

# A kinureninrendszer és a stressz

Majláth Zsófia dr.<sup>1</sup> ■ Vécsei László dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Centrum, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia–Szegedi Tudományegyetem (MTA–SZTE) Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

A kinureninrendszer a triptofán metabolizmusának fő útja, amelynek során különböző neuroaktív vegyületek keletkeznek. A kinurénsav az excitátoros receptorok endogén antagonistája, amely preklinikai körülmények között neuroprotektívnek bizonyult. A kinureninek kapcsolatba hozhatóak a neuroendokrin szabályozó folyamatokkal is. A stressz számos változást vált ki a kinureninrendszerben, ez a folyamat hozzájárulhat a stresszel kapcsolatos patológiás folyamatokhoz. Az irritábilis bél szindróma és a gyomorfekély kialakulásának jól ismert a kapcsolata a pszichiátriai társbetegségekkel és a stresszel. Kísérletes körülmények között a kinurénsav jótékony hatásának bizonyult, mivel csökkentette a bélben a gyulladási folyamatokat és normalizálta a mikrocirkulációt. Izzalmas feladat a kinureninrendszer és a stressz kapcsolatának pontos megismerése, amely lehetőséget adhat a jövőben új terápiás lehetőségek kifejlesztésére. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(35), 1402–1405.

**Kulcsszavak:** stressz, kinureninrendszer, kinurénsav, irritábilis bél szindróma

## Stress and the kynurenine pathway

The kynurenine pathway is the main route of tryptophan degradation which gives rise to several neuroactive metabolites. Kynurenic acid is an endogenous antagonist of excitatory receptors, which proved to be neuroprotective in the preclinical settings. Kynurenines have been implicated in the neuroendocrine regulatory processes. Stress induces several alterations in the kynurenine metabolism and this process may contribute to the development of stress-related pathological processes. Irritable bowel disease and gastric ulcer are well-known disorders which are related to psychiatric comorbidity and stress. In experimental conditions kynurenic acid proved to be beneficial by reducing inflammatory processes and normalizing microcirculation in the bowel. Further investigations are needed to better understand the relations of stress and the kynurenines, with the aim of developing novel therapeutic tools for stress-related pathologies.

**Keywords:** stress, kynurenine pathway, kynurenic acid, irritable bowel syndrome

*Majláth, Zs., Vécsei, L.* [Stress and the kynurenine pathway]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(35), 1402–1405.

(Beérkezett: 2015. június 4.; elfogadva: 2015. július 2.)

### Rövidítések

3-OH-KYN = 3-hidroxi-kinurenin; AMPA = 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav; IDO = indolamin-2,3-dioxigenáz; KAT = kinurenin-aminotranszferáz; KMO = kinurenin-3-monooxigenáz; KYNA = kinurénsav; NMDA = *N*-metil-*D*-aszpartát; QUIN = kvinolinsav

Selye Jánosnak elvülhetetlen szerepe van a stresszelmélet kidolgozásában, ő írta le először a stressz kapcsolatát a hypothalamohypophysealis rendszerrel. Megkülönböztette az úgynevezett negatív stresszt vagy distresszt

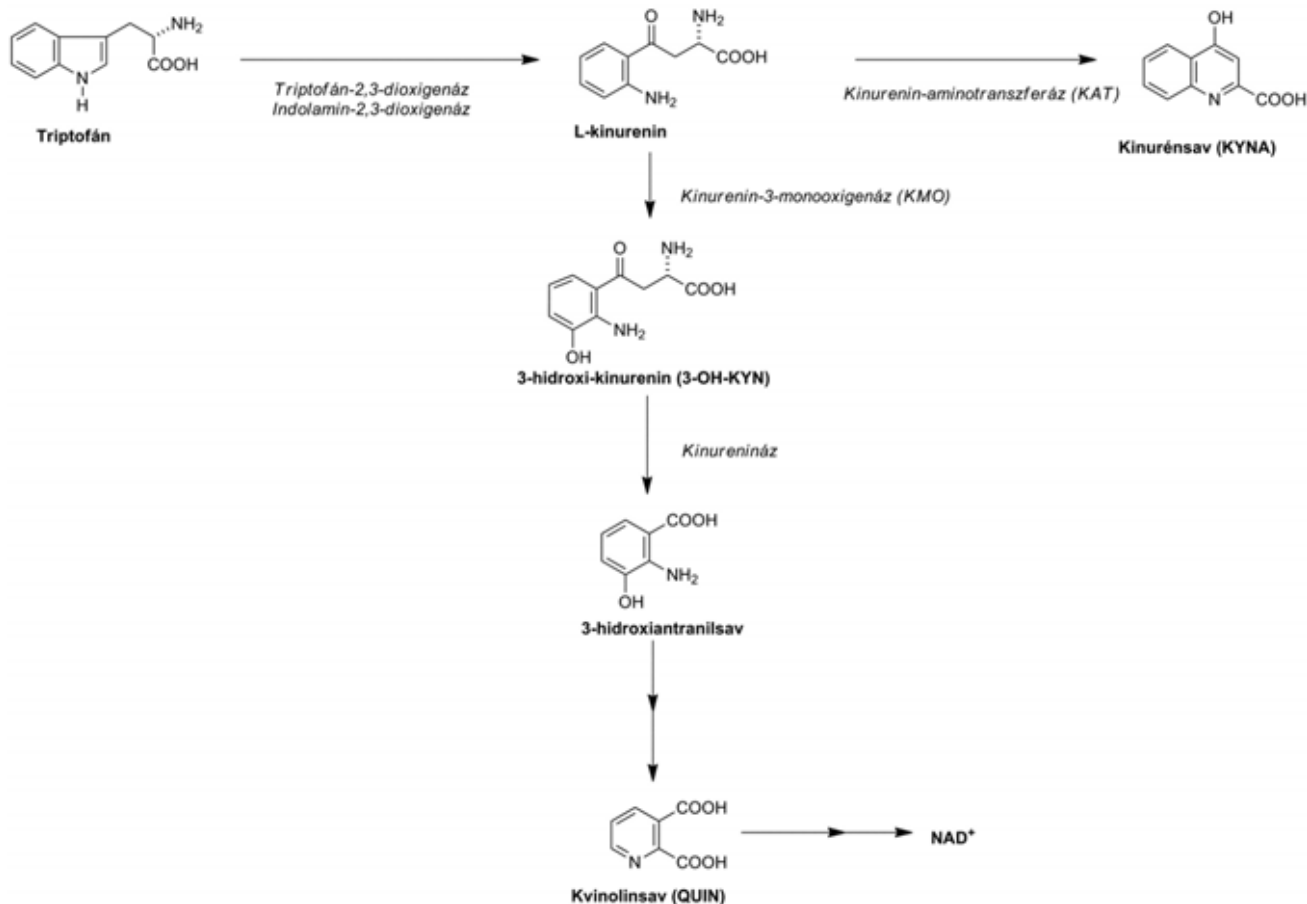
és a pozitív stressz, vagy más néven eustressz fogalmát. Fontos érdeme volt a stressz-szindróma leírása: mellékvese-hypertrophia, thymusatrophia és gyomorfekély [1, 2]. Krónikus stressz fennállása esetén a szervezet megpróbál alkalmazkodni, és különböző adaptációs mechanizmusok indulnak be. Kóros esetben megjelenhetnek szervkárosodások, mint például kardiológiai komplikációk vagy gyomor-bél rendszeri kórkepek, így gyomorfekély vagy irritábilis bél szindróma is. Selye János munkája megalapozta a stresszel kapcsolatos kutatásokat, és bár azóta számos előrelépés történt, ezen a területen még mindig több kérdés nem tisztázott.

Az utóbbi évek kutatásai alapján felmerül a kinureninrendszer kapcsolata a stresszel. A kinureninrendszer a triptofán metabolizmusának fő útja, mivel a triptofán több mint 95%-a ezen az anyagcsereúton keresztül alakul át [3]. A kinureninrendszer több neuroaktív vegyületet foglal magába, amelyek részben neurotoxikus, részben neuroprotektív tulajdonságúak lehetnek. Az első meghatározó lépés a triptofán enzimatiskus lebontása, amelyet vagy a triptofán-2,3-dioxigenáz, vagy az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) végez, és ez a lépés határozza meg az anyagcsere-útvonal sebességét. Az útvonal központi intermedier vegyülete az L-kinurenin, amelynél elágazik az anyagcsere. Az L-kinurenint a kinurenin-aminotranszferáz (KAT) enzimek kinurénsavvá (KYNA) alakítják át, ez az egyetlen ismert endogén glutamát-receptor-antagonista vegyület. Az L-kinurenin másik lehetséges átalakulási útja a kinurenin-3-monooxigenáz (KMO) enzime segítségével 3-hidroxi-kinureninné (3-OH-KYN) történő metabolizmus. A 3-OH-KYN egy többlépcsős folyamat során kvinolinsavvá (QUIN) alakul, majd a folyamat végül a nikotinamid-adenin-dinucleotid szintézisével fejeződik be (1. ábra).

A 3-OH-KYN és a QUIN neurotoxikus hatású molekulák, amelyek szabad gyökök képződését segítik elő, illetve a QUIN az *N*-metil-*D*-aszpartát (NMDA) típusú glutamát-receptorok agonistája. A KYNA az ionotrop

glutamát-receptorok endogén antagonistája, amely képes gátolni az NMDA és a 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav (AMPA) típusú glutamát-receptorokat egyaránt. Emellett az alfa-7-nikotinos acetil-kolin-receptorok nonkompetitív antagonistája, és újabb kutatások szerint a G-protein-kapcsolt GPR35 receptor agonistája is [4, 5, 6]. Az AMPA-receptoron a KYNA hatása dóziszfüggő: kis koncentrációban facilitálja, magasabb koncentrációban gátolja azt [7, 8]. A QUIN neurotoxikus és a KYNA neuroprotektív hatásait számos kísérletes munka bizonyította. A kinureninrendszer szerepét a neurotranszmissziós folyamatok és az idegrendszer-immunrendszer közötti kapcsolat szabályozásában is valószínűsítik [9, 10].

A kinureninek szerepét korábban felvetették már a neuroendokrin folyamatokban is. A 3-OH-KYN és a 3-hidroxi-antranilsav kis dózisban képes volt gátolni a leucin indukálta inzulinfelszabadulást patkányban izolált pancreasjetekeken [11]. Ovariectomizált nőtény patkányokon a QUIN intracisternalis adása képes volt stimulálni a luteinizáló hormon felszabadulását, ezt a hatást a KYNA kivédte [12]. Egy másik vizsgálat leírta, hogy az L-aszpartát csökkenti a corticotropin releasing hormon felszabadulását és fokozza az arginin-vazopresszin vagy más néven antidiuretikus hormon felszabadulását. A KYNA ezeket a hatásokat is képes volt kivédeni *in vitro* körü-



1. ábra | A kinureninrendszer

mények között [13]. Ezek az adatok felhívják a figyelmet a kinureninek szabályozószerepére fiziológiai körülmények között. Újabb eredmények pedig felvetették a kinureninrendszer kapcsolatát a metabolikus szindróma kialakulásával is [14]. Az eredmények alapján valószínűsíthető a kinureninrendszer szerepe az immunológiai és neuroendokrin folyamatokban egyaránt, és a stresszre adott adaptációs folyamatokban is.

Állatkísérletek során vizsgálták a stressz hatását egereken, az új környezet szerepelt stressztényezőként, és az eredmények azt igazolták, hogy a stressz következtében az agy különböző területein megemelkedett a triptofán és az L-kinurenin szintje, valamint csökkent a szerotonin/triptofán arány. Ez arra utal, hogy a stressz hatására a triptofán metabolizmusa a kinureninrendszer irányába tolódik el [15]. Később tanulmányozták a ragadozó jelenlétét, mint stressztényezőt, illetve az izoláció hatását is. A ragadozó jelenléte által kiváltott stresszefektus tartós változásokat idézett elő. Még 4 héttel később is kimutatható volt az egerek agyában a kinureninszint emelkedése, a szerotoninszint csökkenése és a kinurenin/szerotonin arány emelkedése. A változások elsősorban a hippocampusban, illetve a praefrontalis cortexben voltak jelentősek [16]. Az izoláció következtében szintén jelentős változások voltak igazolhatóak az állatok agyában: csökkent a kinurenin/szerotonin arány az amygdala és a dorsalis raphe magok területén [17]. Mindezek az eredmények azt igazolják, hogy a stressz jelentős patokémiai változásokat képes elindítani az agyban, amelyek tartósan megváltoztatják az idegrendszer organizációját. Ezekben a folyamatokban jelentős szerepe lehet a kinureninrendszernek, amely befolyásolhatja az immunrendszer működését és hozzájárulhat a depresszió kialakulásához is.

Egy közelmúltban publikált humán vizsgálat felvetette a kinurensav mint biomarker szerepét szkizofrénias betegekben. A kísérlet során szkizofrénias betegeket és egészséges kontrollszemélyeket vetettek alá pszichológiai stressznek, és a nyál kinurensavszintjét határozták meg. Az eredmények azt mutatták, hogy mind a betegek, mind az egészséges kontrollok esetén a saliva kinurensavszintje magasabb volt azoknál a pácienseknél, akiknek kisebb volt a stressztűrő képességük [18].

A pszichológiai stressz stimulálja az IDO enzimet, ezáltal a triptofán szintje csökken, a kinureninrendszer aktiválódik, ezek a változások magyarázhatják a stressz indukálta immunszuppresszív folyamatot és hangulati változásokat egyaránt [19].

A stresszel összefüggésbe hozható betegségek közül az irritábilis bél szindróma, illetve a gyomorfekély előfordulása gyakoriak és súlyos következményekkel járhatnak, a megelőzésük emiatt kiemelkedően fontos. Az irritábilis bél szindróma egyértelműen szoros kapcsolatot mutat a pszichés státusszal, a neuroendokrin rendszer megváltozott működésével és a fokozott IDO-aktivitással [20, 21]. A bélmucozában alacsonyabb, míg a plazmában magasabb KYNA-koncentrációt mértek irritábilis bél szin-

dromás betegekben, a KYNA-szint szoros korrelációt mutatott a pszichés státusszal is [22]. A fenti eredmények alapján felmerült a KYNA esetleges terápiás hatása bélbetegségekben. Állatkísérletes körülmények között a KYNA-kezelés képes volt csökkenteni a gyomorsavtermelést és javítani mind a stressz indukálta, mind az alkohol indukálta gyomorfekélyeket [23]. Saját vizsgálataink alapján a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek állatmodelljében mind a KYNA, mind egy szintetikus származéka, az SZR72 csökkentették a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokat, normalizálták a bél mikrocirkulációját és a bélmotilitást [24, 25, 26]. Egy másik állatkísérletes modellben a stressz hatását újszülött csibéken vizsgálták, a stresszhatást itt az izoláció és a corticotropin releasing hormon injekció jelentette. Intracerebroventricularisan beadott KYNA csökkentette az állatokban a stresszre adott magatartási válaszokat, vagyis a vokalizációt, illetve spontán motoros aktivitást, és alacsonyabb lett a plazma kortikoszteronszintje is [27]. Később sikerült azt is igazolni, hogy a KYNA ezen hatásai elsősorban az NR2A és NR2B alegységeket tartalmazó NMDA-receptorokhoz köthetők [28].

Ezek alapján elmondható, hogy a KYNA és szintetikus származékai ígéretes terápiás lehetőségek lehetnek a stresszel kapcsolatos betegségek, különösen irritábilis bél szindróma esetében.

*Anyagi támogatás:* Munkánk a Magyar Tudományos Akadémia és Szegedi Tudományegyetem Idegtudományi Kutatócsoportja, a EUROHEADPAIN (FP7-Health 2013-Innovation; Grant No. 602633), valamint a Nemzeti Agykutatási Program KTIA\_13\_NAP-A-III/9. és KTIA\_13\_NAP-A-II/17. azonosítószámú projektek támogatásával valósult meg.

*Szerzői munkamegosztás:* A cikk elkészítésében a szerzők egyenlő arányban vettek részt, végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Szabo, S.: Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 851, 19–27.
- [2] Szabo, S., Tache, Y., Somogyi, A.: The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor of *Nature*. *Stress*, 2012, 15(5), 472–478.
- [3] Wolf, H.: The effect of hormones and vitamin B6 on urinary excretion of metabolites of the kynurenine pathway. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 1974, 136, 1–186.
- [4] Perkins, M. N., Stone, T. W.: An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res.*, 1982, 247(1), 184–187.
- [5] Hilmas, C., Pereira, E. F., Alkondon, M., et al.: The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity

- and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiological implications. *J. Neurosci.*, 2001, *21*(19), 7463–7473.
- [6] Wang, J., Simonavicius, N., Wu, X., et al.: Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J. Biol. Chem.*, 2006, *281*(31), 22021–22028.
- [7] Prescott, C., Weeks, A. M., Staley, K. J., et al.: Kynurenic acid has a dual action on AMPA receptor responses. *Neurosci. Lett.*, 2006, *402*(1–2), 108–112.
- [8] Rózsa, E., Robotka, H., Vécsei, L., et al.: The Janus-face kynurenic acid. *J. Neural. Transm.*, 2008, *115*(8), 1087–1091.
- [9] Németh, H., Toldi, J., Vécsei, L.: Role of kynurenines in the central and peripheral nervous systems. *Curr. Neurovasc. Res.*, 2005, *2*(3), 249–260.
- [10] Vécsei, L., Szalárdy, L., Fülöp, F., et al.: Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2013, *12*(1), 64–82.
- [11] Rogers, K. S., Evangelista, S. J.: 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, and o-aminophenol inhibit leucine-stimulated insulin release from rat pancreatic islets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1985, *178*(2), 275–278.
- [12] Johnson, M. D., Whetsell, W. O. Jr., Crowley, W. R.: Quinolinic acid stimulates luteinizing hormone secretion in female rats: evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate-preferring receptors. *Exp. Brain Res.*, 1985, *59*(1), 57–61.
- [13] Patchen, V. K., Karalis, K., Chrousos, G. P.: Effects of excitatory amino acid transmitters on hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and arginine-vasopressin (AVP) release in vitro: implications in pituitary-adrenal regulation. *Brain Res.*, 1994, *633*(1–2), 312–316.
- [14] Oxenkrug, G. F.: Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan–kynurenine metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, *1199*, 1–14.
- [15] Miura, H., Ozaki, N., Shiokawa, T., et al.: Changes in brain tryptophan metabolism elicited by ageing, social environment, and psychological stress in mice. *Stress*, 2008, *11*(2), 160–169.
- [16] Miura, H., Ando, Y., Noda, Y., et al.: Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice. *Stress*, 2011, *14*(3), 262–272.
- [17] Miura, H., Shiokawa, T., Isobe, K., et al.: Shifting the balance of brain tryptophan metabolism elicited by isolation housing and systemic administration of lipopolysaccharide in mice. *Stress*, 2009, *12*(3), 206–214.
- [18] Chiappelli, J., Pocivavsek, A., Nugent, K. L., et al.: Stress-induced increase in kynurenic acid as a potential biomarker for patients with schizophrenia and distress intolerance. *JAMA Psychiatry*, 2014, *71*(7), 761–768.
- [19] Kiank, C., Zeden, J. P., Drude, S., et al.: Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: implications for immunosuppression in mice and humans. *PLoS ONE*, 2010, *5*(7), e11825.
- [20] Clarke, G., Fitzgerald, P., Cryan, J. F., et al.: Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort. *BMC Gastroenterol.*, 2009, *9*, 6.
- [21] Patacchioli, F. R., Angelucci, L., Dellerba, G., et al.: Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *J. Endocrinol. Invest.*, 2001, *24*(3), 173–177.
- [22] Keszthelyi, D., Troost, F. J., Jonkers, D. M., et al.: Alterations in mucosal neuropeptides in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in remission: a role in pain symptom generation? *Eur. J. Pain*, 2013, *17*(9), 1299–1306.
- [23] Glavin, G. B., Pinsky, C.: Kynurenic acid attenuates experimental ulcer formation and basal gastric acid secretion in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1989, *64*(1), 111–119.
- [24] Varga, G., Ércses, D., Fazekas, B., et al.: N-methyl-D-aspartate receptor antagonism decreases motility and inflammatory activation in the early phase of acute experimental colitis in the rat. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2010, *22*(2), 217–225, e68.
- [25] Ércses, D., Varga, G., Fazekas, B., et al.: N-methyl-D-aspartate receptor antagonist therapy suppresses colon motility and inflammatory activation six days after the onset of experimental colitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012, *691*(1–3), 225–234.
- [26] Kovacs, T., Varga, G., Ercses, D., et al.: Comparative study of novel therapeutic possibilities in animal experimental model of inflammatory bowel disease. [Új terápiás lehetőségek összehasonlító vizsgálata gyulladásoos bélbetegség kísérletes modelljén.] *Magy. Seb.*, 2012, *65*(4), 191–197. [Hungarian]
- [27] Yoshida, J., Tomonaga, S., Ogino, Y., et al.: Intracerebroventricular injection of kynurenic acid attenuates corticotrophin-releasing hormone-augmented stress responses in neonatal chicks. *Neuroscience*, 2012, *220*, 142–148.
- [28] Yoshida, J., Shigemura, A., Ogino, Y., et al.: Two receptors are involved in the central functions of kynurenic acid under an acute stress in neonatal chicks. *Neuroscience*, 2013, *248*, 194–200.

(Vécsei László dr.,  
Szeged, Semmelweis u. 6., 6725  
e-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu)