



Kwas kynureninowy – neuroprotekcjna substancja w chorobach ośrodkowego układu nerwowego

Kynurenic acid – a neuroprotective substance in diseases of the central nervous system

DANUTA TURZYŃSKA¹, JANUSZ SZYNDLER², PIOTR MACIEJAK^{1,2}, ALICJA SOBOLEWSKA¹, ADAM PŁAŻNIK^{1,2}

1. Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie kwasu kynureninowego – neuroaktywnego metabolitu tryptofanu oraz omówienie jego potencjalnej neuroprotekcynnej roli w niektórych procesach patologicznych zachodzących w o.u.n.

Poglądy. Kwas kynureninowy (KYNA) jest jedynym endogennym antagonistą jonotropowych receptorów dla aminokwasów pobudzających w mózgu ssaków. KYNA wykazuje słabe powinowactwo do miejsc wiązania receptorów jonotropowych dla aminokwasów pobudzających, a z większą siłą wiąże się z miejscem glicynowym receptora NMDA. Ponadto, kwas kynureninowy jest również niekompetycyjnym antagonistą receptorów $\alpha 7$ nikotynowych dla acetylocholiny (nACh). Sugeruje się udział KYNA w patofizjologii niektórych chorób mózgu np.: padaczki, choroby Alzheimera, zespołu Downa, choroby Parkinsona, choroby Huntingtona.

Wnioski. Z uwagi na istotne różnice w zawartości kwasu kynureninowego u chorych i ludzi zdrowych można przypuszczać, że odgrywa on istotną rolę w różnorodnej patologii o.u.n.

SUMMARY

Objectives. The aims of the paper are to describe kynurenic acid, a neuroactive metabolite of tryptophan, and to outline its potential neuroprotective role in some pathological processes occurring in the CNS.

Background. Kynurenic acid (KYNA) is the only known endogenous antagonist of ionotropic receptors for excitatory aminoacids (EAA) in the mammalian brain. KYNA has a weak affinity for ionotropic EAA receptors, and a high affinity for the glycine site of the NMDA receptor complex. Moreover, kynurenic acid non-competitively blocks $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine (nACh) receptors. It is suggested that KYNA is involved in the pathophysiology of some brain disorders including epilepsy, Alzheimer's disease, Down syndrome, Parkinson's disease, Huntington's disease.

Conclusion. In view of significant differences between ill and healthy people in kynurenic acid brain concentration it is conceivable that KYNA may play an important role in various CNS pathologies.

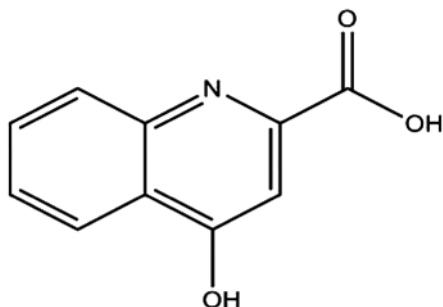
Słowa kluczowe: kwas kynureninowy/mechanizm działania/choroby neurodegeneracyjne/neuroprotekcja

Key words: kynurenic acid / mechanism of action / neurodegenerative diseases / neuroprotection

Słownik skrótów:

AMPA – kwas α -amino-2,3-dihydro-5-metylo-3-oksoizoksazolopropionowy;	mNBA – m-nitrobenzoyloalanina;
AOAA – kwas aminooksyoctowy;	MPTP – 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna;
Bax – białko proapoptyczne;	nAChR – nikotynowe receptory cholinergiczne;
Bcl-2 – białko antyapoptyczne;	NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy;
7-Cl-KYNA – kwas 7-chlorokynureninowy;	3-NPA – kwas 3-nitropropionowy;
5,7-Cl-KYNA – kwas 5,7-dichlorokynureninowy;	3-OH-KYN – 3-hydroksykynurenina;
DA – dopamina;	o.u.n. – ośrodkowy układ nerwowy;
DPAG – grzbietowy rejon istoty szarej otokowodociągowej;	PCP – fencyklidyna, antagonist receptor NMDA;
E-ESBA – (S) -4- (etylosulfono) benzyloalanina;	PNU 156561A – inhibitor 3-hydroksylazy kynureniny;
GABA-A – jonotropowy receptor dla kwasu γ -aminomasłowego;	PTZ – pentylenetetrazol;
GFAP – kwaśne włókienkowe białko glejowe;	QUIN – kwas chinolinowy;
3-HANA – kwas 3-hydroksyantranilowy;	Ro 61-8048 – 3,4-dimetoksy-N- [4- (3-nitrofenylowy) thiazol-2-yl] -benzenesulfonoamid;
5-HIAA – kwas 5-hydroksyindoloocetowy;	S 100B – białko, marker stopnia uszkodzenia komórek mózgu;
HVA – kwas homowaniilinowy;	SCH 23390 – agonista receptorów dopaminowych typu D_1 ;
KYNA – kwas kynureninowy;	t-ACPD – kwas (\pm) -1-aminocyklopentano-trans-1,3-dikarboksylowy;
KAT I i II – aminotransferazy kynureninowe;	TDO – 2,3-dihydrooksygenaza tryptofanowa;
L-AP4 – kwas L (+) -2-amino-4-fosfonomasłowy;	VTA – brzuszna część jąder nakrywki;
L-KYN – L-kynurenina;	WAG/Rij – rasa szczurów z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do spontanicznych napadów padaczkowych
mitAAT – mitochondrialna aminotransferaza asparaginianu;	
MK-801 – dizocylpina, antagonist receptor NMDA;	

Kwas kynureninowy (KYNA) jest aminokwasem o nazwie chemicznej: kwas 4-hydroksychinolino-2-karboksyowy (ryc. 1).



Rycina 1. Kwas kynureninowy
Figure 1. Kynurenic acid

Substancja została zidentyfikowana w moczu psa przez niemieckiego chemika Justusa von Liebiga już w XIX wieku (1853 r.) [1]. Pół wieku później stwierdzono, że KYNA jest produktem metabolizmu tryptofanu. Dopiero w 1988 roku odkryto obecność kwasu kynureninowego w mózgu, gdzie jak się okazało moduluje czynność receptorów dla aminokwasów pobudzających, które mają istotne znaczenie w napadach padaczkowych i procesach neurodegeneracyjnych. Kwas kynureninowy jest nieselektywnym antagonistą wszystkich typów jonotropowych receptorów dla aminokwasów pobudzających w mózgu oraz niekompetywnym antagonistą receptorów nikotynowych α -7, które odgrywają istotną rolę w chorobach neurodegeneracyjnych (choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego – o.u.n.), takich jak np.: choroba Parkinsona (PD), choroba Huntingtona (HD), choroba Alzheimerza (AD). Biorąc pod uwagę fakt, że w patomechanizmie tych chorób mózgu mogą brać udział zjawiska ekscytotoksyczności wydaje się prawdopodobne, że wzrost stężenia KYNA w o.u.n. będzie wywierać działanie neuroprotektoryjne. Z drugiej jednak strony jego niedobór może wiązać się z nasileniem procesów patologicznych.

KWAS KYNURENINOWY W O.U.N.

Kwas kynureninowy został zidentyfikowany w większości narządów. W najwyższym stężeniu występuje w nerkach (298 ± 10 pmol/g tkanki) i wątrobie (87 ± 8 pmol/g), zaś najniższym w mózgu (14 ± 2 pmol/g) [2, 3]. Najwięcej tej substancji znaleziono w mózgu człowieka (14 - 158 pmol/g), nieco mniej w mózgu królika (27 pmol/g), świnki morskiej (16 pmol/g) i szczura (14 - 18 pmol/g), a najmniej w mózgu myszy (6 pmol/g) [3, 4]. Rozmieszczenie KYNA w mózgu nie jest jednorodne (tabl. 1).

U człowieka najwyższe stężenie stwierdzono w jądrze ogoniastym oraz wzgórzu, mniejsze w hipokampie i korze czołowej, a najmniejsze w mózdzku [3, 4, 5]. Stężenie kwasu kynureninowego w przestrzeni międzykomórkowej wynosi około $1,6$ - 17 nM, natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym człowieka – 5 nM [3, 6, 7]. Wykazano także, że stężenie KYNA różni się w zależności od wieku zwierząt doświadczalnych. Najwyższe jest w okresie płodowym i znacznie zmniejsza się w pierwszej dobie po porodzie oraz w ciągu

pierwszego tygodnia [8]. Autorzy sugerują, że wysokie stężenia kwasu kynureninowego mogą być niezbędne dla ochrony mózgu przed efektem cytotoksycznym niedotlenienia podczas narodzin. Zastanawiano się także nad wpływem KYNA na funkcję synaps, ponieważ w niedojrzałym mózgu receptory NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy) dla kwasu glutaminowego odgrywają ważną rolę w tworzeniu połączeń synaptycznych oraz w migracji neuronów [9].

