

Magyar Kálmán

az MTA rendes tagja

A deprenyl neuroprotektív és neuroregeneratív hatása

Elhangzott: 1996. február 22-én

Az életkor meghosszabbodásával növekszik a neurodegeneratív betegségek – Parkinson-, Huntington-, Alzheimer-kór – gyakorisága. Minden esély megvan arra, hogy az ezredfordulót követően ezek a betegségek vezető halálokokká lépjenek elő a fejlett országokban. Az Egyesült Államokban jelenleg 4 000 000 ember szenved Alzheimer típusú dementiában, és 25 év alatt számuk megduplázódása prognosztizálható. Ez indokolja, hogy az évezred utolsó évtizedét az agy kutatásnak szentelte az Egészségügyi Világszervezet („Decade of the brain”).

A központi idegrendszer neuronjai posztmitotikus természetűek. Sérülésük végleges, születés után a neuronok sem osztódásra, sem lényegi regenerációra nem képesek, károsodásuk vezet a fenti kórképek kialakulásához.

A központi idegrendszer neuronjai az élet folyamán a születéstől kezdődően lassú, folyamatos programozott sebességű sejthalál, az apoptosis áldozatául esnek. Ennek a következménye, hogy 90 éves korban az Alzheimer-kór előfordulási gyakorisága meghaladhatja a 90%-ot. Ezért korunk fő törekvése a programozott neurodegeneráció sebességének gyógyszeres lassítása, ami az életkor élhető formában történő meghosszabbítását eredményezné. Az apoptosisszal szemben a neuronok gyors elhalása (necrosis) is bekövetkezhet trauma, vérellátási zavar, vérzés (stroke) következtében. Ilyenkor a gyógyítási lehetőségek még inkább behatároltak, csak az elhalás kiterjedésének mérséklésére irányulnak. A neuronok irreverzibilis károsodása miatt általában kevés lehetőség nyílik a gyógyszeres terápia számára. Kivé-

tel a Parkinson-kór, melynek ha nem is a gyógyítására, de a tünetek lényeges enyhítésére vagyunk képesek, sőt a kórfolyamat előrehaladásának lassítására is némi remény mutatkozik. A deprenyl nemzetközi sikeréhez éppen az időskor életminőségének javítására irányuló törekvés járult hozzá. Nem kétséges, hogy a deprenyl-kutatás világviszonylatban is először tárt fel olyan utakat a neuroprotekción és a neuroregeneráción terén, amelyek felcsillantották a reményt a befolyásolhatatlannak hitt neurodegeneratív betegségek gyógyítására.

A deprenylt az 1960-as évek elején Ecsery Zoltán, a Chinoin vegyész-szintetizálta, és a farmako-biokémiai vizsgálatokat Knoll és munkacsoportja végezték. Az első farmakológiai tárgyú közlemény 1965-ben jelent meg a deprenylről (1). Hatásmódja komplex, melynek részleges feltárása is hozzájárult a neurodegeneratív és regeneratív mechanizmusok megismeréséhez. A deprenyl nemzetközi sikerét az is bizonyítja, hogy eddig ezernél több közlemény jelent meg róla a nemzetközi irodalomban.

1. A MAO-bénítók szerepe a depresszió gyógyításában

Az első monoaminoxidáz- (MAO) bénítókat a depresszió kezelésére állították elő, abból a reális megfontolásból kiindulva, hogy a MAO-bénítók növelik a biogén aminok, így a noradrenalin (NA), a dopamin (DA) és a szerotonin (5-HT) koncentrációját, ezáltal javítják a szinaptikus transzmissziót a központi idegrendszerben. Schildkraut 1965-ben írta le elméletét, miszerint az NA-deficit depressziót, magasabb szintje pedig mániát eredményez (2).

Az első nem szelektív MAO-bénítók – iproniazid, phenelzin, tranilcypromin – a várakozásnak megfelelően valóban hatékony antidepresszív vegyületeknek bizonyultak. Sajnos már az első klinikai tapasztalatok is felhívták a figyelmet arra, hogy tyraminban gazdag táplálékok (sajt, sózott hering, vörösborok) elfogyasztása után a kezelt betegeken gyakran életveszélyes hipertóniás krízis alakul ki, amit „sajtreakciónak” (cheese effect) neveznek az irodalomban (3). A sajtreakció fölfedezésével közel azonos időben történt a triciklikus antidepresszív szerek fölfedezése, melyek gátolják a transzmitter aminok neuronális visszavételét, és ezáltal meggátolják a biogén aminok intraneuronális metabolizmusát, ami a transzmitterek fő inaktivációs útja. A triciklikus uptake-gátlók kiváló antidepresszív vegyületeknek bizonyultak, és azonnal felváltották a MAO-bénítókat az antidepresszív terápiában (4).

Az első MAO-bénítókat ért megsemmisítő sokkot csak a deprenyl élte túl, és ezt szelektívitásának köszönheti. 1968-ban Johnston leírta, hogy a MAO

enzim szubsztrátspecifitása és gátlószer iránti érzékenysége alapján heterogén természetű (5). Az enzim a mitokondrium külső falán rögzül. Egyik részének preferált szubsztrátja az 5-HT, és szelektív gátlószerének a clorgyline bizonyult. Johnston az enzim clorgylin-érzékeny részét MAO-A-nak, az érzéketlen részét MAO-B-nek nevezte el. Mi kísérleteinkben kimutattuk, hogy a deprenylnek főleg a (-)-optikai izomerje a (-)-deprenyl (selegiline) erősebben gátolja a MAO enzimet, mint a (+)-izomer (6). Bizonyítást nyert továbbá, hogy a clorgyline-rezisztens rész preferált szubsztrátja a béta-phenylethylamine (PEA), szelektív gátlószere pedig a (-)-deprenyl. A (-)-deprenyl tehát szelektivitását tekintve a clorgylinnel ellentétes tulajdonságokkal rendelkezik; szelektíven gátolja a MAO-B enzimet, és a preferált endogén szubsztrátja a PEA. Ezt a felismerést 1972-ben írtuk le, és a közlemény Science Citation Classic lett, amit megjelenése óta több mint ezerszer citált a nemzetközi irodalom (7). Az enzim két formájának vannak közös szubsztrátjai és közös nem szelektív gátlószerei is (1. táblázat).

