

Triptofán-származékok, mint lehetséges biomarkerek és terápiás célpontok egyes kardiovaszkuláris megbetegedésekben

Nógrádi-Halmi Dóra^{1,2}, Erdélyi-Furka Barbara^{1,2}, Gáspár Renáta^{1,2},
Csont Tamás^{1,2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Biokémiai Intézet, Metabolikus Betegségek és Jelátvitel (MEDICS) Kutatócsoport, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kutatásfejlesztési és Innovációs Kiválósági Központ, Szeged



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím: Dr. Csont Tamás, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Biokémiai Intézet, 6720 Szeged, Dóm tér 9. E-mail: csont.tamas@med.u-szeged.hu

A gyulladásszerű folyamatok kiemelkedő szereppel bírnak a vezető halálokok közé sorolható koszorúér-betegségek patomechanizmusában és progressziójában. Ismert, hogy az ezen folyamatok során felszabaduló proinflammatorikus molekulák képesek elősegíteni a triptofán-aminosav kinurenin-útvonalon történő lebomlását. Ez számos immunmodulátor kinurenin-metabolit felszabadulását teszi lehetővé, amelyek között egyaránt szerepelnek jótékony, valamint káros hatással bíró vegyületek. Mai tudásunk szerint a különböző kinurenin-származékok előállításáért felelős metabolikus útvonalak egyensúlyának felborulása fontos szereppel bírhat bizonyos betegségek, köztük egyes kardiovaszkuláris megbetegedések kórlefolyásában. Több tanulmány is alátámasztja, hogy számos kinurenin-metabolit koncentrációjának változása kimutatható koszorúér-betegségben szenvedő páciensektől nyert vér- és/vagy vizeletmintákban. Egyes közlemények szerint bizonyos kinureninek szérumszintje korrelálhat a koronáriabetegségek progressziójával. Összefoglaló tanulmányunk célja annak áttekintése, hogy a kinureninek szereppel bírhatnak-e a jövőben egyes kardiovaszkuláris betegségek rizikóbecslésében, mint biomarkerek, illetve segíthetik-e új terápiás stratégiák kidolgozását.

Kulcsszavak: kinureninek, kardiovaszkuláris rizikóbecslés, prognózis, jövőbeni terápiás lehetőségek

Tryptophan metabolites as potential biomarkers and therapeutic targets in certain cardiovascular diseases

Inflammation plays a fundamental role in the pathomechanism and progression of coronary artery diseases (CAD), which belong to the leading causes of death globally. Pro-inflammatory signals may facilitate the degradation of the amino acid tryptophan along the kynurenine pathway, which eventually results in the release of several immunomodulatory molecules, including compounds with either toxic or beneficial effects. According to our current knowledge, disbalance in the kynurenine pathway may play a key role in the pathomechanism of certain diseases, including cardiovascular disorders. Multiple studies indicate that altered level of certain kynurenine metabolites can be detected in serum and/or urine samples of CAD patients, which alteration may correlate with the progression of CAD. This review focuses on the potential role of kynurenine metabolites as future biomarkers in the estimation of CAD risk. We also aim to describe whether kynurenine pathway enzymes or metabolites could serve as targets in potential future treatment strategies.

Keywords: kynurenines, cardiovascular risk estimation, prognosis, future treatment strategies

Bevezetés

A szív- és érrendszeri megbetegedések világszerte vezető halálokként számontartott kórképek, amelyek évente közel 17,9 millió ember halálát okozzák (1). A betegségcsoport számos kórképet foglal magába, amelyek közül a szívinfarktus és a stroke jár leggyakrabban végzetes kimenetellel. A szívinfarktus kialakulását az esetek legnagyobb százalékában a koszorúerek elmeszesedése, valamint az ennek talaján kialakuló koronáriakeringés-zavar előzi meg. Az érlemeszesedés patomechanizmusában kulcsfontosságú jelentőséggel bír a gyulladásos folyamatok megindulása, amely során számos citokin szabadul fel (2). Ezek képesek aktiválni a triptofán-aminosav kinurenin-útvonalon történő metabolizmusának kulcsenzimjeit (3), így lehetővé téve számos immunmodulátor kinurenin-metabolit létrejöttét. Ezen vegyületek közül néhány, így például a kinurénsav (KYNA) képes az immunfolyamatok csendesítése révén immuntoleranciát kialakítva megelőzni a krónikusan fennálló gyulladás kóros következményeit, míg más vegyületek, mint például a kvinolénsav (QUIN) az inflammatorikus folyamatok elmélyítésével, illetve egyéb sejtkárosító mechanizmusok aktiválásával súlyosbíthatják a kialakuló károsodásokat (4, 5). A kinurenin-útvonal diszregulációja, az annak során keletkező védő és károsító hatással bíró vegyületek között fiziológiásan fennálló egyensúly felborulása így számos kórkép, köztük a koszorúér-betegségek patomechanizmusában is érintett lehet (6). Összefoglaló közleményünk célja így annak vizsgálata, hogy a kinurenin-metabolitok szereppel bírhatnak-e a jövőben egyes kardiovaszkuláris megbetegedések, mint például az érlemeszesedés, az akut koronáriaszindróma vagy a szívelégtelenség rizikóbecslésében, valamint új terápiás stratégiák kidolgozásában.

A kinurenin-útvonal

Az emberi szervezetben a triptofán közel 95%-ban a kinurenin-útvonalon (1. ábra) metabolizálódik. A folyamat sebességmeghatározó lépése a triptofán N-formil-L-kinureninné alakulása, amelyet az extrahepatikus szövetekben az indolamin-2,3-dioxigenáz-1 és -2 (IDO-1,-2), míg a májban a triptofán-2,3-dioxigenáz (TDO) enzim katalizálnak (7). Az N-formil-L-kinureninből képződik ezt követően az útvonal központi intermediere, az L-kinurenin (KYN), amely három lehetséges útvonalon metabolizálódhat (1. ábra):

- kinurenin-monooxygenáz (KMO) katalizálta reakcióban 3-hidroxi-kinureninné (3-HK);
- kinurenin aminoszferázok segítségével kinurénsavvá (KYNA) míg
- kinurenináz-enzimmel antranilsavvá (AA) alakulhat.

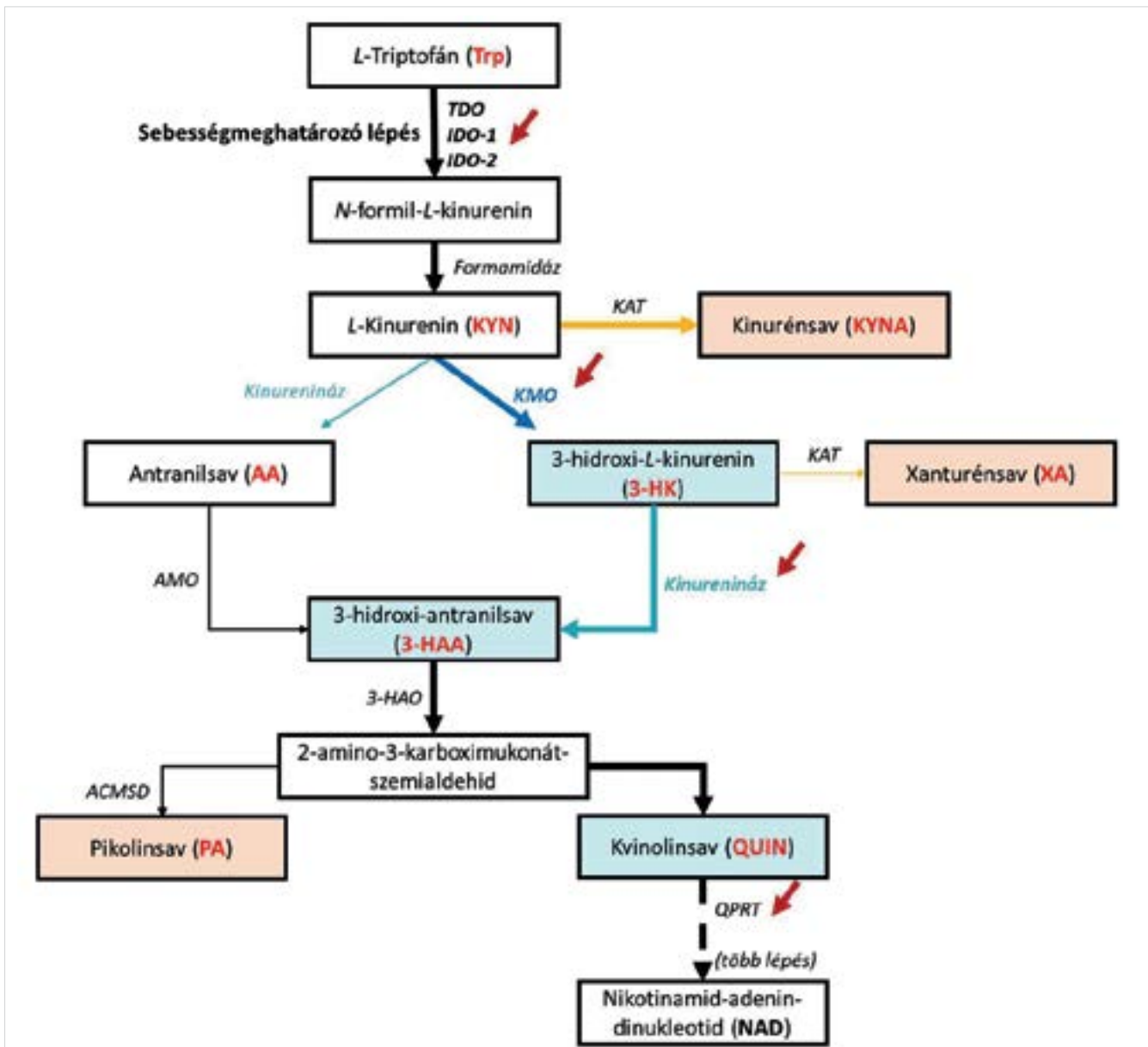
A továbbiakban a 3-HK-ből és az AA-ból egyaránt 3-hidroxi-antranilsav (3-HAA) keletkezhet, amelyből több lépéses reakcióban pikolinsav (PA), illetve kvin-

olinsav (QUIN) jöhet létre. A kinurenináz enzim jóval nagyobb affinitással rendelkezik a 3-HK-hez, mint a KYN-hez, így határozva meg fiziológiás körülmények között a domináns reakcióutat az emberi szervezetben. Míg 3-HK-ből képződhet xanturénsav (XA) is, addig a QUIN-ből egy több lépésből álló reakciósor végén nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) keletkezése válik lehetővé (8). A folyamat során keletkező metabolitok közül hármak hoztak szorosabb összefüggésbe sejtkárosító folyamatokkal. Több tanulmány is leírja, hogy a QUIN- az NMDA-receptorok agonizmusa révén excitotoxikus hatást fejthet ki, míg a 3-HK és a 3-HAA a szabadgyök-képződés serkentése révén károsíthatja a sejteket. Ezzel szemben mind a KYNA, a XA, mind pedig a PA protektív szereppel bírhatnak egyes betegségek esetén (9).

Kinureninek, mint potenciális kardiovaszkuláris biomarkerek

Kinurenin-metabolitok és a kardiovaszkuláris rizikó megítélése

A koszorúér-betegségek hátterében álló egyik legfontosabb patomechanizmus az ateroszklerotikus plakk kialakulása, amelyet különböző genetikai, környezeti, életmódbeli és farmakológiai tényezők befolyásolhatnak (10). A legfőbb befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik a dohányzás, a mozgásszegény életmód és az elhízás, amely kockázati tényezők proinflammatorikus folyamatokat indítanak meg az emberi szervezetben (11). A gyulladás kulcsfontosságú szerepet játszik a plakk képződésében és annak ruptúrájában is, amely súlyos kórképek kialakulásához vezethet (12). Ezen gyulladásos folyamatok mediálásában alapvető jelentőséggel bírnak bizonyos kinurenin-metabolitok (13, 14). Következésképpen a biológiailag aktív kinurenin-származékok szintjének mérése biomarkerként szolgálhat gyulladással kísért különböző patológias állapotokban, így akár a koszorúér-betegségekben is (1. táblázat). Az interferon-gamma (IFN- γ) szintjének emelkedése az immunrendszer aktiválódásának jele, amely a monocitákban pozitívan befolyásolja a kinurenin-útvonalat. Ennek következtében emelkedett kinurenin/triptofán (KYN/Trp) arányt (KTR) tapasztalhatunk, amely korrelálhat különböző kardiovaszkuláris események rizikójának növekedésével (15, 16). Több tanulmány is leírja, hogy a kinurenin-metabolitok közt fennálló egyensúly felborulása összefüggésben állhat az érlemeszesedéssel (1. táblázat) (17). Kimutatták, hogy előrehaladott ateroszklerotikus betegek vérplazmájában csökkent Trp-koncentráció detektálható, valamint ezzel szimultán emelkedett a KTR, vagyis a kinurenin-útvonal aktivitása fokozódott (17, 18). Érdemes megjegyezni, hogy a kinurenin-metabolitok szintjében történő változások mértéke összefügg az érlemeszesedés súlyosságával (17), mivel leírták, hogy a KTR-arány változása korrelál az ateroszklerózis egy megbízható kísérő markerével,



1. ÁBRA. A kinurenin útvonal (8). TDO: triptofán-2,3-dioxigenáz, IDO-1: indolamin-2,3-dioxigenáz 1, IDO-2: indolamin-2,3-dioxigenáz 2, KAT: kinurenin aminotranszferáz, AMO: antranilát-3-monooxygenáz, 3-HAO: 3-hidroxi-antranilsav-3,4-dioxigenáz, ACMSD: 2-amino-3-karboximukonát-6-szemialdehid-dekarboxiláz, QPRT: Kvinolinsav-foszforibozil-transzferáz; nyíl: potenciális farmakológiai támadáspontok; kék színnel: toxikus kinurenin metabolitok; narancs színnel: potenciális protektív hatással bíró kinurenin vegyületek

az intima-media vastagsággal (19). Fontos lehet továbbá, hogy egy tanulmány a kinurenin-útvonalban kulcs szereppel bíró IDO-enzim aktivitásának változását összefüggésbe hozta az ateroszklerózis kialakulásának korai szakaszával fiatal nőkben (20).

Kinurenin-metabolitok változása az akut koronáriszindrómában

Az akut koronáriszindróma („acute coronary syndrome”, ACS) a koszorúér-betegségek egy olyan súlyos típusa, amely általában egy ateroszklerotikus plakk ruptúrájának következtében alakul ki, és klinikailag megnyilvánulhat akut miokardiális infarktus (AMI), instabil angina, akut szívelégtelenség vagy aritmiák képében

is. A Hordaland Health Study részeként több mint 2500 egészséges időst vontak be, akiknek nem volt korábban koronáriaeseményük. A kutatás célja a kinureninek szintjének vizsgálata volt, valamint annak megfigyelése, hogy vajon változásuk jelezheti-e az ACS végpontjainak bekövetkeztét. A tanulmány következtetéseként azt a megállapítást tették, hogy az eleve emelkedett szintje a metabolitoknak, különösen a kinureninnek és a 3-HK-nek, korrelál az ACS eseményeinek bekövetkeztével (1. táblázat) (14). Több tanulmány is leírja, hogy a KTR emelkedése egyes kardiovaszkuláris megbetegedések (szignifikáns koroáriabetegség, stabil angina) esetén összefüggésbe hozható a kardiovaszkuláris mortalitás növekedésével (21), bizonyos súlyos kime-

1. TÁBLÁZAT. Kinurenin metabolizmus egyes kardiovaszkuláris megbetegedésekben

	Betegpopuláció	Páciensek száma	Minta	Nem, kor	Fő megfigyelés	Ref.
ÉRELMESZESEDÉS	Előrehaladott érlelmeszedésben szenvedő páciensek	100 (78 beteg, 22 kontroll)	szérum	mindkét nem 69–70 év	↑KTR arány; ↓Trp	(17, 18)
	II-III. stádiumú ateroszklerózis betegek	51	szérum	mindkét nem 42–91 év	↑KTR arány	(18)
	Health 2000 Study	921	szérum	mindkét nem 46–76 év	↑KTR arány korrelál a fokozott intima-media vastagsággal („intima-media thickness, IMT)	(19)
	Finn Study (fiatal felnőttek)	986	szérum	mindkét nem 24–39 év	azIDO enzim szerepet játszik a korai ateroszklerózis mediálásában fiatal nőkben	(20)
AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	Hordaland Health Study (egészséges idősök)	2819	szérum	mindkét nem 71–74 év	↑KYN, ↑KYNA, ↑3-HK magas alapszint magasabb rizikóval jár ACS kialakulására	(14)
	Igazolt stabil angina és szignifikáns CAD-betegek	2380	szérum	mindkét nem 64±10 év	↑KTR arány, KTR prediktálja egyes kardiovaszkuláris betegségek mortalitását	(21)
	Feltételezett stabil anginás páciensek	4122	szérum	mindkét nem 55–70 év	↑KTR arány összefüggésben áll az AMI kialakulásával	(22)
	Feltételezett stabil CAD-betegek	3224	vizelet	mindkét nem 62±11 év	↑KTR arány előrejelzi az AMI-t és a mortalitást	(23)
	ACS-páciensek és egészségesek	36	vizelet	mindkét nem 59±8 év	ACS-betegek vizeletében ↑Trp, valamint ↓KYNA és XA	(13)
KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELENSÉG	Krónikus szívelgtelen betegek	114	szérum	mindkét nem 71±12 év	↑KYN korrelál a mortalitással és a KSZE súlyosságával	(29)
	Krónikus szívelgtelen betegek ICD-vel	156	szérum	mindkét nem 79±11 év	↑KYN korrelál rLVEF-val és CAD súlyosságával	(29)
	CAD megtartott ejekciós frakcióval	807	szérum	mindkét nem 63±10 év	↑3-HK kapcsolatban áll megemelkedett mortalitással	(33)
	Szívelgtelen betegek és kontrollpáciensek	202	szérum	mindkét nem 63±9 év	↑KTR arány, 3-HK	(33)

KTR: kinurenin/triptofán arány, Trp: triptofán, 3-HK: 3-hidroxi-L-kinurenin, QUIN: kvinolin-sav, IDO: indolamin-2,3-dioxigenáz, KYN: L-Kinurenin, KYNA: Kinurenin-sav, ACS: akut koronáriszindróma, CAD: „coronary artery disease”, AMI: akut miokardiális infarktus, KSZE: krónikus szívelgtelenség, ICD: implantálható kardioverter-defibrillátor, rLVEF: csökkentett bal kamrai ejekciós frakció

netelű komplikációk, mint például az AMI kialakulásával (22). A kinurenin-útvonal molekuláit nemcsak vérből, hanem vizeletmintából is meghatározhatjuk egyes kardiovaszkuláris betegségek kockázatának becslésére. *Pedersen és kollégái* publikálták, hogy a vizeletben emelkedett KTR-t prezentáló betegek között nagyobb volt az incidenciája a major koronáriaeseményeknek, mint például az AMI, vagy a hirtelen szívhalál (23). Egy másik tanulmány szerint ACS-betegek vizeletében az egészséges kontrollokéhoz képest emelkedett Trp, valamint csökkent KYNA- és XA-szint mutatható ki (13).

Kinurenin-útvonal krónikus szívbetegségben

A stabil angina és az iszkémiás szívbetegség gyakori manifesztációi a krónikus koronáriszindrómának. Preklinikai tanulmányokból ismert, hogy a kinurenin-metabolitok mediálják az immunmodulációt, az oxidatív védekezést és a programozott sejthalált is (24–26). Mindezen mechanizmusok fontos szerepet játszanak a szívelgtelenség létrejöttében (27, 28), vagyis

a kinurenin-útvonalban résztvevő molekulák befolyásolhatják a szívelgtelenség kialakulását és progresszióját (1. táblázat) (29). Egyre több kutatás fókuszában áll új krónikus szívelgtelenség-markerek detektálása, s ezek között lehetséges jelöltnek tűnnek a kinureninek (29–33). Az irodalomban leírták, hogy a KYN a szívelgtelenség súlyosságával párhuzamosan emelkedett (29). Érdekes megfigyelés továbbá, hogy a klinikumban rutinszerűen alkalmazott NT-proBNP-vel összehasonlítva jobban teljesített a mortalitás predikciójában (29).

A kinurenin-útvonal potenciális terápiás jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében preklinikai tanulmányok alapján

Bár számos tanulmány hozza összefüggésbe bizonyos kinurenin-metabolitok rendellenes szérumszintjét a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával, arra

vonatkozó egyértelmű bizonyíték jelenleg még nem ismert, hogy ezen metabolitok kóros szerepet töltenek be, vagy a betegségek kialakulása során kompenzatórikusan emelkedik koncentrációjuk a vérben. Ezen összefüggések pontos feltérképezése a jövőben segítheti új diagnosztikus és terápiás stratégiák kidolgozását. Ez utóbbi törekvésre számos, jelenleg preklinikai fázisú, experimentális, a kinurenin-útvonal modulálását célzó vizsgálat folyik napjainkban (2. táblázat), amelyek három fő elgondolás mentén befolyásolhatják különböző kinurenin-származékok koncentrációját:

- a kinurenin-útvonal kulcsenzimeit aktivitásának modulálása,
- a kinurenin-metabolitok exogén bevitelére,
- a kinurenin-metabolitok target receptorainak modulálása egyéb farmakonokkal.

A kinurenin-útvonalban érintett enzimek aktivitásának modulálása

A kinurenin-útvonal kulcsenzimeit moduláló szerek közül az IDO- és a KMO-enzimeket gátló farmakonok a legszélesebb körben tanulmányozott vegyületek. Egyes kutatók leírták, hogy az IDO-enzim farmakológiai gátlása, valamint az enzimet kódoló gén teljes, vagy csak endothelsejteket érintő deléciója egyaránt mérsékli a miokardiális infarktust követően kialakuló kardiális diszfunkciót az AMI *in vivo* egérmodelljében (34). Ugyanakkor más kutatócsoportok szerint az IDO-enzim farmakológiai gátlása súlyosbítja az érlemezésedés folyamatát hypercholesterinaemiás egerekben (35), ami limitálhatja ezen potenciális jövőbeni támadáspont jelentőségét egyes kardiovaszkuláris kórképek esetében. A KMO-enzim gátlószereinek hatásait több, a kardio-

2. TÁBLÁZAT. A kinurenin-útvonal befolyásolásának potenciális terápiás jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében preklinikai tanulmányok alapján

Kísérleti modell	Kísérleti állatok	Tesztelt anyag	Fő megfigyelés	Ref.
<i>in vivo</i> AMI modell	egér	1-metil-L-Trp (IDO inhibitor)	2 mg/ml dózisban 4 hétig az AMI előtt, 14 napig az AMI-t követően csökkenti a kialakuló infarktusméretet, az interstitialis fibrózis mértékét, javítja a szívfunkciókat; csökkenti a laktátszintet, valamint az apoptózis mértékét	(34)
<i>in vitro</i> oxigén és glükóz depriváció (OGD) indukálta sejtkárosodás-modell	H9c2 sejtek (patkány)	UPF-648 (KMO inhibitor)	A KMO gátlása javította a sejtek életképességét, csökkentette az LDH kiszabadulás mértékét	(36)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	UPF-648 (KMO inhibitor)	A KMO gátlása csökkentette a szérumban BNP, TNF-alfa, hs-CRP-szinteket, mérsékelte az ultrastrukturális károsodásokat, és a celluláris ödéma mértékét	(36)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	KYNA	I/R előtt és után 2 órával ip. adagolva csökkenti a kialakuló infarktusméretet	(41)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	L689,560 (KYNA mimetikum)	40 mg/ttkg közvetlenül I/R előtt ip. adagolva csökkenti a kialakuló infarktusméretet	(41)
<i>in vivo</i> AMI-modell	patkány	KYN	miokardiális iszkémiát megelőzően 300 mg/ttkg dózisban ip. adagolva csökkenti az infarktusméretet	(42)
<i>in vitro</i> AMI-modell	H9c2 sejtek (patkány)	KYNA	kardiocitoprotektív hatás szimulált iszkémia/reoxigenizáció (SI/R) okozta károsodással szemben [64 µM kezelés a SI/R alatt]	(47)
<i>ex vivo</i> AMI-modell	patkány	memantin (NMDAR antagonist)	20 mg/ttkg/nap dózissal, az I/R-t megelőző, 7 napos kezelés csökkenti az infarktusméretet	(44)
<i>in vivo</i> izoproterenol-indukálta miokardiális infarktus modell	patkány	memantin (NMDAR antagonist)	10 és 20 mg/ttkg előkezelés csökkentette az infarktus során kialakuló gyulladást (MPO aktivitás, TNF-alfa) kardiális hipertrófiát és fibrózist	(44)
<i>in vivo</i> AMI-modell	egér	KYNA	2 és 24 órával az I/R-t megelőzően ip. adagolva csökkenti a kialakuló infarktusméretet; GPR35/- genotípusú egerekben a védőhatás nem érvényesült	(46)
<i>ex vivo</i> AMI-modell	egér	KYNA	10 vagy 30 perccel az I/R-t megelőző átmosás (500 nM) csökkenti a kialakuló infarktusméretet; GPR35/- genotípusú egerekben a védőhatás nem érvényesült	(46)

I/R: iszkémia/reperfúzió; AMI: akut miokardiális infarktus; OGD: oxigén és glükóz-depriváció; ip.: intraperitoneális; IDO: indolamin-dioxigenáz; KMO: kinurenin-monooxigenáz; LDH: laktát-dehidrogenáz; BNP: „brain natriuretic peptide”; hs-CRP: „high-sensitivity” C-reaktív protein; TNF-alfa: tumor-nekrózis-faktor-alfa; mNBA: (m-nitrobenzoi)-alanin; KYNA: kinurénsav; KYN: kinurenin; NMDAR: N-metil-D-aszpartát receptor; MPO: mieloperoxidáz; GPR35: G-protein-kapcsolt receptor 35; SI/R: szimulált iszkémia/reoxigenizáció

vaszkuláris betegségek közé sorolható, vagy azokkal hasonló patomechanizmusú kórkép esetén vizsgálják. Ezen vegyületek leginkább a kvinolénsav-képződés megakadályozása, valamint az ennek következtében felhalmozódó kinurenin citoprotektív kinurénsavvá való átalakulása révén képesek jótékony hatást kifejteni. Egy friss tanulmányban leírták, hogy a KMO farmakológiai gátlása a mitokondriális fúzió/fisszió egyensúlyának fenntartása révén csökkenti a szívizomkárosodást az AMI *in vitro* és *in vivo* modelljeiben (36). Kimutatták továbbá, hogy a szintén KMO-gátlószerként számoltartott (m-nitrobenzoil)-alanin (mNBA), valamint a 3,4-dimetoxi-[N-4-(nitrofenil)tiazol-2yl]-benzénszulfonamid (Ro 61-8048) jótékony hatást képes kifejteni az AMI-hoz hasonló patomechanizmusú iszkémiás stroke patkánymodelljében (37, 38). *Zheng és munkatársai* megállapították, hogy transzgen KMO^{null} egerekben jelentősen csökken az iszkémia/reperfúzió talaján kialakuló akut vesekárosodás mértéke, így bizonyítva, hogy az enzim által katalizált folyamatok alapvető jelentőséggel bírhatnak az iszkémia/reperfúzió indukálta celluláris ártalmak mediálásában (39). A TDO, a kinurenináz és a QPRT-enzimek szintén rendelkeznek néhány ismert gátlószerezrel, ezek potenciális, kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsán felmerülő jótékony szerepéről azonban jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok. Mivel ismert, hogy a kinurenináz enzim aktivitása a gyulladásos folyamatok során fokozódik, így elősegítve a káros hatásokkal bíró QUIN képződését, az enzim gátlásának vizsgálata a különböző kardiovaszkuláris megbetegedések kísérleti modelljeiben értékes információval szolgálhat a jövőben (40).

Kinurenin-metabolitok alkalmazása

A kinurenin-útvonal során keletkező metabolitok közül a legtöbb tanulmányban a KYNA, valamint az L-KYN merülnek fel, mint potenciális exogén módon bevitt, védőhatással bíró szerek. A kinurénsav kardiovaszkuláris rendszerben betöltött jótékony szerepét több, a közelmúltban megjelent, preklinikai vizsgálatokon alapuló közlemény igazolja. *Olenchock és munkatársai*, valamint saját munkacsoportunk több különböző, az akut miokardiális infarktust szimuláló experimentális modellben (*in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* körülmények között egyaránt) igazolták, hogy a kinurénsav alkalmazása csökkentheti az I/R talaján kialakuló szívizom-károsodást és az infarktusméretet (41, 47). Kimutatták továbbá azt is, hogy a KYNA jelentős szereppel bír az ún. remote iszkémiás kondicionálás mediálásában, amely során távoli szövetekből hipoxia hatására felszabaduló protektív vegyületek fokozzák a szívizomsejtek toleranciáját (41). Az exogén módon bevitt KYN hatását *de la Barca és munkatársai* vizsgálták *in vivo* miokardiális iszkémia patkánymodellben. Kutatásuk során kimutatták, hogy 300 mg/ttkg dózisú, intraperitoneálisan, az iszkémiás periódust megelőzően adagolt KYN szignifikánsan csökkenti az inzultust követően kialakuló infark-

tusméretet (42). A KYN egy további potenciális jótékony hatását egy másik tanulmány is alátámasztja, amely leírja, hogy az IDO-enzim hatására termelődő KYN a szívizomsejt-proliferáció, regeneráció és a kardialis angiogenezis egy fontos endogén szabályozója (43).

A kinurenin-származékok target receptorainak modulálása

A védőhatással bíró kinureninek közé sorolható KYNA több különböző receptoron képes kifejteni hatásait: az N-metil-D-aszpartát (NMDA), a 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)-propánsav (AMPA) és a kainát-receptorokon antagonist, míg a G-protein-kapcsolt receptor-35 (GPR35) és az aromás szénhidrogén-receptorokon (AhR) agonista hatást fejt ki. Több tanulmány is igazolja, hogy az NMDA-receptorok különböző antagonistákkal történő gátlása kardioprotektív hatással bírhat. *Jannesar és munkatársai* mind *ex vivo*, mind *in vivo* körülmények között vizsgálták és kimutatták, hogy az NMDA-antagonista memantin védőhatással bír a miokardiális iszkémia okozta szívizom-károsodásokkal szemben (44). Leírták továbbá, hogy a kinurénsavval azonos módon ható szintetikus MK-801 véd az intrauterin hipoxia okozta kardialis mitokondriális diszfunkció ellen (45). A KYNA mimetikumok közé sorolható, szintén NMDA-antagonista hatással bíró L689,560 nevű szerről szintén leírták, hogy előkezelésben alkalmazva képes csökkenteni az infarktusméretet (41). Az egyéb target receptorok közül a GPR35-receptor modulálásának vizsgálatára került sor a közelmúltban. *Wyant és munkatársai* leírták, hogy a KYNA védőhatásában kiemelkedő fontossággal bírhat a GPR35-receptorokon kifejtett agonizmus (46).

Következtetések

Számos tanulmány elemzi az összefüggéseket a kinurenin-metabolitok rendellenes szérumszintje, valamint különböző kardiovaszkuláris betegségek között. Ezen klinikai vizsgálatok szerint a kinurenin-útvonal aktiválódása összefüggésbe hozható az érlemezésedés, az akut koronáriszindróma, valamint a krónikus szívelégtelenség kialakulásával is. Az említett kórképek, valamint a kinurenin-metabolitok fokozott képződése közti kapcsolat számos vérszérumból mérhető paraméter kimutatásával igazolható. Ezek közül az áttekintett tanulmányok alapján az IDO-enzim aktivitását jellemző KTR arány, valamint a KYN-szint emelkedése figyelhető meg a legtöbb esetben. Fontos lehet megjegyezni, hogy ezen paraméterek nemcsak az egyes kardiovaszkuláris kórképek fennállásával, hanem azok progressziójával is korrelálni látszanak. Ennek megfelelően a kinurenin-útvonal aktivitásának vizsgálata nemcsak bizonyos szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának előrejelzését, hanem azok súlyosságának, valamint az említett kórképek esetén

felmerülő, potenciálisan halálos kimenetellel bíró komplikációk rizikóbecslését is segítheti.

Érdemes megjegyezni, hogy az jelenleg még nem tisztázott, vajon a különböző kinureninek kóros szerepet töltenek-e be az említett betegségek kialakulásában, avagy koncentrációjuk kompenzatórikusan emelkedik. Bár ezen összefüggés pontosabb megértése elengedhetetlen új terápiás stratégiák kidolgozásához, a közelmúltban végzett preklinikai vizsgálatok alapján a kinurenin-útvonalba különböző módokon történő beavatkozás képes lehet enyhíteni bizonyos kardiovaszkuláris kórképek súlyosságát, kimenetelét. Ezen tanulmányok szerint a KMO-gátlók alkalmazása, a KYNA és a KYN exogén bevitele, valamint a kinureninek target receptorai közül az NMDA- és a GPR35-receptorok modulálása tűnnek a legígéretesebb potenciális terápiás stratégiáknak.

Mindezekből arra következtethetünk, hogy a kinurenin-metabolitok szérumból történő kimutatása a jövőben szélesítheti a kardiovaszkuláris kórképek diagnosztikus repertoárját, valamint arra is, hogy az útvonalba történő beavatkozás új terápiás lehetőségeket hordozhat magában. Természetesen fontos azonban kihangsúlyozni további preklinikai és klinikai vizsgálatok szükségességét a kinureninek kardiovaszkuláris rendszerben betöltött pontos szerepének megismerése, az ismert eredmények megerősítése, valamint az új, a kardiovaszkuláris betegségekben szenvedők túlélését, életminőségét javítani hivatott terápiás stratégiák kidolgozása terén.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Támogatások

A jelen közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFIH FK138992 és K143889, illetve TKP2021-EGA-32 azonosítójú projektjei támogatásával készült. Gáspár Renáta a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásában részesült (BO/00574/22).

Irodalom

- WHO [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2020 Jul 24]. WHO/Global Hearts Initiative, working together to promote cardiovascular health. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/global-hearts/en/
- Su C, Lu Y, Wang Z, et al. Atherosclerosis: The Involvement of Immunity, Cytokines and Cells in Pathogenesis, and Potential Novel Therapeutics. *Aging Dis* 2022; <https://doi.org/10.14336/AD.2022.1208>
- Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine* 2019 Oct; 122: 154148. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.004>

- Sorgdrager FJH, Naudé PJW, Kema IP, et al. Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target. *Frontiers in Immunology* [Internet] 2019.02565; <https://doi.org/DOI.ORG/10.3389/fimmu.2019.02565>
- Auyeung A, Wang HC, Aravagiri K, Knezevic NN. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Biomarkers in Chronic Pain. *Pharmaceuticals* 2023 May; 16(5): 681. <https://doi.org/10.3390/ph16050681>
- Gáspár R, Halmi D, Demján V, et al. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Frontiers in Immunology* 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.768560/full>
- Boros FA, Vécsei L. Immunomodulatory Effects of Genetic Alterations Affecting the Kynurenine Pathway. *Front Immunol* [Internet]. 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02570>
- Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna)* 2012 Feb; 119(2): 197–209. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0681-y>
- Hughes TD, Güner OF, Iradukunda EC, et al. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules* 2022 Jan; 27(1): 273. <https://doi.org/10.3390/molecules27010273>
- Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Seminars in Nuclear Medicine* 2020 May 1; 50(3): 195–207. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007>
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2019 Aug; 234(10): 16812–23. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
- Stoll G, Bendszus M. Inflammation and Atherosclerosis. *Stroke* 2006 Jul; 37(7): 1923–32.; <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226901.34927.10>
- Wang Y, Sun W, Zheng J, et al. Urinary metabolomic study of patients with acute coronary syndrome using UPLC-QTOF/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018 Nov 15; 1100–1101: 122–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.10.005>
- Eussen SJPM, Ueland PM, Vollset SE, et al. Kynurenines as predictors of acute coronary events in the Hordaland Health Study. *International Journal of Cardiology* 2015 Jun 15; 189: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.413>
- Mangge H, Stelzer I, Reininghaus EZ, et al. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem* 2014 Jun; 21(17): 1931–7. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140304105526>
- Jones SP, Franco NF, Varney B, et al. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLOS ONE* 2015 Jun 26; 10(6): e0131389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131389>
- Cason CA, Dolan KT, Sharma G, et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and post-operative outcomes. *J Vasc Surg* 2018 Nov; 68(5): 1552–1562.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.029>
- Liang H, Chen M, Qi F, Shi L, Duan Z, Yang R, et al. The proatherosclerotic function of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 in the developmental stage of atherosclerosis. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 23. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0058-5>
- Niinisalo P, Raitala A, Pertovaara M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors: the Health 2000 study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(8): 767–70. <https://doi.org/10.1080/00365510802245685>
- Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 148(1): 106–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x>
- Ristagno G, Fries M, Brunelli L, et al. Early kynurenine pathway activation following cardiac arrest in rats, pigs, and humans. *Resuscitation* 2013; 84(11): 1604–10. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.06.002>

22. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJPM, et al. Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 Feb; 35(2): 455–62. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304674>
23. Pedersen ER, Svengen GFT, Schartum-Hansen H, et al. Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography. *European Heart Journal* 2013 Sep 7; 34(34): 2689–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs264>
24. Routy JP, Routy B, Graziani GM, et al. Kynurenine Pathway Is a Double-Edged Sword in Immune-Privileged Sites and in Cancer: Implications for Immunotherapy. *Int J Tryptophan Res* 2016; 9: 67–77. <https://doi.org/10.4137/IJTR.S38355>
25. González Esquivel D, Ramírez-Ortega D, Pineda B, et al. Kynurenine pathway metabolites and enzymes involved in redox reactions. *Neuropharmacology* 2017; 112(Pt B): 331–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.013>
26. Mor A, Tankiewicz-Kwedlo A, Krupa A, et al. Role of Kynurenine Pathway in Oxidative Stress during Neurodegenerative Disorders. *Cells* 2021 Jun 26; 10(7): 1603. <https://doi.org/10.3390/cells10071603>
27. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(11): 1379–89. <https://doi.org/10.1002/ejhf.942>
28. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021 Feb; 11(1): 263–76. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>
29. Dschietzig TB, Kellner KH, Sasse K, et al. Plasma Kynurenine Predicts Severity and Complications of Heart Failure and Associates with Established Biochemical and Clinical Markers of Disease. *Kidney Blood Press Res* 2019; 44(4): 765–76. <https://doi.org/10.1159/000501483>
30. Midttun O, Townsend MK, Nygård O, et al. Most blood biomarkers related to vitamin status, one-carbon metabolism, and the kynurenine pathway show adequate preanalytical stability and within-person reproducibility to allow assessment of exposure or nutritional status in healthy women and cardiovascular patients. *J Nutr* 2014 May; 144(5): 784–90. <https://doi.org/10.3945/jn.113.189738>
31. Zhang Y, Blasco-Colmenares E, Harms AC, et al. Serum amine-based metabolites and their association with outcomes in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator patients. *Europace* 2016 Sep; 18(9): 1383–90. <https://doi.org/10.1093/europace/euv342>
32. Verheyen N, Meinitzer A, Grübler MR, et al. Low-grade inflammation and tryptophan-kynurenine pathway activation are associated with adverse cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial. *Clin Chem Lab Med* 2017 Jun 27; 55(7): 1034–42. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-1159>
33. Lund A, Nordrehaug JE, Slettom G, et al. Plasma kynurenines and prognosis in patients with heart failure. *PLoS One* [Internet] 2020 Jan 10 [cited 2021 May 16]; 15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953806/>; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227365>
34. Melhem NJ, Chajadine M, Gomez I, et al. Endothelial Cell Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 Alters Cardiac Function After Myocardial Infarction Through Kynurenine. *Circulation* 2021 Feb 9; 143(6): 566–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050301>
35. Polyzos KA, Ovchinnikova O, Berg M, et al. Abstract 368: Inhibition of Ido-mediated Tryptophan Metabolism Aggravates Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2015 May; 35(suppl_1): A368–A368. https://doi.org/10.1161/atvb.35.suppl_1.368
36. Lai Q, Wu L, Dong S, Zhu X, Fan Z, Kou J, et al. Inhibition of KMO Ameliorates Myocardial Ischemia Injury via Maintaining Mitochondrial Fusion and Fission Balance. *International Journal of Biological Sciences* 2023 Jun 12; 19(10): 3077–98. <https://doi.org/10.7150/ijbs.83392>
37. 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. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [Internet]. 1999 Jul; <https://doi.org/10.1097/00004647-199907000-00007>
38. Carpenedo R, Meli E, Peruginelli F, et al. Kynurenine 3-mono-oxygenase inhibitors attenuate post-ischemic neuronal death in organotypic hippocampal slice cultures. *Journal of Neurochemistry* 2002; 82(6): 1465–71. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01090.x>
39. Zheng X, Zhang A, Binnie M, et al. Kynurenine 3-mono-oxygenase is a critical regulator of renal ischemia-reperfusion injury. *Exp Mol Med* 2019 Feb; 51(2): 1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0210-x>
40. Jacobs KR, Castellano-González G, Guillemin GJ, Lovejoy DB. Major Developments in the Design of Inhibitors along the Kynurenine Pathway. *Current Medicinal Chemistry* 2017 Jul; 24(23): 2471. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170502123114>
41. Olenchok BA, Moslehi J, Baik AH, et al. EGLN1 Inhibition and Rerouting of α -Ketoglutarate Suffice for Remote Ischemic Protection. *Cell* 2016 Feb 25; 164(5): 884–95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.006>
42. Chao de la Barca JM, Bakhta O, Kalakech H, Simard G, Tama-rielle S, Catros V, et al. Metabolic Signature of Remote Ischemic Preconditioning Involving a Cocktail of Amino Acids and Biogenic Amines. *J Am Heart Assoc* 2016 Sep 24; 5(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003891>
43. Zhang D, Ning J, Ramprasath T, et al. Kynurenine promotes neonatal heart regeneration by stimulating cardiomyocyte proliferation and cardiac angiogenesis. *Nat Commun* 2022 Oct 26; 13(1): 6371.; <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33734-7>
44. Jannesar K, Abbaszadeh S, Malekinejad H, Soraya H. Cardioprotective effects of memantine in myocardial ischemia: Ex vivo and in vivo studies. *Eur J Pharmacol* 2020 Sep 5; 882: 173277. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173277>
45. Liu Y, Luo Z, Liao Z, et al. Effects of Excessive Activation of N-methyl-D-aspartic Acid Receptors in Neonatal Cardiac Mitochondrial Dysfunction Induced by Intrauterine Hypoxia. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 837142. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.837142>
46. Wyant GA, Yu W, Doulamis IIP, Nomoto RS, et al. Mitochondrial remodeling and ischemic protection by G protein-coupled receptor 35 agonists. *Science* 2022; 377(6606): 621–9. <https://doi.org/10.1126/science.abm1638>
47. Halmi D, Renáta Gáspár R, Kiricsi M, Igaz N, Csont T. The cytoprotective effect of kynurenic acid against simulated ischemia/reoxygenation-induced damage of cardiac cells Abstract book of Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society ISBN: 9786155270734 2022 Budapest, Magyarország: Diamond Congress Kft. (2022) p. 91