




Kinürenin Yolağı ve İlişkili Nörodejeneratif Hastalıklar

Kynurenine Pathway and Related Neurodegenerative Disorders

 Hatice Aslı BEDEL,^a
 Ayşenur COŞKUN,^b
 Coşkun USTA^a

^aTıbbi Farmakoloji AD,
 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bAnestezi ve Reanimasyon Kliniği,
 Kepez Devlet Hastanesi,
 Antalya

Received: 13.02.2018
 Received in revised form: 22.05.2018
 Accepted: 05.06.2018
 Available online: 04.07.2018

Correspondence:
 Coşkun USTA
 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Tıbbi Farmakoloji AD, Antalya,
 TÜRKİYE/TURKEY
 fcusta@akdeniz.edu.tr

ÖZET Esansiyel aminoasit olan L-triptofan serotoninin majör prekürsörüdür. Triptofan kinürenin yolağı aracılığı ile metabolize olmaktadır ve bu yolak memelilerde triptofan yıkılımının temel yoludur. Kinürenin beyin hastalıklarının (örneğin; şizofreni, bipolar bozukluk) patogenezinde rol oynamaktadır. Kinürenin yolağının aynı zamanda Huntington hastalığı, Alzheimier hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalıklar arasında Huntington hastalığının patogenezindeki rolleri hakkında çok sayıda çalışma söz konusudur. Dolayısıyla bu yolağı hedefleyen yeni ilaçların yalnızca nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde değil, psikiyatrik durumların önlenmesinde de değerli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kinürenin; nörodejeneratif ve mental hastalıklar

ABSTRACT The essential amino acid L-tryptophan is the major precursor of serotonin. Tryptophan is also metabolized via kynurenine pathway and this pathway is recognized as a major route of tryptophan degradation in mammals. Kynurenine has been implicated in the pathogenesis of brain disorders (e.g. schizophrenia, bipolar disorder). The kynurenine pathway has also become a key area of research in neurodegenerative disorders such as Huntington's disease, Alzheimer's disease and Parkinson's disease, due to the association of aberrant kynurenine pathway metabolite levels with all of these diseases. Of these, Huntington's disease is the best documented with regards to a contribution of the kynurenine pathway to pathogenesis. Targeting the pathway for new drug development could therefore, be of value not only for the treatment of neurodegenerative disorders, but also for preventing the development of cognitive disorders in response to environmental existing psychiatric conditions.

Keywords: Kynurenine; neurodegenerative and mental disorders

Patolojik olmayan durumlarda triptofan; doku proteinlerine katılma, oksidasyon (kinürenin) yolağı ve hidrosilasyon (serotonin) yolağı olmak üzere belli başlı üç metabolik yoldan birini izlemektedir. Protein sentezinin yanı sıra kinürenin ve serotonin sentezi gibi iki önemli metabolik yolağın öncül molekülü olarak kullanılmaktadır. Hem periferik hem de santral sistemde triptofan metabolizmasının majör yolu kinürenin yolağıdır. L-triptofan (L-Trp), canlı organizmalarda bulunan büyük nötral bir aminoasittir. mRNA translasyonu sırasında proteinlerin yapısına giren 20 L-aminoasitten biridir. L-Trp, 1901 yılında İngiliz kimyager F. Hopkins tarafından keşfedilmiştir. L-Trp insanlar tarafından endojen olarak sentez edi-

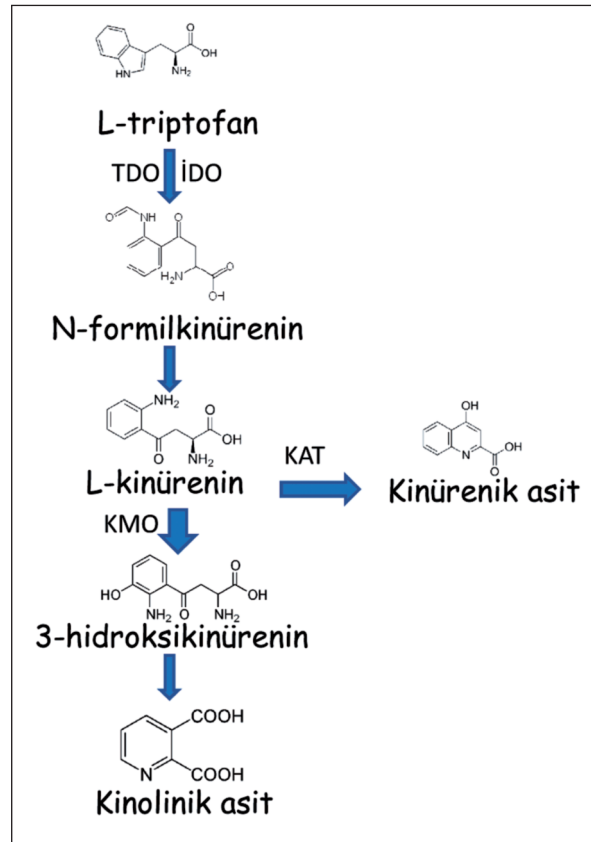
lemeyip besinlerle alınması gereken esansiyel aminoasitlerden biridir.¹ Triptofan, absorpsiyon sonrasında değişik biyoaktif ve pleiotropik bileşenlere dönüşümü nedeni ile biyolojik çalışmaların konusu olmuştur. Transformasyonu sonucu oluşan bileşiklerin her biri hücre metabolik yollarını ve fizyolojik yanıtlarını etkileme yeteneğine sahiptir. Bu nedenden dolayı L-Trp'den kaynaklanan bileşiklerdeki değişimler kimyasal, hücresel ve davranışsal homeostazi sağlamakla sorumlu sistem ve organları etkileyen çeşitli metabolik hastalık ve sendromlarla ilişkilendirilebilmektedir.

İnsan vücudunda üretilen, triptofandan türeyen bileşikler arasında eski bir nörotransmitter olan serotonin bulunmaktadır. Serotonin santral sinir sisteminde duygudurum-anksiyete, kognisyon, nosisepsiyon, libido, beslenme davranışı ve vücut sıcaklığı gibi çevresel değişkenlere yanıt ve adaptif reaksiyonların düzenlenmesinde görevli olduğu bilinen biyojenik bir amindir. Nörotransmitter rolünün yanı sıra serotonin; periferik sinir sisteminde, barsak fonksiyonlarında, immün ve inflamatuvar yanıtlarda, hemodinamik fonksiyonlarda da rol oynamaktadır.² Serotonin transmisyonundaki değişimler otizm ve kognitif bozukluklar, anoreksiya ya da bulimia nervosa ve obezite, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve irritabl barsak sendromu ile ilişkilendirilmiştir.³⁻⁵ Dahası serotonin sirkadiyen regülatörlerden olan N-asetil serotonin ve melatoninin prekürsörüdür.⁶

Triptofanın diğer bir ana metabolik yolağı da indol halkasının metabolizmasıdır ve "kinürenin şantı" olarak adlandırılmaktadır. Bu yoldan inflamasyon, immün yanıt, eksitator nörotransmisyon ve diğer birçok fonksiyonlarda rol oynayan moleküller üretilmektedir. L-Trp, benzen ve pirol grubunu içeren indol halkasından oluşmaktadır ve α-karbonuna-CH₂ grubu bağlanan tek aminoasittir. Triptofanın kimyasal yapısındaki indol halkası bu moleküle yüksek hidrofobik özellik kazandırmaktadır. Triptofan en fazla C (karbon) (C₁₁H₁₂N₂O₂) atomuna sahip aminoasittir. Triptofan kinürenin yolağı tarafından metabolize olduğunda yaşam fonksiyonlarında oldukça önemli etkilere sahip biyolojik olarak aktif bileşikler oluşmaktadır.

