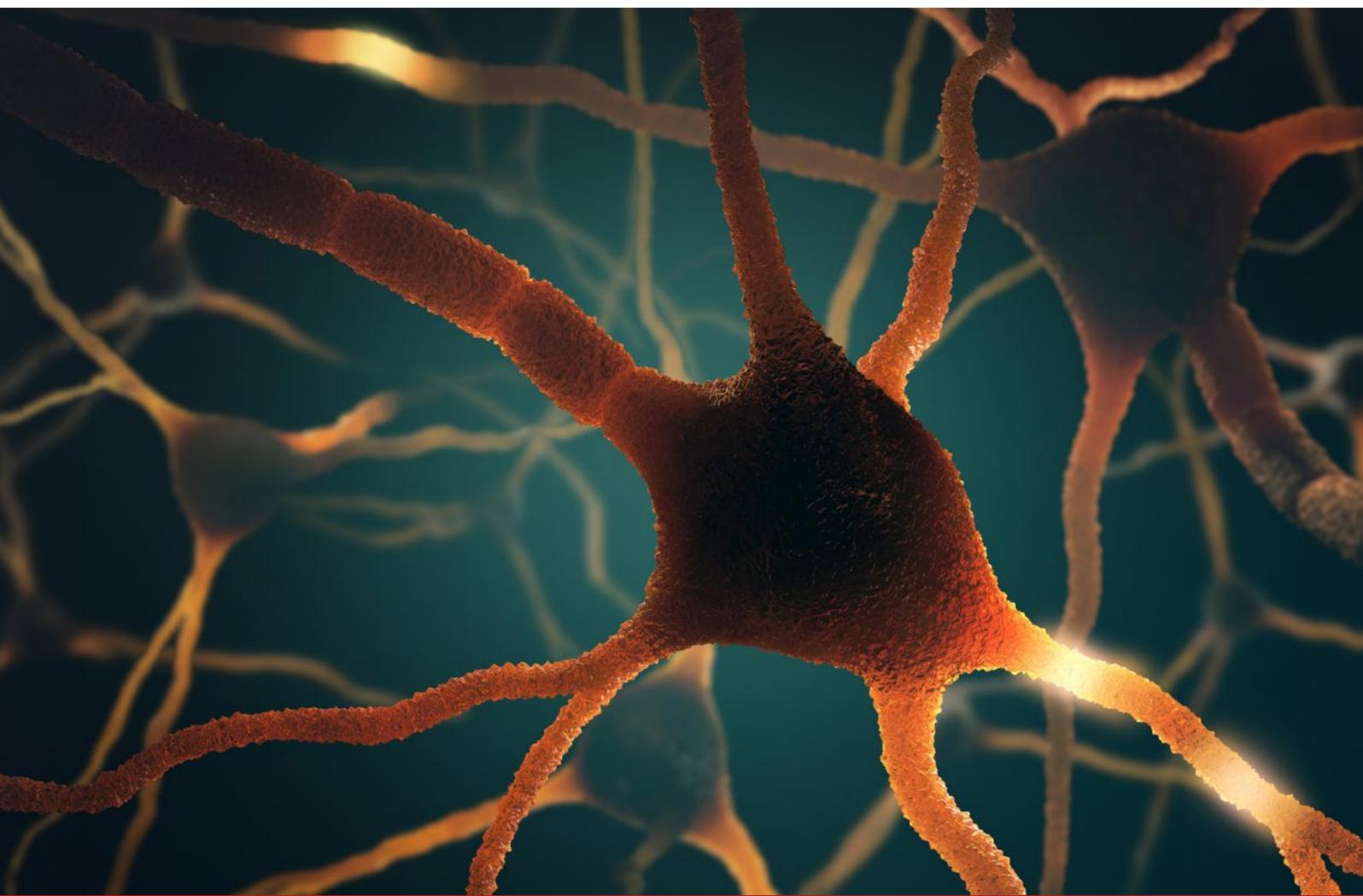


# Il metabolismo del triptofano

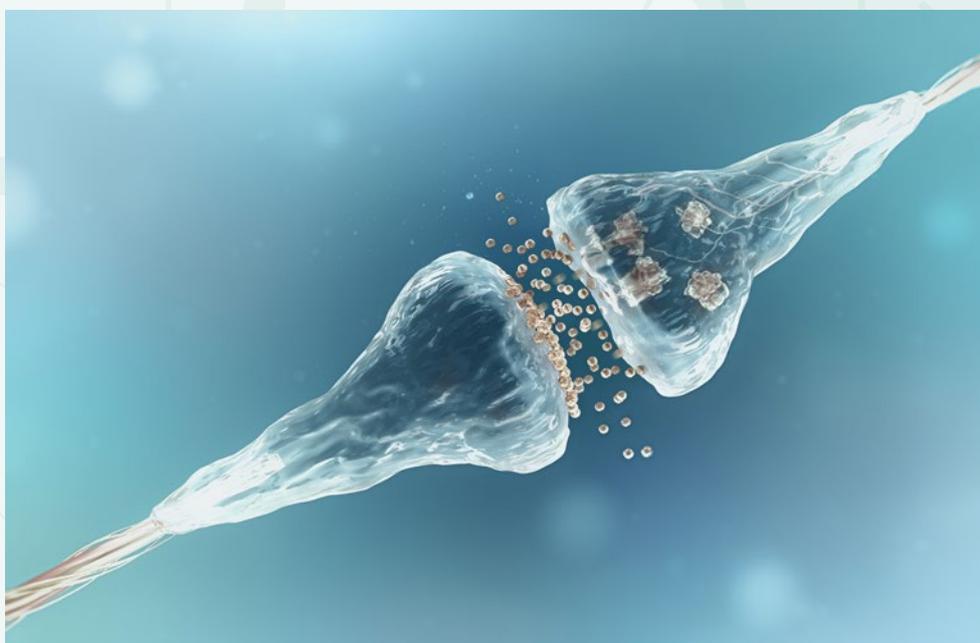


Potenziale per nuovi approcci terapeutici  
e migliori possibilità di guarigione

# Il metabolismo del triptofano

---

Potenziale per nuovi approcci terapeutici  
e migliori possibilità di guarigione





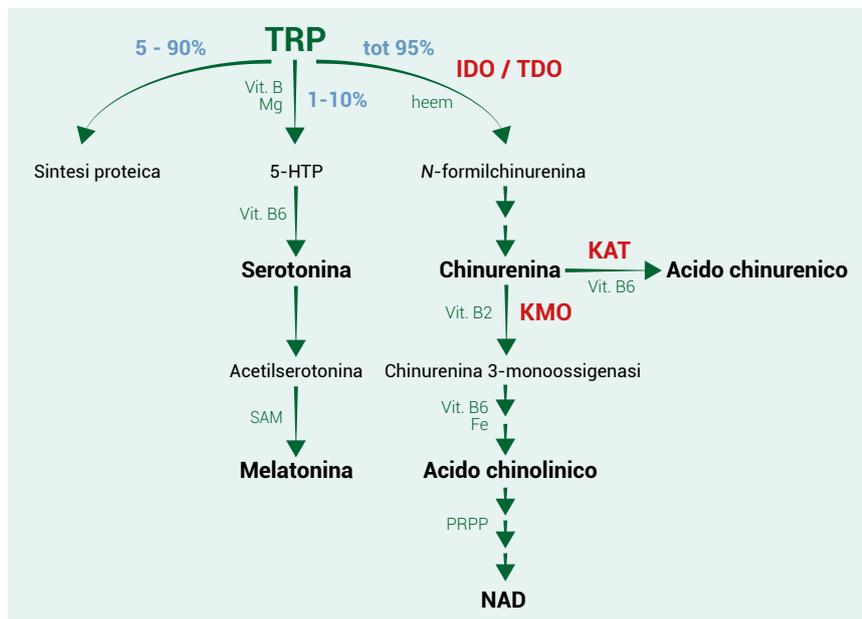
◦ Infiammazioni subcliniche o silenti sono tra le cause di molte patologie croniche. Esempi ben documentati sono tra gli altri:

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

Le infiammazioni subcliniche o silenti 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**:



**Immagine 1: via del metabolismo**

**TRP** = Triptofano

**TDO** = Triptofano 2,3-diossigenasi (soprattutto fegato, cuore, polmoni, cervello)

**IDO** = Indoloammina 2,3-diossigenasi (restanti tessuti)

**5-HTP** = 5-idrossitriptofano

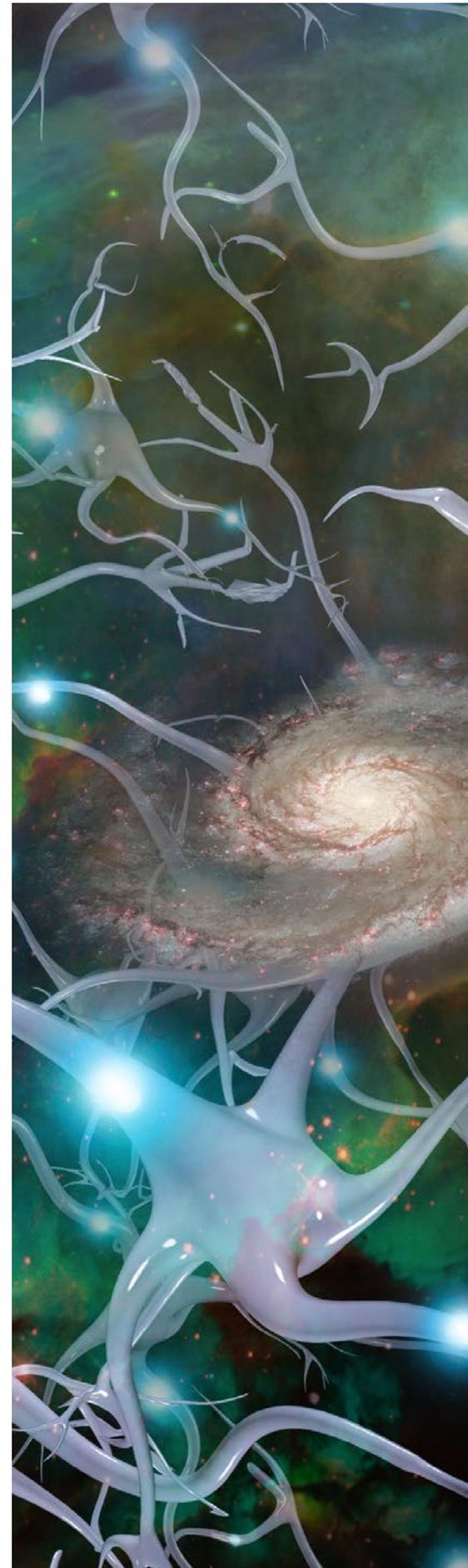
**KMO** = Chinurenina monoossigenasi

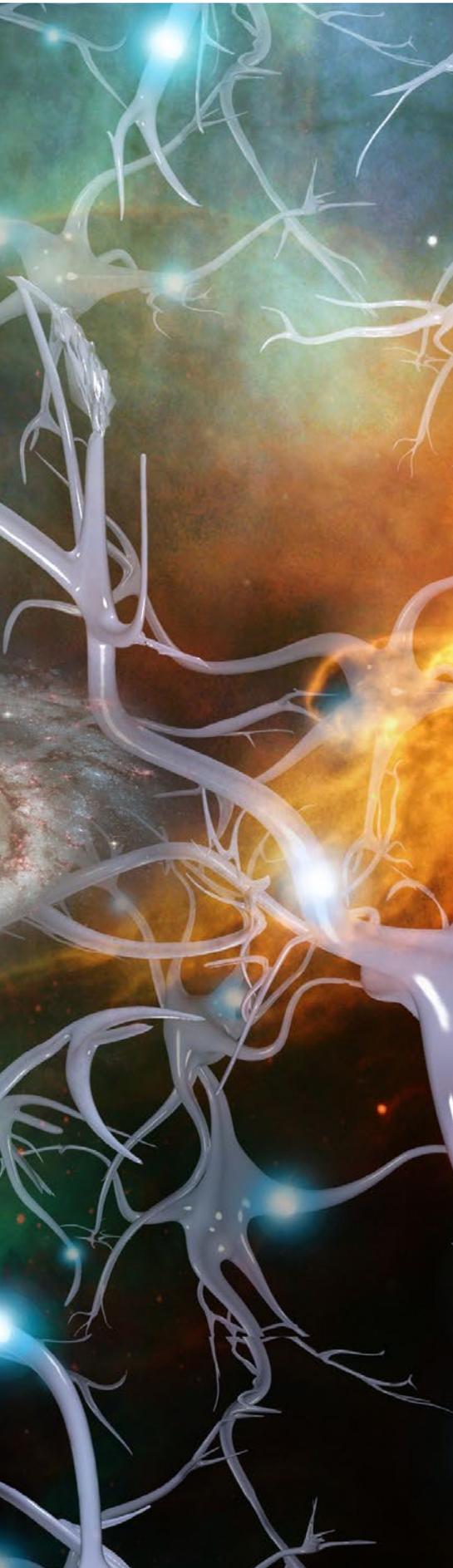
**KAT** = kynurenine-oxoglutarat-transaminase