Tabela 1. Rozmieszczenie kwasu kynureninowego w strukturach mózgu człowieka (wg. [5])

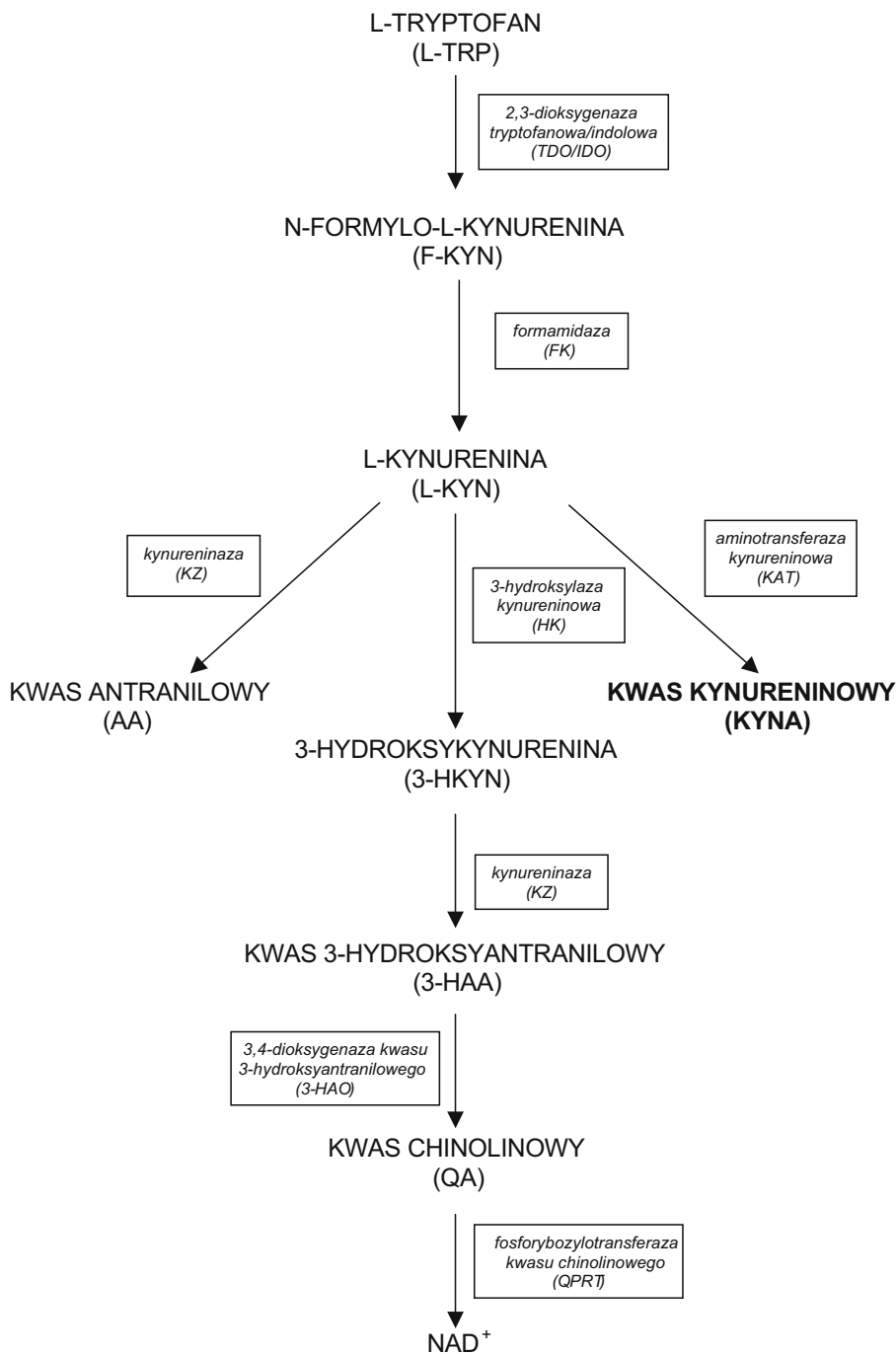
Table 1. Kynurenic acid distribution in human brain structures (after [5])

Struktura mózgu	Stężenie kwasu kynureninowego (pmol/g tkanki)
jądro ogoniaste	158
wzgórze	111
gałka biała	98
hipokamp	42
kora ciemieniowa	39
kora czołowa	29
móźdzek	14

METABOLIZM KWASU KYNURENINOWEGO

Kwas kynureninowy jest jednym z wielu aktywnych metabolitów tryptofanu. Ta droga metabolizmu tryptofanu została nazwana w 1947 roku szlakiem kynureninowym, który prowadzi do powstania z L-kynureny (L-KYN) dwóch neuroaktywnych substancji: kwasu chinolinowego (QUIN) i kwasu kynureninowego (KYNA) oraz związków generujących syntezę wolnych rodników: 3-hydroksykynureny (3-OH-KYN) i kwasu 3-hydroksyantranilowego (3-HANA) [4, 10, 11, 12] (rys. 2).

Endogeny kwas kynureninowy powstaje dzięki nieodwracalnej transaminacji L-kynureny a jego synteza jest kontrolowana przez enzym – aminotransferazę kynureninową (KAT) [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Enzym ten zidentyfikowano w różnych tkankach obwodowych badanych ssaków, m.in. w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim, mięśniach szkieletowych, siatkówce, sercu [2, 18, 19]. W mózgu aminotransferaza kynureninowa jest rozmieszczona nierównomiernie i najwyższą jej aktywność zaobserwowano w węchomózgowiu, a najniższą w mózdzku, gdzie zlokalizowana jest głównie w cytoplazmie komórek glejowych (astrocyty), a znikome jego ilości znajdują się w komórkach nerwowych [6, 13, 19, 20]. Natomiast w rdzeniu kręgowym prawie takie same ilości enzymu znajdują się w komórkach glejowych, jak i w neuronach, w których skupia się w niewielkie ziarna wiążące się z błoną komórkową. W mózgu człowieka i zwierząt stwierdzono obecność dwóch izoform transaminazy kynureninowej I i II (KAT I i KAT II), mających różną aktywność, powinowactwo do kofaktorów oraz odmienne umiejscowienie subkomórkowe [15, 19]. Aminotransferaza kynureninowa I wykazuje powinowactwo do kwasu pirogronowego, optimum jej działania mieści się w granicach $pH=9,5$ - $10,0$ i jest hamowana przez glutaminę, tryptofan i fenyloalaninę [13, 15, 21]. Natomiast aminotransferaza kynureninowa II wykazuje powinowactwo do kwasu piro-



Rycina 2. Schemat szlaku kynureninowego
Figure 2. A diagram of the kynurenic pathway

gronowego i 2-ketoglutarynowego, jej optimum aktywności wynosi $\text{pH}=7,4-8,0$ i jest blokowana przez kwas kwaskwainowy [13, 15]. Uważa się, że KAT II jest odpowiedzialna za syntezę KYNA w mózgu szczurów, ze względu na fakt, że optimum aktywności występuje w granicach fizjologicznego pH [15, 22]. Ostatnio, w mózgu wykazano obecność trzeciego enzymu o aktywności aminotransferazy kynureninowej – KAT III, który został zidentyfikowany jako mitochondrialna aminotransferaza asparaginianu (mitAAT) [23, 24]. Jednak jego rola w produkcji KYNA wymaga dalszych badań.

Około 80% kwasu kynureninowego w mózgu powstaje w komórkach glejowych, w których nie jest on jednak magazynowany, ale uwalniany do przestrzeni pozakomórko-

wej na drodze dyfuzji biernej [3, 25]. KYNA przenika przez barierę krew-mózg tylko w niewielkiej ilości, dlatego jego obecność w mózgu jest związana z syntezą *de novo* [25]. Natomiast L-kynurenina łatwo przechodzi z krwi do mózgu, a komórki glejowe gromadzą ten związek dzięki specyficznemu dla tego aminokwasu mechanizmowi wychwyty i transportu o dużym powinowactwie, niezależnemu od jonów sodu [14, 25]. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano systemu wychwytyującego KYNA, ani też nie zaobserwowano by związek ten podlegał metabolizmowi [3]. Jednak jako potencjalny metabolit kwasu kynureninowego uważa się kwas kwinaldinowy [26]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że kwas kwinaldinowy działa neuroprotekcynnie

poprzez blokowanie działania kwasu chinolinowego, który jest swoistym agonistą receptorów dla aminokwasów pobudzających NMDA [27, 28]. KYNA szybko przechodzi z mózgu do krwi i następnie do moczu [29]. O wysokości stężenia kwasu kynureninowego w mózgu decyduje szybkość dyfuzji z mózgu do krwi. Związkiem, który hamuje ten proces jest probenecid – pochodna kwasu benzoowego. Podanie szczurom probenecidu było związane z ponad dwukrotnym wzrostem stężenia KYNA w mózgu [4, 18, 25, 30].

REGULACJA SYNTEZY KWASU KYNURENINOWEGO

Synteza kwasu kynureninowego w mózgu jest regulowana przez różne czynniki, takie jak: podaż kynureniny (prekursora KYNA), kwas aminooksyoctowy (AOAA – nieselektywny inhibitor aminotransferaz kynureninowych), aminokwasy pobudzające [31, 32, 33, 34]. Wykazano, że kwas aminooksyoctowy hamuje syntezę KYNA w mózgu zarówno *in vitro* jak i *in vivo* [13, 35, 36, 37]. Jego działanie wynikało z hamującego wpływu na aminotransferazę kynureninową. AOAA podany domózgowo lub obwodowo, powoduje wystąpienie drgawek oraz obumieranie komórek nerwowych w prążkowie [38, 39]. Przypuszcza się, że zmniejszenie produkcji KYNA, wywołane tym związkiem, prowadzi do zjawiska ekscytotoksyczności, a w efekcie do zmian neurodegeneracyjnych.

Substancjami regulującymi syntezę kwasu kynureninowego w mózgu wydają się także aminokwasy, takie jak: kwas glutaminowy, kwas asparaginowy, DL-tryptofan, L-cysteina, L-fenylalanina, L-glutamina, które zmniejszają produkcję KYNA proporcjonalnie do wzrostu stężenia tych aminokwasów [40]. Korową syntezę kwasu kynureninowego w mózgu hamują również agoniści receptorów metabotropowych: L-AP4 (kwas L (+) -2-amino-4-fosfonomasłowy, agonista grupy III receptorów mGluR) i t-ACPD (kwas (±) -1-aminocyklopentano-trans-1,3-dikarboksylowy, agonista grupy I) [41, 42].

