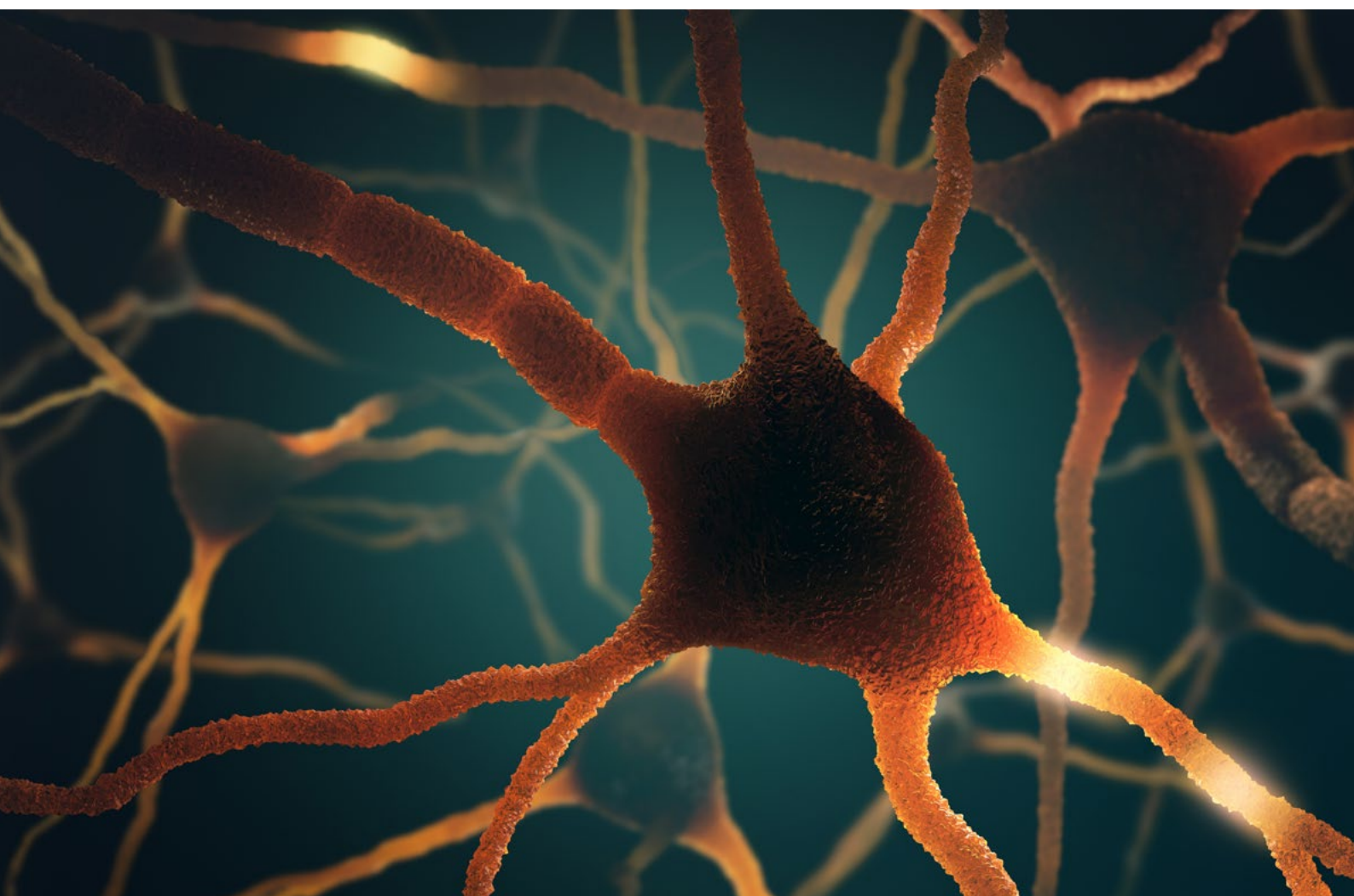


# Il metabolismo del triptofano

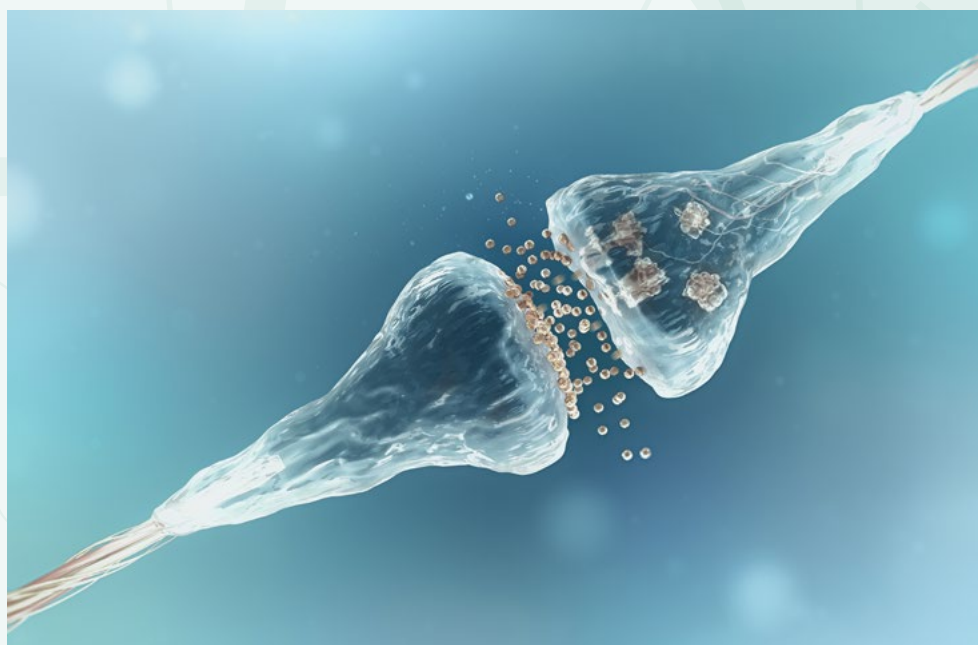


La potenzialità di nuovi approcci terapeutici  
e di migliori possibilità di guarigione

# **Il metabolismo del triptofano-**

---

La potenzialità di nuovi approcci terapeutici  
e di migliori possibilità di guarigione

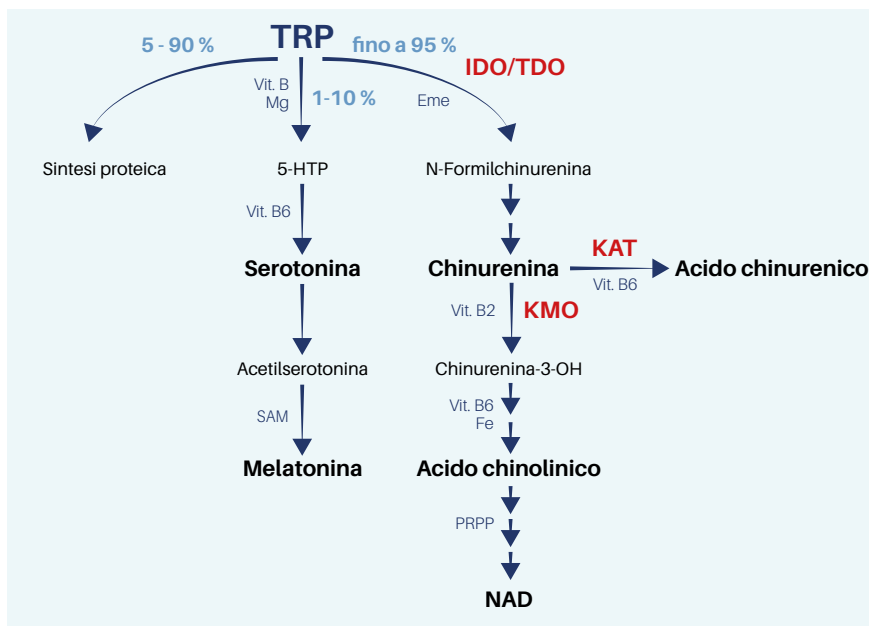


- Le infiammazioni subcliniche sono tra le cause di numerose patologie croniche. Esempi ben documentati sono tra gli altri:

- **artrite**
- **morbo di Alzheimer**
- **arteriosclerosi**
- **osteoporosi**
- **diabete mellito**
- **morbo di Crohn**
- **colite ulcerosa e molti altri**

Le infiammazioni subcliniche o silenziose sono tra le cause di molte patologie croniche. Esempi ben documentati sono, tra gli altri, **artrite, morbo di Alzheimer, arteriosclerosi, osteoporosi, diabete mellito, morbo di Crohn, colite ulcerosa**. Le citochine, rilasciate a causa del processo d'infiammazione, non solo influenzano le cellule immunitarie bensì anche diverse vie metaboliche. Ciò è di particolare rilievo per il metabolismo del triptofano, come dimostrano in modo straordinario ricerche recenti. Queste nuove conoscenze sono in grado di dare un nuovo slancio nella terapia di molti pazienti, di aiutare a interrompere la finora notoria "cronicità" di alcune malattie e di aumentare sensibilmente le possibilità di guarigione.

