

L-5-IDROSSITRIPTOFANO (5-HTP)

da GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA

L-5-Idrossitriptofano Intermedio di trasformazione del triptofano in serotonina, presente ad elevate concentrazioni nei semi della Griffonia Simplicifolia

Applicazioni

- “ Depressione
- “ Obesità
- “ Emicrania, cefalea e sindromi dolorose
- “ Morbo di Parkinson
- “ Disturbi del sonno

GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA

La Griffonia Simplicifolia, pianta che cresce in regioni dell'Africa Occidentale, quali Ghana, Costa d'Avorio, Togo, era utilizzata in toto già nell'antica tradizione africana: la corteccia e la radice come stecca da masticare; le foglie per guarire le ferite, mentre il succo che se ne estrae come clistere e per il trattamento di disturbi renali; il decotto delle foglie contro il vomito e come afrodisiaco; la poltiglia della corteccia come cerotto su leggere lesioni^{1,2}.

Studi condotti dal 19603 sui semi di questa Leguminosa, nota anche come "fagiolo africano"⁴, hanno evidenziato la presenza di diversi derivati indolici, quali 5-idrossi-levo-triptofano, acido indolo-3-acetilaspártico e acido 5-idrossi indolo-3-acetico. La scoperta di così elevate concentrazioni di L-5-HTP è stata di notevole importanza per diversi motivi: ha messo in risalto un inusuale sistema metabolico potenzialmente molto utile per studi comparativi e filogenetici, ha offerto la possibilità di studiare il processo di idrossilazione del triptofano in una pianta, ha consentito di spiegare le innumerevoli proprietà che questa pianta, patrimonio dei popoli africani, racchiude in sé, ma soprattutto ha eletto la Griffonia a ricca fonte di 5-HTP.

Ma focalizziamo, a questo punto, la nostra attenzione sul L-5-IDROSSITRIPTOFANO, per scoprire insieme le sue potenzialità.

L-5-IDROSSITRIPTOFANO

Brevi nozioni farmacologiche:

Sintesi della serotonina

Il 5-idrossitriptofano, o acido L-α-amino-β-(5-idrossiindolil) propionico, deriva dal triptofano, aminoacido essenziale, noto per essere il precursore dell'idrossitriptamina, o serotonina (5-HT); più precisamente il 5-HTP rappresenta lo step intermedio di trasformazione del triptofano in serotonina, trasformazione che avviene a livello sinaptico.

Il triptofano, da cui è sintetizzata a livello endogeno la serotonina, è presente in numerosi cibi, soprattutto carne e latticini. Questo aminoacido essenziale si trova disponibile nel plasma, sia in forma libera, sia legato alle proteine plasmatiche, ma solo la forma libera, in competizione con altri aminoacidi, riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica per essere, poi, trasformata, da specifici enzimi, in 5-HTP, prima, e quindi, per opera della L-aminoacido-decarbossilasi, in serotonina; quest'ultima viene a sua volta, disattivata per trasformazione in acido 5-idrossiindolo-3-acetico (5-HIAA) per opera di enzimi mitocondriali (MAO). In definitiva, solo una piccolissima percentuale del triptofano assunto con i cibi è trasformato in serotonina².

Ruolo della Serotonina e potenzialità del 5-idrossitriptofano contro depressione ed obesità

La serotonina svolge un ruolo significativo come neuromediatore nella regolazione di molteplici attività a livello del Sistema Nervoso Centrale, quali controllo della soglia del dolore, induzione del sonno, regolazione dell'attività endocrina ipofisaria, eccitabilità neuronale, termoregolazione, appetito, comportamento sessuale, aggressività. Molteplici studi hanno dimostrato che un aumento dei livelli della serotonina porta ad innalzamento del tono dell'umore, diminuzione dell'appetito, miglioramento del sonno. Viceversa, sindromi depressive si manifestano, nella maggior parte dei casi, a causa di un difetto di serotonina in determinate fessure sinaptiche del cervello.

Con il termine di SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors) sono indicati quei farmaci in grado di bloccare selettivamente la captazione della serotonina, o re-uptake, da parte delle terminazioni nervose, con conseguente aumento del livello di questo neurotrasmettitore a livello sinaptico⁵. Appartengono a questa classe farmaci quali fluoxetina, paroxetina che presentano come indicazioni terapeutiche sindromi depressive, accompagnate o meno da stati d'ansia e disturbi del sonno, forme di obesità collegate a disagi psicologici, bulimie nervose.

Un aumento del livello della serotonina si può ottenere, però, anche in modo più naturale, per esempio, aumentando il livello dei precursori endogeni dell'idrossitriptamina, quale il L-5-HTP, che è risultato, tra l'altro, da numerosi studi condotti tra il 1970 e 1980^{3,7}, essere più potente rispetto ai farmaci sintetici antidepressivi tricyclici. Ciò consentirebbe, inoltre, di evitare molti degli effetti indesiderati che gli SSRI, come la maggior parte dei farmaci, arrecano al nostro organismo.

Un aiuto "naturale", quindi, contro le sindromi depressive e certe forme di obesità potrebbe essere rappresentato proprio dal L-5-idrossitriptofano. La somministrazione di 5-HTP porta ad un significativo aumento dei livelli di serotonina non legandosi alle proteine plasmatiche, non competendo con altri aminoacidi nell'attraversamento della barriera ematoencefalica, non essendo metabolizzato in acido nicotinico come avviene per il triptofano².

Farmacocinetica del 5-HTP

Il 5-HTP, è rapidamente assorbito per via orale; non si lega alle proteine plasmatiche; attraversa velocemente la barriera ematoencefalica per poi essere convertito in serotonina; è, quindi, eliminato per via renale come 5-HIAA.

APPLICAZIONI CLINICHE E POSOLOGIA

Depressione e obesità

L'efficacia antidepressiva del 5-HTP è stata studiata in più di 500 pazienti trattati con dosaggi da 50 mg/die a 600 mg/die per un periodo da 4 settimane a 8 mesi, e si è evidenziata una riduzione dell'intensità depressiva e dei sintomi depressivi. Un notevole miglioramento si è riscontrato nel 70 % dei pazienti trattati⁶⁻¹⁸.

La dose raccomandata di 5-HTP è di 100 mg al giorno, da suddividersi in tre somministrazioni. Tale dose va poi aumentata gradualmente fino a 300-600 mg al giorno (dose di mantenimento). Questo dosaggio consente anche una riduzione dell'appetito, con un ovvio conseguente aiuto in particolari in caso di obesità.

Sono possibili associazioni del L-5 HTP alle altre terapie specifiche, ma in tal caso la somministrazione deve essere effettuata con cautela.

Emicrania e cefalea

È stata evidenziato un collegamento tra serotonina e gli attacchi di emicrania^{19,20,21}. Più precisamente, è stato osservato durante questi attacchi una significativa riduzione dei livelli plasmatici di serotonina, con un incremento di quelli di 5-HIAA nelle urine.

Studi clinici su oltre 400 pazienti hanno evidenziato un miglioramento delle emicranie e cefalee, sia come frequenza che come gravità; il 74% dei pazienti ha risposto al trattamento; nell'86% dei casi si è riscontrato un miglioramento dei sintomi di sindrome dolorosa²²⁻³².

Altre applicazioni

Il 5-HTP si è rivelato utile anche nel trattamento del Morbo di Parkinson e dei disturbi del sonno.

Il Morbo di Parkinson, come è noto, è collegato ad una deficienza di dopamina a livello centrale. Si ritiene però esserci un collegamento anche con un deficit di serotonina. La causa di questo collegamento andrebbe ricercata nell'enzima L-AA-decarbossilasi, alla cui attività è legata sia la sintesi della dopamina sia quella della serotonina; la somministrazione cronica di levo-Dopa, in pazienti affetti da Parkinson, porta ad un'utilizzazione competitiva dell'enzima nei confronti della sintesi di serotonina, con conseguente deficit di serotonina; ciò causa la comparsa nei pazienti di sindrome ipercinetica e psicotica^{33,34}.

Dosi di 100-300 mg/die di 5-HTP somministrate in associazione con l-dopa, hanno portato in

pazienti, affetti da Parkinson, riduzione dei tremori, miglioramento dello stato depressivo, della rigidità e della acinesia^{35,36}.

Infine, somministrazioni di 300 mg/die in adulti e di 100 mg/die in bambini di L-5HTP hanno evidenziato un miglioramento dei disordini del sonno, per una correlazione tra serotonina, qualità del sonno e fase REM^{37/40}.

INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE ED EFFETTI COLLATERALI

Studi tossicologici hanno evidenziato, a carico del 5-HPT, valori trascurabili rispetto alle dosi terapeutiche; infatti, nel topo hanno evidenziato una DL50 per Os pari a 2500 mg/kg, mentre la DL50 i.p. è risultata pari a 1400mg/Kg; nessuna attività teratogena nel ratto e nel coniglio⁴.

Sono state invece evidenziate, da ricercatori della FDA, casi di Sindrome da Eosinofilia-Mialgia (EMS) in associazione a somministrazione di prodotti a base di 5-HTP commercializzati come integratori dietetici. Al momento, però, l'FDA non è in grado di stabilire se la causa di questa sindrome, caratterizzata da aumento di globuli bianchi e seri dolori muscolari sia da attribuire al L-Triptofano, al 5-HTP o ad alcune impurità rilevate in questi prodotti.

Come effetti collaterali, la somministrazione di L-5HTP può indurre nausea, occasionalmente vomito e altri disturbi gastrointestinali che generalmente diminuiscono o addirittura scompaiono dopo stabilizzazione del dosaggio. Sono stati segnalati casi di deboli e transitorie variazioni nella pressione sanguigna, raramente palpitazioni, mal di testa, insonnia.

Riferimenti bibliografici

- 1 Dwuma-Badu D. et al. Constituents of West African Medicina Plants. XYG. Griffonin and Griffonilide, Novel Constituents of Griffonia simplicifolia. *Loydia* Vo. 39(6), 1976
- 2 Linnea Report. L-5-Hydroxytryptophan, Griffonia Seed Extract
- 3 Felows .E. et al. *Phytochemistry* 9: 2389-2396; 1970
- 4 Gaeno Report. Numero 17
- 5 B.G.Katzung. *Farmacologia Generale e Clinica*. Piccin
- 6 Angst J. *Arch Psychiatr Neervenkr* 224(2): 175-186; 1977
- 7 Nardini M. et al. *Int J Clin Pharmacol Res* 3(4):239-250; 1983
- 8 Rousseau J. *Clin Ther* 9(3):267-272; 1987
- 9 Mendlewicz J. et al. *J Affect Disords* 2(2):137-146; 1980
- 10 Kahn R.S. et al. *Int Clin Psychpharmacol* 2(1): 33-45; 1987
- 11 Westnberg H.G.M. *Psychopharmacol*. 98(2): 283-285; 1989
- 12 Den Boer J.A. et al. *Psychiatry Research* 31(3). 267-278, 1990
- 13 Byerley W.F. et al. *J Clin Psychpharmacol*(3):127-137;1987
- 14 Agren H. et al. *Acta Psychiat Scand* 83(6):449-455;1991
- 15 Conte G. *Br J Psychiatry* 152:720;1988
- 16 Zmilacher K. et al *Neuropsychobiology* 20(1):28-35;1988
- 17 Van Hiele L.J. *Neuropsychobiology* 6(4):230-240;1980
- 18 Van Praag H. M. et al. *Schweiz Rundschau Med Prax* 77(34a):40-46;1988
- 19 Sicuteri F. et al. *Arch Allergy* 19:55-58;1961
- 20 Curran D.A. et al. *Lancet* 1:1393;1972
- 21 Anthony M. et al. *Arch Neurol* 16(5):544-52;1967
- 22 Sicuteri F. *Background to Migraine* 5:45-56;1973
- 23 Longo G. et al. *Pediatr Med Chir* 6(2):241-245;1984
- 24 De Benedittis G. et al. *Clin J Pain* 2:123-129;1986
- 25 Centonze V. et al. *G Neuropsicofarmacol* 4(6):212-214;1982
- 26 Cassa D. et al. *Comptes Rendus du 2eme Congres de la Societe de Neurologie infantile*, Genova 4-6/12/191
- 27 Bono G. et al. *Cephalagia* 4(3):159-165;1984
- 28 Romiti et al. *Algos* 3(3):256;1986
- 29 Boiardi A. et al. *J Neurol* 225(1):41-46;1981
- 30 Lendvai D. et al. *Aggior Ped* 38::25-28;1987
- 31 Lendvai D. et al. *Riv. Pediat Siciliana* 38(4):188-193; 1983
- 32 Bono G. et al. *G Neuropsicofarmacol* 4(2);1982

- 33 Birkmayer W. et al. In Siegfried J. (Ed.) Parkinson's disease Hans Huber, Bern, vol.1, pp 176-185, 1972
- 34 Birkmayer W. et al. J Neurol Trans 33:163-178;1972
- 35 Sano I. et al. Munch Med Wschr 114(40):1717-1719;1972
- 36 Bastard J. et al. Nouv. Presse Med 5(29):1936-1837;1976
- 37 Zarcone V.P. et al. Serotonim and Behavior: 499-505;1973
- 38 Souliariac A. et al. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie-Monaco 1973 - LXX Session
- 39 Bouchard J.M. et al. Inform Psychiatr 53(2):215-219:1977
- 40 Herbaut M.Actualités psychiat (suppl. Ther.);7(2):66-70;1977