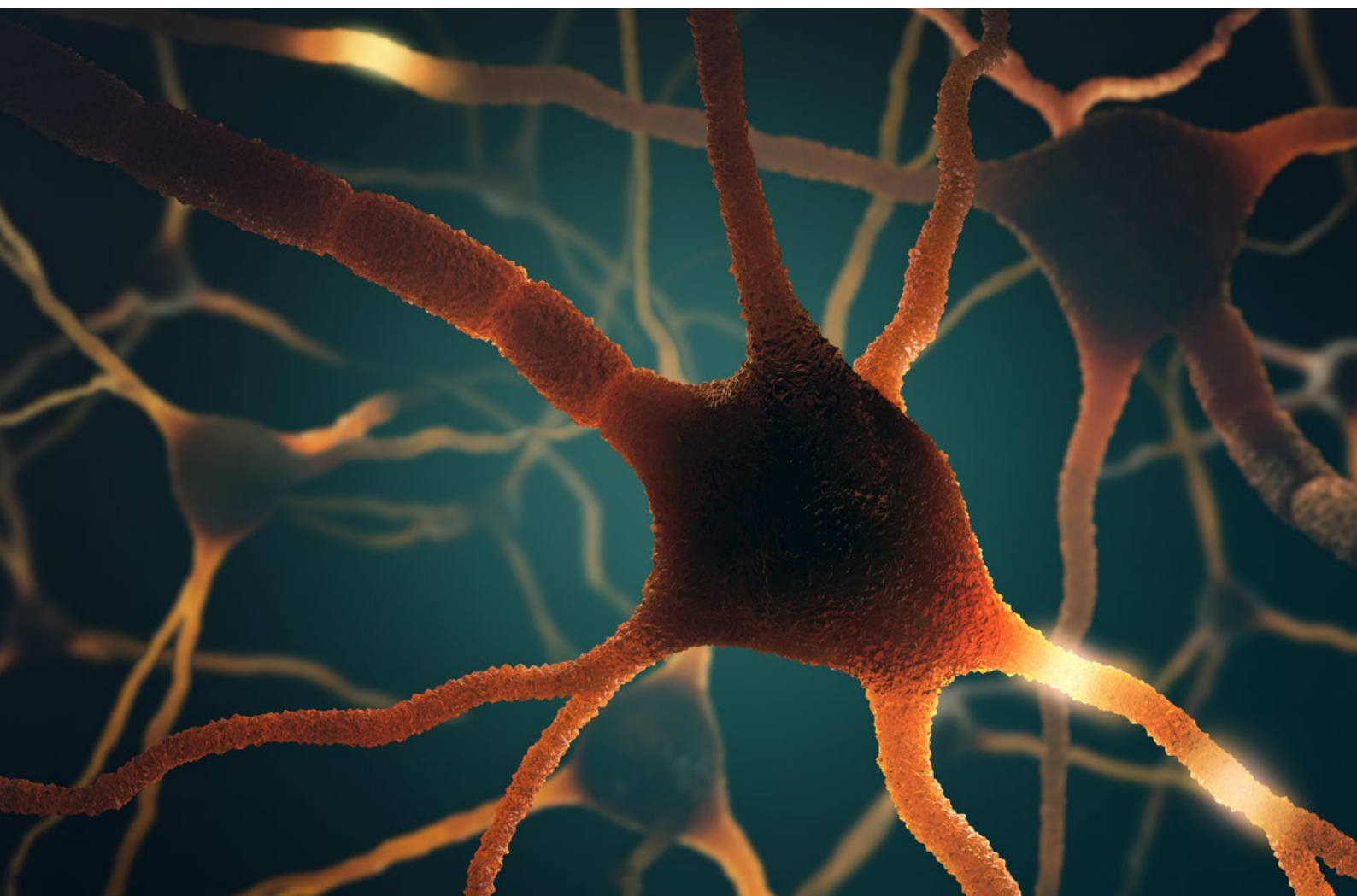


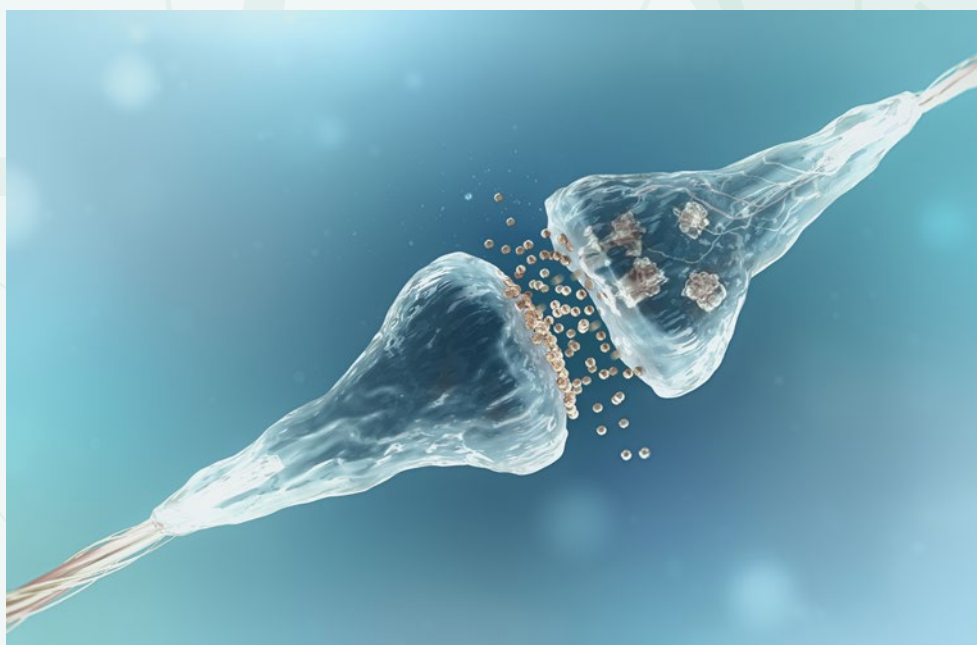
De tryptofaan stofwisseling



Mogelijkheden voor nieuwe
therapeutische benaderingen

De tryptofaan stofwisseling

Mogelijkheden voor nieuwe
therapeutische benaderingen



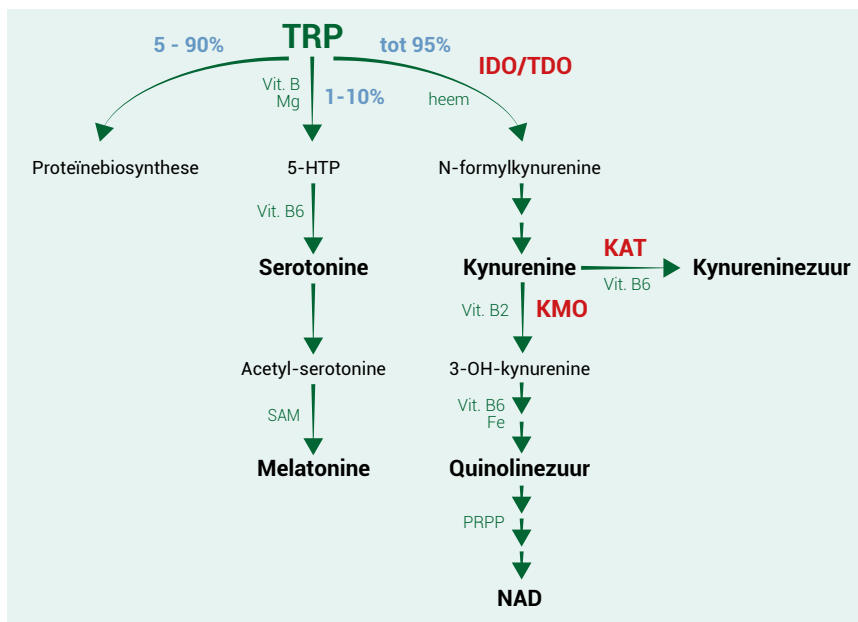


◦ Subklinische ontstekingen staan bekend als medeveroorzakers van veel chronische aandoeningen. Goed gedocumenteerde voorbeelden zijn:

- **Artritis**
- **Alzheimer**
- **Arteriosclerose**
- **Osteoporose**
- **Diabetes mellitus**
- **Ziekte van Crohn**
- **Colitis ulcerosa enz.**