Da tempo l'amminoacido triptofano (TRP) è conosciuto come precursore della serotonina. Tuttavia, questa via del metabolismo è, dal punto di vista quantitativo, di significato secondario. La maggior parte del TRP è impiegata nella produzione di **chinurenina**:

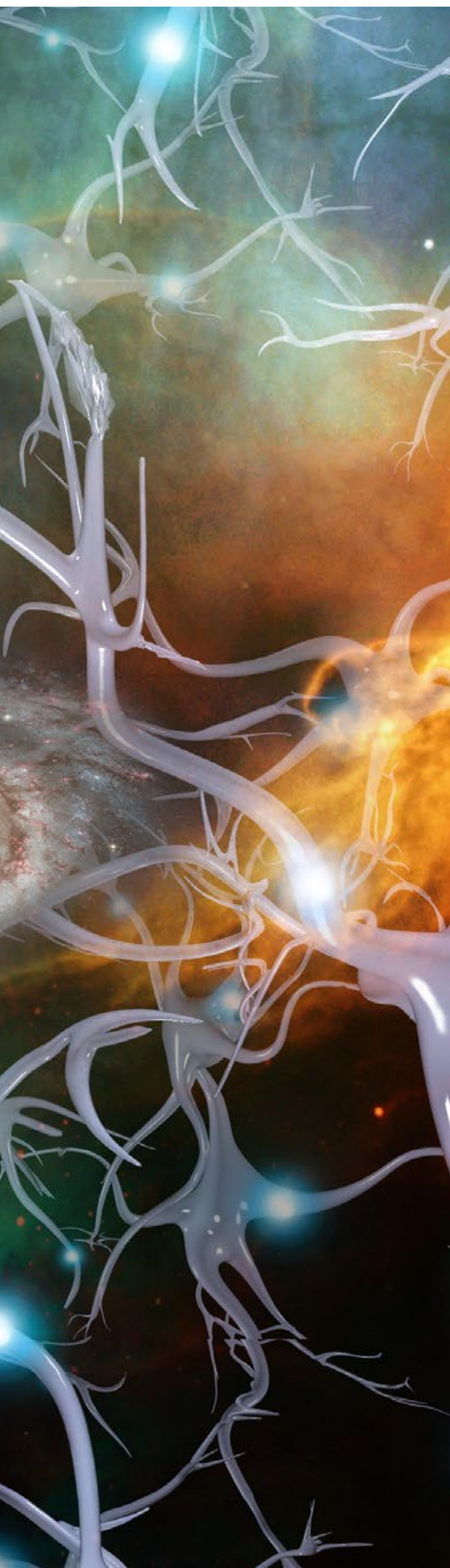


**Fig. 1:** via del metabolismo

- TRP** = Triptofano
- TDO** = Triptofano-2,3-diossigenasi (soprattutto fegato, cuore, polmoni, cervello)
- IDO** = Indolamin-2,3-diossigenasi (restanti tessuti)
- 5-HTP** = 5-idrossitriptofano
- KMO** = Chinurenina-monoossigenasi
- KAT** = Chinurenina-ossoglutarato-transaminasi
- NAD** = Nicotinammide adenina dinucleotide (equivalente di riduzione, co-fattore)
- SAM** = S-adenosil metionina
- PRPP** =  $\alpha$ -5'-fosforibosil-1'-pirofosfato







Gli enzimi **IDO/TDO** così come **KMO** vengono attivati da citochine infiammatorie (IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e PAF). Le infiammazioni favoriscono così la produzione di chinurenina e di acido chinolinico. Durante la produzione di serotonina e melatonina, al contrario, il TRP viene sottratto; per questo motivo la sintesi può diminuire fino al 50% e limitare l'approvvigionamento delle due sostanze.

## Il significato del TRP e dei suoi metaboliti

Nell'apparato digerente, il **TRP** è importante per la rigenerazione della mucosa intestinale e protegge dalla proliferazione di agenti potenzialmente patogeni (attraverso IL-22). Inoltre, è a disposizione nelle cellule enterocromaffini per la produzione di **serotonina** (v. sotto). In presenza di quantità limitate di **TRP** nel lume intestinale, queste funzioni vengono meno. Si rileva spesso una carenza di **TRP** nelle feci di pazienti affetti da **malattie infiammatorie intestinali** [1,2], intestino irritabile o altre **sintomatologie del dolore** [3] nell'intestino.

Diagnostica	Materiale
TRP nelle feci	Feci in provette apposite per la raccolta

Una carenza di **TRP** nelle feci può anche essere originata da una limitata assunzione orale dell'amminoacido stesso. In caso di assunzione sufficiente, cause della mancanza possono essere reazioni infiammatorie della mucosa o alterazioni del microbioma (scarsi produttori di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

In questi casi, la via di degradazione del **TRP** intestinale si rafforza attraverso l'attivazione degli enzimi **IDO** e **KMO**. Avviene così una perdita di TRP sia per il corpo sia soprattutto per la mucosa intestinale. Una terapia dovrebbe perciò constare non solo nella somministrazione di TRP e dei cofattori della conversione in **serotonina/melatonina** (Vitamina B6, Mg, SAM), bensì avere anche come obiettivo la rigenerazione della mucosa intestinale, inclusa la somministrazione di probiotici, prebiotici così come l'antinfiammatorio fosfatidilcolina

**Attenzione!** Evitare la somministrazione di TRP se vengono assunti medicinali che influiscono sul sistema serotoninergico, come gli inibitori delle monoamino ossidasi (p. es. moclobemide!), SSRI (p. es. citalopram, fluoxantina), SNRI (p. es. venlafaxina), triptani (p. es. naratriptan, sumatriptan) oppure destrometorfano.

