



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE FISIologiche-FARMACOLOGICHE

Sezione di Farmacologia e Biotecnologie Farmacologiche

Piazza Botta 10/11, 27100 Pavia

Telefono: 0382 506363/4 - Fax: 0382 506419

**Effetti del Triptofano
a livello gastrointestinale
e sul sistema nervoso centrale**

(Prof. Marcello Tonini)

INFARMA s.r.l. - Milano

Bibliografia

- 1) Lazaris-Brunner G, Rafii M, Ball RO, Pencharz PB. Tryptophan requirement in young adult women as determined by indicator amino acid oxidation with L-[13C]phenylalanine. *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug. 68(2): 303-10
- 2) Goldsmith GA. Experimental niacin deficiency. *J Am Dietetic Assoc.* 1956. 32: 312,
- 3) Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, Uauy R, Castaneda YS, Lapus MG, Wheaton DH. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Nov. 31(5): 540-53
- 4) Taylor KE, Richardson AJ. Visual function, fatty acids and dyslexia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000 Jul-Aug. 63(1-2): 89-93
- 5) Williams C, Birch EE, Emmett PM, Northstone K. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb. 73(2): 316-22
- 6) Christensen B, Rosenblatt DS. Effects of folate deficiency on embryonic development. *Baillieres Clin Haematol.* 1995 Sep. 8(3): 617-37
- 7) Fernstrom JD, Fernstrom MH. Dietary effects on tyrosine availability and catecholamine synthesis in the central nervous system: possible relevance to the control of protein intake. *Proc Nutr Soc.* 1994 Jul. 53(2): 419-29
- 8) Markus CR, Panhuysen G, Tuiten A, Koppeschaar H, Fekkes D, Peters ML. Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful task? *Appetite.* 1998 Aug. 31(1): 49-65
- 9) Smith KA, Williams C, Cowen PJ. Impaired regulationof brain serotoninino function during dieting in women recovered from depression. *Br J Psychiatry.* 2000 Jan. 176: 72-5
- 10) Huwig C, Voderholzer U, Backhaus J, Riemann D, Konig A, Hohagen F. The tryptophan depletion test. Impact on sleep in healthy subjects and patients with obsessive-compulsive disorder. *Adv Exp Med Biol.* 1999. 467:35-42
- 11) Cowen PJ, Smith KA. Serotonin, dieting and bulimia nervosa. *Adv Exp Med Biol.* 1999. 467:101-4
- 12) Bjork JM, Dougherty DM, Moeller FG, Swann AC. Differential behavioural effects of plasma tryptophan depletion and loading in aggressive and nonaggressive men. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Apr. 22(4): 357-69
- 13) Young SN, Leyton M, Benkelfat C. Pet studies of serotonin syntesis in the human brain. *Adv Exp Med Biol.* 1999. 467: 11-8
- 14) Edelbroek M, Sun WM, Horowitz M, Dent J, Smout A, Akkermans L. Stereospecific effects of intaduodenal tryptophan on pyloric and duodenal motility in humans. *Scand J Gastroenterol.* 1994 Dec. 29(12):1088-95
- 15) Carney BI, Jones KL, Horowitz M, Sun WM, Hebbard G, Edelbroek MA. Stereospecific effects of tryptophan on gastric emptying and hunger in humans. *J. Gastroenterol Hepatol.* 1994 Nov-Dec. 9(6): 557-63
- 16) Lubke HJ, Winkelmann RS, Erckenbrecht JF, Wienbeck M. Effects of L-tryptophan on fasting intestinal transit time in the human. *Z Gastroenterol.* 1987 Nov. 25(11):701-8
- 17) Hedge SS, Moy TM, Perry MR, Loeb M, Eglen M. Evidence for the Involvement of 5-hydroxytryptamine 4 Receptars in 5-Hydroxytryptophan-Induced Diarrhea in Mice. *JPET.*1994. 271:741-747
- 18) Sanger GJ, Yoshida M, Yahyah M, Kitazumi K. Increased defecation during stress or after 5-hydroxytryptophan: selective inhibition by the 5-HT4 receptors antagonist, SB-207266. *British Journal of Pharmacology.* 2000. 130: 706-712

viscerale e modulano i riflessi gastroenterici. Nei neuroni enterici e autonomici, la stimolazione dei 5-HT3 causa una depolarizzazione rapida e facilita il rilascio di trasmettitori eccitatori (acetilcolina, tachichinine) e inibitori (monossido d'azoto, polipeptide intestinale vasoattivo o VIP). La localizzazione di questi recettori nell'area postrema e nel nucleo del tratto solitario e gelatinoso suggerisce un ruolo importante nella mediazione del vomito. La stimolazione degli autorecettori 5-HT3 facilita il rilascio di serotonina da parte delle cellule enterocromaffini.

I recettori 5-HT4 sono localizzati sui neuroni intrinseci primari afferenti e nelle terminazioni nervose presinaptiche degli interneuroni colinergici e dei motoneuroni. Sono principalmente coinvolti nella modulazione dei riflessi peristaltici e nella secrezione gastrointestinale. Sono inoltre presenti sulle cellule enterocromaffini dove, al contrario dei 5-HT3, inibiscono il rilascio di serotonina.

Nell'uomo, l'infusione sperimentale intraduodenale di L-triptofano è in grado di ritardare lo svuotamento gastrico determinando un incremento significativo della pressione basale pilorica.

L'istillazione di L-triptofano causa anche un aumento della motilità duodenale. Si tratta di effetti stereospecifici, caratteristici dell'isomero levogiro e assenti per il D-triptofano (14-16).

In uno studio sperimentale condotto sul topo è stato evidenziato che la somministrazione di 5-idrossitriptofano produce un effetto facilitante la defecazione di entità proporzionale alla dose. Tale effetto non ha risentito del trattamento con atropina ma è stato del tutto abolito con l'impiego di un inibitore della decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici. Il pretrattamento con un antagonista selettivo dei recettori 5-HT4 ha ridotto significativamente il numero di evacuazioni.

Un altro studio ha dimostrato che anche l'impiego di un inibitore selettivo dei recettori 5-HT3 è in grado di ridurre la diarrea indotta da 5-idrossitriptofano. Questi risultati suggeriscono che l'effetto proevacuatorio del 5-idrossitriptofano sia mediato

dalla serotonina attraverso un meccanismo non colinergico (probabilmente a livello del plesso secretorio di Meissner) che coinvolge, almeno in parte, l'attivazione dei recettori 5-HT4 e 5-HT3 (17).

In uno studio condotto su topi sani normalmente alimentati, la somministrazione di antagonisti dei recettori 5-HT4 non ha influenzato la defecazione, che è rimasta a livelli paragonabili ai controlli. In uno altro studio è stato invece dimostrato che la somministrazione di antagonisti dei recettori 5-HT4 ha ridotto in maniera significativa l'incremento della defecazione provocato dalla somministrazione di 5-idrossitriptofano e dall'induzione di stress sperimentale.

Questo significa che i recettori 5-HT4 giocano un ruolo marginale nel mantenimento della normale funzione gastroenterica e che sono invece notevolmente coinvolti nella mediazione dei disturbi causati dalla presenza di inappropriati livelli di serotonina nell'intestino (18).

Conclusioni

La sintesi di serotonina nel cervello umano e negli organi periferici (massimamente nell'intestino) dipende dalla disponibilità plasmatica del suo precursore L-triptofano introdotto nell'organismo esclusivamente con la dieta.

Studi sperimentali hanno indicato che appropriati livelli di triptofano plasmatico sono in grado di prevenire la comparsa di stress, il calo dell'umore e la riduzione delle prestazioni cognitive.

A livello gastrointestinale, studi recenti hanno dimostrato che la serotonina rappresenta il composto endogeno a maggior capacità regolatoria delle secrezioni e della motilità intestinale.

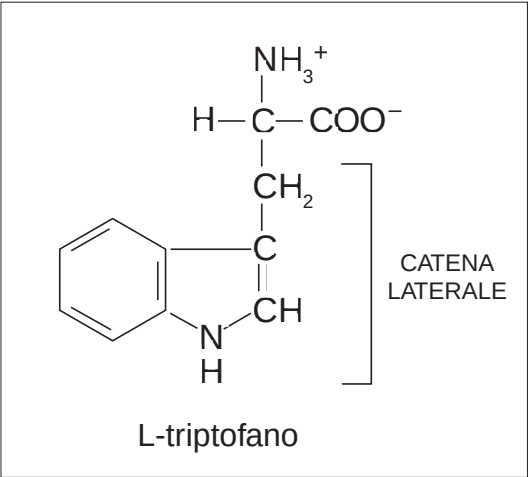
E' da ritenere pertanto che appropriati livelli di triptofano, garantiti da una adeguata assunzione giornaliera dell'aminoacido, giuochino un ruolo fondamentale nel mantenimento delle corrette funzioni intestinali.

Effetti del Triptofano a livello gastrointestinale e sul sistema nervoso centrale

(Prof. Marcello Tonini)

Il Triptofano

Il triptofano è un aminoacido con catena laterale aromatica formata da un anello indolico unito a un gruppo metilenico.



Oltre a essere un aminoacido essenziale per la sintesi delle proteine, il triptofano svolge nell'organismo umano due funzioni biologiche fondamentali:

1. è indispensabile per la produzione endogena di niacina (vitamina PP o vitamina B3)
2. è il precursore della serotonina

Triptofano e Niacina

La principale funzione biologica della niacina è quella di essere un componente di due coenzimi che intervengono in molte reazioni di ossidoriduzione: il nicotinammide adenin dinucleotide (NAD) e il nicotinammide adenin dinucleotide fosfato (NADP).

Il fabbisogno di niacina per l'uomo adulto sano è di 14-20 mg al giorno. I due terzi del fabbisogno sono coperti dalla sintesi endogena a partire dal triptofano. Questo significa che l'uomo può sintetizzare la

quantità necessaria di niacina solo se vi è un sufficiente apporto dietetico di triptofano.

Il fabbisogno giornaliero di triptofano è di 5 mg per chilogrammo di peso corporeo. La dieta media di un paese industrializzato apporta circa 10-20 mg di niacina e 400-600 mg di triptofano (1).

Studi sperimentali condotti sull'uomo hanno evidenziato che con un regime dietetico a basso contenuto di triptofano e di niacina l'escrezione urinaria dei metabolici della niacina raggiunge i livelli minimi dopo 1-2 mesi. Subito dopo compaiono le manifestazioni cliniche del deficit che comprendono fotosensibilità cutanea, dermatiti, stomatiti, glossite, disturbi gastro-enterici e depressione mentale (2).

La carenza cronica di niacina conduce alla pellagra, una malattia cronica debilitante caratterizzata dalla presenza di dermatiti eritemato-desquamative, diarrea, alterazioni neurologiche e disturbi psichici di natura demenziale.

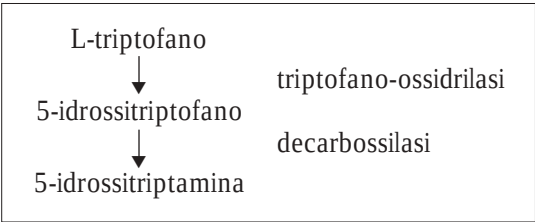
La pellagra insorge solitamente in relazione a uno squilibrio aminoacidico della dieta o a uno stato carenziale complesso, ma può essere anche una rara manifestazione secondaria di due patologie che riguardano strettamente il metabolismo del triptofano: i tumori carcinoidi e la malattia di Hartnup.

I carcinoidi sono tumori endocrini che secernono grandi quantità di serotonina. In caso di tumore carcinoide il deficit di niacina dipende dalla riduzione della disponibilità di triptofano che viene utilizzato in gran parte per la formazione di serotonina. La malattia di Hartnup è invece un'alterazione ereditaria caratterizzata da uno scarso assorbimento di diversi aminoacidi con la dieta, tra cui il triptofano. In entrambi i casi la pellagra è determinata da una carenza del precursore della niacina e può essere curata con la sommini-

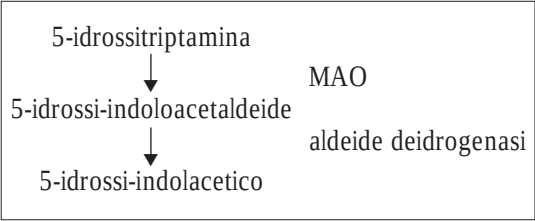
strazione di dosi elevate di vitamina.

Triptofano e Serotonina

Il triptofano (L-triptofano) è il precursore della serotonina (5-HT). Il triptofano fornito dalla dieta viene trasportato all'interno delle cellule dove subisce un'idrossilazione enzimatica con formazione di 5-idrossitriptofano (5-OH-triptofano) e successivamente una decarbossilazione con produzione di 5-idrossitriptamina (5-HT).



La via catabolica principale della serotonina prevede la sua ossidazione a 5-idrossi-indoloacetaldeide da parte della monoaminoossidasi (MAO) e l'ossidazione di quest'ultima in acido 5-idrossi-indolacetico per opera di un'aldeide deidrogenasi.



Nei mammiferi, la serotonina si trova nelle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale, nei neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale e periferico e nelle piastrine. Queste ultime sono ricche di serotonina ma, al contrario delle cellule enterocromaffini e dei neuroni serotoninergici, non sono in grado di sintetizzarla e devono captarla direttamente dal sangue. Durante l'aggregazione, le piastrine liberano la serotonina contenuta nei loro granuli che così partecipa al processo emostatico producendo, tra l'altro, vasocostrizione locale. Il triptofano viene trasportato all'interno delle cellule dal trasportatore degli ami-

noacidi neutri. Dal momento che esiste competizione tra tutti gli aminoacidi neutri per questo trasportatore, la biodisponibilità di L-triptofano è strettamente legata al tipo di dieta. Alimenti ricchi di triptofano sono le banane, il latte, la carne di manzo, di pollo, di tacchino e di maiale, le mandorle e le noccioline, il formaggio casereccio, i semi di zucca e i gamberi.

Triptofano, Serotonina e SNC

Nel sistema nervoso centrale la serotonina è considerata un neurotrasmettitore modulatorio con effetti di tipo inibitorio sul comportamento sessuale, sulla sensibilità al dolore e sull'appetito. Studi sperimentali condotti su animali da laboratorio hanno evidenziato che lesioni del sistema serotoninergico portano a comportamenti aggressivi e perdita di inibizione nei confronti di comportamenti vietati e puniti. La serotonina ha anche influenze modulatorie sulla temperatura corporea, migliora il tono dell'umore, facilita il sonno ed è importante nel controllo del vomito. I corpi dei neuroni serotoninergici sono localizzati principalmente nei nuclei del rafe del tronco cerebrale. I neuroni serotoninergici contengono spesso altri neurotrasmettitori come la galantina, la sostanza P, le encefaline e il NO. Inoltre, il sistema serotoninergico è strettamente connesso sia anatomicamente che funzionalmente con altri sistemi neurotrasmettoriali, per cui l'attività di un sistema è generalmente accompagnata da modificazioni dello stato funzionale degli altri. La normale sintesi di serotonina nel cervello umano dipende dalla disponibilità plasmatica del suo precursore L-triptofano. L'ingestione di alimenti ricchi di triptofano aumenta il rapporto plasmatico tra L-triptofano e gli altri aminoacidi neutri (tirosina, fenilalanina, valina, leucina e isoleucina) e favorisce di conseguenza il trasporto di questo aminoacido attraverso la barriera emato-encefalica. E' noto da molti anni che le funzioni cere-

brali sono influenzate dalla dieta. Si pensi agli effetti della carenza dei folati sullo sviluppo del tubo neurale durante la gestazione o all'influenza degli acidi grassi essenziali sullo sviluppo della funzione visiva nei bambini oppure agli effetti dell'introito di tiroxina sulla produzione di catecolamine (3-7). Uno studio sperimentale ha evidenziato che una dieta ricca di carboidrati è in grado di prevenire il calo della funzione serotoninica in condizioni di elevato stress psicofisico. In questo studio sono state somministrate diete a basso ed elevato rapporto carboidrati-proteine a individui particolarmente suscettibili allo stress. Il rapporto plasmatico tra il triptofano e gli altri aminoacidi neutri è stato preso come indicatore dell'influenza della dieta sui livelli cerebrali di triptofano e serotonina. La dieta a basso contenuto di carboidrati ha determinato riduzione del triptofano plasmatico, incremento del cortisolo circolante e depressione del tono dell'umore. Al contrario, la dieta a elevato rapporto carboidrati-proteine ha prodotto un aumento significativo del triptofano plasmatico e ha dimostrato di prevenire efficacemente la comparsa di sintomi caratteristici dello stress quali il calo dell'umore, la perdita di autocontrollo e la riduzione delle prestazioni cognitive (8). Numerosi studi hanno evidenziato l'esistenza di una importante correlazione tra la deficit di triptofano e alterazione delle funzioni cerebrali modulate dalla serotonina. Tali studi sono stati condotti mediante la somministrazione di diete a basso contenuto di triptofano (tryptophan depletion test) su individui sani e soggetti predisposti con storia di depressione, disordini ossessivo-compulsivi, aggressività e bulimia. In tutti i soggetti (sani e predisposti) si è evidenziata una riduzione significativa dei livelli plasmatici di triptofano. Nei soggetti sani non si sono presentate alterazioni comportamentali di rilievo, mentre nei soggetti predisposti si sono manifestati episodi riconducibili alle rispettive patologie psichiatriche di base (crisi depressive, alterazioni del sonno, comportamenti aggressivi e disordini alimentari)

(9-12). L'impiego di una tomografia a emissione di positrone (PET) ha permesso di quantificare intorno al 90% la riduzione della sintesi di serotonina in pazienti sani dopo dieta priva di triptofano. I soggetti predisposti potrebbero essere più suscettibili alla privazione di triptofano in conseguenza di un livello basale di serotonina più basso rispetto a quello degli individui sani (13).

Triptofano, Serotonina e SNE

Il 90% della serotonina presente nel corpo umano è localizzato nell'apparato gastroenterico. In questo distretto, la serotonina è contenuta in gran parte nelle cellule enterocromaffini e in misura minore nei neuroni enterici, principalmente a livello degli interneuroni del plesso mioenterico. Il sistema serotoninergico gioca un ruolo fondamentale nel controllo della motilità propulsiva, nella modulazione della percezione viscerale e nella secrezione di fluidi ed elettroliti. Queste differenti funzioni sono l'espressione dell'interazione del serotonina con almeno quattro sottotipi recettoriali esistenti nel tratto gastrointestinale (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4). I recettori 5-HT1 presenti nel tratto gastroenterico sono di tipo A, B/D e P. I recettori 5-HT1A sono localizzati a livello delle terminazioni nervose presinaptiche e preganglionali, dove inibiscono il rilascio del neurotrasmettitore da parte dei neuroni enterici, riducendo l'ampiezza dei potenziali eccitatori post-sinaptici. I 5-HT1B/D sono coinvolti nell'accomodazione dello stomaco prossimale (fondo). L'attivazione dei recettori 5-HT1P sulle cellule gangliari modula la trasmissione degli altri segnali attraverso una depolarizzazione lenta e sostenuta. I recettori 5-HT2 sono implicati nella contrazione della muscolatura liscia e nella secrezione gastrointestinale. I recettori 5-HT3 sono ben rappresentati nel sistema nervoso enterico. In particolare, sono presenti sui neuroni afferenti spinali e vagali, dove mediano la percezione