

Kinureninek és gyógyszerkutatás*

Tóth Fanni dr.¹ ■ Fülöp Ferenc dr.^{3, 4} ■ Szatmári István dr.³
Toldi József dr.⁵ ■ Dékány Imre dr.^{6, 7} ■ Vécsei László dr.^{1, 2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Interdiszciplináris Kiválósági Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA–SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Interdiszciplináris Kiválósági Központ, Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged

⁴MTA–SZTE, Sztereokémiai Kutatócsoport, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Biológia Intézet, Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék, Szeged

⁶Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Interdiszciplináris Kiválósági Központ, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, Szeged

⁷MTA–SZTE, Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport, Szeged

A kinureninek manapság intenzív érdeklődés tárgyát képezik, mivel számos fiziológias és patológias folyamatban részt vesznek. Az esszenciális aminosav triptofán elsősorban a kinurenin-útvonalon keresztül metabolizálódik. A lebomlás során kinurenin-aminotranszferázok segítségével keletkezik az egyik fontos termék, a kinurénsav. A kinurénsav excitatorikus receptorok ligandja, neuroprotektív tulajdonságú. A kinurénsav szintjének abnormális csökkenése vagy növekedése a neurotransmitter-rendszerek egyensúlyának felborulásához vezethet, és ez számos neurodegeneratív és neuropszichiátriai betegségben megfigyelhető. A kinurénsav a poláros szerkezete miatt nehezen jut át a vér–agy–gáton, emiatt közvetlenül nem alkalmas terápiás célokra. Ezért kutatásunk célja olyan kinurénsav-analógok előállítása és farmakológiai tesztelése volt, melyek a vér–agy–gáton könnyebben átjutnak. Az újonnan szintetizált kinurénsav-analógok hatékonynak bizonyultak több idegrendszeri betegség (migrén, Huntington-kór) modelljében. A kinurénsav-származékokkal kapott eredmények szerint e vegyületek új terápiás célpontot jelenthetnek a neurodegeneratív betegségek kezelésében. Kutatási eredményeink alapján számos szabadalmi bejelentést benyújtottunk. *Orv Hetil.* 2020; 161(12): 443–451.

Kulcsszavak: kinurénsav, neurodegenerációs betegség, neuroprotektív

Kynurenines and drug research

Currently kynurenines are considered a hot topic, because of their involvement in numerous physiological and pathological processes. The essential amino acid, tryptophan's main metabolism is through the kynurenine pathway. During the degradation of tryptophan, kynurenic acid is formed with the help of kynurenine aminotransferases. Kynurenic acid is an excitatory receptor ligand and it possesses neuroprotective properties. Abnormal decrease or increase in the kynurenic acid level can cause an imbalance in the neurotransmitter systems and it is associated with several neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. Kynurenic acid has a poor penetration through the blood–brain barrier, so it is unfit for therapeutic purposes. For this reason, the aim of our research was the synthesis and pharmacological testing of kynurenic acid analogues with a better blood–brain barrier penetration. The newly synthesized kynurenic acid analogues proved to be effective in models of some nervous system disorders (migraine, Huntington's disease). According to our results with the novel kynurenic acid analogues, these molecules may represent a new therapeutic target in the treatment of neurodegenerative diseases. Several patent applications were filed based on our results.

Keywords: kynurenic acid, neurodegenerative disease, neuroprotection

Tóth F, Fülöp F, Szatmári I, Toldi J, Dékány I, Vécsei L. [Kynurenines and drug research]. *Orv Hetil.* 2020; 161(12): 443–451.

(Beérkezett: 2019. október 22.; elfogadva: 2019. december 3.)

*A Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány, amely az utolsó Szerzőnek a Szabó Sándor (Irvine, CA) és Vécsei László (Szeged) professzorok által az „Innovatív Medicina 2. Új gyógyszerjelölt molekulák és orvosi műszerek: magyar kutatók és feltalálók” címmel a Magyar Tudományos Akadémián 2019. május 10-én rendezett szimpóziumon elhangzott előadása alapján készült.

Rövidítések

3HANA = (3-hydroxyanthranilic acid) 3-hidroxi-antranilsav; 3HAO = (3-hydroxyanthranilate oxidase) 3-hidroxi-antranilsav-3,4-dioxigenáz; 3HK = 3-hidroxi-*L*-kinurenin; ACMSD = (2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase) 2-amino-3-karboximukonát-6-szemialdehid-dekarboxiláz; AMPA-receptor = (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic acid receptor) α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav-receptor; AMSDH = (2-aminomuconate-6-semialdehyde dehydrogenase) 2-aminomukonát-szemialdehid-dehidrogenáz; ANA = (anthranilic acid) antranilsav; BSA = (bovine serum albumin) szarvasmarhaszérum-albumin; CamKII = (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) kalcium/kalmodulin dependens proteinkináz II; cAMP = (cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adozin-monofoszfát; CGRP = (calcitonin gene-related peptide) kalcitonin génrelációs peptid; fEPSP = (field excitatory postsynaptic potential) serkentő posztzinaptikus mezőpotenciál; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; GPR35 = (G protein-coupled receptor 35) G_i-fehérje-asszociált receptor 35; HPLC-MS = (high-performance liquid chromatography-mass spectrometry) nagy hatékonyságú folyadékromatográfia-tömegspektrometria; ICV = intracerebroventricularis; IDO = indolamin-2,3-dioxigenáz; ip. = intraperitonealisan; IR = immunreaktív; KAT = kinurenin-aminotranszferáz; KMO = kinurenin-monooxigenáz; KYNA = (kynurenic acid) kinurénsav; *L*-KYN = (*L*-kynurenine) *L*-kinurenin; NAD⁺ = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NMDA-receptor = N-metil-D-aszpartát-receptor; nNOS = neuronális nitrogén-monoxid-szintáz; NTG = nitroglicerin; PAH = poli-(allilamin-hidroklorid); QPRT = (quinolinate phosphoribosyl transferase) kvinolinsav-foszforibozil-transzferáz; QUIN = (quinolinic acid) kvinolinsav; sc. = szubkután; TDO = triptofán-2,3-dioxigenáz; TNC = (trigeminal nucleus caudalis) caudalis trigeminalis mag; α -7nAChR = (α -7 nicotinic acetylcholine receptor) α -7-nikotinos acetilkolinreceptor

Kinurenineknek nevezzük a kinurenin-útvonal metabolitjait, amelyek számos fiziológiás és patológiás folyamatban részt vesznek [1]. A kinureninek napjainkban intenzív kutatások tárgyát képezik, az elmúlt 20 évben (1999–2019) a témában több mint 4000 közlemény jelent meg (Web of Science; 2019. 10. 22.; <https://www.webofknowledge.com>; keresés a „kynurenine” kulcsszóra).

A triptofán egy esszenciális aminosav, amely a fehérjék egyik építőköve és prekürzora a szerotonin-, a kinurénsav (KYNA, 4-hidroxi-kinolin-2-karbonsav)- és a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺)-bioszintézisnek. A triptofánlebomlásnak több metabolikus kaszkádja létezik: kevesebb mint 5%-a a metoxi-indol-útvonalon, míg 95%-a a kinurenin-útvonalon keresztül metabolizálódik [1]. A metoxi-indol-útvonalon keletkezik a szerotonin és a melatonin.