1. táblázat

A MAO enzim típusai, specifikus szubsztrátjai és szelektív gátlószerei

	MAO-A	MAO-AB	MAO-B
szubsztrát-specifitás	szerotonin	dopamin tiramín	β -feniletilamin (PEA)
gátlószer iránti érzékenység	clorgyline	iproniaziide phenelzine tranylcypromine	(-)-deprenyl (selegiline)

A sajtreakció azon alapul, hogy a tápcsatorna 75%-ban MAO-A enzimet tartalmaz, ami elsősorban felelős a táplálékkal bejutó közös szubsztrát, a tyramin metabolizmusáért. A szelektív MAO-A-, de a nem szelektív MAO- (MAO-A/B) gátlók is megakadályozzák a tyramin metabolizmusát a tápcsatornában, ami ezáltal bejut a szisztémás keringésbe. A tyramin az idegvégződésekből noradrenalinot szabadít fel, ami létrehozza a hipertóniás rohamot.

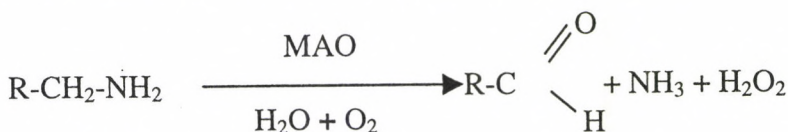
A deprenyl terápiás dózisban nem hat a MAO-A enzimre, és nem okoz sajtreakciót. Gátolja ugyan a tápcsatornában a MAO-B enzimet, azonban ennek jelentősége elhanyagolható a tyramin metabolizmusában (25%). A MAO enzim heterogenitásának ismeretében ma már elfogadott álláspont, hogy a MAO-A-gátlók, valamint a nem szelektív MAO-bénítók hatékony antidepresszív szerek, sajnos azonban nem használhatók sajtreakciót előidéző hatásuk miatt a terápiában. A (-)-deprenyl viszont – vele együtt az összes

MAO-B-bénítő – nem okoznak sajtreakciót, de nem rendelkeznek antidepresszív hatással.

A MAO-bénítók harmadik generációjához tartozik a reverzibilis MAO-A-gátló moclobemid. Reverzibilis enzimgátló tulajdonságánál fogva csak kis-mértékben és átmenetileg potenciózza a tyramin hatásait, mivel alig gátolja a tápcsatornában a metabolizmusát. Rövid felezési ideje (4–6 óra) alapján a táplálkozástól eltérő időközökben is adagolható. A moclobemid bevált antidepresszív szer a terápiában (8).

2. A MAO enzim szerepe a szabad gyökök képzésében

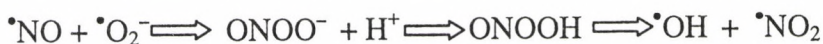
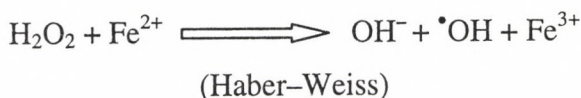
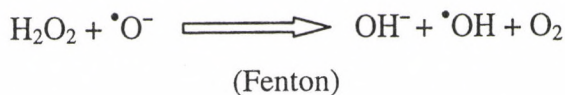
A MAO enzim mindkét formája protektív szerepet tölt be a központi idegrendszerben azért, hogy védi a neuronokat az exogén aminok farmakológiai hatásaitól. Ugyanakkor az enzim Janus-arca is megmutatkozik, amennyiben az alábbi reakcióegyenlet alapján vizes közegben és O_2 jelenlétében H_2O_2 -t termel, ami különösen Fe^{2+} és melanin jelenlétében növeli a szabad gyökök (szuperoxid gyök: $\cdot O_2$; hydroxil gyök: $\cdot OH$) képződését.



Aerob élőlényekben a MAO enzimen kívül számos más enzim is részt vesz a szabad gyökök képződésében. A gyökök protektív funkciója részben abban áll, hogy részt vesznek többek között a szervezet antibakteriális védelmében, de az optimális szintet meghaladó mennyiségben károsak a központi idegrendszer neuronjaira. A gyököket közömbösítő mechanizmusok általában lépést tartanak azok szintézisével. A szintézist és a közömbösítő mechanizmusokat az 1. és a 2. ábra mutatja.

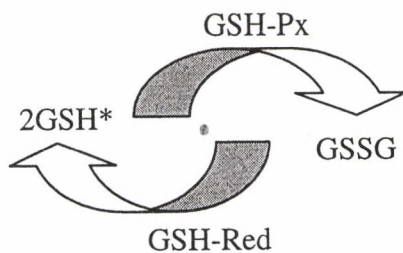
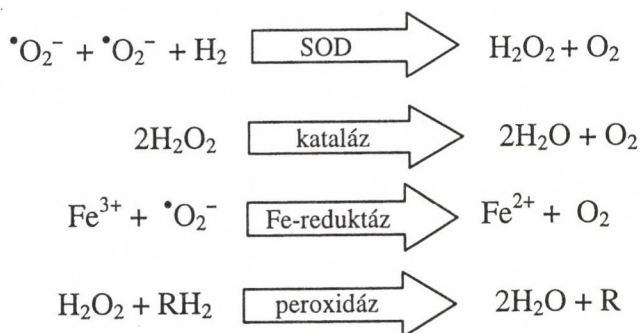
A MAO-B enzimről ismert, hogy aktivitása növekszik az életkorral (9). Ennek hipergliózis az oka, ami a neuronok pusztulásának a következménye. Az elpusztult neuronok helyét ugyanis a glia tölti ki, melyben kizárólag a MAO-B enzim található. A MAO-A enzim aktivitása nem függ az életkortól.