La **serotonina** è un noto **neurotrasmettitore** inibitorio e precursore della **melatonina**. Nel sistema nervoso centrale ha effetto antidepressivo, rilassante, ansiolitico e favorisce l'apprendimento e la memoria. Secondariamente la serotonina partecipa alla coagulazione del sangue (trombociti) e alla cicatrizzazione; riveste inoltre grande importanza per l'intestino, dove agisce sulla peristalsi, sul riassorbimento, sull'attività immunitaria e sulla sensazione di dolore enterico (intestino irritabile, ecc.). Il 95% della serotonina è prodotto nell'intestino.

La **melatonina** è l'ormone del sonno che regola il ritmo giorno-notte. È prodotto nel SNC nella ghiandola pineale, inoltre nella retina dell'occhio e nell'intestino. La **melatonina** possiede, oltre al suo significato come ormone, anche caratteristiche antiossidanti.

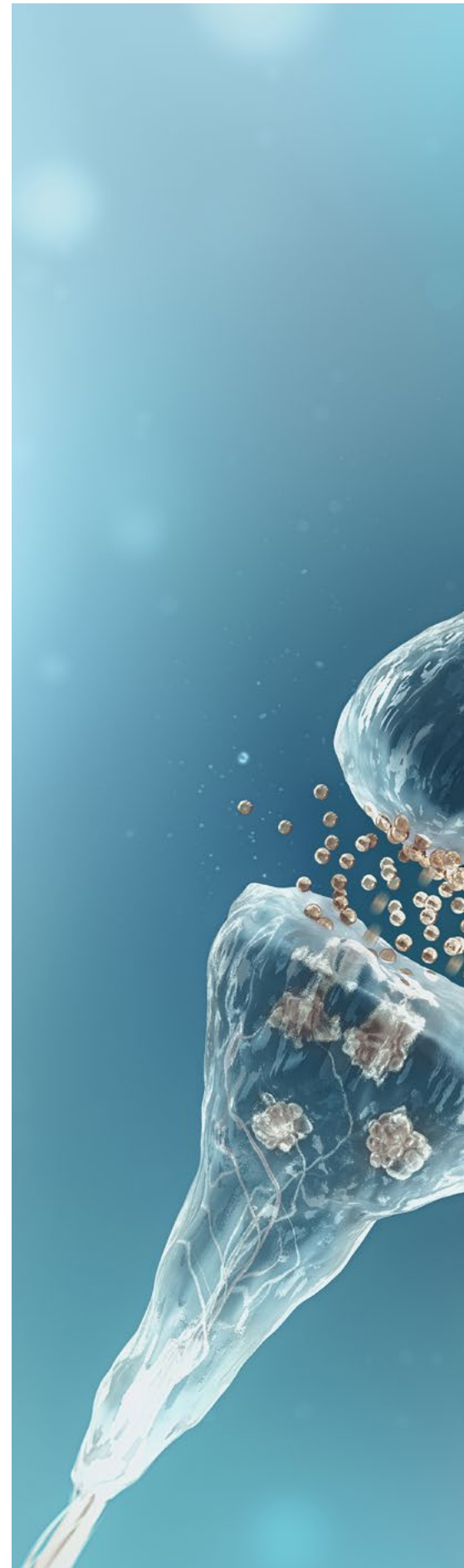
Una mancanza di serotonina/melatonina crea pertanto molteplici sintomi.