Subklinische ontstekingen staan bekend als medeveroorzakers van veel chronische aandoeningen. **Artritis, de ziekte van Alzheimer, arteriosclerose, osteoporose, diabetes mellitus, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa enz.** zijn goed gedocumenteerde voorbeelden van dergelijke aandoeningen. De cytokinen die door de ontsteking vrijkomen oefenen niet alleen invloed uit op de immuuncellen, maar ook op verschillende stofwisselingstrajecten. Dit geldt vooral voor de stofwisseling van tryptofaan, zoals in het kader van wetenschappelijk onderzoek in de afgelopen jaren op indrukwekkende wijze is aangetoond. Deze nieuwe bevindingen kunnen voor de behandeling van vele patiënten nieuwe impulsen opleveren, de tot dusver bekende 'ziektebarrières' doorbreken en helpen bij het verbeteren van de genezingskansen.

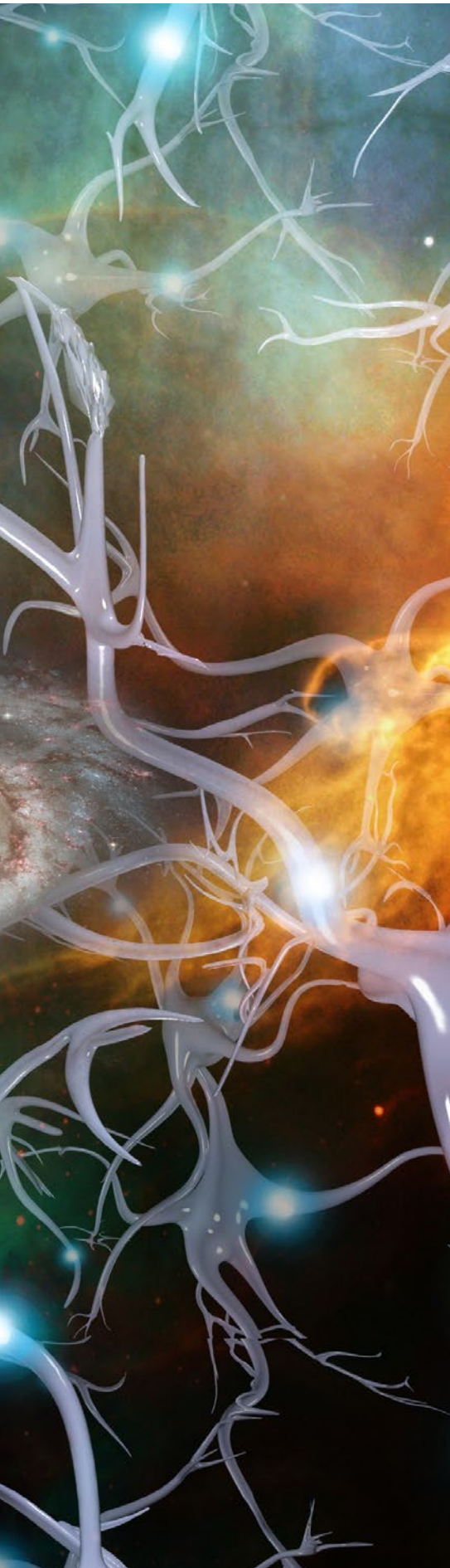
Het aminozuur tryptofaan (TRP) is al lang bekend als voorloper van serotonine. Dit stofwisselingstraject is echter gezien de hoeveelheid van ondergeschikte betekenis. Het grootste deel van TRP wordt gebruikt voor de vorming van **kynurenine**.



Afb. 1: *metabolisme*

- TRP** = tryptofaan
- TDO** = tryptofaan-2,3-dioxygenase (vooral lever, hart, longen, hersenen)
- IDO** = indolamine-2,3-dioxygenase (overige weefsels)
- 5-HTP** = 5-hydroxy-tryptofaan
- KMO** = kynurenine-mono-oxygenase
- KAT** = kynurenine-oxoglutaraat-transaminase
- NAD** = nicotinamide-dinucleotide (reductie-equivalent, cofactor)
- SAM** = S-adenosylmethionine
- PRPP** = α-5'-fosforibosyl-1'-pyrofosfaat





De enzymen **IDO/TDO** en **KMO** worden door inflammatoire cytokinen (IFN- α , - β , - γ , TNF- α , IL-6 en PAF) geactiveerd. Ontstekingen bevorderen dus de aanmaak van kynurenine en quinoline. Bij de vorming van serotonine en melatonine wordt daarentegen TRP onttrokken en om die reden kan de synthese tot wel 50% afnemen en voor een beperkte aanvoer van beide stoffen zorgen.

De betekenis van TRP en de bijbehorende metabolieten

TRP speelt binnen het spijsverteringsstelsel een belangrijke rol bij de regeneratie van het darmslijmvlies en voorkomt dat pathogene ziektekiemen zich vermenigvuldigen (via IL-22). Daarnaast is het in de enterochromaffine cellen beschikbaar voor de vorming van **serotonine** (zie onder). Bij te geringe hoeveelheden **TRP** in het darmlumen kan het spijsverteringsstelsel deze taken niet uitvoeren. Een **TRP** tekort in de ontlasting wordt vaak aangetoond bij patiënten met inflammatoire **darmziekte**^{i,ii}, **een prikkelbare darm** of andere darmgerelateerde **pijnklachten**ⁱⁱⁱ.

Diagnostiek	Materiaal
TRP in feces	Feces

Te weinig **TRP** in de ontlasting kan het gevolg zijn van een te geringe orale inname van het aminozuur. Bij inname van een toereikende hoeveelheid kunnen inflammatoire slijmvliesreacties of veranderingen van het microbioom (te weinig H₂O₂-vormers) aan het tekort ten grondslag liggen. In dat geval wordt het afbraaktraject van intestinaal **TRP** versterkt door activatie van de enzymen **IDO** en **KMO**. Het lichaam en vooral het darmslijmvlies moet in dat geval **TRP** inleveren. Een therapie mag dan ook niet enkel bestaan uit de toediening van **TRP** en de cofactoren van de omzetting in **serotonine/melatonine** (vitamine B₆, Mg, SAM), maar moet ook gericht zijn op de regeneratie van het darmslijmvlies, inclusief toediening van probiotica, prebiotica en fosfatidylcholine, dat een ontstekingsremmende werking heeft.

Cave! Bij gebruik van medicijnen die op het serotonerge systeem inwerken, bijv. MAO-remmers (zoals moclobemide!), SSRI (zoals citalopram, fluoxetine), SNRI (zoals venlafaxine), triptanen (zoals naratriptan, sumatriptan) of dextrometorfaan mag geen **TRP** worden toegediend.

Serotonine is bekend als inhibitoire **neurotransmitter** en als voorloperstof van melatonine. Binnen het centrale zenuwstelsel heeft de stof een stemmingsverbeterende, ontspannende, anxiolytische, antidepressieve werking en ondersteunt hij leer- en geheugenprocessen. Perifeer speelt serotonine een rol bij de bloedstolling (trombocyten) en de wondgenezing, maar ook voor de darm is serotonine zeer belangrijk, omdat het de peristaltiek, resorptie, immuunactiviteit en de enterische pijnbeleving (prikkelbare darm enz.) beïnvloedt. 95% van de serotonine wordt in de darm gevormd.

Melatonine is het slaaphormoon dat het dag-nacht-ritme regelt. Het wordt binnen het centrale zenuwstelsel in de pijnappelklier aangemaakt. Bovendien wordt het gevormd in het netvlies van het oog en in de darm. **Melatonine** is niet alleen belangrijk als hormoon, maar beschikt ook over anti-oxidatieve eigenschappen.

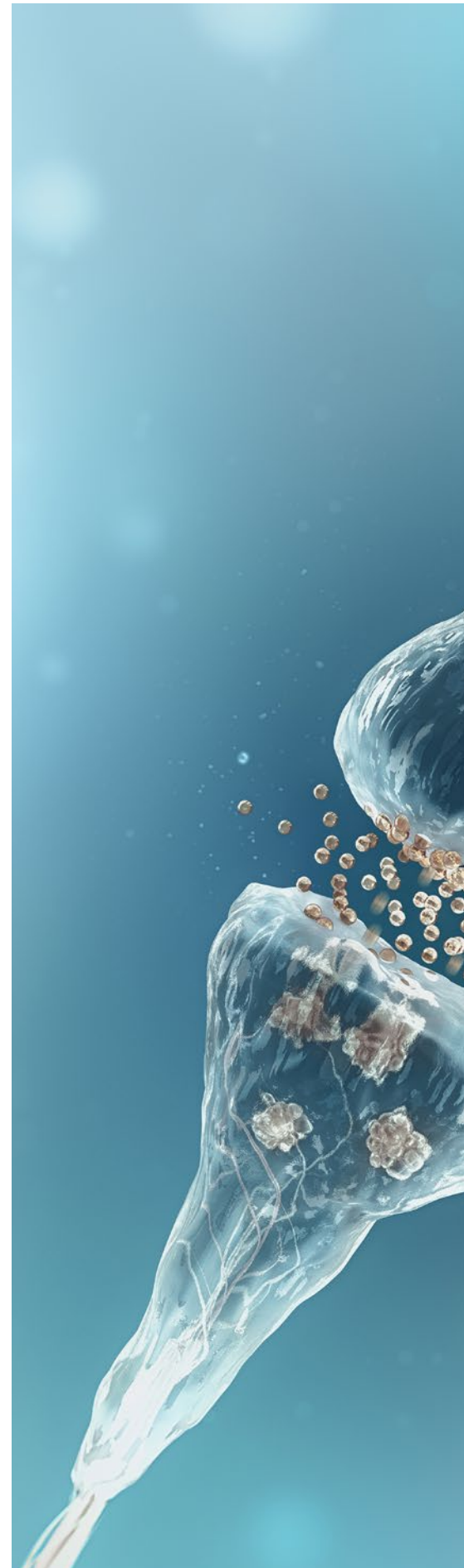
Een tekort aan serotonine/melatonine leidt dan ook tot uiteenlopende symptomen.

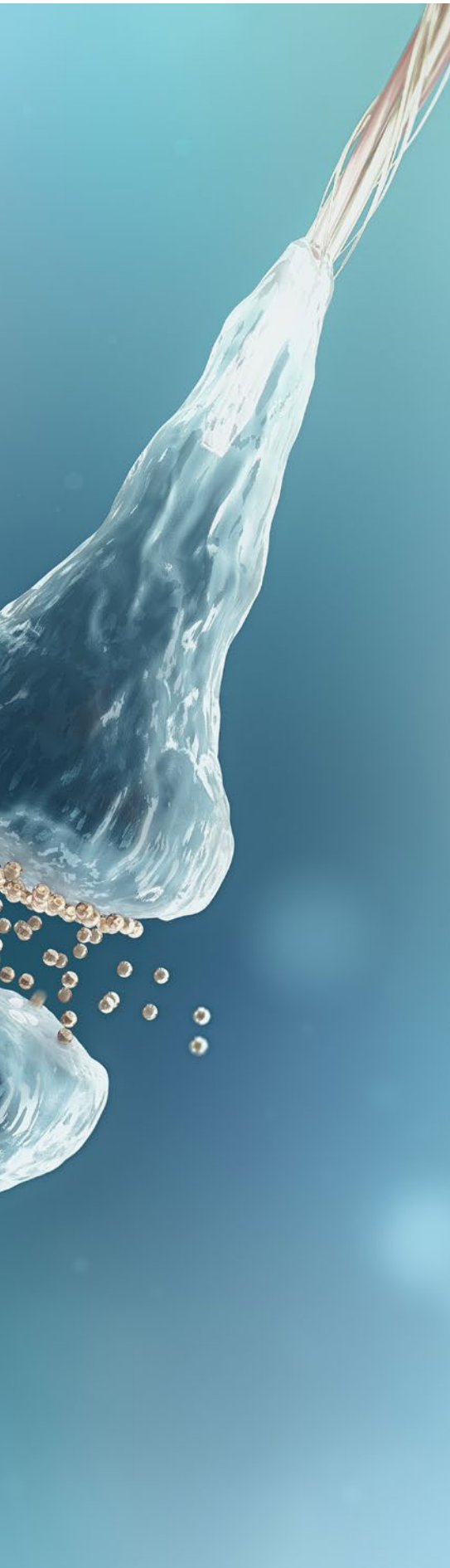
Diagnostiek	Materiaal
Serotonine in bloed	BloodSpot (hoge stabiliteit van het monster), 1 veld
Melatonine in speeksel	Testset 923

Een behandeling bij een tekort aan **serotonine/melatonine** kan bestaan uit toediening van TRP. Deze maatregel zal echter alleen succesvol zijn, als er geen **IDO** en **KMO** activerende ontstekingen in het lichaam aanwezig zijn. Als dat wel zo is, moet de behandeling van een **serotonine/melatonine-tekort** tevens een aanhoudend antiflogistische therapie omvatten. Het probleem kan bij het begin van de therapie door toediening van de synthese-tussenstadium 5-HTP worden omzeild, totdat de ontstekings situatie is verbeterd en de TRP-stofwisseling is genormaliseerd.

Cave! 5-HTP kan leiden tot verlies van NAD en dus een energietekort.

Kynurenine wordt gevormd uit **TRP** door het enzym **IDO**. De **IDO-activiteit** valt dus af te lezen aan de verhouding tussen deze beide stoffen in het serum of de BloodSpot. Indien die verhouding ten gunste van kynurenine uitvalt, is de **IDO zeer actief**. Dergelijke resultaten worden vaak aangetroffen bij patiënten met adipositas, een metabolisch syndroom, chronische stress (burn-out, CFS, depressie, chronische pijn, hart- en vaatziekten^{iv}, tumoren, bacteriële in-





fecties ^v, chronische virusinfecties (bijv. EBV, HHV), autisme, multiple sclerose en auto-immuunziekten ^{vi, vii, viii, ix}. Daarnaast zijn er indicaties dat een gebrekkige **mitochondriale activiteit** resp. ATP-vorming gepaard gaat met een hoge kynurenine/TRP-ratio (zie NAD) ^x. Dat is niet het geval bij reumatoïde artritis en sommige auto-immuunziekten, virusinfecties en andere intracellulaire ziekteverwekkers. Daarbij wordt een **geringe IDO-activiteit** aangetroffen evenals een **dalende kynureninespiegel** ^{xi}.

Indien een atypische IDO-activiteit wordt behandeld, kan het verloop van de genoemde aandoening positief worden beïnvloed. Dat resulteert in hogere overlevingskansen bij tumoren ^{xii, xiii, xiv, xv}, een snellere genezing bij infecties of een preventief effect bij cardiovasculaire of stressgerelateerde aandoeningen en depressies e.d.

Diagnostiek	Materiaal
IDO-activiteit:	BloodSpot (hoge stabiliteit van het monster)
TRP, kynurenine in bloed	2 velden of serum (2 ml)

Een kynurenineoverschot remt het aangeboren immuunsysteem (TH1/TH17) en maakt het adaptieve immuunsysteem (TH2) sterker. Het verlaagt bijvoorbeeld de kracht van de afweer van de patiënt tegen virussen en tumorcellen, het vermindert de immuniteit, want het zorgt voor een inactivatie van cytotoxische T-cellen. De regulatoire T-cellen worden geactiveerd. De tolerantie van de patiënt neemt toe ^{xvi}.

Het gevolg van een geremde **IDO-activiteit** en **te weinig kynurenine** is daarentegen een ontbrekende immunosuppressie, hetgeen zorgt voor een Th1 > Th2-onbalans ^{xvii}.

De positieve betekenis van de omzetting van **TRP** in kynureninezuur wordt in de volgende stap duidelijk: **Kynurenine** wordt door het enzym **KAT** in **kynureninezuur** omgezet, een NMDA- receptor-antagonist, die anti-oxidatief, ontstekingsremmend en pijnstellend werkt. Een toename van het educt kynurenine is dus bij een inflammatoire stofwisseling van belang voor het lichaam om een ontstekingsremmer te kunnen vormen.

Kynurenine kan de **bloed-hersenbarrière** passeren en in de hersenen terechtkomen. In de macrofagen aldaar en de microgliacellen ontbreekt het enzym KAT en daarom wordt **kynurenine** daar uitsluitend omgezet in quinolinezuur, een NMDA-receptor-agonist.

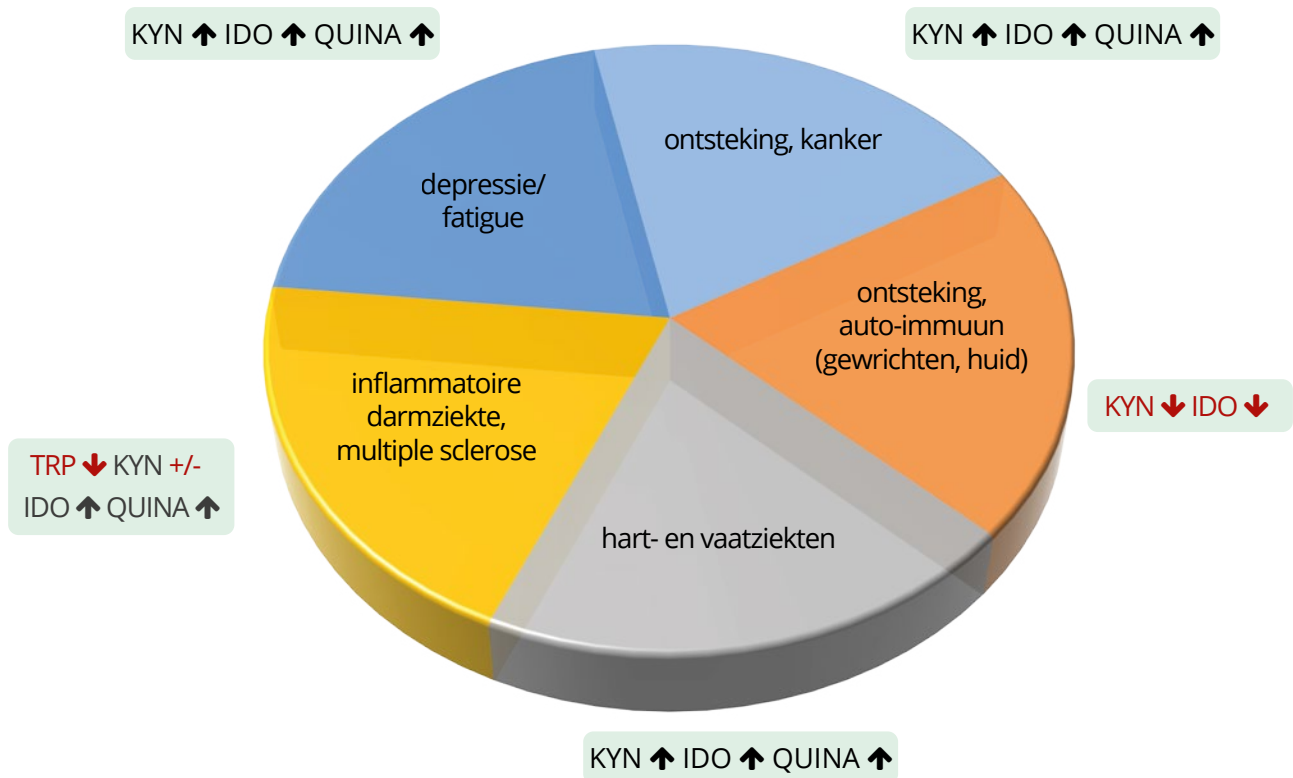
Quinolinezuur werkt neurotoxisch, ontstekingsremmend en oxiderend ^{xviii}. Het kan de integriteit van de bloed-hersenbarrière aantasten. Veel neuropsychiatrische en neurodegeneratieve ziektebeelden worden geassocieerd met een verhoogde quinolinezuurspiegel: angststoornissen, depressie, de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson en multiple sclerose ^{xix, xx}. In de astrocyten van de hersenen kan kynurenine worden omgezet in **kynureninezuur**, dat niet alleen beschikt over de reeds genoemde eigenschappen, maar ook nog eens een neuroprotectieve werking heeft. Het quinolinezuur uit andere soorten cellen kan in de astrocyten worden afgebroken, maar de capaciteit van de betreffende enzymen is daarbij wel beperkt ^{xxi}. Een toegenomen omzetting van **TRP** in **kynurenine** gaat dus ook gepaard met een verhoogd risico op neuro-inflammatoire of neurotoxische schade.

Tegenspelers quinoline- en kynureninezuur ^{xxii}

Quinolinezuur...	Kynureninezuur...
...bevordert de aanmaak van reactieve zuurstofverbindingen (ROS, reactive oxygen species)	...vermindert reactieve zuurstofverbindingen (ROS, reactive oxygen species)
...remt anti-oxidatieve enzymen	...beschermt anti-oxidatieve enzymen
...vermindert mitochondriale activiteit	...stimuleert mitochondriale activiteit bij stress
...oxideert proteïnen en lipiden van de mitochondriale membraan	...beschermt proteïnen en lipiden van de mitochondriale membraan
...verstoort ademhalingscomplexen	...bevordert ademhalingscomplexen
→ Quinolinezuur is een krachtige mitochondriale killer	→ Kynureninezuur is een belangrijke mitochondriale beschermer

De prognose van patiënten met neuropsychiatrische dan wel -degeneratieve aandoeningen kan dus aan de hand van de twee tegengesteld werkende zuren quinolinezuur en kynureninezuur (= activiteit van de KMO) worden beoordeeld. Op basis van een gerichte beïnvloeding van de TRP-stofwisseling is een effectieve, op de oorzaken gerichte therapie mogelijk.

Diagnostiek	Materiaal
KMO-activiteit: Quinoline-, kynureninezuur in urine	Testset 928



Afb. 2: Aandoeningen met chronische ontstekingen

NAD is een cofactor die voor veel redox-stofwisselingstrajecten noodzakelijk is en waterstofionen kan opnemen. Geladen **NAD** (NADH₂) fungeert als reductie-equivalent. Een bijzondere betekenis heeft **NAD** als zogenaamde carrier ("overdrager") van waterstof tussen de citraatcyclus en de ademhalingsketen. De synthese van **NAD** uit **TRP** is vooral van belang, als via de voeding niet voldoende vitamine B3 wordt aangeleverd. Als de **vorming van quinolinezuur** toeneemt, wordt de **NAD**-synthese geremd. Onvoldoende aanvoer van reductie-equivalenten voor de ademhalingsketen en dus een afnemende cellulaire energievoorziening kan het gevolg zijn.

De activiteiten van de enzymen die bij de TRP-stofwisseling een essentiële rol spelen, namelijk IDO/TDO, KMO en KAT, bepalen welke omzetting van TRP plaatsvindt.

De hierna genoemde therapeutische maatregelen zijn dan ook geschikt om

de situatie voor de patiënten te verbeteren:

Bij een TRP-tekort in feces	Bij een serotonine/melatonine-tekort
<ul style="list-style-type: none"> • Toediening van TRP plus cofactoren (B6, Mg, SAM) Cave! (zie boven) • maatregelen treffen om regeneratie van het darmslijmvlies te verbeteren • antiflogistische maatregelen (zie onder) 	<ul style="list-style-type: none"> • bepaling, eventueel toediening van cofactoren voor de serotoninesynthese (vit. B6, Mg, SAM) • bepaling, eventueel toediening van vit. D (stimuleert de synthese van 5-HTP) • eventueel toediening van 5-HTP Cave! (zie boven) • antiflogistische maatregelen (zie onder)
Bij een toegenomen IDO-activiteit (verhoogde kynurenine-TRP-ratio)	Bij een gremde IDO-activiteit (verlaagde kynurenine-TRP-ratio)
<ul style="list-style-type: none"> • toediening van IDO-remmers: <ul style="list-style-type: none"> curcumine berberine resveratrol quercetine • antiflogistische maatregelen (zie onder) 	<ul style="list-style-type: none"> • epigallocatechine-3-gallaat (groene-thee-extract) <p>Na IDO-advivering:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omega-3-vetzuren (→ vetzuren analyse) • Boswellia
Bij een toegenomen KMO-activiteit (verhoogde quinoline-/kynureninezuur-ratio)	Antiflogistische maatregelen
<ul style="list-style-type: none"> • toediening van omega-3-vetzuren (vooral DHA) • toediening van Boswellia • moderate sport (bevordert KAT en daarmee de vorming van kynureninezuur) • antiflogistische maatregelen 	<ul style="list-style-type: none"> • fytotherapeutica (bijv. duivelsklauw, cineol, thymol, brandnetel, wilgenschors, knoflook, curcumine) • hoge doses vitamine E • reductie van arachidonzuur • (→ ontstekingsbevorderend vetzuur) • toediening van omega-3-vetzuren (→ vetzuren analyse) • moderate sport (bevordert KAT en dus de vorming van kynureninezuur) • vitamine-C-infusies • vitamine-B12-injecties • toediening van fosfatidylcholine

Bronvermelding:

- 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>

**Heeft u vragen over tryptofaan,
de bijbehorende metabolieten,
de diagnostiek en de therapie?**

**Bel gerust,
wij staan u graag te woord!**

Tel. NL: 088 - 10 10 880

Illustratieverantwoording:

- © 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