

Received: 2012.03.02
Accepted: 2012.05.20
Published: 2012.06.22

Kwas kynureninowy – nowy oręż w walce z hiperhomocysteinemią i jej następstwami?

Kynurenic acid – a new tool in the treatment of hyperhomocysteinemia and its consequences?

Patrycja Nowicka-Stążka¹, Krzysztof Stążka², Wojciech Dąbrowski³, Waldemar Turski¹, Maria Majdan⁴, Jolanta Parada-Turska⁴

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴ Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Miażdżycę tętnic i związane z nią choroby układu krążenia stanowią najczęstszą i najważniejszą przyczynę umieralności, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Proces aterosklerozy rozpoczyna się już w wieku dziecięcym. Jego rozwój zależy od występowania tak zwanych klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Miażdżycę to także wynik przewlekłego procesu zapalno-immunologicznego rozwijającego się w ścianie naczyń. Uważa się, że rozwój zmian miażdżycowych jest ściśle związany ze stężeniem homocysteiny w surowicy, aminokwasu siarkowego, który powstaje w wyniku przemiany metioniny. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. Homocysteina działa szkodliwie głównie na naczynia krwionośne, prowadząc do wzrostu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. Ponieważ zwalczanie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy nie stanowi wystarczająco skutecznej metody zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, stale trwają poszukiwania nowych substancji o potencjalnym działaniu przeciwmiażdżycowym. Niedawno badacze zwrócili uwagę na związek między homocysteiną i wytwarzaną endogennie pochodną tryptofanu, kwasem kynureninowym. W badaniach *in vitro* wykazano, że kwas kynureninowy przeciwdziała szkodliwemu działaniu homocysteiny na komórki śródbłonna naczyń. Przedstawiona w pracy hipoteza zakładająca możliwe wzajemne interakcje zachodzące między homocysteiną i kwasem kynureninowym sugeruje istnienie nowego, niezbadanego dotychczas mechanizmu powstawania zmian miażdżycowych oraz stwarza możliwość wykorzystania tej wiedzy w postępowaniu profilaktycznym lub leczniczym chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe:

miażdżycę • homocysteina • hiperhomocysteinemia • kwas kynureninowy

Summary

Atherosclerosis together with its cardiovascular consequences is the most common and significant cause of death, particularly in highly developed countries. The process of atherogenesis begins as soon as in childhood and depends on classical risk factors. Atherosclerosis also results from a chronic inflammatory-immune process which takes place in the vascular walls. Furthermore, it has been known for a number of years that the development of atherosclerotic lesions is closely connected with the concentration of homocysteine in serum. Homocysteine is a sulfur amino acid originating from methionine.

An increased concentration of homocysteine in blood harmfully influences blood vessels, leading to a higher risk of ischemic heart disease and stroke. Since tackling classical atherosclerosis risk factors is not efficient enough when it comes to protecting the cardiovascular system from diseases, new substances possessing anti-atherogenic properties, especially endogenous ones, are sought.

Recently, researchers have paid attention to a connection between homocysteine and an endogenous tryptophan derivative, kynurenic acid. Recently, it was revealed that kynurenic acid counteracts the harmful effects of homocysteine on endothelium cells *in vitro*. The hypothesis assuming homocysteine-kynurenate interplay suggests the existence of a new mechanism of atherogenesis and gives us an opportunity to use this knowledge in both prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key words: atherogenesis • homocysteine • hyperhomocysteinemia • kynurenic acid

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1001126>

Word count: 2163

Tables: –

Figures: –

References: 59

Adres autorki: dr hab. n. med. Jolanta Parada-Turska, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM, ul. Dr K. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin; e-mail: jolanta.turska@am.lublin.pl

WPROWADZENIE

Miażdżycza jest chorobą tętnic średniego i dużego kalibru o powolnym i podstępym przebiegu. Jest to przewlekły proces patologiczny naczyń krwionośnego o charakterze ogniskowym, umiejscowiony najczęściej w tętnicach wieńcowych, szyjnych, nerkowych i tętnicach obwodowych kończyn dolnych [12,40]. Proces aterosklerozy rozpoczyna się bardzo wcześnie, bo już w wieku dziecięcym i młodzieńczym, i przez wiele lat ma przebieg bezobjawowy. Pierwsze objawy kliniczne miażdżycy pod postacią niedokrwienia narządów pojawiają się, gdy zwężenie przekracza 70% światła naczyń [12,40]. Występują one zwykle w 5. dekadzie życia u mężczyzn i w okresie pomenopauzalnym u kobiet [12]. Miażdżycza tętnic i związana z nią choroba układu sercowo-naczyniowego, tj. choroba wieńcowa z zawałem mięśnia sercowego włącznie, niewydolność krążenia, udar mózgu, są najczęstszą przyczyną umieralności, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych. Od wielu lat wiadomo, że rozwój miażdżycy jest procesem zależnym m.in. od tzw. klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, do których należą: wiek, płeć męska, obciążający wywiad rodzinny, zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia), nadwaga i otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, stres oraz brak aktywności fizycznej [12,40]. Niektóre z tych czynników są niemodyfikowalne, czyli niezależne od nas, na inne mamy wpływ, np. poprzez zwiększenie aktywności fizycznej, normalizację masy ciała, zaprzestanie palenia papierosów, czy leczenie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych. Obecnie miażdżycza jest uznawana za pierwotną chorobę zapalną, w patogenezie której uczestniczą różne czynniki prozapalne, a bardzo istotną rolę odgrywają również zjawiska autoimmunologiczne zarówno typu humoralnego jak i komórkowego [12,40]. W jej rozwoju istotną rolę odgrywają takie markery stanu zapalnego

jak: białko C-reaktywne (CRP), fibrynogen, cytokiny prozapalne (interleukina 1, 6, 18, czynnik martwicy nowotworów alfa – TNF- α), molekuly adhezyjne, apolipoproteiny A i B, amyloid osoczowy, metaloproteinazy [12,40].

HIPERHOMOCYSTEINEMIA

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym pochodzenia endogenne, wytwarzany wewnątrzkomórkowo w wyniku przemian enzymatycznych. Ten potencjalnie szkodliwy związek powstaje pod wpływem procesu demetylacji innego aminokwasu, który jest dostarczany do organizmu z pokarmem – metioniny. Uwolniona z komórek do osocza homocysteina jest przekształcana do cysteiny lub za pośrednictwem remetylacji ponownie ulega szybkiemu przekształceniu w metioninę. Przemiana do cysteiny wymaga odpowiedniego stężenia witaminy B₆ jako kofaktora, a do procesu remetylacji homocysteiny do metioniny niezbędna jest obecność koenzymów – witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Zaburzenia procesów metabolizmu homocysteiny do cysteiny lub metioniny prowadzą do jej nadmiernego gromadzenia się we krwi, co wiąże się z jej niekorzystnym działaniem, przede wszystkim na naczynia krwionośne [14,38].

Fizjologiczny zakres stężeń homocysteiny w surowicy krwi mieści się w granicach 5–15 $\mu\text{mol/l}$, jednak niektórzy badacze uważają, że górną granicę normy u osób dorosłych stanowi stężenie około 10 $\mu\text{mol/l}$ [30]. Wyższe stężenia określane są mianem hiperhomocysteinemii. W zależności od stężeń homocysteiny w surowicy krwi Kang i wsp. zaproponowali podział hiperhomocysteinemii na postać łagodną (15–30 $\mu\text{mol/l}$), umiarkowaną (30–100 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką (>100 $\mu\text{mol/l}$) [20]. W populacji ogólnej 5–7% i nawet do 40% pacjentów z różnymi patologiami naczyniowymi wykazuje łagodną lub umiarkowaną postać hiperhomocysteinemii z homocysteinemią rzędu 15–50 $\mu\text{mol/l}$ [14,27].

Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy może być następstwem defektów genetycznych enzymów szlaku jej przemiany lub wynikiem działania czynników wtórnych, np. niedoboru kwasu foliowego, witaminy B₆ i B₁₂ w diecie, przewlekłych chorób żołądka i jelit upośledzających wchłanianie tych witamin lub nadmiernego spożycia białek bogatych w metioninę, kawy i alkoholu [4,14,38]. Ponadto hiperhomocysteinemia może występować m.in. w przewlekłej chorobie nerek, przewlekłej niewydolności wątroby, cukrzycy typu 1 i 2, nowotworach litych (raku jajnika, sutka, trzustki) lub układu krwiotwórczego (ostrej blaszaczki limfoblastycznej), niedoczynności tarczycy lub łuszczycy o ciężkim przebiegu [4,14,37]. Również przyjmowanie leków hamujących wchłanianie kwasu foliowego (metotretsat, trimetoprim), witaminy B₆ (teofilina) i witaminy B₁₂ (metformina) może prowadzić do zwiększenia stężenia homocysteiny w surowicy [4,38].

WPLYW HOMOCYSTEINY NA ROZWÓJ ZMIAN MIAŻDŻYCOWYCH

W ostatnich kilkunastu latach podkreśla się, że podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu, czyli hiperhomocysteinemia, jest istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i chorób zakrzepowo-zatorowych [5,24]. Aterogenne i prozakrzepowe działanie homocysteiny po raz pierwszy opisano w 1969 roku i wysunięto wówczas homocysteinową teorię miażdżycy [26]. Obecnie hiperhomocysteinemia uznawana jest za niezależny czynnik rozwoju zmian miażdżycowych, który nie wykazuje istotnych zależności z innymi czynnikami ryzyka miażdżycy, takimi jak podwyższone stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu HDL, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca [24].

Rozwój zmian miażdżycowych jest ściśle związany ze stężeniem homocysteiny w surowicy. Analiza wyników wielu badań wielośrodkowych pozwoliła na stwierdzenie, że wzrost stężenia homocysteiny o 5 µmol/l zwiększa zagrożenie rozwoju chorób układu krążenia u mężczyzn i u kobiet, odpowiednio 1,6- i 1,8-krotnie [5]. Z kolei na podstawie przeprowadzonej metaanalizy badań genetycznych Wald i wsp. wykazali, że wzrost stężenia homocysteiny o 5 µmol/l powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca 1,42-krotnie, zakrzepowego zapalenia żył przebiegającego z lub bez zatorowości płucnej 1,6-krotnie, a udaru mózgu 1,65-krotnie [52]. Natomiast obniżenie stężenia homocysteiny o 3 µmol/l zmniejsza ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca o 16%, zakrzepowego zapalenia żył o 25%, a udaru mózgu o 24% [52].

MECHANIZMY ATEROGENNEGO DZIAŁANIA HIPERHOMOCYSTEINEMII

Podstawową przyczyną schorzeń sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, jest zaburzenie fizjologicznej funkcji śródbłonna, co sprzyja rozwojowi zmian miażdżycowych [7]. Przeprowadzone badania wskazują, że jednym z czynników uszkadzających komórki endotelium jest hiperhomocysteinemia, natomiast fizjologiczne stężenia tego aminokwasu nie wywierają szkodliwego działania na naczynia krwionośne [4]. Aterogenne działanie podwyższonych stężeń homocysteiny jest głównie wynikiem nasilonego stresu oksydacyjnego w naczyniach krwionośnych [54]. Hiperhomocysteinemia prowadzi do zwiększonego generowania reaktywnych form tlenu i nadtlenu wodoru,

które bezpośrednio uszkadzają śródbłonek naczyń przez nasilenie procesu peroksydacji lipidów błon komórkowych [4,54]. Ponadto wolne rodniki tlenowe (anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik wodoronadtlenkowy, hydroksylowy) utleniają osoczowe lipoproteiny LDL, co prowadzi do potęgowania ich działania miażdżycorodnego [4]. Nasilony stres oksydacyjny będący następstwem hiperhomocysteinemii prowadzi do aktywacji prozapalnych dróg sygnałowych w komórkach endotelium [54]. Zwiększa to ekspresję chemokin i molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonna, co nasila rekrutację, adhezję i migrację krążących leukocytów do ściany naczynia [54]. Aterogenne działanie hiperhomocysteinemii wiąże się też z jej bezpośrednim działaniem cytotoksycznym, które prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń oraz do zaburzeń jego funkcji. Podwyższone stężenie homocysteiny hamuje uwalnianie i obniża biodostępność pochodzącego ze śródbłonna tlenku azotu, związku o działaniu naczyniorozszerzającym, który ma szczególne znaczenie dla ochrony naczyń przed miażdżycą [50]. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że homocysteina zależy od stężenia i dawki hamuje proces angiogenezy zapobiegając proliferacji i migracji komórek endotelium [28]. W wyższych stężeniach wykazuje zdolność indukowania procesu apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki pod wpływem uruchomionych różnych mechanizmów [22,47,57]. Podwyższone stężenie homocysteiny wywiera także wpływ na komórki mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych, zwiększając w nich syntezę DNA i pobudzając ich proliferację oraz zwiększa odkładanie kolagenu w ścianie naczynia, przez co ma bardzo istotny wpływ na rozwój blaszki miażdżycowej [58].

Hiperhomocysteinemia wywiera też działanie prozakrzepowe poprzez niekorzystny wpływ na układ krzepnięcia i funkcję płytek krwi. Zwiększa aktywność czynników krzepnięcia V, VII i XII oraz obniża aktywność antykoagulacyjnego białka C, które jest naturalnym inhibitorem krzepnięcia [4,43]. Wywiera ponadto hamujący wpływ na wytwarzanie siarczanu heparyny przez śródbłonek naczyń i zmniejsza aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu, prowadząc do obniżenia zdolności jego wiązania z komórkami śródbłonna [43]. Wszystkie te procesy łącznie prowadzą do zwiększonej aktywności zakrzepowej.

METODY ZAPOBIEGANIA ATEROGENEZIE I CHOROBYM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Ze względu na to, iż zwalczanie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy nie jest wystarczająco skuteczną metodą zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, stale trwają poszukiwania nowych substancji, w tym pochodzenia endogennego, o potencjalnie przeciwmiażdżycowym działaniu, jak również próby określenia ich związku ze znanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Podsumowanie wyników badań oceniających wpływ suplementacji witaminami B₆, B₁₂ i kwasem foliowym w prewencji i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego w przebiegu hiperhomocysteinemii wskazuje, że witaminy te pomagają zmniejszyć stężenia homocysteiny we krwi, ale nie zapobiegają rozwojowi chorób układu krążenia [1,8,11,25]. Ostatnio badacze zwrócili uwagę na związek homocysteiny i wytwarzanej endogennie substancji jaką jest kwas kynureninowy w kontekście powstawania zmian miażdżycowych.

KWAS KYNURENINOWY

Kwas kynureninowy jest związkem organicznym, który powstaje na szlaku enzymatycznych przemian tryptofanu. Przeważająca część dostępnego tryptofanu metabolizowana jest na drodze szlaku kynureninowego, w przebiegu którego w pierwszym etapie powstaje kynurenina, a z niej wiele metabolitów o silnym działaniu biologicznym, m.in. kwas chinolinowy, 3-hydroksykynurenina i kwas 3-hydroksyantranilowy oraz kwas kynureninowy [33,46].

Kwas kynureninowy został po raz pierwszy zidentyfikowany w 1853 roku przez niemieckiego chemika Justusa Liebiga jako składnik moczu psów. Przez wiele lat kwasowi kynureninowemu nie przypisywano żadnej funkcji biologicznej. Dopiero w 1982 roku w badaniach elektrofizjologicznych po raz pierwszy stwierdzono, że ma on właściwości neurofarmakologiczne. Okazało się, że kwas kynureninowy blokuje receptory aminokwasów pobudzających i jest, jak dotąd jedynym znanym, endogennym antagonistą tych receptorów [36]. Jest on antagonistą jonotropowych receptorów glutaminianergicznym i nikotynowych receptorów cholinergicznym $\alpha 7$ [18,46]. Ponadto pełni funkcję liganda receptora GPR35 (G-protein receptor 35), który występuje głównie w układzie odpornościowym i w przewodzie pokarmowym [53].

Syntezę kwasu kynureninowego i występowanie aminotransferaz kynureninowych odpowiedzialnych za jego wytwarzanie stwierdzono we wszystkich typach komórek obecnych w mózgu: neuronach, oligodendrocytach i komórkach glejowych [13,41,55]. Natomiast jego syntezę obwodową eksperymentalnie potwierdzono w sercu, nerkach, wątrobie i w śródbłonku naczyń [2,6,29,45].

FUNKCJA KWASU KYNURENINOWEGO W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Obecnie dysponujemy rozległą wiedzą na temat działania kwasu kynureninowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Kwas kynureninowy odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych. Jego stężenie jest podwyższone w różnych strukturach mózgu lub w płynie mózgowo-rdzeniowym w chorobie Alzheimera [3], w schizofrenii [15,42], w chorobie afektywnej dwubiegunowej [32], w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, chorób autoimmunologicznych i w procesach zapalnych [17], natomiast obniżone w chorobie Huntingtona [19], chorobie Parkinsona [31] i w stwardnieniu rozsianym [39]. Ponadto stwierdzono, że zwiększenie ilości kwasu kynureninowego w mózgu powoduje zaburzenie procesów uczenia się i pamięci [10]. Długotrwałe podawanie neuroleptyków – haloperidolu i klozapiny, prowadzi do zmniejszenia zawartości kwasu kynureninowego w mózgu i w płynie mózgowo-rdzeniowym [9], natomiast stosowanie diety ketogennej zwiększa jego ilość w tkance mózgowej [59].

ŹRÓDŁA KWASU KYNURENINOWEGO ORAZ JEGO DYSTRYBUCJA W ORGANIZMIE

Poziom kwasu kynureninowego w surowicy krwi człowieka mieści się w zakresie 4,4–28,4 nmol/l [16,51]. Kwas kynureninowy właściwie nie przenika z krwi do mózgu, dlatego uważa się, że jego stężenie w tkance mózgowej zależy

od szybkości jego wytwarzania w ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizmy regulacji stężenia kwasu kynureninowego na obwodzie nie zostały zdefiniowane. Wydaje się, że większość tkanek obwodowych może wytwarzać kwas kynureninowy. Opiszano jego występowanie w żółci i soku trzustkowym [34], wykazano również, że może on być wchłaniany z przewodu pokarmowego [21], dlatego też nie można wykluczyć, że kwas kynureninowy podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Poza wytwarzaniem endogennym, źródłem kwasu kynureninowego może być pokarm. Występuje w żywności i jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Badania wybranej grupy produktów spożywczych wskazują, że najwięcej kwasu kynureninowego zawierają produkty pszczele, takie jak propolis, pyłek oraz miód [49]. Stosunkowo dużo jest go w brokułach, a tylko śladowe ilości w czerwonej papryce i w rybach [49]. Gotowanie zmniejsza jego zawartość w różnych warzywach, jedynie gotowanie ziemniaków nie powoduje zmiany jego zawartości [49]. Kwas kynureninowy występuje również w ziołach o uznanych właściwościach leczniczych, np. w liściach pokrzywy i mniszka lekarskiego, a także w preparatach zawierających dziurawiec [48].

KWAS KYNURENINOWY A HOMOCYSTEINA

Wyniki najnowszych badań wskazują na interesującą zależność między kwasem kynureninowym a homocysteiną w kontekście rozwoju miażdżycy. W 2009 roku wykazano, że kwas kynureninowy przeciwdziała hamującemu wpływowi homocysteiny na proces proliferacji i migracji komórek śródbłonna, a ponadto chroni te komórki przed cytotoksycznym działaniem homocysteiny w warunkach *in vitro* [56]. Stwierdzono też, że homocysteina wpływa dwufazowo na syntezę kwasu kynureninowego w śródbłonku naczyń i w mózgu [23,44]. Przy stężeniach 40–100 $\mu\text{mol/l}$, odpowiadających umiarkowanej hiperhomocysteinemii, homocysteina zwiększa wytwarzanie kwasu kynureninowego, podczas gdy bardzo wysokie stężenia homocysteiny ($\geq 400 \text{ mmol/l}$), hamują jego syntezę *in vitro* i *in situ* [23,44]. Te obserwacje wydają się wskazywać na wzajemne regulujące oddziaływanie kwasu kynureninowego i homocysteiny. Być może niewielki wzrost stężenia homocysteiny nasila wytwarzanie kwasu kynureninowego jako wyraz kompensacji. Może to stanowić przejaw uruchomienia mechanizmu obronnego, gdyż jak wykazano kwas kynureninowy przeciwdziała szkodliwemu wpływowi homocysteiny na śródbłonek naczyń krwionośnych [56]. Jednak, gdy stężenie homocysteiny jest bardzo wysokie następuje zmniejszenie wytwarzania kwasu kynureninowego. W konsekwencji obniża się również stężenie kwasu kynureninowego we krwi, a tym samym osłabiony zostaje jego ochronny wpływ na naczynia krwionośne.

Już w 2006 r. Urbańska i wsp. dostrzegli dodatnią korelację między stężeniem kwasu kynureninowego i homocysteiny we krwi zarówno u ludzi zdrowych, jak i u pacjentów po udarze mózgu [51]. W badaniach Pawlaka i wsp. opublikowanych w 2011 roku pacjenci poddawani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których stwierdzono hiperhomocysteinemię mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu kynureninowego we krwi w stosunku do chorych przewlekle dializowanych z prawidłowym stężeniem homocysteiny w surowicy [35]. U pacjentów z hiperhomocysteinemią leczonych ciągłą dializą otrzewnową

wyższe stężenie kwasu kynureninowego w porównaniu do chorych z prawidłowym stężeniem homocysteiny stwierdzono zarówno u chorych z chorobami układu krążenia, jak i u pacjentów bez tych chorób [35]. W badaniach tych wykazano także obniżone stężenia kwasu kynureninowego u osób z chorobami układu krążenia w porównaniu do chorych nieobciążonych kardiologicznie [35], co może sugerować szersze protekcyjne znaczenie kwasu kynureninowego w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

PODSUMOWANIE

Atrakcyjność hipotezy zakładającej wzajemne interakcje między homocysteiną i kwasem kynureninowym polega

na tym, iż sugeruje ona istnienie nowego, niezbadanego dotąd mechanizmu powstawania zmian miażdżycowych oraz stwarza możliwość wykorzystania tej wiedzy w postępowaniu profilaktycznym lub leczniczym.

Potencjalne przeciwmiażdżycowe działanie kwasu kynureninowego, jego dość powszechne występowanie w żywności i w preparatach ziołowych, ponadto łatwość wchłaniania z przewodu pokarmowego, brak metabolizmu w organizmie człowieka, a przede wszystkim brak toksyczności tego związku, wskazują, że jest to substancja bezpieczna, łatwa do szerokiego zastosowania u chorych ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Przedstawiona hipoteza wymaga weryfikacji w warunkach klinicznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abraham J.M., Cho L.: The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve. Clin. J. Med.*, 2010; 77: 911–918
- [2] Baran H., Amann G., Lubec B., Lubec G.: Kynurenic acid and kynurenine aminotransferase in heart. *Pediatr. Res.*, 1997; 41: 404–410
- [3] Baran H., Jellinger K., Deecke L.: Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.*, 1999; 106: 165–181
- [4] Bednarek-Tupikowska G., Tupikowski K.: Homocysteina – niedoceniany czynnik ryzyka miażdżycy. Czy hormony płciowe wpływają na stężenie homocysteiny? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 381–389
- [5] Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995; 274: 1049–1057
- [6] Buchli R., Alberati-Giani D., Malherbe P., Köhler C., Broger C., Cesura A.M.: Cloning and functional expression of a soluble form of kynurenine/α-aminoadipate aminotransferase from rat kidney. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 29330–29335
- [7] Busse R., Fleming I.: Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J. Vasc. Res.*, 1996; 33: 181–194
- [8] Cacciapuoti F.: Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutic uncertainties. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2011; 32: 82–88
- [9] Ceresoli-Borroni G., Rassoulpour A., Wu H.Q., Guidetti P., Schwarcz R.: Chronic neuroleptic treatment reduces endogenous kynurenic acid levels in rat brain. *J. Neural Transm.*, 2006; 113: 1355–1365
- [10] Chess A.C., Buccì D.J.: Increased concentration of cerebral kynurenic acid alters stimulus processing and conditioned responding. *Behav. Brain Res.*, 2006; 170: 326–332
- [11] Clarke R., Halsey J., Bennett D., Lewington S.: Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2011; 34: 83–91
- [12] Dembińska-Kieć A.: Miażdżycy tętnic. W: Giec L., Trusz-Gluzza M. *Choroba niedokrwienna serca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999
- [13] Du F., Schmidt W., Okuno E., Kido R., Köhler C., Schwarcz R.: Localization of kynurenine aminotransferase immunoreactivity in the rat hippocampus. *J. Comp. Neurol.*, 1992; 321: 477–487
- [14] Durand P., Prost M., Loreau N., Lussier-Cacan S., Blache D.: Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab. Invest.*, 2001; 81: 645–672
- [15] 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
- [16] Fukushima T., Mitsuhashi S., Tomiya M., Iyo M., Hashimoto K., Toyooka T.: Determination of kynurenic acid in human serum and its correlation with the concentration of certain amino acids. *Clin. Chim. Acta*, 2007; 377: 174–178
- [17] Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S., Davis L.E., Demitrack M.A., Der M., Dilling L.A., Elia J., Kruesi M.J., Lackner A., Larsen S.A., Lee K., Leonard H.L., Markey S.P., Martin A., Milstein S., Mouradian M.M., Pranzatelli M.R., Querry B.J., Salazar A., Smith M., Strauss S.E., Suderland T., Swedo S.W., Tourtellotte W.W.: Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 1992; 115: 1249–1273
- [18] Hilmas C., Pereira E.F., Alkondon M., Rassoulpour A., Schwarcz R., Albuquerque E.X.: The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 7463–7473
- [19] Jauch D., Urbańska E.M., Guidetti P., Bird E.D., Vonsattel J.P., Whetsell W.O.Jr., Schwarcz R.: Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenine aminotransferases. *J. Neurol. Sci.*, 1995; 130: 39–47
- [20] Kang S.S., Wong P.W., Malinow M.R.: Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu. Rev. Nutr.*, 1992; 12: 279–298
- [21] Kuc D., Zgrajka W., Parada-Turska J., Urbanik-Sypniewska T., Turski W.A.: Micromolar concentration of kynurenic acid in rat small intestine. *Amino Acids*, 2008; 35: 503–505
- [22] Lee S.J., Kim K.M., Namkoong S., Kim C.K., Kang Y.C., Lee H., Ha K.S., Han J.A., Chung H.T., Kwon Y.G., Kim Y.M.: Nitric oxide inhibition of homocysteine-induced human endothelial cell apoptosis by down-regulation of p53-dependent Noxa expression through the formation of S-nitrosohomocysteine. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 5781–5788
- [23] Luchowska E., Luchowski P., Pączek R., Ziembowicz A., Kocki T., Turski W.A., Wielosz M., Łazarewicz J., Urbańska E.M.: Dual effect of DL-homocysteine and S-adenosylhomocysteine on brain synthesis of the glutamate receptor antagonist, kynurenic acid. *Neurosci. Res.*, 2005; 79: 375–382
- [24] Malinow M.R.: Hyperhomocyst(e)inemia. A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation*, 1990; 81: 2004–2006
- [25] Manolescu B.N., Oprea E., Farcasanu I.C., Berteanu M., Cercasov C.: Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *Acta Biochim. Pol.*, 2010; 57: 467–477
- [26] McCully K.S.: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 1969; 56: 111–128
- [27] Medina M., Urdiales J.L., Amores-Sánchez M.I.: Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur. J. Biochem.*, 2001; 268: 3871–3882
- [28] Nagai Y., Tasaki H., Takatsu H., Nihei S., Yamashita K., Toyokawa T., Nakashima Y.: Homocysteine inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 281: 726–731
- [29] Noguchi T., Minatogawa Y., Okuno E., Nakatani M., Morimoto M., Kido R.: Purification and characterization of kynurenine-2-oxoglutarate aminotransferase from the liver, brain and small intestine of rats. *Biochem. J.*, 1975; 151: 399–406
- [30] Nygård O., Vollset S.E., Refsum H., Brattström L., Ueland P.M.: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 1999; 246: 425–454
- [31] Ogawa T., Matson W.R., Beal M.F., Myers R.H., Bird E.D., Milbury P., Saso S.: Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology*, 1992; 42: 1702–1706
- [32] Olsson S.K., Samuelsson M., Saetre P., Lindström L., Jönsson E.G., Nordin C., Engberg G., Erhardt S., Landén M.: Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2010; 35: 195–199

- [33] Oxenkrug G.F.: Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, 2010; 47: 56–63
- [34] Paluszkiwicz P., Zgrajka W., Saran T., Schabowski J., Piedra J.L., Fedkiv O., Rengman S., Pierzynowski S.G., Turski W.A.: High concentration of kynurenic acid in bile and pancreatic juice. *Amino Acids*, 2009; 37: 637–641
- [35] Pawlak K., Myśliwiec M., Pawlak D.: Hyperhomocysteinemia and the presence of cardiovascular disease are associated with kynurenic acid levels and carotid atherosclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb. Res.*, 2012; 129: 704–709
- [36] 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: 184–187
- [37] Rechciński T.: Hiperhomocysteinemia – patomechanizmy, diagnostyka, leczenie. *Forum Kardiologów*, 2004; 50: 67–69
- [38] Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexø E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneede J., McPartlin C., Scott J.M.: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem.*, 2004; 50: 3–32
- [39] Rejdak K., Bartosik-Psujek H., Dobosz B., Kocki T., Grieb P., Giovannoni G., Turski W.A., Stelmasiak Z.: Decreased level of kynurenic acid in cerebrospinal fluid of relapsing-onset multiple sclerosis patients. *Neurosci. Lett.*, 2002; 331: 63–65
- [40] Ross R.: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 115–126
- [41] Rzeski W., Kocki T., Dybel A., Wejksza K., Zdzisińska B., Kandefer-Szerszeń M., Turski W.A., Okuno E., Albrecht J.: Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in cultured cerebral cortical neurons. *J. Neurosci. Res.*, 2005; 80: 677–682
- [42] Schwarcz R., Rassoulpour A., Wu H.Q., Medoff D., Tamminga C.A., Roberts R.C.: Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2001; 50: 521–530
- [43] Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C., Newcomer L.M., Upson B., Ullmann D., Tishler P.V., Hennekens C.H.: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992; 268: 877–881
- [44] Stążka J., Luchowski P., Urbańska E.M.: Homocysteine, a risk factor for atherosclerosis, biphasically changes the endothelial production of kynurenic acid. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 517: 217–223
- [45] Stążka J., Luchowski P., Wielosz M., Kleinrok Z., Urbańska E.M.: Endothelium-dependent production and liberation of kynurenic acid by rat aortic rings exposed to L-kynurenine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002; 448: 133–137
- [46] Stone T.W.: Kynurenines in the CNS: from endogenous obscurity to therapeutic importance. *Prog. Neurobiol.*, 2001; 64: 185–218
- [47] Suhara T., Fukuo K., Yasuda O., Tsubakimoto M., Takemura Y., Kawamoto H., Yokoi T., Mogi M., Kaimoto T., Ogihara T.: Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways. *Hypertension*, 2004; 43: 1208–1213
- [48] Turski M.P., Turska M., Zgrajka W., Bartnik M., Kocki T., Turski W.A.: Distribution, synthesis, and absorption of kynurenic acid in plants. *Planta Med.*, 2011; 77: 858–864
- [49] Turski M.P., Turska M., Zgrajka W., Kuc D., Turski W.A.: Presence of kynurenic acid in food and honeybee products. *Amino Acids*, 2009; 36: 75–80
- [50] Upchurch G.R.Jr., Welch G.N., Fabian A.J., Freedman J.E., Johnson J.L., Keaney J.F.Jr., Loscalzo J.: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 17012–17017
- [51] Urbańska E.M., Luchowski P., Luchowska E., Pniński J., Woźniak R., Chodakowska-Żebrowska M., Łazarewicz J.: Serum kynurenic acid positively correlates with cardiovascular disease risk factor, homocysteine: a study in stroke patients. *Pharmacol. Rep.*, 2006; 58: 507–511
- [52] Wald D.S., Law M., Morris J.K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2002; 325: 1202–1208
- [53] Wang J., Simonavicius N., Wu X., Swaminath G., Reagan J., Tian H., Ling L.: Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 22021–22028
- [54] Weiss N.: Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr. Drug Metab.*, 2005; 6: 27–36
- [55] Wejksza K., Rzeski W., Okuno E., Kandefer-Szerszeń M., Albrecht J., Turski W.A.: Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in oligodendrocyte cell line (OLN-93). *Neurochem. Res.*, 2005; 30: 963–968
- [56] Wejksza K., Rzeski W., Turski W.A.: Kynurenic acid protects against the homocysteine-induced impairment of endothelial cells. *Pharmacol. Rep.*, 2009; 61: 751–756
- [57] Zhang C., Cai Y., Adachi M.T., Oshiro S., Aso T., Kaufman R.J., Kitajima S.: Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 35867–35874
- [58] Zou T., Yang W., Hou Z., Yang J.: Homocysteine enhances cell proliferation in vascular smooth muscle cells: role of p38 MAPK and p47phox. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, 2010; 42: 908–915
- [59] Żarnowski T., Chorągiewicz T., Tulidowicz-Bielak M., Thaler S., Rejdak R., Żarnowska I., Turski W.A., Gąsior M.: Ketogenic diet increases concentrations of kynurenic acid in discrete brain structures of young and adult rats. *J. Neural Transm.*, 2012; 119: 679–684

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.