

Kwas kynureninowy a objawy pozytywne w schizofrenii

Kynurenic acid and positive symptoms in schizophrenia

Hanna Karakuła, Marta Flis, Kinga Szymona, Magdalena Studenna

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Kwas kynureninowy (KYNA) jest neuroaktywnym metabolitem tryptofanu, w mózgu syntetyzowanym głównie w komórkach glejowych. Wykazano, iż wywiera działanie przeciwdrgawkowe i neuroprotekcyjne. Opisywane są różnice w stężeniu KYNA w przebiegu takich chorób jak: choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, padaczka, depresja, zaburzenia lękowe czy schizofrenia. Postęp badań na polu schizofrenii wskazuje na jedynie pośrednią rolę dopaminy w patogenezie tej choroby oraz konieczność szukania źródła tych zaburzeń w powiązaniach z innymi neurotransmiterami, ze szczególnym uwzględnieniem przekazywania glutaminergicznego. W odniesieniu do poszukiwań patogenezy objawów pozytywnych schizofrenii szczególnie istotne jest zatem znalezienie elementu łączącego wzrost aktywności dopaminergicznej z zahamowaniem przekazywania glutaminergicznego. KYNA jest nieselektywnym antagonistą receptorów jonotropowych dla aminokwasów pobudzających: receptora NMDA, receptora kwasu kainowego i receptora AMPA. Jest również antagonistą niezależnego od strychniny miejsca glicynowego w kompleksie receptora NMDA. Badania wykazują, iż poziom KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów chorujących na schizofrenię jest podwyższony. Farmakologicznie podnoszenie poziomu KYNA prowadzi do wzrostu aktywności dopaminergicznej neuronów w brzusznej części nakrywki u szczurów. Istnieją również dowody potwierdzające hamujące działanie KYNA w stosunku do uwalniania glutaminy. Wzrost poziomu KYNA wywołuje efekt podobny do występującego po stosowaniu ketaminy lub fencyklidyny, wskazując na jego psychomimetyczne działanie. Podsumowując zarówno wzrost przekazywania dopaminergicznego w części mezolimbicznej, jak i zahamowanie przekazywania glutaminergicznego odgrywa istotną rolę w patogenezie objawów pozytywnych, a istnieje wiele przesłanek świadczących o tym, że KYNA jest modulatorem obydwu tych mechanizmów.

Słowa kluczowe: kwas kynureninowy, schizofrenia, objawy pozytywne

Abstract

Kynurenic acid (KYNA) is a neuroactive metabolite of tryptophan that is synthesized in the brain mainly by astrocytes. Growing evidence indicates an anticonvulsant and neuroprotective role of KYNA. Differences in kynurenic acid concentration are described in the course of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, epilepsy, depression, anxiety disorder or schizophrenia. Progress in the field of schizophrenia research points out that dopamine plays only an intermediary role in the pathogenesis of the disease and that there is a necessity for finding a source of these disorders in relation to other neurotransmitters, in particular as far as the glutamatergic system is concerned. In reference to searching for the pathogenesis of positive symptoms in schizophrenia, it is vital to find an element linking dopaminergic hyperactivity with glutamatergic hypoactivity. KYNA is a nonselective antagonist of ionotropic receptors for excitatory amino acids: NMDA receptor, kainic acid receptor, AMPA receptor. Moreover, KYNA is an antagonist of an independent of strychnine glycine site of the NMDA receptor complex. Recent research indicates that cerebrospinal fluid level of KYNA is elevated in schizophrenic patients. Pharmacologically elevated level of KYNA leads to increased dopaminergic activity of the neurons in the rat ventral tegmental area. Research provides evidence that KYNA has inhibiting influence on glutamate release. Elevated level of KYNA causes an effect similar to the effect demonstrated after administration of ketamine or phencyclidine and is associated with psychomimetic effects. To sum up, the raised dopaminergic activity in the mesolimbic system and glutamatergic hypoactivity play an important role in pathogenesis of positive symptoms in schizophrenia and KYNA is a modulator of both of these mechanisms.

Keywords: kynurenic acid, schizophrenia, positive symptoms

Kwas kynureninowy (KYNA) – wykryty w połowie XIX w. przez niemieckiego chemika Justusa von Liebiga w moczu psów [za 1], od samego początku był przedmiotem wielu badań, które miały na celu wykazać związek między stężeniem KYNA we krwi/moczu a różnorodnymi stanami patologicznymi zachodzącymi w organizmie człowieka.

Intensywnie prowadzone badania elektrofizjologiczne, biochemiczne i obrazowe dostarczają ciągle no-

wych danych dotyczących mechanizmów jego działania. KYNA nie jest związkiem swoistym narządowo, a jego obecność wykryto m. in. w nerkach, wątrobie a także w mózgu, co zostało potwierdzone za pomocą chromatografii, rezonansu magnetycznego i analizy widma atomowego [1]. Od tej pory zaczęła się era poszukiwań powiązań pomiędzy jego stężeniem a różnorodnymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki dotych-

czas przeprowadzonych badań wydają się być obiecujące. Wykazano, że KYNA wywiera działanie przeciwdrgawkowe [2] i neuroprotekcyjne [2]. Opisywane są różnice w stężeniu KYNA w przebiegu takich chorób jak: choroba Alzheimera [3], choroba Parkinsona [4], choroba Huntingtona [5,6], padaczka, depresja i zaburzenia lękowe [7,8], czy schizofrenia [9].

Cel pracy

Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie roli, jaką KYNA może pełnić w patogenezie schizofrenii, a zwłaszcza w powstawaniu objawów pozytywnych. W kolejności przedstawiony zostanie I. Krótki opis dotyczący KYNA (opis biochemiczny, funkcje, znaczenie), II. Biochemiczne teorie patogenezy schizofrenii w kontekście powstawania objawów pozytywnych, III. Znaczenie KYNA w powstawaniu objawów pozytywnych w schizofrenii.

I. Kwas kynureninowy – opis biochemiczny, funkcje i znaczenie w organizmie

Kwas kynureninowy – neuroaktywny metabolit tryptofanu, jest nioselektywnym 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-isokszazolopropionowego (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.

KYNA występuje w mózgu człowieka, jak również różnych gatunków zwierząt, jednak największe jego stężenie odnotowano w mózgu człowieka, gdzie jego rozmieszczenie jest nieregularne [10,11]. Największe stężenie wykryto w jądrze ogoniastym i wzgórzu, mniejsze w hipokampie i korze, zaś najmniejsze w mózgdzku [11]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że zawartość KYNA w mózgu zmienia się podczas rozwoju osobniczego – u szczurów duże stężenie występuje w życiu płodowym, gwałtownie zmniejszania się po porodzie, po czym ponownie wzrasta u starzejących się osobników [12].

KYNA powstaje głównie *de novo* w mózgu w reakcji enzymatycznej katalizowanej przez aminotransferazę kynureninową [13]. Substratem w tej reakcji jest kynurenina – aminokwas dostarczany z zewnątrz lub pochodzący z przemiany tryptofanu (zachodzącej poza OUN, gdyż w mózgu tryptofan przekształca się głównie w serotoninę) [1]. Kynurenina łatwo przenika barierę krew-mózg, w przeciwieństwie do KYNA, który przekracza ją w bardzo

niewielkiej ilości [1]. Znakomita większość KYNA powstaje w mózgu w komórkach glejowych, które gromadzą kynureninę dzięki swoistemu, niezależnemu od jonów sodowych, systemowi wychwyty i transportu o dużym powinowactwie [1]. 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. Szlak kynureninowy prowadzi do powstania 2 neuroaktywnych metabolitów: kwasu chinolinowego i KYNA oraz związków generujących syntezę wolnych rodników. Transaminaza kynureninowa występuje w mózgu człowieka i zwierząt w postaci 2 izoform (t.k. I i II – KAT I i KAT II), które różnią się aktywnością, powinowactwem do kofaktorów oraz odmiennym umiejscowieniem subkomórkowym [13]. Synteza KYNA w mózgu regulowana jest przez różne czynniki, np. podaż kynureniny, kwas aminooksyctowy – nioselektywny inhibitor aminotransferaz kynureninowych, aminokwasy pobudzające, toksyny uszkadzające mitochondria, hipoksję, hipoglikemię, pirogronian, nikotynę, skład środowiska jonowego – zwłaszcza stężenie jonów sodu i potasu, aktywność układu tlenku azotu [za 14].

