

تعادل یا عدم تعادل متابولیت‌های مسیر کینورنین در بیماری‌های نورودژنراتیو و مولتیپل اسکلروزیس

مرضیه رستمی‌نژاد^۱، اکبر رستمی‌نژاد^۲، طاهره کلانتری^{۳*}

گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، گروه هوشبری، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی تشخیص آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

تاریخ وصول: ۱۳۹۷/۰۷/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: در ارتباط با پاتوژنز اختلالات التهاب عصبی و نورودژنراتیو، مسیر کینورنین (KP) نقش مهمی را ایفا می‌کند. از جمله این بیماری‌ها می‌توان به بیماری‌های پارکینسون (PD)، آلزایمر (AD)، هانتینگتون (HD) و همچنین بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) اشاره نمود. در این قبیل بیماری‌ها به طور اولیه نوروهای مغز درگیر شده و به تدریج از بین می‌روند. در این مقاله مروری، به نقش و تأثیر تغییر در تعادل متابولیت‌های مسیر کینورنین در روند تشدید بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس پرداخته خواهد شد.

روش بررسی: این مطالعه، یک مطالعه مروری است که از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف نسبت به دریافت و جمع‌آوری تمام گزارش‌های پژوهشی سال‌های اخیر که به مطالعه و ارزیابی مواد و متابولیت‌های مسیر کینورنین در بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس پرداخته‌اند، استفاده شده است.

یافته‌ها: با توجه به میزان شیوع و اهمیت این بیماری‌ها، نیاز فوری به توسعه راهبردهای درمانی جدید و مؤثرتر برای مبارزه با این بیماری‌های ویرانگر احساس می‌شود. یکی از مسیرهای مولکولی که به همراه متابولیت‌های حاصل از آن در همه بیماری‌های مذکور مشترک می‌باشد، مسیر کینورنین است. تأثیر مسیر کینورنین در بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس دیده می‌شود که در تمامی آنها عدم تعادل در میزان سطوح تریپتوفان و متابولیت‌های آن مشاهده می‌شود. بدین معنا که اگر مقدار متابولیت‌های مسیر کینورنین به محدوده طبیعی بازگردانده شوند منجر به کاهش علائم بیماری می‌شود، در حالی که تغییر در تعادل این متابولیت‌ها که در بیماری‌های نورودژنراتیو و بیماری ام‌اس دیده می‌شود، باعث بدتر شدن و پیشرفت بیماری می‌گردد.

نتیجه‌گیری: مسیر کینورنین به عنوان یک تعیین کننده مهم در پاسخ‌های ایمنی و ایجاد تحمل در سلول‌های T شناخته شده است. به نظر می‌رسد در این حالت با تخریب تریپتوفان و تولید تعدادی از متابولیت‌های پایین دست مسیر کینورنین، اختلال در سنتز پروتئین و سرکوب تولید و تکثیر سلول T تنظیمی صورت می‌گیرد که به نفع بروز بیماری‌هایی مانند ام‌اس می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: مسیر کینورنین، بیماری‌های نورودژنراتیو، مولتیپل اسکلروزیس، MS، پارکینسون، آلزایمر، IDO1

* نویسنده مسئول: طاهره کلانتری، شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی تشخیص آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی

Email: taherehk@yahoo.com

مقدمه

و نشانه‌های بیماری پارکینسون در ابتدا خفیف هستند و گاهی اوقات ممکن است نادیده گرفته شوند. در این بیماری بخشی از سیستم عصبی با عنوان جسم سیاه دچار تخریب و تحلیل پیش رونده می‌شود. مغز بیماران مبتلا به پارکینسون در تولید دوپامین که به وسیله جسم سیاه مغز تولید شده دچار اشکال می‌شود. چهار علامت اصلی این بیماری شامل لرزش دست و پا در حالت استراحت، کندی حرکت، سختی و خشک شدن دست و پا و بدن و نداشتن تعادل می‌باشد (۱۰). هیچ روش آزمایشگاهی و رادیولوژیک برای تشخیص بیماری پارکینسون وجود ندارد، تشخیص فقط به وسیله پزشک و بر اساس علایم بالینی داده می‌شود. برای این منظور وجود حداقل دو مورد از علایم بالا نشان دهنده بیماری است (۱۱). درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد، ولی آگونیست‌های دوپامین، مانند لوودوپا برای به تأخیر انداختن علایم مربوط به حرکت پارکینسون استفاده می‌شوند (۱۲ و ۱۳).

آلزایمر یکی دیگر از بیماری‌های اختلال عملکردی مغزی است که به تدریج توانایی‌های ذهنی بیمار تحلیل می‌رود و بارزترین علامت آن اختلال حافظه است که به تدریج ایجاد شده و پیشرفت می‌کند. در بیماری آلزایمر پروتئین‌های غیر طبیعی در داخل و خارج سلول‌های عصبی تجمع پیدا کرده و باعث

بیماری‌های نورودژنراتیو^(۱) طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها هستند که به طور اولیه نورو-های مغز را درگیر کرده و به تدریج باعث از بین رفتن نورو-ها می‌شوند (۱). بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)^(۲)، پارکینسون (PD)^(۳)، آلزایمر (AD)^(۴) و هانتینگتون (HD)^(۵) مثال‌هایی از این بیماری‌ها هستند (۲) بیماری‌های نورودژنراتیو تحت تأثیر ژنتیک (۳)، افزایش سن (۴)، اکسیدو-توکسیسیتی (۵) و التهاب عصبی (۶) به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها همراه با کاهش پیشرونده توانایی‌های حسی - حرکتی، ادراکی- شناختی و رفتاری می‌باشند که مشخصه آنها از دست رفتن سلول‌های عصبی با افزایش سن می‌باشد (۷ و ۲).

بیماری هانتینگتون نوعی بیماری ژنتیکی با توارث اتوزومال غالب است و تغییرات پاتولوژیک شناسایی شده در مغز این بیماران نشان می‌دهد تغییراتی در ژن و پروتئین هانتینگتین به وجود می‌آید که این تغییرات منجر به مرگ نورو-های جسم مخطط و نواحی قشر مغز می‌شود (۸). درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و تنها با کمک برخی داروها نظیر آلانزاپین و آریپیپرازول می‌توانند برخی از علایم حرکتی و اختلالات روانی را کاهش دهند. مشاوره ژنتیک بهترین راه پیشگیری از این بیماری است (۹).

یکی دیگر از بیماری‌های نورودژنراتیو بیماری پارکینسون است که یک اختلال مغزی است که باعث از دست دادن تدریجی کنترل عضلات می‌شود. علایم

1-Neurodegenerative Diseases(NDD)
2-Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS)
3-Parkinson's Disease(PD)
4-Alzheimer's disease(AD)
5-Huntington disease(HD)

بیاندازد و اغلب پزشکان برای بیماران اسکروز جانبی آمیوتروفیک تجویز می‌کنند، قرص ریلوزول است که سرعت بیماری را تا حدودی کاهش می‌دهد (۲۱ و ۲۰). بیماری ام اس (MS)^(۳) یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی (CNS)^(۴) بوده و یکی از علل اصلی ناتوانی در افراد جوان می‌باشد. در این بیماری پوشش محافظ اعصاب مغز و نخاع تخریب می‌شود و سبب دمیلینه شدن، آسیب آکسون و نیز تشکیل پلاک‌های متعدد در مغز و نخاع می‌شود که این خود باعث ایجاد طیف گسترده‌ای از علائم می‌شود (۲۲). هرچند علت اصلی بیماری ام اس نامشخص است (۲۳)، اما شواهد نشان می‌دهند این بیماری یک بیماری خود ایمنی است و پاسخ لنفوسیت‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی سیستم عصبی مرکزی باعث شروع بیماری می‌شود (۲۴). هنوز درمان قطعی برای ام اس پیدا نشده است و فقط درمان‌های پیشگیرانه مانند استفاده از داروهای استروئیدی و بتا اینترفرون موجود است (۲۵).