**NAD** = Nicotinammide adenina dinucleotide (equivalente di riduzione, co-fattore)

**SAM** = S-adenosil metionina

**PRPP** = 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. Una carenza di **TRP** nelle feci può essere spesso rilevato in pazienti con malattie infiammatorie intestinali <sup>i,ii</sup>, intestino irritabile o altre sintomatologie del dolore <sup>iii</sup> nell'intestino.

Diagnostica	Materiale
TRP nelle feci	Feci in fialetta apposita per la raccolta

Una carenza di **TRP** nelle feci può anche essere originata da un'assunzione orale limitata dell'amminoacido. 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 si rafforza la via di degradazione del **TRP** intestinale attraverso l'attivazione degli enzimi **IDO** e **KMO**. Il **TRP** va così perso 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, inclusi probiotici, prebiotici così come l'antinfiammatorio fosfatidilcolina.

**Attenzione!** Evitare la somministrazione di **TRP** se sono assunti medicinali che influiscono sul sistema serotoninergico, p. es. 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.

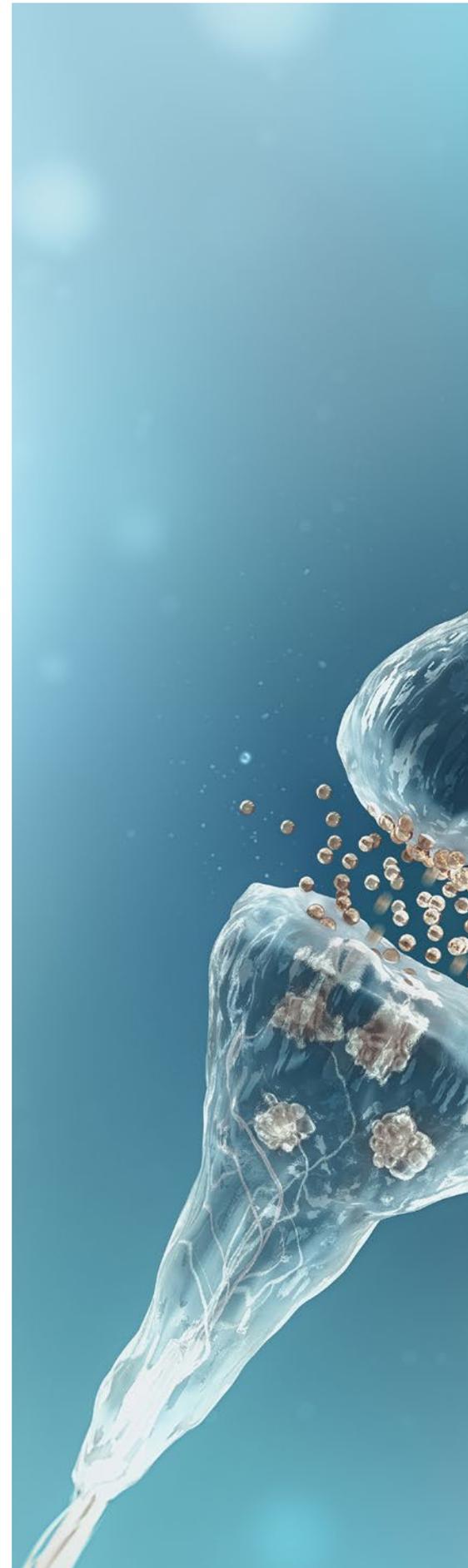
Una mancanza di **serotonina / melatonina** crea pertanto molteplici sintomi.