Az enzim korfüggő növekedése kompenzálatlan szabadgyök-képződéshez vezet, mivel a gyököket közömbösítő mechanizmusok kapacitása nem követi fokozott képződésüket. Ilyenkor teoretikus megfontolás alapján a MAO-B enzim gátlása csökkentené a központi idegrendszer oxidatív károsodásának



1. ábra. Szabadgyök-termelő mechanizmusok

esélyét. A (-)-deprenyl irreverzibilis MAO-B-gátló. Heti 2-3-szor 5 mg-os per os adagja (Jumex) alkalmas lenne az enzimaktivitás fölöslegének bénítására. A (-)-deprenyl ebben a dózisban gyakorlatilag nem rendelkezik mellékhatással. A preventív kezelést – különösen a veszélyeztetett személyeknél – időben kellene elkezdni. Az időpont megválasztására azonban sajnos nem



2. ábra. Szabadgyök-közömbösítő mechanizmusok

*: redukált glutation

alkalmas a klinikai tünetek megjelenése, mivel ilyenkor már a dopaminerg sejtek akár 40-60%-a tönkrement. Kellene egy korai laboratóriumi jel, ami a kezelés kezdetét indikálná. Sajnos ilyenrel azonban az intenzív kutatások ellenére sem rendelkezünk. Feltételezik, hogy a vizeletben kisebb mennyiségben megjelenő dopamin metabolit, a salsolinol alkalmas lehet a dopaminerg sejtek degenerációjának jelzésére. Az eredmények azonban még nem meggyőzők (10).

Az emberi vérlemezkék kizárólag MAO-B enzimet tartalmaznak, és az enzim aktivitása 5-6 ml alvadásgátolt vérből nyert trombocitapreparátumon meghatározható. Mivel az emberi vér szigorú etikai korlátok nélkül hozzáférhető, számos humán vizsgálatot végeztek és végeztünk mi is különböző betegségekben. Feltételezzük, hogy a MAO-B-aktivitás a központi idegrendszerben is tükrözi az enzim állapotát. A fokozott enzimaktivitás potenciálisan nagyobb, a kisebb enyhébb oxidatív károsodást prognosztizál. Ezzel összhangban áll az, hogy a neurodegeneratív betegségekben (Alzheimer-, Parkinson-kór, a depresszió egyes formái) magasabb MAO-B-aktivitásról ad számot az irodalom, míg számos kórképben a MAO-B-aktivitás alacsonyabb a kontrollértéknél (dohányosok, alkoholisták, szkizofrének, Down-kórban szenvedők, migrénesek; 9). Migrénesek körében végzett saját vizsgálataink is igazolták ezt a megállapítást, sőt klinikai megfigyeléseink arra utaltak, hogy a Parkinson-kór gyakorisága kisebb a migrénesek körében, illetve a parkinsonos beteg ritkán szenved migrénben (11).

3. A (-)-deprenyl szerepe a Parkinson-kór terápiájában

A (-)-deprenyl a Parkinson-kór gyógykezelésében nyert teret. A MAO-bénítók hatásával összefüggő és attól független hatásai is szerepet játszanak a terápiában.

3.1. A MAO-bénítással összefüggő (-)-deprenyl-hatások

A dopamin a MAO-A és a MAO-B enzim közös szubsztrátja. A MAO-B enzim 80, míg a MAO-A csak 20%-ban van jelen a központi idegrendszerben. A dopamin metabolizmusának gátlása a szelektív MAO-B-bénítő (-)-deprenyillel jelentős dopaminspóroló hatást eredményez. A (-)-deprenyl-kezelés a MAO-B-bénításon kívül uptake-gátló tulajdonságánál fogva is potenciózza a dopaminhatásokat. Bizonyítottuk, hogy a vegyület metabolitjai – methylamphetamin (MA), amphetamin (A) – is hatékony uptake-

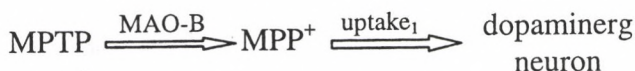
gátlók. Hozzájárul a dopaminpotencírozáshoz az is, hogy a (-)-deprenyl növeli a PEA *in vivo* koncentrációját, ami dopaminfelszabadulást idéz elő a végkészülékekből. A (-)-deprenyl és metabolitjai is releaselnek.

A MAO-B-gátlással összefügg a (-)-deprenyl antioxidáns hatása is. A MAO normál reakcióegyenlete alapján a (-)-deprenyl csökkenti a H_2O_2 képződését, és gátolja a MAO-B-aktivitás korfüggő növekedését. Számos irodalmi adat szól amellett is, hogy tartósan adva, kis dózisban a (-)-deprenyl növeli a SOD-I és SOD-II aktivitását (12–13).

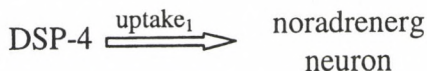
3.2. A MAO-B-bénítástól független hatások

Számos szelektív neurotoxin vált ismertté az elmúlt két évtizedekben. Az MPTP és a 6-OH-dopamin a dopaminerg (14), a DSP-4 a noradrenerg (15), az AF64A a kolinerg (16) és az 5,6-dihidroxi-serotonin a szerotonerg rendszer (17) károsodását idézi elő. Közülük az MPTP, ami a petidinben szennyeződésként fordult elő, kábítószereseken drámai módon maradandó Parkinson-kórt idézett elő. Az állatkísérletek tisztázták, hogy (-)-deprenyl-előkezeléssel ki lehet védeni az MPTP károsító hatását. A protekció hatás módját a 3. ábra szemlélteti.