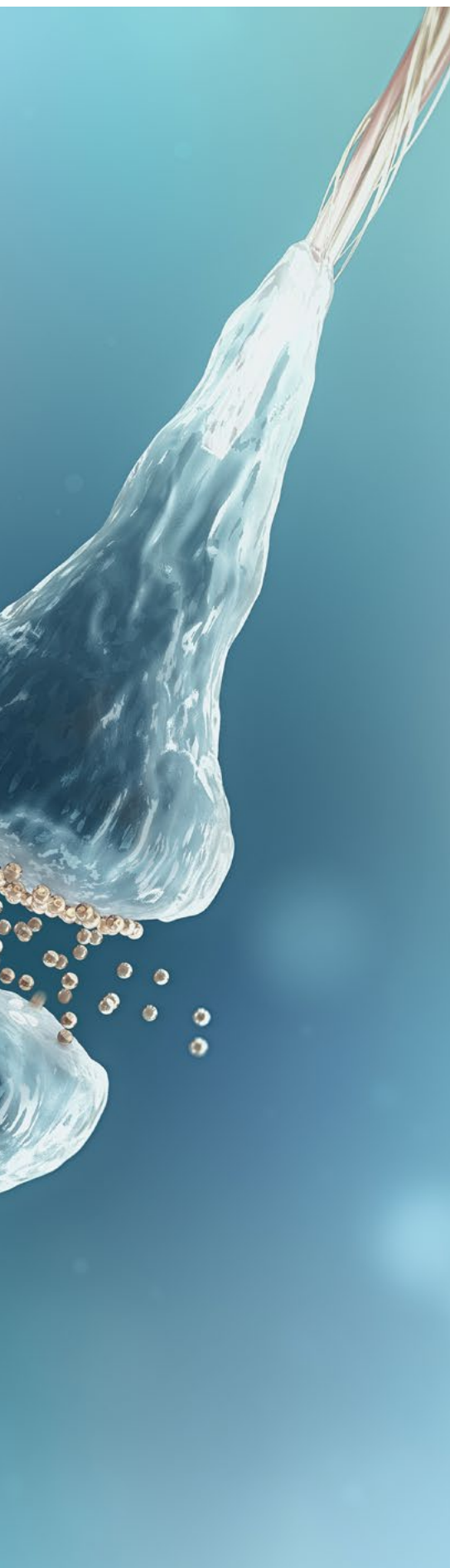
Diagnostica	Materiale
Serotonina nel sangue	BloodSpot (alta stabilità della prova), 1 casella
Melatonina nella saliva	Testset 923

Una terapia della carenza di **serotonina/melatonina** può essere rappresentata dalla somministrazione dei TRP. Tuttavia, questa misura dà buoni risultati solo se non sono presenti nel corpo infiammazioni attivanti **IDO** e **KMO**. Anche una terapia antiflogistica persistente (v. sotto) dovrebbe far parte della terapia di una carenza di **serotonina/melatonina**. All'inizio della terapia il problema può essere eluso grazie alla somministrazione di 5-HTP, intermedio nella biosintesi del triptofano, fino a quando l'infiammazione è diminuita e il metabolismo del TRP si è normalizzato.

**Attenzione!** Il 5-HTP può comportare la perdita di NAD e quindi di energia

La **chinurenina** deriva dal **TRP** tramite l'enzima **IDO**. L'**attività** dell'**IDO** può pertanto essere rilevata attraverso il rapporto di queste sostanze (nel siero o attraverso un'**analisi BloodSpot**). Se il rapporto tende dalla parte della chinurenina, allora l'**IDO** è **molto attivo**. Tali responsi si riscontrano spesso in pazienti affetti da adiposità, sindrome metabolica, stress cronico (burn out,





CFS), depressioni, patologie cardiovascolari [4], neoplasie, infezioni batteriche [5], infezioni virali croniche (p. es. EBV, HHV), autismo, sclerosi multipla e malattie autoimmuni [6,7,8,9]. Esistono inoltre indizi per cui una scarsa **attività mitocondriale** ossia la produzione di ATP è accompagnata da un elevato rapporto di chinurenina/TRP (v. NAD) [10]. In caso di artrite reumatoide così come in alcune malattie autoimmuni, infezioni virali e altri agenti patogeni intracellulari invece si riscontrano **attività ridotte** di **IDO** così come un **livello decrescente di chinurenina** [11].

Agendo terapeuticamente su un'attività irregolare di IDO, è possibile influenzare in modo positivo il decorso delle patologie menzionate. In caso di neoplasie ne risulta un tasso di sopravvivenza migliorato [12,13,14,15], una guarigione da infezioni più rapida o un effetto preventivo in caso di malattie cardiovascolari o dipendenti da stress così come depressioni ecc.

Diagnostica	Materiale
Attività IDO: TRP, chinurenina nel sangue	BloodSpot (alta stabilità della prova) 2 caselle o siero (2 ml)

La **chinurenina in sovrabbondanza** inibisce il sistema immunitario innato (TH1/TH17) e rafforza il sistema adattativo (TH2), abbassando così l'efficacia delle difese del paziente contro virus e cellule tumorali e diminuendo la sua immunità, poiché le cellule T citotossiche vengono inattivate. La tolleranza del paziente aumenta [16].

La conseguenza di un'attività di **IDO** e una **carenza di chinurenina** è, al contrario, una mancata immunosoppressione, che genera uno squilibrio Th1>Th2 [17].

Il significato positivo della trasformazione di **TRP** in chinurenina si chiarisce nel passaggio successivo: la chinurenina viene metabolizzata in **acido chinurenico** grazie all'enzima **KAT**, un antagonista del recettore NMDA con effetti antiossidanti, antinfiammatori e analgesici. In caso di metabolismo infiammatorio un aumento della chinurenina è importante per il corpo per la produzione di antiflogistici.

La chinurenina è in grado di trapassare la **barriera emato-encefalica** e giungere così nel cervello. Nei macrofagi e nelle cellule della microglia presenti nel cervello manca l'enzima KAT; pertanto, la **chinurenina** viene metabolizzata esclusivamente in acido chinolinico, un antagonista del recettore NMDA.

L'**acido chinolinico** ha effetti neurotossici, pro-infiammatori e ossidanti [18]. Può limitare l'integrità della barriera emato-encefalica. Molti quadri clinici neuropsichiatrici e neurodegenerativi sono associati ad un elevato livello di acido chinolinico: disturbi legati all'ansia, depressione, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson o sclerosi multipla [19,20]. Negli astrociti presenti nel cervello la chinurenina può essere trasformata in **acido chinurenico**, che oltre alle caratteristiche positive già citate possiede anche un effetto neuroprotettivo. L'acido chinolinico proveniente da altri tipi di cellule può essere degradato negli astrociti, tuttavia, la capacità degli enzimi corrispondenti è limitata. [21]. Un'elevata trasformazione di **TRP** in **chinurenina** comporta quindi anche un elevato rischio di danni neuro infiammatori o neurotossici.

### Gli antagonisti: acido chinolinico e acido chinurenico [22]

L'acido chinolinico...	L'acido chinurenico...
... <b>favorisce</b> la produzione di Sostanze Radicali Ossidanti (ROS)	... <b>blocca</b> le Sostanze Radicali Ossidanti (ROS)
... <b>inibisce</b> gli enzimi antiossidanti	... <b>protegge</b> gli enzimi antiossidanti
... <b>riduce</b> l'attività mitocondriale	... <b>aumenta</b> l'attività mitocondriale in presenza di stress
... <b>ossida</b> proteine e lipidi della membrana mitocondriale	... <b>protegge</b> proteine e lipidi della membrana mitocondriale
... <b>disturba</b> i complessi della catena respiratoria	... <b>ravviva</b> i complessi della catena respiratoria
→ L'acido chinolinico è <b>un potente killer dei mitocondri</b>	→ L'acido chinurenico è <b>un importante protettore dei mitocondri</b>

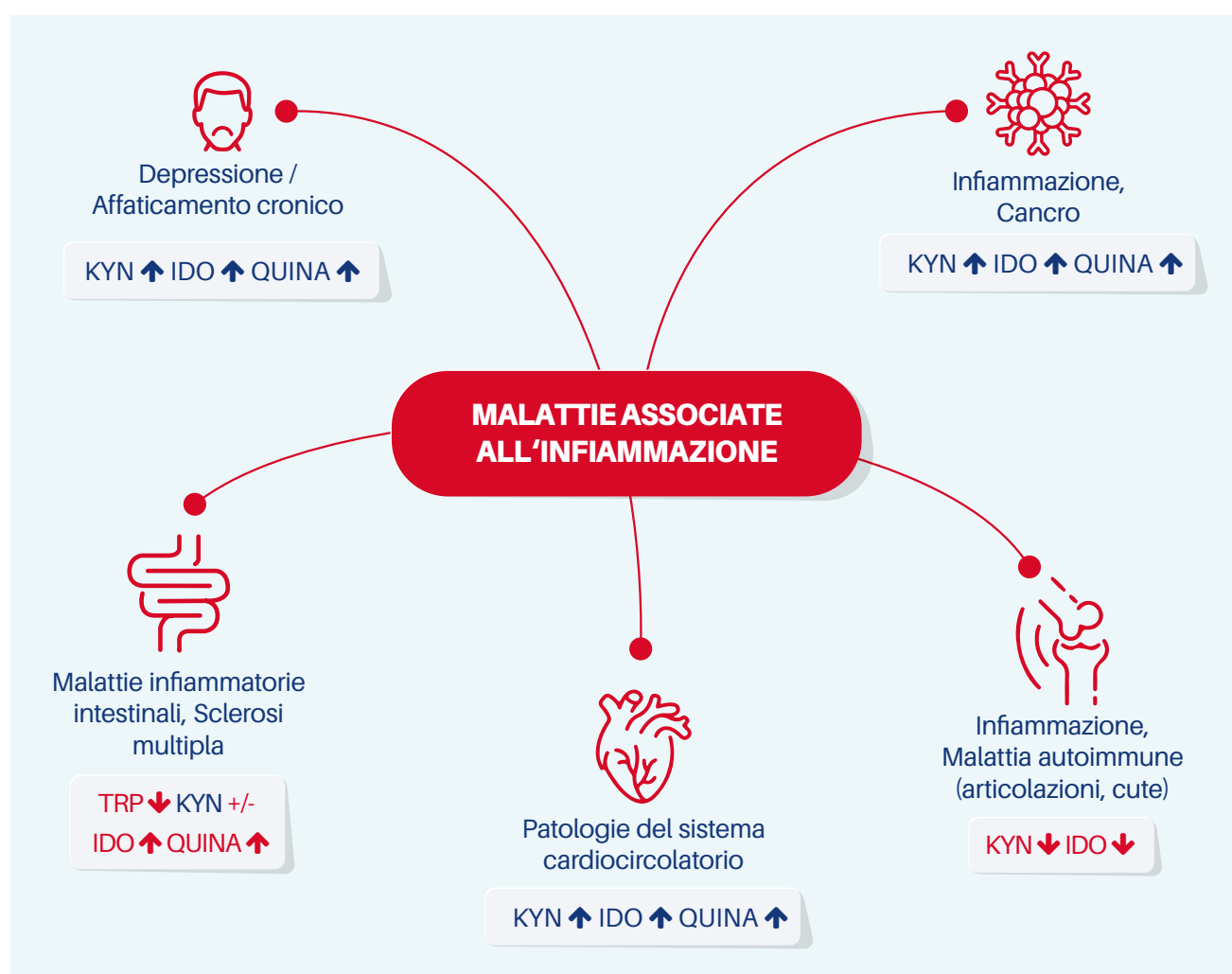
È quindi possibile valutare la prognosi di pazienti affetti da patologie neuropsichiatriche o neurodegenerative analizzando il rapporto tra i due antagonisti, acido chinolinico e acido chinurenico (attività della KMO). Un intervento mirato al metabolismo del triptofano consente una terapia effettiva e orientata alle cause.