W modelach niedokrwienia mózgu wykazano, że toksyny uszkodzające mitochondria (zaburzające fosforylację tlenową) tj.: kwas 3-nitropropionowy (3-NPA, nieodwracalny inhibitor dehydrogenazy bursztynianowej) oraz 1-metylo-4-fenylpirydyna (MPP+), hamują syntezę KYNA. 3-NPA zmniejsza aktywność KAT I, a aktywność KAT II jest hamowana przez obie substancje [43, 44]. Homocysteina, niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i choroby Alzheimera, wywołuje dwufazowe zmiany syntezy KYNA, ponieważ w niskich stężeniach nasila, a w wysokich hamuje jego powstawanie [17, 40, 45]. Istotny wpływ na syntezę KYNA wywierają warunki hipoksji i hipoglikemii [14]. Badania Turskiego i wsp. [35] wykazały zmniejszenie poziomu KYNA do 39,5% pod wpływem środowiska pozbawionego glukozy i tlenu w skrawkach mózgu szczura. Natomiast, pirogronian odwracając hipoglikemię, przywraca syntezę kwasu kynureninowego [46].

Udział zarówno układu cholinergicznego i KYNA w wielu procesach patologicznych oraz antagonistyczne działanie KYNA na receptor nikotynowy α -7 stał się podstawą do badań nad wpływem nikotyny na syntezę kwasu kynureninowego

nowego *in vitro* i *in vivo*. Cztero- lub sześciopodnoszące dawki 1 mg/kg powodowało spadek zawartości KYNA w mózgu o 20-40% w stosunku do grupy kontrolnej (*in vitro*) [47]. Natomiast przedłużone podawanie nikotyny (10 dni) w dawce 1-10 mg/kg znacząco podnosiło poziom KYNA w hipokampie, prążkowie, korze szczurów, ale nie w surowicy [47]. Działanie nikotyny może wynikać z jej wpływu na nikotynowe receptory cholinergiczne (nAChR) znajdujące się w dopaminergicznym układzie nagrody lub być konsekwencją zmian adaptacyjnych w metabolizmie tryptofanu na skutek długotrwałego podawania nikotyny.

W regulacji syntezy kwasu kynureninowego istotną rolę odgrywa także skład środowiska jonowego, szczególnie ważne jest prawidłowe stężenie jonów sodu i potasu. Wykazano, że zarówno niedobór jak i wysokie stężenie jonów K^+ lub brak jonów Cl^- hamuje syntezę KYNA [35]. Środowisko pozbawione jonów Na^+ i Mg^{2+} , znacząco zmniejsza syntezę kwasu kynureninowego [14]. Wyniki te sugerują, że stany patologiczne powodujące zmianę stężenia podstawowych jonów w mózgu mogą powodować zmiany w produkcji KYNA, co może być przyczyną wystąpienia procesów neurodegeneracyjnych.

Ponadto, wydaje się, że na syntezę kwasu kynureninowego może wpływać aktywność układu tlenu azotu. Zastosowanie inhibitorów syntazy tlenu azotu (NO) – L-nitroargininy i jej estru metylowego zmniejszało produkcję KYNA, a efekt ten był odwracany przez zastosowanie donora tlenu azotu, L-argininy [48].

Podsumowując, należy stwierdzić, że synteza KYNA podlega wielu skomplikowanym mechanizmom regulującym, co stwarza możliwość wielopunktowych interwencji farmakologicznych.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Kwas kynureninowy jest jedynym znanym endogennym nieselektywnym antagonistą wszystkich typów receptorów jonotropowych dla aminokwasów pobudzających w mózgu ssaków [10, 29]. W niskich stężeniach jest kompetycyjnym antagonistą strychninoniezależnej glicynowej części kompleksu receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) ($EC_{50} \sim 8 \mu M$) a w wyższych (milimolarnych) także receptora kwasu α -amino-2,3-dihydro-5-metylo-3-oksoizoksazolopropionowego (AMPA) i receptora kwasu kainowego [12, 16, 17, 20, 49, 50]. Neuroprotektoryjne właściwości kwasu kynureninowego przypisuje się zdolności blokowania receptorów dla aminokwasów pobudzających. Zagadnienie to nadal budzi kontrowersje, ponieważ w warunkach fizjologicznych stężenia KYNA są zbyt niskie do zablokowania receptorów dla aminokwasów pobudzających [3, 31]. Stosunkowo niedawno wykazano, że KYNA w niskich fizjologicznych stężeniach silnie blokuje autoreceptory NMDA położone na presynaptycznych zakończeniach nerwowych, przez co znacznie hamuje uwalnianie glutamianu [51].

Kwas kynureninowy jest również niekompetycyjnym antagonistą receptorów nikotynowych α -7 ($EC_{50} \sim 7 \mu M$), blokując je może również hamować uwalnianie glutami-

nianu [52, 53, 54, 55]. Podjednostki $\alpha 7$ nAChR występują głównie w korze mózgowej i układzie limbicznym. Zmiany w syntezie kwasu kynureninowego mogą wpływać na transmisję dopaminergiczną. Podanie inhibitora transaminazy kynureninowej II – E-ESBA ((S) -4- (etylosulfono) benzyloalaniny) do prądkowia szczurów zmniejszało stężenie KYNA o 35%, czemu towarzyszył 270% wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego dopaminy (DA) [56]. Lokalne podanie związków regulujących poziom DA, np. E-ESBA, może mieć korzystne znaczenie w leczeniu chorób, w których dochodzi do nadaktywności transmisji dopaminowej (np. choroba Huntingtona, schizofrenia) [56].

Podanie inhibitora 3-hydroksylazy kynureniny (PNU 156561A) wywoływało wzrost stężenia endogennego KYNA, co przekładało się z kolei na zwiększenie aktywności dopaminergicznych neuronów w VTA (brzusza część jąder nakrywki) u szczurów [30, 57]. Lokalne podanie kwasu kynureninowego, redukowało wewnątrzkomórkowy poziom dopaminy w prądkowiacz u szczurów, poprzez blokowanie receptorów $\alpha 7$ -nACh [58, 59]. Powyższe wyniki wskazują, że nawet niewielki wzrost poziomu KYNA w mózgu może modulować transmisję dopaminową. Wykazano także, że układ dopaminergiczny również może wpływać na poziom endogennego KYNA. Aktywacja przekazywania dopaminergicznego poprzez podanie apomorfiny oraz D-amfetaminy powodowała szybki, ale przejściowy spadek stężenia KYNA w prądkowiu szczurów [60, 61]. Dodatkowo wykazano, że podanie antagonisty receptorów D_1 (SCH 23390; 1 mg/kg ip) czy receptorów D_2 (raklopryd; 2 mg/kg ip) 15 min przed podaniem D-amfetaminy (5 mg/kg), zapobiegało spadkowi stężenia KYNA. Podanie samego antagonisty receptorów D_1 SCH 23390 w dawce 1 mg/kg skutkowało wzrostem stężenia KYNA jedynie u młodych szczurów tj. w 7 i 14 dniu od narodzin, natomiast nie miało wpływu na poziom KYNA w późniejszym okresie życia [60]. Nie jest jednak znany molekularny i komórkowy mechanizm interakcji między układem dopaminowym oraz spadkiem poziomu KYNA. Autorzy przypuszczają, że efekt ten może być spowodowany poprzez astrocytarne receptory D_1 , D_2 , jak również może być wynikiem interakcji między neuronami DA i astrocytami w prądkowiu [61].

Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy wysokim poziomem kwasu kynureninowego a metabolitem dopaminy, kwasem homowanilinowym (HVA) oraz kwasem 5-hydroksyindoloocetowym (5-HIAA), metabolitem serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym zdrowych ludzi, co sugeruje, że wzrost poziomu KYNA jest związany ze wzrostem transmisji układu dopaminergicznego i/lub “obrotom” dopaminy oraz serotoniny [62].

POTENCJALNE ZNACZENIE KWASU KYNURENINOWEGO W CHOROBY O.U.N.

Wykazano, że kwas kynureninowy wywiera działanie przeciwdrgawkowe i neuroprotekcynne i dlatego uważa się, że zmiana poziomu KYNA może mieć znaczenie w niektórych schorzeniach o.u.n., których patomechanizm związany jest ze zjawiskiem ekscytotoksyczności [63, 64].

Zaburzenia poziomu aktywności szlaku kynureninowego opisywano u zwierząt i ludzi w przebiegu takich chorób, jak: padaczka, depresja, zaburzenia lękowe, schizofrenia, choroba Alzheimera, zespół Downa, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, choroba Huntingtona, niedokrwienie/niedotlenienie mózgu (tabl. 2 i 3).

Padaczka

Wiadomo, że u podłoża pojawiania się napadów drgawkowych leżą zaburzenia równowagi między aktywnością układów neuroprzekaznikowych o charakterze pobudzającym i hamującym o.u.n. Jak już wspomniano, istotną rolę w pobudzeniu neuronów odgrywają receptory jonotropowe dla kwasu glutaminowego: NMDA, AMPA i kainowe, które są również zaangażowane w procesy epileptogenezy. Badając zmiany zawartości KYNA w o.u.n. w przebiegu padaczki, uzyskano niejednoznaczne wyniki (tabl.2).