1. Pretoxin toxinná történő átalakítása



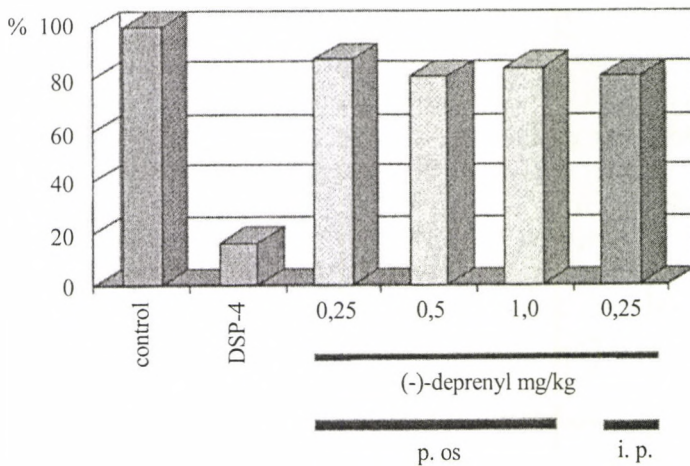
2. A toxinok szelektív felvétele



3. ábra. Neurotoxikus mechanizmusok

Az MPTP pretoxin, amit a MAO-B enzim toxinná aktivál (MPP^+), és ezt a dopaminerg neuron karrier fehérjéje felveszi. A (-)-deprenyl-előkezelés meggátolja az MPP^+ -vá történő alakulását, de azáltal is hat, hogy gátolja a karrier protein felvételi funkcióját (18–19). A (-)-deprenyl-előkezelés kivédi a 6-OH-dopamin toxikus hatását is. A védelem mechanizmusa komplex, azonban a felvételgátlás jelentős szerepet játszik benne (17).

Kísérleteink során mi részletesen vizsgáltuk a DSP-4, a noradrenerg neurotoxin hatásmódját. A DSP-4 egy halogenált benzilamin-analóg, ami vizes közegben enzimatisz átalakulás nélkül ciklizálódik, és az így képződő pozitív töltésű aziridiniumion a noradrenerg karrier fehérje felveszi. Az ion a noradrenalin felszabadulását idézi elő a noradrenerg végkészülékekből (15). A (-)-deprenyl-előkezelés kivédi a DSP-4 noradrenalin felszabadító hatását egér- és patkány-hippocampusban (20–22). Korábban a (-)-deprenyl 10 mg/kg-os i. p. dózisát használtuk a védelem kiváltására, míg jelen kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy a hatás már 0,25 mg/kg per os dózisban is teljes (4. ábra). Az ábrán látható, hogy a DSP-4 50 mg/kg-os i. p. dózisban



4. ábra. A (-)-deprenyl-előkezelés hatása az NA-tartalomra 50 mg/kg DSP-4-el i. p. kezelt egerek hippocampusában. A (-)-deprenyl-előkezelés a DSP-4 beadása előtt 1 órával történt. Az állatokat 7 nappal a DSP-4 beadása után dekapitáltuk

jelentősen csökkenti egér-hippocampus NA-tartalmát, amit a (-)-deprenyl-előkezelés (per os vagy i. p.) jelentős mértékben ellensúlyoz. A védelmet más MAO-B-bénító nem váltja ki, vagyis a protekció nincs összefüggésben a MAO-B-bénítással. Számos kísérlet azt bizonyítja, hogy a DSP-4-gyel szembeni védelem az uptake gátlással függ össze. Kísérleteinkben bizonyítottuk a deprenyl, valamint szerkezeti analógja, a p-F-deprenyl optikai izomerjeinek és metabolitjainak uptake gátló hatását (2. táblázat; 23).

A 2. táblázat azt mutatja, hogy a (+)-optikai izomerek hatékonyabban gátolják a biogén aminok felvételét, mint a (-)-formák. A metabolitok is (MA, A) mintegy nagyságrenddel hatékonyabb uptake gátlók, mint az eredeti vegyületek. Egyik gátlószer sem hat azonban számottevően az 5-HT felvételére. Ezzel egybehangzóan a vegyületekkel történő előkezelés nem is védi ki a szerotonerg toxinok hatását. Irodalmi adatok mellett szólnak, hogy a (-)-deprenyl-előkezelés a kolinerg neurotoxin (AF64A) hatását is képes kivédeni (16).

2. táblázat

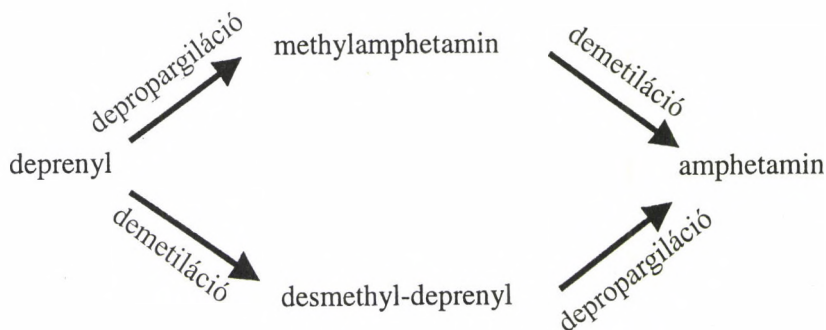
Felvételgátlás patkányban (IC_{50} M)

Vegyület	NA hypothalamus	DA striatum	5-HT hippocampus
(-)-deprenyl	$5,1 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-3}$
(+)-deprenyl	$1,7 \times 10^{-5}$ ^a	$2,4 \times 10^{-5}$	$3,6 \times 10^{-2}$
(-)-p-F-deprenyl	$1,3 \times 10^{-5}$	$2,9 \times 10^{-5}$	$1,4 \times 10^{-3}$
(+)-p-F-deprenyl	$6,1 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-5}$	$6,0 \times 10^{-4}$
(-)-MA	$3,5 \times 10^{-6}$	$4,2 \times 10^{-5}$	–
(+)-MA	$3,5 \times 10^{-7}$	$6,0 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^{-2}$
(-)-p-F-MA	$7,5 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-4}$	–
(+)-p-F-MA	$7,7 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-5}$	$1,7 \times 10^{-3}$
(+)-rasagiline	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$

