kórképben. Tourette szindrómában megjelenő ADHD-ben (attention deficit hyperactivity disorder - hiperaktivitással együtt járó figyelemhiány) a deprenil számottevő mellékhatás nélkül, biztonságosan alkalmazható (Jankovic, 1993).

Az említett cikkekben a deprenilnek többnyire csak nagy dózisainak hatását vizsgálták. A szüksé-

gesnél nagyobb mennyiség adása azonban nem szerencsés választás, mert a vegyület komplex hatással rendelkezik, és az adag nagyságától függően más és más hatásokat észlelhetünk (Knoll, 1998, 2000). Állatkísérletekben a deprenil például 10 mg/kg-ban MAO-A, 0.25 mg/kg-ban szelektív MAO-B bénító, míg mikromoláris és femto-pikomoláris nagyságrendben az újonnan felismert enhancer hatást fejti ki (lásd később).

### A DEPRENIL HATÁSA NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEKBEN

A deprenilt 1964/1965-ben megjelent cikkekben új hatásspektrumú antidepresszívumként fejlesztették ki, és e hatást a későbbiekben megerősítették (Mendlewicz és Youdim, 1983; Quitkin és mtsai, 1984). Gyógyszerként először Európában (Birkmayer és mtsai, 1977), majd világszerte a Parkinson-kór kezelésére, mint unikális, 'sajt-effektustól'-mentes, ezért levodopával mellékhatás-mentesen kombinálható MAO-bénító került forgalomba. Az USA-ban csak jó 10 éves késéssel fogadták el, hogy a deprenil biztonságos vegyület, mentes a MAO-bénítók szokásos mellékhatásaitól. 1989-ben nagyarányú klinikai felmérés (DATATOP Study; 800 beteg, 23 amerikai és 5 kanadai klinika) eredményeként bizonyították, hogy újonnan diagnosztizált, kezeletlen Parkinson-kóros betegeken a deprenil lassítja a nigrostriális dopaminerg rendszer hanyatlását és a deprenillel kezelték később igényelnek levodopát (Parkinson Study Group, 1989, 1993, 1996; Tetrud és Langston, 1989). Ezért frissen diagnosztizált Parkinson-kóros betegek kezelését ma világszerte deprenil monoterápiával kezdik. A DATATOP Study eredményeit megerősítő 'multi-center' klinikai vizsgálatokat végeztek még Franciaországban (Allain és mtsai, 1991), Finnországban (Myttila és mtsai, 1992), Norvégiában és Dániában (Larsen és mtsai, 1999).

Az első cikkek, melyek a deprenilt Alzheimer-kórban is hatásosnak találták 1987-ben jelentek meg (Martini és mtsai, 1987; Tariot és mtsai, 1987). A pozitív eredményt kisszámú betegcsoporton végzett klinikai vizsgálatok azonnal megerősítették (Campi és mtsai, 1990; Falsaperle és mtsai, 1990; Monteverde és mtsai, 1990). Az erre vonatkozó első 'multi-center' tanulmány 1997-ben jelent meg. Ebben kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatokkal tanúsították, hogy 341 közepesen súlyos Alzheimer-kórban szenvedő beteg állapotát deprenil kezeléssel szignifikánsan javították, a betegség progresszióját lassították, továbbá csökkentették a senilis/amiloid plakkok számát, a neurofibrilláris

degenerációt (Sano és mtsai, 1997). Pozitív hatásában a kolinerg neuronok aktivitásának fokozódását feltételezték (Parnetti, 1995). Knoll már 1992-ben rámutatott arra, hogy a deprenil terápiás hatásának lényege nem a MAO-B enzim bénítása, hanem a nigrostriatális dopaminerg neuronok sajátos hatás-móddal történő serkentése, melynek pontos mechanizmusa akkor még ismeretlen volt (Knoll, 1992). Ma már bizonyított tény, hogy az enhancer hatás, nemcsak a katecholaminerg és szerotonerg agytörzsi neuronokon, de a hippokampális kolinerg neuronokon is kimutatható (Knoll és mtsai, 1999).

### A DEPRENIL NEUROPROTEKTÍV HATÁSA

A deprenil neuroprotektív hatása kimutatható számos neurotoxinnal (MPTP, 6-OHDA, DSP-4 és AF64A) szemben. E hatásokért csak részben felelős a MAO-B enzim bénítása. Az első cikk 1977-ben írta le gyógyszerfüggésben szenvedők parkinsonos tüneteit. Először a hosszantartó levodopa terápiának tulajdonították a mellékhatásként megjelenő tüneteket, de később kiderült, hogy ezek a betegek meperidint szedtek, mely szennyezésként tartalmazott 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-t (MPTP) és ez az anyag volt felelős a megjelenő parkinsonos tünetekért (Davis és mtsai, 1979).

Az úgynevezett MPTP-parkinsonizmus kivédhető szelektív MAO-B bénítókkal. Az MPTP egy igen értékes eszköz az antiparkinson szerek kutatásában, de a legcélravezetőbb egy endogén toxin alkalmazása. Ilyen MPTP analóg endogén neurotoxin a tetrahidroisquinolin (TIQ), mely szintén parkinsonos tüneteket idéz elő. A deprenil kivédi a TIQ neurodegeneratív hatását is (Glover és Sandler, 1993).