II. Biochemiczne teorie patogenezy schizofrenii w kontekście powstawania objawów pozytywnych

Schizofrenia to niejednorodna klinicznie choroba o nadal niejasnych przyczynach i mechanizmach powstawania [15]. Pierwotna hipoteza dopaminowa, zaproponowana przez Carlssona [15,16], zakładała związek schizofrenii z nadaktywnością dopaminową. Dowodów potwierdzających jej słuszność dostarczały między innymi wyniki leczenia. Neuroleptyki blokując receptory dopaminowe, przyczyniają się do redukcji objawów schizofrenii, zaś amfetamina – środek dopaminergiczny wywołuje nasilenie objawów psychotycznych, jak również, eksperymentalnie wystąpienie psychozy. Przeprowadzone badania *in vivo* i *post mortem* wykazały obecność większej ilości receptorów D2 w mózgu osób chorujących na schizofrenię w stosunku do grupy kontrolnej, co jednak może być efektem zastosowanej terapii. Wyżej wymieniona hipoteza wyjaśniała jedynie występowanie objawów pozytywnych (np. omamów, urojeń). Zmodyfikowana wersja zaburzeń funkcji układu dopaminergicznego podkreśla jego nadaktywność w części mezolimbicznej (wzrost wydzielania dopaminy i stymulacja receptorów dopaminergicznych D2) skutkującą pojawieniem się objawów wytwórczych oraz obniżoną aktywność w części mezokortykalnej, która determinuje występowanie objawów negatywnych w schizofrenii. Wprowadzenie nowych atypowych leków przeciwpsychotycznych, wywierających antagonistyczne efekt wobec serotoniny, zwróciło uwagę na udział neurotransmisji serotoninowej w patogenezie choroby [15]. Kolejno rozważano również wpływ neuro-

transmisji GABA-ergicznej i glutaminergicznej [15]. Istotne wydaje się być zahamowanie przekazywania glutaminergicznego, mogące prowadzić do zaburzenia funkcji wzgórza, jako filtra wrażeń zmysłowych, a w konsekwencji niekontrolowanego zalania nimi kory mózgowej i produkcji objawów psychiatrycznych [17]. 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 [18]. Ponadto prezentowane modele zwierzęce pokazują, iż uszkodzenia w zakresie układu glutaminergicznego powiązane są z upośledzeniem funkcjonowania nie we wczesnym etapie rozwoju osobniczego, lecz u młodych dojrzałych osobników [za 17]. Istnieją też dane wskazujące na związek między układem dopaminergicznym i glutaminergicznym w mózgu. Celowe jest więc zintensyfikowanie badań dotyczących powstawania schizofrenii w kierunku poszukiwania związków między układami neuroprzekazników oraz czynników wpływających na ich regulację.

III. Znaczenie KYNA w powstawaniu objawów pozytywnych w schizofrenii

Wśród niejasności, jakie budzi sama pozycja nozologiczna, jak również etiopatogeneza schizofrenii, udało się, dzięki prowadzonym na tym polu badaniom, ustalić pewne zależności w układach neuroprzekazników, które choć częściowo tłumaczą powstawanie objawów klinicznych schizofrenii. Bezsporny jest udział dopaminy, choć w świetle najnowszych badań spełnia ona raczej rolę pośrednią w patofizjologii choroby [18], natomiast źródła tych zaburzeń należy szukać w powiązaniach z innymi neurotransmiterami. Wzrasta liczba dowodów świadczących o znaczącej roli układu glutaminergicznego [18]. Powstała zatem potrzeba znalezienia elementu łączącego te hipotezy.

Erhardt i wsp. [9,18,19] wskazują w swych pracach na wzrost poziomu KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów chorujących na schizofrenię oraz związek między farmakologicznym podnoszeniem poziomu KYNA a wzrostem aktywności dopaminergicznej 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 [za 14]. Przeprowadzono także badania nad związkiem między stężeniem endogennego KYNA a aktywnością dopaminergiczną. W jednym z badań podano inhibitor 3-hydroksylazy kynureny - enzymu katalizującego reakcję przemiany kynureny w kierunku końcowego produktu - kwasu chinolinowego, wywołując podwyższenie stężenia endogennego KYNA, co w konsekwencji doprowadziło do wzrostu aktywności dopaminergicznych

neuronów w brzusznej części nakrywki u szczurów [19]. Natomiast lokalne podanie KYNA redukowało wewnątrzkomórkowy poziom dopaminy w prążkowiu u szczurów przez zablokowanie receptorów $\alpha 7$ -nACh. Rezultaty tych badań wskazują, że KYNA może być modulatorem transmisji dopaminowej[za14]. Badania innej grupy badaczy wykazały, iż układ dopaminergiczny też może wpływać na poziom endogennego KYNA[20]. Podanie apomorfiny oraz D-amfetaminy wywołując aktywację przekąźnictwa dopaminergicznego, prowadziło do spadku stężenia KYNA w prążkowiu szczurów.

Dysponujemy również danymi wskazującymi na udział KYNA w regulacji neurotransmisji glutaminergicznej [20]. 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 ketaminy lub fencyklidynie wskazując na jego psychomimetyczne działanie [18].

Podsumowując, zarówno wzrost przekąźnictwa dopaminergicznego w części mezo limbicznej, jak i zahamowanie przekąźnictwa glutaminergicznego odgrywa istotną rolę w patogenezie objawów pozytywnych, a istnieje wiele przesłanek świadczących o tym, że KYNA jest modulatorem obydwu tych mechanizmów.