A toxinokkal szembeni védelem, a neuroprotekciónak jelentőségét az adja meg, hogy endogén neurotoxinok léte is feltételezhető, melyeknek szerepe lehet a neurodegeneratív betegségek kialakulásában. Számos vizsgálat a dopaminból képződő N-metil-tetrahydro-izokinolint minősíti ilyen endogén toxinnak (24). Sajnos az eredmények még nem tekinthetők teljesen bizonyítottnak. A DSP-4-gyel szembeni védelem főleg az uptake gátlásnak tulajdonítható, de néhány ellentétes irodalmi adat is megjelent, ami a kérdés bonyolultságát bizonyítja. Ennek legpregnansabb bizonyítéka, hogy egy nyílt láncú propargylamin-struktúra (2-HxMP) szelektív MAO-B-bénító, de nem rendelkezik uptake gátló hatással. Ugyanakkor a vele történő előkezelés kivédi a DSP-4 noradrenalin felszabadító hatását patkány-hippocampusból (25).

4. A (-)-deprenyl metabolizmusa

A (-)-deprenyl metabolizmusát kiterjedten tanulmányozták számos laboratóriumban emberen és állatkísérletekben egyaránt (26). A metabolizmus tanulmányozásának jelentőségét alátámasztja, hogy a metabolitok az eredeti vegyülettől eltérő farmakológiai hatással rendelkeznek. A (-)-deprenyl fő metabolitjai a methylamphetamin (MA), az amphetamin (A) és a desmethyl-deprenyl (DD) (5. ábra). Valamennyi metabolit és az eredeti vegyület is para-hidroxilálódhat, aminek glükuronsavas konjugátumai képződhetnek a szervezetben. Emberben a metabolikus vizsgálatokat először Reynolds végezte *post mortem* agyszöveten (27), és hozzá hasonló kísérleti eredményeket írtak le Heinonen és munkatársai 1989-ben (28). Az amfetaminképződés ellenére pszichostimuláns aktivitás nem mutatkozott sem emberen, sem a kísérleti állatokon (29–30).

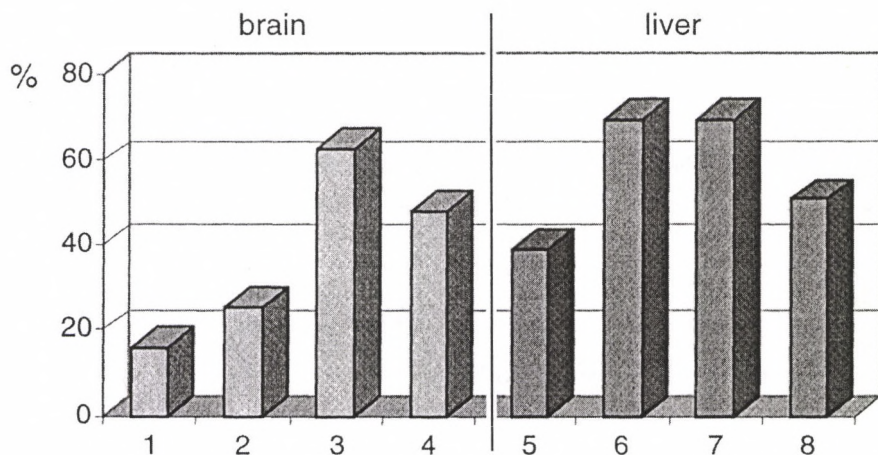


5. ábra. A deprenyl metabolizációja

Jelen kísérleteinkben vizsgáltuk a (-)-deprenyl *in vivo* farmakokinetikáját patkányokon a vegyület propargyl- ^{14}C és phenyl- ^3H módosulataival. A radioizomerek keverékét per os adtuk be 1,5 mg/kg-os dózisban, és párhuzamosan követtük a két jelzés sorsát a plazmában és 15 agyrégióban. A (-)-deprenyl koncentrációját a radioizomerek specifikus aktivitása alapján számítottuk ki (31–32). Ezek a kísérletek a két jelzés disszociációja alapján a (-)-deprenyl intenzív és gyors depropargilációja mellett bizonyítottak. Ebből adódik, hogy a (-)-deprenyl fő metabolitja az MA. Az alkalmazott (-)-deprenyl 1,5 mg/kg per os dózisa esetében csúcskoncentrációnál a metabolitok $1\text{--}2 \times 10^{-6}$ M koncentrációt is elérhetnek a szövetekben, ami már számottevő felvételgátló hatást vált ki.

A kettős jelzésű izotóptechnikával kapott eredmények a (-)-deprenyl intenzív „first pass” metabolizmusa mellett bizonyítanak. Ez az észlelet amellet szól, hogy per os kezelésnél a (-)-deprenylnek csak kis hányada jut be változatlan formában a szisztémás keringésbe. Mivel az irreverzibilis MAO-B-bénítésért az eredeti vegyület a felelős, per os adagolásnál jelentős metabolithatással kell számolni. Ez egyben fölveti azt a kérdést is, hogy a humán terápiában, ahol 5-10 mg-os tablettát használnak, a dózisonak csak töredéke vesz részt a MAO-B-bénítésben. Ezért számos kutatóhely, beleértve a miénket is, törekedett és törekszik egy parenterális (-)-deprenyl-készítmény – főleg transzdermális tapasz vagy liposzóma – előállítására. Figyelmet érdemel, hogy a (-)-deprenyl preklinikai farmakológiáját s. c. adagolás mellett dolgozták ki, így az mai ismereteink szerint biztosan eltér a per os adagolás esetén tapasztalható farmakológiai hatásoktól, vagyis a per os farmakológia pótlandó.