A 6-hidroxi-dopamin (6-OHDA) a dopaminerg pályák károsítására a leggyakrabban alkalmazott toxin, melyet főleg Parkinson-kór modellezésére használnak állatkísérletekben. Ilyen célú alkalmazását az is indokolja, hogy a neurotoxin Parkinson-kóros betegek vizeletéből kimutatható. A 6-OHDA által okozott nigrostriatális dopaminerg lézió a hidrogén-peroxid, szuperoxid és hidroxil gyökök felszaporodásának köszönhető. A 6-OHDA-nal kezelt állat striatumából fokozódik az acetilkolin (ACh) kiáramlása, mivel a nigrostriatális dopaminerg neuronok élettani hatása, hogy gátolják a kolinerg neuronok működését a striatumban. A deprenil egyszeri nagy dózisa, vagy kis dózis 3 hétig adva normalizálja az ACh szintet (Knoll, 1978b, 1988; Hársing és mtsai, 1979). A deprenilnek ez a 6-OHDA-

nal szemben kimutatott védő hatása volt az első bizonyíték a vegyület neuroprotektív hatékonyságára.

A DSP-4 egy-kloroalkilamin, mely szelektíven és tartósan gátolja a dopamin--hidroxilázt és a noradrenalin visszavételét a végkészülékekbe. A központi idegrendszerben akár 1 hónapig is fennálló noradrenalin depléciót okozhat. A deprenil (10 mg/kg) kivédi a DSP-4 toxicitást, míg más irreverzibilis MAO-B gátlók, mint például az MDL 72974, nem rendelkeznek ezzel a hatással (Bertocci és mtsai, 1988; Finnegan és mtsai, 1990).

Az AF64A (etil-kolin-mustár-aziridinium) szelektíven és irreverzibilisen károsítja a hippokampális kolinerg neuronokat. Szignifikánsan csökkenti ezen a területen az ACh bioszintézisében részt vevő kolin-acetil-transzferáz és a katabolikus acetilkolin-észteráz enzim aktivitását. A szelektivitását mutatja, hogy a neostriatumban ez a hatása elmarad. A deprenil kezelés az összes említett folyamatot megfordítja, azaz a neurotoxin neurodegeneratív hatása ellen is véd (Ricci és mtsai, 1992).

### A DEPRENIL ANTIAPOPTOTIKUS HATÁSA

Neurodegeneratív károsodást az előzőekben bemutatott neurotoxinokon kívül oxidatív stresszel és excitátoros aminosavakkal (arginin, glutaminsav) is ki lehet váltani. Mindkét folyamatban szabadgyökök keletkeznek, melyeket kóros körülmények között a szervezet nem tud eliminálni, és végül egy láncreakció eredményeként a sejt pusztulását hozzák létre. Szabadgyökök közömbösítésére a sejtek többféle mechanizmussal rendelkeznek. A szuperoxid inaktíválásában a szuperoxid dizmutáz (SOD) játszik szerepet, melynek két formája létezik: a Cu/Zn tartalmú citosol és a Mn tartalmú mitokondriális enzim.

A szuperoxid anionból az SOD hatására közbülső termékként H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> keletkezik, mely kataláz hiányában, illetve vas-ion (Fe<sup>2+</sup>) jelenlétében még reaktívabb hidroxil gyökké alakul. A folyamat során keletkező OH fokozza a lipid peroxidációt, károsítja a sejtmembránt, ami DNS károsodáshoz, excitátoros aminosavak felszabadulásához és végül a sejt pusztulásához vezet. Knoll 1988-ban írta le, hogy a deprenil kezelés fokozza a SOD mindkét formájának aktivitását és a hidrogénperoxid inaktíválásában részt vevő kataláz enzim működését is. Ezt először Carillo és munkatársai (1991), majd sokan mások megerősítették. A mitokondriális toxinok által kiváltott sejtmembrán károsodást az antioxidánsok ugyan kivédik, azonban az idejében diagnosztizált Parkinson-kór terápiájában a Parkinson Study Group az E-vitamint a randomizált,

placebo-kontrollos kísérletekben nem találta hatékonynak, ugyanakkor a deprenil protektív hatása itt is szignifikáns volt (Parkinson Study Group, 1993).

Az excitátoros aminosavak citotoxikus hatása több támadáspontú. Létrejöhet NMDA, AMPA/kainát-receptorokon keresztül, intracelluláris  $Ca^{2+}$  szint növekedéssel, a proteázok, lipázok aktiválásával, a mitokondriális energiatermelő mechanizmus károsításával, a NO szintézis fokozásával, arachidonsav felszabadulás fokozódásával a sejtmembránból és DNS fragmentációval. A folyamatban részt vevő NO szabadgyök fokozza a glutamát felszabadulását, mely tovább erősíti a láncreakciót. A NO fiziológiás körülmények között argininből nitrogén-oxid-szintáz (NOS) hatására keletkezik. A deprenil megváltoztatja a NO szintáz, a szuperoxid dizmutáz (SOD 1,2) bcl-2, bcl-XL, c-jun és a NAD-dehidrogenáz gének expresszióját (Tatton és mtsai, 1996 b).