A triptofánlebomlás másik metabolikus kaszkádja a kinurenin-útvonal (*1. ábra*), mely szabad gyökök és citokin hatására aktiválódhat, és módosíthatja a triptofán-kinurenin konverziót végrehajtó enzimek aktivitását [2]. Míg a metoxi-indol-útvonal a triptofán indolgyűrűjét

nem befolyásolja, addig a kinurenin-útvonalon a metabolizmus első lépéseként az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) [3] vagy a triptofán-2,3-dioxigenáz (TDO) [4] enzimek a triptofán indolgyűrűjét hasítják, és N-formilkinurenin képződik, amely a továbbiakban formamidáz enzim segítségével *L*-kinureninné (*L*-KYN) alakul [5]. Az *L*-KYN-ből három irányban folytatódhat a lebomlás. A kinurenináz enzim segítségével antranilsav (ANA) képződik, amely először a 3-hidroxi-antranilsav-hidroxiláz segítségével 3-hidroxi-antranilsavvá alakul, majd 2-amino-3-karboximukonát-szemialdehid képződik 3-hidroxi-antranilsav-3,4-dioxigenáz (3HAO) hatására. A 2-amino-3-karboximukonát-szemialdehidből spontán kvinolinsav (piridin-2,3-dikarbonsav, QUIN) keletkezik. A QUIN-ből kvinolinsav-foszforibozil-transzferáz (QPRT) segítségével végül NAD⁺ jön létre, amely kulcs szerepet játszik a sejtek működése során (például energiametabolizmus, sejthalál, a kalciumhomeosztázis szabályozása, génexpresszió stb.) [6]. A 2-amino-3-karboximukonát-szemialdehidből 2-amino-3-karboximukonát-6-szemialdehid-dekarboxiláz (ACMSD) hatására 2-aminomukonát-szemialdehid képződik, amely spontán pikolinsavvá alakulhat, valamint a 2-aminomukonát-szemialdehid 2-aminomukonát-szemialdehid-dehidrogenáz (AMSDH) segítségével 2-aminomukonáttá alakul, amelyből végül glutaril-koenzim A, majd acetoacetát képződik. A második útvonalon az *L*-kinureninből a kinurenin-aminotranszferázok (KAT) irreverzibilis transzaminációval KYNA-t állítanak elő [7], míg a harmadik útvonalon az *L*-KYN-ből kinurenin-monooxigenáz enzim segítségével előbb 3-hidroxi-*L*-kinurenin (3HK), majd KAT segítségével xanturénsav képződik. Továbbá a 3HK-ből a kinurenináz segítségével 3-hidroxi-antranilsav (3HANA) keletkezik, majd ez oxidálódhat cinnabarin-savvá. A cinnabarin-sav aktiválja a mGlu4 glutamát-receptort, felvetve annak lehetőségét, hogy releváns lehet a Parkinson-kór kialakulásában vagy kezelésében [8].

A kinureninlebomlás komponensei káros és protektív hatást egyaránt eredményezhetnek a központi idegrendszerben. A QUIN és metabolitjai neurotoxikus, míg a KYNA neuroprotektív hatású lehet [9]. A 3HK-nak és az ANA-nak neurotoxikus hatása van a szabadgyök-generálás és így az oxidatív stressz növelése által [10].

A KYNA többféle receptor működését szabályozza a központi idegrendszerben. Mikromólos koncentrációban az NMDA-receptor endogén antagonistája, annak sztrichnininszenzitív glicin kötőhelyén antidepresszáns és pszichomimetikus hatást fejthet ki [11]. A KYNA az α -7-nikotinos acetilkolinreceptorhoz (α -7nAChR) nagyobb affinitással kötődik, mint az NMDA-receptorokhoz, mikromólos koncentrációban nem kompetitív antagonistája a receptornak, hozzájárulhat a depresszióban, skizofréniában, demenciában és Down- és Crohn-szindrómában megfigyelhető kognitív károsodáshoz [12]. Az α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA)-receptorokon koncentrációfüggő módon alacsony koncentrációban agonista, míg magas koncentrá-

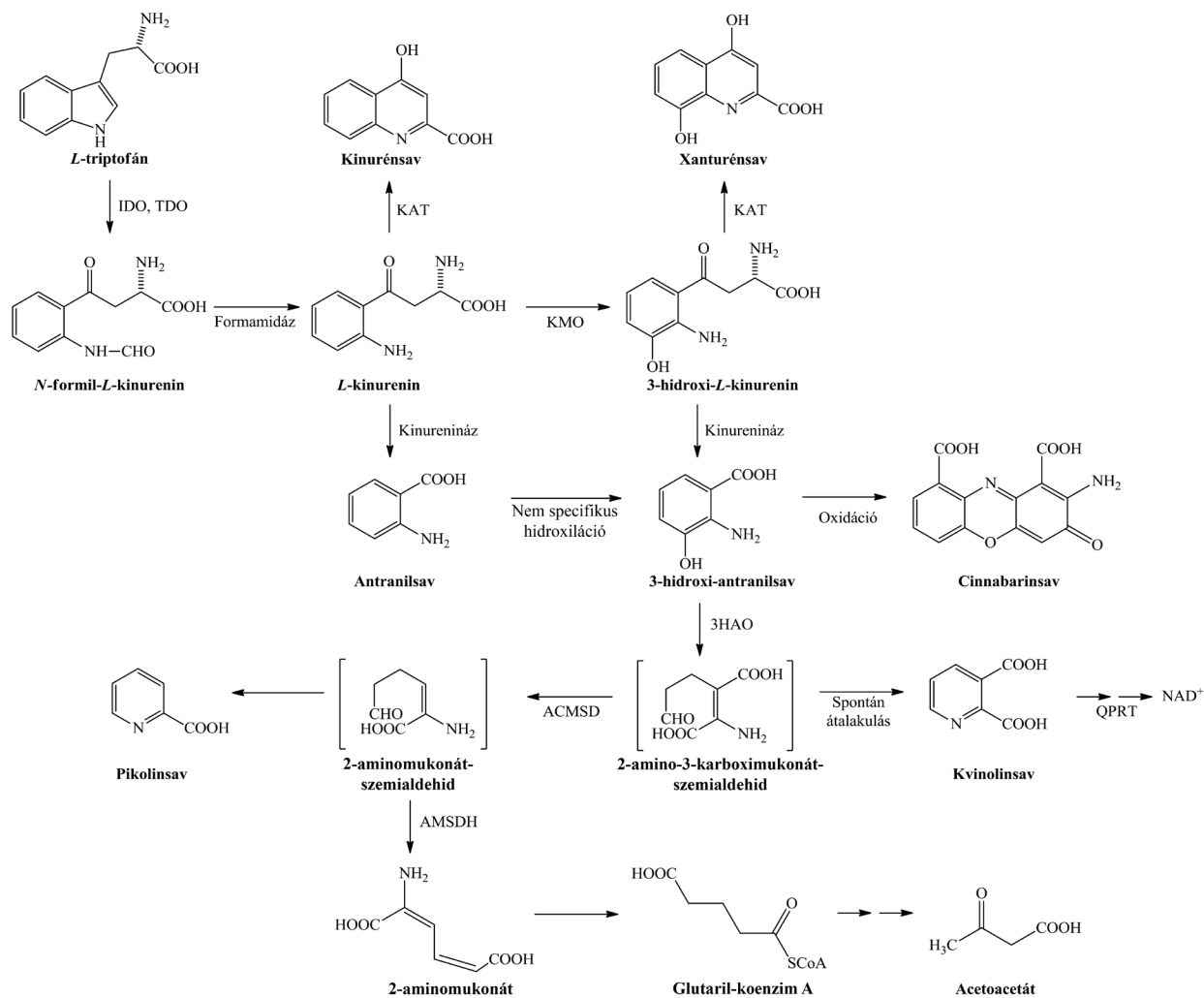
cióban antagonistát hatást is kifejthet [13]. A KYNA endogén ligandja a G_i-fehérje-asszociált receptor-35-nek (GPR35) [14].