A (-)-deprenylt a mikroszomális enzimek metabolizálják. Metabolikus átalakulása fenobarbitállal indukálható és SKF-525A-előkezeléssel gátolható. Ezek a vizsgálatok is amellet szólnak, hogy az eredeti vegyület felelős a MAO-B-gátlásért. Amikor a patkányokat SKF-525A-val előkezeltük (50



6. ábra. A fenobarbitál- és az SKF-525A-előkezelés hatása a (-)-deprenyllel kiváltott MAO-B-gátlásra patkányagy és -máj magmentes homogenizátumán

(-)-deprenyl-kezelés: (p. o.) 0,25 mg/kg, oszlopok: 1 és 5;
5,00 mg/kg, oszlopok: 3 és 7;

SKF-525A (i. p.) 50 mg/kg, 1 órával a (-)-deprenyl beadása előtt, oszlopok: 2 és 6;
fenobarbital (i. p.) 80 mg/kg, naponta egyszer 3 napig, oszlopok: 4 és 8.

Vágás: 1 órával a (-)-deprenyl-kezelés után (n=5)

mg/kg i. p.), az előkezelés a 0,25 mg/kg per os adott (-)-deprenyl MAO-B-bénítő hatását jelentősen fokozta patkányagy és -máj magmentes homogenizátumán, míg az 5 mg/kg dózisban adott (-)-deprenyl hatását a fenobarbitál-előkezelés jelentősen csökkentette (6. ábra).

A metabolitok sztereoszelektivitásának ismerete is fontos, mivel a sztereoizomerek eltérő farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A (+)-változatok aminfelszabadító hatása erősebb, mint a (-)-módosulatoké; ennek megfelelően az előbbiek pszichostimuláns hatása erősebb. A (-)-deprenylből csak (-)-variánsok képződnek, és nem történik meg azok racemizációja a szervezetben (33–34). Ez magyarázza, hogy a (-)-deprenyl nem okoz számottevő pszichostimuláns hatást. Krónikus kezelés megszakítása (-)-deprenyellel és (-)-amfetaminnal nem idéz elő elvonási tüneteket. Ezzel szemben a (+)-deprenyl- és a (+)-amfetamin-kezelés elvonása kiváltja a fiziológiai és fizikai függőség viselkedési jeleit. Ezek a vizsgálatok jelentős prediktív értékkel bírnak a (-)-deprenyl emberi függőséget kiváltó hatásával szemben (35). Az eddigi klinikai tapasztalatok is a függőség kialakulásának hiányáról tanúskodnak.

5. A (-)-deprenyl neuroregeneratív hatása

A (-)-deprenyl neuroregeneratív effektusa független a vegyület MAO-B-bénítő hatásától. Számos kísérlet azt bizonyítja, hogy a (-)-deprenyl szövettanban a különböző vegyületekkel kiváltott apoptosist gátolni képes, olyan alacsony koncentrációban, amilyenben biztosan nem gátolja a MAO-B enzimet. Az első közleményt Tatton írta a (-)-deprenyl antiapoptotikus hatásáról. Az apoptosist a borjúsérum és az idegi növekedési hormon (nerve growth factor) elvonásával hozta létre PC12 humán pheochromocytoma-sejtkultúrában. A (-)-deprenyl 10^{-9} M koncentrációban gátolta a programozott sejthalált, amit a sejtmag-DNS feltöredezésének csökkenése jelez. A (-)-deprenyl antiapoptotikus hatását fel lehetett függeszteni citosztatikus cikloheximiddel vagy actinomycin-D-vel, jelezvén, hogy a védelem együtt jár új fehérje szintézisével (36).

Többen leírták, hogy a (-)-deprenyl kis dózisban fiatal patkányokon gyorsítja a facialis ideg regenerációját axotomia után (25, 37–38).

Laboratóriumunkban a (-)-deprenyl antiapoptotikus hatását humán melanoma-sejtkultúrában tanulmányoztuk (22). A melanociták, mint a pheochromocytoma sejtek, neuroektodermális eredetűek. A táplálék megvonása (borjúsérum) apoptosist idézett elő a sejtenyészetben, amit a (-)-deprenyl 10^{-7}

– 10^{-13} M koncentrációban erősen gátolt. Több kísérlet azt igazolta, hogy az apoptózis elleni védelem 10^{-9} M (-)-deprenyl-koncentrációban optimális. A védelmet illetően a (+)-optikai izomer teljesen hatástalan volt (3. táblázat).

3. táblázat

A deprenyl optikai izomerjeinek antiapoptotikus hatása M-1 (humán melanoma) sejt kultúráján (apoptotikus index%)

Óra kezelés után	Kontroll- minta 1 2	(-)-deprenyl			(+) -deprenyl		
		10 ⁻³ M minta 1 2	10 ⁻⁷ M minta 1 2	10 ⁻¹³ M minta 1 2	10 ⁻³ M minta 1 2	10 ⁻⁷ M minta 1 2	10 ⁻¹³ M minta 1 2
24	25 28	5 7	5 4	6 8	22 26	25 27	24 26
48	62 69	9 11	9 8	10 12	58 65	66 68	62 4
72	98 95	14 16	12 15	16 18	88 94	95 97	92 98

Az antiapoptotikus aktivitás hatásmódja nem ismert, de számos vizsgálat szól amellett, hogy a (-)-deprenyl meggátolja az MPTP-vel kiváltott mitokondriális membránpotenciál csökkenését, és fenntartja a mitokondrium energiatermelését. Leírták, hogy a (-)-deprenyl gátolja az acetilált poliaminok (putrescin, spermin, spermidin) metabolizmusát, melyek szerepet játszanak a sejt ciklus regulációjában. Feltételezik, hogy a (-)-deprenyl fokozza az idegi növekedési hormonok szekrécióját, ezzel javítja az idegsejtek trofikus támogatását (17).

6. A (-)-deprenyl szerepe a terápiában

A (-)-deprenyl a Parkinson-kór gyógyításában kapott szerepet, és nem tartozik az antidepresszív terápia eszköztárába. Ebben a dopaminszóróló, az antioxidáns, a neuroprotektív és a neuroregeneratív hatásánál fogva nyert teret. Neuroprotektív hatását először Birkmayer és munkatársai írták le 1985-ben (39). A leginkább kontrollált klinikai vizsgálatot az ún. „DATA-TOP Study” jelentette (Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinsonism) 800 személyen (230 férfi és 270 nő). A betegeket négy csoportban (1. placebo; 2. (-)-deprenyl 10 mg/nap; 3. α -tokoferol 2000 IU/nap; 4. (-tokoferol+ (-)-deprenyl) kezelték. Az α -tokoferol-kezelés sem egyedül, sem kombinációban nem javította a betegek állapotát, míg a (-)-deprenyl

mind egyedül, mind kombinációban lehetővé tette a levodopa-adagolás bevezetésének késleltetését (40).

A klinikai vizsgálatokból az a tapasztalat szűrhető le, hogy: 1. A Madopar® + a (-)-deprenyl-kombinációja csökkenti a levodopa-igényt, és enyhíti a késői mozgászavarokat (response fluctuation, on-off response, end of the dose dyskinesia). 2. Monoterápiában a (-)-deprenyl késlelteti a levodopa-kezelés szükségességének időpontját. 3. Lassítja a betegség progresszióját. 4. Javítja a parkinsonos betegek életminőségét, és növeli várható élettartamukat.

A neurodegeneratív betegségek bonyolult patomechanizmusának ismerete számos terápiás lehetőséggel kecsegtet (4. táblázat). A potenciális lehetőségeket gyakorlattá változtatni azonban még a jövő évtizedek feladata.

A hazai vezető neurológusok felfogásával is egyezik az a gyakorlat, hogy a (-)-deprenylkezelést a lehető legkorábban kell elkezdeni. Ez szükség esetén kiegészíthető amantadinnal (glutamát antagonistá), majd dopamin agonistával. Ezt követően olyan későn, amilyen későn csak lehet, és olyan kis dózisban, amilyenben csak lehetséges, levodopával folytatandó a terápia. Tremor esetén a kezelés kiegészíthető cholinolitikummal (benztropin).

4. táblázat

Potenciális terápiás stratégiák a neurodegeneratív betegségek kezelésére

A) A glutamát excitotoxikózis-gátlása

- Glutamát antagonisták (amantadin, kompetitív/nem kompetitív)
- Glutamát release gátlók
- Glycine antagonisták
- Adenozin
- GABA agonisták

B) Calciumbeáramlás és sejttoxicitás

- Ca^{++} -csatorna-blokkolók
- Ca^{++} -kötő fehérjék (calbindin)
- Calpain- és caspase-gátlók

C) Dopaminsejtek védelme (protection, rescue)

- MAO-B-gátlók ((-)-deprenyl)
- Antioxidánsok (α - tokoferol)
- Antioxidáns enzimek (SOD-1, -2, glutathion-proxidáz)
- Hidroxil- és NO-gyök scavengerek
- iNOS-gátlók

- Vaskelátorok (desferrioxamin)
- Dopamin agonisták (PD)
- Neutrotróp faktorok
- Idegsebészet?

D) Gyulladásgátlók, cytoekingátlók

- Szalicilátok és más gyulladásgátlók
- Citokin antagonisták

E) Antiapoptotikus stratégia

F) Regulációs stratégiák

- NGF- és NGF-induktorok
- Sejttranszplantáció

Minden remény megvan a posztmitotikus idegsejtek programozott sejthalálának, apoptózisának gyógyszeres lassítására, és ettől az életminőség javulását és az élettartam meghosszabbítását remélhetjük.

Irodalom

1. Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J., Knoll, B.: Phenyl-isopropyl-methyl-propinyl-amine (E-250), and new spectrum psychic energizer. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1965, 155: 154–164.
2. Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis – a review of the supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 1965, 122: 509.
3. Blackwell, B., Marley, E., Price, J.: Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and food stuffs. *Br. J. Psychiatry*, 1967, 113: 349–65.
4. Máj, J., Przegalinski, E., Mogilnicka, E.: Hypotheses concerning the mechanism of action of antidepressant drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*, 1984, 100: 1–74.
5. Johnston, J. P.: Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem. Pharmac.*, 1968, 17: 1285–1297.
6. Magyar, K., Vizi, E. S., Ecseri, Z., Knoll, J.: Comparative pharmacological analysis of the optical isomers of phenyl-isopropyl-methyl-propinylamine (E-250). *Acta Physiol. Hung.*, 1967, 32: 377–387.
7. Knoll, J., Magyar, K.: Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. In Costa, E., Sandler, M. (editors): *Monoamine Oxidases – New Vistas Adv. in Biochem.* New York, Psychopharmacol Raven Press, 1972, 5: 393–408.
8. DaPrada, M., Kettler, R., Burkard, W. P., Haefely, W. E.: Moclobemide, an antidepressant with short-lasting MAO-A inhibition: brain catecholamines and tyramine pressor effect in rats. In Dostert, P., Benedetti, M. S., Tipton, K. F. (eds.): *Monoamine oxidase and disease-prospects for therapy with reversible inhibitors*. London, Academic Press, 1984, 137–154.

9. Strolin-Benedetti, M., Dostert, P.: Monoamine oxidase, brain ageing and degenerative diseases. *Biochem. Pharmacol.*, 1989, 38: 555–561.
10. Naoi, M., Maruyama, W., Dostert, P., Kohda, K., Kaiya, T.: A novel enzyme enantio-selectively synthesizes (R)salsolinol, a precursor of a dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *Neurosci. Lett.*, 1996, 212(3): 183–186.
11. Kovács, K., Jelencsik, I., Magyar, K., Csanda, E.: The MAO activity in migraine: a follow-up study. *Cephalalgia*, 1990
12. Knoll, J.: The striatal dopamine dependency of life span in male rats. Longevity study with (-)-deprenyl. *Mech. Ageing.*, 1988, 46: 237–262.
13. Carrillo, M. C., Kanai, S., Nokubo, M., Kitani, K.: (-)-Deprenyl induces activities of both superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in the striatum of young male rats. *Life Sciences*, 1991, 48: 517–521.
14. Glover, V., Sandler, M.: Clinical chemistry of monoamine oxidase. *Cell. Biochem. and Func.*, 1986, 4: 89–97.
15. Ross, S. B., Renyi, A. L.: On the long-lasting inhibitory effect of N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4) on the active uptake of adrenaline. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, 28: 458–459.
16. Ricci, A., Mancini, M., Strocchi, P., Bongrani, S., Bronzetti, E.: Deficits in cholinergic neurotransmission markers induced by ethylcholine mustard aziridinium (AF64A) in the rat hippocampus: sensitivity to treatment with the monoamine oxidase-B inhibitor l-deprenyl. *Drugs. Exptl. Clin. Res.*, 1992, VIII (5): 163–171.
17. Berry, M. D., Juorio, A. V., Paterson, I. A.: The functional role of monoamine oxidases A and B in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.*, 1994, 42: 375–391.
18. Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., Irwin, I.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 1983, 219: 979–980.
19. Langston, J. W., Langston, E. B., Irwin, I.: MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates – clinical and experimental aspects. *Acta Neurol. Scand.*, 1984, 100 [Suppl]: 49–54.
20. Finnegan, K. T., Skrat, J. S., Irwin, I., DeLanney, L. E., Langston, J. W.: Protection against DSP-4-induced neurotoxicity by deprenyl is not related to its inhibition of MAO-B. *Eur. J. Pharmacol*, 1990, 184: 119–126.
21. Magyar, K.: The role of metabolism of (-)-deprenyl in neuroprotection. *J. Neurochem.*, 1996, 66 [Suppl 2]: S20 D.
22. Magyar, K., Szende, B., Lengyel, J., Tekes, K.: The pharmacology of B-type selective monoamine oxidase inhibitors: milestones in (-)-deprenyl research. *J. Neural. Transm.*, 1996, 48: 29–43 .
23. Tekes, K., Tóthfalusi, L., Gaál, J., Magyar, K.: Effect of MAO inhibitors on the uptake and metabolism of dopamine in rat and human brain. *Pol. J. Pharmac. Pharm.*, 1988, 40: 653–658.
24. Naoi, M., Matsuura, S., Takahashi, T., Nagatsu, T.: An N-methyltransferase in human brain catalyses N-methylation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline into N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, a precursor of a dopaminergic neurotoxin, N-methylisoquinolinium ion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 161: 1213–1219.
25. Yu, P. H., Davis, B. A., Fang, J., Boulton, A. A.: Neuroprotective effects of some monoamine oxidase-B inhibitors against DSP-4 induced noradrenaline depletion in the mouse hippocampus. *J. Neurochem.*, 1994, 63: 1820–1828.

26. Magyar, K.: Pharmacology of monoamine oxidase type-B inhibitors: Pharmacology and clinical use in neurodegenerative disorders. Ed. by I. Szelényi. Birkhauser Verlag, Basel, 1993, 125–143.
27. Reynolds, G. P., Elsworth, J. D., Blau, K., Sandler, M., Lees, A. J., Stern, G. M.: Deprenyl is metabolized to methamphetamine and amphetamine in man. *Br. J. Clin. Pharmac.*, 1978, 6: 542–544.
28. Heinonen, E. H., Myllylä, V., Sotaniemi, K., Lammintausta, R., Salonen, J. S., Anttila, M. et al: Pharmacokinetics and metabolism of selegiline. *Acta Neurol. Scand.*, 1989, 126: 93–99.
29. Magyar, K., Szűts, T.: The fate of (-)-deprenyl in the body. Preclinical studies. In *Proceedings of the International Symposium on (-)-Deprenyl, Jumex*. Szombathely, Hungary, 1982, pp. 25–31.
30. Magyar, K., Tóthfalusi, L.: Pharmacokinetic aspects of deprenyl effects. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1984, 36: 373–384.
31. Magyar, K.: Behaviour of (-)-deprenyl and its analogues. *J. Neural. Transm.*, 1994, 41: 167–175.
32. Magyar, K., Lengyel, J., Szatmári, I., Gaál, J.: The distribution of orally administered (-)-deprenyl-propargyl-¹⁴C and (-)-deprenyl-phenyl-³H in rat brain. In Yu, P. M., Tipton, K. F., Boulton, A. A. (eds.): *Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines. Progress in brain research Elsevier Sci*, 1995, 106: 143–153.
33. Szökö, É., Magyar, K.: Chiral separation of deprenyl and its major metabolites using cyclodextrin-modified capillary zone electrophoresis. *J. Chromatography*, 1995, A 709: 157–162.
34. Szökö, É., Magyar, K.: Enantiomer identification of the major metabolites of (-)-deprenyl in rat urine by capillary electrophoresis. *Int. J. Pharm. Adv.*, 1996, 1: 320–328.
35. Yasar, S., Winger, G., Nickel, B., Schulze, G., Goldberg, S. R.: Preclinical evaluation of l-deprenyl: lack of amphetamine-like abuse potential. In *Inhibitors of monoamine oxidase B*. Ed.: Szelényi, I., Birkhauser Verlag, Basel, 1993, pp. 215–233.
36. Tatton, W. G., Ju, W. Y. L., Holland, D. P., Tai, C., Kwan, M.: (-)-Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. *J. Neurochem.*, 1994, 63: 1572–1575.
37. Salo, P. T., Tatton, W. G.: Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. *J. Neurosci. Res.*, 1992, 31: 394–400.
38. Ansari, K. S., Tatton, W. G., Yu, P. H., Kruck, T. P. A.: Rescue of axotomized immature rat facial motoneurons by R(-)-deprenyl: stereospecificity and independence from monoamine oxidase inhibition. *J. Neurosci.*, 1993, 13: 4042–4053.
39. Birkmayer, W., Knoll, J., Riederer, P., Youdim, M. B. H., Hars, V., Martin, J.: Increased life expectancy resulting from addition of l-deprenyl to Madopar® treatment in Parkinson's disease: A long-term study. *J. Neural. Transm.*, 1985, 64: 113–128.
40. The Parkinson Study Group DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, 1989, 46: 1052–1060.