

Preventív nanoterápiás lehetőségek szintetikus enhancer anyagokkal

MIKLYA ILDIKÓ

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

A nanotechnológia a 21. század nagy ígérete, mely forradalmasíthatja az orvostudományt. A nanovilág feltárásával a finom diagnosztikai eljárások kibővülnek, melynek segítségével nanomennyiségű gyógyszerek szelektívebb hatást válthatnak ki még a betegségek manifesztálódása előtt. A meglévő gyógyszerkincs egyre inkább kibővül nanoterápiára alkalmas készítményekkel, mint például az enhancer anyagokkal [(-)-deprenil/selegilin, (-)-BPAP]. Az enhancer anyagok azért alkalmasak nanoterápiás készítmények kifejlesztésére, mert specifikus hatásuk már femto-pikomolekuláris tartományban kimutatható őssejteken, sejttenyészeteken, izolált szerveken, élő állatokon, emberen egyaránt. Az enhancer hatást már pontosan meg tudjuk fogalmazni, de a reguláció pontos működése, azaz az enhancer anyagok hatásmódja máig nem ismert, feltehetően azért, mert a mérőmódszerek érzékenysége még nem tette lehetővé a feltárást. A nanotechnológia lehetőséget biztosít rendkívül kis mennyiségű anyag(ok) irányított, célba juttatására, ezen túlmenően megfelelő jeladó sikeres beépítésével precízen meghatározhatóvá válhat a hatás helye. Az enhancer vegyületek hatásmódjának feltárásában ez a kutatási út tűnik ma a legígéretesebbnek. Terápiás szempontból pedig alapvető fontosságú, hogy az agyműködés korfüggő hanyatlásában főszerepet játszik az agytörzsi katecholaminerg neuronok enhancer regulációjának folyamatos hanyatlása és ez a folyamat enhancer vegyületek profilaktikus adagolásával szignifikánsan lassítható. Mivel e folyamat gyorsulása vezet az öregkori neurodegeneratív betegségek (Parkinson kór, Alzheimer kór) manifesztálódásához, enhancer vegyületek preventív nanoterápiájával lehetne ez ellen a leghatékonyabban küzdeni.

Kulcsszavak: enhancer anyagok, enhancer reguláció, (-)-deprenil/selegilin, (-)-BPAP, nanoterápia

ENHANCER REGULÁCIÓ, ENHANCER ANYAGOK

Knoll már az 1990-es évek elején felismerte és kimutatta, hogy az 1960-as évek elején általa kidolgozott (-)-deprenil/selegilin terápiás értéke nem a szelektív MAO-B bénító hatásának köszönhető (Knoll és mtsai 1990, 1992a). A (-)-deprenilnek ezt az eddig ismeretlen, unikális hatását Knoll elnevezte enhancer hatásnak (to enhance = emel, erősít, fokoz, növel), mivel a vegyület képes arra, hogy az éppen vizsgált funkciót megerősítse, az enhancer-érzékeny sejteket fokozottabb aktivitásra készítse.

A Knoll szerinti definíció alapján: „Az enhancer reguláció olyan enhancer-érzékeny neuronok létén alapul, melyek ingerlékenységüket endogén [például β -feniletilamin (PEA)] vagy szintetikus [például

(-)-deprenil] enhancer vegyületek hatására a másodperc tört része alatt fokozni képesek”. A reguláció lényege az, hogy az enhancer vegyületnek már femto-pikomoláris 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 kifejett, serkentő hatása annak köszönhető, hogy ez a szintetikus enhancer vegyület elsősorban az agytörzsi katecholaminerg neuronok ingerlékenységét fokozza (Knoll 2006).

Az enhancer hatás direkt igazolására Knoll kidolgozott egy a (-)-deprenilnél szelektívebb deprenil-analóg enhancer vegyületet, a 1-fenil-2-propilaminopentánt [(-)-PPAP], mely már nem rendelkezik MAO-B bénító hatással, viszont a (-)-deprenilhez hasonlóan

fokozza a katecholaminerg neuronok ingerlékenységét, a pszichostimuláns hatást megtartja, és nem bomlik amfetaminszármazékokra (Knoll és mtsai 1992a).

A (-)-deprenil enhancer hatásának felfedezése világította meg azt, hogy a PEA, melynek a (-)-deprenil egy származéka, endogén enhancer hatású vegyület, viszont gyógyszerként a PEA nem alkalmazható, mert a szervezetben nagyon gyorsan elbomlik.

A (-)-DEPRENIL HATÁSSPEKTRUMA ÉS JELENLEGI TERÁPIÁS JELENTŐSÉGE

A (-)-deprenil új hatásspektrumú antidepressívumként fejlesztették ki (Knoll és mtsai 1964, 1965) és a klinikai vizsgálatok már 1965-ben bizonyították, hogy a (-)-deprenil kedvező hatású depresszióban (Varga és Tringer 1965). Bár klinikai hatékonyságát a későbbiekben megerősítették (Mann és Gershon 1980; Mendlewicz és Youdim 1983; Quitkin és mtsai 1984; és sokan mások), antidepressívumként transzdermálisan alkalmazható gyógyszerformában (Amsterdam 2003) *Emsam* néven csak 2006-ban törzskönyvezték az USA-ban.