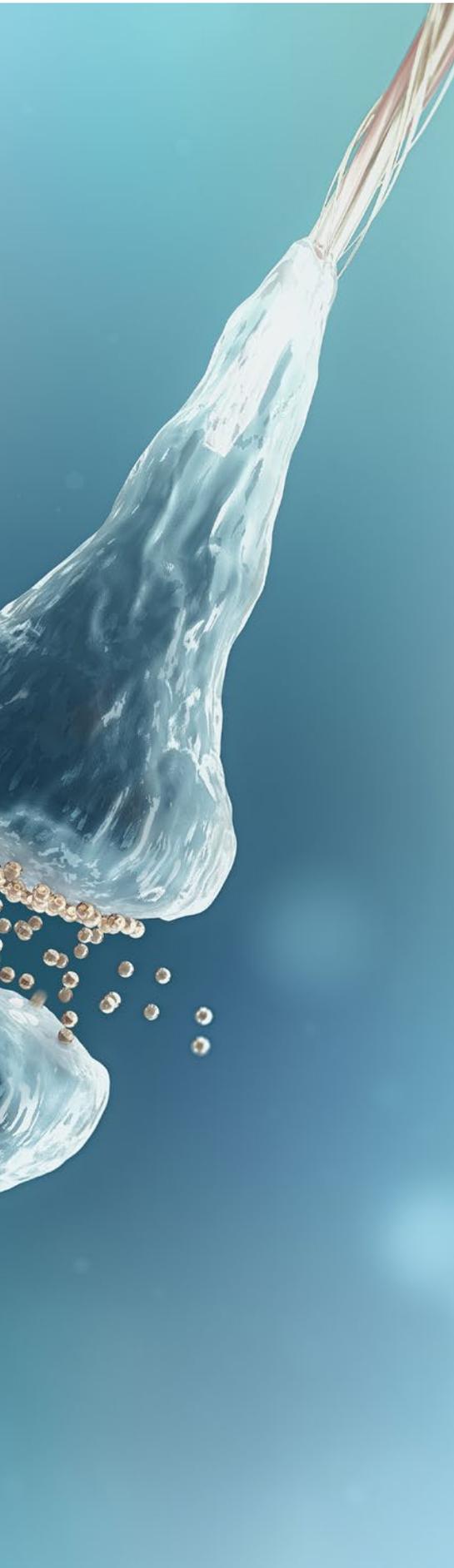
Diagnostica	Materiale
Serotonina nel sangue	BloodSpot (alta stabilità della prova), 1 casella
Melatonina nella saliva	Feci in fialetta apposita per la raccolta

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 nel BloodSpot. Se il rapporto tende dalla parte della **chinurenina**, allora l'**IDO** è **molto attivo**. Tali responsi si riscontrano spesso in pazienti affetti da obesità, sindrome metabolica, stacco cronico (burn out, CFS), depressioni, ecc.





dolori cronici, patologie cardiovascolari <sup>iv</sup>, neoplasie. Infezioni batteriche <sup>v</sup>, infezioni virali croniche (p. es. EBV, HHV), autismo, sclerosi multipla e malattie autoimmuni <sup>vi, vii, viii, ix</sup>. Esistono inoltre indizi per cui una scarsa **attività mitocondriale** ossia la produzione di ATP è accompagnata da un elevato rapporto chinurenina/TRP (v. **NAD**) <sup>x</sup>. In caso di artrite reumatoide così come in alcune malattie autoimmuni, infezioni virali e altri agenti patogeni intracellulari invece si riscontrano ridotte attività dell'**IDO** così come un **livello decrescente di chinurenina** <sup>xi</sup>.