A deprenil 0.005-0.01 mg/kg-os utókezeléssel fokozza az agyi trauma vagy motoneuron axotomia utáni reaktív astrocytosist, az osztódást, a CNTF (ciliary neurotroph factor)-expresszióját, és az axonok növekedési faktorainak fokozott szintézisével mérsékli a látóideg átvágását követő retina ganglion sejtek pusztulását (Salo és Tatton, 1992; Buys és mtsai, 1995).

Az apoptózis, mint programozott sejthalál, a természetes folyamatok egyike, mely részben védi a szervezetet az életre képtelen sejtek elszaporodásától, de ha a folyamat kóros körülmények között felgyorsul, a szervezet ellen is fordulhat. Ezért mindenképpen fontos a különböző módon provokált folyamat gátlásának vizsgálata. A deprenil sikeresen gátolta az NGF-el neuronális irányba differenciálódott PC-12 pheochromocytoma sejtek szérum megvonásra bekövetkező apoptózisát, és igen kis koncentrációban (10<sup>-9</sup>, 10<sup>-13</sup>M) csökkentette a növekedési faktorok elvonásával indukált apoptózist az A-2058 melanoma és PC12 sejtvonalon (Tatton és mtsai, 1994; Szende és mtsai, 2000). A deprenil anti-apoptotikus hatása a MAO-B gátlástól független. PC-12-es sejtvonalon a deprenil kezelés meggátolja a mitokondriumok membránpotenciáljának az apoptotikus folyamatok korai fázisára jellemző csökkenését, és segíti a reaktív gyökök eliminálását. A deprenil kezelés a MAO enzim expresszióját nem befolyásolja (Tatton és mtsai, 1996a, 1996b).

### A DEPRENIL HATÁSA SEJTKULTÚRÁKON

A gyógyszerfejlesztések egyik mai útja olyan terápiás ágensek keresése, amelyek fokozzák a a szinaptikus plaszticitásban, a sejtek növekedésében és a kog-

nitív funkciók javításában fontos szerepet játszó neurotróf faktorok, a brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vagy a neural growth factor (NGF) expresszióját. A gliasejtek mennyiségileg jól mérhető specifikus funkciója, hogy neurotróf faktorokat szintetizálnak. A deprenil kezelés szignifikánsan megnövelte az NGF és a BDNF mRNS expresszióját (Shimazu és mtsai, 2003).

Mivel a trofikus faktorok fontos szerepet játszanak az agyi károsodás okozta zavarok helyreállításában is, kézenfekvő volt a deprenil citoprotektív hatásának vizsgálata stroke modelleken. Kimutatták, hogy az ember agyi endothel sejtjei enhancer érzékenyek. Mivel agyi ischemia és reperfüzió károsítja az endothel sejteket és a neuronokat, a stroke terápia végső célja ezeknek a védelme, melyet deprenil kezeléssel állatkísérletes modelleken létre lehet hozni (Dénes és mtsai, 2006).

Arra hivatkozva, hogy a deprenilt - mivel a dopamin korfüggő csökkenése ellen hat - Knoll javaslatára anti-aging vegyületként használják, egér embrionális őssejteken vizsgálták a vegyület hatását. A differenciálatlan pluripotens embrionális őssejteken a deprenil dóziszfüggően serkentette az őssejtek neuronokká történő differenciálódását. A szerzők azt javasolják, hogy az öregkori neurodegeneratív betegségek kezelésére a deprenilt őssejt-terápiával kellene kombinálni (Esmaili és mtsai, 2006).

ThyagaRajan és munkatársai 1991-2001 között dolgozatok sorában bizonyította a deprenil spontán növekvő és karcinogénnel létrehozott tumorok elleni védő hatását patkányokon, és ezt a hatást összefüggésbe hozta a vegyületnek a centrális és perifériás neurotranszmisszióra kifejtett fokozó hatásával, valamint azzal a képességével, hogy helyreállítja az immunológiai válaszreakciókat (ThyagaRajan és Felten, 2002). Az immunrendszer fokozott aktivitását a deprenil azzal fejt ki, hogy fokozza számos citokinnek (IL-2, IL-6, TNF-, IFN- $\gamma$ ) a termelését (Muller és mtsai, 1998), javítja a természetes killer sejteknek a sejteket öldő hatását (ThyagaRajan és mtsai, 1998), és azzal, hogy az alacsony IGF-I termelését helyreállítja, növeli az endokrin rendszernek az aktivitását, ennek révén pedig stimulálja a növekedési hormon szekrécióját (De la Cruz és mtsai, 1997). A deprenil a szérum prolaktin koncentrációját öreg állatokon csökkenti, ezzel lassítja a mellrák progresszióját (ThyagaRagan és Felten, 2002).

Leírták, hogy a deprenil kezelés gátolja az agyi neuronok számának az öregedés következményeként létrejött csökkenését (Amenta és mtsai, 1994), továbbá kimutatták, hogy a hippocampus CA1 régiójában



a neuronok száma deprenil kezelt öreg patkányokon magasabb, mint a kezeletlen kontrollokon (Kiray és mtsai, 2006).