Tabela 2. Zmiany stężenia kwasu kynureninowego w padaczce
Table 2. Changes in kynurenic acid concentration in epilepsy

Rodzaje napadów	Struktura	Kwas kynureninowy
Napady częściowe złożone	płyn mózgowo-rdzeniowy	= [72]
	osocze	↓ [72]
Napady toniczno-kloniczne (grand mal)		= [71]
Napady ogniskowo potyliczne	płyn mózgowo-rdzeniowy	= [71]
Zespół Westa (WS)		↓ [71]
Badania przedkliniczne	hipokamp	↑ [66]
	jądro półleżące	↑ [68]
	kora czołowa	↓ [70]
	kora gruszkowata	↑ [69]
	jądro migdałowe	↑ [69]
	kora mózdzku	↑ [69]

↑ wzrost; ↓ spadek; = brak zmian

W badaniach eksperymentalnych u zwierząt poddanych procedurze rozniecania drgawek z użyciem antagonisty receptorów GABA-A, pentylenetetrazolu (PTZ, 35 mg/kg), zaobserwowano postępujące obniżenie stężenia KYNA w jądrze ogoniastym, korze entorhinalnej, gruszkowatej, ciałach migdałowych i hipokampie. Autorzy sugerowali, iż obniżenie stężenia KYNA w hipokampie może być związane z rozwojem drgawek w tym modelu napadów drgawkowych [65]. Dodatkowo, porównano stężenia kwasu kynureninowego u zwierząt poddanych rozniecaniu drgawek i zwierząt, które otrzymały pojedynczą iniekcję PTZ wywołującą ostre drgawki (55 mg/kg). Wykazano, że rozniecanie drgawek powoduje inne efekty niż wystąpienie pojedynczego epizodu ostrych drgawek [65].

W zwierzęcym modelu drgawek rozniecanych elektrycznie, odnotowano wzrost stężenia kwasu kynureninowego (1,7 razy) w hipokampie [66]. W innym doświadczeniu wykazano 1,5–3-krotne zwiększenie stężenia KYNA w hipokampie szczurów w wyniku drgawek wywołanych podaniem różnych substancji prodrgawkowych (pentylenetetrazol – 60 mg/kg, pilokarpina – 325 mg/kg,

bikukulina – 6 mg/kg, kwas kainowy – 10 mg/kg) [67]. Prawdopodobnie, wzrost zawartości KYNA w przestrzeni pozakomórkowej może stanowić mechanizm przeciwdziałający następstwom drgawek, bądź też stanowić próbę zapobiegania nadmiernej pobudliwości neuronów [3]. Podwyższenie stężenia kwasu kynureninowego zaobserwowano również w jądrze półleżącym szczurów, u których wywołano drgawki rozniecane, stosując bodźce elektryczne (model padaczki skroniowej) [68]. Ten wynik tłumaczono reakcją adaptacyjną na nadmierną aktywność neuronalną i pobudzenie układów pobudzających [68]. Ponadto, wykazano zmniejszenie “obrotów” dopaminy w jądrze półleżącym, związane ze wzrostem wrażliwości dopaminergicznych receptorów w tym regionie mózgu. W modelu kainowym padaczki, stwierdzono wzrost stężenia KYNA (200-500%) w korze gruszkowatej, jądrze migdałowatym i korze mózgowej zwierząt [69].

Spadek zawartości kwasu kynureninowego odnotowano również w korze czołowej u szczurów z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do spontanicznych napadów padaczkowych (WAG/Rij) [70]. Selektynywny deficyt endogennego KYNA był związany ze zwiększoną pobudliwością w badanym regionie mózgu.

W badaniach klinicznych, u dzieci z zespołem Westa, poziom KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym był znacząco obniżony w porównaniu z pacjentami kontrolnymi [71]. Nie odnotowano natomiast zmian w zawartości kwasu kynureninowego w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci, u których występowały napady drgawek typu *grand mal* oraz z ogniska w okolicy potylicznej [71].

W innych badaniach [72] przeprowadzonych na chorych z napadami częściowymi złożonymi, nie uzyskano statystycznie istotnych zmian stężenia KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast zaobserwowano spadek tej substancji w osoczu.

Przeprowadzono także badania oceniające wpływ leków przeciwpadaczkowych na syntezę kwasu kynureninowego [73]. Klasyczne leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) oraz felbamat i lamotrygina zwiększały syntezę KYNA i nasilały aktywność aminotransferazy kynureninowej I, natomiast wigabatryna, gabapentyna, tiagabina zmniejszały syntezę KYNA w skrawkach kory mózgowej. Na syntezę kwasu kynureninowego i aktywność aminotransferaz kynureninowych nie wpływały pochodne benzodiazepin (midazolam, diazepam) i kwas walproinowy [73, 74].

Depresja i zaburzenia lękowe

Kwas kynureninowy może odgrywać ważną rolę w patofizjologii depresji. Neurodegeneracyjną hipotezę tej choroby zaproponowali Myint i wsp. [75]. Ma być konsekwencją zachwiania równowagi pomiędzy neuroprotektynami i neurotoksycznymi metabolitami szlaku kynureninowego. Stężenie KYNA oraz neuroprotektynowy współczynnik, określane przez stosunek stężenia kwasu kynureninowego do stężenia kynureniny w osoczu, były istotnie niższe u chorych na depresję niż u zdrowych. Otrzymane wyniki sugerują, że metabolizm kynureniny był głównie skierowany na

powstawanie neurotoksycznego kwasu chinolinowego, który wybiórczo indukuje apoptozę w ludzkich astrocytach [75].

Liczne badania przedkliniczne potwierdzają potencjalną przeciwłękową aktywność syntetycznych pochodnych kwasu kynureninowego. Po jednorazowym obwodowym podaniu kwasu 5,7-dichlorokynureninowego (5,7-Cl-KYNA), efekty charakterystyczne dla leków przeciwłękowych (diazepam, buspiron) uzyskano w teście izolacji noworodków szczurzych, w którym u około 10-dniowych zwierząt, po odłączeniu od matki, rejestruje się wokalizację o wysokiej częstotliwości [76]. Kwas 5,7-dichlorokynureninowy hamował wokalizację noworodków szczurzych. W teście Vogla, polegającym na hamowaniu picia wody u spragnionych szczurów, poprzez zastosowanie słabego szoku elektrycznego (bodziec bólowy), działanie przeciwkonfliktowe obserwowano po dokomorowym podaniu 5,7-Cl-KYNA (5,0 µg), który niwelował działanie bodźca awersyjnego i zwiększał konsumpcję wody [77]. Natomiast w teście labiryntu krzyżowego, w którym szczury niechętnie przebywają na odsłoniętej i dobrze oświetlonej części pola, KYNA i kwas 5,7-chlorokynureninowy podane obwodowo oraz kwas 7-chlorokynureninowy (7-Cl-KYNA) podany do rejonu grzbietowego istoty szarej okolowodociągowej (DPAG), zwiększały czas przebywania zwierząt na odsłoniętych ramionach labiryntu [78, 79, 80].

Z uwagi na to, że kwas kynureninowy oraz jego pochodne słabo przechodzą przez barierę krew-mózg, wciąż trwają poszukiwania nowych antagonistów glicynowego miejsca receptora NMDA, o wysokiej selektywności i lepszej penetracji do mózgu.

Schizofrenia

Zaburzenia przemian L-kynureniny opisywano również u chorych na schizofrenię (tabl. 3). Według powszechnie przyjętej “hipotezy dopaminowej” przyczyną objawów towarzyszących schizofrenii są zaburzenia funkcji dopaminergicznego układu mezolimbicznego i mezkortykalnego. Wydaje się, że występowanie stanów psychotycznych (np. omamy, urojenia) jest wynikiem nadaktywności neuronów dopaminergicznych części mezolimbicznej, co przejawia się zwiększonym wydzielaniem dopaminy oraz stymulacją receptorów dopaminergicznych D₂. Natomiast obniżona aktywność neuronów dopaminergicznych części mezkortykalnej, powodująca zmniejszoną stymulację receptorów D₁ na neuronach kory przedczołowej, determinuje występowanie objawów negatywnych (np. anhedonia, zaburzenia mowy) [81]. Teoria dopaminergiczna schizofrenii została zmodyfikowana i rozszerzona o interakcje z innymi układami przekaźnikowymi. Istnieje wiele danych opisujących związek między systemem dopaminergicznym i kwasu glutaminowego w mózgu. Zmniejszenie przekaźnictwa glutaminianergicznego może być istotnym czynnikiem w schizofrenii. Hipotezy te wynikają z podobieństwa wielu objawów schizofrenii do zaburzeń psychicznych obserwowanych po ketaminie, fencyklidynie (PCP), MK-801 (dizocylpina), które są niekompe-

tycyjnymi antagonistami receptorów NMDA dla kwasu glutaminowego [81].

Liczne badania *post mortem* wykazały wysoki poziom kwasu kynureninowego w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w korze mózgowej chorych na schizofrenię [81, 82, 83, 84, 85]. Konsekwencją wyższego poziomu KYNA w mózgu może być zwiększenie aktywności dopaminergicznej, co może mieć znaczenie w generowaniu symptomów tej choroby. Przyczyny wzrostu poziomu KYNA w schizofrenii nie są znane. Badania *post mortem* wykazały, że ekspresja enzymu 2,3-dihydrooksygenazy tryptofanowej (TDO), który katalizuje pierwszy etap szlaku kynureninowego, była zwiększona w korze przedczołowej u pacjentów chorych na schizofrenię [86]. Wydaje się, że zwiększenie stężenia kwasu kynureninowego w przebiegu schizofrenii może być związane z zaburzeniami funkcji astrocytów, z uwagi na fakt, że KYNA jest w nich syntetyzowany [87]. W badaniach *post mortem* chorych na schizofrenię nie zauważono astroglejozy, co sugeruje bardziej wzrost aktywności astrocytów niż ich ilości. Zwiększona reaktywność astrocytów (ekspresja kwaśnego włóknikowego białka glejowego GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) jest charakterystycznym markerem dla procesów neurodegeneracji. Brak astroglejozy może sugerować dysfunkcję molekularnych procesów podczas rozwoju lub dojrzewania mózgu [87].

Choroba Alzheimerera

Za jeden z czynników prowadzących do nasilenia przewlekłych procesów zwyrodnieniowych w chorobie Alzheimerera jest uważane nadmierne pobudzenie receptorów NMDA, prowadzące do uszkodzenia neuronów w procesach apoptozy lub nekrozy. Baran i wsp. [88] wykazali wzrost stężenia kwasu kynureninowego i aktywności aminotransferazy kynureninowej I i II w prążkowie osób cierpiących na to schorzenie, który korelował ze wzrostem KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu. Podniesiony poziom KYNA w początkowej fazie choroby Alzheimerera stanowi być może reakcją obronną przed nadmiernym pobudzeniem neuronów i ekscytotoksycznością. Inni autorzy stwierdzili natomiast zmniejszenie zawartości kwasu kynureninowego (tabl. 3) w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w osoczu krwi i erytrocytach chorych [89, 90]. Być może, sprzeczność ta wynikała z różnic pomiędzy poziomami kwasu kynureninowego w grupach kontrolnych (odpowiednio: 3,49 nM i 0,49 nM) lub stopnia zaawansowania choroby [89, 88]. Ponadto, zaburzenia metabolizmu KYNA mogą być efektem zwiększonego katabolizmu tryptofanu i jego niższej zawartości w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów. Zmiana metabolizmu kwasu kynureninowego w krwi może wpływać na rozwój choroby, jednak związek tego procesu w tkance obwodowej i w mózgu oraz patomechanizm tych relacji nadal pozostają do wyjaśnienia [90].

Tabela 3. Zmiany stężenia kwasu kynureninowego i aktywności aminotransferazy kynureninowej I i II w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych
Table 3. Changes in kynurenic acid concentration and activity of kynurenine aminotransferase I and II in selected neurodegenerative diseases

Choroba	Struktura	Kwas kynureninowy	Aminotransferaza kynureninowa I	Aminotransferaza kynureninowa II
Choroba Alzheimerera	kora czołowa	= [88]	= [88]	= [88]
	jądro ogoniaste	↑ [88]	↑ [88]	↑ [88]
	skorupa	↑ [88]	↑ [88]	= [88]
	hipokamp	= [88]	= [88]	= [88]
	mózdzek	= [88]	= [88]	= [88]
	osocze	↑ [88]; ↓ [90]	= [90]	= [90]
	krwinki czerwone	↓ [90]	= [90]	= [90]
	płyn mózgowo-rdzeniowy	↑ [88]; ↓ [89]		
Zespół Downa	kora czołowa	↑ [91]	↓ [91]	= [91]
	kora skroniowa	↑ [91]	↓ [91]	= [91]
Choroba Parkinsona	kora czołowa	↓ [94]		
	jądro ogoniaste	= [94]		
	skorupa	↓ [94]		
	istota czarna	= [94]		
	płyn mózgowo-rdzeniowy	↓ [93]		
	osocze	= [95]	↓ [95]	↓ [95]
	krwinki czerwone	↑ [95]		↑ [95]
	prążkowie		↓ [22]	
Choroba Huntingtona	kora czołowa	= [101, 112] ↓ [93]	= [112]	
	kora motoryczna	↑ [101]		
	jądro ogoniaste	= [101] ↓ [99]	= [112]	
	skorupa		↓ [99]	↓ [99]
	gałka biała	= [101]		
	mózdzek	= [93]		
	płyn mózgowo-rdzeniowy	↓ [89, 100]		
Schizofrenia	płyn mózgowo-rdzeniowy	↑ [84, 82]		
	kora przedczołowa	↑ [83]		

↑ wzrost; ↓ spadek; = brak zmian

Zespół Downa

U osób z zespołem Downa stwierdzono wzrost stężenia kwasu kynureninowego w korze czołowej i skroniowej [91]. Jednocześnie zaobserwowano obniżenie aktywności aminotransferazy kynureninowej I w tych strukturach mózgu (tabl. 3). W zespole Downa dochodzi do podobnych zmian neurodegeneracyjnych jak te występujące w chorobie Alzheimera, dlatego także tu podwyższenie poziomu KYNA może być traktowane jako reakcja obronna.

Choroba Parkinsona

W chorobie Parkinsona, która charakteryzuje się progresywną degeneracją neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej w warstwie zbitnej, zauważono spadek stężenia kwasu kynureninowego [92]. Obniżenie poziomu KYNA obserwowano w płynie mózgowo-rdzeniowym osób z chorobą Parkinsona [93]. W innych badaniach wykazano również obniżenie zawartości KYNA w korze czołowej i skorupie chorych [94]. Znaczący spadek aktywności enzymów: KAT I i KAT II zaobserwowano w osoczu chorych, natomiast w krwinkach czerwonych odnotowano istotne zwiększenie stężenia kwasu kynureninowego, które korelowało ze wzrostem aktywności KAT II (tabl. 3) [95].

W ostatnich latach dużo uwagi poświęcono substancjom działającym na układ glutaminianergiczny, a szczególnie antagonistom receptora NMDA. W chorobie Parkinsona deficyt dopaminergiczny w prążkowie powoduje zachwianie równowagi między neuroprzekaznikami w obrębie zwojów podstawy w wyniku czego dochodzi do przewagi układów glutaminianergicznego i cholinergicznego w stosunku do układu dopaminergicznego. Jest prawdopodobne, że zwiększenie aktywności układu glutaminianergicznego może być konsekwencją niedoboru KYNA w przebiegu tej choroby. W mysim modelu choroby Parkinsona, wywołanym przez podanie toksyny – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydy (MPTP), która wybiórczo uszkadza układ nigro-striatalny powodując degenerację komórek dopaminergicznych, wykazano zmniejszenie ekspresji KAT I w prążkowie [22]. Kwas kynureninowy odgrywa istotną rolę w apoptozie neuronów indukowanej przez jon MPP^+ [96]. KYNA wykazał działanie antyapoptyczne poprzez regulację “w dół” białek Bax (białko proapoptyczne) na korzyść białek Bcl-2 (białko antyapoptyczne) [96]. W świetle poznanych danych można przypuszczać, że niedobór KYNA przyspiesza obumieranie neuronów dopaminergicznych.

Stwardnienie rozsiane

Zaburzenia syntezy kwasu kynureninowego w mózgu mogą stanowić ważny czynnik związany nie tylko z procesami neurodegeneracji, ale także z procesami zapalnymi stwierdzonymi w patogenezie stwardnienia rozsianego. U pacjentów, w stabilnej, przewlekłej fazie choroby, wykazano istotny spadek poziomu KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym [97]. Natomiast, u pacjentów podczas ostrego rzutu chorobowego zaobserwowano podwyższone poziomy kwasu kynureninowego oraz markerów stanu zapalnego: tlenków azotu oraz białka S 100B (białko wiążące wapń obecny w komórkach glejowych).

Dodatkowo, opisano korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem KYNA a poziomem białka S 100B [98].

Choroba Huntingtona

Badając zmiany stężenia kwasu kynureninowego w mózgu pacjentów z chorobą Huntingtona otrzymano niejednoznaczne wyniki (tabl. 3) [49]. W badaniach *post mortem* wykazano istotne obniżenie syntezy KYNA w jądrze ogoniastym oraz redukcję obu izoform aminotransferazy kynureninowej w prążkowie chorych [99]. Inne zespoły badawcze również odnotowały spadek poziomu kwasu kynureninowego w płynie mózgowo-rdzeniowym i korze mózgowej [89, 93, 100].

W korze motorycznej otrzymano odmienne wyniki w badaniu *post mortem* chorych, u których stwierdzono zwiększenie poziomu KYNA [101]. W eksperymentalnym modelu choroby Huntingtona, wywołanym podaniem kwasu chinolinowego do prążkowie szczurów (model ekscytotoksycznego uszkodzenia prążkowie), obserwowano również podniesienie zawartości kwasu kynureninowego w tej strukturze, w różnych odstępach czasu od podania neurotoksyny (po 2 godz., 2 i 7 dobach i po 1 i 1,5 miesiącach) [102]. Wzrost ten był tłumaczony rozplemem gleju, w wyniku śmierci neuronów spowodowanej działaniem neurotoksyny. Dodatkowo, stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferazy kynureninowej II, od 7 doby do zakończenia eksperymentu. Wydaje się, że wzrost stężenia kwasu kynureninowego i aktywności enzymu KAT II mogą zapobiegać zmianom neurodegeneracyjnym wywołanym przez kwas chinolinowy.