Diagnostica	Materiale
Attività KMO: Acido chinolinico e chinurenico nelle urine	Testset 928



Il **NAD** è un co-fattore necessario in molte vie del metabolismo redox; esso può accettare ioni di idrogeno. Una volta caricato (NADH<sub>2</sub>) agisce come equivalente di riduzione. Il **NAD** riveste un particolare significato come vettore dell'idrogeno tra il ciclo di Krebs e la catena respiratoria. La sintesi di **NAD** derivata da **TRP** è soprattutto di rilievo quando non è assicurato un approvvigionamento sufficiente di vitamina B3 attraverso l'alimentazione. Se la **produzione di acido chinolinico** aumenta, la sintesi del **NAD** viene rallentata. La conseguenza può essere una carenza di equivalenti di riduzione nella catena respiratoria: l'energia cellulare messa a disposizione diminuisce. Costellazioni di referti frequenti in determinati gruppi di pazienti indirizzano verso una diagnostica esatta.

Le attività di IDO/TDO, KMO e KAT, cioè degli enzimi essenziali presenti nel metabolismo del TRP, determinano quindi in quale forma il TRP si presenta e quale prognosi è aggiornata per ogni singolo paziente.



**Fig. 2:** Patologie con componente infiammatoria cronica

## Le seguenti misure terapeutiche sono indicate per migliorare la situazione dei pazienti:

Carenza di TRP nelle feci	Carenza di serotonina/melatonina
<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrazione di TRP + co-fattori (B6, Mg, SAM) <b>Attenzione: Assunzione di psicofarmaci!</b></li> <li>Misure per la rigenerazione della mucosa intestinale</li> <li>Misure antiflogistiche (v. sotto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determinazione e/o somministrazione di co-fattori della sintesi della serotonina (Vit. B6, Mg, SAM)</li> <li>Determinazione e/o somministrazione di Vit. D (aumenta la sintesi del 5-HTP)</li> <li>Se del caso somministrazione di 5-HTP <b>Attenzione: Assunzione di psicofarmaci!</b></li> <li>Misure antiflogistiche (v. sotto)</li> </ul>
Attività IDO aumentata (elevato rapporto chinurenina-TRP)	Attività IDO rallentata (ridotto rapporto chinurenina-TRP)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrazione di inibitori di IDO:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Curcumina</li> <li>Berberina</li> <li>Resveratrolo</li> <li>Quercetina</li> </ul> </li> <li>Misure antiflogistiche (v. sotto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epigallocatechina-3-gallato (estratto del tè verde)</li> </ul> <p>Dopo l'attivazione dell'IDO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acidi grassi Omega 3 (→ analisi degli acidi grassi)</li> <li>Estratto di incenso</li> </ul>
Attività KMO aumentata (elevato rapporto acido chinolinico/acido chinurenico)	Misure antiflogistiche
<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrazione di acidi grassi Omega 3 (soprattutto DHA)</li> <li>Somministrazione di estratto di incenso</li> <li>Sport in forma moderata (favorisce KAT e così la produzione di acido chinurenico)</li> <li>Misure antiflogistiche (v. qui)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmaci fitoterapici (p. es. artiglio del diavolo, cineolo, timolo, ortica, corteccia di salice, aglio, curcumina)</li> <li>Dosi elevate di vitamina E</li> <li>Riduzione dell'acido arachidonico (→ acido grasso pro-infiammazione)</li> <li>Somministrazione di acidi grassi Omega 3 (→ analisi degli acidi grassi)</li> <li>Sport in forma moderata (favorisce <b>KAT</b> e così la produzione di acido chinurenico)</li> <li>Infusioni di vitamina C</li> <li>Iniezioni di vitamina B12</li> <li>Somministrazione di fosfatidilcolina</li> </ul>

## Letteratura:

- [1] Keszthelyi, D. et al. (2013). Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: Relation to serotonin and psychological state. *Journal of Psychosomatic Research*, 74(6), 501–504. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.01.008
- [2] Lamas, B. et al. (2016). CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature Medicine*, 22(6), 598–605. <http://doi.org/10.1038/nm.4102>
- [3] Eigene Ergebnisse biovis Neuroimmun 2017
- [4] Ringdal-Pedersen et al.: Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography, *European Heart Journal* (2013) 34, 2689–2696
- [5] Wirthgen E, Hoeflich A. Endotoxin-Induced Triptofano Degradation along the Chinureninae Pathway: The Role of Indolamine 2,3-diossigenasi and Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Immunosuppressive Effects in Endotoxin Tolerance and Cancer and Its Implications for Immunoparalysis. *J Amino Acids*. 2015;2015:973548. doi: 10.1155/2015/973548. Epub 2015 Dec 31
- [6] Hocher, B., Kellner, K.-H. Chinurenina und Indolamin-2,3-diossigenasi (IDO) – immunologische Marker und Akteure, *Zs. f. Orthomol. Med.* 2017; 15(01): 24-29, DOI: 10.1055/s-0043-105765
- [7] Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M et al (1992). Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 115(Pt 5): 1249–1273
- [8] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*. 2012 Apr;279(8):1356–65. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x. Epub 2012 Mar 27
- [9] Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, Rusanescu G, Yang L, Tian Y, Mao J. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):2940–54. doi: 10.1172/JCI61884. Epub 2012 Jul 2
- [10] Karabatsiakos, A. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression. *Transl Psychiatry*. 2014 Jun 10;4:e397
- [11] Kang, K. Y. et al. (2015). Downregulation of Triptofano-related Metabolomic Profile in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. <http://doi.org/10.3899/jrheum.141505>
- [12] Van Baren, N. et al. Triptofano-Degrading Enzymes in Tumoral Immune Resistance. *Frontiers in Immunology*, 6, 2015
- [13] Cavia-Saiz et al.: The role of plasma IDO activity as a diagnostic marker of patients with colorectal cancer, *Mol Biol Rep* 2014
- [14] Creelan et al.: Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and clinical outcome following induction chemotherapy and concurrent chemoradiation in Stage III non-small cell lung cancer, *Oncotarget* 2:3, e23428; March 2013
- [15] Folgiero V: Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) activity in leukemia blasts correlates with poor outcome in childhood acute myeloid leukemia. 2014, *Oncotarget*, Vol. 5, No. 8
- [16] Nguyen NT, Nakahama T, Le DH, Van Son L, Chu HH, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research. *Front Immunol*. 2014 Oct 29;5:551. doi: 10.3389/fimmu.2014.00551. eCollection 2014
- [17] Kang, K. Y. et al. (2015). Downregulation of Triptofano-related Metabolomic Profile in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. <http://doi.org/10.3899/jrheum.141505>
- [18] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*. 2012 Apr;279(8):1356–65. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x. Epub 2012 Mar 27
- [19] Lim, C. K. et al. (2017). Chinureninae pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Scientific Reports*, 7, 41473. <http://doi.org/10.1038/srep41473>
- [20] Lovelace MD Current Evidence for a Role of the Chinureninae Pathway of Triptofano Metabolism in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2016 Aug 4;7:246. doi: 10.3389/fimmu.2016.00246. eCollection 2016
- [21] Guillemin GJ Chinureninae pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem*. 2001 Aug;78(4):842–53
- [22] Ferreira, F. S. et al. Kynurenic Acid Restores Nrf2 Levels and Prevents Quinolinic Acid-Induced Toxicity in Rat Striatal Slices. *Molecular Neurobiology*. 2018, <http://doi.org/10.1007/s12035-018-1003-2>

**Avete domande sul triptofano e i suoi metaboliti, sulla diagnostica e le terapie?**

**Contattateci, saremo lieti di rispondere!**

**Tel.: 0049 06431 - 212480**

## Fonti iconografiche:

© adimas – stock.adobe.com

© biovis Diagnostica MVZ GmbH

© ktsdesign – stock.adobe.com

© rolffimages – stock.adobe.com

© tanyalmera – stock.adobe.com

## **biovis Diagnostica MVZ GmbH**

Brüsseler Str. 18  
65552 Limburg-Eschhofen  
Tel.: +49 6431 21248 0  
Fax: +49 6431 21248 66  
info@biovis.de  
www.biovis.de