TRİPTOFAN METABOLİZMASI

Triptofan metabolizması iki ana yoldan oluşmaktadır: yaklaşık %3-10 kadarı indol halkasını intact bırakan serotonin, melatonin gibi kimyasal ulak oluşturan yoldur. %90 ya da daha fazlası ise indol halkasını kırarak kinürenin, nikotinic asit, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) oluşturan yoldur. Triptofanın en aktif metabolik yolağı indol-yıkıcı yoldur ve "L-kinürenin şantı" olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1). Kinürenin şantının enzimlerini kodlayan genler ökaryot hayvan hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Aerobik bakteriler de bu yolağın enzimlerini eksprese etmektedirler.⁷ Triptofan yıkımıyla ilgili çalışmaların çoğunluğu hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Kinürenin yolağı birçok dokuda aktiftir. İlk reaksiyon hız-kısıtlayıcıdır ve oksidasyonla aminoasitin indol halkası açılmaktadır. Bu reaksiyon hem-içeren iki tip enzim tarafından katalizlenmektedir ve bu enzimler farklı dokularda lokalize olmuştur; en



ŞEKİL 1: Kinürenin yolağı.

çok karaciğerde eksprese edilen ve aynı zamanda yaygın bir şekilde astrositlerde olmak üzere beyinde de bulunan triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO) ya da diğer adıyla triptofan pirolaz, diğeri ise periferel dokularda, immün sistem hücrelerinde ve mikroglialarda bulunan indolamin-2,3-dioksijenaz (İDO) dır.⁸⁻¹⁰ TDO, başlıca karaciğerde eksprese edilir ve substrat düzeyleri ya da kortikosteroid stres hormonlarına yanıt olarak ekspresyonu artmaktadır. İDO1 ekspresyonu ise inflamatuvar uyarı ile artmaktadır.^{11,12} İDO1 ekspresyonu başta interferonlar (özellikle de IFN- γ) olmak üzere, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β , LPS gibi proinflamatuvar sitokinler ile de indüklenmektedir.¹³⁻¹⁵

Kinürenin yolağından elde edilen metabolitlerin ya sitoprotektif (kinürenik asit) ya da sitotoksik/proepileptik (3-hidroksi-kinürenin, 3-hidroksi-antranilik asit, kinolinik asit ve nikotinik asit) olduğu varsayılmaktadır. Kinürenik asit eksitator bir nörotransmitter olan N-metil-D-aspartik asit (NMDA) antagonistidir. İDO1'in aktivasyonu L-kinürenin/triptofan oranını artırmaktadır.^{16,17} Sitokinlerin ya da γ -IFN ve TNF- α gibi proinflamatuvar faktörlerin sekresyonu İDO gen ekspresyonunu indüklerken, trisiklik antidepresanlar ya da selektif serotonin reuptake inhibitörleri triptofan plazma düzeylerini ve serotonin sentezini artırarak TDO'yu inhibe etmektedir.^{8,18,19}

Her ne kadar triptofan kan-beyin bariyerini kolayca geçebilse de İDO1 ve TDO düzeyleri perifere oranla beyinde çok daha azdır.²⁰ Böylece beyindeki kinürenin yolağı metabolizmasının yaklaşık %60'ı periferde sentezlenen ve beyne penetre olabilen L-kinürenin tarafından başlatılmaktadır.²¹ Bu, L-kinürenin glial hücreler tarafından alınmaktadır.²² L-kinürenin metabolizmasının iki baskın kolu beyinde fiziksel olarak ayrılmıştır; kinürenin 3-monooksijenaz (KMO) enzimi mikroglialarda eksprese edilirken, astrositlerde bulunmamaktadır. Böylece kinolinik asit üretimine neden olan 3-hidroksikinürenin kolu mikroglialda oluşmaktadır.²³ Kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimi ise tam tersi olarak astrositlerde eksprese edilirken, mikroglialda bulunmamaktadır. Böylece KAT enziminin katalizlediği kinürenik asit üretimi

santral sinir sistemindeki astrositlerde meydana gelmektedir.²⁴ Astrositlerden kinürenik asit sentezi ve saliverilmesi potasyum, glutamat reseptör agonist düzeyleri ve glukoz konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.²⁵ Dopamin de düzenleyici bir rol oynuyor olabilmektedir, çünkü dopamin-reuptake inhibitörü olan D-amfetamin, L-kinürenin düzeylerini etkilemeden beyindeki kinürenik asit düzeylerini düşürmüş, periferdeki düşürmemiştir.²⁶ Hem kinürenik asit hem de kinolinik asit etkin bir aktif transport mekanizmasına sahip değildir ve kan-beyin bariyerini geçememektedirler. Bu nedenle santral sinir sisteminde kullanılabilmesi için lokal olarak üretilmelidirler. Ancak 3-hidroksikinürenin beyne penetre olabilmekte ve böylece periferde üretilen 3-hidroksikinüreninin kan konsantrasyonundaki değişiklikler, santral sinir sistemindeki kinolinik asit/kinürenik asit bağıl konsantrasyonunu etkileyebilmektedir.²⁷

NÖROAKTİF KİNÜRENİN METABOLİTLERİ

Kinürenin yolağı metabolitleri nöronlarda ters etkiler oluşturabilen farklı özelliklere sahiptir. L-kinüreninin KMO enzimi ile katalizlenen kolunda sırasıyla 3-hidroksikinürenin, 3-hidroksiantranilik asit ve kinolinik asit metabolitleri oluşmaktadır ve bu metabolitler nörotoksiktir.

KİNOLİNİK ASİT

Kinolinik asit selektif olarak NMDA reseptörlerini aktive etmektedir.²⁸ Kinolinik asit NMDA reseptörünü aktive ederek intraselüler kalsiyum konsantrasyonlarını artırmaktadır.²⁸ Fareye intraserebroventriküler enjeksiyonla kinolinik asit uygulandıktan sonra, güçlü konvülsiyonların oluşması nedeni ile kinolinik asit potansiyel nörotoksin olarak tanımlanmıştır.²⁹ Başka bir çalışmada da kemirgen beynine kinolinik asidin striatal enjeksiyonunun eksitotoksik olduğu ve selektif NMDA reseptör antagonistinin eş zamanlı uygulanmasıyla da bu etkinin engellendiği gösterilmiştir.^{30,31} Sıçan kortikostriatal hücre kültüründe fizyolojik seviyesinden oldukça fazla olan kinolinik asit hızlı bir nörodejenerasyona neden olmaktadır.³² Sıçanlarda kinolinik asitle indüklenen nörodejenerasyona kurkuminin

piperin ile kombinasyonunun nöroprotektif aktivite gösterdiği bulunmuştur.³³

Kinolinik asit sadece glutamatın nöronal salınımını stimüle etmekle kalmamakta, bu nörotansmitterin astroglial geri alımını da inhibe etmektedir.³⁴ Ayrıca glutamat ve amonyaktan glutamin üretimini sağlayan glutamin sentetaz aktivitesini de azaltmaktadır.³⁵ Yüksek ekstraselüler glutamat konsantrasyonları ve eksitator nöronların kalıcı aktivasyonu iyon kanalı kompleksi aracılığıyla artan kalsiyum influksuna bağlı eksitotoksisteye neden olmaktadır. Böylece mitokondriyal disfonksiyon, sitokrom C salınımı, proteaz, kaspaz ve nitrik oksit sentaz aktivasyonu meydana gelmektedir.³⁶

Kinolinik asit NMDA reseptörü ve demir (II) bağımlı bir şekilde lipid peroksidasyonunu düzenler.³⁷⁻³⁹ Dahası kinolinik asit-demir kompleksi otooksidasyon üzerinden reaktif oksijen türlerini üretir.⁴⁰ İnsan nöron ve astrosit kültürlerinin kinolinik aside maruziyetinden sonra doz bağımlı olarak indüklenmemekte ve nöronal nitrik oksit sentaz (iNOS, nNOS) aktivitesinde artış olur. Böylece sellüler toksisitede artış NAD⁺ depleksyonu ve NAD⁺ bağımlı nükleer DNA onarım enzimi PARP-1'in aktivasyonuna neden olmaktadır.⁴¹ iNOS ve nNOS inhibisyonu tüm bu etkilerin geri döndürülebilmesi için yeterlidir. Bu da nitrik oksit üretiminin kinolinik asidin eksitotoksitesinde çok önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Kinolinik asitle indüklenen iNOS ve nNOS'deki artışın bazı çalışmalarda sıçan beyinde lipid peroksidasyonu ve eksitotoksisteye eşlik ettiği gösterilmiştir.⁴² Dahası melatonin alfa-fenil-t-bütül nitron ve U-83826E gibi antioksidanların sıçan striatal nöronlarında kinolinik asitle indüklenen hücre ölümünü azaltma yeteneğine sahip olduğu hem in vivo hem de in vitro olarak gösterilmiştir.^{43,44}

HİDROKSİ KİNÜRENİN

Kinürenin yolağının başka bir nöroaktif metaboliti olan 3-hidroksikinürenin KMO enzimi tarafından sentezlenmekte ve serbest radikaller üretmektedir.^{45,46} 3-hidroksikinürenin ile birlikte kinolinik asitin intrastriatal uygulanmasıyla eksitotoksik nöronal lezyonların arttığı gösterilmiştir.⁴⁷ Bu lezyonların oluşumu NMDA reseptör inhibisyonuyla ya da N-tert-bütül-a-(2-sülfofenil)-nitron kullanılarak serbest radikallerin süpürülmesiyle engellenmektedir. Bu yolla daha sonra sentezlenen 3-hidroksiantranilik asit kolayca oto-okside olmakta ve sonrasında hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oldukça reaktif türleri üretmektedir.^{48,49} Bu durum, süperoksit dismutazla artırılır iken katalazla ortadan kaldırılmaktadırlar.^{49,50} Bu veriler 3-hidroksikinürenin ve 3-hidroksiantranilik asit aracılı nörotoksitesinin reaktif oksijen türleri nedeni ile oluştuğunu düşündürmektedir. Ancak, hem 3-hidroksikinürenin hem de 3-hidroksiantranilik asidin antioksidan aktivitesinin olduğu da bazı çalışmalarla gösterilmiştir.^{51,52} Ayrıca, 3-hidroksikinürenin bağımlı toksisite nöronal hücre kültürlerinde gözlenmişken, glioma hücre kültürlerinde gözlenmemiştir.^{50,51,53} Kinürenin yolağı santral sinir sisteminde çoğunlukla mikroglia ve astrositlerde gerçekleştiğinden, bu veriler glial hücrelerin 3-hidroksikinürenini nöronlara kıyasla daha fazla tolere edebildiğini gösterebilmektedir. Çünkü nöronlarda endojen olarak 3-hidroksikinürenin üretimi bulunmamaktadır.⁵⁴ İlginç bir şekilde, 3-hidroksikinüreninin yüksek konsantrasyonlarda (50-100 µM) sıçan striatumunda bilinen nörotoksinlere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin antioksidan enzimler olan glutatyon-S-transferaz ve süperoksit dismutaz stimülasyonuna bağlı olduğu düşünülebilmektedir.⁵⁴

KİNÜRENİK ASİT

Diğer taraftan, kinürenik asit hidroksil ve süperoksit anyonları gibi serbest radikalleri süpürme yeteneğinden ötürü antioksidan özelliklere sahiptir.⁵⁵ Aynı zamanda fizyolojik koşullarda α7-nikotinik asetilkolin reseptörlerinin nonkompetitif antagonisti gibi davranmaktadır. Böylece asetilkolin, dopamin ve glutamat sinyalinin azaltmaktadır.⁵⁶ Yüksek mikromolar konsantrasyonlarında ise NMDA reseptörünün nonselektif antagonistidir.⁵⁷ Kinürenik asidin bu glutamat sinyali modülasyonu ve antioksidan aktivitesi üzerinden kinolinik asit, 3-hidroksikinürenin ve 3-hidroksiantranilik asit tarafından oluşturulan nörotoksisteyi etkisizleştirebileceği düşünülmektedir.

TABLO 1: Çeşitli nörolojik hastalıklarda kinürenin yolağı metabolizmasında meydana gelen değişikliklere örnekler.

Hastalık	Kinürenin metabolizmasındaki değişiklik	Referans
Huntington hastalığı	Striatumdaki KAT aktivitesinde azalma	[61]
	3-hidroksikinürenin ve kinolinik asit düzeylerinde artış	[62]
	İDO1 transkripsiyonunun upregülasyonu	[63]
Alzheimer hastalığı	Kandaki L-kinürenin/triptofan oranında artış	[64,65]
	Kanda ve serebrospinal sıvıda L-kinürenin/triptofan oranında artış	[72]
Parkinson hastalığı	Beyin İDO artışı ve kan serumundaki 3-hidroksikinürenin artışı	[73,74]
	Serum ve serebrospinal sıvıdaki L-kinürenin/triptofan oranında artış	[82]
	Substantia nigranın pars kompaktasında, prefrontal kortekste ve putamende 3-hidroksikinürenin düzeylerinde artış	[83]

KAT: Kinürenin aminotransferaz; İDO: İndolamin-2,3-doksijenaz.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA KİNÜRENİNLER

Çeşitli nörolojik hastalıklarda kinürenin yolağı metabolizmasında meydana gelen değişikliklere örnekler Tablo 1’de görülmektedir.

HUNTINGTON HASTALIĞI

Huntington hastalığı otozomal-dominant kalıtsal bir hastalıktır. Huntingtin proteinindeki poliglutamini kodlayan huntingtin geninin ekzon1’inde meydana gelen CAG artışından kaynaklanmaktadır. Eşik değerinin üzerinde (~36) CAG tekrarının yanlış katlanmaya yol açtığı ve toksik agregatlar oluşturmaya meyilli olduğu bilinmektedir. Bu durum da beyinde özellikle de striatum ve kortekste kademeli nöron kaybına neden olmaktadır.⁵⁸ Huntingtonun inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Çünkü hem Huntington hastalarının hem de Huntington-mutant fare modellerinin serumlarında inflamatuvar markerların arttığı bildirilmiştir.⁵⁹ Mikroglial aktivasyon Huntington hastalığının şiddetiyle korele bulunmuştur.⁶⁰ Çeşitli kanıtlar kinürenin yolağını hedeflemenin Huntington hastalığıyla ilişki olabileceğini göstermektedir. Hastalık progresyonunun erken evrelerinde neostriatum ve kortekste 3-hidroksi-kinürenin ve kinolinik asit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.⁶¹ Striatum kinürenik asit düzeylerinin ise beyinde azaldığı gösterilmiştir.⁶² Huntington hastalığının fare modellerinde de beyindeki 3-hidroksikinürenin ve kinolinik asit düzeyleri artmış ve Huntington fenotiplerinin başlangıcıyla korele bulunmuştur.⁶³ YAC128 Huntington hastalığı fare modelinde İDO1 transkripsiyonunun upregü-