A (-)-deprenil az ette nemzetközi hírűvé, hogy egyfelől a MAO-bénítóktól eltérően nem fokozta, hanem gátolta a tiramin hatását, vagyis mentes volt a MAO-bénítók diszkreditáló mellékhatástól, a sajt-effektustól (Knoll és mtsai 1968), másfelől, hogy ez a vegyület volt a MAO-B első szelektív bénítója (Knoll és Magyar 1972), és így a MAO kutatás kulcsvegyületévé vált.

Epilepsiában (Löscher és Lehmann 1996; Gupta és Kulkarni 2000), negatív tünetekkel járó szkizofréniában (Berry és mtsai 1994; Gupta és mtsai 1999), Tourette szindrómában bizonyították hatékonyságát. A Tourette szindróma neurokémiai háttere még nem igazán ismert, azonban a dopaminerg, illetve a szerotonerg tónust fokozó gyógyszerek hatékonnyak a kórképben. Tourette szindrómában megjelenő ADHD-ben (attention deficit hyperactivity disorder - hiperaktivással együtt járó figyelemhiány) a (-)-deprenil számottevő mellékhatás nélkül, biztonságosan alkalmazható (Jankovic 1993). A (-)-deprenil hatékonyan találták még a neuroleptikumok által okozott pseudo-parkinsonizmusban is (Gaszner 1991; Rapaport és mtsai 1999).

Az említett cikkekben a (-)-deprenil hatásait csak nagy dózisok esetén (10-50 mg/kg) vizsgálták. A szükségesnél 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, illetve femto-pikomoláris nagyságrendben az újonnan felismert nem specifikus, illetve specifikus hatást fejt ki.

Gyógyszerként először Európában (Birkmayer és mtsai 1977), majd világszerte a Parkinson kór kezelésére, mint unikális, 'sajt-effektustól' mentes, ezért levodopával mellékhatásmentesen kombinálható MAO-bénítóként 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, kezeltlen Parkinsonos betegekben 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 a frissen diagnosztizált parkinsonos betegek kezelését ma világszerte (-)-deprenil monoterápiával kezdik. A DATATOP Study eredményeit megerősítő multicentrikus klinikai vizsgálatokat végeztek még Franciaországban (Allain és mtsai 1991), Finnországban (Myttila és mtsai 1992), Norvégiában és Dániában (Larsen és mtsai 1999) is.

A (-)-deprenilt kisszámú betegcsoporton végzett klinikai vizsgálatokban hatásosnak találták Alzheimer kórbán is (Martini és mtsai 1987; Tariot és mtsai 1987; Campi és mtsai 1990; Falsaperle és mtsai 1990; Monteverde és mtsai 1990). (-)-Deprenil kezeléssel szignifikánsan javították a betegek állapotát, lassították a betegség progresszióját, továbbá csökkentették a szenilis/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 nigrostriális dopaminerg neuronok sajátos hatásmóddal történő serkentése, melynek pontos mechanizmusa akkor még ismeretlen volt (Knoll és mtsai 1992).

Amint lehetővé vált HPLC segítségével a katecholaminok és a szerotonin élettani koncentrációkban történő pontos mérése, módunk nyílt a (-)-deprenil addig rejtve maradt hatásmódjának megértésére. Pontosán mérni tudtuk ugyanis mind *in vivo*, mind izolált szervi kísérletekben, hogy miként változtatja meg a (-)-deprenil a dózis, illetve koncentráció függvényében diszkrét agyrészletekben a katecholaminerg,

illetve szerotonerg aktivitást. Bebizonyosodott, hogy már a legkisebb (-)-deprenil dózissal (0,01 mg/kg) kezelt patkányokon is szignifikánsan fokozódott a dopaminerg neuronok aktivitása (Knoll és Miklya 1994). Ilyen koncentrációban a (-)-deprenil még nem gátolja szignifikánsan a MAO-B aktivitást, még kevésbé a catecholaminok, illetve a szerotonin felvételét.

A további kutatások tisztázták az agytörzsi enhancer reguláció működését. Megértettük végre, hogy a PEA, a (-)-deprenil anyavegyülete, elsősorban endogén agytörzsi enhancer hatású vegyület. Ez a hatása azért maradt rejtve, mivel a PEA a catecholaminok erőteljes, tartós kiáramlását okozza a végkészülékek raktáraiból (az ismert „releasing” hatás!), mely elfedte, felismerhetetlenné tette enhancer hatását. Az amfetamin és metamfetamin, a PEA tartós hatású szintetikus analógjainak hatásmódja megegyezik az anyavegyületével. A (-)-deprenil azért volt alkalmas az enhancer hatás felfedezésére, mert az első olyan PEA/metamfetamin származék, mely megtartotta enhancer hatását, de elvesztette „releasing” hatását, így első ízben lehetett az enhancer hatást zavartalanul vizsgálni (Knoll és Miklya 1995; Knoll és mtsai 1996a, b, c; Miklya 2007).

Ma már a (-)-deprenilnél hatékonyabb és szelektívebb, új struktúrájú, szintetikus enhancer vegyület, a R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentán [(-)-BPAP] segítségével bizonyított tény, hogy az enhancer hatás nemcsak a catecholaminerg és szerotonerg agytörzsi neuronokon, de a hippokampális kolinerg neuronokon is kimutatható (Knoll és mtsai 1999).

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 úgynevezett MPTP-parkinsonizmus kivédhető szelektív MAO-B bénítókkal. Az MPTP igen értékes eszköz az antiparkinson szerek kutatásában, a legcélravezetőbb azonban 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. 6-OHDA-nal kezelt állat striátumából

fokozódik az acetilkolin (ACh) kiáramlása, mivel a nigrostriatális dopaminerg neuronok élettani hatása, hogy gátolják a kolinerg neuronok működését a striátumban. A (-)-deprenil egyszeri nagy dózisa, vagy kis dózis 3 hétig adva normalizálja az ACh szintet (Knoll 1978, 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 β -kloroalkilamin, mely szelektíven és tartósan gátolja a dopamin- β -hidroxilázt és a noradrenalin visszavételét a végkészülékekbe. A (-)-deprenil 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 bioszintézisben részt vevő kolin-acetil-transzferáz és a katabolikus acetilkolin-észteráz enzim aktivitását. A szelektivitását mutatja, hogy a neostriátumban ez a hatása elmarad. A (-)-deprenil kezelés az összes említett folyamatot megfordítja, azaz ennek a neurotoxinnak is védi a neurodegeneratív hatását (Ricci és mtsai 1992).

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 inaktiválásában a szuperoxid dizmutáz (SOD) játszik szerepet. A szuperoxid anionból a SOD hatására közbülső termékként H_2O_2 keletkezik, mely kataláz hiányában illetve vas-ion (Fe^{2+}) jelenlétében még reaktívabb hidroxil gyökké alakul. A folyamat során keletkező $\cdot OH$ 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 (-)-deprenil kezelés fokozza a SOD mindkét formájának aktivitását és a hidrogénperoxid inaktiválásában részt vevő kataláz enzim működését is. Ezt először Carillo és mtsai (1991), majd sokan mások is megerősítették. A mitokondriális toxinok által kiváltott sejtmembrán károsodást az antioxidánsok ugyan kivédik, azonban az idejében diagnosztizált Parkinson kór terápiajában a Parkinson Study Group az E vitamint

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

Az excitátoros aminosavak citotoxikus hatása több támadáspontú. Létrejöhethet 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 szabadgyökök 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).

A (-)-deprenil enhancer hatású dózisban (0.005-0.01 mg/kg), utókezeléssel fokozza az agyi trauma vagy motoneuron axotomia utáni reaktív asztrocitózist, az osztódást, a CNTF (ciliary neurotroph factor) expresszióját, és az axonok növekedési faktorainak fokozott szintézisével mérsékeli 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 apoptozisát, és igen kis koncentrációban (10^{-9} , 10^{-13} M) csökkentette a növekedési faktorok elvonásával indukált apoptózist az A-2058 melanóma 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 Chalmers-Redman 1996; Tatton és mtsai 1996).

A gyógyszerfejlesztések egyik mai útja olyan terápiás ágensek keresése, amelyek fokozzák a szinaptikus plaszticitásban, a sejtek növekedésében és a kognitív 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, 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 az agyi ischaemia és reperfüzió károsítja az endothel sejtet 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 (-)-deprenil, mivel a dopamin korfüggő csökkenése ellen hat, Knoll javaslatára anti-aging vegyületként használják, eger embrionális őssejteken vizsgálták. 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 (-)-deprenil őssejt-terápiával kellene kombinálni (Esmaili és mtsai 2006).

ThyagaRajan és mtsai 1991-2001 között dolgozatok sorában bizonyították a (-)-deprenil spontán növekvő és karcinogénnel létrehozott tumorok elleni védő hatását patkányokon és ezt a hatást összefüggésbe hozták a vegyület 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 citokin (IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ) termelését (Muller és mtsai 1998), javítja a természetes killer sejtek sejtölő hatását (ThyagaRajan és mtsai 1998), és azzal, hogy helyreállítja az alacsony IGF-I termelést, növeli az endokrin rendszer aktivitását, ennek révén pedig stimulálja a növekedési hormon szekrécióját (De la Cruz és mtsai 1997). Mivel a (-)-deprenil a szérum prolaktin koncentrációját öreg állatokon csökkenti, ezzel lassítja a mellrák progresszióját (ThyagaRajan és Felten 2002).

Knoll és mtsai 1992-ben specifikus módszer segítségével mutatták ki, hogy a nigrostriális dopaminerg neuronok neuromelaninja az öregedésre jellemző morfológiai elváltozáson megy át (1992b). A fiatal (3 hónapos) patkányok neuronjaiban a neuromelanin

granulumok területe szignifikánsan kisebb, mint az öreg állatoké, és ezt a morfológiai változást tökéletesen meg lehet előzni élethosszig tartó (-)-deprenil kezeléssel. Kísérletükben a 3 hónapos kontroll patkányok (I) nigrostriatális neuronjaiban 39.63 nm^2 volt a neuromelanin granulumok átlagos területe, a fiziológias sóoldattal 18 hónapon át kezelt, tehát 21 hónapos patkányoké (II) 74.93 nm^2 ($I/II = p < 0.002$), míg a (-)-deprenillel 18 hónapon át kezelték (III) 39.82 nm^2 ($I/III = p > 0.05$; $II/III = p < 0.001$). Ez a kísérlet-sorozat rendkívül meggyőző bizonyítéka annak, hogy a (-)-deprenil preventív adagolásával a nigrostriatális dopaminerg neuronok öregedésére jellemző morfológiai elváltozás megelőzhető. Ez jó összhangban van azzal a Rinne és mtsai (1991) által leírt klinikai észlelettel, hogy (-)-deprenillel + levodopával kezelt Parkinson kóros betegek mediális nigrális neuronjainak száma nagyobb és a bennük talált Lewy testek száma kisebb mint a csak levodopával kezeltéké. Leírták azt is, 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 a (-)-deprenillel kezelt öreg patkányokon magasabb, mint a kezeletlen kontrolloké (Kiray és mtsai 2006).

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 meghosszabbítja az élettartamot (Knoll 1988, 1989; Knoll és mtsai 1989, 1994). Ezt a sajátos hatást kezdetben még a MAO-B enzim gátlásával magyarázták, de a későbbi kutatások megbizonyították, hogy az agy öregedésének sajátos lassításáért az agytörzsi catecholaminokra kifejtett enhancer hatás felelős.

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). Számos külföldi kutatócsoport patkányokon (Milgram és mtsai 1990; Kitani és mtsai 1992), kutyákon (Ruehl és mtsai 1997) és szíriai hörcsögökön (Stoll és mtsai 1997) utánvizsgálta és megerősítette, hogy az élethosszig (-)-deprenil-kezelt állatok tovább élnek, mint a kezeletlen kontrollok.

A (-)-deprenil, melyről máig sok ezer dolgozatot írtak, ma a leghatékonyabb 'anti-aging' vegyületnek tartják. Ma százazrekre becsülik azok számát, akik profilaktikus célból napi 1 mg (-)-deprenilt szednek agyműködésük öregedése lassulásának reményében. Forgalmaznak már olyan készítményeket

(Selepryl, Cyprenyl), melyek 1 cseppje tartalmaz 1 mg (-)-deprenilt, a napi profilaktikus dózist. Mindazonáltal hiányzik az immár több mint 25 éves Knoll javaslat olyan precízen tervezett és kivitelezett széles körű vizsgálata, mely placebo kontroll mellett bizonyíthatná, hogy profilaktikus (-)-deprenil kezeléssel szignifikánsan lassítani lehet az agy öregedését és ennek eredményeként az élettartam meghosszabbodna, egyézersmind csökkenne az öregkori neurodegeneratív betegségek manifesztálódásának gyakorisága (Miklya 2009).

A (-)-deprenilnek az eddigiekben röviden összefoglalt rendkívül szerteágazó hatásai az agytörzsi catecholaminerg neuronokra kifejtett specifikus enhancer hatásával magyarázhatók, hiszen ez a rendszer szinte minden életfunkcióra hatást gyakorol.

ÚJ STRUKTÚRÁJÚ SZINTETIKUS ENHANCER VEGYÜLET: A (-)-BPAP

Az enhancer hatás felismerése, élettani szerepének elemzése során Knoll bizonyította, hogy nemcsak a PEA, de az indol-analóg triptamin is endogén enhancer anyag (Knoll 1994). Ezért kidolgozott egy triptamin-analóg enhancer vegyületet, a R(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentánt [(-)-BPAP], melynek enhancer hatása a (-)-deprenilnél 100-szor erősebb. A triptamin a PEA-hoz hasonlóan „trace amine”. Azokat a biogén aminokat, amelyek igen kis mennyiségben, mondhatni nyomokban találhatóak az emlős szervezet központi idegrendszerében, „trace” (nyom) aminoknak nevezik. Kimutatásukat nemcsak a mennyiségi viszonyok nehezítik, hanem gyors bomlásuk is. Ilyen endogén „nyom-amin” anyag: a tiramin, a PEA, az oktopamin, melyek számos viselkedésre kifejtett hatása hasonlít az amfetaminéhoz. A catecholaminerg transzmisszió kotranszmittereinek, neuromodulátorainak vagy „hamis” transzmittereinek is nevezték őket. A triptamin, ez az indol-amin, abban különbözik a PEA-származékoktól, hogy nincs releasing hatása (Boulton 1976, 1978).

A triptamin-analóg (-)-BPAP nemcsak erősebb, de szelektívebb enhancer hatású vegyület is, mint a (-)-deprenil, mivel nincs MAO-B bénító hatása, és csak igen nagy dózisokban, a specifikus enhancer hatású adag százezerszeresében gátolja a MAO-A enzimet. A (-)-BPAP hatásspektruma annyiban különbözik még a (-)-deprenilétől, hogy indolstruktúrájánál fogva, a szerotonerg neuronok működését erősebben fokozza, de a (-)-deprenilhez hasonlóan a catecholaminerg tónust is hatékonyan befolyásolja.

A (-)-BPAP-ról máig több mint 30 dolgozatot írtak, melyek igazolják a (-)-BPAP enhancer tulajdonságát és neuroprotektív hatását. Közülük a legfontosabbak: Knoll és mtsai 1999; Hamabe és mtsai 2000; Yoneda 2001; Ohta és mtsai 2002; Knoll és mtsai 2002; Knoll 2003; Maruyama és mtsai 2004; Miklya és Gaszner 2004; Hiramí és mtsai 2005; Gaszner és Miklya 2006; Dénes és mtsai 2006; Tsunekawa és mtsai 2008; Hiranita és mtsai 2010.

AZ ENHANCER ANYAGOK NANOTERÁPIÁS FELHASZNÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A nanotechnológia eredete a 20. század egyik legnagyobb hatású amerikai elméleti fizikusa, a Nobel-díjas R.P. Feynmann nevéhez fűződik, aki már 1959-ben egy olyan miniatürizált technológiát képzelt el, amely a természet alapvető folyamatait követné, másolná le, így nanoobjektumokat építene atomról-atomra, molekuláról-molekulára (Feynmann 1959). Azóta mintegy 50 év telt el, és lassan a nanotechnológia az élet minden területén megtalálható, ahol a 100 nm alatti mérettartományra szükség lehet, így különösen a gyógyszeriparban, orvostudományban, hiszen az élő szervezetek nanotechnológiát alkalmaznak. Az elnevezés alapján elsőként azt gondolnánk, hogy csak a parányi mérettartománynak van nagy jelentősége, azonban számtalan más lehetőséget rejt magában az új technológia. Forradalmi változásokat hozhat nem csak a diagnosztizálásban, gyógyításban, a mellékhatások csökkentésében, de a betegségek megelőzésében is. Forradalmi lenne, mert újra lehetne fogalmazni a betegség és egészség fogalmait, a mai „betegségügy” valóban egészségüggyé válhatna, ha a kórképeket a finom diagnosztikai eljárások segítségével időben, még a manifesztálódás előtt lehetne jelezni, és a kellő, célzott, mellékhatás mentes, profilaktikus kezelést lehetne alkalmazni.

A korábban kifejtettek bizonyítják az enhancer hatás kimutathatóságát minden olyan élő partikulumon, mely enhancerérzékeny receptort tartalmaz (összejtek, sejt kultúrák, szövetek, izolált szervek). Ebből következik, hogy az enhancer anyagok kiválóan alkalmasak ilyen profilaktikus nanoterápiás eszközként, mivel specifikus hatásukat a már említett femto-pikomoláris koncentrációban fejtik ki, és szinte minden hanyatló funkciót erősítenek, mivel az agytörzsi katecholaminerg és szerotonerg tónust egyaránt fokozzák, ami viszont létrehozza a megfelelő centrális, illetve perifériás hatást. A nanotechnológia segítségével molekuláris szinten lehetne karbantartani és javítani az egészséget a speciális kialakítású,

nanotechnológiával előállított komplexek segítségével. Nanohártyák, nanopórusok, nanotubulusok, nanokagylók, mágneses nanoszondák, nanorobotok segítségével lehetőség nyílik a betegségek korai detektálására, finomabb, részletesebb képfeldolgozásra, és pontos, célzott terápiára a betegségek kezdeti stádiumában. Ezekkel a sejtgyógyító komplexekkel, a beépített szenzorok segítségével, lehetővé válna a molekulaazonosítás és szállítás, és a tároló rendszerből az optimális helyen történő hatóanyagának szabadabbá válása.

Amikor az enhancer vegyületek jövőbeni nanomedicinális alkalmazásának lehetőségeire gondolunk, abból kell kiindulnunk, hogy az enhancer anyagok bizonyítottan olyan vegyületek, melyek hatásmódjuknál fogva potenciálisan specifikusan alkalmasak lehetnek a Parkinson kór és az Alzheimer kór manifesztációjának megelőzésére (Knoll 2006). Mivel az említett kórképekben élethosszig tartó gyógyszerbevitelről van szó, a nanomedicinális alkalmazásnak igen nagy a gyakorlati jelentősége a további okok miatt is. Mint ismeretes minden gyógyszer, amit a vérkeringésbe juttatunk, igen nagy nehézséggel jut be a központi idegrendszerbe. Ennek oka az, hogy az emberi agy mintegy 100 milliárd mikrokapillárisal rendelkezik, melyek összfelülete megközelítőleg 20 m², és ez a hatalmas mikrokapilláris fal valójában egy védőgát, a vér-agy gát, mely arra szolgál, hogy a vérkeringésből ne tudjon bejutni semmilyen idegen (toxikus) anyag az agyba. Valójában tehát, amikor például napi 1 mg (-)-deprenilt adagolunk prevenció céljára, anti-aging hatást kifejtő dózisban, akkor ennek a dózisnak a vérkeringésbe jutó mennyiségéből igen kicsiny hányad jut el azokhoz az agytörzsi katecholaminerg neuronokhoz, amelyeken a vegyület enhancer hatását kifejti. Ha viszont a molekulákat olyan módon csomagoljuk be, hogy ez a csomagolás lehetővé tegye azok gátlás nélküli bejutását az agyba, ez azt jelenti, hogy a hatóanyagot valójában olyan kicsiny koncentrációban elég adagolni, amennyi a tényleges hatás kifejtéséhez szükséges. A nanomedicinális alkalmazás technológiája a megfelelő csomagolás, illetve olyan szenzorok, kampók beépítése, melyek a célállomást jelentő neuronokhoz történő kapcsolódást specifikusan biztosítják. Nyilvánvaló, hogy a legvédehetőbb szerv, az agy, működésének hatékony gyógyszeres befolyásolására ez az új út, amely még fejlődésének csak nagyon kezdeti szakaszán van, valóban forradalmi újítást jelent.

Új felfogást jelenthet majd a nanomedicina az öregedést lassító, életminőséget javító terápiában is. Kiterjeszthetjük és javíthatjuk az emberi szervezet természetes biológiai szerkezetét és működését.

Mivel az átlagos életkor emelkedésével az időskori neurodegeneratív betegségek egyre nagyobb száza-lékban jelennek meg, amit kellő időben megkezdett profilaktikus enhancer kezeléssel szignifikánsan késleltetni lehetne, így az idősödő társadalom népegészségügyi problémáját jelentősen csökkentenénk.

Levelezési cím: Miklya Ildikó, Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. tel./fax: (06-1) 210-4405
e-mail: mikild@hotmail.com

IRODALOM

- 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.
- 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.
- 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.
- Boulton AA (1976) Cerebral aryl alkyl aminergic mechanisms. In: Trace amines and the brain, Eds.: Usdin E, Sandler M, pp:21-39, Marcel Dekker, New York.
- Boulton AA (1978) The tyramines: Functionally significant amines or metabolic accidents? *Life Sci* 23:659-672.
- 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.
- Campi N, Todeschini GP, Scarzella L (1990) Selegiline versus L-acetylcarnitine in the treatment of Alzheimer-type dementia. *Clin Ther* 12:306-314.
- 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.
- De la Cruz CP, Revilla E, Rodriguez-Gomez JA, Vizuete 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.
- 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 rat PC12 cells. *Life Sci* 79:1034-1039.
- Esmaeili F, Tiraihi T, Movahedin M, Mowia SJ (2006) Selegiline induces neuronal phenotype and neurotrophines expression in embryonic stem cells. *Rejuvenation Res* 9:475-484.
- Falsaperle A, Monici Preti PA, Oliani C (1990) Selegiline versus oxiracetam in patients with Alzheimer-type dementia. *Clin Ther* 12:376-384.
- Feynmann RP (1959) Plenty of Room at the Bottom. Presentation to American Physical Society.
- 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.
- 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.
- Gaszner P, Miklya I (2006) Major depression and the synthetic enhancer substances, (-)-deprenyl and R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psych* 30:5-14.
- 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.: Széleynyi I, pp:169-182, Birkhauser Verlag, Basel.
- Gupta S, Droney T, Kyser A, Keller P (1999) Selegiline augmentation of antipsychotics for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Comp Psychiatry* 40:148-150.
- Gupta M, Kulkarni SK (2000) Studies on anticonvulsant actions of L-deprenyl. *Indian J Exp Biol* 38:332-337.
- Hamabe W, Fujita R, Yasusa T, Yoneda F, Yoshida A, Ueda H (2000) (-)-1-(Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane shows survival effect on cortical neurons under serum-free condition through sigma receptors. *Cell Mol Neurobiol* 20:695-702.
- 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.
- Hirami C, Takahata K, Shimazu S, Yoneda F, Hayashi K, Katsuki H, Akaike A (2005) Effects of R-(-)-BPAP on the expressions of neurotrophins and their receptors in mesencephalic slices. *Biol Pharm Bull* 28:1524-1526.
- Hiranita T, Yamamoto T, Nawata Y (2010) A tryptamine-derived catecholaminergic enhancer, (-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane [(-)-BPAP], attenuates reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in rats. *Neuroscience* 165:300-312.
- Jankovic J (1993) Deprenyl in attention deficit associated with Tourette's syndrome. *Arch Neurol* 50:268-288.
- 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 neurons in aged male rats. *Physiol Res* 55:205-212.
- 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 Sci* 52:281-288.
- Knoll J (1978) The possible mechanism of action of (-)-deprenyl in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 43:177-198.
- Knoll J (1988) The striatal dopamine dependency of lifespan in male rats. longevity study with (-)-deprenyl. *Mech Ageing Dev* 46:237-262.
- Knoll J (1989) The pharmacology of selegiline ((-)-deprenyl). New aspects. *Acta Neurol Scand* 126:83-91.
- Knoll J (1994) Memories of my 45 years in research. *Pharmacol Toxicol* 75:65-72.
- Knoll J (1998) (-)-Deprenyl (Selegiline), a catecholaminergic activity enhancer (CAE) substance acting in the brain. *Pharmacol & Toxicol* 82:57-66.
- Knoll J (2000) Outlines of a drug strategy to slow brain aging. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 4:151-170, 2000.
- Knoll J (2003) Enhancer regulation/endogenous and synthetic

- enhancer compounds: A neurochemical concept of the innate and acquired drives. *Neurochem Res* 28:1275–1297.
37. Knoll J (2006) Az agy és tudata. A veleszületett és szerzett hajtóerők neurokémiai koncepciója. Akadémiai Kiadó, Budapest, 266 oldal.
 38. Knoll J, Magyar K (1972) Some puzzling effects of monoamine oxidase inhibitors, In: Monoamine Oxidase-New Vistas. Advances in Biochemical Psychopharmacology. Vol.5. (Eds.: Costa E, Sandler M), Raven Press, New York, pp 393-408.
 39. 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 Théor* 328:1–15.
 40. 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.
 41. Knoll J, Ecsery Z, Nievel J, Knoll B (1964) Phenylisopropylmethyl-propinylamine HCL (E-250) egy új hatásspektrumú pszichoenergetikum. *MTA V. Oszt Kőzl* 15: 231-238.
 42. Knoll J, Ecsery Z, Kelemen K, Nievel J, Knoll B (1965) Phenylisopropylmethyl-propinylamine (E-250) a new psychic energizer. *Arch int Pharmacodyn Théor* 155:154-164.
 43. Knoll J, Vizi ES, Somogyi G (1968) Phenylisopropylmethyl-propinylamine (E-250), a monoamine oxidase inhibitor antagonizing the effects of tyramine. *Arzneimittelforsch* 18:109–112
 44. Knoll J, Dalló J, Yen TT (1989) Striatal dopamine, sexual activity and lifespan. Longevity of rats treated with (-)deprenyl. *Life Sci* 45:525-531.
 45. Knoll B, Yasar S, Faragó I, Kovács I, Knoll J (1990) 1-Phenyl-2-propyl-aminopentane.HCL (MK-306): A deprenyl-derived new spectrum psychostimulant. *Eur J Pharmacol* 183:1464.
 46. Knoll J, Knoll B, Török Z, Tímár J, Yasar S (1992a) The pharmacology of 1-phenyl-2-propylaminopentane (PPAP), a deprenyl-derived new spectrum psychostimulant. *Arch int Pharmacodyn Théor* 316:5-29.
 47. Knoll J, Tóth V, Kummert M, Sugár J (1992b) (-)Deprenyl and (-)parafluorodeprenyl-treatment prevents age-related pigment changes in the substantia nigra. A TV-image analysis of neuromelanin. *Mech Ageing Dev* 63, 157-163.
 48. 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.
 49. Knoll J, Miklya I, Knoll B, Markó R, Kelemen K (1996a) (-)Deprenyl and (-)1-phenyl-2-propylaminopentane, [(-)PPAP], act primarily as potent stimulants of action potential-transmitter release coupling in the catecholaminergic neurons. *Life Sci* 58: 817–827.
 50. Knoll J, Knoll B, Miklya I (1996b) High performing rats are more sensitive toward catecholaminergic activity enhancer (CAE) compounds than their low performing peers. *Life Sci* 58:945–952.
 51. Knoll J, Miklya I, Knoll B, Markó R, Rác D (1996c) Phenylethylamine and tyramine are mixed-acting sympathomimetic amines in the brain. *Life Sci* 58:2101–2114.
 52. 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.
 53. Knoll J, Miklya I, Knoll B (2002) Stimulation of the catecholaminergic and serotonergic neurons in the rat brain by R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, (-)BPAP. *Life Sci* 71:2137–2144.
 54. 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.
 55. Löscher W, Lehmann H (1996) L-Deprenyl (selegiline) exerts anticonvulsant effects against different seizure types in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 227:1410-1417.
 56. Mann JJ, Gershon S (1980) A selective monoamine oxidase-B inhibitor in endogenous depression. *Life Sci* 26:877–882.
 57. 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.
 58. Maruyama W, Yi H, Takahashi T, Shimazu S, Ohde H, Yoneda F, Iwasa K, Naoi M (2004) Neuroprotective function of R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, [R-(-)-BPAP], against apoptosis induced by N-methyl(R)salsolinol, an endogenous dopaminergic neurotoxin, in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Life Sciences* 75:107-117.
 59. 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
 60. 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.
 61. Miklya I, Gaszner P (2004) Treatment possibilities of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacol Hung* 6:200-209.
 62. Miklya I (2007) A (-)deprenil szerepe az agytörzsi enhancer reguláció felfedezésében. *Neuropsychopharmacol Hung Suppl.* 9:37-42.
 63. Miklya I (2009) Az agyműködés korfüggő hanyatlásának lassítása (-)deprenil (Selegilin, Jumex) profilaktikus adagolásával. A 25 éves Knoll javaslat mai nemzetközi megítélése és tanulságai. *Neuropsychopharmacol Hung* 11:217-225.
 64. 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.
 65. Muller T, Kuhn W, Kruger R, Przuntec H (1998) Selegiline as immunostimulant: a novel mechanism of action. *J Neurotransm Suppl* 52:321-328.
 66. Myttila VV, Sotaniemi KA, Vourinen JA, Heinonen EH (1992) Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 42:339-343.
 67. Ohta K, Ohta M, Mizuta I, Fujinami A, Shimazu S, Sato N, Yoneda F, Hayashi K, Kuno S (2002) The novel catecholaminergic and serotonergic activity enhancer R-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane up-regulates neurotrophic factor synthesis in mouse astrocytes. *Neurosci Lett* 328:205–208.
 68. Parkinson Study Group (1989) Effect of (-)deprenyl on the progression disability in early Parkinson's disease. *New Engl J Med* 321:1364-1371.
 69. 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.
 70. Parkinson Study Group (1996) Impact of deprenyl and tocopherol treatment of Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 39:37-45.
 71. Parnetti L (1995) Clinical pharmacokinetics of drugs for Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet* 29:110-129.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.

75. Rinne JO, Røyttä M, Paljärvi L, Rummukainen J, Rinne UK (1991) Selegiline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. *Neurology* 41:859-861.
76. 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.
77. Salo PT, Tatton WG (1992) Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. *J Neurosci Res* 31:394-400.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Szende B, Magyar K, Szegedi Zs (2000) Apoptotic and antiapoptotic effect of (-)-deprenyl and (-)-desmethyl-deprenyl on human cell lines. *Neurobiology* 8:249-255.
82. 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.
83. 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.
84. Tatton WG, Chalmers-Redman RM (1996) Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurology Suppl* 3:S171-183.
85. Tatton WG, Wadia JS, Ju WY, Chalmers-Redman RM, Tatton NA (1996) (-)-Deprenyl reduces neuronal apoptosis and facilitates neuronal outgrowth by altering protein synthesis without inhibiting monoamine oxidase. *J Neural Transm Suppl* 48:45-59.
86. Tetrad JW, Langston JW (1989) The effect of (-)-deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 245:519-522.
87. 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.
88. 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.
89. Tsunekawa H, Noda Y, Miyazaki M, Yoneda F, Nabeshima T, Wang D (2008) Effects of (R)-(-)-1-(benzofura-2-yl)-2-propylaminopentane hydrochloride [(-)-BPAP] in animal models of mood disorders. *Behav Brain Res* 189:107-116.
90. Yoneda F, Moto T, Sakae M, Ohde H, Knoll B, Miklya I, Knoll J (2001) Structure-activity studies leading to (-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, (-)BPAP, a highly potent, selective enhancer of the impulse propagation mediated release of catecholamines and serotonin in the brain. *Bioorg Med Chem* 9:1197-1212.
91. 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 feasibility of synthetic enhancer substances for preventive nanotherapy

Nanotechnology, the great promise of the 21st century, may revolutionize also the art of healing. Previously unexpected broadening of diagnostic procedures and methods to deliver specific drugs acting in lower than nanomolecular concentrations right to the target cells may play a crucial role in the rapid development of preventive medicine. In this context, (-)-deprenyl/selegiline, a drug developed 40 years ago and still worldwide used to treat Parkinson's disease, Alzheimer's disease and depression, by enhancing the activity of catecholaminergic neurons in the brain stem via a previously unknown mechanism [catecholaminergic activity enhancer (CAE) effect], is a highly promising experimental tool for further research in this direction. The same fits for (-)-BPAP, the newly developed enhancer substance, 100 times more potent than (-)-deprenyl, which in contrast to the latter is not only an enhancer of the catecholaminergic neurons but also of the serotonergic neurons in the brain stem. Tiny amounts of enhancer substances are closed in liposomes and marked with a specific signal to help identify the exact location of the target cells, through the activation of which the drug exerts its specific enhancer effect. The method also offers an approach to better understand the up-to-the-present unknown mechanism of the enhancer effect.

Keywords: enhancer substances, enhancer regulation, (-)-deprenyl/selegiline, (-)-BPAP, nanotherapy