همان‌طور که گفته شد بیماری‌های نورودژنراتیو و ام اس جزء بیماری‌های ناتوان کننده و غیرقابل درمانی هستند که شیوع آنها در دنیا به سرعت در حال افزایش است. با توجه به میزان شیوع و اهمیت این بیماری‌ها، نیاز فوری به توسعه راهبردهای درمانی جدید و مؤثرتر برای مبارزه با این

می‌شوند که ارتباط بین سلول‌های عصبی قطع شده و در نهایت نورون‌های خاصی را تخریب می‌کنند (۱۴). بیماری آلزایمر با تجمع دو پروتئین مختلف، که یکی خارج از نورون‌ها و دیگری در داخل نورون‌هاست شناخته می‌شود. پروتئینی که در خارج و داخل از نورون‌ها تجمع می‌یابند به ترتیب آمیلوئید بتا (۱۵) و پروتئین تاو^(۱) نام دارد. تجمع بزرگتری از آمیلوئیدهای بتا را پلاک‌های آمیلوئیدی^(۲) می‌نامند که بسیار سمی هستند و در عملکرد و ارتباط نورون‌ها تداخل ایجاد می‌کنند (۱۶) در حال حاضر هیچ روش قطعی جهت درمان و پیشگیری بیماری آلزایمر وجود ندارد، اما با تجویز داروهایی که باعث کاهش علائم می‌شوند سرعت پیشروی بیماری را کاهش می‌دهند (۱۷).

بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک یک بیماری عصبی پیشرونده است که سبب از بین رفتن تدریجی و غیر قابل برگشت سلول‌های عصبی مغز و نخاع می‌گردد و در نهایت حرکات ارادی عضلات از کنترل خارج می‌گردد. به عبارتی، به مرور زمان فرد مبتلا به تدریج توانایی‌های حرکتی خود را از دست می‌دهد، ولی توانایی تفکر و حافظه این افراد معمولاً تحت تأثیر این بیماری قرار نمی‌گیرد. علت بروز بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک هنوز ناشناخته است (۱۹ و ۱۸)، در حال حاضر درمانی برای این بیماری کشف نشده است. همچنین هیچ دارویی جهت متوقف کردن یا معالجه این بیماری وجود ندارد و تنها دارویی که می‌تواند پروسه بیماری را کمی به تأخیر

1-Tau Protein (τ proteins)
2-Amyloid Plaques
3-Multiple Sclerosis (MS)
4-Central Nervous System (CNS)

کینورنن در بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک ۶ مقاله و متابولیت‌های مسیر کینورنن در بیماری ام اس ۲۲ مقاله در بازه زمانی ۱۰ سال اخیر یافت شد و پس از خواندن عناوین مقالات، تعداد ۱۳۷ مقاله که عناوینی کامل‌تر و مرتبط با موضوع مورد مطالعه ما داشتند انتخاب و خلاصه آنها مطالعه گردید. از بین خلاصه مقالات خوانده شده، ۶۹ مقاله به طور کامل مطالعه گردید و به عنوان منابع برای این مطالعه مروری مورد استفاده قرار گرفتند. جهت اضافه نمودن و ویرایش منابع در این مقاله از نسخه ۹ نرم‌افزار اندنوت استفاده گردید.

یافته‌ها

تریپتوفان یک اسید آمینه ضروری است که می‌تواند از طریق مسیرهای مختلف متابولیزه شود. تقریباً ۹۵ درصد از تریپتوفان از طریق مسیر کینورنن تخریب می‌شود و باقی مانده آن یک سوبسترا برای سنتز سروتونین و ملاتونین تشکیل می‌دهد. مسیر اصلی کاتابولیسم تریپتوفان مسیر کینورنن (شکل ۱) است. تخریب تریپتوفان به وسیله مسیر کینورنن در نهایت منجر به تولید نیکوتین آمیدآدنین دی نوکلئوتید (NAD⁺)^(۲) می‌شود و همچنین یکی از مکانیسم‌های اصلی تنظیم پاسخ‌های ایمنی است (۲۷). آنزیم نخست این مسیر ایندول آمین ۲ و ۳

بیماری‌های ویرانگر احساس می‌شود. در حال حاضر یکی از مسیرهای مولکولی که در همه بیماری‌های ذکر شده مشترک می‌باشد و متابولیت‌های حاصل از این مسیر در پیشرفت بیماری اثرگذار هستند، مسیر کینورنن^(۱) می‌باشد. تأثیر مسیر کینورنن در بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو، ام اس، افسردگی، سرطان، مالاریا و اسکیزوفرنی دیده می‌شود و در تمام این بیماری‌ها عدم تعادل در تریپتوفان و متابولیت‌های آن مشاهده می‌شود و در صورتی که این متابولیت‌ها به محدوده طبیعی بازگردند اغلب منجر به کاهش علائم بیماری می‌شوند (۲۶). در این مقاله مروری، به نقش و تأثیر مسیر کینورنن در روند تشدید بیماری‌های نورودژنراتیو و ام اس پرداخته خواهد شد.

روش بررسی

در این پژوهش جهت جست و جو از کلید واژه‌های مسیر کینورنن، بیماری‌های نورودژنراتیو و مولتیپل اسکروزیس در پایگاه‌های پابمد، گوگل اسکولار و ساینس دایرکت استفاده گردید. در این حالت تعداد ۲۲ مقاله در پایگاه پابمد، ۴۶۰۰ مقاله در گوگل اسکولار و ۳۱۸ مقاله در ساینس دایرکت یافت شد. همچنین در پایگاه پابمد با استفاده از عنوان متابولیت‌های مسیر کینورنن در بیماری آلزایمر ۲۶ مقاله، متابولیت‌های مسیر کینورنن در بیماری پارکینسون ۲۱ مقاله، متابولیت‌های مسیر کینورنن در بیماری هانتینگتون ۳۶ مقاله، متابولیت‌های مسیر

1-Kynurenine Pathway (KP)

2-Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD⁺)

سپس تخریب تریپتوفان می‌باشد که منجر به اختلال در سنتز پروتئین و سرکوب تکثیر سلولی سلول T به وسیله تعدادی از متابولیت‌های پایین دست مسیر از جمله کوئینولینیک اسید می‌باشد (۳۰).

در اینجا برای درک بهتر مطلب به ذکر خلاصه‌ای از فعل و انفعالات در مسیر کینورین (شکل ۱) می‌پردازیم؛ تریپتوفان به وسیله آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱، ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۲ و یا تریپتوفان ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز به N-فرمیل کینورین تبدیل می‌شود. N-فرمیل کینورین به وسیله آنزیم کینورین فرمامیداز به کینورین تبدیل می‌شود. کینورین نخستین واسطه پایدار این مسیر است. سپس کینورین به وسیله آنزیم کینورین مونو اکسیژناز به ۳-هیدروکسی کینورین تبدیل می‌شود. کینورین همچنین می‌تواند به وسیله آنزیم‌های کینورین آمینو ترانسفراز ۱، ۲ و ۳ به کینورینیک اسید تبدیل می‌شود. ۳-هیدروکسی کینورین به وسیله آنزیم کینورینیک اسید تبدیل می‌شود. ۳-هیدروکسی کینورین به وسیله آنزیم کینورینیناز (KYNU)^(۱۰) به ۳-هیدروکسی آنترانیلیک اسید تبدیل می‌شود. ۳-هیدروکسی آنترانیلیک اسید به وسیله آنزیم ۳-هیدروکسی آنترانیلیک اسید به ۲-آمینو ۳-کربوکسی موکونیک سمی آلدئید تبدیل می‌شود.

- 1-Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1)
- 2-Interferon Gamma (IFN-γ)
- 3-Indoleamine 2,3-Dioxygenase 2 (IDO2)
- 4-Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO)
- 5-Kynurenic Acid (KYNA)
- 6-3-Hydroxykynurenine (3-HK)
- 7-3-Hydroxyanthranilic Acid (3-HAA)
- 8-Picolinic Acid (PIC)
- 9-Quinolinic Acid (QUIN)
- 10-Kynureninase (KYNU)

دی‌اکسیژناز ۱ (IDO1)^(۱) می‌باشد که به شدت به وسیله مولکول‌های التهابی به ویژه اینترفرون گاما (IFN-γ)^(۲) تحریک می‌شود. بنابر این هنگامی که پاسخ‌های ایمنی فعال می‌شوند مسیر کینورین نیز به صورت سیستماتیک فعال می‌شود. آنزیم‌های ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۲ (IDO2)^(۳) و تریپتوفان ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز (TDO)^(۴) نیز می‌توانند آغازگر مسیر کینورین باشند (۲۶).

متابولیت‌های این مسیر شامل کینورینیک اسید (KYNA)^(۵)، ۳-هیدروکسی کینورین (3-HK)^(۶)، ۳-هیدروکسی آنترانیلیک اسید (3-HAA)^(۷)، پیکولینیک اسید (PIC)^(۸)، کوئینولینیک اسید (QUIN)^(۹) و نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید می‌باشند. این متابولیت‌ها به دو دسته نورو توکسیک و نورو پروتکتیو تقسیم می‌شوند. متابولیت‌های ۳-هیدروکسی کینورین و کوئینولینیک اسید نورو توکسیک بوده و کینورینیک اسید و پیکولینیک اسید نورو پروتکتیو می‌باشند (۲۸) و (شکل ۱).

مسیر کینورین نقش مهمی در پاتوژنز اختلالات التهاب عصبی و نوروژنراتیو دارد. متابولیت‌های این مسیر می‌توانند انتقال دهنده‌های عصبی از جمله سروتونین و ملاتونین و نیز مسیرهای التهابی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی را تنظیم کنند (۲۹). اخیراً مسیر کینورین به عنوان یک تعیین کننده مهم در پاسخ‌های ایمنی و تحمل سلول‌های T شناخته شده است. به نظر می‌رسد دلیل آن فعال شدن ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱ و

۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید به وسیله واکنشی غیر آنزیمی و خود به خودی به کوئینولینیک اسید تبدیل می‌شود. ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید همچنین به وسیله آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز به پیکولینیک اسید تبدیل می‌شود. کوئینولینیک اسید نیز به وسیله آنزیم کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز تبدیل به کوآنزیم ضروری نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید می‌شود (۲۶).

از میان متابولیت‌های نامبرده، کینورنیک اسید یک نوروپروتکتیو درونی و آنتاگونیست گیرنده N-متیل - D-آسپارتیک اسید (NMDA)^(۱) است (۳۱) که معمولاً در مغز با غلظت نانو مولار وجود دارد و مانع از سمیت عصبی ناشی از کوئینولینیک اسید می‌شود (۳۲). در ابتدا مشاهده شد که افزایش کینورنیک اسید اثرات آرام بخش و ضد تشنج دارد و مطالعات بعدی نشان دادند که افزایش این متابولیت از مغز در برابر ایسکمی محافظت می‌کند (۳۳ و ۳۴). ۳- هیدروکسی کینورنن در نوروتوکسیسیتی نقش دارد و افزایش سطوح آن در ارتباط با بیماری‌های عصبی متعددی از جمله هانتینگتون (۳۵)، آلزایمر (۳۶) و پارکینسون (۳۷) می‌باشد. ۳- هیدروکسی کینورنن می‌تواند باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^(۲) شود که در غلظت‌های پاتوفیزیولوژیکی منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود. همچنین ۳- هیدروکسی کینورنن در همکاری با کوئینولینیک اسید موجب آسیب‌های اکسیتوتوکسیک می‌شود (۲۷).

1-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR)
2-Reactive Oxygen Species (ROS)

و پیکولینیک اسید مانع از القای سمیت عصبی ناشی از کوئینولینیک اسید می‌شوند (۴۷). با این وجود پیکولینیک اسید نسبت به کینورنیک اسید قدرت کمتری دارد و به نظر می‌رسد از طریق مکانیسم متفاوتی عمل کرده و آزادسازی گلوتامات وابسته به کلسیم را کاهش می‌دهد (۲۶). پیکولینیک اسید به وسیله هیچ آنزیمی تجزیه نمی‌شود، بلکه در نهایت به وسیله ادرار یا صفرا به عنوان محصول نهایی مسیر کینورنیک دفع می‌شود (۳۸).

در بیماری‌های نورودژنراتیو و بیماری ام اس تغییر در تعادل متابولیت‌های مسیر از جمله افزایش کوئینولینیک اسید و ۳-هیدروکسی کینورنیک و همچنین کاهش سطوح کینورنیک اسید باعث بدتر شدن و پیشرفت بیماری می‌شود (جدول ۱). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به ام اس مزمن غلظت تریپتوفان پایینی در سرم و مایع مغزی-نخاعی (CSF) (۱) خود دارند که نشان دهنده فعال شدن مسیر کینورنیک در این بیماری می‌باشد. مسیر کینورنیک در طول فاز فعال ام اس منجر به افزایش تولید کینورنیک اسید می‌شود، اما با پیشرفت بیماری و تغییر در متابولیت‌های مسیر منجر به کاهش سطح کینورنیک اسید شده و مسیر را به سمت نوروتوکسیک شدن پیش می‌برد. کوئینولینیک اسید در طول پاسخ‌های التهابی اولیه تولید می‌شود و احتمالاً اثرات اکسیتوتوکسیک قوی بر روی الیگودندروسیت‌ها

ایجاد اختلالات نورودژنراتیو مانند بیماری‌های هانتینگتون (۴۲)، آلزایمر (۴۳)، پارکینسون (۳۷) و ام اس (۳۹) دارد. در حالی که پیکولینیک اسید و کینورنیک اسید متابولیت‌های پایدارتری هستند، نیمه عمر کوئینولینیک اسید تقریباً ۲۰ دقیقه می‌باشد، زیرا به وسیله آنزیم بعدی مسیر یعنی کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز که در سیستم عصبی مرکزی و اندام‌های محیطی یافت می‌شود به سرعت شکسته می‌شود. بنابراین سطح و میزان فعالیت کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز نیز در تنظیم غلظت کوئینولینیک اسید مورد توجه است (۳۸). البته باید به این نکته نیز توجه نمود که علی‌رغم این که کوئینولینیک اسید دارای یک سیستم جذب است، ولی آنزیم تجزیه کننده آن به سرعت اشباع می‌شود و باقی مانده کوئینولینیک اسید خارج سلولی می‌تواند به تحریک گیرنده N-متیل -D-آسپارتیک اسید ادامه دهد (۴۴).

متابولیت دیگر این مسیر پیکولینیک اسید است که یک نوروپروتکتیو درونی است که رشد سلولی را کنترل کرده و شامل فعالیت‌های ضد توموری، ضد قارچی، ضد ویروسی (۲۶)، ایمونولوژیکی و ضد تکثیری در داخل بدن می‌باشد. با این حال عملکرد فیزیولوژیکی مهم این مولکول هنوز مشخص نشده است (۴۵). تعامل پیچیده بین پیکولینیک اسید و اینترفرون گاما نشان دهنده اهمیت این مولکول‌ها در تنظیم فعالیت ماکروفاژها و احتمالاً پاسخ‌های التهابی است (۴۶). مشاهدات نشان می‌دهند که کینورنیک اسید

1-Cerebrospinal Fluid (CSF)

درمانی در طیف وسیعی از بیماری‌های نورودژنراتیو مورد استفاده قرار بگیرد و یا طراحی مولکول‌های کوچکی که قادر به افزایش فعالیت آنزیم‌های کینورنین آمینو ترنسفران باشند می‌توانند به عنوان هدف درمانی در این بیماری‌ها مورد توجه قرار بگیرند.

بررسی‌ها در بیماران مبتلا به آلزایمر نیز نشان می‌دهند که میزان کوئینولینیک اسید پلاسما و ۳-هیدروکسی کینورنین در بیماران مبتلا به آلزایمر به طور معنی‌داری نسبت به افراد گروه کنترل بیشتر می‌شود و افزایش سنتز کوئینولینیک اسید در بیماران مبتلا به آلزایمر تأیید شده است. بررسی نسبت متابولیت‌های مسیر کینورنین در پلاسماهای بیماران آلزایمر نشان داد که کاهش سطوح کینورنیک اسید و افزایش سطح کوئینولینیک اسید با کاهش عملکرد شناختی بیماران مرتبط بوده است (۵۱).

آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز در هموستاز متابولیت‌های پیکولینیک اسید، کوئینولینیک اسید و نیکوتین آمیدآدنین‌دی‌نوکلئوتید شرکت کرده و سطح سلولی آنها را کنترل می‌کند. در حقیقت این آنزیم در نقطه انشعاب مسیر کینورنین قرار دارد و سرنوشت نهایی تریپتوفان یعنی سنتز پیکولینیک اسید یا تبدیل شدن به نیکوتین آمیدآدنین‌دی‌نوکلئوتید از طریق سنتز کوئینولینیک اسید را تعیین می‌کند. متابولیت‌های پیکولینیک اسید و کوئینولینیک اسید نقش کلیدی در تعدادی از شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارند که عمدتاً بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارند، بنابراین

می‌گذارد. از آنجایی که کوئینولینیک اسید آگونیست گیرنده N-متیل -D-آسپارتیک اسید است، احتمالاً گیرنده N-متیل -D-آسپارتیک اسید الیگودندروسیت‌ها را نیز فعال می‌کند که در نتیجه باعث اکسیتوتوکسیسیتی، مرگ سلولی و فرآیند میلیون‌زدایی می‌شود (۲۷).

افزایش قابل ملاحظه سطح کوئینولینیک اسید در مغز بیماران در مراحل اولیه هانتینگتون نیز مشاهده شده است که نشان می‌دهد این مولکول ممکن است در مراحل اولیه فرآیند نورودژنراتیو شرکت کند (۴۸). بررسی‌ها در بیماران مبتلا به پارکینسون نیز نشان دهنده این موضوع است که کاتابولیسم تریپتوفان در این بیماران بیشتر به سمت ۳-هیدروکسی کینورنین و کوئینولینیک اسید می‌رود که در نتیجه منجر به کاهش غلظت کینورنیک اسید شده و به سمیت عصبی و مرگ سلولی ختم می‌شود (۳۷). همچنین، کاهش سطح فعالیت آنزیم‌های کینورنین آمینوترنسفران و افزایش فعالیت آنزیم کینورنین مونو اکسیژناز در بیماران مبتلا به هانتینگتون تأیید شده است (۴۹). همچنین مشاهده شده است که مهار ژنتیکی و فارماکولوژیک آنزیم کینورنین مونو اکسیژناز باعث افزایش سطح کینورنیک اسید و کاهش سطح ۳-هیدروکسی کینورنین شده و در نتیجه منجر به کاهش نورودژنراسیون در بیماری هانتینگتون می‌شود (۵۰). نتایج حاصل از این مطالعه از این تئوری حمایت می‌کند که مهار آنزیم کینورنین مونو اکسیژناز می‌تواند به عنوان یک استراتژی

سمی آلهید دکربوکسیلاز کاملاً برگشت پذیر می‌باشد (۵۳)، بنابراین به نظر می‌رسد شرایطی که باعث کاهش بیان آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز می‌شوند احتمال خطر سمیت کوئینولینیک اسید را افزایش می‌دهند. با افزایش بیان این آنزیم می‌توان جلوی اشباع آن را گرفته و ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید را به سمت تولید بیشتر پیکولینیک اسید برده تا به این طریق مانع از تولید و تجمع بیش از حد کوئینولینیک اسید شود.

در حال حاضر تنها آنزیم شناخته شده‌ای که قادر به تجزیه کوئینولینیک اسید می‌باشد، آنزیم کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز می‌باشد. بنابراین سطح و میزان فعالیت کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز نیز در تنظیم غلظت کوئینولینیک اسید مورد توجه است (۳۸). البته باید به این نکته نیز توجه نمود علی‌رغم این که کوئینولینیک اسید دارای یک سیستم جذب است، ولی آنزیم تجزیه کننده آن به سرعت اشباع می‌شود و در نتیجه کوئینولینیک اسید تجمع پیدا می‌کند و به تحریک گیرنده N- متیل - D- آسپارتیک اسید ادامه می‌دهد (۴۴). بنابراین با افزایش بیان این آنزیم نیز می‌توان باعث شکست بیشتر کوئینولینیک اسید و مانع از تجمع بیش از حد این متابولیت شد.

واضح است که استراتژی‌های درمانی که کوئینولینیک اسید را هدف قرار می‌دهند می‌توانند مانع

آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز از اهمیت زیست پزشکی بسیار مهمی برخوردار است و می‌تواند به عنوان یک هدف دارویی در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مد نظر باشد (شکل ۲) (۵۲ و ۴۸). وقتی آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز اشباع، غیر فعال و یا موجود نباشد کوئینولینیک اسید به صورت خود به خودی از ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید تولید می‌شود. اشباع آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز زمانی اتفاق می‌افتد که سطح پیش‌ساز آن یعنی ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید افزایش یافته باشد، مانند افزایش التهاب که منجر به افزایش تولید کوئینولینیک اسید می‌شود (۳۸). با توجه به موارد ذکر شده می‌توان گفت در حال حاضر آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز تنها آنزیم شناخته شده‌ای است که می‌تواند ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید را به یک کاتابولیت خوش‌خیم تبدیل کند و مانع از تجمع و تولید بیش از حد کوئینولینیک اسید از ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلهید شود. بنابراین آمینو کربوکسی موکونات سمی آلهید دکربوکسیلاز ممکن است نقش مهمی در پیشگیری از پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو داشته باشد (شکل ۲). از آنجایی که میزان تبدیل تریپتوفان به کوئینولینیک اسید و سپس نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید و فعالیت آنزیم آمینو کربوکسی موکونات

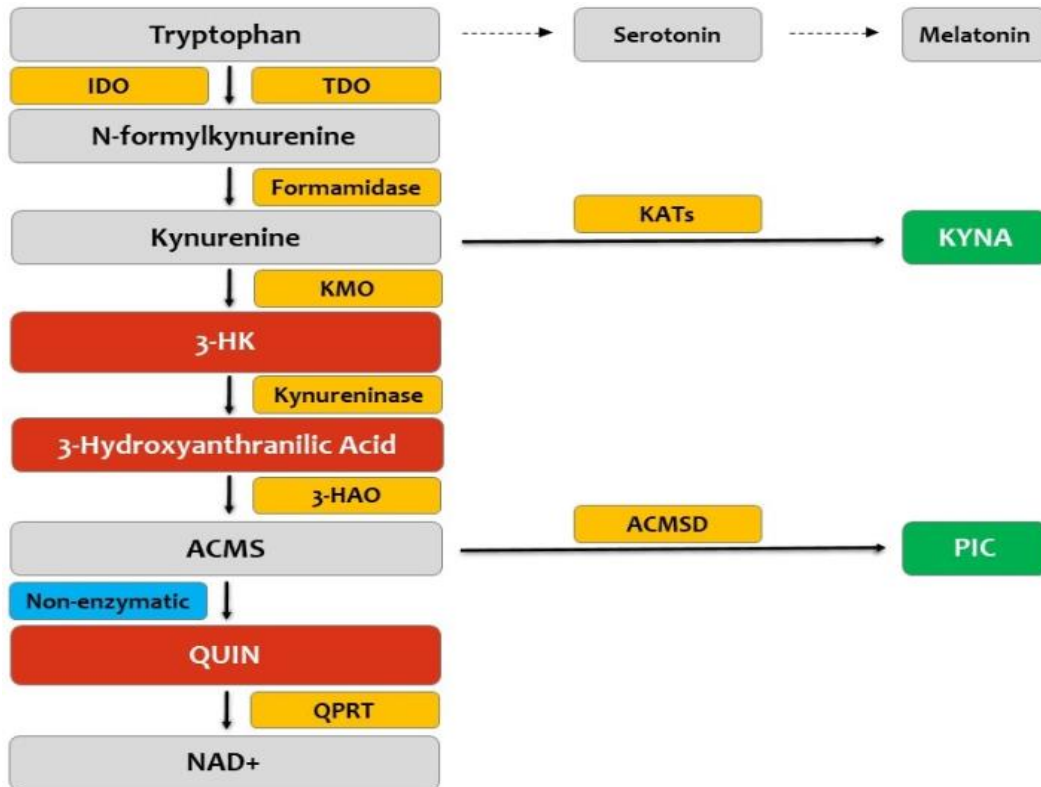
تولید کینورنیک اسید می‌باشند، احتمالاً زیان‌آور خواهد بود (۳۹). به علاوه برخی پژوهش‌ها نشان دادند که مهار سیستمیک ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱ در رت‌های آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE)^(۴) باعث تشدید بیماری می‌شود، زیرا فعال شدن طبیعی مسیر کینورنین باعث سرکوب پاسخ‌های ایمنی می‌شود و مهار این اثر در بیماری‌های خود ایمنی مطلوب نیست (۶۲ و ۶۱).

مهار آنزیم کینورنین مونو اکسیژناز به وسیله Ro 61-8084 در رت‌های آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی باعث کاهش قابل توجه پیشرفت بیماری شد و همچنین مشاهده شد که سنتز ۳-هیدروکسی کینورنین و کوئینولینیک اسید کاهش یافته و تولید کینورنیک اسید افزایش پیدا می‌کند (۶۳). تئوری دیگر درمانی این است که تولید کوئینولینیک اسید را محدود و تولید کینورنیک اسید و پیکولینیک اسید افزایش یابد. به این صورت که افزایش بیان آنزیم‌های کینورنین آمینوترانسفراز باعث افزایش تولید کینورنیک اسید، افزایش بیان آنزیم آمینوکرَبوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز باعث افزایش تولید پیکولینیک اسید و با افزایش بیان کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز باعث افزایش تجزیه کوئینولینیک اسید شویم (۳۹).

1-Monoclonal antibody (mAb)
2-Food and Drug Administration (FDA)
3-Methyl-Tryptophan (1-MT)
4-Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

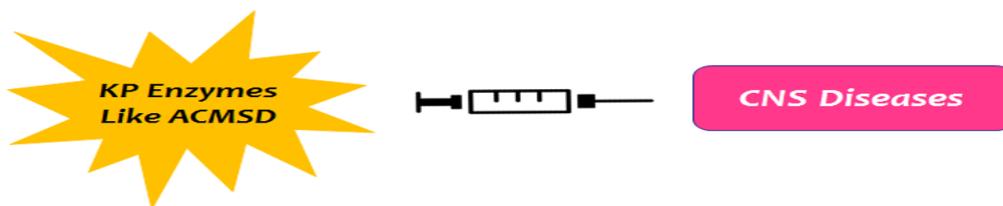
از اکسیتوتوکسیسیتی شده و در نهایت به طور قابل توجهی باعث تضعیف فرآیند نورودژنراتیو شوند. اخیراً در مطالعه‌ای مشخص شد که خنثی‌سازی سمیت کوئینولینیک اسید با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال (mAb)^(۱) ضد کوئینولینیک اسید می‌تواند از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی در شرایط برون‌تنی در بیماران ام اس جلوگیری کند. بر اساس یافته‌های مطالعه انجام شده، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال خنثی کننده کوئینولینیک اسید می‌تواند در درمان بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک نیز بیشتر توسعه بیابند (۳۹). درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در سال‌های اخیر محبوبیت زیادی به دست آورده است که از جمله آنها می‌توان به ناتالی زوماب که دارای تأییدیه سازمان غذا و دارو (FDA)^(۲) بوده و در درمان ام اس کاربرد دارد اشاره نمود (۶۰).

یکی دیگر از استراتژی‌های درمانی در این بیماری‌ها مهار آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱ با استفاده از ۱-متیل تریپتوفان (1-MT)^(۳) و جلوگیری از تجمع کوئینولینیک اسید می‌باشد. نتایج مثبت مهار ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱ در رده سلولی میکروگلیا BV2 مشاهده شده است، ولی از آنجایی که مهار کننده‌های ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱ نمی‌توانند به صورت انتخابی سلول هدف خود را انتخاب کنند، مشاهده شده است استفاده از مهار کننده‌های ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱ در آستروسیت‌ها که منبع اصلی



شکل ۱. مسیر کینورنن. کاتابولیسم اصلی تریپتوفان در این مسیر صورت می‌گیرد. تریپتوفان به وسیله آنزیم‌های ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۱، ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز ۲ و تریپتوفان ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز که در حقیقت به N-فرمیل کینورنن متابولیزه می‌شود. در نهایت، N-فرمیل کینورنن در این مسیر در به وسیله آنزیم کینورنن فرمامیداز به کینورنن تبدیل می‌شود. سپس کینورنن به وسیله آنزیم کینورنن مونو اکسیژناز (KMO)^(۱) به ۳- هیدروکسی کینورنن تبدیل می‌شود. کینورنن همچنین می‌تواند به وسیله آنزیم‌های کینورنن آمینوترانسفراز (KATs)^(۲) به کینورنیک اسید تبدیل می‌شود. ۳- هیدروکسی آنترانیلک اسید به وسیله آنزیم ۳- هیدروکسی آنترانیلک دی‌اکسیژناز (3-HAO)^(۳) به ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی‌آلدهید (ACMS)^(۴) تبدیل می‌شود. ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی‌آلدهید به وسیله واکنشی غیر آنزیمی و خود به خود به کوئینولینیک اسید تبدیل می‌شود. ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی‌آلدهید همچنین به وسیله آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی‌آلدهید دکربوکسیلاز (ACMSD)^(۵) به پیکولینیک اسید تبدیل می‌شود. کوئینولینیک اسید نیز به وسیله آنزیم کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز (QPRT)^(۶) تبدیل به کوآنزیم ضروری نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید تبدیل می‌شود.

Prevention of the disease progression



شکل ۲: جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس با استفاده دارویی از آنزیم‌های مسیر کینورنن مانند آنزیم ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی‌آلدهید.

- 1-Kynurenine 3-Monooxygenase (KMO)
- 2-Kynurenine Aminotransferase I,II,III (KATs)
- 3-3-Hydroxyanthranilate 3,4-Dioxygenase (3-HAO)
- 4-2-Amino-3-Carboxymuconate-6-Semialdehyde (ACMS)
- 5-Aminocarboxymuconate Semialdehyde Decarboxylase (ACMSD)
- 6-Quinolate Phosphoribosyl Transferase (QPRT)

جدول ۱: تغییرات تریپتوفان، متابولیت‌های نوروتوکسین و نوروپروتکتیو در مایع مغزی - نخاعی و پلاسمای بیماران نورودژنراتیو و ام‌اس

نام بیماری	تریپتوفان	کوئینولینیک اسید	کینورنیک اسید	منبع
بیماری آلزایمر	کاهش میزان	افزایش میزان	کاهش میزان	(۵۴ و ۵۵)
بیماری هانتینگتون	کاهش میزان	افزایش میزان	کاهش میزان	(۵۵-۵۷)
بیماری پارکینسون	کاهش میزان	افزایش میزان	کاهش میزان	(۵۵ و ۵۸)
بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک	کاهش میزان	افزایش میزان	کاهش میزان	(۵۵ و ۵۷)
بیماری ام‌اس	کاهش میزان	افزایش میزان	کاهش میزان	(۵۵ و ۵۹)

بحث

بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس، به محض شروع بیماری میزان تریپتوفان در پلاسما و مایع مغزی - نخاعی بیماران کاهش چشمگیری می‌یابد که این کاهش میزان نشان دهنده فعال شدن مسیر کینورنین در بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس است. همچنین میزان متابولیت نوروتوکسیک کوئینولینیک اسید با پیشرفت بیماری در بیماران افزایش و میزان متابولیت نوروپروتکتیو کینورنیک اسید کاهش می‌یابد. برهم خوردن تعادل و تولید متابولیت‌های سمی باعث بدتر شدن بیماری و مرگ سلول‌های عصبی و در نتیجه پیشرفت بیماری می‌شود. از آنجایی که ترمیم سلول‌های عصبی امکان‌پذیر نیست، با هدف قرار دادن مسیر کینورنین نمی‌توان این بیماری‌ها را درمان نمود، اما می‌توان با ایجاد تعادل و جلوگیری از تولید و تجمع متابولیت‌های سمی و افزایش تولید متابولیت‌های نوروپروتکتیو از پیشرفت بیشتر بیماری جلوگیری کرد. لیم و همکاران با بررسی مسیر کینورنین و متابولیت‌های آن در مراحل مختلف بیماری ام‌اس دریافتند که افزایش سطح متابولیت‌های نوروپروتکتیو مانند کینورنیک اسید و پیکولینیک اسید

بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس شامل بیماری‌های ناتوان کننده و غیر قابل درمان هستند که شیوع آنها به سرعت در حال افزایش می‌باشد. با توجه به میزان شیوع و اهمیت این بیماری‌ها، نیاز فوری به توسعه راهبردهای درمانی جدید و مؤثرتر برای مبارزه با این بیماری‌های ویرانگر احساس می‌شود. (۶۴ و ۶۵) لذا هدف از این مطالعه مروری تأثیر مواد و متابولیت‌های مسیر کینورنین در بیماری‌های نورودژنراتیو و مولتیپل اسکلروزیس بود. درحال حاضر محققان با مطالعه مسیر کینورنین درحال توسعه روش‌های درمانی جایگزین و یا مکمل در درمان‌های موجود می‌باشند. هرچند هنوز نقش مسیر کینورنین، متابولیت‌ها و آنزیم‌های این مسیر در بیماری‌های نورودژنراتیو و ام‌اس به طور کامل مشخص نشده، ولی پژوهش‌های اخیر نشان داده اند که به محض شروع این بیماری‌ها متابولیت‌های نوروتوکسیک در بیمار افزایش چشمگیری پیدا کرده و متابولیت‌های نوروپروتکتیو کاهش می‌یابند. همان طور که در جدول ۱ نیز نشان داده شد، در تمامی

نیز در پلاسمای این بیماران پایین بود که نشان دهنده فعال شدن مسیر کینورنن می‌باشد. آنها همچنین نشان دادند که غلظت ۳- هیدروکسی کینورنن و کوئینولینیک اسید در این بیماران افزایش و غلظت کینورنیک اسید نیز کاهش یافته است (۶۸). لیم و همکاران نشان دادند که مسیر کینورنن و متابولیت‌های آن در بیماری‌زایی چندین بیماری نورودژنراتیو از جمله بیماری پارکینسون دخالت دارند. آنها پیشنهاد کردند که افزایش سطوح ۳- هیدروکسی کینورنن و کوئینولینیک اسید و نیز کاهش سطح کینورنیک اسید می‌تواند به وسیله برخی آنالوگ‌های ویژه و مهار کننده‌های آنزیمی باعث حفظ تعادل در مسیر کینورنن شوند (۳۷). مدیسون و جورجینی پیشنهاد دادند که آنزیم کینورنن مونواکسیژناز می‌تواند یک هدف درمانی برای بیماری‌های نورودژنراتیو باشد، چرا که مهار این آنزیم از یک طرف باعث افزایش تولید کینورنیک اسید شده و از طرف دیگر باعث کاهش تولید ۳- هیدروکسی کینورنن و کوئینولینیک اسید می‌شود (۶۹).

نتیجه‌گیری

به طور کلی از یافته‌ها و بحث فوق اینگونه می‌توان نتیجه‌گیری نمود که فعال‌سازی مسیر

تنها در مرحله عود کننده - فروکش کننده (RRMS)^(۱) بیماری ام‌اس مشاهده می‌شود و در مراحل پیشرونده اولیه (PPMS)^(۲) و پیشرونده ثانویه (SPMS)^(۳) این افزایش سطح مشاهده نشد. در حالی که متابولیت‌های سمی مانند ۳- هیدروکسی کینورنن و کوئینولینیک اسید به تدریج در مراحل پیشرونده ثانویه و پیشرونده اولیه افزایش می‌یابند. همچنین نتایج این مطالعات نشان داد که استراتژی‌هایی با هدف توازن بخشیدن به مسیر کینورنن و به خصوص سطوح کوئینولینیک اسید بر کینورنیک اسید می‌توانند روش‌های درمانی مناسبی به منظور کاهش نورودژنراسیون در ام‌اس باشند (۶۶). راجامانی و همکاران نقش آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز به عنوان یک هدف درمانی در بیماری پارکینسون را بررسی کردند و پیشنهاد دادند که با محدود کردن تشکیل کوئینولینیک اسید، آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز نقش کلیدی در شرایطی مانند التهاب و عفونت دارد. تحت چنین شرایطی آمینو کربوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز می‌تواند به عنوان ترمز عمل کرده و اثرات مخرب التهاب و اکسیتوتوکسیسیتی و نیز تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن را محدود کند (۶۷). گیل و همکاران متابولیت‌های مسیر کینورنن را در بیماری آلزایمر بررسی کردند و نشان دادند فعالیت آنزیم‌های کینورنن آمینو ترنسفرز در گلوبول‌های قرمز بیماران آلزایمر کاهش یافته است و همچنین غلظت تریپتوفان

- 1-Relapsing-Remitting MS(RRMS)
- 2-Primary Progressive MS(PPMS)
- 3-Secondary Progressive(SPMS)

می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو و ام اس داشته باشد. همچنین آنزیم کوئینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز که آخرین آنزیم مسیر کینورنین می‌باشد، در حال حاضر تنها آنزیم شناخته شده‌ای است که باعث تجزیه کوئینولینیک اسید و تبدیل آن به کوآنزیم ضروری نیکوتین آمیدآدنین دی نوکلئوتید می‌شود. از آنجایی که این آنزیم به سرعت اشباع می‌شود و عدم وجود آنزیم کافی سبب تجمع کوئینولینیک اسید و سمیت سلول‌های عصبی می‌شود، پیشنهاد می‌گردد که می‌توان با افزایش بیان این آنزیم به کمک ریز مولکول‌ها و یا نانو ذرات باعث شکست بیشتر کوئینولینیک اسید شده و مانع از تجمع بیش از حد این متابولیت در سلول‌ها شد.

تقدیر و تشکر

این مقاله مروری با توجه به ضرورت بررسی و پژوهش‌های بیشتر در ارتباط با بیماری‌های نورودژنراتیو و ام اس انجام پذیرفته است و بدین وسیله از کلیه کسانی که در این مطالعه ما را یاری نموده اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

کینورنین به دلیل تولید متابولیت‌های نوروتوکسیک و نوروپروتکتیو می‌تواند همانند یک شمشیر دو لبه عمل کند. در این راستا نیاز است که به استراتژی‌های جدید درمانی که منجر به تعدیل در متابولیت‌های مسیر کینورنین، کاهش تولید کوئینولینیک اسید و ۳- هیدروکسی کینورنین و افزایش تولید کینورنیک اسید و پیکولینیک اسید می‌گردند دست یافت. از آنجایی که آنزیم‌های موجود در مسیر کینورنین از اهمیت زیست پزشکی مهمی برخوردار می‌باشند، می‌توان آنها را یک هدف دارویی مهم در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مد نظر قرار داد. از جمله این اهداف دارویی می‌توان افزایش بیان آنزیم‌های کینورنین آمینو ترانسفراز به وسیله ریز مولکول‌ها و یا نانو ذرات جهت افزایش تولید کینورنیک اسید و مهار فارماکولوژیک آنزیم کینورنین مونو اکسیژناز جهت کاهش سطح ۳- هیدروکسی کینورنین را مد نظر قرار داد. آمینو کربوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز یکی دیگر از آنزیم‌های مهم مسیر کینورنین می‌باشد و تنها آنزیم شناخته شده‌ای است که می‌تواند ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلدئید را به کاتابولیت خوش‌خیم و نوروپروتکتیو پیکولینیک اسید تبدیل کند و از این طریق مانع از تجمع کوئینولینیک اسید از ۲- آمینو ۳- کربوکسی موکونیک سمی آلدئید شود. بنابراین پیشنهاد می‌گردد افزایش بیان آنزیم آمینو کربوکسی موکونات سمی آلدئید دکربوکسیلاز با کمک نانو ذرات

REFERENCES

1. Brettschneider J, Del Tredici K, Lee VMY, Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(2): 109-20.
2. Pal R, Larsen JP, Moller SG. The Potential of Proteomics in Understanding Neurodegeneration. *Int Rev Neurobiol* 2015; 121: 25-58.
3. Tsuang DW, Bird TD. Genetic factors in neurodegenerative diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017; 174(1): 3-4.
4. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature* 2016; 539(7628): 180-6.
5. Salinska E, Danysz W, Lazarewicz JW. The role of excitotoxicity in neurodegeneration. *Folia Neuropathologica* 2005; 43(4): 322-39.
6. McManus RM, Heneka MT. Role of neuroinflammation in neurodegeneration: New insights. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 9(1): 14.
7. Coppede F, Mancuso M, Siciliano G, Migliore L, Murri L. Genes and the environment in neurodegeneration. *Biosci Rep* 2006; 26(5): 341-67.
8. Bano D, Zanetti F, Mende Y, Nicotera P. Neurodegenerative processes in Huntington's disease. *Cell Death Dis* 2011; 2: e228.
9. Frank S. Treatment of Huntington's disease. *Neurotherapeutics. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2014; 11(1): 153-60.
10. Fahn S, Sulzer D. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. *Neuro RX* 2004; 1(1): 139-54.
11. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Pharmacy and Therapeutics* 2015; 40(8): 504-32.
12. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2012; 25(4): 433-47.
13. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology. Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2012; 37(1): 213-46.
14. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular pathogenesis of alzheimer's disease: an update. *Annals of Neurosciences* 2017; 24(1): 46-54.
15. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Medical principles and practice. International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2015; 24(1): 1-10.
16. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I. Tau in alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer Research* 2010; 7(8): 656-64.
17. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2013; 6(1): 19-33.
18. Owens B. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2017; 550: S105.
19. Zaehle T, Becke A, Naue N, Machts J, Abdulla S, Petri S, et al. Working memory in ALS patients: preserved performance but marked changes in underlying neuronal networks. *PloS One* 2013; 8(8): e71973.
20. Yacila G, Sari Y. Potential therapeutic drugs and methods for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Current Medicinal Chemistry* 2014; 21(31): 3583-93.
21. Vandenberghe W, Brorson JR. Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345(15): 1131-2.
22. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9(5): A387-94.
23. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2015; 14(2): 183-93.
24. Stinissen P, Hellings N. Activation of myelin reactive T cells in multiple sclerosis: a possible role for T cell degeneracy? *European Journal of Immunology* 2008; 38(5): 1190-3.
25. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9(3): 409-16.

26. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *International Journal of Tryptophan Research IJTR* 2009; 2: 1-19.
27. Lim CK, Brew BJ, Sundaram G, Guillemin GJ. Understanding the Roles of the Kynurenine Pathway in Multiple Sclerosis Progression. *International Journal of Tryptophan Research IJTR* 2010; 3: 157-67.
28. Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Frontiers in Neuroscience* 2014; 8.
29. Mancuso R, Hernis A, Agostini S, Rovaris M, Caputo D, Fuchs D, et al. Indoleamine 2,3 Dioxygenase (IDO) Expression and Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PloS One* 2015; 10(6): e0130715.
30. Croitoru-Lamoury J, Lamoury FM, Caristo M, Suzuki K, Walker D, Takikawa O, et al. Interferon-gamma regulates the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells via activation of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO). *PloS One* 2011; 6(2): e14698.
31. Stone TW, Addae JI. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. *European Journal of Pharmacology* 2002; 447(2-3): 285-96.
32. Moroni F, Russi P, Lombardi G, Beni M, Carla V. Presence of kynurenic acid in the mammalian brain. *Journal of Neurochemistry* 1988; 51(1): 177-80.
33. Carpenedo R, Chiarugi A, Russi P, Lombardi G, Carla V, Pellicciari R, et al. Inhibitors of kynurenine hydroxylase and kynureninase increase cerebral formation of kynurenate and have sedative and anticonvulsant activities. *Neuroscience* 1994; 61(2): 237-43.
34. 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* 1999; 19(7): 771-7.
35. Pearson SJ, Reynolds GP. Increased brain concentrations of a neurotoxin, 3-hydroxykynurenine, in Huntington's disease. *Neuroscience Letters* 1992; 144(1-2): 199-201.
36. Schwarz MJ, Guillemin GJ, Teipel SJ, Buerger K, Hampel H. Increased 3-hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2013; 263(4): 345-52.
37. Lim CK, Fernandez-Gomez FJ, Braidly N, Estrada C, Costa C, Costa S, et al. Involvement of the kynurenine pathway in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 2017; 155: 76-95.
38. Bryleva EY, Brundin L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology* 2017; 112(Pt B): 324-30.
39. Sundaram G, Brew BJ, Jones SP, Adams S, Lim CK, Guillemin GJ. Quinolinic acid toxicity on oligodendroglial cells: relevance for multiple sclerosis and therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation* 2014; 11: 204.
40. Schwarcz R, Whetsell WOJR, Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 1983; 219(4582): 316-8.
41. Kim JP, Choi DW. Quinolinic acid neurotoxicity in cortical cell culture. *Neuroscience* 1987; 23(2): 423-32.
42. Whetsell WO, Schwarcz R. Prolonged exposure to submicromolar concentrations of quinolinic acid causes excitotoxic damage in organotypic cultures of rat corticostriatal system. *Neuroscience Letters* 1989; 97(3): 271-5.
43. Guillemin GJ, Williams KR, Smith DG, Smythe GA, Croitoru-Lamoury J, Brew BJ. Quinolinic acid in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2003; 527: 167-76.
44. Lugo-Huitron R, Ugalde Muniz P, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, Rios C, Perez-de la Cruz V. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013; 2013: 104024.
45. Grant R, Coggan S, Smythe G. The physiological action of picolinic acid in the human brain. *International Journal of Tryptophan Research IJTR* 2009; 2: 71-9.

46. Rapisarda A, Pastorino S, Massazza S, Varesio L, Bosco MC. Antagonistic effect of picolinic acid and interferon-gamma on macrophage inflammatory protein-1 α /beta production. *Cellular Immunology* 2002; 220(1): 70-80.
47. Beninger RJ, Colton AM, Ingles JL, Jhamandas K, Boegman RJ. Picolinic acid blocks the neurotoxic but not the neuroexcitant properties of quinolinic acid in the rat brain: evidence from turning behaviour and tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *Neuroscience* 1994; 61(3): 603-12.
48. Pucci L, Perozzi S, Cimadamore F, Orsomando G, Raffaelli N. Tissue expression and biochemical characterization of human 2-amino 3-carboxymuconate 6-semialdehyde decarboxylase, a key enzyme in tryptophan catabolism. *The FEBS Journal* 2007; 274(3): 827-40.
49. 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. *Journal of Neurochemistry* 2005; 93(3): 611-23.
50. 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. *Current Biology CB* 2011; 21(11): 961-6.
51. Gulaj E, Pawlak K, Bien B, Pawlak D. Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. *Advances in Medical Sciences* 2010; 55(2): 204-11.
52. Garavaglia S, Perozzi S, Galeazzi L, Raffaelli N, Rizzi M. The crystal structure of human alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase in complex with 1,3-dihydroxyacetonephosphate suggests a regulatory link between NAD synthesis and glycolysis. *The FEBS Journal* 2009; 276(22): 6615-23.
53. Fukuoka S, Ishiguro K, Yanagihara K, Tanabe A, Egashira Y, Sanada H, et al. Identification and expression of a cDNA encoding human alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase (ACMSD). A key enzyme for the tryptophan-niacine pathway and "quinolinate hypothesis". *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(38): 35162-7.
54. Busse M, Hettler V, Fischer V, Mawrin C, Hartig R, Dobrowolny H, et al. Increased quinolinic acid in peripheral mononuclear cells in Alzheimer's dementia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2018; 268(5): 493-500.
55. Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, Lennon MJ, Lim CK, Jacobs K, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology* 2017; 112: 373-88.
56. Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, Schwarcz R. Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* 2004; 17(3): 455-61.
57. Tan L, Yu JT, Tan L. The kynurenine pathway in neurodegenerative diseases: mechanistic and therapeutic considerations. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 323(1-2): 1-8.
58. Zinger A, Barcia C, Herrero MT, Guillemin GJ. The involvement of neuroinflammation and kynurenine pathway in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 716859.
59. Rejdak K, Bartosik-Psujek H, Dobosz B, Kocki T, Grieb P, Giovannoni G, et al. Decreased level of kynurenic acid in cerebrospinal fluid of relapsing-onset multiple sclerosis patients. *Neuroscience Letters* 2002; 331(1): 63-5.
60. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(8): 745-58.
61. Kwidzinski E, Bunse J, Aktas O, Richter D, Mutlu L, Zipp F, et al. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-regulates autoimmune inflammation. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2005; 19(10): 1347-9.
62. Sakurai K, Zou JP, Tschetter JR, Ward JM, Shearer GM. Effect of indoleamine 2,3-dioxygenase on induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology* 2002; 129(1-2): 186-96.
63. Chiarugi A, Cozzi A, Ballerini C, Massacesi L, Moroni F. Kynurenine 3-mono-oxygenase activity and neurotoxic kynurenine metabolites increase in the spinal cord of rats with experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience* 2001; 102(3): 687-95.
64. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(9): 1250-6.

65. Chaudhuri A. Multiple sclerosis is primarily a neurodegenerative disease. *Journal of Neural Transmission* 2013; 120(10): 1463-6.
66. Lim CK, Bilgin A, Lovejoy DB, Tan V, Bustamante S, Taylor BV, et al. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Sci Rep* 2017; 7: 41473.
67. Thirtamara-Rajamani K, Li P, Escobar Galvis ML, Labrie V, Brundin P, Brundin L. Is the enzyme acmsd a novel therapeutic target in parkinson's disease? *Journal of Parkinson's Disease* 2017; 7(4): 577-87.
68. Gill LM, Middtun O, Refsum H, Ulvik A, Advani R, Smith AD, et al. Kynurenine Pathway Metabolites in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease JAD* 2017; 60(2): 495-504.
69. Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2015; 40: 134-41.

Materials and Metabolites of Kynurenine Pathway in Neurodegenerative Diseases and Multiple Sclerosis

Rostaminejad M¹, Rostaminejad A², Kalantari T^{1,3*}

¹Department of Laboratory Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, ²Department of Anesthesiology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, ³Diagnostic Laboratory Sciences and Technology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Received: 16 Oct 2018 Accepted: 14 May 2019

Abstract

Background & aim: Kynurenine pathway (KP) plays an important role in the pathogenesis of neuroinflammation and neurodegenerative disorders. In neurodegenerative diseases (NDD) such as Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), Huntington's disease (HD) and Multiple sclerosis (MS), brain neurons are initially involved and gradually disappear. In the present review article, the role and effect of changes in the balance of Kinorenin pathway metabolites in the process of exacerbation of neurodegenerative and MS diseases will be discussed.

Methods: The present review study applied various databases to collect all research reports which had been conducted in recent years to study and evaluate the Kinorenin pathways and metabolites in neurodegenerative and MS.

Results: Regarding the prevalence and importance of these diseases, there is an urgent need to develop new and more effective therapeutic strategies to fight these destructive diseases. One of the molecular pathways, along with the metabolites derived from it in all of the diseases, is the Kinorenin Path. The effect of the Kinorenin pathway on many diseases, including neurodegenerative and MS is observed in all of which imbalances in the levels of tryptophan and its metabolites. That is, if the amount of Kinorenin pathway metabolites is returned to the normal range, it will reduce the symptoms of the disease, while a change in the balance of these metabolites, seen in neurodegenerative diseases and MS, will worsen and progress the disease.

Conclusion: Kinorenin is known as an important determinant of immune responses and tolerance in T cells. In this case, it seems that the destruction of tryptophan and the production of a number of downstream metabolic pathways of Kinorenin, a disruption of protein synthesis, and the suppression of the production and proliferation of T cells is regulated in favor of diseases such as MS.

Keywords: Kynurenine Pathway, Neurodegenerative Diseases, Multiple Sclerosis, MS, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, IDO1.

***Corresponding author:** Kalantari T, Department of Laboratory Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Email: taherehk@yahoo.com

Please cite this article as follows:

Rostaminejad M, Rostaminejad A, Kalantari T. Materials and Metabolites of Kynurenine Pathway in Neurodegenerative Diseases and Multiple Sclerosis. *Armaghane-danesh* 2019; 24(1): 274-292