lasyonu gözlenmiştir.⁶⁴ Bu enzimin upregülasyonu Huntingtonlu hastaların kanlarındaki artmış L-kinürenin/triptofan oranının nedeni olarak açıklanabilmektedir.^{65,66} İDO knockout farelerde yapılan bir çalışmada, striatuma 3-hidroksikinürenin düzeyleri düşük bulunmuştur. Kinürenin yolağının ilk basamağındaki inhibisyon nöroprotektif etkiyle Huntington hastalığında potansiyel hedef olabilmektedir.⁶⁷ Farelerde gözlenen artmış beyin 3-hidroksikinürenin düzeylerinin, KMO aktivitesindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir.⁶⁸ Dahası, striatumdaki KAT aktivitesi ve dolayısıyla koruyucu antioksidan etkinlik Huntington hastalarında azalmıştır.⁶² Bu faktörlerin kombinasyonu Huntington hastalığında görülen L-kinürenin bolluğunun, 3-hidroksikinürenin/kinolinik asit üreten kolda yüksek akışa neden olur iken, kinürenik asit üreten kolda düşük akışa neden olduğunu düşündürmektedir. Böylece nörotoksik ve nöroprotektif kinürenin metabolitlerindeki oransızlığın Huntington patogenezinde etiyolojik bir rolü olduğu varsayımını desteklemektedir. Yeni bir kinürenik asit analogunun fare Huntington modelinde denendiği bir çalışmada; hayvanın sağkalımını uzattığı, hipolokomasyonunu düzelttiği, kilo kaybını ve striatal nöronlardaki atrofiyi önlediği bulunmuştur. Bu kinürenik asit analogunun yararlı etkilerinin anti-eksitotoksik aktivitesine bağlı olduğu düşünülmüştür.⁶⁹

Hangi mutant Huntingtin geninin kinürenin yolağını etkilediğinin mekanizması tamamen anlaşılabilir değildir. Huntington progresyonu sırasında immün aktivasyonun gerçekleştiği bilinmektedir. Huntingtonlu hastaların kontrol grubuna

oranla kan plazmasında ve post-mortem beyin dokusunda TNF- α ve IL gibi inflamatuvar sitokinlerin ciddi derecede arttığı saptanmıştır.^{70,71} Hastalığın beklenen başlangıç yaşından yaklaşık 16 yıl önce plazma IL-6 düzeyleri artmıştır.⁷⁰ IL-2 düzeyleri hem hastalığın şiddetiyle hem de L-kinürenin/triptofan oranındaki artışla korele bulunmuştur.⁶⁶ Mikroglia santral sinir sistemindeki immün yanıtın primer mediyatörüdür ve mikroglia aktivasyonu Huntington hastalığının progresyonuyla korele bulunmuştur.⁷² Huntington hastalığında mikroglia ve nöroinflamatuvar yanıtın aktivasyonu İDO1 aktivitesinin artmasına neden olabilmekte, bu da kinürenin yolağı metabolitlerinde artışa sebep olmaktadır. Özetle, Huntington hastalığının etiolojisinde kinürenin yolak metabolitlerinin ve immün sistem tetiklenmesiyle oluşan nörotoksitenin rolü olabileceğine ait kanıtlar söz konusudur.

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer, nörodejeneratif hastalıklar arasında en yaygın görülenidir. Dünya genelinde yaklaşık 30 milyon kişiyi etkilemektedir ve bu sayının 2050 yılında üçe katlanması beklenmektedir. Beyinde yanlış katlanmış β -amiloid peptit plakları ve fosforile tau proteininin neden olduğu nörofibriler yumakların birikimi olarak tanımlanmaktadır. Huntington'dan farklı olarak, Alzheimerın tek bir nedeni bulunmamaktadır. Ancak, her iki hastalığın patolojisi de birkaç genetik ve çevresel faktörler tarafından etkilenmektedir. Huntington hastalığında olduğu gibi Alzheimer hastalığında da kinürenin yolağında nörodejenerasyon lehine bir artış söz konusudur. Alzheimer hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla kanda ve serebrospinal sıvıda daha yüksek L-kinürenin/triptofan oranı bulunmuştur.⁷³ Bu değişen oran beyin İDO ve kan serumundaki 3-hidroksikinürenin artışıyla uyumlu bulunmuştur.^{74,75} Alzheimer hastalarının hipokampal dokularındaki nöron, astrosit ve mikroglialarında hem İDO hem de kinolinik asit için immünoreaktivite gözlenmiştir. En yüksek immünoreaktivite sinyali de beyindeki senil plak çevresinde gözlenmiştir.⁷⁶ Her ikisi de aynı zamanda nörofibriler yumaklarda ve kinolinik asit kortikal nöronlardaki intraselüler granüler depozitlerde bulunmaktadır.^{74,76}

Alzheimerın patogenezinde ve $A\beta_{1-42}$ nörotoksitesinde kinürenin yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı enzimi olan İDO'nun aktivasyonunun rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Amiloid peptit $A\beta_{1-42}$, İDO1 ekspresyonunu indüklemekte ve insan mikroglia ve makrofajlarında kinolinik asit üretimini artırmaktadır.⁷⁷ Hem insan nöronlarında hem de fare modellerinde yapılan çalışmalarda, artmış $A\beta_{1-42}$ ile proinflamatuvar sitokinler tarafından kinürenin yolağının şiddetli indüksiyonunun uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler İDO, TDO ve KMO'yu indüklemektedir.⁷⁸⁻⁸⁰ Bununla birlikte, insan nöronlarına kinolinik asit uygulaması tau fosforilasyonunda yer alan genlerin upregülasyonuna neden olmuştur.⁸¹ Yakın zamanda yapılan, üç haftalık farelerle 20 haftalık yaşlı farelerin kıyaslandığı bir çalışmada $A\beta_{1-42}$ uygulamasından sonra prefrontal korteks ve hipokampustaki İDO aktivitesi ve kinürenin düzeylerinin yaşlılarda artmış olduğu bulunmuştur.⁸² 2017 yılında yapılan bir çalışmada, yüksek kinolinik asit düzeyleri olan yaşlı Alzheimer hastaları kognitif testte daha düşük sonuçlar göstermiştir.⁸³

Birçok çalışmada, Alzheimer hastalarının kan ve serebrospinal sıvılarında 3-hidroksikinürenin ve kinolinik asit düzeyleri artar iken, kinürenik asit düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Nöroprotektif metabolitler yerine nörotoksik bu metabolitlerde görülen artışın Alzheimer patolojisine eşlik ettiği düşünülmektedir.

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalarında da kontrol grubuna kıyasla serum ve serebrospinal sıvıdaki L-kinürenin/triptofan oranı yüksek bulunmuştur, bu durum İDO/TDO aktivitesindeki upregülasyona işaret etmektedir.⁸⁴ Parkinson hastalarında substantia nigranın pars kompaktasında, prefrontal kortekste ve putamende 3-hidroksikinürenin düzeylerinde artış görülmüştür.⁸⁵ On yıldan fazla süredir Parkinson tedavisi için L-DOPA kullanan hastaların yaklaşık yarısında diskinezi gözlenmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, L-DOPA ile indüklenen diskinezisi olan Parkinson hastalarının plazmalarında 3-hidroksikinürenin/kinürenik asit oranının dört kat fazla olduğu bulunmuştur. Araş-

tırmacılar, bu yüksek oranın L-DOPA ile indüklenen diskinezi için biyomarker olabileceği sonucunu çıkarmıştır.⁸⁶ Tüm bu veriler ışığında kinürenin yolağı bozuklukları nörodejeneratif hastalıklarda genel bir ayırıcı özellik olabilmekte ve kinürenin metabolit düzeylerindeki bu değişiklikler bu hastalıkların patogeneziyle eşlik edebilmektedir.

TEDAVİ AMAÇLI HEDEFLER

Triptofan yolağındaki önemli enzimler ve terapötik amaçlarına göre hedef olarak kullanılan enzimler Tablo 2, 3'te görülmektedir.

KİNÜRENİN MONOOKSİJENAZ

Kinürenin yolağında kinüreninin 3-hidroksi kinürenine veya kinürenik aside metabolize olup olmaması, nörotoksik metabolitlerin nöroprotektif metabolitlere oranının belirlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle 3-hidroksikinürenin sentezini katalizleyen KMO enziminin aktivitesi bu süreçte önemli etkiye sahiptir. Böylece, nörodejeneratif hastalıklarda bu akışın normalize olması için KMO inhibisyonu önemli bir stratejidir. Kinürenin yolağının KMO kolunun majör metabolik yolak olduğu düşünülmektedir. Çünkü KMO'nun kinürenine en yüksek afiniteye sahip enzim olduğu bilinmektedir.⁸⁷ 2005 yılında Huntington hastalığı *Saccharomyces cerevisiae* modelinde KMO inhibisyonunun terapötik potansiyeli keşfedilmiştir.⁸⁸ Ayrıca, KMO'yu kodlayan maya geninin delesyonunun, mutant Huntingtin ekspresyonundan kaynaklanan toksisiteyi ve reaktif oksijen türleri üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, hastalıkla ilişkili fenotiplerdeki bu düzelme 3-hidroksikinürenin ve kinolinik asit düzeylerindeki azalmayla korele bulunmuştur. Başka bir çalışmada, Huntington hastalığının meyve sineği mo-

delinde KMO'nun farmakolojik ya da genetik inhibisyonunun meyve sineğinin gözünde bulunan fotoreseptör nöronların (rabdomer) nörodejenerasyonunu dramatik bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁸⁹ Bu gelişme, kinürenin metabolitlerinin nöroprotektif tarafa kaymasıyla korele bulunmuştur.

KMO inhibitörlerinin nöroprotektif potansiyeli memeli modelleri kullanılarak in vivo olarak da gösterilmiştir.⁹⁰ Huntington ve Alzheimer hastalığının fare modellerinde periferik olarak etki eden ön ilaç JM6'nın oral yolla verilmesiyle kanda KMO inhibisyonu gerçekleşmiştir ve kinürenik asit düzeyleri artmış ve beyindeki ekstraselüler glutamat azalmıştır. Böylece bu hastalıkların fenotiplerinde düzelmeler görülmüştür. Aslında JM6 tedavisiyle Huntington modelinde mikroglial aktivasyon ve sinaptik kayıp azalmış, yaşam süresi artmıştır. Alzheimer modelinde de sinaptik kayıp ve uzaysal bellek bozuklukları düzelmiş, anksiyete ile ilişkili davranışlar azalmıştır.⁹⁰ JM6'ya benzer şekilde KMO inhibitörü olan Ro-61-8048 kan-beyin bariyerini geçememektedir.⁹¹ Yine de Ro-61-8048'in sıçanlara oral uygulamasından sonra ekstraselüler hipokampal sıvısında beyin kinürenik asit konsantrasyonları artmıştır ve Parkinson hastalığının primat modelinde nöroproteksiyon sağlanmıştır.^{92,93} Bu sonuçlara göre, periferik olarak etki eden KMO inhibitörlerinin periferdeki 3-HK sentezini azaltması ile L-kinüreninin kan konsantrasyonları artmış ve L-kinüreninin kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde tercihen nöroprotektif kinürenik aside dönüştürülmüş olabileceği düşünülmektedir.⁹⁰ Ancak, JM6 ile yapılan sonraki çalışmalarda bu bileşiğin KMO inhibitörü olarak etki gösterip göstermediği tartışmalı bir konu hâline gelmiştir.⁹⁴ Yine de umut vadeden başka bile-

TABLO 2: Triptofan yolağındaki bazı enzimler.

Enzim	Enzim komisyonu numarası	Substrat	Ürün	Ana kaynak
TDO	1,13,11,11	L-triptofan, O ₂	N-formil kinürenin	Karaciğer, santral sinir sistemi
İDO	1,13,11,17	L-triptofan, çeşitli, O ₂	N-formil kinürenin	Plasenta, akciğer, intestin, diğerleri
KMO	1,14,13,9	Kinürenin+O ₂	3-hidroksi kinürenin	Karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, plasenta
KAT	2,6,1,7	Kinürenin	Kinürenik asit	Karaciğer, böbrek, beyin, kalp

TDO: Triptofan-2,3-dioksijenaz; İDO: İndolamin-2,3-dioksijenaz; KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz; KAT: Kinürenin aminotransferaz.

TABLO 3: Terapötik amaçlara göre kinürenin yolağındaki hedef enzimler.

Enzimler	Hedef olarak kullanıldığı hastalık
KMO	Huntington, Alzheimer
İDO1	Depresyon, Alzheimer
KAT	Şizofreni, Alzheimer delüsyonları

KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz; İDO1: İndolamin-2,3-dioksijenaz 1; KAT: Kinürenin aminotransferaz.

şikler de geliştirilmiştir. Örneğin; periferik KMO inhibitörü olan bileşik 75;CHDI-340246 farede ve primat serebrospinal sıvısında kinürenik asit düzeylerini artırmıştır.^{95,96} Tüm bu bulgular KMO inhibisyonunun Huntington ve Alzheimer hastalığına karşı yeni bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, nöropatik ağrının hayvan modelinde nöronal KMO'nun upregülasyonunun depresif-benzeri davranışa aracılık ettiği bulunmuştur.⁹⁷

İNDOLAMİN DİOKSİJENAZ 1 (İDO1)

Lapin, 1973 yılında depresyonda kinürenin hipotezini öne sürmüştür.⁹⁸ Serotonin hipotezinden farklı olarak, kinürenin hipotezinde depresyon patogenezinde ve antidepresanların etki mekanizmasında artmış kinürenin ve onun türevlerinin rolü üzerinde durulmaktadır. Lapin kinürenin ve türevlerinin kendilerine özgü biyolojik aktiviteleri olduğunu öne sürmüştür.⁹⁸ Nörokinürenin terimini ortaya atmıştır ve nörokinüreninlerin "depresyon iştirakçisi" ve 'stres ve anksiyetenin genel nörokimyasal bağlantıları' olduğunu öne sürmüştür.^{98,99}

Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre, kinürenin ve kinürenik asit düzeyleri depresif hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha fazla bulunmuştur.¹⁰⁰ Yine yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada, intihara eğilimli olan majör depresif bozukluğu olan hastaların inhihara eğilimi olmayanlara göre plazma triptofan düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada kinürenin/triptofan oranı ise yüksek saptanmıştır.¹⁰¹ Geç yaşam depresyonu olanlarda ise kontrol grubuna göre düşük triptofan, kinürenin, kinürenik asit ve kinürenik asit/kinürenin oranı gözlenirken kinürenin/triptofan oranı yüksek belirlenmiştir.¹⁰² Trisiklik noradrenalin/serotonin reuptake inhibitörü olan desip-

raminin insan ve mürin İDO1 ve İDO2 ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur.¹⁰³

Çeşitli klinik ve prelinik çalışmalarda, İDO1 indüksiyonunun depresyon semptomlarının gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Depresif hastalardaki inflamatuvar durum kinürenin yolağı metabolizmasındaki disregülasyonunun nedeni olabilmektedir. Çünkü, depresif hastaların serebrospinal sıvılarında kinolinik asit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.¹⁰⁵ Dahası, hepatit C ve malign melanomda IFN- α 'nın tedavi alan hastalarda depresyon semptomlarını artırdığı ve semptomlarının şiddetinin serebrospinal sıvıdaki kinolinik asit artışı ile korele olduğu bulunmuştur.^{106,107} Kemirgenlerin kullanıldığı prelinik çalışmalarda, LPS ve BCG (bacillus Calmette-Guerin) kullanılarak oluşturulan immün aktivasyon ile indüklenen depresif-benzeri davranışlara İDO1 aktivasyonunun aracılık ettiği saptanmıştır.^{108,109} İDO1'in genetik delesyonu ya da triptofan analogu olan 1-metiltriptofan tarafından farmakolojik inhibisyonu LPS ile indüklenen depresyon-benzeri davranışları ortadan kaldırmıştır.¹¹⁰ Tüm bu bulgular, İDO1 inhibisyonunun depresyona karşı yeni bir terapötik strateji olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, İDO inhibitörü olan koptisin fare Alzheimer modelinde kognitif bozukluğu düzeltmiştir.¹¹¹

KİNÜRENİN AMİNOTRANSFERAZ

KAT'ler memeli beyinde bulunmaktadır ve farklı santral sinir sistemi hastalıklarında önemli role sahiptir. KAT'ler nörodejeneratif ve bilişsel bozuklukları tedavi etme arayışında önemli hedeflerdir. Son çalışmalar, anormal derecede yüksek kinürenik asit seviyeleri gözlenen hastalarda bu enzimlerin inhibe edilmesinin yararlı etki yaratacağını ileri sürmektedir. KAT-1 ve KAT-3, bu ailenin en yüksek dizi benzerliğini paylaşan izozimleridir. Ancak, KAT-2, insan beyinde kinürenik asit üretiminin önemli bir kısmından (%70) sorumludur ve bu nedenle bu izozimin uygun inhibisyonunun, santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde KAT enzimleri arasında etkili olacağı düşünülmektedir. Şizofreni ya da beraberinde Alzheimer delüsyonları gösteren hastalarda KAT1, 2 ve 3'ü inhibe eden D-sikloserin bileşiği kognitif fonksiyonları geliştir-

mede pozitif etki göstermiştir.¹¹² İnsan KAT-2 inhibitörleri geliştirilmiştir, ancak daha ileri araştırmalar için seçilen en güçlü olanları, piridoksal-5-fosfat (KAT izozimleri için gerekli kofaktör) ile geri dönüşümsüz etkileşiminin neden olduğu çapraz toksite nedeni ile klinik çalışmalarda ilerleyememiştir.¹¹³

SONUÇ

Bu çalışmadan, anlaşılacağı üzere tiroptofan-kinürenin yolağının çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rolü olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu yolağın inhibisyonu yukarıda bahsedilen hastalıklarda potansiyel terapötik etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle inflamasyonun santral sinir sisteminde kinüreninlerin üretimini artırdığına dair kanıtların artmasıyla birlikte, santral kinürenin metabolizmasının birçok nörolojik hastalık ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Ancak bu değişikliklerin hastalık progresyonu sırasında mı oluştuğu ya da direkt olarak hastalığın başlamasına mı neden olduğu tartışmalı bir konudur. Bununla birlikte, kinürenin yolağının santral sinir sistemi hastalıklarındaki rolleri ortaya koyuldukça bu konuda daha

fazla deneysel çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Bu deneysel çalışmaların artmasıyla klinik çalışmaların önü açılacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Coşkun Usta; **Tasarım:** Hatice Aslı Bedel; **Denetleme/Danışmanlık:** Hatice Aslı Bedel, Coşkun Usta; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hatice Aslı Bedel; **Analiz ve/veya Yorum:** Ayşenur Coşkun, Coşkun Usta; **Kaynak Taraması:** Hatice Aslı Bedel; **Makalenin Yazımı:** Hatice Aslı Bedel, Ayşenur Coşkun, Coşkun Usta; **Eleştirel İnceleme:** Hatice Aslı Bedel, Ayşenur Coşkun, Coşkun Usta; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Coşkun Usta.

KAYNAKLAR

- Rose WC. II. The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man. *Am J Public Health Nations Health* 1968;58(11):2020-7.
- Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355-66.
- Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 2001;56(5):479-85.
- Giannaccini G, Betti L, Palego L, Marsili A, Santini F, Pelosini C, et al. The expression of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity. *BMC Neurosci* 2013;14:128.
- Gruber AJ, Hudson JI, Pope HG Jr. The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. *Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome, atypical facial pain, and premenstrual dysphoric disorder. Psychiatr Clin North Am* 1996;19(2):351-69.
- Oxenkrug G, Ratner R. N-acetylserotonin and aging-associated cognitive impairment and depression. *Aging Dis* 2012;3(4):330-8.
- Kurnasov O, Jablonski L, Polanuyer B, Dorrestein P, Begley T, Osterman A. Aerobic tryptophan degradation pathway in bacteria: novel kynurenine formamidase. *FEMS Microbiol Lett* 2003;227(2):219-27.
- Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006;8(20):1-27.
- Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, Arioka Y, Yamamoto Y, Saito K. Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2013;2013:391984.
- Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci* 2014;8:12.
- Danesch U, Hashimoto S, Renkawitz R, Schütz G. Transcriptional regulation of the tryptophan oxygenase gene in rat liver by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1983;258(8):4750-3.
- Salter M, Pogson CI. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J* 1985;229(2):499-504.
- Fujigaki S, Saito K, Takemura M, Maekawa N, Yamada Y, Wada H, et al. L-tryptophan-L-kynurenine pathway metabolism accelerated by *Toxoplasma gondii* infection is abolished in gamma interferon-gene-deficient mice: cross-regulation between inducible nitric oxide synthase and indoleamine-2,3-dioxygenase. *Infect Immun* 2002;70(2):779-86.
- Connor TJ, Starr N, O'Sullivan JB, Harkin A. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN-gamma? *Neurosci Lett* 2008;441(1):29-34.

15. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, Takemura M, Sudo K, Ishiguro H, et al. The signal transducer and activator of transcription 1 α and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *J Biochem* 2006;139(4):655-62.
16. Takikawa O, Kuroiwa T, Yamazaki F, Kido R. Mechanism of interferon-gamma action. Characterization of indoleamine 2,3-dioxygenase in cultured human cells induced by interferon-gamma and evaluation of the enzyme-mediated tryptophan degradation in its anticellular activity. *J Biol Chem* 1988;263(4):2041-8.
17. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleukin-1 β : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(4):939-49.
18. Badawy AA, Evans M. Inhibition of rat liver tryptophan pyrrolase activity and elevation of brain tryptophan concentration by administration of antidepressants. *Biochem Pharmacol* 1981;30(11):1211-6.
19. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25(1):20-30.
20. Dang Y, Dale WE, Brown OR. Comparative effects of oxygen on indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase of the kynurenine pathway. *Free Radic Biol Med* 2000;28(4):615-24.
21. Gál EM, Sherman AD. L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochem Res* 1980;5(3):223-39.
22. Speciale C, Schwarcz R. Uptake of kynurenine into rat brain slices. *J Neurochem* 1990;54(1):156-63.
23. Guillemin GJ, Smith DG, Smythe GA, Armati PJ, Brew BJ. Expression of the kynurenine pathway enzymes in human microglia and macrophages. *Adv Exp Med Biol* 2003;527:105-12.
24. Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, Smith DG, Kapoor V, Armati PJ, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem* 2001;78(4):842-53.
25. Gramsbergen JB, Hodgkins PS, Rassoulpour A, Turski WA, Guidetti P, Schwarcz R. Brain-specific modulation of kynurenine acid synthesis in the rat. *J Neurochem* 1997;69(1):290-8.
26. Rassoulpour A, Wu HQ, Poeggeler B, Schwarcz R. Systemic d-amphetamine administration causes a reduction of kynurenine acid levels in rat brain. *Brain Res* 1998;802(1-2):111-8.
27. 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.
28. Stone TW, Perkins MN. Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *Eur J Pharmacol* 1981;72(4):411-2.
29. Lapin IP. Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *J Neural Transm* 1978;42(1):37-43.
30. Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 1983;219(4582):316-8.
31. Foster AC, Collins JF, Schwarcz R. On the excitotoxic properties of quinolinic acid, 2,3-piperidine dicarboxylic acids and structurally related compounds. *Neuropharmacology* 1983;22(12A):1331-42.
32. Whetsell WO Jr, Schwarcz R. Prolonged exposure to submicromolar concentrations of quinolinic acid causes excitotoxic damage in organotypic cultures of rat corticostriatal system. *Neurosci Lett* 1989;97(3):271-5.
33. Singh S. Neuroprotective activity of curcumin in combination with piperine against quinolinic acid-induced neurodegeneration in rats. *Alzheimer's Dement* 2016;12:621.
34. Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LB, Porciúncula LO, Emanuelli T, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem Int* 2002;40(7):621-7.
35. Ting KK, Brew BJ, Guillemin GJ. Effect of quinolinic acid on human astrocytes morphology and functions: implications in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2009;6:36.
36. Pérez-De La Cruz V, Carrillo-Mora P, Santamaría A. Quinolinic acid, an endogenous molecule combining excitotoxicity, oxidative stress and other toxic mechanisms. *Int J Tryptophan Res* 2012;5:1-8.
37. Ríos C, Santamaría A. Quinolinic acid is a potent lipid peroxidant in rat brain homogenates. *Neurochem Res* 1991;16(10):1139-43.
38. Santamaría A, Ríos C. MK-801, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, blocks quinolinic acid-induced lipid peroxidation in rat corpus striatum. *Neurosci Lett* 1993;159(1-2):51-4.
39. Stípek S, Stastný F, Pláteník J, Crkovská J, Zima T. The effect of quinolinic acid on rat brain lipid peroxidation is dependent on iron. *Neurochem Int* 1997;30(2):233-7.
40. Pláteník J, Stopka P, Vejrazka M, Stípek S. Quinolinic acid-iron(ii) complexes: slow autoxidation, but enhanced hydroxyl radical production in the Fenton reaction. *Free Radic Res* 2001;34(5):445-59.
41. Braidly N, Grant R, Adams S, Brew BJ, Guillemin GJ. Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons. *Neurotox Res* 2009;16(1):77-86.
42. Pérez-Severiano F, Escalante B, Ríos C. Nitric oxide synthase inhibition prevents acute quinolinic acid-induced striatal neurotoxicity. *Neurochem Res* 1998;23(10):1297-302.
43. Behan WM, McDonald M, Darlington LG, Stone TW. Oxidative stress as a mechanism for quinolinic acid-induced hippocampal damage: protection by melatonin and deprenyl. *Br J Pharmacol* 1999;128(8):1754-60.
44. Nakao N, Grasbon-Frodl EM, Widner H, Brundin P. Antioxidant treatment protects striatal neurons against excitotoxic insults. *Neuroscience* 1996;73(1):185-200.
45. Vazquez S, Garner B, Sheil MM, Truscott RJ. Characterisation of the major autoxidation products of 3-hydroxykynurenine under physiological conditions. *Free Radic Res* 2000;32(1):11-23.
46. Giles GI, Collins CA, Stone TW, Jacob C. Electrochemical and in vitro evaluation of the redox-properties of kynurenine species. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(3):719-24.
47. Guidetti P, Schwarcz R. 3-hydroxykynurenine potentiates quinolinic acid but not NMDA toxicity in the rat striatum. *Eur J Neurosci* 1999;11(11):3857-63.
48. Goldstein LE, Leopold MC, Huang X, Atwood CS, Saunders AJ, Hartshorn M, et al. 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry* 2000;39(24):7266-75.
49. Iwahashi H, Ishii T, Sugata R, Kido R. Superoxide dismutase enhances the formation of hydroxyl radicals in the reaction of 3-hydroxyanthranilic acid with molecular oxygen. *Biochem J* 1988;251(3):893-9.
50. Smith AJ, Smith RA, Stone TW. 5-hydroxyanthranilic acid, a tryptophan metabolite, generates oxidative stress and neuronal death via p38 activation in cultured cerebellar granule neurones. *Neurotox Res* 2009;15(4):303-10.
51. Leipnitz G, Schumacher C, Dalcin KB, Scusiato K, Solano A, Funchal C, et al. In vitro evidence for an antioxidant role of 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid in the brain. *Neurochem Int* 2007;50(1):83-94.
52. Christen S, Peterhans E, Stocker R. Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: possible implication for inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(7):2506-10.

53. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. 3-hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem* 1998;70(1):299-307.
54. Colín-González AL, Maya-López M, Pedraza-Chaverrí J, Ali SF, Chavarría A, Santamaría A. The Janus faces of 3-hydroxykynurenine: dual redox modulatory activity and lack of neurotoxicity in the rat striatum. *Brain Res* 2014;1589:1-14.
55. Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, Carrillo-Mora P, Pedraza-Chaverrí J, Silva-Adaya D, et al. On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33(5):538-47.
56. Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rasoulpour 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.
57. Perkins MN, Stone TW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res* 1982;247(1):184-7.
58. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011;10(1):83-98.
59. Chang KH, Wu YR, Chen YC, Chen CM. Plasma inflammatory biomarkers for Huntington's disease patients and mouse model. *Brain Behav Immun* 2015;44:121-7.
60. Pavese N, Gerhard A, Tai YF, Ho AK, Turkheimer F, Barker RA, et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology* 2006;66(11):1638-43.
61. Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, Schwarcz R. Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2004;17(3):455-61.
62. Jauch D, Urbańska EM, Guidetti P, Bird ED, Vonsattel JP, Whetsell WO Jr, et al. Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenine aminotransferases. *J Neurol Sci* 1995;130(1):39-47.
63. Guidetti P, Bates GP, Graham RK, Hayden MR, Leavitt BR, MacDonald ME, et al. Elevated brain 3-hydroxykynurenine and quinolinate levels in Huntington disease mice. *Neurobiol Dis* 2006;23(1):190-7.
64. Mazarei G, Neal SJ, Becanovic K, Luthi-Carter R, Simpson EM, Leavitt BR. Expression analysis of novel striatal-enriched genes in Huntington disease. *Hum Mol Genet* 2010;19(4):609-22.
65. Stoy N, Mackay GM, Forrest CM, Christofides J, Egerton M, Stone TW, et al. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with Huntington's disease. *J Neurochem* 2005;93(3):611-23.
66. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Spiden SL, Taylor R, Stone TW, et al. Blood levels of kynurenines, interleukin-23 and soluble human leucocyte antigen-G at different stages of Huntington's disease. *J Neurochem* 2010;112(1):112-22.
67. Mazarei G, Budac DP, Lu G, Lee H, Möller T, Leavitt BR. The absence of indoleamine 2,3-dioxygenase expression protects against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in mouse brain. *Exp Neurol* 2013;249:144-8.
68. Sathyaikumar KV, Stachowski EK, Amori L, Guidetti P, Muchowski PJ, Schwarcz R. Dysfunctional kynurenine pathway metabolism in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *J Neurochem* 2010;113(6):1416-25.
69. Zádori D, Nyíri G, Szonyi A, Szatmári I, Fülöp F, Toldi J, et al. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118(6):865-75.
70. Björkqvist M, Wild EJ, Thiele J, Silvestroni A, Andre R, Lahiri N, et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. *J Exp Med* 2008;205(8):1869-77.
71. Silvestroni A, Faull RL, Strand AD, Möller T. Distinct neuroinflammatory profile in post-mortem human Huntington's disease. *Neuroreport* 2009;20(12):1098-103.
72. Tai YF, Pavese N, Gerhard A, Tabrizi SJ, Barker RA, Brooks DJ, et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 2007;130(Pt 7):1759-66.
73. Gulaj E, Pawlak K, Bien B, Pawlak D. Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. *Adv Med Sci* 2010;55(2):204-11.
74. Bonda DJ, Mailankot M, Stone JG, Garrett MR, Staniszevska M, Castellani RJ, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and 3-hydroxykynurenine modifications are found in the neuropathology of Alzheimer's disease. *Redox Rep* 2010;15(4):161-8.
75. Schwarz MJ, Guillemin GJ, Teipel SJ, Buerger K, Hampel H. Increased 3-hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263(4):345-52.
76. Guillemin GJ, Brew BJ, Noonan CE, Takikawa O, Cullen KM. Indoleamine 2,3 dioxygenase and quinolinic acid immunoreactivity in Alzheimer's disease hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31(4):395-404.
77. Guillemin GJ, Smythe GA, Veas LA, Takikawa O, Brew BJ. A beta 1-42 induces production of quinolinic acid by human macrophages and microglia. *Neuroreport* 2003;14(18):2311-5.
78. Yamada A, Akimoto H, Kagawa S, Guillemin GJ, Takikawa O. Proinflammatory cytokine interferon-gamma increases induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in monocytic cells primed with amyloid beta peptide 1-42: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2009;110(3):791-800.
79. Lue LF, Rydel R, Brigham EF, Yang LB, Hampel H, Murphy GM Jr, et al. Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro. *Glia* 2001;35(1):72-9.
80. Akimoto H, Yamada A, Takikawa O. Up-regulation of the brain indoleamine 2, 3-dioxygenase activity in a mouse model of Alzheimer's disease by systemic endotoxin challenge. *International Congress Series* 2007;1304:357-61.
81. Rahman A, Ting K, Cullen KM, Braidly N, Brew BJ, Guillemin GJ. The excitotoxin quinolinic acid induces tau phosphorylation in human neurons. *PLoS One* 2009;4(7):e6344.
82. Souza LC, Jesse CR, Del Fabbro L, de Gomes MG, Gomes NS, Filho CB, et al. Aging exacerbates cognitive and anxiety alterations induced by an intracerebroventricular injection of amyloid-β1-42 peptide in mice. *Mol Cell Neurosci* 2018;88(2):93-106.
83. Gill LM, Middtun Ø, Refsum H, Ulvik A, Advani R, Smith AD, et al. Kynurenine pathway metabolites in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;60(2):495-504.
84. Widner B, Leblhuber F, Fuchs D. Increased neopterin production and tryptophan degradation in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2002;109(2):181-9.
85. Ogawa T, Matson WR, Beal MF, Myers RH, Bird ED, Milbury P, et al. Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42(9):1702-6.
86. Havelund JF, Andersen AD, Binzer M, Blaabjerg M, Heegaard NHH, Stenager E, et al. Changes in kynurenine pathway metabolism in Parkinson patients with L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* 2017;142(5):756-66.
87. Bender DA, McCleanor GM. The preferred route of kynurenine metabolism in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1982;717(1):56-60.
88. Giorgini F, Guidetti P, Nguyen Q, Bennett SC, Muchowski PJ. A genomic screen in yeast implicates kynurenine 3-monooxygenase as a therapeutic target for Huntington disease. *Nat Genet* 2005;37(5):526-31.
89. Campesan S, Green EW, Breda C, Sathyaikumar KV, Muchowski PJ, Schwarcz R, et al. The kynurenine pathway modulates neurodegeneration in a *Drosophila* model of Huntington's disease. *Curr Biol* 2011;21(11):961-6.

90. Zwilling D, Huang SY, Sathyaikumar KV, Notarangelo FM, Guidetti P, Wu HQ, et al. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell* 2011;145(6):863-74.
91. Amaral M, Outeiro TF, Scrutton NS, Giorgini F. The causative role and therapeutic potential of the kynurenine pathway in neurodegenerative disease. *J Mol Med (Berl)* 2013;91(6):705-13.
92. Röver S, Cesura AM, Huguenin P, Kettler R, Szente A. Synthesis and biochemical evaluation of N-(4-phenylthiazol-2-yl) benzenesulfonamides as high-affinity inhibitors of kynurenine 3-hydroxylase. *J Med Chem* 1997;40(26):4378-85.
93. Samadi P, Grégoire L, Rassoulpour A, Guidetti P, Izzo E, Schwarcz R, et al. Effect of kynurenine 3-hydroxylase inhibition on the dyskinetic and antiparkinsonian responses to levodopa in Parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 2005;20(7):792-802.
94. Beconi MG, Yates D, Lyons K, Matthews K, Clifton S, Mead T, et al. Metabolism and pharmacokinetics of JM6 in mice: JM6 is not a pro-drug for Ro-61-8048. *Drug Metab Dispos* 2012;40(12):2297-306.
95. Wild EJ, Tabrizi SJ. Targets for future clinical trials in Huntington's disease: what's in the pipeline? *Mov Disord* 2014;29(11):1434-45.
96. Toledo-Sherman LM, Prime ME, Mrzljak L, Beconi MG, Beresford A, Brookfield FA, et al. Development of a series of aryl pyrimidine kynurenine monooxygenase inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of Huntington's disease. *J Med Chem* 2015;58(3):1159-83.
97. Laumet G, Zhou W, Dantzer R, Edralin JD, Huo X, Budac DP, et al. Upregulation of neuronal kynurenine 3-monooxygenase mediates depression-like behavior in a mouse model of neuropathic pain. *Brain Behav Immun* 2017; 66:94-102.
98. Lapin IP. Kynurenines as probable participants of depression. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1973;6(6):273-9.
99. Lapin IP. Neurokynurenines (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety. *Adv Exp Med Biol* 2003;527:121-5.
100. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenine pathway in depression: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;30(90): 16-25.
101. Messaoud A, Mensi R, Douki W, Neffati F, Najjar MF, Gobbi G, et al. Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide. *World J Biol Psychiatry* 2018;23:1-9.
102. Wu Y, Zhong X, Mai N, Wen Y, Shang D, Hu L, et al. Kynurenine pathway changes in late-life depression. *J Affect Disord* 2018;3(235): 76-81.
103. Brooks AK, Janda TM, Lawson MA, Ryttych JL, Smith RA, Ocampo-Solis C, et al. Desipramine decreases expression of human and murine indoleamine-2,3-dioxygenases. *Brain Behav Immun* 2017;62:219-29.
104. 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.
105. Savitz J, Drevets WC, Wurfel BE, Ford BN, Bellgowan PS, Victor TA, et al. Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;46:55-9.
106. Baranyi A, Meinitzer A, Breitenecker RJ, Amouzadeh-Ghadikolai O, Stauber R, Rothenhäusler HB. Quinolinic acid responses during interferon- α -induced depressive symptomatology in patients with chronic hepatitis C infection-a novel aspect for depression and inflammatory hypothesis. *PLoS One* 2015;10(9): e0137022.
107. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010;15(4):393-403.
108. O'Connor JC, Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry* 2009;14(5): 511-22.
109. O'Connor JC, André C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J Neurosci* 2009;29(13): 4200-9.
110. Lawson MA, Parrott JM, McCusker RH, Dantzer R, Kelley KW, O'Connor JC. Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2,3-dioxygenase-dependent depression-like behaviors. *J Neuroinflammation* 2013;10:87.
111. Yu D, Tao BB, Yang YY, Du LS, Yang SS, He XJ, et al. The IDO inhibitor coptisine ameliorates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;43(1):291-302.
112. Baran H, Kepplinger B. D-cycloserine lowers kynurenic acid formation--new mechanism of action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(4):639-44.
113. Nematollahi A, Sun G, Jayawickrama GS, Church WB. Kynurenine aminotransferase isozyme inhibitors: a review. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):E946.