### A DEPRENIL ENHANCER HATÁSA

A deprenil eddig felsorolt sokrétű hatásainak közös nevezője az, hogy unikális módon serkenti az agytörzsi katecholaminerg neuronok működését, márpedig ez a rendszer gyakorlatilag minden centrális és perifériás funkcióra hatást gyakorol. A deprenil, ma enhancer hatásnak nevezett (Knoll, 1994) sajátos hatásának bizonyítását, a noradrenalin, dopamin és szerotonin HPLC technikával történő pontos mérési módszerének megszületése tette lehetővé. Ezzel a technikával igazoltuk, hogy már a deprenil szokásos, MAO-B bénító dózisének (0.25 mg/kg) nagyságrendekkel kisebb adagok is elegendőek ahhoz, hogy az agytörzsi katecholaminerg neuronok aktivitása szignifikánsan fokozódjon (Knoll és Miklya, 1994).

Az agytörzsi enhancer reguláció olyan enhancer-érzékeny neuronok létén alapul, melyek ingerlékenységüket endogén (pl. feniletilamin) vagy szintetikus (pl. deprenil) enhancer vegyületek hatására a másodperc tört része alatt fokozni képesek. A reguláció lényege az, hogy az enhancer vegyületnek már femtopikomoláris tartományon belüli koncentráció növekedésével arányosan az enhancer érzékeny neuronoknak egyre nagyobb hányada kerül ingerületbe. Az újabb kutatások világossá tették, hogy a deprenilnek oly különböző funkciókra kifejlesztett, az előzőekben röviden összefoglalt, laboratóriumok százaiban észlelt serkentő hatása annak köszönhető, hogy ez a szintetikus enhancer vegyület az agytörzsi katecholaminerg neuronok ingerlékenységét unikális mechanizmussal fokozza (Knoll, 2006).

A deprenil nem fejt ki jelentős enhancer hatást a szerotonerg neuronokon. A deprenilnél az agytörzsi katecholaminerg neuronokra kifejlesztett enhancer hatását illetően mintegy 100-szor hatékonyabb új vegyület [(-)-BPAP], a szerotonerg rendszerre még erőteljesebben hat, mint az agytörzsi katecholaminokra (Knoll és mtsai, 1999). Ennek a rendkívül ígéretes új vegyületnek a gyakorlati értéke még feltáratlan.

### A DEPRENIL 'ANTI-AGING', AZ AGY ÖREGEDÉSÉT LASSÍTÓ HATÁSA

A deprenil az 1970-es évek elején, mint első szelektív MAO-B bénító vált világhírűvé. Már a kutatások első szakaszában felismerték, hogy a deprenil kezelés öreg patkányokon szignifikánsan fokozza a szexuális

és tanulási teljesítőképességet, és a vegyületnek ezt a sajátos hatását akkor még a MAO-B enzim gátlásával magyarázták. Bár már 1978-tól kezdve Knoll tanulmányai sorában (pl. Knoll, 1978 a, 1978 b) többször utal arra, hogy az elemzett hatásmódja miatt, a Parkinson-kór felismerése után a kezelést azonnal deprenillel kell kezdeni, és már találunk utalást az időskorú, hosszú távú kis deprenil dózisok adagolása szükségességének megfogalmazására is (Knoll, 1978 a, p. 266-267; 1978 b, p. 195), ám ennek a koncepciónak határozott kifejtésére és indoklására csak később kerül sor. A Nemzetközi Kémiai Társaság (IUPAC) és Farmakológiai Társaság (IUPHAR) közös 'Strategy in Drug Research Symposium'-án (Noordwijkerhout, 1981) tartott előadásában fejtette ki először, hogy profilaktikus deprenil adagolással kell lassítani az agy leggyorsabban öregedő neuronjainak, az agytörzs életfontosságú nigrostriatális dopaminerg rendszerének korfüggő hanyatlását (Knoll, 1982). Mivel akkor még a ma oly fontos szerepet játszó 'anti-aging' terápiára törekvés ismeretlen volt, ezt az előadást valójában az első konkrét 'anti-aging' hatásmóddal ható vegyület leírásának tekinthetjük.

Knoll javaslata, miszerint az agy öregedésének lassítására a szexuális érettségtől kezdődően profilaktikus célból, napi 1 mg deprenilt kellene mindenkinek élete végéig szednie, visszavezethető egy, a veleszületett és szerzett hajtóerők működésével kapcsolatos, az 1950-es évek elején végzett kísérletei során tett alapvető felismeréséig. Azt vette észre, hogy a fiatal, még szexuálisan éretlen állatokon az éhség, mint hajtóerő sokkal intenzívebb kutató-kereső aktivitást vált ki, mint a már kifejlett, szexuálisan érett állatokon (Knoll, 1957). Megismételtük a jelenséget bizonyító kísérletsorozatot 1994/1995-ben (Knoll és Miklya, 1995). Rendkívül jelentős különbséget találtunk 2 hónapos, tehát még szexuális érettségük csúcsát éppen elérni készülő, illetve 4 hónapos, már teljesen kifejlett, szexuálisan érett patkányok éhség okozta kereső-kutató reflex aktivitásában. A jelenség okát akkor már megértettük. Bizonyítottuk, hogy az agytörzsi katecholaminerg neuronok az elválasztás előtt (3. hét) szignifikánsan alacsonyabb aktivitással működnek, mint elválasztás után. Az elválasztás után észlelhető rendkívül fokozott katecholaminerg aktivitás fennmarad a második hónap végéig, amikor az állat eléri a szexuális érettséget. Ezután az aktivitás csökkenni kezd és a 4. hónap végére visszaáll az elválasztás előtt mért alacsony aktivitás (Knoll és Miklya, 1995). A hanyatló életszakaszban ('postdevelopmental longevity') lassan csökken az aktivitás egészen a halálig. Bizonyítottuk a továbbiakban, hogy valóban a szexuális hormonok

terminálják a fejlődési életszakasz ('developmental longevity') fokozott agytörzsi katecholaminerg aktivitását (Knoll és mtsai, 2000).

A deprenil enhancer hatása eredményeképpen fokozza a tanulási képességet (Knoll B és mtsai, 1977), növeli a szexuális teljesítményt és meghosszabbítja az élettartamot (Knoll, 1988, 1989; Knoll és mtsai, 1989, 1994). A deprenilnek ezt a hatását számos külföldi kutatócsoport utánvizsgálta és megerősítette patkányokon (Milgram és mtsai, 1990; Kitani és mtsai, 1992), kutyákon (Ruehl és mtsai, 1997) és szíriai hörcsögökön (Stoll és mtsai, 1997). A deprenil az első vegyület, mely állatok élettartamát szignifikánsan megnyújtja és azt akár a technikai határ (technical life span, TLS) fölé is emeli (Knoll, 1988). A deprenilt, melyről máig sok ezer dolgozatot írtak, ma a leghatékonyabb 'anti-aging' vegyületnek tartják. Vannak, akik százazrekre, sőt már milliókra becsülik azok számát, akik naponta profilaktikus célból 1 mg deprenilt szednek az agy öregedésének lassulása reményében. Forgalmaznak olyan készítményeket (Selepryl, Cyprenyl), melyek 1 cseppje tartalmazza a napi profilaktikus dózist. Konkrét ismeret azonban arról, hogy mennyien élnek a deprenil profilaxis módszerével, és annak milyen is a hatása, nincs, mert mindmáig hiányzik az a precízen tervezett és kivitelezett széles körű vizsgálat, mely placebo kontroll mellett eldönthetné, hogy lehet-e szignifikánsan csökkenteni az agy öregedését profilaktikus deprenil kezeléssel. Ennek a hiánynak pótlása több, mint időszerű.

## KONKLÚZIÓ

Mivel a születéskor elvárható átlagos élettartam jelenleg 2,2 hónappal hosszabbodik évente (lásd például az USA-ra vonatkozóan: National Vital Statistics Reports, 2004), egyre több ember életében manifesztálódik az öregkori neurodegeneratív betegségek egyike. Például a 65 évesek 1-5%-a szenved Alzheimer-kórban, míg 80 éves kor után ez az arány eléri a 20%-ot. Becslések szerint, csak az Egyesült Államokban 2050-re az Alzheimer-kórban szenvedők száma eléri a 16 milliót. Éppen ezért egyre nagyobb a jelentősége az olyan profilaktikus kezelésnek, amely az öregkori neurodegeneratív betegségek megjelenését késleltetheti és jelentősen javítja az öregkori életminőséget. Knoll 1982-ben előterjesztett azon javaslatát, miszerint a szexuális érettségtől kezdődően profilaktikus célból adagolt napi 1 mg deprenillel, az agytörzsi katecholaminerg neuronjai ingerlékenységének specifikus mechanizmussal történő fokozásával, szignifikánsan lassítani lehet az agykéreg

teljesítőképességének korfüggő hanyatlását, a ma már rendelkezésre álló adatok birtokában alaposan alátámasztottnak ítéltető. Ezért javaslatot tesztek egy olyan országos kutatási projekt kidolgozására, melynek célja, hogy placebo kontrollal vizsgáljuk meg, lehet-e kellő időben kezdett, a vizsgált egyének haláláig követett profilaktikus deprenil kezeléssel jelentősen csökkenteni az öregkori neurodegeneratív betegségek manifesztálódásának esélyét. Figyelembe véve az átlagos életkor várható gyors növekedését egy ilyen lehetőség precíz meghatározásának költségei eltörpülnek egy eredményes kimenetelű vizsgálatnak a népegészségügyi kiadásokat hosszútávon csökkentő hatásához képest. Amennyiben megfelelő számban és 65 éves kortól kezdődően vonjuk be az egyéneket a vizsgálatba, racionálisan várható, hogy már 5 éven belül statisztikailag értékelhető, első közlésre alkalmas választ kapunk a feltett kérdésre.

**Nyilatkozat.** Dr. Miklya Ildikó jelen publikáció adatainak feldolgozását, elemzését, értelmezését saját maga végezte. Gyógyszereket adományozó cégek nem vettek részt a vizsgálat tervezésében, illetve az adatok gyűjtésében, elemzésében, értelmezésében vagy publikálásában. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és részéről a márkanevek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése nem jelent támogatást.

**Levelezési cím:** Dr. Miklya Ildikó, Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel./Fax: 210-4405  
E-mail: mikild@hotmail.com

## IRODALOM

- Allain H, Gougnard J, Naukirek HC (1991) Selegiline in de novo parkinsonian patients: the French selegiline multicenter trial (FSMP). *Acta Neurol Scand* 136:73-78
- Amenta F, Bongrani S, Cadel S, Ricci A, Valsecchi B, Zeng YC (1994) Neuroanatomy of aging brain. Influence of treatment with L-deprenyl. *Ann NY Acad Sci* 717:33-44
- Amsterdam JD (2003) A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64:208-214
- Berry MD, Juorio AV, Paterson IA (1994) Possible mechanisms of action of (-)-deprenyl and other MAO-B inhibitors in some neurologic and psychiatric disorders. *Progr in Neurobiology* 44:141-161
- Bertocci B, Gill G, Da Prada M (1988) Prevention of the DSP-4 induced noradrenergic neurotoxicity by irreversible, not by reversible MAO-B inhibitors. *Pharmacol Res Comm Suppl* 20:131-132
- Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH (1977) Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1:439-443
- Buys YM, Trope GE, Tatton WG (1995) (-)-Deprenyl increases

- the survival of rat retinal ganglion cells after optic nerve crush. *Curr Eye Res* 14:119-26
8. Campi N, Todeschini GP, Scarzella L (1990) Selegiline versus L-acetylcarnitine in the treatment of Alzheimer-type dementia. *Clin Ther* 12:306-314
  9. Carillo MC, Kanai S, Nokubo M, Kitani K (1991) (-)Deprenyl induces activities of both superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in the striatum of young male rats. *Life Sci* 48:517-521
  10. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, Kopin IJ (1979) Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1:249-254
  11. De la Cruz CP, Revilla E, Rodriguez-Gomez JA, Vizuet ML, Cano J, Machado A (1997) Deprenyl treatment restores serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in aged rats to young rat level. *Eur J Pharmacol* 327:215-220
  12. Denes L, Szilágyi G, Gál A, Bori Z, Nagy Z (2006) Cytoprotective effect of two synthetic enhancer substances, (-)-BPAP and (-)-deprenyl, on human brain capillary endothelial cells and PC12 cells. *Life Sci* 79:1034-1039
  13. Esmaili F, Tiraihi T, Movahedin M, Mowia SJ (2006) Selegiline induces neuronal phenotype and neurotrophins expression in embryonic stem cells. *Rejuvenation Res* 9:475-484
  14. Falsaperla A, Monici Preti PA, Oliani C (1990) Selegiline versus oxiracetam in patients with Alzheimer-type dementia. *Clin Ther* 12:376-384
  15. Finnegan KT, Skratz JJ, Irvin I, DeLanney LE, Langston JW (1990) Protection against DSP-4 induced neurotoxicity by deprenyl is not related to its inhibition of MAO-B. *Eur J Pharmacol* 184:119-126
  16. Gaszner P (1991) On cognition-enhancing properties of antidepressants (including selegiline). In: *Biological Psychiatry Vol 2*, pp:169-171, Eds.: Racagni G et al., Elsevier Science Publishers B V
  17. Glover V, Sandler M (1993) Neurotoxins and monoamine oxidase B inhibitors: Possible mechanism for the neuroprotective effect of (-)-deprenyl. In: *Inhibitors of Monoamine oxidase*. Ed.: Szelényi I, pp:169-182, Birkhauser Verlag, Basel
  18. Gupta S, Dronev T, Kyser A, Keller P (1999) Selegiline augmentation of antipsychotics for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Comp Psychiatry* 40:148-150
  19. Gupta M, Kulkarni SK (2000) Studies on anticonvulsant actions of L-deprenyl. *Indian J Exp Biol* 38:332-337
  20. Hársing LG, Magyar K, Tekes K, Vizi ES, Knoll J (1979) Inhibition by deprenyl of dopamine uptake in rat striatum: a possible correlation between dopamine uptake and acetylcholine. *Pol J Pharmacol Pharm* 31:297-307
  21. Jankovic J (1993) Deprenyl in attention deficit associated with Tourette's syndrome. *Arch Neurol* 50:268-288
  22. Kiray M, Bagriyanik HA, Pekcetin C, Ergur BU, Uysal N, Ozyurt D, Buldan Z (2006) Deprenyl and the relationship between its effects on spatial memory, oxidant stress and hippocampal neuron in aged male rats. *Physiol Res* 55:205-212
  23. Kitani K, Kanai S, Sato Y, Ohta M, Ivy GO, Carillo MC (1992) Chronic treatment of (-)deprenyl prolongs the lifespan of male Fischer 344 rats. Further evidence. *Life Sciences* 52:281-288
  24. Knoll B, Held Gy, Gyarmati Zs (1977) The effect of selective MAO inhibitors on the conditioned avoidance response of Wistar rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 29:291-296
  25. Knoll J (1957) Experimental studies on the higher nervous activity of animals. VI. Further studies on active reflexes. *Acta Physiol Hung* 12:65-92
  26. Knoll J (1978a) The pharmacology of selective irreversible monoamine oxidase inhibitors. In: *Enzyme-activated irreversible inhibitors*. (Eds.: Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J.), Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp 253-269
  27. Knoll J (1978b) The possible mechanism of action of (-)deprenyl in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 43:177-198
  28. Knoll J (1982) Selective inhibition of B type monoamine oxidase in the brain: a drug strategy to improve the quality of life in senescence. In: *Strategy in Drug Research*, (Ed.: Keverling Buisman J.A.), Elsevier, Amsterdam, pp 107-135
  29. Knoll J (1988) The striatal dopamine dependency of lifespan in male rats. longevity study with (-)deprenyl. *Mech Ageing Dev* 46:237-262
  30. Knoll J (1989) The pharmacology of selegiline ((-)-deprenyl). New aspects. *Acta Neurol Scand* 126:83-91
  31. Knoll J (1992) The pharmacological profile of (-)deprenyl (selegiline) and its relevance for humans: A personal view. *Pharmacol Toxicol* 70: 317-321
  32. Knoll J (1994) Memories of my 45 years in research. *Pharmacol Toxicol* 75:65-72
  33. Knoll J (1998) (-)Deprenyl (Selegiline), a catecholaminergic activity enhancer (CAE) substance acting in the brain. *Pharmacol & Toxicol* 82:57-66
  34. Knoll J (2000) Outlines of a drug strategy to slow brain aging. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 4:151-170, 2000
  35. Knoll J (2006) Az agy és tudata. A veleszületett és szerzett hajtóerők neurokémiai koncepciója. Akadémiai Kiadó, Budapest, 266 oldal.
  36. Knoll J, Miklya I (1994) Multiple, small dose administration of (-)deprenyl enhances catecholaminergic activity and diminishes serotonergic activity in the brain and these effects are unrelated to MAO-B inhibition. *Arch int Pharmacodyn Thé* 328:1-15
  37. Knoll J, Miklya I (1995) Enhanced catecholaminergic and serotonergic activity in rat brain from weaning to sexual maturity: Rationale for prophylactic (-) deprenyl (selegiline) medication. *Life Sci* 56:611-620
  38. Knoll J, Ecsery Z, Nievel J, Knoll B (1964) Phenylisopropylmethyl-propinylamine HCL (E-250) egy új hatásspektrumú pszichoenergetikum. *MTA V. Oszt KözL* 15: 231-238
  39. Knoll J, Ecsery Z, Kelemen K, Nievel J, Knoll B (1965) Phenylisopropylmethyl-propinylamine (E-250) a new psychic energizer. *Arch int Pharmacodyn Thé* 155:154-164
  40. Knoll J, Dalló J, Yen TT (1989) Striatal dopamine, sexual activity and lifespan. Longevity of rats treated with (-)deprenyl. *Life Sci* 45:525-531
  41. Knoll J, Yen TT, Miklya I (1994) Sexually low performing male rats dies earlier than their high performing peers and (-) deprenyl treatment eliminates this difference. *Life Sci*. 54:1047-1057
  42. Knoll J, Yoneda F, Knoll B, Ohde H, Miklya I (1999) (-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, (-)BPAP, a selective enhancer of the impulse propagation mediated release of catecholamines and serotonin in the brain. *Brit J Pharmacol* 128:1723-1732
  43. Knoll J, Miklya I, Knoll B, Dalló J (2000) Sexual hormones terminate in the rat the significantly enhanced catecholaminergic/serotonergic tone in the brain characteristic to the post-weaning period. *Life Sci* 67:765-773
  44. Larsen JP, Boas J, Erdal JE (1999) Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. the Norwegian-Danish Study Group. *Eur J Neurol* 6:539-547
  45. Löscher W, Lehmann H (1996) L-Deprenyl (selegiline) exerts anticonvulsant effects against different seizure types in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 227:1410-1417
  46. Martini E, Pataky I, Szilágyi K, Venter V (1987) Brief information on an early phase-II study with (-)deprenyl in demented patients. *Pharmacopsychiatry* 20:256-257

47. Mendlewicz J, Youdim MBH (1983) L-deprenyl, a selective monoamine oxidase-type B inhibitor, in the treatment of depression: a double-blind evaluation. *Br J Psychiatry* 142:508-11
48. Milgram MW, Racine RJ, Nellis P, Mendoca A, Ivy GO (1990) Maintenance on L-(-)deprenyl prolongs life in aged male rats. *Life Sci* 47:415-420
49. Monteverde A, Gnemmi P, Rossi F, Monteverde A, Finali GC (1990) Selegiline in the treatment of mild to moderate Alzheimer-type dementia. *Clin Ther* 12:315-322
50. Muller T, Kuhn W, Kruger R, Przuntec H (1998) Selegiline as immunostimulant: a novel mechanism of action. *J Neurotransm Suppl* 52:321-328
51. Myttyla VV, Sotaniemi KA, Vourinen JA, Heinonen EH (1992) Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 42:339-343
52. National Vital Statistics Reports (2004) Vol. 53, No.6., Nov. 10
53. Parkinson Study Group (1989) Effect of (-)deprenyl on the progression disability in early Parkinson's disease. *New Engl J Med* 321:1364-1371
54. Parkinson Study Group (1993) Effect of tocopherol and (-) deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *New Engl J Med* 328:176-183
55. Parkinson Study Group (1996) Impact of deprenyl and tocopherol treatment of Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 39:37-45
56. Parnetti L (1995) Clinical pharmacokinetics of drugs for Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet* 29:110-129
57. Quitkin FM, Liebowitz MR, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W, Rabkin JG, Markowitz J, Davies SO (1984) L-Deprenyl in atypical depressives. *Arch Gen Psychiatry* 41:777-781
58. Rapaport A, Stein D, Schwartz M, Levin J, Stier S, Elizur A, Rabey JM (1999) A trial of L-deprenyl for the treatment of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 106:911-918
59. Ricci A, Mancini M, Strocchi P, Bongrani S, Bronzetti E (1992) Deficits in cholinergic neurotransmission markers induced by ethylcholine mustard aziridium (AF64A) in the rat hippocampus: sensitivity to treatment with the monoamine oxidase-B inhibitor L-deprenyl. *Drug Exp Clin Res* 18:163-171
60. Ruehl WW, Entriken TL, Muggenberg BA, Bruyette DS, Griffith WG, Hahn FF (1997) Treatment with L-deprenyl prolongs life in elderly dogs. *Life Sci* 61:1037-1044
61. Salo PT, Tatton WG (1992) Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. *J Neurosci Res* 31:394-400
62. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 336:1216-1222
63. Shimazu S, Tanigawa A, Sato N, Yoneda F, Hayashi K, Knoll J (2003) Enhancer substances: Selegiline and R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, [(-)-BPAP] enhance the neurotrophic factor synthesis on cultured mouse astrocytes. *Life Sci* 72:2785-2792
64. Stoll S, Hafner U, Kranzlin B, Muller WE (1997) Chronic treatment of Syrian hamsters with low-dose selegiline increases lifespan in females but not males. *Neurobiol Aging* 18:205-211
65. Szende B, Magyar K, Szegeci Zs (2000) Apoptotic and antiapoptotic effect of (-)deprenyl and (-)desmethyl-deprenyl on human cell lines. *Neurobiology* 8:249-255
66. Tariot PN, Cohen RM, Sunderland T, Newhouse PA, Yount D, Mellow AM (1987) L-(-)Deprenyl in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 44:427-433
67. Tatton WG, Ju WY, Holland DP, Tai C, Kwan M (1994) (-)-Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. *J Neurochem* 63:1572-1575
68. Tatton WG, Wadia JS, Ju WY, Chalmers-Redman RM, Tatton NA (1996a) (-)-Deprenyl reduces neuronal apoptosis and facilitates neuronal outgrowth by altering protein synthesis without inhibiting monoamine oxidase. *J Neural Transm Suppl* 48:45-59
69. Tatton WG, Chalmers-Redman RM (1996b) Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurology Suppl* 3:S171-183
70. Tetrad JW, Langston JW (1989) The effect of (-)deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 245:519-522
71. ThyagaRajan S, Madden KS, Kalvass JC, Dimitrova SS, Felten SY, Felten DL (1998) L-deprenyl-induced increase in IL-2 and NK cell activity accompanies restoration of noradrenergic nerve fibres in the spleens of old F344 rats. *J Neuroimmunol* 92:9-21
72. ThyagaRajan S, Felten DL (2002) Modulation of neuroendocrine-immune signalling by L-deprenyl and L-desmethyldeprenyl in aging and mammary cancer. *Mech Aging Dev* 123:1056-1079
73. Varga E, Tringer L (1965) Clinical trial of a new type of promptly acting psychoenergetic agent (phenyl-isopropylmethyl-propinylamine HCl, E-250). *Acta Med Acad Sci Hung* 23:289-295



## The state of art 25 years after Knoll's proposal to slow brain aging via the prophylactic administration of (-)-deprenyl

Due primarily to developments in immunology, chemotherapy and hygiene the estimated life expectancy at birth increased during the last century from about 55 years to 80 years. Since the human Technical Life Span (TLSh) is about 120 years and life expectancy is today steadily increasing by about 2.2 months/year, a life span of 100 years may appear quite soon. Knoll developed (-)-deprenyl, the first anti-aging drug, the prophylactic administration of which increased significantly the average life span of animals. (-)-Deprenyl became a world-wide used experimental tool as the first selective inhibitor of B-type MAO and being the unique MAO inhibitor free of the cheese effect was introduced to treat Parkinson's disease, because it could be administered in combination with levodopa without side effects. However, Knoll demonstrated in his later work that (-)-deprenyl has enhancing qualities already in femto-picomolar concentrations, which leave MAO-B activity unchanged, and the activity of the catecholaminergic neurons in the brain stem and this previously unknown 'enhancer effect' is responsible for the peculiar therapeutic benefits caused by (-)-deprenyl. Knoll proposed 25 years ago to slow the aging of the brain, the decay of behavioral performance, prolong life, and prevent or delay the onset of age-related neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's via the prophylactic daily administration of 1 mg (-)-deprenyl. At present (-)-deprenyl belongs to the best known anti-aging drugs and a rapidly growing number of people are already trying to slow the aging of their brain by taking (-)-deprenyl as a prophylactic agent. Nevertheless, up to the present, an exact analysis with placebo control of the capacity of (-)-deprenyl to prevent or delay the onset of neurodegenerative diseases is still missing. It is already very much on the map to perform such a study with this world-wide highly esteemed Hungarian drug.

**Keywords:** (-)-deprenyl, enhancer regulation, anti-aging effect, prophylactic therapy