Mivel a KYNA számos receptoron hat, a KYNA szintjének abnormális csökkenése vagy növekedése a neurotranszmitter-rendszerek egyensúlyának felborulásához is vezethet, és ez számos neurodegeneratív és neuropszichiátriai betegségben megfigyelhető: Parkinson-kór esetén csökkent a KYNA-koncentráció a prefrontális kéreg, a substantia nigra és a putamen területén [15]. Ezen területeken a KAT-aktivitás is csökkent [16]. Huntington-kórban a striatumban, illetve a cerebrospinalis folyadékban alacsonyabb a KYNA-szint, valamint a striatumban a KATI- és KATII-aktivitás is csökkent [17]. Alzheimer-kóros betegek vérében a KYNA-koncentráció csökkent [18]. Egyes kórképekben a KYNA-szint szokatlanul magas. A KYNA-koncentráció emelkedik skizofrén betegek agykérgi területein [19]. Emelkedett KYNA-szint található a Down-szindrómás betegek frontális és temporális

kérgi területein [20]. Elképzelhető, hogy részben ez felelős a Down-szindrómás betegek gyengébb szellemi teljesítményéért. Patkányokban a KYNA intracerebroventricularis (ICV) adagolása ataxiát, alvást, légzésdepressziót és csökkent felfedező magatartást okozott [21]. Ezen eredmények a megnövekedett KYNA-szint káros hatását bizonyítják, kiváltképp a kognitív funkciókra hatva.

Több idegrendszeri betegség kialakulásában szerepet játszhat a KYNA és a QUIN arányának eltolódása. Az egyes metabolitok mennyiségének szabályozása terápiás eszközként szolgálhat a neurodegeneratív és neuropszichiátriai betegségekben. Ennek eredményeként a kinurenin-út vonal számos potenciális célpontot tartogat a gyógyszerkutatásban az idegtudomány területén.

A KYNA a poláros struktúrája miatt nehezen jut át a vér-agy-gáton [22], ezért nem alkalmas terápiás célokra. Ezen probléma leküzdésére jelenthet megoldást a kinurenin-út vonal különféle módosítása. A KYNA-szint emelése történhet előanyagának alkalmazásával. A neutrális



1. ábra

A triptofándegradáció kinurenin-út vonala

3HAO = 3-hidroxi-antranilsav-3,4-dioxygenáz; ACMSD = 2-amino-3-karboximukonát-6-szemialdehid-dekarboxiláz; AMSDH = 2-aminomukonát-szemialdehid-dehidrogenáz; IDO = indolamin-2,3-dioxygenáz; KAT = kinurenin-aminotranszferáz; KMO = kinurenin-monooxygenáz; QPRT = kvinolinsav-foszforibozil-transzferáz; TDO = triptofán-2,3-dioxygenáz

aminosav-transzporterek segítségével a KYNA előanya- ga, az *L*-KYN könnyen átjut a vér–agy-gáton. Kombinál- va probeneciddel, amely gátolja a KYNA agyból való ki- ürülését, képes a KYNA szintjét az agyban szignifikánsan megnövelni [23]. Egy másik módja az agyi KYNA-szint- emelésnek a triptofán metabolizmusának a KYNA irá- nyába való eltolása. Több enziminhibitor fejlesztettek ki, amelyek a kinurenináz, a kinurenin-monooxygenáz és a 3-hidroxi-antranilsav-3,4-dioxigenáz enzimek műkö- dését modulálják [1]. A harmadik kutatás-fejlesztési trend a KYNA-származékok előállítás, vizsgálata. A KYNA halogénezett analógjainak – mint a 7-klór-ki- nurénsav és az 5,7-diklór-kinurénsav – magasabb az NMDA-antagonista potenciálja a KYNA-hoz képest [24].

A Szegedi Tudományegyetemen több éve folyó vizs- gálatok célja a KYNA-nál jobb penetranciájú, vízzoldható és jó biológiai hozzáférésű származékok előállítás. Jelen összefoglaló közleményünkben áttekintjük az általunk előállított KYNA-analógok eddigi kísérletes eredményeit

és különböző idegrendszeri betegségekben (migrén, Huntington-kór) alkalmazható terápiás lehetőségeit. Az *1. táblázatban* összefoglaljuk a kutatási eredményeink alapján benyújtott szabadalmi bejelentéseket.

Migrén

A Nemzetközi Fejfájás Társaság besorolása alapján a migrén a primer fejfájásbetegségek közé tartozik. Globá- lis előfordulása 14,4%. A nemek tekintetében szignifi- káns eltérést mutat a prevalencia: a nőknél 18,9%, férfiak- nál 9,8%. A migrén egzakt mechanizmusa továbbra sem teljesen tisztázott, így kezelése a többfajta gyógyszer el- lenére sem mindig megoldott. Ismert azonban, hogy a migrén neurovascularis kórkép, melyben a durális erek- ben és az őket beidegző idegrendszeri struktúrákban je- lentős változások zajlanak, és a trigeminalis rendszer ak- tíválódik, s kialakul benne a perifériás és centrális szenzitizáció [25].

1. táblázat | Kutatási eredmények alapján benyújtott szabadalmi bejelentések

Bejelentési ügyszám	Elsőbbségi nap	Cím	Feltalálók neve
P0700051 PCT/HU2008/000005	2007. 01. 17.	Kinurénsav és származékai alkalmazása a gyomor-bél traktus hipermotilitással és gyulladással járó állapotai- nak és köszvénynek a kezelésére alkalmas gyógyszer- készítmény előállítására / Use of kynurenic acid and derivatives thereof in the treatment of conditions of the gastrointestinal tract accompanied by hypermoti- lity and inflammation or gout or multiple sclerosis	Dr. Vécsei László; Dr. Boros Mihály; Dr. Kaszaki József
P0900281 PCT/HU2010/000050	2009. 05. 05.	Kinurénsav-származékok, eljárás a vegyületek előállítására. A vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és alkalmazásuk fejfájás kezelésére / Kynurenic acid analogues, pharmaceutical compositi- ons containing same and use of said compounds for the treatment of headache	Dr. Vécsei László; Dr. Knyihár Erzsébet; Dr. Párdutz Árpád; Dr. Tajti János; Varga Hedvig; Vámos Enikő; Dr. Toldi József; Dr. Fülöp Ferenc; Dr. Szatmári István; Dr. Boros Mihály; Dr. Kaszaki József
P1000343 (Lajstromszám: 230366) PCT/HU2011/000062 EP 2588109 US 13/806,699	2010. 06. 29.	Kinurénsavamid-származékok alkalmazása Hunting- ton-kór kezelésére / Use of kynurenic acid amide derivatives for the treatment of Huntington's disease	Dr. Vécsei László; Dr. Zádori Dénes; Dr. Klivényi Péter; Dr. Fülöp Ferenc; Dr. Szatmári István; Dr. Toldi József; Dr. Freund Tamás; Dr. Nyíri Gábor; Szónyi András; Dr. Toldi József
P1500356 PCT/HU2016/050034 US15/747,860	2015. 07. 31.	Hatóanyagoknak a központi idegrendszerben történő szabályozott leadására alkalmas nanokompozit, eljárás annak előállítására és alkalmazása / Sustained release nanocomposite, a process for producing the same and use thereof	Dr. Dékány Imre; Dr. Krizbai István; Dr. Majláth Zsófia; Dr. Toldi József; Varga Noémi; Dr. Vécsei László
P1600179 PCT/HU2017/000014 EP17759330.8A US16/082,099	2016. 03. 04.	Új típusú, C-3 szubsztituált kinurénsavszármazékok hatékonyabb neuroprotektív aktivitással / Novel types of c-3 substituted kynurenic acid derivatives with improved neuroprotective activity	Dr. Fülöp Ferenc; Dr. Szatmári István; Dr. Toldi József; Dr. Vécsei László

A migrénterápiában kardinális szerepet játszik a szerotonin, mivel a szelektív 5-HT_{1B/1D}-receptor-agonista hatású triptánok fontosak a specifikus rohamterápiában. A triptánok gátolják a meningealis erek vasoconstrictióját, és prejunkcionálisan gátolják a primer afferensekből a vasoactív peptidok (P-anyag és CGRP [kalcitonin-gén-relációs peptid]) felszabadulását, blokkolva a neurogén gyulladás kialakulását [26].

A glutamát fontos szerepet játszik a trigeminalis aktiválásban és a szenzitizációban, így a glutamátreceptorok szabályozása döntő fontosságú a migrén patogenezisében [27]. Krónikus migrénes betegek vérmintáiban a KYNA- és a 3HK-szint csökkent, míg az ANA-szint megnövekedett. A KYNA-szint-csökkenés korrelál azzal, hogy migrénes betegekben az NMDA-receptorok fokozottan aktívak [28]. Következésképpen a kinureninrendszer a szerotonerg és a glutamáterg neurotranszmisszió révén részt vesz a migrén patomechanizmusában. A KYNA-analógok terápiás jelentőségét az is növeli, hogy hasonlítanak az endogén kiindulási molekulához, így az eddigi migrénelenes gyógyszerekhez viszonyítva kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkeznek.

Nitroglicerín (NTG) szisztémás adása patkányban – ami a migrén egy kísérletes modellje – széles körű neuronális aktivációt okoz, a TNC másodlagos nociceptoraiban [29]. Ezen idegsejtekben a NTG növeli a neuronális nitrogén-monoxid-szintáz (nNOS) és a kalcium/kalmodulin dependens proteinkináz II (CamKII) expresszióját [30], ami szenzitizációs jelenség is, így párhuzamba állítható a migrénben lezajló változásokkal. A trigeminalis nociceptio kísérletes vizsgálatára az orofaciális areába adott formalininjekció is alkalmas [31], ami szintén a trigeminalis rendszer aktiválásához és szenzitizációjához vezet.

Vizsgálataink során két KYNA-analóg (a 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid és a 2-(2-N-pirrolidiletiamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid; 1 mmol/testsúlykg dózisban ip. adagolva) hatását elemeztük a szisztémásan adott NTG és a trigeminalis areába adott szubkután (sc.) formalininjekció indukálta nNOS-, CamKII-, CGRP- és c-fos-immunreaktivitás-változásra. A NTG szignifikánsan megnövelte a nNOS- és CamKII-IR sejtek számát a C1–C2 régió felszínes rétegeiben, azon csoportokban, amelyek előkezelést nem kaptak. A NTG-indukált nNOS- és CamKII-immunreaktivitás-változásokat a fent említett KYNA-analógok sikeresen kivédtek. A CGRP-IR rostok területe szignifikánsan kisebb volt NTG-kezelt állatok csoportjában, mint a placebokezelésben részesült csoportban. Ezt a csökkenést eredményesen kivédte a fenti KYNA-származékokkal történő előkezelés. Szisztémás NTG hatására jelentős mértékű c-fos-immunreaktivitás figyelhető meg, amely hatást kivédtek a 2-(2-N-pirrolidiletiamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid KYNA-származékkal. Azoknál az állatoknál, amelyek sc. formalininjekciót kaptak a V/2 areába, az injekcióval azonos oldalon nagymértékben megemelkedett a

c-fos-IR sejtek száma a nyaki gerincvelői szakaszon. Ezt a hatást sikeresen kivédtek a fent említett KYNA-származékokkal.

Összefoglalva: kimutattuk [32], hogy az ismertett fejfájásmodellekben a trigeminalis rendszer aktiválódása során bekövetkezett változásokat kivédtek a 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid és a 2-(2-N-pirrolidiletiamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid adásával, azaz azok migrénelenes hatást mutattak. Az új KYNA-származékok használata új terápiás lehetőséget jelent a migrén és egyéb, a trigeminalis rendszer aktiválódásával járó fejfájások kezelésében. Ezek alapján 2009. 05. 05-én benyújtottuk a P0900281. ügyszámú szabadalmi bejelentést [32] (1. táblázat).

Huntington-kór

A Huntington-kór autoszomális dominánsan öröklődő progresszív neurodegeneratív betegség. Jellemzően középkorú betegekben jelennek meg az első tünetek: kognitív hanyatlás, pszichopatológiai zavarok és motoros tünetek. A striatum közepes méretű tüskés neuronjainak szelektív pusztulása figyelhető meg [33]. Habár a Huntington-kór előfordulása nem túl gyakori (kb. 5/100 000), a betegség progresszív jellegű, és 10–15 éven belül elkerülhetetlenül halálos. A motoros tünetek közé sorolandó brady- és hypokinesisben jelentkező járászavar állandó ápoláshoz vezet. Az intenzív kutatások ellenére jelenleg csak a tünetek enyhítésére érhetőek el különféle vegyületek [34]. Ezért kardinális újabb terápiás vegyületek kifejlesztése.

A kórkép állatkísérletes modellezésére és az új vegyületek tesztelésére a leggyakrabban transzgenikus egereket használnak, egy ilyen transzgenikus egérmodell a N171-82Q törzs [35]. Az ezen állatokban kifejlődő elváltozások relatíve jól képviselik a humán kórfolyamatot, és az állatok gyors szaporodása garantálja a nagy elemszámú tesztelést. A szimptomák jellemzően 2 hónapos korban kezdenek megjelenni. A transzgenikus állatok testtömege ezután nem növekszik tovább, tremor, koordinációs zavar, csökkent motoros aktivitás és abnormális járás alakul ki. Végül az állatok testtömege csökken, és 110–130 napos korban elpusztulnak. A transzgenikus állatokban nem figyelhető meg a humán esetekre jellemző nagymértékű striatalissejt-pusztulás. Ugyanakkor a striatalis idegsejtek méretének csökkenése, ami komoly funkciózavarra utal, megfelelő lehet a vegyületek neuroprotektív hatásának vizsgálatára [36].

A KYNA szisztémás adagolása a Huntington-kór kezelésére mégsem merül fel, előnytelen farmakokinetikai tulajdonságai miatt (rossz oldhatóság, a vér-agy-gáton nehezen penetrál, illetve szervesanion-transzporterek segítségével gyorsan ürül az agyból). A kutatás célja az volt, hogy a Huntington-kór tüneteinek megelőzésére és kezelésére hatékony KYNA-analógokat találjunk. Korábbi vizsgálatainkban a 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-

karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid sójának jótékony hatását találtuk az epilepszia *in vitro* modelljében [37]. Vizsgálataink során a szisztémásan adagolt KYNA-amid-analóg 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid hatását elemeztük a Huntington-kór N171-82Q transzgenikus egérmodelljében az állatok túlélésére, motoros aktivitására, testtömegére és a striatum idegsejtjeinek méretére. A 100 mg/ttkg dózisban ip. adagolt 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid szignifikánsan 30,7%-kal javította az N171-82Q transzgenikus állatok túlélési idejét 111 ± 6 napról 145 ± 12 napra. A magatartásvizsgálat első 3 hetében a 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidrokloriddal való kezelés még nem javította a megtett távolságot, amely 19,9%-kal volt kisebb a transzgenikus állatok esetében a vad típusú állatokhoz képest. A második 3 hétben pozitív változások jelentkeztek a kezelt transzgenikus állatoknál. A kezelés utolsó 3 hetére a megtett távolság szignifikáns javulást mutatott a 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidrokloriddal kezelt transzgenikus állatoknál. A vad típusú állatok testtömege 14 hetes korukig folyamatosan növekedett, a kezeletlen transzgenikus állatok testtömege 7 hetes koruk után nem változott szignifikánsan. A kezelés azonban szignifikáns mértékű emelkedést idézett elő a transzgenikus állatok testtömegében a kezeletlen transzgenikus állatokhoz képest. Az N171-82Q transzgenikus egerek striatalis idegsejtjeinek átlagos térfogata 14%-kal volt kisebb a vad típusú egerek striatalis idegsejtjeinek átlagos térfogatához képest. A 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidroklorid-kezelés eredményesen kivédte az idegsejtek atrophiját, ugyanis a kezelt transzgenikus állatok striatalis idegsejtjeinek mérete szignifikánsan nagyobb volt a kezelést nem kapott transzgenikus állatokhoz képest.

Összefoglalva: kimutattuk [38, 39], hogy egy KYNA-amid-származékkal, a 2-(2-N,N-dimetilaminoetilamin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on-hidrokloriddal való kezelés a Huntington-kór N171-82Q transzgenikus állatmodelljében többszörös protektív hatást mutat. Így a KYNA-amid-analógok használata új terápiás lehetőség lehet a Huntington-kór kezelésében. Ezek alapján 2010. 06. 29-én benyújtottuk a P1000343 ügyszámú szabadalmi bejelentést [38] (1. táblázat).

Szabályozott hatóanyag-leadású rendszerek

A gyógyszerkutatásban kardinális a hatóanyagok a megfelelő koncentrációban ideális helyre való eljuttatása, a szabályozott és célzott hatóanyag-leadás megvalósítása. A hatóanyag-kioldódás végbemehet diffúzió által, amely a hatóanyag körül egy vagy több réteg kialakításával szabályozható. Ezen rendszerek nano- vagy mikrométeres nagyságrendűek, melyek megelőzik a gyógyszermolekulák idő előtti lebomlását, illetve gyors kioldódását. A nyújtott hatóanyag-leadás másik előnye, hogy a ható-

anyag a szervezetben nem jelenik meg hirtelen túl nagy mennyiségben. A biológiai alkalmazás esetében kardinális, hogy a rendszer komponensei biológiailag kompatibilis és lebomló anyagokból álljanak, a szervezetben toxikus folyamatot ne okozzanak, ne aggregálódnak. Ennélfogva rendszeresen használnak endogén anyagokat: fehérjéket, micellákat, liposzómákat, membrán- (például lipidek) vagy szövetalkotókat (például hialuronsav) vagy sejtet, melyekbe bezárva a gyógyszermolekulák bejuttathatók a szervezetbe. Az így létrehozott konjugátumokat hasonló tulajdonságú anyagokkal csomagolják be, kialakítva egy mag-héj struktúrát. Héjnak szervesen nanorészecskéket, lipideket, biopolimereket vagy polielektrolitokat is használhatnak. Az utóbbiak közül a poli(tejsav-glikolsav) vagy a kitozán használata gyakori.

Sok betegség kezelése azért nem megoldott, mivel a hatóanyag nem jut el a megfelelő területre. Ez a nehézség kiváltképp a vér-agy-gáttal „lezárt” területet, a központi idegrendszeret érinti. A vér-agy-gát strukturális és enzimikus barrierként az agy védelmét biztosítja. A neurodegeneratív betegségek (például Alzheimer- és Parkinson-kór, amyotrophiás lateralsclerosis, sclerosis multiplex) vagy a migrén és az epilepszia terápiajában nagyon fontos eme nehézség leküzdése. A gyógyszereknek a vérből az agyba történő diffúziója során a lipidmembránon át kell jutnia. Ehhez hidrofób jelleg és kis méret szükséges. Sok farmakon nem rendelkezik ilyen tulajdonságokkal, így a probléma leküzdésére különböző technikai megoldásokat kell felhasználni. Végül a kolloid méret-tartományú gyógyszerhordozók adták meg az új irányvonalat. Ezeknek ideális tulajdonságai a következők: részecskeméret ≤100 nm, ne legyen toxikus, legyen stabil a vérben, ne aggregálódjon, a reticulohistiocytar rendszer ne távolítsa el, hosszú legyen a vérben a tartózkodási ideje, és egyszerű legyen előállítani. A hatóanyag vér-agy-gáton való penetrálására megoldást jelenthet a nanohordozós rendszerek kifejlesztése. Ezeknek számos előnyük van: megfelelő funkcionálizálással adott helyre köthető, célzott hatóanyag-leadás céljából, kisebb mennyiségű hatóanyag elég, szabályozott hatóanyag-leadás kivitelezhető, és számtalan beadási formája létezik (oralis, inhaláció, parenteralis).

Ismert, hogy a KYNA alig jut át a vér-agy-gáton, míg prekürzora, az *L*-kinurenin igazán jól bejut az agyba [35]. A micellába zárt KYNA a hatóanyag koncentrációjának szinten tartására adhat megoldást az agyban. *In vivo* vizsgálatok során jelentős KYNA jutott a központi idegrendszerbe, míg a micella nélküli KYNA nem okozott változást [40]. A KYNA becsomagolása lehetőséget nyújthat a KYNA kapszulázására. A hatóanyagok hatását elősegítő, akár a hatóanyag-molekulához kapcsolt egyéb vegyületek központi idegrendszerbe történő bejuttatására is igény lehet. Ilyen adjuváns hatású vegyület például az E-vitamin. A kompozitokban hordozóként a szarvasmarhaszérum-albumin (BSA) alkalmazható, amely biokompatibilis, biológiailag lebomló makromolekula, kedvező mellékhatásprofilal. Alkalmazása rendkívül el-

terjedt, struktúrája révén előnyösen használható a hatóanyag megkötésére [41]. Ismertek olyan vegyületek, amelyek a hordozóhoz kapcsolódva a hatóanyag-hordozó komplex fizikokémiai tulajdonságait javítják, vagy megváltoztatják biológiai aktivitásukat, ilyen a poli-(allilamin-hidroklorid) (PAH), egy biokompatibilis szintetikus polikation, amely foszfátmegkötő [42].

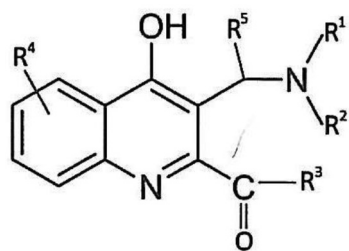
Kutatásunk során előállítottunk új nanokompozitot, amely tartalmaz: a) egy magrészt, mely biokompatibilis, biológiailag lebomló anyagot tartalmaz, és amely a hatóanyagok reverzibilis megkötésére, majd megfelelő célterületen történő felszabadítására képes, ahol a magban lévő, biokompatibilis anyag koncentrációja 4–30 ve-
gyes%, és a mag átmérője 5–10 nm; b) egy vagy több héjrész, mely a magrészt anyagával kémiai kötés kialakítására képes, polielektrolitot és adott esetben egy vagy több egyéb biokompatibilis anyagot tartalmaz, ahol a héjrészben a polielektrolit koncentrációja 0,04–1,5 ve-
gyes%, azaz a magrészt és a héjrész egymással kémiai kötéssel kapcsolódik.

Előállítottunk egy nanokompozitot, amelyben a magrészt BSA-t és a héjrész PAH-t, hatóanyagként KYNA-t és/vagy egy adjuvánt, előnyösen E-vitamint tartalmaz. A 6,5–7,5 közötti pH-n előállított nanokompozitban a magrészt képező polimert natív konformációban állítottuk elő, 5–10 nm átmérővel; a magrészt képező polimer és a hatóanyag között reverzibilis kölcsönhatást alakítottunk ki; a magrészt hozzáadtuk a héjrész képező polielektrolitot. Vizsgálataink során a BSA/KYNA/PAH kompozittal érzük el a hatóanyag kioldódásának modulálását, valamint a vér-agy-gáton történő átjutást. Az *in vitro* kísérletek alapján megállapíthatjuk, hogy a KYNA kioldódása a mag-héj kompozitból jól modulált folyamat. A KYNA vér-agy-gáton keresztüli permeációját BSA/KYNA/PAH nanokapszulából *in vitro* vér-agy-gát-modell [43] segítségével határoztuk meg. A KYNA permeációjának vizsgálata során szemipermeábilis filterek (pórusméret: 0,4 µm, anyag: poliészter) felső felére agyi endothelisejteket tettünk, míg az alsó felére pericytákat. A szabad KYNA-t, illetve a BSA/KYNA/PAH nanokapszulákat a felső kompartmentumba 20 µM KYNA-végkoncentrációban adagoltuk. Egy óra múlva az alsó kompartmentumokból mintát vettünk, amelyből egy HPLC-MS rendszerrel megmértük a KYNA koncentrációját. A KYNA permeabilitási koefficiense BSA/KYNA/PAH nanokapszulából szignifikáns mértékben (1,9-szer) magasabb volt a szabad KYNA értékéhez képest.

Összefoglalva megállapítható [44, 45], hogy a BSA/KYNA/PAH nanokapszulából a KYNA szignifikánsan nagyobb mennyiségben jut át a vér-agy-gáton, mint a szabad KYNA. A BSA/KYNA/PAH nanokapszula alkalmas gyógyszer-molekulák szállítására, leadására a vér-agy-gáton való átjutás révén a központi idegrendszerben. Ezen eredmények alapján 2015. 07. 31-én benyújtottuk a P1500356 ügyszámú szabadalmi bejelentést [44] (1. táblázat).

Új típusú C-3-szubsztituált kinurénsav-származékok

Neurodegeneráció kialakulhat, ha az agy neurotoxicitásnak, gyulladásnak, jelentős oxidatív stressznek vagy például genetikai háttérű fehérje-rendellenességnek van kitéve. A neuroprotektív szerek képesek az agy neuronális szerkezetét és/vagy működését megvédeni; olyan krónikus állapotok hatását tudják csökkenteni, amelyek ronszolják a neuronokat, csökkenthetik az agy térfogatát, és funkcionális zavarokhoz vezethetnek. A neurodegeneratív betegségek terápiájára, tüneti kezelésére már léteznek engedélyezett gyógyszerek, állandó igény van azonban kevesebb mellékhatású (például szívproblémák, hányinger, gyengeség, nyugtalanság, szédülés, alvászavar stb.) gyógyszerekre. Az agyban vannak olyan endogén molekulák, melyek nem csak neuroaktívak, de neuroprotektív tulajdonsággal is rendelkeznek. A neuroaktív kinureninek között a KYNA az, amely kimondottan neuroprotektív. Miután a KYNA endogén molekula, feltételezhető, hogy kedvezőbb a mellékhatásprofilja. Ennek ellenére, mint korábban említettük, a KYNA gyógyszerként történő alkalmazása a nem optimális farmakokinetikai tulajdonságai miatt nem oldható meg. Ezért merült fel az igény új kinurénsav-származékok szintézisére, tesztelésére. Néhány korábbi szintetikus KYNA-analóg neuroprotektív hatásának bizonyult. A 7-klór-kinurénsav vér-agy-gáton történő átjutásának elősegítésére cukrokkal (például D-glükóz, D-galaktóz) képzett észterei is neuroprotektívnek és görcsgátló hatásúnak bizonyultak [24]. Korábbi állatkísérletes munkáink során azt találtuk, hogy a KYNA és amidjai, glicerinnel képzett észterei – mint szabadgyök-fogók – a közszvény, a gyomor- és bélrendszer hipermotilitással és gyulladással járó betegségei és a sclerosis multiplex esetében bizonyultak hatásosnak [46]. A fenti KYNA-analógok a 3-as helyzetben nem voltak szubsztituáltak. Az irodalomban eddig egyetlen hasonló kinolin-gyűrűs származékot, egy 3-szubsztituált xanturénsav-(8-hidroxi-kinurénsav)-származékot közöltek [47], amelyet a dopaminerg neurotranszmissziót moduláló hatása alapján alkalmasnak találtak központi idegrendszeri betegségek kezelésére. Kutatómunkánk célja előnyösebb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező, hatékonyabb KYNA-analógok szintézise volt. Ennek megfelelően új, 3-as helyzetben szubsztituált kinurénsav-származékokat állítottunk elő, melyek olyan neurodegeneratív betegségek megelőzésében és kezelésében lehetnek hatékonyak, mint az Alzheimer- és Parkinson-kór, a Huntington-kór, az amyotrophiás lateralsclerosis, a stroke, valamint a sclerosis multiplex és a hyperexcitabilitással járó epilepszia és a fejfájás/migrén. A 2. ábrán bemutatott általános képletű C-3-szubsztituált KYNA-analógokról van szó. Hogy a C-3-szubsztituens elősegíti-e az agyi penetrációt, erre a kérdésre a folyamatban lévő kísérleteink adhatnak majd választ, melyekben a C-3-szubsztituált KYNA-analógok vér-agy-gáton való átjutását vizsgáljuk. Előzetes kísérleteink biztatóak.



2. ábra

Általános képlet a C-3-szubsztituált kinurén-származékokról, amely képletben

R¹ jelentése C₁₋₇alkil-, R⁶R⁷N-C₁₋₇alkil-, C₆₋₁₀aril-C₁₋₇alkilcsoport;

R² jelentése H vagy C₁₋₇alkilcsoport; vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, adott esetben további N, O, S heteroatomot tartalmazó, telített vagy részlegesen telített 5-7 tagú, adott esetben benzokondenzált heterociklusos gyűrűt alkotó, amely adott esetben egy vagy több C₁₋₇alkil-, C₆₋₁₀aril-C₁₋₇alkil-, C₁₋₇alkoxycsoporttal helyettesített;

R³ jelentése -OH, C₁₋₇alkil-O-, -NH₂, C₁₋₇alkil-NH-, C₆₋₁₀aril-C₁₋₇alkil-NH- vagy -NH-(CH₂)_n-NR⁸R⁹-csoport, ahol n értéke 1 és 3 közötti egész szám;

R⁴ jelentése H, C₁₋₇alkil-, C₆₋₁₀aril-csoport vagy halogénatom;

R⁵ jelentése H vagy C₆₋₁₀arilcsoport, valamint ezek sztereoizomerei, tautomerjei és sói

Elvégeztük a C-3-szubsztituált vegyületek *in vitro* elektrofiziológiai tesztelését. A vizsgálatok során *in vitro* patkány hippocampalis túlélő agyszeletekből vezettünk el serkentő posztzinaptikus mezőpotenciálokat (fEPSP). Majd megfigyeltük a C-3-szubsztituált analógok 200 µM-os oldatának mezőpotenciálokra gyakorolt hatását. A 4-hidroxi-3-(morfolinometil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)kinolin-2-karbonsavamid a KYNA-hoz hasonlóan gátló hatást mutatott, aminek hátterében az NMDA-receptorokon kifejtett gátlás állhat, így az NMDA-receptorok túlműködésével járó kóros állapotok során ezek az anyagok kedvező hatásúak lehetnek. Fontos hangsúlyozni ezen új molekula előnyösebb tulajdonságait (jobb oldhatóság, könnyebben elérhető fiziológiai pH-érték). A 3-((diethylamino)metil)-4-hidroxi-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)kinolin-2-karbonsavamid facilitálta a serkentő posztzinaptikus mezőpotenciálokat, valószínűleg az α-7nACh-receptorokon keresztül, mely receptorok fontos szerepet játszanak a kognitív funkciókban: a tanulás és a memória kialakulásában, illetve az általános szinaptikus plaszticitásban. Hatásukat a serkentő neurotransmitter (glutamát) felszabadulásának modulálása révén fejtik ki. Emiatt a fenti vegyület feltételezhetően alkalmazható a kognitív képességek csökkenésével járó betegségek kialakulásának fékezésére.

Összesítve: az új C-3-szubsztituált KYNA-származékok hippocampalis aktivitást moduláló hatással [48, 49] és előnyösebb mellékhatásprofilal rendelkeznek. Ezek alapján 2016. 03. 04-én benyújtottuk a P1600179 ügyszámú szabadalmi bejelentést [48] (1. táblázat).

A fentiekben részletezett kutatási eredményeink arra utalnak, hogy az új kinurén-származékok fejlesztése terápiás lehetőséget nyújthat számos idegrendszeri betegség kezelésében. Az új analógok kedvezőbb farmako-

kinetikai és neuroprotektív tulajdonságokkal rendelkeznek. Tervezzük további, újonnan szintetizált KYNA-származékok *in vivo* tesztelését és kapszulázását.

Anyagi támogatás: A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (GINOP 2.3.2-15-2016-00034) és az Emberi Erőforrások Minisztériuma (20391-3/2018/FEKUSTRAT) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: T. F.: A szakirodalom kutatása, válogatása, feldolgozása, a kézirat megírása. F. F., Sz. I., T. J., D. I.: A közlemény javítása, kiegészítése. V. L.: A kézirat átolvasása, szakmai értékelése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki *Fülöpné dr. Bobár Zsuzsannának* és *Cseh Edina Katalinnak* a segítségükért. Továbbá köszönet illeti a szabadalmi bejelentésekben részt vevőket munkájukért.

Irodalom

- [1] Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, et al. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12: 64–82.
- [2] Mackay GM, Forrest CM, Stoy N, et al. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with chronic brain injury. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 30–42.
- [3] Hayaishi O. Properties and function of indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Biochem*. 1976; 79: 13–21.
- [4] Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, et al. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 82–90.
- [5] Wirleitner B, Neurauder G, Schröcksnadel K, et al. Interferon-γ-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*. 2003; 10: 1581–1591.
- [6] Ying W. NAD⁺ and NADH in cellular functions and cell death. *Front Biosci*. 2006; 11: 3129–3148.
- [7] Guidetti P, Amori L, Sapko MT, et al. Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem*. 2007; 102: 103–111.
- [8] Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge GL, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 2011; 60: 1017–1041.
- [9] Vécsei L, Miller J, MacGarvey U, et al. Effects of kynurenine and probenecid on plasma and brain tissue concentrations of kynurenic acid. *Neurodegeneration* 1992; 1: 17–26.
- [10] Németh H, Toldi J, Vécsei L. Role of kynurenines in the central and peripheral nervous systems. *Curr Neurovasc Res*. 2005; 2: 249–260.
- [11] Oxenkrug GF. Tryptophan-kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010; 47: 56–63.
- [12] Müller N, Schwarz MJ. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy. Schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 258: 97–106.
- [13] Rózsa É, Robotka H, Vécsei L, et al. The Janus-face kynurenine acid. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008; 115: 1087–1091.

- [14] Wang J, Simonavicius N, Wu X, et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem*. 2006; 28: 22021–22028.
- [15] Ogawa T, Matson WR, Beal MF, et al. Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1702–1706.
- [16] Knyihár-Csillik E, Csillik B, Pákási M, et al. Decreased expression of kynurenine aminotransferase-I (KAT-I) in the substantia nigra of mice after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) treatment. *Neuroscience* 2004; 126: 899–914.
- [17] Jauch D, Urbańska EM, Guidetti P, et al. Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenine aminotransferases. *J Neurol Sci*. 1995; 130: 39–47.
- [18] Hartai Z, Juhász A, Rimanóczy Á, et al. Decreased serum and red blood cell kynurenic acid levels in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2007; 50: 308–313.
- [19] Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, et al. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 521–530.
- [20] Baran H, Cairns N, Lubec B, et al. Increased kynurenic acid levels and decreased brain kynurenine aminotransferase I in patients with Down syndrome. *Life Sci*. 1996; 58: 1891–1899.
- [21] Vécsei L, Beal MF. Intracerebroventricular injection of kynurenic acid, but not kynurenine, induces ataxia and stereotyped behaviour in rats. *Brain Res Bull*. 1990; 25: 623–627.
- [22] Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, et al. Blood–brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J Neurochem*. 1991; 56: 2007–2017.
- [23] Chauvel V, Vamos E, Pardutz A, et al. Effect of systematic kynurenine on cortical spreading depression and its modulation by sex hormones in rat. *Exp Neurol*. 2012; 236: 207–214.
- [24] Battaglia G, La Russa M, Bruno V, et al. Systemically administered D-glucose conjugates of 7-chlorokynurenic acid are centrally available and exert anticonvulsant activity in rodents. *Brain Res*. 2000; 860: 149–156.
- [25] Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043–1051.
- [26] Ferrari MD, Saxena PR. 5-HT₁ receptors in migraine pathophysiology and treatment. *Eur J Neurol*. 1995; 2: 5–21.
- [27] Knyihár-Csillik E, Mihály A, Krisztin-Peva B, et al. The kynurenate analog SZR-72 prevents the nitroglycerol-induced increase of c-fos immunoreactivity in the rat caudal trigeminal nucleus: comparative studies of the effects of SZR-72 and kynurenic acid. *Neurosci Res*. 2008; 61: 429–432.
- [28] Curto M, Lionetto L, Negro A, et al. Altered kynurenine pathway metabolites in serum of chronic migraine patients. *J Headache Pain* 2016; 17: 47.
- [29] Tassorelli C, Joseph SA. Systemic nitroglycerin induces Fos immunoreactivity in brainstem and forebrain structures of the rat. *Brain Res*. 1995; 682: 167–181.
- [30] Pardutz A, Hoyk Z, Varga H, et al. Oestrogen-modulated increase of calmodulin-dependent protein kinase II (CamKII) in rat spinal trigeminal nucleus after systemic nitroglycerin. *Cephalalgia* 2007; 27: 46–53.
- [31] Clavelou P, Pajot J, Dallel R, et al. Application of the formalin test to the study of orofacial pain in the rat. *Neurosci Lett*. 1989; 103: 349–353.
- [32] Vécsei L, Knyihár E, Párdutz Á, et al. Kynurenic acid analogues, pharmaceutical compositions containing same and use of said compounds for the treatment of headache. PCT/HU2010/000050. [Kinurénsav-származékok, eljárás a vegyületek előállítására. A vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és alkalmazásuk fejfájás kezelésére. Szabadalmi bejelentés P0900281] [Hungarian]
- [33] Gárdián G, Vécsei L. Huntington's disease: pathomechanism and therapeutic perspectives. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004; 111: 1485–1494.
- [34] Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 181–197.
- [35] Schilling G, Becher MW, Sharp AH, et al. Intranuclear inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: 397–407.
- [36] Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2002; 22: 1592–1599.
- [37] Marosi M, Nagy D, Farkas T, et al. A novel kynurenic acid analogue: a comparison with kynurenic acid. An *in vitro* electrophysiological study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010; 117: 183–188.
- [38] Vécsei L, Zádori D, Klivényi P, et al. Use of kynurenic acid amide derivatives for the treatment of Huntington's disease. PCT/HU2011/000062, EP 2588109, US 13/806,699. [Kinurénsav-amid-származékok alkalmazása Huntington-kór kezelésére című P1000343 számú magyar szabadalmi bejelentésen alapuló PCT/HU2011/000062 számú nemzetközi szabadalmi európai regionális és USA-beli nemzeti szakaszának megindítása. Szabadalmi bejelentés Lajstomsorszáma: HU230366] [Hungarian]
- [39] Zádori D, Nyíri G, Szónyi A, et al. Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neural Transm*. 2011; 118: 865–875.
- [40] Hornok V, Bujdosó T, Toldi J, et al. Preparation and properties of nanoscale containers for biomedical application in drug delivery: preliminary studies with kynurenic acid. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012; 119: 115–121.
- [41] Molina-Bolívar JA, Galisteo-González F, Carnero Ruiz C, et al. Spectroscopic investigation on the interaction of maslinic acid with bovine serum albumin. *J Luminescence* 2014; 156: 141–149.
- [42] Crisante F, Francolini I, Bellusci M, et al. Antibiotic delivery polyurethanes containing albumin and polyallylamine nanoparticles. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 36: 555–564.
- [43] Wilhelm I, Fazakas Cs, Krizbai IA. *In vitro* models of the blood–brain barrier. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2011; 71: 113–128.
- [44] Dékány I, Krizbai I, Majláth Z, et al. Sustained release nanocomposite, a process for producing the same and use thereof. PCT/HU2016/050034; US15/747,860. [Hatóanyagoknak a központi idegrendszerben történő szabályozott leadására alkalmas nanokompozit, eljárás annak előállítására és alkalmazása. Szabadalmi bejelentés P1500356] [Hungarian]
- [45] Varga N, Csapó E, Majláth Z, et al. Targeting of the kynurenic acid across the blood–brain barrier by core-shell nanoparticles. *Eur J Pharm Sci*. 2016; 86: 67–74.
- [46] Vécsei L, Boros M, Kaszaki J. Use of kynurenic acid and derivatives thereof in the treatment of conditions of the gastrointestinal tract accompanied by hypermotility and inflammation or gout or multiple sclerosis. PCT/HU2008/000005. [Kinurénsav és származékai alkalmazása a gyomor-bél traktus hipermotilitással és gyulladással járó állapotainak és közzvénynek a kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására. Szabadalmi bejelentés P0700051] [Hungarian]
- [47] Schmitt M, Klotz E, Macher JP, et al. Compositions derived from quinoline and quinoxaline, preparation and use thereof. Patent US 2006/0183909.
- [48] Fülöp F, Szatmári I, Toldi J, et al. Novel types of c-3 substituted kynurenic acid derivatives with improved neuroprotective activity. PCT/HU2017/000014; EP17759330.8A; US16/082,099 [Új típusú C-3 szubsztituált kinurénsavszármazékok hatékonyabb neuroprotektív aktivitással. Szabadalmi bejelentés P1600179] [Hungarian]
- [49] Fehér E, Szatmári I, Dudás T, et al. Structural evaluation and electrophysiological effects of some kynurenic acid analogs. *Molecules* 2019; 24: 3502.

(Vécsei László dr.,

Szeged, Semmelweis u. 6., 6725
e-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu)