

Nowe perspektywy w leczeniu przeciwpsychotycznym – znaczenie szlaku kynureninowego

New prospects for antipsychotic treatment – the role of the kynurenine pathway

Hanna Karakuła-Juchnowicz¹, Marta Flis², Kinga Szymona³,
Maryla Kuczyńska⁴, Ewa Stelmach², Agnieszka Kowal-Popczak⁵

¹Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej Katedry i Kliniki Psychiatrii UM w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. H. Karakuła-Juchnowicz

²Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

³Poradnia Zdrowia Psychicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie
Kierownik: dr. n. med. M. Chrościńska-Krawczyk

⁴Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Psychiatrii UM w Lublinie

⁵Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego UM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Perzyński

Summary

The mechanism of action of antipsychotic drugs is mainly associated with changes in dopaminergic system. The application of antipsychotic agents simultaneously produces changes in concentrations of metabolites (e.g. kynurenic acid – KYNA, 3-hydroxykynurenine – 3-OH-KYN, kynurenine – KYN) of the kynurenine pathway, the pathway engaged in glutamatergic transmission. The increase in KYNA levels in certain areas of the central nervous system results in inhibition of glutamatergic transmission. Pharmacologically induced elevation of KYNA levels produces effects similar to those observed after administering ketamine or phencyclidine (the noncompetitive NMDA receptor antagonist), concerning increased activity of mesolimbic dopamine neurons, as well as reduction in dopamine release from the prefrontal cortex. Recent research results confirm the predictive value of changes in concentrations of kynurenine pathway metabolites for assessment of effectiveness of antipsychotic treatment. Significant relationships were found 1) in schizophrenia between the reduction of psychopathological symptoms and variations in 3-OHKYN levels as well as changes in KYNA/3-OHKYN and KYN/KYNA ratios, 2) in mania between varying tryptophan concentrations and the reduction in manic symp-

toms achieved with antipsychotic treatment. The research as well presented the possibilities of kynurenine pathway modifications, raising high hopes for their future application as target points for the action of novel antipsychotic agents.

Słowa kluczowe: kwas kynureninowy, 3-hydroksykynurenina, leki przeciwpsychotyczne

Key words: kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, antipsychotics

Wstęp

Odkrycie znaczenia kwasu kynureninowego (KYNA) i innych związków powstających w toku przemiany kynureniny (KYN) dla funkcjonowania mózgu, zarówno w warunkach fizjologii, jak i patologii, wyznaczyło nowe cele dla badań farmakologicznych skierowane na poszukiwanie leków wykorzystujących potencjał terapeutyczny metabolitów szlaku kynureninowego. Znajdują się wśród nich związki o udowodnionym na modelach zwierzęcych działaniu neuroprotekcijnym, a intensywnie prowadzone badania, również w zakresie możliwości modyfikacji szlaku kynureninowego, budzą ogromne nadzieje na ich kliniczne wykorzystanie w przyszłości.

Szlak kynureninowy jest jednym z torów przemiany tryptofanu w organizmie człowieka, prowadzącym do powstania neuroaktywnych metabolitów w OUN, tj. 3-hydroksykynureniny, kwasu chinolinowego i kwasu kynureninowego. Szczególnie istotne wydają się dwie ostatnie substancje o działaniu przeciwstawnym w stosunku do pobudzających receptorów aminokwasowych NMDA [1].

Wykazano, że KYNA wywiera działanie przeciwdrgawkowe [2] i neuroprotekcyjne [3]. Opisywane są różnice w jego stężeniu w przebiegu takich chorób jak choroba Alzheimera [4], choroba Parkinsona [5], choroba Huntingtona [6, 7], padaczka [2, 8], choroba afektywna dwubiegunowa [9], depresja [10, 11] czy schizofrenia [12]. Z uwagi na słabe przenikanie KYNA przez barierę krew–mózg i trudności w jego rzetelnym oznaczeniu we krwi, przedmiotem badań naukowych stają się również inne metabolity szlaku kynureninowego. Dostępne są prace ilustrujące zmiany stężenia KYNA i innych metabolitów szlaku kynureninowego w przebiegu leczenia chorób neurologicznych i psychicznych [13, 14]. Prowadzone są również badania nad modyfikacjami tego szlaku pod kątem nowych możliwości w terapii schorzeń OUN [15, 16, 17].

Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie związku KYNA i innych metabolitów przemiany kynureniny z działaniem leków przeciwpsychotycznych oraz roli, jaką mogą one pełnić w predykcji skuteczności leczenia oraz jego optymalizacji.

KYNA – opis biochemiczny, funkcje i znaczenie w organizmie

Kwas kynureninowy jest nieselektywnym antagonistą trzech typów jonotropowych receptorów dla aminokwasów pobudzających: receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), receptora kwasu kainowego i receptora kwasu α -amino-2,3-dihydro-5-metylo-3-okso-isoksazoloopropionowego (AMPA). Jest również antagonistą niezależnego od strychniny miejsca glicynowego w kompleksie receptora NMDA [2]. Hamowanie uwalniania glutaminianu przez KYNA może odbywać się poprzez blokowanie autoreceptorów NMDA położonych na presynaptycznych zakończeniach

nerwowych, jak również na drodze niekompetycyjnego blokowania receptorów nikotynowych [18]. KYNA występuje w mózgu człowieka, jak również różnych gatunków zwierząt, jednak największe jego stężenie odnotowano w mózgu człowieka, gdzie jego rozmieszczenie jest nieregularne [19, 20]. Największe stężenie wykryto w jądrze ogoniastym i wzgórzu, mniejsze w hipokampie i korze, zaś najmniejsze w mózdzku [20]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że zawartość KYNA w mózgu zmienia się podczas rozwoju osobniczego – u szczurów duże stężenie występuje w życiu płodowym, gwałtownie zmniejsza się po porodzie, po czym ponownie wzrasta u starzejących się osobników [21].

KYNA jest neuroaktywnym metabolitem tryptofanu, który w organizmie człowieka może ulegać trzem reakcjom: dekarboksylacji do tryptaminy, hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu i rozerwaniu pierścienia indolowego, prowadząc do powstania kynureniny. Tryptamina i 5-hydroksytryptofan przekształcają się w serotoninę, jednak ponad 95% tryptofanu przechodzi w kynureninę. Enzymami uruchamiającymi szlak kynureninowy są 2,3-dioksygenaza tryptofanowa (TDO) i 2,3-dioksygenaza indolowa (IDO) [1].

KYNA powstaje w mózgu głównie *de novo* w reakcji enzymatycznej katalizowanej przez aminotransferazę kynureninową (KAT) [22]. Substratem w tej reakcji jest kynurenina – dostarczana z zewnątrz lub pochodząca z przemiany tryptofanu zachodzącej poza OUN, gdyż w mózgu tryptofan przekształca się głównie w serotoninę [23]. Kynurenina łatwo przenika barierę krew–mózg w przeciwieństwie do KYNA, który przekracza ją w bardzo niewielkiej ilości [24]. Powstający KYNA nie jest gromadzony, lecz uwalniany z komórek na drodze dyfuzji. Z mózgu przechodzi szybko do krwi, a następnie do moczu i tą drogą jest wydalany. W mózgu mogą zachodzić wszystkie etapy szlaku kynureninowego [25], a więc mogą też tam występować inne jego metabolity: 3-hydroksykynurenina o działaniu neurotoksycznym [26, 27], jak również kwas chinolinowy – agonista pobudzających receptorów aminokwasowych NMDA [1]. Wstrzyknięcie tej substancji do mózgu szczura wywołuje drgawki [28], natomiast u ludzi odpowiada za napady padaczkowe częściowo złożone, zmiany neurologiczne w przebiegu wielu chorób niedokrwiennych i zapalnych [29]. Stężenie kwasu chinolinowego w mózgu w trakcie starzenia się wielokrotnie wzrasta [1].

Synteza KYNA w mózgu regulowana jest przez różne czynniki, np. podaż kynureniny, toksyny uszkadzające mitochondria, hipoksję, hipoglikemię, hiperglikemię [1].

KYNA a mechanizmy działania LPP

Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych miało niewątpliwie ogromne znaczenie dla terapii zaburzeń psychicznych. Mechanizm ich działania wiązano głównie z osłabieniem przekąźnictwa dopaminergicznego, co jest spójne z zaproponowaną przez Carlssona [30] pierwotną hipotezą dopaminową zakładającą związek schizofrenii z nadaktywnością układu dopaminergicznego. Zastosowanie nowych, atypowych leków przeciwpsychotycznych, wpływających również na układ serotonergiczny, zwróciło uwagę na inne układy neuroprzekąźnikowe mogące brać udział w powstawaniu objawów psychotycznych. Kolejno rozważano również wpływ neurotransmisji

GABA-ergicznnej i glutaminergicznnej [31]. Istotne wydaje się zahamowanie przekazywania glutaminergicznego, które może prowadzić do zaburzenia funkcji wzgórza jako filtra wrażeń zmysłowych, a w konsekwencji niekontrolowanego zalania nimi kory mózgowej i produkcji objawów psychiatrycznych [32]. Potwierdzenia tej hipotezy można upatrywać w podobieństwie objawów schizofrenii do zaburzeń psychicznych występujących po ketaminie lub fencyklidynie, które są niekompetycyjnymi antagonistami receptorów NMDA dla kwasu glutaminowego [33].

Wiadomo, że większość leków przeciwpsychiatrycznych, prócz antagonistycznego wpływu na receptory dopaminergiczne i serotonergiczne, może również wywierać działanie adrenolityczne, przeciwhistaminowe czy przeciwcholinergiczne [31]. Natomiast ostatnie badania nad klozapiną – wysoce skutecznym LPP, również w terapii schizofrenii lekoopornej – wskazują na bezpośrednie jej oddziaływanie z glicynową częścią kompleksu receptora NMDA [34]. Wykazały one również, że odpowiedź neuronów dopaminergicznych brzusznej części nakrywki u szczurów na klozapinę zależy od poziomu endogennego KYNA w mózgu tych gryzoni. Wpływ na przekazywanie glutaminergiczne wydaje się elementem łączącym KYNA i działanie leków przeciwpsychiatrycznych zarówno w kontekście objawów pozytywnych, jak i negatywnych. Badania wskazują na udział KYNA w regulacji neurotransmisji glutaminergicznnej [35], znane są mechanizmy, za pomocą których KYNA hamuje uwalnianie glutaminianu (blokowanie autoreceptorów NMDA położonych na presynaptycznych zakończeniach nerwowych oraz niekompetycyjne blokowanie receptorów nikotynowych).

Farmakologiczne podnoszenie poziomu KYNA wywołuje efekt podobny do występującego po ketaminie lub fencyklidynie, wskazując na jego psychomimetyczne działanie [33]. Dysponujemy badaniami ukazującymi wzrost poziomu KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów wymagających leczenia przeciwpsychiatrycznego, nie tylko w przebiegu schizofrenii, ale też zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, w którym podczas epizodu manii mogą również pojawić się objawy psychiatryczne. Olsson i wsp. [9] wykazali w swoich badaniach wzrost poziomu KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w eutymii, zaś Erhardt i wsp. [12, 33, 36] wskazują w swych pracach na wzrost jego poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów chorujących na schizofrenię oraz związek między farmakologicznym podnoszeniem poziomu KYNA a wzrostem aktywności dopaminergicznnej neuronów w brzusznej części nakrywki u szczurów. Liczne badania *post mortem* potwierdziły wysoki poziom KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz korze mózgowej osób chorujących na schizofrenię, jak również zaburzenie afektywne dwubiegunowe [37].

LPP wywierają działanie poprzez wpływ na układy neuroprzekazników, których funkcjonowanie jest zaburzone w przebiegu chorób z objawami psychiatrycznymi. KYNA jest zaangażowany w modulowanie zarówno neurotransmisji dopaminergicznnej, jak i glutaminergicznnej [34, 35]. Istotne jest zatem dokładne zbadanie związków zachodzących między LPP a KYNA i innymi metabolitami szlaku kynureninowego, zwłaszcza w kontekście możliwości przewidywania skuteczności leczenia przeciwpsychiatrycznego.

KYNA a leki przeciwpsychotyczne – modele zwierzęce

Wśród szeroko prowadzonych na modelach zwierzęcych badań poziomu KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz tkance mózgowej znajdują się również dostarczające szczególnie cennych informacji badania dotyczące mechanizmów działania LPP.

Ceresoli-Borroni i wsp. [38] w swoim badaniu dowodzą, iż długotrwałe (oceniane po 4 tygodniach i 12 miesiącach) podawanie leków przeciwpsychotycznych (haloperidol, kłozapina) wywołało znaczącą redukcję poziomu KYNA w mózgu szczurów. Natomiast doraźna aplikacja leku czy też kontynuowanie jego podawania przez tydzień nie wywołały zmian poziomu KYNA w mózgu. Wszystkie użyte w badaniu LPP miały porównywalny wpływ na poziom kwasu kynureninowego [38]. Brak odpowiedzi na krótkotrwałe podawanie LPP dowodzi, iż mechanizmy leżące u podstaw efektu terapeutycznego długotrwałego podawania tych leków nie są bezpośrednio związane z blokowaniem receptorów dopaminowych, zmniejszeniem zużycia glukozy [39] czy innym, udokumentowanym, ostrym działaniem LPP [40]. Autorzy sugerują, iż efekt terapeutyczny długotrwałego stosowania LPP może być zależny od zdolności leku do obniżania poziomu KYNA, a przez to poprawy neurotransmisji cholinergicznej i glutaminergicznej.

Dostępne są również wyniki badań ukazujących wpływ wyjściowego poziomu KYNA w mózgu szczurów na odpowiedź na działanie LPP. Schwieler i wsp. [34] w badaniach dowodzą, iż odpowiedź neuronów dopaminergicznych brzusznej części nakrywki u szczurów na kłozapinę zależy od poziomu endogennego KYNA w mózgu tych gryzoni. Jego farmakologiczne podnoszenie zmienia aktywizujące działanie kłozapiny na hamujące, natomiast obniżanie poziomu KYNA skutkuje zwiększoną aktywnością neuronów dopaminergicznych w odpowiedzi na kłozapinę. Wyniki badań wskazują również na zdolność kłozapiny do bezpośredniego reagowania z glicynową częścią kompleksu receptora NMDA.

Wzrost poziomu KYNA – endogennego antagonisty glicynowej części kompleksu receptora NMDA – mógł prowadzić do osłabienia przekazywania glutaminergicznego, którego rola w patogenezie schizofrenii jest ostatnio bardzo podkreślana [32, 33]. W takiej sytuacji kłozapina wywoływała osłabienie aktywności neuronów dopaminergicznych w brzusznej części nakrywki u szczurów, prawdopodobnie poprzez agonistyczne działanie wobec glicynowej części receptora NMDA [34]. Natomiast działanie antagonistyczne kłozapiny, prowadzące do aktywacji neuronów dopaminergicznych, występuje przy obniżonym wyjściowym poziomie KYNA. Badania te dostarczają kolejnych dowodów na udział neurotransmisji glutaminergicznej w odpowiedzi neuronów dopaminergicznych na LPP.

Badania na modelach zwierzęcych dostarczają ponadto informacji na temat nowych możliwości terapeutycznych chorób OUN w kontekście modyfikacji szlaku kynureninowego. Ostatnie doniesienia z badań na tym polu dotyczą podania analogu KYNA (KYNA-amidu) myszom w takiej dawce, która miała działanie neuroprotektcyjne, a jednocześnie nie powodowała pogorszenia funkcji poznawczych mózgu [15]. Wcześniejsze badania wskazywały na wpływ wzrostu poziomu KYNA na pogorszenie przestrzennej pamięci operacyjnej u szczurów [41]. Wiązano to z antagonistycznym

wpływem KYNA na glicynową część kompleksu receptora NMDA oraz na receptor α -7-nikotynowy. Zmiany w stężeniu KYNA w korze przedczołowej u szczurów modulowały zewnątrzkomórkowy poziom trzech neurotransmiterów związanych z funkcjami poznawczymi, tj. glutamianu, dopaminy i acetylocholino. Jednak możliwość ustalenia takiej dawki analogu KYNA, która ma działanie terapeutyczne i nie powoduje działań niepożądanych, nawet jeśli dotyczy to tylko myszy, budzi duże nadzieje na przyszłość w odniesieniu do roli, jaką kwas kynureninowy może odgrywać w leczeniu chorób OUN.

Metabolity szlaku kynureninowego a terapia LPP pacjentów w przebiegu schizofrenii lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

KYNA był przedmiotem wielu badań mających na celu ustalenie jego roli w fizjologii i patologii organizmu człowieka [2]. Gdy potwierdzono jego obecność w mózgu, zainteresowanie KYNA zostało przeniesione również na pole badań neurofizjologicznych. Odkryto różnice w stężeniu KYNA w przebiegu wielu chorób neurologicznych i psychicznych, m.in. odnotowano wzrost poziomu tego kwasu w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów chorujących na schizofrenię [12] czy też zaburzenie afektywne dwubiegunowe [9]. Przedmiotem zainteresowania badaczy stają się również inne metabolity szlaku kynureninowego, ich wzajemny stosunek i zmiany, jakie między nimi zachodzą pod wpływem stosowanych LPP.

Szlak kynureninowy prowadzi do powstania wielu neuroaktywnych metabolitów, a wśród nich między innymi kwasu chinolinowego (selektywnego agonisty receptora NMDA, którego domózgowe podanie powoduje uszkodzenie neuronów z oszczędzeniem aksonów), KYNA (antagonisty glicynowego miejsca receptora NMDA o działaniu neuroprotektynym, który może znosić neurotoksyczne i drgawkotwórcze działanie kwasu chinolinowego [42]), 3-hydroksykynureniny (neurotoksycznego metabolitu, który poprzez generowanie reaktywnych form tlenu prowadzi do apoptycznej śmierci neuronów [26, 27]).

Uwagę badaczy zwróciła 3-hydroksykynurenina jako jeden z najbardziej toksycznych metabolitów. Ostatnio opublikowane badanie Condray i wsp. [43] dotyczące pacjentów będących w trakcie pierwszego epizodu schizofrenii, u których nie stosowano dotąd LPP, wykazało zależność między stężeniem 3-OHKY w surowicy krwi a nasileniem objawów klinicznych. Natomiast ponowna ocena poziomu 3-OHKY oraz stanu klinicznego pacjentów po zastosowaniu 4-tygodniowej terapii LPP (w badaniu użyto różnych LPP, zarówno typowych, jak i atypowych) wskazuje na wartość predykcyjną stężenia 3-hydroksykynureniny w stosunku do redukcji objawów psychopatologicznych podczas leczenia pierwszego epizodu schizofrenii.

Zaburzenie równowagi między metabolitami szlaku kynureninowego u pacjentów chorujących na schizofrenię było przedmiotem badania Myint i wsp. [13], w którym podkreślana była rola wzajemnego stosunku KYNA i 3-OHKY w surowicy krwi w odniesieniu do objawów klinicznych i odpowiedzi na leczenie. W badaniu brali udział pacjenci nieleczeni dotąd LPP oraz pacjenci, u których LPP nie były stosowane przez co najmniej ostatnie 4 miesiące. Poziom metabolitów szlaku kynureninowego i kli-

niczny stan pacjentów był oceniany przed rozpoczęciem leczenia i po 6-tygodniowej terapii LPP (w badaniu użyto wyłącznie atypowych LPP). Według opublikowanych wyników tego badania stosunek KYNA do 3-OHKY u pacjentów chorujących na schizofrenię był obniżony w stosunku do grupy kontrolnej. Zastosowane leczenie przyniosło spadek poziomu 3-OHKY, wzrost poziomu KYNA, prowadząc do wzrostu wskaźnika KYNA/3-OHKY we krwi. Badano również zależność między poziomem KYNA i KYN w odniesieniu do wyników, jakie pacjenci uzyskiwali z zastosowaniem skal oceny stanu psychicznego. Wykazano m.in., że wyższy poziom KYNA we krwi pacjenta przy przyjęciu oraz wzrost wartości wskaźnika KYNA/KYN po zakończonej terapii wiążą się z redukcją punktacji w skalach oceny objawów przy wypisie pacjenta. Przytoczone badanie wskazuje na zaburzenie równowagi między metabolitami szlaku kynureninowego oraz potwierdza zdolność LPP do choć częściowego przywrócenia równowagi między nimi, co może wpływać na odpowiedź kliniczną na leczenie.

Prowadzone są również badania w grupach pacjentów różniących się odpowiedzią na LPP. Wśród chorujących na schizofrenię badania wykazały znacznie obniżony poziom tryptofanu w surowicy krwi pacjentów opornych na leczenie w porównaniu z pacjentami poddającymi się leczeniu przeciwpsychotycznym, u których uzyskano poprawę stanu klinicznego, oraz w stosunku do grupy kontrolnej [44].

Tryptofan, którego znakomita większość jest metabolizowana w toku przemian szlaku kynureniny, był przedmiotem badań Myint i wsp. [14] również w surowicy krwi pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w trakcie pierwszego epizodu manii lub też kolejnego, pod warunkiem co najmniej 4-miesięcznego okresu nieprzyjmowania leków. Wykazali oni zmniejszenie jego zawartości w surowicy krwi u ww. pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej. Natomiast odniesienie wyników pomiaru zawartości tryptofanu oraz jego zużycia przed i po 6-tygodniowej terapii (przy zastosowaniu leków normotymicznych i przeciwpsychotycznych) do wyników oceny klinicznej pacjentów wskazuje na udział zarówno tryptofanu, jak i szlaku kynureninowego w patofizjologii choroby i odpowiedzi na leczenie pacjentów w manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Perspektywy

W związku z wpływem KYNA na poziom różnych neurotransmiterów zaangażowanych w patogenezę chorób przebiegających z objawami psychotycznymi, modyfikacja jego poziomu wydaje się obiecującym punktem uchwytu dla działania nowych LPP.

Ograniczenie skutków podwyższonego poziomu KYNA mogłoby się odbywać bezpośrednio poprzez farmakologiczną ingerencję w szlak kynureninowy, również na poziomie obwodowym. Taką grupę leków mogą stanowić inhibitory TDO i/lub IDO, które – zmniejszając poziom krążącej kynureniny – przyczyniają się do redukcji ilości tego prekursora KYNA przekraczającego barierę krew–mózg, prowadząc ostatecznie do spadku poziomu KYNA w mózgu [16, 45]. Poziom krążącej kynureniny mógłby również być zmniejszony w wyniku aktywacji 3-monooksygenazy kynureninowej

(KMO), lecz wiązałyby się to z równoczesnym wzrostem poziomu neurotoksycznych metabolitów jak 3-OHKY [45]. Jednak najbardziej obiecującą grupą substancji wpływających na redukcję zawartości KYNA w mózgu wydają się inhibitory KAT II [46], jednej z co najmniej czterech aminotransferaz kynureninowych o preferencyjnym działaniu w kierunku kontroli puli KYNA, która może być szybko zgromadzona w mózgu. Wyniki badań na szczurach wskazują na redukcję poziomu KYNA w mózgu gryzoni po uprzednim podaniu selektywnego inhibitora KAT II bezpośrednio do kory przedczołowej [17]. Stwierdzono równoczesny wzrost poziomu glutamianu, dopaminy i acetylocholin [47, 48, 49].

Wymienione powyżej próby modyfikacji szlaku kynureninowego wymagają przeprowadzenia wnikliwych badań uwzględniających zmienne biochemiczne, neuropsychologiczne i neurofizjologiczne, z udziałem zwierząt i ludzi, zanim będą mogły znaleźć kliniczne zastosowanie w terapii chorób OUN.

Prowadzone są już jednak badania dotyczące terapeutycznego wykorzystania związków reagujących bezpośrednio z glicynową częścią receptora NMDA, a ich wyniki są obiecujące. Wstępne badanie Strzeleckiego i wsp. wykazuje, iż augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego glicyną może zmniejszać nasilenie objawów depresyjnych i pozapiramidowych u chorych na schizofrenię [50].

W dobie dynamicznie rozwijających się badań nad KYNA coraz większe zainteresowanie budzi możliwość jego klinicznego wykorzystania zarówno w aspekcie przewidywania skutków leczenia, jak i nowych możliwości w terapii zaburzeń OUN. Dysponujemy badaniami wskazującymi na znaczenie KYNA i innych metabolitów szlaku kynureninowego w predykcji skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego, a w konsekwencji również jego optymalizacji. Istnieje zatem potrzeba kontynuowania i poszerzania badań prowadzonych w tym zakresie, co w przyszłości może pozwolić na prowadzenie skuteczniejszej, mniej obciążającej dla pacjentów terapii, zredukowanie kosztów, a przede wszystkim poprawę jakości życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Stone TW. *Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids*. Pharmacol. Rev. 1993; 45(3): 309–379.
2. Stone TW. *Kynurenines in the CNS: from endogenous obscurity to therapeutic importance*. Prog. Neurobiol. 2001; 64(2): 185–218.
3. Andiné P, Lehmann A, Ellrén K, Wennberg E, Kjellmer I, Nielsen T. i wsp. *The excitatory amino acid antagonist kynurenic acid administered after hypoxic-ischemia in neonatal rats offers neuroprotection*. Neurosci. Lett. 1988; 90(1–2): 208–212.
4. Baran H, Jellinger K, Deecke L. *Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease*. J. Neural. Transm. 1999; 106(2): 165–181.
5. Beal MF, Matson WR, Story E, Milbury P, Ryan EA, Ogawa T. i wsp. *Kynurenic acid concentration are reduced in Huntington's disease cerebral cortex*. J. Neurol. Sci. 1992; 108(1): 80–87.

6. Beal MF, Matson WR, Swartz KJ, Gamache PH, Bird ED. *Kynurenine pathway measurements in Huntington's disease striatum: evidence for reduced formation of kynurenic acid*. J. Neurochem. 1990; 55(4): 1327–1339.
7. Connick JH, Carla V, Moroni F, Stone TW. *Increase in kynurenic acid in Huntington's disease motor cortex*. J. Neurochem. 1989; 52(3): 985–987.
8. Wu HQ, Schwarcz R. *Seizure activity causes elevation of endogenous extracellular kynurenic acid in the rat brain*. Brain Res. Bull. 1996; 39(3): 155–162.
9. Olsson SK, Samuelsson M, Saetre P, Lindström L, Jönsson EG, Nordin C. i wsp. *Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder*. J. Psychiatry Neurosci. 2010; 35(3): 195–199.
10. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. *Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection*. J. Affect. Disord. 2007; 98(1–2): 143–151.
11. Olajossy M. *Poziom kwasu kynureninowego w surowicy krwi chorych na depresję leczonych lektrycznie*. Rozprawa habilitacyjna. Lublin: Uniwersytet Medyczny; 2010.
12. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. *Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia*. Neurosci. Lett. 2001; 313(1–2): 96–98.
13. Myint AM, Schwarz MJ, Verkerk R, Mueller HH, Zach J, Scharpé S. i wsp. *Reversal of imbalance between kynurenic acid and 3-hydroxykynurenine by antipsychotics in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients*. Brain Behav. Immun. 2011; 25(8): 1576–1581.
14. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Park SH, Scharpé S, Steinbusch HW. i wsp. *Tryptophan breakdown pathway in bipolar mania*. J. Affect. Disord. 2007; 102(1–3): 65–72.
15. Gellért L, Varga D, Ruzska M, Toldi J, Farkas T, Szatmári I. i wsp. *Behavioural studies with a newly developed neuroprotective KYNA-amide*. J. Neural. Transm. 2012; 119(2): 165–172.
16. Salter M, Hazelwood R, Pogson CI, Iyer R, Madge DJ. *The effects of a novel and selective inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase on tryptophan and serotonin metabolism in the rat*. Biochem. Pharmacol. 1995; 49(10): 1435–1442.
17. Pellicciari R, Rizzo RC, Costantino G, Marinozzi M, Amori L, Guidetti P. i wsp. *Modulators of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism: synthesis and preliminary biological evaluation of (S)-4-(ethylsulfonyl)-benzoylalanine, a potent and selective kynurenine aminotransferase II (KAT II) inhibitor*. ChemMedChem 2006; 1(5): 528–531.
18. Carpenedo R, Pittaluga A, Cozzi A, Attucci S, Galli A, Raiteri M. i wsp. *Presynaptic kynurenate-sensitive receptors inhibit glutamate release*. Eur. J. Neurosci. 2001; 13(11): 2141–2147.
19. Moroni F, Russi P, Lombardi G, Beni M, Carla V. *Presence of kynurenic acid in the mammalian brain*. J. Neurochem. 1988; 51(1): 177–180.
20. Turski WA, Nakamura M, Todd WP, Carpenter BK, Whetsell WO Jr, Schwarcz R. *Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue*. Brain Res. 1988; 454(1–2): 164–169.
21. Cannazza G, Chiarugi A, Parenti C, Zanolì P, Baraldi M. *Changes in kynurenic, anthranilic, and quinolinic acid concentration in rat brain tissue during development*. Neurochem. Res. 2001; 26(5): 511–514.
22. Rossi F, Schwarcz R, Rizzi M. *Curiosity to kill the KAT (kynurenine aminotransferase): structural insights into brain kynurenic acid synthesis*. Curr. Opin. Struct. Biol. 2008; 18(6): 748–755.
23. Turski W, Sekundy A. *Kwas kynureninowy – rola w fizjologii i patologii ośrodkowego układu nerwowego*. Farm. Pol. 2000; 56(9): 449–453.

24. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. *Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism*. J. Neurochem. 1991; 56(6): 2007–2017.
25. Heyes MP, Achim CL, Wiley CA, Major EO, Saito K, Markey SP. *Human microglia convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolic acid*. Biochem. J. 1996; 320(2): 595–597.
26. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. *Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996; 93(22): 12553–12558.
27. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. *3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity*. J. Neurochem. 1998; 70(1): 299–307.
28. Rios C, Santamaria A. *Quinolinic acid is a potent lipid peroxidant in rat brain homogenates*. Neurochem. Res. 1991; 16(10): 1339–1343.
29. Saito K, Heyes MP. *Kynurenine pathway enzymes in brain. Properties of enzymes and regulation of quinolinic acid synthesis*. Adv. Exp. Med. Biol. 1996; 398: 485–492.
30. Carlsson A, Lindqvist M. *Effects of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain*. Acta Pharm. Toxicol. 1963; 20(2): 140–144.
31. Karakuła H, Flis M, Szymona K, Studenna M. *Kwas kynureninowy a objawy pozytywne w schizofrenii*. Curr. Probl. Psychiatry 2011; 12(4): 516–519.
32. Müller N. *Inflammation and the glutamate system in schizophrenia: implications for therapeutic targets and drug development*. Expert Opin. Ther. Targets 2008; 12(12): 1497–1507.
33. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. *The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia*. Physiol. Behav. 2007; 92(1–2): 203–209.
34. Schwieler L, Linderholm KR, Nilsson-Todd LK, Erhardt S, Engberg G. *Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area*. Life Sci. 2008; 83(5–6): 170–175.
35. Poeggler B, Rassoulpour A, Wu HQ, Guidetti P, Roberts RC, Schwarcz R. *Dopamine receptor activations reveals a novel, kynurenate-sensitive component of striatal N-methyl-D-aspartate neurotoxicity*. Neuroscience 2007; 148(1): 188–197.
36. Erhardt S, Engberg G. *Increased phasic activity of dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid*. Acta Physiol. Scand. 2002; 175(1): 45–53.
37. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. *Increased cortical kynurenate content in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2001; 50(7): 521–530.
38. Ceresoli-Borroni G, Rassoulpour A, Wu HQ, Guidetti P, Schwarcz R. *Chronic neuroleptic treatment reduces endogenous kynurenic acid levels in rat brain*. J. Neural Transm. 2006; 113(10): 1355–1365.
39. Colangelo V, Di Grezia R, Passarelli F, Musicco M, Pontieri FE, Orzi F. *Differential effects of acute administration of clozapine or haloperidol on local cerebral glucose utilization in the rat*. Brain Res. 1997; 768(1): 273–278.
40. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. *Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs*. Mol. Psychiatry 2005; 10(1): 79–104.
41. Chess AC, Simoni MK, Alling TE, Bucci DJ. *Elevations of endogenous kynurenic acid produce spatial working memory deficits*. Schizophr. Bull. 2007; 33(3): 797–804.

42. Foster AC, Vezzani A, French ED, Schwarcz R. *Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid*. Neurosci. Lett. 1984; 48(3): 273–278.
43. Condray R, Dougherty GG Jr, Keshavan MS, Reddy RD, Haas GL, Montrose DM. i wsp. *3-hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naive patients with schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2011; 14(6): 756–767.
44. Lee M, Jayathilake K, Dai J, Meltzer HY. *Decreased plasma tryptophan and tryptophan/large neutral amino acid ratio in patients with neuroleptic-resistant schizophrenia: relationship to plasma cortisol concentration*. Psychiatry Res. 2011; 185(3): 328–333.
45. Wonodi I, Schwarcz R. *Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2010; 36(2): 211–218.
46. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. *Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology*. Nat. Rev. Neurosci. 2012; 13(7): 465–477.
47. Wu HQ, Pellicciari R, Schwarcz R. *Bidirectional regulation of extracellular dopamine by endogenous kynurenic acid in the rat medial prefrontal cortex*. Abstr. Soc. Neurosci. 2006; 32: 624.3.
48. Zmarowski A, Wu HQ, Brooks JM, Potter MC, Pellicciari R, Schwarcz R. i wsp. *Astrocyte-derived kynurenic acid modulates basal and evoked cortical acetylcholine release*. Eur. J. Neurosci. 2009; 29(3): 529–538.
49. Wu HQ, Pereira EF, Bruno JP, Pellicciari R, Albuquerque EX, Schwarcz R. *The astrocyte-derived alpha7 nicotinic receptor antagonist kynurenic acid controls extracellular glutamate levels in the prefrontal cortex*. J. Mol. Neurosci. 2010; 40(1–2): 204–210.
50. Strzelecki D, Kropiwnicki P, Rabe-Jabłońska J. *Augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego glicyną może zmniejszać nasilenie objawów depresyjnych oraz pozapiramidowych u chorych na schizofrenię – wyniki wstępnego 10-tygodniowego badania otwartego*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(4): 609–620.

Adres: Marta Flis
Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
20-439 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 13.01.2014
Zrecenzowano: 5.04.2014
Otrzymano po poprawie: 8.04.2014
Przyjęto do druku: 14.10.2014