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 <sup>xii, xiii, xiv, xv</sup>, 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 oppure 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 <sup>xvi</sup>.

La conseguenza di un'attività di **IDO** inibita e una carenza di chinurenina è, al contrario, una mancata immunosoppressione, che genera uno squilibrio Th1>Th2 <sup>xvii</sup>.

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.

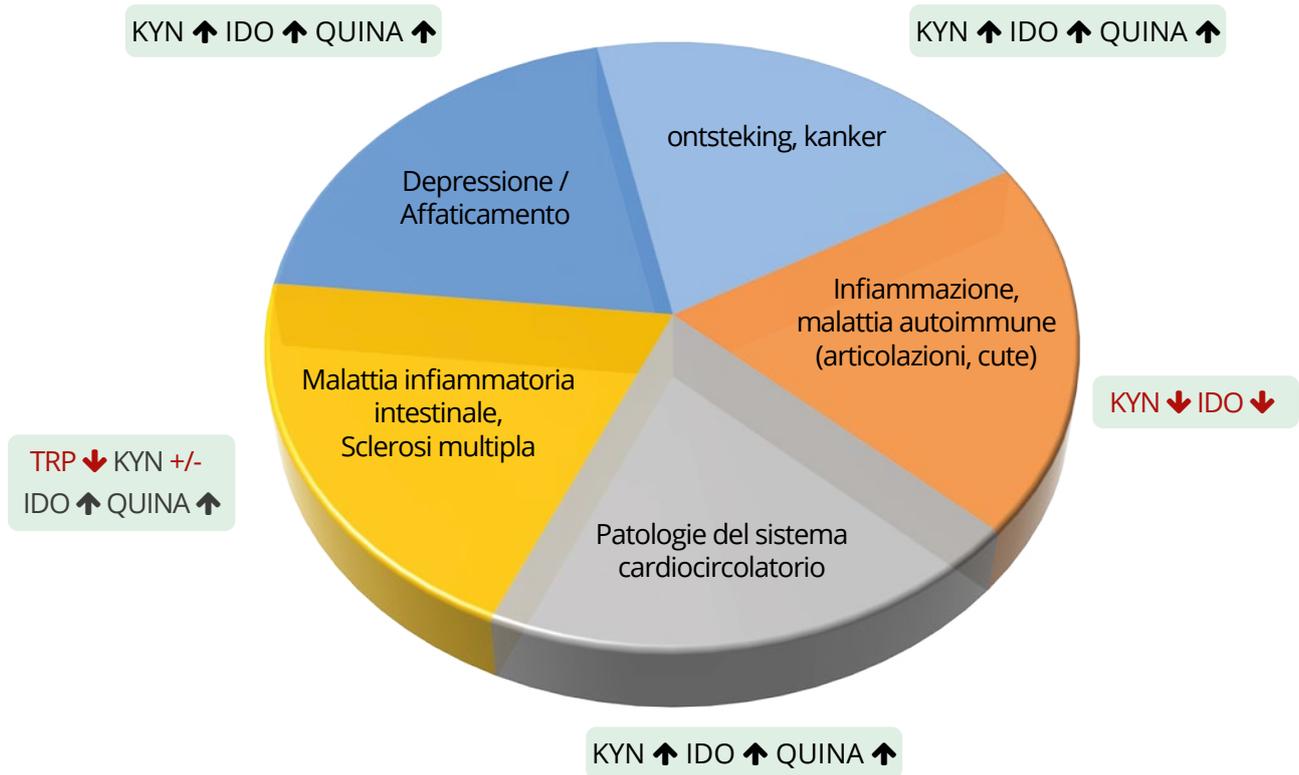
L'**acido chinolinico** ha effetti neurotossici, pro-infiammatori e ossidanti <sup>xviii</sup>. Può limitare l'integrità della barriera emato-encefalica. Molti quadri clinici neuropsichiatrici e neurodegenerativi sono associati ad un elevato livello di acido chinolinico: disturbi legati all'ansia, depressione, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson o sclerosi multipla <sup>xix,xx</sup>. 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 <sup>xxi</sup>. Un'elevata trasformazione di **TRP** in **chinurenina** comporta quindi anche un elevato rischio di danni neuroinfiammatori o neurotossici.

## Gli antagonisti: acido chinolinico e acido chinurenico <sup>xxii</sup>

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 anti-ossidanti	<b>...protegge</b> gli enzimi anti-ossidanti
<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
<b>→ L'acido chinolinico è un potente killer dei mitocondri</b>	<b>→ L'acido chinurenico è 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 nel sangue	Testset 928



**Immagine 2: Patologie con infiammazioni croniche**

Il **NAD** è un co-fattore necessario in molte vie del metabolismo redox; esso può accettare ione 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 carente immissione di equivalenti di riduzione nella catena respiratoria: l'energia cellulare messa a disposizione diminuisce. Costellazioni di referti frequenti in determinati gruppi di pazienti mostrano la via verso una diagnostica esatta.

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

## Misure terapeutiche adatte al miglioramento dello stato del paziente:

In caso di carenza di TRP nelle feci	In caso di carenza di serotonina / melatonina
<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrazione di TRP più co-fattori (B6, Mg, SAM). <b>Attenzione! (v. sotto)</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! (v. sotto)</b></li> <li>Misure antiflogistiche (v. sotto)</li> </ul>
In caso di attività IDO aumentata (elevato rapporto chinurenina / TRP)	In caso di attività IDO rallentata (ridotto rapporto chinurenina/TRP)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrazione di inibitori di IDO: curcumina berberina resveratrolo quercetina</li> <li>Misure antiflogistiche (v. sotto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epigallocatechina-3-gallato (estratto del tè verde) Dopo l'attivazione dell'IDO:</li> <li>acidi grassi Omega 3 ( → analisi degli acidi grassi)</li> <li>Estratto di incenso</li> </ul>
In caso di attività KMO aumentata (elevato rapporto chinurenina / TRP)	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. sotto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medicamenti fitoterapeutici (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>

## Indicazioni bibliografiche:

- i 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
- ii 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
- iii Eigene Ergebnisse biovis Neuroimmun 2017
- iv 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
- v Wirthgen E, Hoeflich A. Endotoxin-Induced Tryptophan Degradation along the Kynurenine Pathway: The Role of Indolamine 2,3-Dioxygenase 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
- vi Hocher, B., Kellner, K.-H. Kynurenin und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) – immunologische Marker und Akteure. *Zs. f. Orthomol. Med.* 2017; 15(01): 24-29, DOI: 10.1055/s-0043-105765
- vii 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
- viii 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
- ix 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
- x 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
- xi Kang, K. Y. et al. (2015). Downregulation of Tryptophan-related Metabolomic Profile in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. http://doi.org/10.3899/jrheum.141505
- xii Van Baren, N. et al. Tryptophan-Degrading Enzymes in Tumoral Immune Resistance. *Frontiers in Immunology*, 6, 2015
- xiii Cavia-Saiz et al.: The role of plasma IDO activity as a diagnostic marker of patients with colorectal cancer, *Mol Biol Rep* 2014
- xiv 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, *Oncol Immunology* 2:3, e23428; March 2013
- xv 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
- xvi 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
- xvii Kang, K. Y. et al. (2015). Downregulation of Tryptophan-related Metabolomic Profile in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. http://doi.org/10.3899/jrheum.141505
- xviii 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
- xix Lim, C. K. et al. (2017). Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Scientific Reports*, 7, 41473. http://doi.org/10.1038/srep41473
- xx Lovelace MD Current Evidence for a Role of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2016 Aug 4;7:246. doi: 10.3389/fimmu.2016.00246. eCollection 2016
- xxi Guillemin GJ Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem.* 2001 Aug;78(4):842-53
- xxii 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 6431 212480**

## Fonti iconografiche:

- © ktsdesign – stock.adobe.com
- © tanyalmera – stock.adobe.com
- © adimas – stock.adobe.com
- © rolffimages – stock.adobe.com

***biovis'***

**Diagnostik MVZ GmbH**

Justus-Staudt-Straße 2  
65555 Limburg  
Tel.: +49 6431 21248 0  
Fax: +49 6431 21248 66  
info@biovis.de  
www.biovis.de