Niedokrwienie/niedotlenienie mózgu

Poziom kwasu kynureninowego zmniejsza się w warunkach niedokrwienia mózgu (niedotlenienie lub hipoglikemia). W modelach doświadczalnego niedokrwienia mózgu uzyskano efekty neuroprotektoryjne w wyniku podania gerbilom i szczurom inhibitorów hydroksylazy 3-kynureniny (HK, enzym katalizujący konwersję L-kynureniny do 3-hydroksykynureniny – substancji nasilających syntezę KYNA np.: mNBA (m-nitrobenzoyloalanina) i Ro 61-8048 (3,4-dimetoksy-N-[4-(3-nitrofenyloxy)thiazol-2-yl]-benzenesulfonamid) [103]. W badaniach *in vivo* wykazano podniesienie poziomu kwasu kynureninowego w korze ciemieniowej i w grzbietowym hipokampie u gerbili. Po podaniu innego silnego inhibitora HK – PNU 156561 ((R, S)-3,4-dichlorobenzoyloalanina) zaobserwowano czterokrotny wzrost poziomu KYNA w mózgu szczurów [82]. Zmiany w syntezie kwasu kynureninowego wykazano również w mózgu noworodków szczurów w modelu zamartwicy (inkubacja macicy z płodami szczurzymi w wodzie o temp. 37°C) [104]. Zauważono gwałtowny wzrost stężenia KYNA o 44% w mózgu noworodków szczurów już po 5 minutach niedotlenienia i o 302% po 20 minutach hipoksji. W kolejnym badaniu, analizowano *in vitro* wpływ ostrego niedotlenienia na syntezę KYNA i 3-HK w mózgu płodu szczura, między dziesiątą minutą a 24 godziną niedotlenienia [105]. Wyniki sugerują, że zwiększenie syntezy KYNA o 160-267% po 6 godzinach od niedotlenienia i jednoczesne zmniejszenie produkcji 3-HK w niedotlenionym mózgu płodu szczura ma na celu przesunięcie szlaku kynureninowego

w kierunku zwiększenia produkcji substancji neuroprotektynowej i przeciwdziałania następstwom niedotlenienia.

Inne

W badaniach przedklinicznych, w eksperymentalnym modelu encefalopatii wątrobowej, wywołanej trzykrotnym, dootrzewnowym podaniem tioacetamidu w dawce 0,27 g/kg m.c. w odstępach 24-godzinnych, synteza KYNA i aktywność KAT II w skrawkach kory mózgowej szczurów była zwiększona średnio o 150%, co prawdopodobnie jest wyrazem reakcji adaptacyjnej i może mieć również znaczenie neuroprotektynowe [106].

Natomiast, znaczny spadek stężenia KYNA wykazano w opuszcze i rdzeniu kręgowym szczurów charakteryzujących się występowaniem samoistnego nadciśnienia tętniczego [107].

Ponadto, obniżenie stężenia kwasu kynureninowego zaobserwowano w płynie mózgowo-rdzeniowym osób chorych na anoreksję [49, 108].

U pacjentów z infekcją wirusem HIV odnotowano wzrost stężenia KYNA i aktywności KAT I i KAT II w płynie mózgowo-rdzeniowym i w korze czołowej [109, 110, 111].

PODSUMOWANIE

Kwas kynureninowy jest jedynym znanym endogennym antagonistą receptorów jonotropowych dla aminokwasów pobudzających w mózgu. Ponadto, jest niekompetycyjnym antagonistą receptorów nikotynowych $\alpha 7$. Endogenne KYNA jest syntetyzowane na drodze nieodwracalnej transaminacji L-kynureniny katalizowanej przez aminotransferazę kynureniny KAT I i KAT II, enzymy różniące się aktywnością i powinowactwem do kofaktorów. Synteza i uwalnianie kwasu kynureninowego są regulowane przez wiele czynników: stężenie prekursora, aktywność aminotransferazy kynureninowej, skład środowiska jonowego, kwas glutaminowy i niektóre aminokwasy, hipoksję i hipoglikemię, kwas aminooksyoctowy. Produkty szlaku przemian L-kynureniny mogą odgrywać istotną rolę zarówno w fizjologii, jak i patologii o.u.n. Liczne badania zachęcają do poszukiwania leków nowej generacji modyfikujących szlak przemian L-kynureniny. Wydaje się, że w przyszłości mogą pełnić ważną rolę w terapii stanów niedotlenienia mózgu i w chorobach neurodegeneracyjnych. Zaburzenia szlaku kynureninowego opisywano u zwierząt i ludzi w przebiegu takich chorób, jak: padaczka, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, zespół Downa, stwardnienie rozsiane, niedokrwienie mózgu. Sugeruje się, że niedobór KYNA może być związany ze zjawiskiem ekscytotoksyczności w patomechanizmie chorób mózgu, natomiast wzrost stężenia KYNA w mózgu może wywierać działanie neuroprotektynowe. Odkrycie mechanizmów regulujących syntezę i dystrybucję KYNA może potwierdzać potencjalną rolę tego związku w procesach fizjologicznych i patologicznych w o.u.n.

Z uwagi na istotne różnice w zawartości kwasu kynureninowego u chorych i ludzi zdrowych można przypuszczać, że odgrywa on istotną rolę w różnorodnej patologii o.u.n.

Dane literaturowe zachęcają do prowadzenia dalszych badań i poszukiwania leków nowej generacji modyfikujących szlak kynureninowy.

PIŚMIENNICTWO

1. Ellinger A. Die entstehung der Kynurensäure. *Z Physiol Chem.* 1904; 43: 325-37.
2. Carlá V, Lombardi G, Beni M, Russi P, Moneti G, Moroni F. Identification and measurement of kynurenic acid in the rat brain and other organs. *Anal Biochem.* 1988; 169 (1): 89-94.
3. Turski WA. Endogenne antagoniści pobudzających aminokwasów. W: Pilc A, Popik P. red. *Pobudzające aminokwasy 2000 – Aspekty związane z fizjologią oraz patologią i terapią schorzeń neuropsychiatrycznych.* Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2000. s.65-76.
4. Moroni F, Russi P, Lombardi G, Beni M, Carlá V. Presence of kynurenic acid in the mammalian brain. *J Neurochem.* 1988; 51 (1): 177-80.
5. 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): 164-9.
6. Swartz KJ, Matson WR, MacGarvey U, Ryan EA, Beal MF. Measurement of kynurenic acid in mammalian brain extracts and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with fluorometric and coulometric electrode array detection. *Anal Biochem.* 1990; 185 (2): 363-76.
7. Jauch DA, Sethy VH, Weick BG, Chase TN, Schwarcz R. Intravenous administration of L-kynurenine to rhesus monkeys: effect on quinolinic and kynurenate levels in serum and cerebrospinal fluid. *Neuropharmacology.* 1993; 32 (5): 467-72.
8. Cannazza G, Chiarugi A, Parenti C, Zanolini P, Baraldi M. Changes in kynurenic, anthranilic, and quinolinic acid concentrations in rat brain tissue during development. *Neurochem Res.* 2001; 26: 511-4.
9. Komuro H, Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science.* 1993; 260 (5104): 95-7.
10. Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev.* 1993; 45 (3): 309-79.
11. Myśliwiec P, Pawlak D. Szlak kinureninowy w zdrowiu i w chorobie. *Post Hig Med Dośw.* 2000; 54 (2): 239-52.
12. Németh H, Toldi J, Vécsei L. Role of kynurenines in the central and peripheral nervous systems. *Curr Neurovasc Res.* 2005; 2 (3): 249-60.
13. Okuno E, Nakamura M, Schwarcz R. Two kynurenine aminotransferases in human brain. *Brain Res.* 1991; 542 (2): 307-12.
14. Gramsbergen JB, Hodgkins PS, Rassoulpour A, Turski WA, Guidetti P, Schwarcz R. Brain-specific modulation of kynurenic acid synthesis in the rat. *J Neurochem.* 1997; 69 (1): 290-8.
15. Guidetti P, Okuno E, Schwarcz R. Characterization of rat brain kynurenine aminotransferases I and II. *J Neurosci Res.* 1997; 50 (3): 457-65.
16. Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *Eur J Pharmacol.* 1999; 375 (1-3): 87-100.
17. Németh H, Robotka H, Toldi J, Vécsei L. Kynurenines in the central Nervous system: recent developments. *Cent. Nerv Syst Agents in Med Chem.* 2007; 7: 45-56.
18. Lou GL, Pinsky C, Sitar DS. Kynurenic acid distribution into brain and peripheral tissues of mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994; 72 (2): 161-7.
19. Tankiewicz A, Pawlak D, Buczek W. Enzymy szlaku kinureninowego. *Post Hig Dośw.* 2001; 55 (5): 715-31.
20. Kessler M, Terramani T, Lynch G, Baudry M. A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: characterization and

- identification of a new class of antagonists. *J Neurochem.* 1989; 52 (4): 1319-28.
21. Baran H, Okuno E, Kido R, Schwarcz R. Purification and characterization of kynurenine aminotransferase I from human brain. *J Neurochem.* 1994; 62 (2): 730-8.
 22. Knyihár-Csillik E, Csillik B, Pákási M, Krisztin-Péva B, Dobó E, Okuno E, Vécsei L. Decreased expression of kynurenine aminotransferase-I (KAT-I) in the substantia nigra of mice after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) treatment. *Neuroscience.* 2004; 126 (4): 899-914.
 23. Yu P, Li Z, Zhang L, Tagle DA, Cai T. Characterization of kynurenine aminotransferase III, a novel member of a phylogenetically conserved KAT family. *Gene.* 2006; 365: 111-8.
 24. Guidetti P, Amori L, Sapko MT, Okuno E, Schwarcz R. Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem.* 2007; 102 (1): 103-11.
 25. 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): 2007-17.
 26. Takahashi H, Kaihara M, Price JM. The conversion of kynurenine acid to quinaldic acid by humans and rats. *J Biol Chem.* 1956; 223 (2): 705-8.
 27. Robinson MB, Schulte MK, Freund RK, Johnson RL, Koerner JF. Structure-function relationships for kynurenic acid analogues at excitatory pathways in the rat hippocampal slice. *Brain Res.* 1985; 361 (1-2): 19-24.
 28. Jhamandas K, Boegman RJ, Beninger RJ, Bialik M. Quinolate-induced cortical cholinergic damage: modulation by tryptophan metabolites. *Brain Res.* 1990; 529 (1-2): 185-91.
 29. Turski WA, Schwarcz R. On the disposition of intrahippocampally injected kynurenic acid in the rat. *Exp Brain Res.* 1988; 71 (3): 563-7.
 30. 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.
 31. Swartz KJ, During MJ, Freese A, Beal MF. Cerebral synthesis and release of kynurenic acid: an endogenous antagonist of excitatory amino acid receptors. *J Neurosci.* 1990; 10 (9): 2965-73.
 32. 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 (3): 477-87.
 33. Kiss C, Ceresoli-Borroni G, Guidetti P, Zielke CL, Zielke HR, Schwarcz R. Kynurenate production by cultured human astrocytes. *J Neural Transm.* 2003; 110 (1): 1-14.
 34. Sas K, Robotka H, Rózsa E, Agoston M, Szénási G, Gigler G, Marosi M, Kis Z, Farkas T, Vécsei L, Toldi J. Kynurenine diminishes the ischemia-induced histological and electrophysiological deficits in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis.* 2008; 32 (2): 302-8.
 35. Turski WA, Gramsbergen JB, Traitler H, Schwarcz R. Rat brain slices produce and liberate kynurenic acid upon exposure to L-kynurenine. *J Neurochem.* 1989; 52 (5): 1629-36.
 36. Speciale C, Wu HQ, Gramsbergen JB, Turski WA, Ungerstedt U, Schwarcz R. Determination of extracellular kynurenic acid in the striatum of unanesthetized rats: effect of aminooxyacetic acid. *Neurosci Lett.* 1990; 116 (1-2): 198-203.
 37. Russi P, Alesiani M, Lombardi G, Davolio P, Pellicciari R, Moroni F. Nicotinylalanine increases the formation of kynurenic acid in the brain and antagonizes convulsions. *J Neurochem.* 1992; 59 (6): 2076-80.
 38. Beal MF, Swartz KJ, Hyman BT, Storey E, Finn SF, Koroshetz W. Aminooxyacetic acid results in excitotoxin lesions by a novel indirect mechanism. *J Neurochem.* 1991; 57 (3): 1068-73.
 39. Urbańska E, Ikonomidou C, Sieklucka M, Turski WA. Aminooxyacetic acid produces excitotoxic lesions in the rat striatum. *Synapse.* 1991; 9 (2): 129-35.
 40. Chmiel-Perzyńska I, Perzyński A, Wielosz M, Urbańska EM. Hyperglycemia enhances the inhibitory effect of mitochondrial toxins and D,L-homocysteine on the brain production of kynurenic acid. *Pharmacol Rep.* 2007; 59 (3): 268-73.
 41. Urbańska EM, Chmielewski M, Kocki T, Turski WA. Formation of endogenous glutamatergic receptors antagonist kynurenic acid – differences between cortical and spinal cord slices. *Brain Res.* 2000; 878 (1-2): 210-2.
 42. Battaglia G, Rassoulpour A, Wu HQ, Hodgkins PS, Kiss C, Nicoletti F, Schwarcz R. Some metabotropic glutamate receptor ligands reduce kynurenate synthesis in rats by intracellular inhibition of kynurenine aminotransferase II. *J Neurochem.* 2000; 75 (5): 2051-60.
 43. Luchowski P, Luchowska E, Turski WA, Urbanska EM. 1-Methyl-4-phenylpyridinium and 3-nitropropionic acid diminish cortical synthesis of kynurenic acid via interference with kynurenine aminotransferases in rats. *Neurosci Lett.* 2002; 330 (1): 49-52.
 44. Luchowska E, Luchowski P, Wielosz M, Turski WA, Urbanska EM. FK506 attenuates 1-methyl-4-phenylpyridinium- and 3-nitropropionic acid-evoked inhibition of kynurenic acid synthesis in rat cortical slices. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2003; 63 (2): 101-8.
 45. Luchowska E, Luchowski P, Paczek R, Ziembowicz A, Kocki T, Turski WA, Wielosz M, Lazarewicz J, Urbanska EM. Dual effect of DL-homocysteine and S-adenosylhomocysteine on brain synthesis of the glutamate receptor antagonist, kynurenic acid. *J Neurosci Res.* 2005; 79 (3): 375-82.
 46. Hodgkins PS, Wu HQ, Zielke HR, Schwarcz R. 2-Oxoacids regulate kynurenic acid production in the rat brain: studies in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 1999; 72 (2): 643-51.
 47. Rassoulpour A, Wu HQ, Albuquerque EX, Schwarcz R. Prolonged nicotine administration results in biphasic, brain-specific changes in kynurenate levels in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30 (4): 697-704.
 48. Luchowski P, Kocki T, Urbańska EM. N(G)-nitro-L-arginine and its methyl ester inhibit brain synthesis of kynurenic acid possibly via nitric oxide-independent mechanism. *Pol J Pharmacol.* 2001; 53 (6): 597-604.
 49. Stone TW. Kynurenines in the CNS: from endogenous obscurity to therapeutic importance. *Prog Neurobiol.* 2001; 64 (2): 185-218.
 50. Prescott C, Weeks AM, Staley KJ, Partin KM. Kynurenic acid has a dual action on AMPA receptor responses. *Neurosci Lett.* 2006; 402 (1-2): 108-12.
 51. Luccini E, Musante V, Neri E, Raiteri M, Pittaluga A. N-methyl-D-aspartate autoreceptors respond to low and high agonist concentrations by facilitating, respectively, exocytosis and carrier-mediated release of glutamate in rat hippocampus. *J Neurosci Res.* 2007; 85 (16): 3657-65.
 52. Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J Neurosci.* 2001; 21 (19): 7463-73.
 53. Pereira EF, Hilmas C, Santos MD, Alkondon M, Maelicke A, Albuquerque EX. Unconventional ligands and modulators of nicotinic receptors. *J Neurobiol.* 2002; 53 (4): 479-500.
 54. Alkondon M, Pereira EF, Yu P, Arruda EZ, Almeida LE, Guidetti P, Fawcett WP, Sapko MT, Randall WR, Schwarcz R, Tagle DA, Albuquerque EX. Targeted deletion of the kynurenine aminotransferase ii gene reveals a critical role of endogenous kynurenic acid in the regulation of synaptic transmission via alpha7 nicotinic receptors in the hippocampus. *J Neurosci.* 2004; 24 (19): 4635-48.
 55. Grilli M, Raiteri L, Patti L, Parodi M, Robino F, Raiteri M, Marchi M. Modulation of the function of presynaptic alpha7 and non-alpha7 nicotinic receptors by the tryptophan metabolites, 5-hydroxyindole and kynurenate in mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2006; 149 (6): 724-32.

56. Amori L, Wu HQ, Marinozzi M, Pellicciari R, Guidetti P, Schwarcz R. Specific inhibition of kynurenate synthesis enhances extracellular dopamine levels in the rodent striatum. *Neuroscience*. 2009; 159 (1): 196-203.
57. Linderholm KR, Andersson A, Olsson S, Olsson E, Snodgrass R, Engberg G, Erhardt S. Activation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by endogenous kynurenic acid: a pharmacological analysis. *Neuropharmacology*. 2007; 53 (8): 918-24.
58. Rassoulpour A, Wu HQ, Ferre S, Schwarcz R. Nanomolar concentrations of kynurenic acid reduce extracellular dopamine levels in the striatum. *J Neurochem*. 2005; 93 (3): 762-5.
59. Wu HQ, Rassoulpour A, Schwarcz R. Kynurenic acid leads, dopamine follows: a new case of volume transmission in the brain? *J Neural Transm*. 2007; 114 (1): 33-41.
60. Poeggeler B, Rassoulpour A, Guidetti P, Wu HQ, Schwarcz R. Dopaminergic control of kynurenate levels and N-methyl-D-aspartate toxicity in the developing rat striatum. *Dev Neurosci*. 1998; 20 (2-3): 146-53.
61. Poeggeler B, Rassoulpour A, Wu HQ, Guidetti P, Roberts RC, Schwarcz R. Dopamine receptor activation reveals a novel, kynurenate-sensitive component of striatal N-methyl-D-aspartate neurotoxicity. *Neuroscience*. 2007; 148 (1): 188-97.
62. Nilsson LK, Nordin C, Jönsson EG, Engberg G, Linderholm KR, Erhardt S. Cerebrospinal fluid kynurenic acid in male and female controls – correlation with monoamine metabolites and influences of confounding factors. *J Psychiatr Res*. 2007; 41 (1-2): 144-51.
63. Carpenedo R, Chiarugi A, Russi P, Lombardi G, Carlà V, Pellicciari R, Mattoli L, Moroni F. Inhibitors of kynurenine hydroxylase and kynureninase increase cerebral formation of kynurenate and have sedative and anticonvulsant activities. *Neuroscience*. 1994; 61 (2): 237-43.
64. Vamos E, Pardutz A, Klivenyi P, Toldi J, Vecsei L. The role of kynurenines in disorders of the central nervous system: Possibilities for neuroprotection. *J Neurol Sci*. 2009; 283 (1-2): 21-7.
65. Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D, Sobolewska A, Taracha E, Skórzewska A, Lehner M, Bidziński A, Płaźnik A. Time course of changes in the concentration of kynurenic acid in the brain of pentylenetetrazol-kindled rats. *Brain Res Bull*. 2009; 78 (6): 299-305.
66. Wu HQ, Monno A, Schwarcz R, Vezzani A. Electrical kindling is associated with a lasting increase in the extracellular levels of kynurenic acid in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 1995; 198 (2): 91-4.
67. Wu HQ, Schwarcz R. Seizure activity causes elevation of endogenous extracellular kynurenic acid in the rat brain. *Brain Res Bull*. 1996; 39 (3): 155-62.
68. Löscher W, Ebert U, Lehmann H. Kindling induces a lasting, regionally selective increase of kynurenic acid in the nucleus accumbens. *Brain Res*. 1996; 725 (2): 252-6.
69. Baran H, Gramer M, Hönack D, Löscher W. Systemic administration of kainate induces marked increases of endogenous kynurenic acid in various brain regions and plasma of rats. *Eur J Pharmacol*. 1995; 286 (2): 167-75.
70. Kamiński RM, Zielińska E, Dekundy A, van Luijtelaaar G, Turski W. Deficit of endogenous kynurenic acid in the frontal cortex of rats with a genetic form of absence epilepsy. *Pol J Pharmacol*. 2003; 55 (5): 741-6.
71. Yamamoto H, Murakami H, Horiguchi K, Egawa B. Studies on cerebrospinal fluid kynurenic acid concentrations in epileptic children. *Brain Dev*. 1995; 17 (5): 327-9.
72. Heyes MP, Saito K, Devinsky O, Nadi NS. Kynurenine pathway metabolites in cerebrospinal fluid and serum in complex partial seizures. *Epilepsia*. 1994; 35 (2): 251-7.
73. Kocki T, Wielosz M, Turski WA, Urbanska EM. Enhancement of brain kynurenic acid production by anticonvulsants - novel mechanism of antiepileptic activity? *Eur J Pharmacol*. 2006; 541 (3): 147-51.
74. Kocki T, Kocki J, Wielosz M, Turski WA, Urbanska EM. Carbamazepine enhances brain production of kynurenic acid in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2004; 498 (1-3): 325-6.
75. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord*. 2007; 98 (1-2): 143-51.
76. Kehne JH, McCloskey TC, Baron BM, Chi EM, Harrison BL, Whitten JP, Palfreyman MG. NMDA receptor complex antagonists have potential anxiolytic effects as measured with separation-induced ultrasonic vocalizations. *Eur J Pharmacol*. 1991; 193 (3): 283-92.
77. Plaznik A, Palejko W, Nazar M, Jessa M. Effects of antagonists at the NMDA receptor complex in two models of anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994; 4 (4): 503-12.
78. Corbett R, Dunn RW. Effects of 5,7 dichlorokynurenic acid on conflict, social interaction and plus maze behaviors. *Neuropharmacology*. 1993; 32 (5): 461-6.
79. Matheus MG, Nogueira RL, Carobrez AP, Graeff FG, Guimarães FS. Anxiolytic effect of glycine antagonists microinjected into the dorsal periaqueductal grey. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994; 113 (3-4): 565-9.
80. Lapin IP. Antagonism of kynurenic acid to anxiogens in mice. *Life Sci*. 1998; 63 (15): PL231-6.
81. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav*. 2007; 92 (1-2): 203-9.
82. 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): 96-8.
83. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 50 (7): 521-30.
84. Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH, Nordin C, Karanti A, Persson P, Erhardt S. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005; 80 (2-3): 315-22.
85. Erhardt S, Olsson SK, Engberg G. Pharmacological manipulation of kynurenic acid: potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 2009; 23 (2): 91-101.
86. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Barillo MM, Yolken RH, Weis S. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2004; 15 (3): 618-29.
87. Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999; 25 (1): 48-53.
88. Baran H, Jellinger K, Deecke L. Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 1999; 106 (2): 165-81.
89. Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M, Dilling LA, Elia J, Kruesi MJ, Lackner A. i wsp. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*. 1992; 115 (5): 1249-73.
90. Hartai Z, Juhász A, Rimanóczy A, Janáky T, Donkó T, Dux L, Penke B, Tóth GK, Janka Z, Kálmán J. Decreased serum and red blood cell kynurenic acid levels in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2007; 50 (2): 308-13.
91. Baran H, Cairns N, Lubec B, Lubec G. Increased kynurenic acid levels and decreased brain kynurenine aminotransferase I in patients with Down syndrome. *Life Sci*. 1996; 58 (21): 1891-9.
92. Németh H, Toldi J, Vecsei L. Kynurenines, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: preclinical and clinical studies. *J Neural Transm Suppl*. 2006; (70): 285-304.
93. Beal MF, Matson WR, Storey E, Milbury P, Ryan EA, Ogawa T, Bird ED. Kynurenic acid concentrations are reduced in Huntington's disease cerebral cortex. *J Neurol Sci*. 1992; 108 (1): 80-7.
94. Ogawa T, Matson WR, Beal MF, Myers RH, Bird ED, Milbury P, Saso S. Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992; 42 (9): 1702-6.

95. Hartai Z, Klivenyi P, Janaky T, Penke B, Dux L, Vecsei L. Kynurenine metabolism in plasma and in red blood cells in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2005; 239 (1): 31-5.
96. Lee do Y, Lee KS, Lee HJ, Noh YH, Kim do H, Lee JY, Cho SH, Yoon OJ, Lee WB, Kim KY, Chung YH, Kim SS. Kynurenic acid attenuates MPP(+)-induced dopaminergic neuronal cell death via a Bax-mediated mitochondrial pathway. *Eur J Cell Biol.* 2008; 87 (6): 389-97.
97. Rejdak K, Bartosik-Psujek H, Dobosz B, Kocki T, Grieb P, Giovannoni G, Turski WA, Stelmasiak Z. Decreased level of kynurenic acid in cerebrospinal fluid of relapsing-onset multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett.* 2002; 331 (1): 63-5.
98. Rejdak K, Petzold A, Kocki T, Kurzepa J, Grieb P, Turski WA, Stelmasiak Z. Astrocytic activation in relation to inflammatory markers during clinical exacerbation of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm.* 2007; 114 (8): 1011-5.
99. Jauch D, Urbańska EM, Guidetti P, Bird ED, Vonsattel JP, Whetsell WO Jr, Schwarcz R. Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenic acid aminotransferases. *J Neurol Sci.* 1995; 130 (1): 39-47.
100. Beal MF, Matson WR, Swartz KJ, Gamache PH, Bird ED. Kynurenic acid pathway measurements in Huntington's disease striatum: evidence for reduced formation of kynurenic acid. *J Neurochem.* 1990; 55 (4): 1327-39.
101. Connick JH, Carlà V, Moroni F, Stone TW. Increase in kynurenic acid in Huntington's disease motor cortex. *J Neurochem.* 1989; 52 (3): 985-7.
102. Ceresoli-Borroni G, Guidetti P, Schwarcz R. Acute and chronic changes in kynurenate formation following an intrastriatal quinolinate injection in rats. *J Neural Transm.* 1999; 106 (3-4): 229-42.
103. Cozzi A, Carpenedo R, Moroni F. Kynurenine hydroxylase inhibitors reduce ischemic brain damage: studies with (m-nitrobenzoyl)-alanine (mNBA) and 3,4-dimethoxy-[-N-4-(nitrophenyl)thiazol-2yl]-benzenesulfonamide (Ro 61-8048) in models of focal or global brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19 (7): 771-7.
104. Baran H, Kepplinger B, Herrera-Marschitz M, Stolze K, Lubec G, Nohl H. Increased kynurenic acid in the brain after neonatal asphyxia. *Life Sci.* 2001; 69 (11): 1249-56.
105. Ceresoli-Borroni G, Schwarcz R. Neonatal asphyxia in rats: acute effects on cerebral kynurenic acid metabolism. *Pediatr Res.* 2001; 50 (2): 231-5.
106. Saran T, Hilgier W, Urbańska EM, Turski WA, Albrecht J. Kynurenic acid synthesis in cerebral cortical slices of rats with progressing symptoms of thioacetamide-induced hepatic encephalopathy. *J Neurosci Res.* 2004; 75 (3): 436-40.
107. Kapoor V, Thuruthiyil SJ, Human B. Reduced kynurenic acid aminotransferase-I activity in SHR rats may be due to lack of KAT-Ib activity. *Neuroreport.* 1998; 9 (7): 1431-4.
108. Demitrack MA, Heyes MP, Altemus M, Pigott TA, Gold PW. Cerebrospinal fluid levels of kynurenic acid pathway metabolites in patients with eating disorders: relation to clinical and biochemical variables. *Biol Psychiatry.* 1995; 37 (8): 512-20.
109. Heyes MP, Brew BJ, Saito K, Quearry BJ, Price RW, Lee K, Bhalla RB, Der M, Markey SP. Inter-relationships between quinolinic acid, neuroactive kynurenines, neopterin and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid and serum of HIV-1-infected patients. *J Neuroimmunol.* 1992; 40 (1): 71-80.
110. Bara H, Hainfellner JA, Kepplinger B, Mazal PR, Schmid H, Budka H. Kynurenic acid metabolism in the brain of HIV-1 infected patients. *J Neural Transm.* 2000; 107 (10): 1127-38.
111. Atlas A, Gisslén M, Nordin C, Lindström L, Schwieler L. Acute psychotic symptoms in HIV-1 infected patients are associated with increased levels of kynurenic acid in cerebrospinal fluid. Acute psychotic symptoms in HIV-1 infected patients are associated with increased levels of kynurenic acid in cerebrospinal fluid. *Brain Behav Immun.* 2007; 21 (1): 86-91.
112. Pearson SJ, Meldrum A, Reynolds GP. An investigation of the activities of 3-hydroxykynureninase and kynurenic acid aminotransferase in the brain in Huntington's disease. *J Neural Transm Gen Sect.* 1995; 102 (1): 67-73.

Wpłynęło: 02.07.2009. Zrecenzowano: 09.10.2009. Przyjęto: 22.10.2009.

Adres do korespondencji: Danuta Turzyńska, Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: dturzyn@ipin.edu.pl.