Podsumowanie

Dynamicznie rozwijające się badania nad KYNA, dostarczają informacji na temat jego metabolizmu oraz potencjalnej roli w fizjologii i patologii ośrodkowego układu nerwowego. Mimo, iż nie określono bezpośrednio mechanizmu, w jakim KYNA moduluje czynność *o*un i wpływa na obraz kliniczny różnych chorób, istotne różnice w stężeniu KYNA u ludzi chorych i zdrowych wskazują na udział tego związku w patogenezie wielu chorób neurologicznych i psychiatrycznych. W związku ze słabym przenikaniem KYNA przez barierę krew-mózg i trudnościami w jego rzetelnym oznaczeniu we krwi, przedmiotem badań naukowych stają się również inne metabolity szlaku kynureninowego. Ostatnio opublikowane badanie Condray i wsp. [21] wykazujące wartość predykcyjną stężenia 3-hydroksykynureniny w stosunku do redukcji objawów psychopatologicznych podczas leczenia pierwszego epizodu schizofrenii, budzą ogromną nadzieję na znalezienie biologicznych czynników mogących przewidywać skuteczność leków przeciwpsychotycznych.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań zachęcają do dalszych poszukiwań znaczenia KYNA i jego metabolitów w schizofrenii, również w obszarze rozwoju nowych form farmakoterapii, uwzględniającej leki modyfikujące szlak przemiany kynureniny.

References

1. Turski W., Dekundy A. Kwas kynureninowy – rola w fizjologii i patologii ośrodkowego układu nerwowego. *Farmacja Polska*, 2000; 56(9): 449-453.
2. Stone T.W. Kynurenines in the CNS: from endogenous obscurity to therapeutic importance. *Prog. Neurobiol.*, 2001; 64: 101-108.
3. Baran H., Jellinger K., Deicke L. Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.*, 1999; 106(2): 165-181.
4. Beal M.F., Matson W.R., Story E., Milbury P., Ryan E.A., Ogawa T., Bird E.D., Kynurenic acid concentrations are reduced in Huntington's disease cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.* 1992; 108(1): 80-87.
5. Beal M.F., Matson W.R., Swartz K.J., Gamache P.H., Bird E.D., Kynurenine pathway measurements in Huntington's disease striatum: evidence for reduced formation of kynurenic acid. *J. Neurochem.* 1990; 55(4): 1327-1339.
6. Connick J.H., Carla V., Moroni F., Stone T.W., Increase in kynurenic acid in Huntington's disease motor cortex. *J. Neurochem.* 1989; 52(3): 985-987.
7. Myint A.M., Kim Y.K., 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.
8. Olajosy M., Poziom kwasu kynureninowego w surowicy krwi chorych na depresję leczonych elektrycznie. *Rozprawa habilitacyjna*, Lublin, 2010.
9. Erhardt S., Blennow K., Nordin C., Skogh E., Lindström L.H., Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2001; 313: 96-98.
10. 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.
11. Turski W.A., Nakamura M., Todd W.P., Carpenter B.K., Whetsell W.O. Jr, Schwarcz R. Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res.*, 1988; 454(1-2): 164-169.
12. Cannaza 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: 511-514.
13. 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: 748-755.
14. Turzyńska D., Szyndler J., Maciejak P., Sobolewska A., Płaźnik A. Kwas kynureninowy – neuroprotektoryjna substancja w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2010; 19(1): 61-72.
15. Wciórka J. Psychozy schizofreniczne. W: Bilikiewicz A. red., *Psychiatria*. wyd. 2. zmienione i uzupełnione, Warszawa; PZWL: 2009, s. 270-309.
16. Carlsson A., Lindqvist M. Effects of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharm. Toxicol.*, 1963; 20: 140-144.
17. 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.
18. Erhardt S., Schwieler L., Nilsson L., Linderholm K., Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol. Behav.*, 2007; 92: 203-209.
19. Erhardt S., Engberg G. Increased phasic activity of dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynuretic acid. *Acta Physiol. Scand.*, 2002; 175: 45-53.
20. Poeggler B., Rassoulpour A., Wu H.Q., Guidetti P., Roberts R.C., Schwarcz R. Dopamine receptor activations reveals a novel, kynurenate-sensitive component of striatal N-methyl-D-aspartate neurotoxicity. *Neuroscience*, 2007; 148(1): 188-197.
21. Condray R., Dougherty G.G. Jr., Keshavan M.S., Reddy R.D., Haas G.L., Montrose D.M., Matson W.R., McEvoy J., Kaddurah-Daouk R., Yao J.K. 3-hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14 (6): 756-767.

Correspondence address

Marta Flis
Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin
tel. 691260244
e mail: martaflis7@gmail.com