

DOSSIER MELATONINA LA SOSTANZA DELLA DISCORDIA

Sono trascorsi ormai due anni dalla prima edizione di questo volume, e molto è accaduto intorno alla melatonina. Recentemente, infatti, questa sostanza di cui fino a poco tempo fa nessuno parlava è balzata agli onori della stampa nazionale e internazionale. In Italia il giro di boa si è avuto agli inizi del settembre '95, quando il settimanale "L'Espresso" ha pubblicato un articolo dal titolo *Melatonina dei miracoli*: è stata la miccia che ha innescato una serie di reazioni a catena. Nei mesi successivi tutti i principali mezzi di informazione, alcuni anche a più riprese, si interessavano di melatonina.

IL CASO MELATONINA

È il caso di fine millennio; il caso che sta appassionando l'opinione pubblica e suscitando roventi polemiche all'interno del mondo scientifico. È la melatonina, una sostanza naturalmente presente nell'organismo e negli alimenti, prepotentemente balzata agli onori delle cronache nazionali e internazionali in conseguenza dello straordinario successo commerciale incontrato negli Stati Uniti, dove è liberamente venduta nei *drugstore* e negli *health food store*, e dell'altrettanto eclatante successo di alcuni libri sull'argomento.

Un fenomeno ormai dilagante, di massa – si stima che solo negli Stati Uniti i consumatori abituali di melatonina siano diversi milioni – un fenomeno che sta inevitabilmente coinvolgendo anche la vecchia, più prudente Europa, restia ad accettarne, come negli States, la libera vendita in forma di supplemento alimentare, ma incapace di impedire che le confezioni di melatonina statunitensi valichino le varie frontiere nazionali seguendo percorsi atipici e non ufficiali (amici di ritorno da viaggi americani, farmacie internazionali di territori franchi, vendite dirette attraverso Internet ecc.).

Una vicenda, quella della melatonina, certamente anomala, anche nella maniera in cui si è imposta all'attenzione generale. Non si è trattato, infatti, del successo di una novità scientifica largamente accettata e condivisa, bensì di un successo popolare, di pubblico. Come sempre avviene in questi casi, quando il successo non è avallato da una opinione scientifica prevalente, si parla di mania immotivata, e così è stato anche in questa circostanza. Ma la melatonina, allora, è realmente l'illusione di fine millennio?

I FATTI

1949-1954 – Aroon Lerner, un dermatologo statunitense interessato ai problemi di pigmentazione cutanea, lavora all'isolamento dell'alfa e del beta MSH, due peptidi¹ ipofisari² che hanno effetti scurenti.

Interessato anche a sostanze che possano produrre l'effetto opposto, vale a dire lo schiarimento della pelle, Lerner si imbatte in un lavoro del 1917; in quel lavoro, i due autori, McCord e Allen, avevano descritto un notevole schiarimento della pelle di rana in seguito all'applicazione di estratti epifisari³ di bovino. Fortunatamente uno dei due autori, Cary McCord, vive nel Michigan, non distante da Lerner, e i due si incontrano a più riprese, e discutono sulla possibilità di isolare il principio attivo epifisario che ha quelle proprietà schiarenti. Dopo il 1955, Lerner, che nel frattempo ha completato il lavoro di isolamento

- 1 **Peptidi:** sostanze proteiche, costituite da catene più o meno lunghe di aminoacidi, a varia attività biologica.
- 2 **Ipofisari:** dell'ipofisi, o ghiandola pituitaria.
- 3 **Epifisario:** della ghiandola pineale, o epifisi.

dell'MSH, si trasferisce alla Yale University, e torna a pensare al progetto discusso in precedenza con McCord.

Nel corso dei successivi due anni, Lerner e Yoshiyata Takahashi, quest'ultimo dell'Università di Tokio, sono completamente assorbiti da questo lavoro di isolamento. Takahashi sviluppa un test per il saggio in vitro della sostanza attiva della pineale, e porta a termine innumerevoli dosaggi delle frazioni epifisarie estratte da Lerner. Nel '56 Takahashi torna in Giappone, e a Lerner si aggiunge James D. Case. In meno di un anno viene isolata una sostanza che, applicata sulla pelle degli anfibi, ne determina lo schiarimento. Lo schiarimento è dovuto al fatto che quella sostanza fa contrarre i granuli pigmentari di melanina⁴ contenuti nei melanociti di rana. Per questa particolare azione Lerner chiama la

sostanza in questione melatonina (dalle parole greche *melas* e *tonos*, cioè nero e tensione).

1959 – Lerner, Case ed Heinzelman descrivono la formula chimica della melatonina.

1960 – Julius Axelrod (premio Nobel per la medicina nel 1970) e Herbert Weissbach individuano le reazioni enzimatiche che conducono alla sintesi della melatonina, confermando che sia la pineale dei mammiferi, sia quella dei vertebrati inferiori posseggono gli enzimi⁵ necessari a questa sintesi (fig. n. 1).

A quel punto, identificata la struttura della melatonina e le tappe della sua sintesi, ne restano ancora ignoti ruolo e funzioni; verso cosa indirizzare le ricerche?

Le modalità della scoperta risultano, in questo senso, determinanti. La melatonina, infatti, è stata trovata nella pineale; e così, per la sostanza che schiarisce la pelle dei girini, l'individuazione degli ambiti di ricerca su cui focalizzare l'attenzione risente inevitabilmente delle conoscenze che, all'epoca, si avevano di questa ghiandola, ancora oggi comunemente descritta, **a torto**, come l'unica struttura del corpo in grado di formare melatonina.

4 **Melanina**: pigmento bruno-nerastro, prodotto da particolari cellule (melanociti), che determina il colore della pelle.

5 **Enzima**: sostanza indispensabile al metabolismo che favorisce e accelera le reazioni biochimiche.

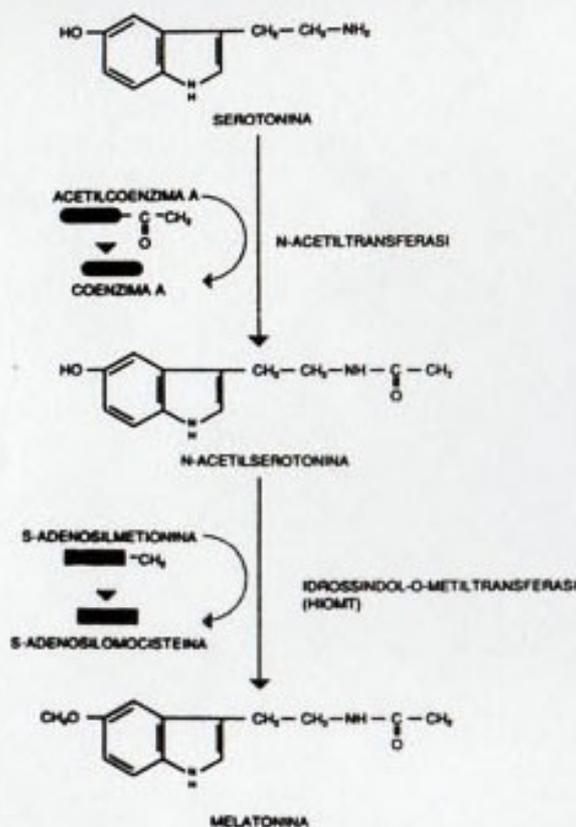


Fig. n. 1: Le reazioni chimiche che, a partire dalla serotonina, conducono alla melatonina

È a questo intimo collegamento con la pineale e, in particolare, a una gran mole di lavori svolti fra il 1954 e il 1965, che bisogna riandare per trovare le radici delle teorie oggi prevalenti sul ruolo fisiologico esercitato dalla melatonina e, di conseguenza, sui possibili impieghi di questa sostanza nella pratica clinica.

PINEALE E MELATONINA

Cosa si sapeva della ghiandola pineale (fig. n. 2) – la sede dell'anima, secondo Cartesio – nel 1958, anno della scoperta della melatonina?

Agli inizi del '900 si era passati, per la pineale, dall'ipotesi di organo rudimentale a quella

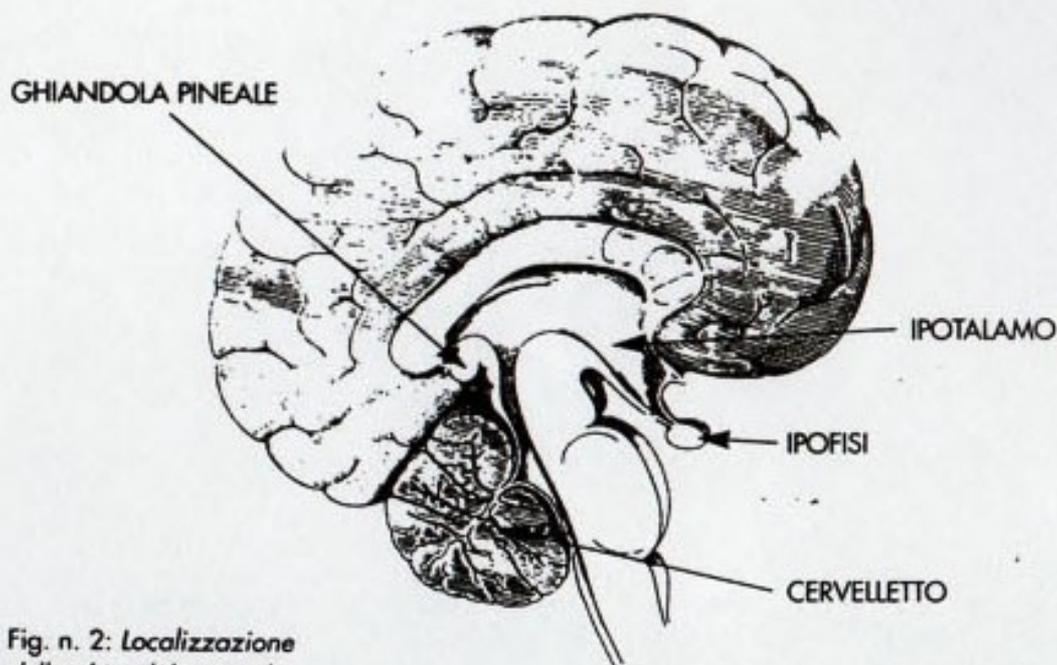


Fig. n. 2: Localizzazione della ghiandola pineale

di organo a secrezione interna influente sulla sfera sessuale; nel 1910, il Pellizzi, sulla "Rivista Italiana di Neuropatologia", aveva descritto una sindrome caratterizzata da una esagerata e precoce crescita somatica e sessuale. L'aveva chiamata Macrogenitosomia⁶ precoce, e l'aveva messa in relazione con una ridotta funzione della ghiandola pineale.

L'osservazione clinica del Pellizzi era stata in seguito avvalorata dal lavoro di Foa, che nel 1912, sugli "Archivi Italiani di Biologia", aveva descritto un aumento della crescita della cresta e dei testicoli in polli cui era stata precocemente asportata la ghiandola pineale. Anche Nicola Pende, il padre della endocrinologia italiana, aveva parlato di una macrogenitosomia precoce, e anche lui, come il Pellizzi, l'aveva attribuita a un deficit funzionale della pineale. Sulla stessa linea di pensiero e di ricerca erano stati, sostanzialmente, molti altri lavori successivi; fra questi quello di Kraebe, che nel '23 aveva confermato l'esistenza di una influenza della pineale sullo sviluppo sessuale, e quello di Mark Altschule e Julian Kitay, entrambi dell'Università di Harvard, i quali nel '54 avevano dimostrato che l'asportazione della pineale determinava, nei ratti, un aumento del peso delle ovaie, e che questo effetto poteva essere soppresso attraverso la simultanea somministrazione di estratti epifisari.

La pineale, dunque, sembrerebbe una ghiandola coinvolta nella regolazione della funzione gonadica;⁷ ma la pineale produce la melatonina, quindi la melatonina può essere responsabile, o corresponsabile, degli effetti della pineale sopra la funzione gonadica. È in questo ragionamento che si trovano le radici della recente proposta terapeutica della melatonina come anticoncezionale.

Giova peraltro ricordare, a questo punto, che la pineale non è l'unica struttura dell'organismo che produce la melatonina; non solo, la pineale non forma soltanto la melatonina, ma molte altre sostanze. Questo vuol dire che l'automatico trasferimento alla

6 **Macrogenitosomia:** aumentato sviluppo somatico (cioè del corpo) e degli organi sessuali.

7 **Gonadico:** delle gonadi, ovvero delle ghiandole sessuali (ovaio, testicolo).

melatonina di una funzione attribuita alla pineale non rappresenta una operazione scontata ma, al contrario, una semplificazione che può prestarsi a critiche ed obiezioni.

Ma andiamo alla funzione della melatonina nella regolazione dei ritmi circadiani⁸ dell'organismo, ruolo, questo, che ne spiegherebbe l'utilità nella sindrome da *jet-lag*⁹ e in altre situazioni riferibili a una sregolazione dei bioritmi¹⁰ corporei.

Per comprendere come si è arrivati a quella che viene ritenuta la funzione principale della melatonina, si deve partire da alcuni studi di istologia¹¹ e di anatomia comparata della prima metà di questo secolo; gli studi in questione, infatti, dimostrano che nei mammiferi, e quindi anche nell'uomo, la ghiandola pineale risulta essenzialmente dalla trasformazione di un organo di senso (fotocettore,¹² termocettore¹³) in una ghiandola endocrina.¹⁴ La ghiandola pineale, quindi, altro non sarebbe che la trasformazione di quel terzo occhio, o occhio parietale (fig. n. 3), presente ad esempio in certi rettili, i quali, grazie proprio a questo organo sensibile ai raggi infrarossi sono in grado di vedere anche quando è buio.

Ma, allora, se nei mammiferi la ghiandola pineale risulta dalla trasformazione del terzo occhio, non è possibile che l'epifisi, pur non potendo più vedere perché coperta dal cervello, possa ancora risentire della luce? Non è possibile, cioè, che anche nei mammiferi, e dunque nell'uomo, l'attività di questa ghiandola sia ancora, in qualche modo, collegata con la luce?

8 **Circadiano:** della durata di circa ventiquattro ore.

9 **Jet-lag:** sindrome caratterizzata da disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, astenia, ecc., che colpisce, in conseguenza del cambiamento di fuso orario, chi si sottopone a voli transoceanici.

10 **Bioritmo:** funzione biologica (la temperatura, ad esempio, o la secrezione di alcuni ormoni ecc.) che presenta, nel tempo, oscillazioni periodiche.

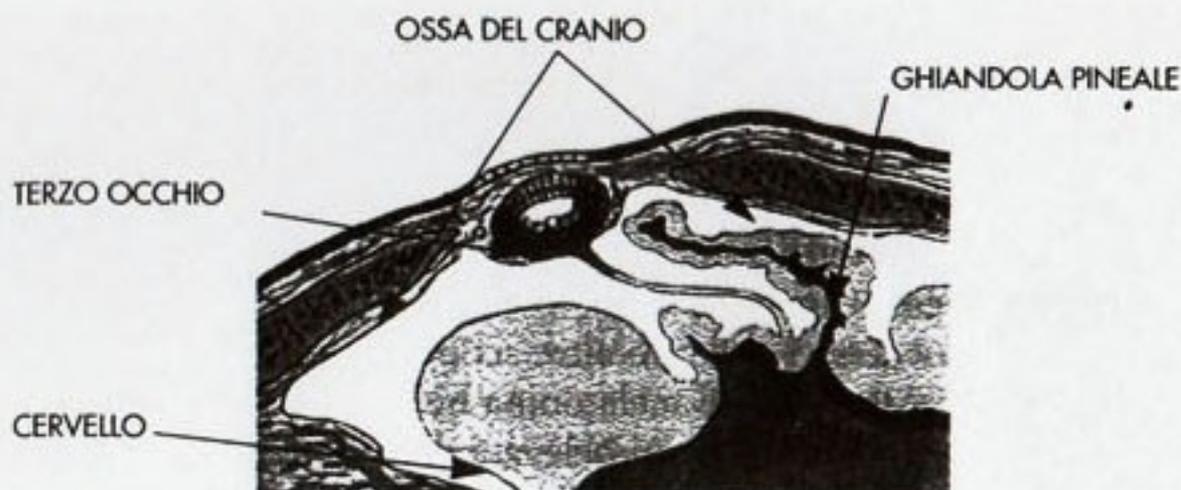
11 **Istologia:** branca della scienza che studia i tessuti organici.

12 **Fotocettore:** struttura biologica (recettore) sensibile alla luce.

13 **Termocettore:** struttura biologica (recettore) sensibile al calore.

14 **Ghiandola endocrina:** ghiandola che immette il suo prodotto direttamente nel sangue.

Fig. n. 3: Terzo occhio di un rettile.



Nel 1956, lavorando su mammiferi, Wilbur Quay dimostra che, nei ratti, l'illuminazione continua causa modificazioni morfologiche dei pinealociti, le cellule epifisarie; nello stesso anno altri autori dimostrano che nei ratti gli estratti di pineale fanno diminuire sia l'ipertrofia¹⁵ ovarica indotta dalla luce, sia la tendenza alla persistenza dell'estro.¹⁶

Questi primi effetti della luce sulla pineale dei mammiferi vengono successivamente elaborati nel 1960 da Virginia Fiske, che dimostra come l'illuminazione continua faccia diminuire il peso della pineale nei ratti, e da Richard Wurtman e Mark Altschule, i quali dimostrano che i cambiamenti di peso della pineale correlati con la luce inducono cambiamenti di peso delle gonadi.

L'attività della pineale, dunque, risulta in qualche modo essere influenzata dalla luce, ma come? Come fa la luce a raggiungere l'epifisi?

15 **Ipertrofia**: aumento di volume.

16 **Estro**: o calore; condizione che si presenta ciclicamente negli animali e consta di modificazioni comportamentali, morfologiche e funzionali atte a favorire l'accoppiamento e la fecondazione.

Nel 1960, un grande neuroanatomico olandese, Ariens Kappers, pubblica uno studio meticoloso sull'innervazione della ghiandola pineale di ratto. In questo studio Kappers dimostra che all'interno della ghiandola pineale di ratto penetrano fibre simpatiche del sistema nervoso autonomo; subito dopo questa notizia, Quay dimostra che la ghiandola pineale dei mammiferi non risponde direttamente alla luce come nelle specie più basse, ma richiede un input dagli occhi. La via attraverso cui la pineale risente della luce sembra ormai definitivamente trovata: vie ottiche, corpi mammillari superiori, fasci tetto-spinali, ganglio cervicale superiore, fibre simpatiche, pineale (fig. n.4).

Negli anni successivi si fanno altre scoperte importanti: si scopre che la concentrazione di melatonina nel sangue oscilla secondo un ritmo circadiano, che è più elevata di notte rispetto al giorno, e si scopre che la sintesi epifisaria di melatonina è inibita dalla luce e favorita dal buio (fig. n. 5).

La tesi secondo la quale la pineale funziona come un trasduttore neuro-endocrino, un organo, cioè, in grado di convertire un segnale nervoso – l'assenza, o la presenza di luce – in una risposta ormonale – la melatonina – si afferma.

Fig. n. 4: Via nervosa di Ariens Kappers.
Percorso nervoso attraverso il quale la luce raggiunge la ghiandola pineale.

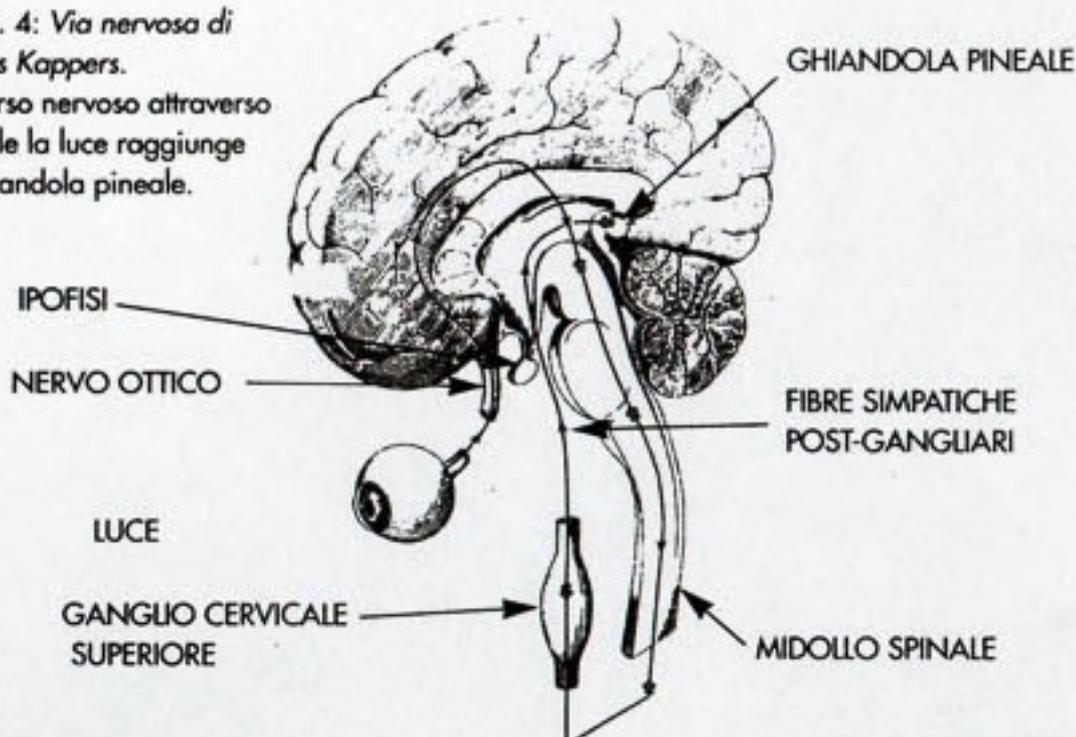
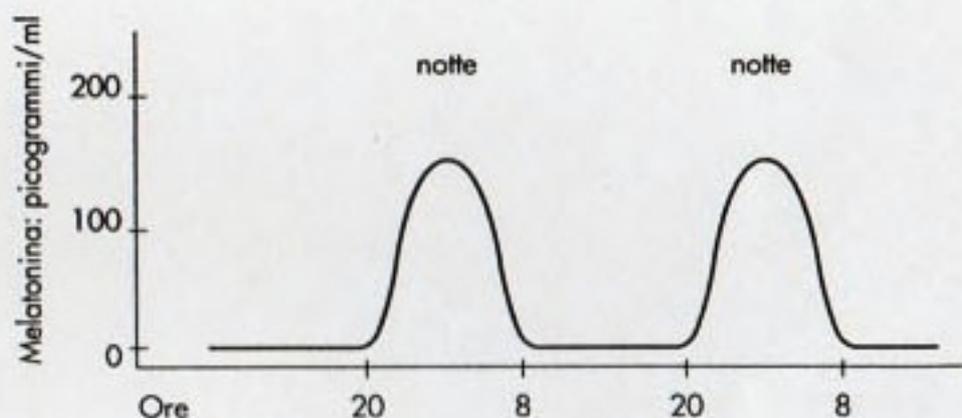


Fig. n. 5: Oscillazione della concentrazione ematica di melatonina nel corso delle 24 ore.



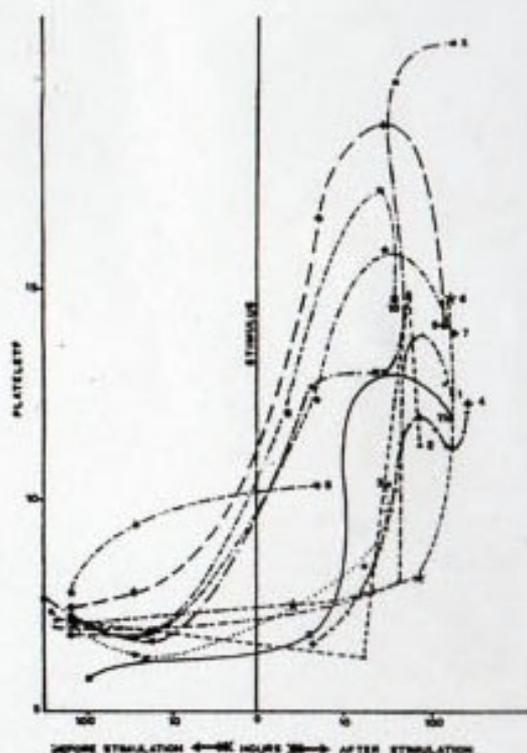
Del pari si afferma la teoria secondo cui il livello di melatonina circolante costituisce l'equivalente biologico dello stato di buio o di luce, rappresentando le variazioni di questa sostanza nell'arco delle 24 ore il substrato della fenomenologia ritmico-ciradiana dell'intero organismo.

È questo lo scenario mondiale degli studi sulla melatonina quando, nel 1969, uno studioso italiano inizia a parlare di melatonina in una maniera del tutto imprevedibile e inaspettata.

UNA SCOPERTA INASPETTATA

1969 – Alghero. Nel corso di una riunione della S.I.B.S. (Società Italiana di Biologia Sperimentale) Luigi Di Bella, docente universitario di Fisiologia presso l'Università di Modena, comunica i risultati di una sua osservazione sperimentale: nei ratti, la stimolazione delle Habenulae, due formazioni nervose epitalamiche in stretta relazione anatomica e funzionale con la ghiandola pineale, determina un aumento del numero di piastrine nel sangue.

Fig. n. 6: Esperimento del Prof. Luigi Di Bella. Aumento del numero di Piastrine circolanti dopo stimolazione elettrica delle Habenulae. Rappresentazione schematica. La figura è tratta dalla pubblicazione di Luigi Di Bella "Perspectives in Pineal Functions", in The Pineal Gland of Vertebrates including Man, vol. 52, "Progress in Brain Research".



Analoghi risultati si ottengono nei conigli con la somministrazione di melatonina. Quei dati depongono per una azione della melatonina sul midollo osseo, sulla struttura, cioè, deputata alla produzione dei diversi elementi corpuscolati del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine). Come è arrivato Di Bella a fare quell'esperimento, cosa l'ha condotto su una via così distante dagli ambiti canonici della ricerca su pineale e melatonina? La risposta si trova alle pagine 26-27 di questo libro.

Se la melatonina faceva aumentare il numero di piastrine circolanti, se ne poteva tentare l'impiego nelle piastrinopenie, in quelle affezioni, cioè, caratterizzate da una riduzione del numero di piastrine circolanti. C'era però un dato da verificare, e non era di poco conto. Nessuno aveva ancora provato la melatonina sull'uomo, e non se ne conoscevano né la tossicità né gli effetti collaterali. Alternative non ce n'erano; Di Bella doveva provarla su se stesso. E così decise di fare, assumendola per diversi mesi a dosaggi fino a 20 volte più elevati di quelli che avrebbe in seguito somministrato. Accertatosi della non tossicità della sostanza dette inizio alla sperimentazione clinica.

1973 – Bologna. Di Bella comunica ai colleghi i risultati da lui raggiunti con la melatonina in diverse forme di piastrinopenie; piastrinopenie cosiddette essenziali, non secondarie cioè ad altre patologie, e piastrinopenie in corso di emopatie maligne.

1974 – New-Delhi, XXVI International Congress of Physiological Sciences. Per la prima volta in un ambito scientifico internazionale Di Bella riferisce sul controllo nervoso della trombocitopoiesi¹⁷ e sul ruolo piastrinogenetico¹⁸ della melatonina.

1976 – Kyoto, XVI International Congress of Hematology. Di Bella, nella relazione *Physiological basis for a rational therapy of bone marrow diseases*, descrive il ruolo della melatonina nella terapia delle malattie del midollo osseo.

1977 – Gerusalemme. Organizzato dal professor Isaac Nir, del Dipartimento di Farmacologia dell'Hadassah Medical Center di Gerusalemme, si tiene un congresso internazionale sulla ghiandola pineale. Vi partecipano tutte le più alte e indiscusse autorità mondiali nel campo della pinealogia:¹⁹ Julius Axerold, Ariens Kappers, Richard Wurtman, Daniel Cardinali, Robert Moore, Russel Reiter, Lennart Wetterberg, Aroon Lerner, solo per citare alcuni nomi. I vari lavori presentati vengono divisi per sezioni, e riguardano l'anatomia funzionale della ghiandola pineale, la regolazione della sintesi di melatonina nell'epifisi, le altre sostanze sintetizzate dalla pineale oltre alla melatonina, gli effetti fisiologici della melatonina, e la ghiandola pineale nell'uomo.

17 **Trombocitopoiesi**: processo di formazione delle piastrine, o trombociti.

18 **Piastrinogenetico**: che porta alla formazione delle piastrine.

19 **Pinealogia**: branca della scienza che studia la ghiandola pineale.

Dal congresso emergono diversi dati nuovi. I primi riguardano le sedi in cui la melatonina viene sintetizzata: non è soltanto la ghiandola pineale, infatti, l'unico organo capace di formare melatonina. Melatonina si forma anche nella retina, nelle ghiandole di Harder, nel tratto gastrointestinale, strutture non appartenenti al sistema endocrino. Per la melatonina si continua ancora a parlare di ormone, ma è veramente tale? Per ormone, infatti, si intende una sostanza prodotta da cellule specificamente deputate a questo scopo; non solo, all'asportazione della struttura deputata a quella sintesi ormonale deve far seguito la scomparsa dell'ormone dal circolo, e per la melatonina non è così.

Altri dati riguardano l'innervazione della ghiandola pineale. Moore scopre che l'informazione luminosa proveniente dalla retina, prima di giungere alla ghiandola pineale, viene integrata a livello di un nucleo nervoso: il nucleo soprachiasmatico (SCN), così definito in quanto situato al di sopra dell'incrocio delle vie ottiche (chiasma). Da questo nucleo, a cui l'informazione luminosa giunge attraverso un sottile fascio di fibre nervose (tratto retino-ipotalamico), si dipartono poi altre vie che si ricollegano a quelle già individuate e descritte da Ariens Kappers (fig. n. 7).

Non è un'osservazione da poco. Gli studi successivi, infatti, qualificheranno il nucleo soprachiasmatico come la struttura responsabile, nei mammiferi, dell'intera organizzazione biologica ritmico-ciradiana, la distruzione di questo nucleo comportando

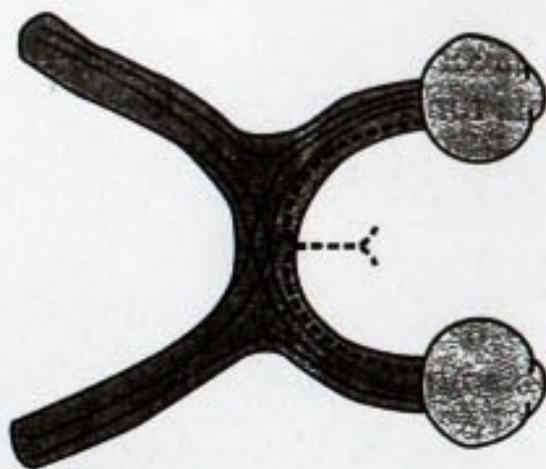


Fig. n. 7: *Tratto retino-ipotalamico.*

lo sconvolgimento di diversi bioritmi incluso quello della melatonina. Nella sua funzione, quindi, la ghiandola pineale è assoggettata al ritmo impartito dal nucleo soprachiasmatico, l'unica struttura dell'organismo la cui attività cellulare oscilla, autonomamente e intrinsecamente, secondo una ritmicità squisitamente circadiana, e la melatonina, che pure presenta, al pari di numerose altre sostanze, oscillazioni periodiche della sua concentrazione nel sangue, subisce un ritmo altrove generato (nel SCN), non lo determina.

Altri dati, ancora, riguardano la tossicità; la melatonina, infatti, è stata già sperimentata in molte malattie per verificarne gli effetti. Lerner e Nordlung, nell'intervento conclusivo della V Sessione, riportano i risultati delle sperimentazioni cliniche condotte da numerosi autori; nelle diverse esperienze, la melatonina è stata somministrata per varie vie e ai dosaggi più disparati; il dosaggio più elevato è quello utilizzato da Papavasiliou e Cotzias (6.600 milligrammi al giorno per 35 giorni in 11 pazienti). Effetti tossici? Nessuno. E proprio Lerner e Nordlung, rimarcando la non tossicità della melatonina, verso la fine del loro lavoro concludono: "Dal momento che 100 o più persone hanno assunto melatonina, e verificato che la melatonina senza dubbio è priva di effetti tossici, perché non è ancora stato trovato un uso pratico della melatonina nel trattamento di pazienti? È possibile che questo uso non esista."

Da quanto precede emerge che, a quella data, nessuno, nel mondo, utilizza praticamente la melatonina. Nessuno tranne Luigi Di Bella, della cui ormai decennale esperienza pratica nell'uso clinico di questa sostanza Lerner e Nordlung evidentemente non sono a conoscenza.

1978 – Amsterdam. Primo colloquio dell'European Pineal Study Group, il gruppo di studio europeo sulla ghiandola pineale. Luigi Di Bella comunica i risultati completi dei suoi studi. Conferma l'utilità della melatonina nelle piastrinopenie e in altre affezioni di pertinenza ematologica, un dato che considera praticamente importante dal momento che la melatonina non ha mai mostrato alcun effetto tossico in diverse migliaia di soggetti estremamente eterogenei, e riferisce sul ruolo cruciale della melatonina nel controllo dei processi di crescita cellulare, e sul suo utilizzo nella terapia dei tumori insieme con altre sostanze in grado di ridurre i livelli circolanti di GH (l'ormone della crescita) e di prolattina, un altro ormone prodotto dall'ipofisi.

Specifica, inoltre, che quella terapia combinata, i cui risultati appaiono molto favorevoli, risulta tuttavia meno efficace quando la massa cancerosa è molto estesa e/o scarsamente vascolarizzata.

Comunicazioni analoghe saranno tenute da Di Bella negli anni successivi a Tokio (1979, Congresso Mondiale di Ematologia), a Brema (1980, International Symposium on Melatonin), ad Atene (1981, Secondo congresso internazionale sulla Somatostatina), a Vancouver (1986, XXX International Congress Of Physiological Sciences), a Bowral, Australia (1991, International Symposium on Pineal Hormones).

* * *

I lavori sulla melatonina hanno un ulteriore impulso negli anni '80. A polarizzare l'interesse degli scienziati è sempre la relazione di questa sostanza con i ritmi circadiani dell'organismo, ma vengono indagati anche altri possibili livelli d'azione: appaiono, infatti, i primi studi sopra le possibili azioni di questa sostanza sul sonno, sui disturbi ciclici del tono dell'umore, sull'invecchiamento. Da più parti, inoltre, vengono esplorati i rapporti fra ghiandola pineale e crescita tumorale.

Nel settembre 1987, a Tubingen, si tiene l'International Workshop on The Pineal Gland and Cancer [Ghiandola Pineale e Cancro]. Vi partecipano scienziati statunitensi, argentini, canadesi, egiziani, tedeschi, inglesi, francesi, spagnoli, olandesi, giapponesi, cinesi, austriaci, svizzeri e italiani. Si fa il punto sullo stato attuale delle conoscenze. I lavori presentati, la maggior parte dei quali relativi ad esperimenti in vitro, o in vivo, ma su animali, depongono per un ruolo antiproliferativo della pineale e delle sostanze da essa prodotte, prima fra tutte la melatonina. A quel momento, peraltro, nessuno, ad eccezione di Luigi Di Bella, ha ancora esperienza pratica nell'uso della melatonina sull'uomo.

Nel 1988, a cura di Derek Gupta, Andrea Attanasio – entrambi del Dipartimento di Endocrinologia dell'Università di Tubingen – e di Russel J. Reiter, del Dipartimento di Biologia Cellulare e Strutturale dell'Università del Texas, viene pubblicato nella collana "Brain Research Promotion" il volume *The Pineal Gland and Cancer*, con gli atti del Workshop tenuto a Tubingen.

Russel J. Reiter, , così scrive a pag. 54 della sua relazione *Pineal gland, cellular proliferation and neoplastic growth: an historical account*:

"... Di Bella et al. (1979) in Italy has been using melatonin to treat human subjects with various types of malignancies for a number of years. In the publication cited and in a personal interview with the present author he claimed rather remarkable success in the treatment of blood dyscrasias especially. Unfortunately, his work has rarely been critically reviewed and, for the most part, it is has been overlooked by the scientific community. ..."

[Di Bella e al. (1979) in Italia hanno utilizzato la melatonina nel trattamento di soggetti con diversi tipi di tumori maligni per vari anni. Nella pubblicazione citata, e in un suo personale intervento, l'autore afferma di avere avuto un rimarchevole successo specialmente nel trattamento dei tumori del sangue. Sfortunatamente, questo lavoro di rado è stato valutato criticamente, e, per lo più, è stato trascurato dalla comunità scientifica.]

Nel periodo che va dal 1987 ad oggi, gli studi e i lavori sulla melatonina diventano numerosissimi.

Gli ambiti di ricerca sono i più disparati, pur prevalendo, ad ogni modo, gli studi sull'azione antiossidante della melatonina, quelli sulle relazioni col sistema immunitario, con l'invecchiamento, le neoplasie, oltre, naturalmente, agli studi su melatonina e ritmi circadiani.

Nell'ottobre '87, sulla rivista "Tumori", vengono pubblicati i risultati di uno studio clinico condotto su pazienti affetti da tumori solidi in fase avanzata e non rispondenti alle terapie standard. Fra gli autori dell'articolo il dottor Paolo Lissoni, dell'Ospedale San Gerardo di Monza, che inizia a sperimentare gli effetti della melatonina in pazienti oncologici.

Nei successivi, numerosi lavori, alcuni dei quali pubblicati su riviste prestigiose, Lissoni descrive i risultati delle sperimentazioni; la melatonina non guarisce i tumori, ma determina nei pazienti un miglioramento del PS (Performance Status), della qualità di vita, e un allungamento dei tempi di sopravvivenza.

I risultati di Lissoni confermano quanto comunicato oltre dieci anni prima da Di Bella ad Amsterdam. Ad eccezione di pochissimi lavori, peraltro, non è presente in letteratura nessuno studio sull'azione della melatonina a livello del midollo osseo, né sul ruolo esercitato da questa sostanza sui processi di crescita e differenziazione delle cellule del sangue, ruolo, quest'ultimo, ripetutamente e tenacemente sostenuto da Di Bella nelle sue numerose comunicazioni congressuali. Fra le eccezioni un lavoro di autori italiani che descrivono l'azione antimielodisplastica²⁰ della melatonina in soggetti precedentemente trattati con chemioterapici.

25 gennaio 1997 – Reggio Calabria. Sotto l'alto patrocinio del Ministero dell'Università, della Ricerca Scientifica e Tecnologica, si tiene il congresso "Melatonina: dalla ricerca agli interventi". Luigi Di Bella è presidente onorario del congresso, e al suo intervento è riservata un'ora, il tempo più lungo fra tutti i relatori. Giustamente, secondo chi scrive, tenuto conto che la storia della melatonina nella pratica clinica è la storia di Luigi Di Bella.

²⁰ **Antimielodisplastica:** che previene le anomalie di sviluppo delle cellule prodotte dal midollo osseo (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine).

MELATONINA: COME SE NE PARLA

Innanzitutto di melatonina si parla, sempre e invariabilmente, come di un ormone. È giusto? Non si direbbe, se ci si attiene ai requisiti che una sostanza deve avere per essere considerata un ormone.

Cos'è un ormone? A pag. 1278 del famoso trattato di farmacologia Goodman & Gilman's (*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Zanichelli, 1991), si legge: "... gli ormoni sono delle secrezioni naturali delle ghiandole endocrine che esercitano importanti influenze funzionali su altri tessuti. ... Per tradizione, si tende a distinguere tra ormoni e altre sostanze attive di origine animale. Per definizione, un ormone è una sostanza secreta da uno specifico tessuto e che viene trasportata a distanza, dove esercita il suo effetto su altri specifici tessuti."

Quindi, origine animale e specificità del tessuto che lo produce: due requisiti fondamentali perché si possa parlare di ormone. Al riguardo può risultare d'aiuto anche la lettura di quanto scrive uno dei più grandi fisiologi italiani, Giuseppe Moruzzi, a pag. 522 del suo trattato *Fisiologia della vita vegetativa* (Utet, 1978):

“... Non basta che un prodotto venga immesso nel circolo e sia portato dal sangue a cellule lontane perché si possa parlare di ormone. Occorre che esso sia sintetizzato da cellule specificamente deputate a tale scopo. ...”, e ancora, a pag. 517 dello stesso trattato: “... Le vitamine hanno punti di contatto con gli ormoni. Entrambe queste sostanze esercitano azioni specifiche in piccole quantità e con minimi quozienti di utilizzazione. Si dice spesso che la principale differenza è data dal fatto che gli ormoni vengono sintetizzati nell'organismo animale, mentre le vitamine sono il prodotto delle attività di cellule vegetali e pertanto devono essere introdotte con gli alimenti. ...”

Anche Moruzzi ribadisce i concetti della produzione da parte di uno specifico tessuto e dell'origine animale. Ora, se quella dell'origine animale non può più essere ritenuta, come invece quella della specificità del tessuto produttore, una caratteristica assoluta – è scoperta recente, infatti, che anche i vegetali possono produrre sostanze di tipo ormonale – essa rimane ancora pienamente valida nel senso che una sostanza di origine animale non può essere definita ormone se la stessa, identica sostanza, viene prodotta anche da cellule vegetali.

Altra caratteristica dell'ormone è la sua scomparsa dal circolo quando si asporta il tessuto specifico che lo produce; a tutti è noto ciò che succede quando, ad esempio, si asporta la tiroide: l'ormone tiroideo non viene più prodotto e, di conseguenza, se ne rende necessaria la sua somministrazione farmacologica.

A questo punto, in considerazione di quanto premesso, non si può non pensare che la qualifica di “ormone” attribuita alla melatonina sia soltanto la conseguenza formale delle modalità della sua scoperta. A lungo, infatti, la scienza ha creduto, erroneamente, che la melatonina fosse sintetizzata soltanto dalla ghiandola pineale, una ghiandola, questa, ritenuta di natura endocrina e, come tale, produttrice di ormoni.

Oggi, però, si sa con certezza che nell'organismo la melatonina viene formata, oltre che dalla ghiandola pineale, anche dalla retina, dalle ghiandole di Harder, dall'epitelio gastrointestinale, dai megacariociti, dalle piastrine. Perché, allora, nonostante l'indiscutibile evidenza di una sua sintesi extra-pinealica, la melatonina, per tutti, o quasi tutti, continua ad essere un ormone, l'ormone della ghiandola pineale? La risposta è da cercare in una tesi tutt'ora largamente dominante: quella, cioè, che la melatonina circolante sia, per così dire, fabbricata soltanto dalla ghiandola pineale.

Benché, infatti, sia ormai pienamente accettato il dato della sintesi di questa sostanza anche in altre sedi, si continua a ritenere che la melatonina prodotta al di fuori dell'epifisi svolga un'azione locale, limitata al tessuto che la sintetizza (retina, tratto gastro-intestinale, ecc.) mentre solo la melatonina pinealica, immessa nel torrente ematico, svolgerebbe un'azione a distanza, ormonale appunto. Molecole di melatonina identiche, quindi, ma con diversa dignità biologica a seconda della loro origine. Ma è proprio così? È vero che a determinare i livelli circolanti di melatonina concorre soltanto la melatonina sintetizzata nella ghiandola pineale?

L'argomento è stato recentemente affrontato da Gerald Huether, uno scienziato tedesco dell'università di Göttingen. I risultati di questo studio sono stati raccolti nell'articolo *Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin*, pubblicato nel libro *The aging clock*, vol. 719 della raccolta "Annals of the New York Academy of Sciences", (1994). Dal lavoro di Huether emerge con chiarezza che la melatonina presente in circolo non è sintetizzata soltanto dalla ghiandola pineale, ma anche da altri distretti corporei, primo fra tutti il tratto gastrointestinale. E allora, dov'è lo specifico tessuto deputato alla sintesi che pure dovrebbe esistere se si vuole parlare di melatonina come di un ormone? Non c'è, le sedi biosintetiche essendo numerose e molto distanti l'una dall'altra.

La melatonina dunque non soddisfa il primo fondamentale requisito degli ormoni: la specificità del tessuto di produzione.

La melatonina, poi, recentemente è stata trovata anche nei vegetali, e in quantità rilevanti, specie se confrontata con le concentrazioni ematiche di questa sostanza. Per la melatonina, quindi, cade anche un altro presupposto fondamentale dell'ormone, quello della sua esclusiva origine animale. Può questa sostanza essere considerata un ormone se mezzo chilo di riso, o tre etti di avena, contengono tutta la melatonina contenuta a un dato momento nell'intero volume di sangue circolante del nostro organismo, e nel periodo, oltretutto, di maggiore concentrazione di questa sostanza? Accade forse una cosa del genere per un qualsiasi altro ormone conosciuto? Assolutamente no.

Ma vi è di più: alla pinealectomia²¹ non consegue la scomparsa della melatonina dal circolo, come invece avviene per qualsiasi altro ormone quando viene asportata la ghiandola endocrina che lo produce. La melatonina, quindi, non presenta nessuno dei requisiti che si richiedono a un ormone.

Né si può addurre, a favore dell'ipotesi della natura ormonale di questa sostanza, il fatto che recentemente siano stati trovati recettori cellulari per la melatonina; un meccanismo d'azione di tipo recettoriale, infatti, non è specifico ed esclusivo degli ormoni, interagendo con recettori anche alcune vitamine, neurotrasmettitori,²² diversi aminoacidi,²³ sostanze, cioè, che ormoni non sono.

21 **Pinealectomia:** asportazione della ghiandola pineale.

22 **Neurotrasmettitore:** sostanza che trasferisce l'impulso nervoso da una cellula nervosa all'altra.

23 **Aminoacidi:** molecole organiche che rappresentano i "mattoni" costitutivi delle proteine.

Ma se la melatonina non è un ormone, cos'è? Potrebbe, più convenientemente, essere considerato un *autacoide* (da *autos*: se stesso, e *akos*: rimedio). Un termine, questo, che, coniato originariamente da Sir Edward Schäfer per designare quelle sostanze ad azione inibitoria per le quali appariva impropria la qualifica di ormone (*hormaein*, infatti, da cui deriva il termine ormone, in greco significa eccitare, stimolare), oggi riunisce numerose altre sostanze normalmente presenti nell'organismo, o che nell'organismo si possono formare, per le quali non è agevole la collocazione in altri gruppi.

* * *

Ma di melatonina si parla pure, quasi costantemente, come ormone della notte, come ormone che, informando sulla durata dei cicli luce-buio, determina la fenomenologia ritmico-circadiana dell'intero organismo. Se ne parla con una tale frequenza, e con una tale certezza, che porre in discussione questa interpretazione risulta difficile, tanto è radicata e diffusa. Alla radice di questa tesi c'è un ragionamento che può essere così sintetizzato: se la melatonina è prodotta dalla pineale, una ghiandola che risente, nella sua attività biosintetica, del grado di illuminazione dell'ambiente esterno (la sintesi epifisaria di melatonina, infatti, è inibita dalla luce e favorita dal buio), allora la melatonina, la cui concentrazione è bassa di giorno, ed elevata di notte, rappresenta il correlato biologico dei cicli luce-buio, e, con le sue variazioni circadiane di concentrazione, orienta funzionalmente le attività biologiche al sonno oppure alla veglia.

La melatonina, quindi, rappresenterebbe il cardine della fenomenologia ritmico-circadiana dell'organismo. Ora noi sappiamo che molte altre variabili biologiche presentano oscillazioni circadiane: il cortisolo prodotto dalle ghiandole surrenali, ad esempio. Per quale motivo la melatonina dovrebbe avere le funzioni sopra descritte e il cortisolo no?

Perché, a differenza delle ghiandole surrenali e delle altre ghiandole a secrezione interna, la ghiandola pineale, in quanto collegata agli occhi da specifiche vie nervose, sarebbe l'unico organo endocrino in grado di captare le variazioni di illuminazione dell'ambiente esterno e di convertirle in un messaggio biologico: la melatonina, appunto.

Per la sua stessa origine, quindi, in quanto figlia e ambasciatrice di una ghiandola, la pineale, con funzioni di orologio biologico, in grado cioè di marcare il tempo grazie alla sua peculiare capacità di cogliere il ritmico alternarsi del giorno e della notte, la melatonina porterebbe in sé un messaggio di ordine temporale, e modulerebbe l'attività delle altre cellule in funzione di questa informazione. Ma le cose stanno veramente così?

E allora perché anche nel tratto gastrointestinale, che pure non è connesso direttamente agli occhi da vie nervose, e quindi non può essere influenzato direttamente dalla luce, la melatonina presenta un ritmo circadiano di concentrazione sovrapponibile a quello presente nella pineale e nel plasma?

E perché i livelli di melatonina si elevano anche indipendentemente dal grado di illuminazione esterna, come avviene ad esempio negli animali sottoposti a stress, nonostante gli animali medesimi siano esposti alla luce?

Sono domande che non possono trovare risposta, se si interpreta la melatonina nei termini sopra descritti, e in ambito scientifico una teoria resiste solo se riesce a fornire risposte logiche alle evidenze sperimentali che via via vengono ad emergere.

In realtà, gli studiosi di cronobiologia, la scienza che studia la periodicità delle funzioni biologiche, affermano che nei mammiferi, e quindi anche nell'uomo, la ghiandola pineale non è un orologio biologico principale e la melatonina non influenza i ritmi circadiani di attività. Ecco ciò che nel quaderno *Orologi biologici*, pubblicato dal periodico "Le Scienze", scrive al riguardo il professore Alberto Oliverio:

"... Nell'ultimo decennio è stato accertato che i nuclei soprachiasmatici controllano numerose funzioni ritmiche quali il correre nelle ruote (un'attività tipica di molti roditori tenuti in gabbia come i topi, gli scoiattoli, i criceti), il bere, il mangiare, il sonno, la temperatura, gli ormoni corticali surrenalici (corticosterone), gli enzimi dell'epifisi,²⁴ l'o-

24 N.d.a: gli enzimi HIOMT (idrossiindolossigenometiltransferasi) e NAT (N-acetiltransferasi) epifisari sono gli enzimi che permettono il realizzarsi delle reazioni chimiche che portano alla sintesi della melatonina; le variazioni cicliche di concentrazione di questi enzimi sono responsabili delle corrispondenti variazioni di concentrazione della melatonina.

vulazione, l'estro ecc. Tutte queste funzioni perdono di regolarità e fluttuano secondo ritmi circadiani o infradiani a seguito delle lesioni dei nuclei soprachiasmatici. ... Il ritmo di sintesi della melatonina dipende nei mammiferi da fibre nervose che uniscono l'epifisi ai nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo: negli uccelli, invece, la funzione epifisaria è autonoma e la melatonina regola le funzioni ritmiche dell'organismo. ...”

E, ancora lo stesso autore, sempre a proposito dei nuclei soprachiasmatici:

“... Come si vede questi nuclei rappresentano un orologio biologico che regola numerose funzioni dell'organismo: la stessa attività dell'epifisi, che per lungo tempo era stata, a torto, ritenuta la sede dell'orologio biologico nei mammiferi, viene pilotata dai nuclei soprachiasmatici. L'epifisi, infatti, attraverso il suo ormone, la melatonina, rappresenta un orologio biologico di notevole importanza negli uccelli mentre non influenza i ritmi circadiani di attività nei mammiferi. ...”

È evidente, da quanto sopra esposto, che il ruolo e le modalità d'azione della melatonina restano ben lontani dall'essere pienamente compresi, e che spiegare gli effetti della melatonina sul sonno o sul jet-lag attraverso l'influenza determinante di questa sostanza sui ritmi circadiani, appare insoddisfacente.

Probabilmente, in futuro, se si vorrà trovare una chiave di lettura per le molteplici azioni di questa sostanza, dovrà essere profondamente rivisitata l'identificazione funzionale ghiandola pineale-melatonina che oggi prevale, e maggiore attenzione dovrà essere posta ai rapporti della melatonina con la serotonina, con gli altri neurotrasmettitori e, in particolare, agli intimi, reciproci rapporti con le piastrine, che di questa sostanza costituiscono un serbatoio circolante e ubiquitario.

FARMACO O DIETETICO?

In Europa è divampata la polemica sulla qualifica della sostanza: integratore alimentare o farmaco? Polemica impossibile da dirimere, se posta in questi termini. Nulla vieta, infatti, che una sostanza, se è normalmente presente nell'organismo e negli alimenti, possa essere al contempo il costituente sia di un dietetico, quando sono dimostrabili le condizioni fisiologiche in cui se ne determina un aumentato fabbisogno, sia di un medicinale, se la stessa sostanza viene presentata come dotata di proprietà preventive e/o terapeutiche di malattie umane (si pensi ad esempio ai minerali, alle vitamine, e ad altre sostanze – carnitina, coenzima Q10, ecc. – che sono farmaci e integratori dietetici al medesimo tempo). È un problema che riguarda più i dosaggi, le modalità di somministrazione e la presentazione del prodotto, piuttosto che la sostanza in quanto tale.

La questione, quindi, non ha valore assoluto, non precludendo l'una possibilità l'altra, ma nel vecchio continente, e in Italia in particolare, viene agitata con particolare vigore. Non ci sono dati sufficienti sulla tossicità della sostanza e i suoi possibili effetti collaterali, sostiene una parte del mondo scientifico. I dati ci sono, sostengono altri esperti: la melatonina non è tossica, il suo impiego è privo di rischi, e a riprova della innocuità della sostanza portano, fra l'altro l'esempio degli Stati Uniti, dove la FDA²⁵ non è intervenuta a limitarne o sospenderne la vendita dal momento che nessuna segnalazione le è giunta circa effetti collaterali e/o indesiderati. Ma alla melatonina, in realtà, può essere attribuita una valenza nutrizionale? Questa sostanza presenta i requisiti necessari per poter essere classificata come un dietetico? Per cercare di rispondere a questa domanda non si può non entrare in dettagli tecnici della materia.

25 FDA: Food and Drug Administration: organo federale statunitense preposto al controllo in materia di farmaci e alimenti.

Diffusione della melatonina in natura

La melatonina è una sostanza ampiamente diffusa in natura, tanto nel mondo animale che in quello vegetale. La melatonina, infatti, è stata trovata, oltre che nei vertebrati, anche in organismi invertebrati (certi insetti), in alcune alghe unicellulari e in diversi vegetali edibili.

La melatonina negli alimenti ²⁶

La melatonina è presente:

- a) negli alimenti di origine animale (r.b. 1);
- b) negli alimenti di origine vegetale (r.b. 2), nei pomodori (10-50 ng/100 g), nelle banane (46 ng/100 g, Poeggeler, 1995);
- c) nel latte umano materno, dove è presente in quantitativi più elevati di notte rispetto al giorno (r.b. 3);
- d) nel latte di vacca, dove si trova in quantitativi di molto più elevati nel latte munto al mattino rispetto a quello munto la sera.

Melatonina: livelli fisiologici

La concentrazione di melatonina nel plasma presenta un ritmo oscillatorio circadiano caratterizzato da livelli più elevati di notte rispetto al giorno. I livelli ematici di melatonina, infatti, pur con variazioni inter-individuali, normalmente oscillano fra 10 e 20 pg/ml nei periodi di luce, e fra 100 e 200 pg/ml, cioè circa 10 volte più elevati, durante il buio (r.b. 4).

In un individuo medio del peso di Kg 70, il quantitativo totale di melatonina dosabile nel sangue durante il periodo di buio è nell'ordine di circa 840 ng [150 pg/ml (media dei valori plasmatici notturni) x 5,6 l (volume totale di sangue)]. Tenuto conto dell'e-

²⁶ Si riportano, per chiarezza, i valori delle unità di misura utilizzate:

- mg: milligrammo, 10^{-3} grammi
- µg: microgrammo, 10^{-6} grammi
- ng: nanogrammo, 10^{-9} grammi
- pg: picogrammo, 10^{-12} grammi.

mivita²⁷ della melatonina, e dell'andamento fisiologico delle concentrazioni plasmatiche di melatonina in relazione a un ciclo fisiologico luce-buio, la quantità totale di melatonina circolante nel sangue è stimabile in circa 15-20 µg/die. A questo quantitativo va naturalmente aggiunta la melatonina contenuta a livello tissutale: nella ghiandola pineale, nelle ghiandole di Harder, nella retina, ma, in particolare, nell'intestino tenue (dove in assoluto è presente nei maggiori quantitativi, almeno 800 volte superiori a quelli

della ghiandola pineale). Anche nei tessuti, peraltro, la concentrazione di melatonina ha un andamento circadiano, come nel plasma, nella retina, nella pineale ecc. (r.b. 5-6).

La quantità totale di melatonina presente a livello dei vari tessuti è nettamente superiore rispetto a quella circolante nel sangue. Nel ratto, ad esempio, che presenta ritmi e livelli plasmatici di melatonina simili a quelli dell'uomo, il contenuto medio di melatonina misurabile nell'intestino è di 1.040 ng (r.b. 7), un valore già superiore all'intero quantitativo di melatonina determinabile nel sangue umano durante il periodo notturno, il periodo, cioè, di maggior concentrazione della melatonina. Tenendo conto di questi valori, e calcolando, ai fini di una stima dei quantitativi di melatonina presenti nell'intestino umano, che il peso dell'intestino di ratto è circa 350 volte inferiore rispetto a quello dell'uomo, tenendo inoltre conto dei tempi di degradazione della melatonina, è facile dedurre come i quantitativi di melatonina presenti fisiologicamente nell'uomo siano stimabili in diversi milligrammi/die.

Melatonina dell'organismo e sua dipendenza dalla dieta; carenza di melatonina da cause dietetiche

La melatonina presente nell'organismo è totalmente dipendente dalla dieta; in parte, infatti, la melatonina è introdotta come tale con gli alimenti, in parte (ed è quest'ultima la quota maggiore) viene sintetizzata in vari distretti e strutture corporei (ghiandola

27 **Emivita:** intervallo di tempo entro il quale la concentrazione di una certa sostanza si dimezza.

pineale, retina, ghiandole di Harder, megacariociti, piastrine e, soprattutto, epitelio intestinale), a partire da un aminoacido essenziale,²⁸ il triptofano (fig. n. 8).

L'alimentazione e lo stato nutrizionale dell'organismo condizionano i livelli di melatonina circolante: nell'uomo, infatti, diete carenti di triptofano possono condurre a carenze di melatonina, come pure la malnutrizione proteico-energetica (r.b. 8) e la somministrazione di miscele di aminoacidi prive di triptofano (r.b. 9). In determinati stati nutrizionali, quindi, si realizzano condizioni di carenza e dunque di aumentato fabbisogno dietetico di melatonina.

Esperimenti recenti condotti su animali, inoltre, hanno dimostrato che una dieta ricca in melatonina determina livelli ematici di melatonina significativamente più elevati rispetto a quelli rilevabili nei gruppi alimentati con una dieta povera in melatonina (r.b. 2).

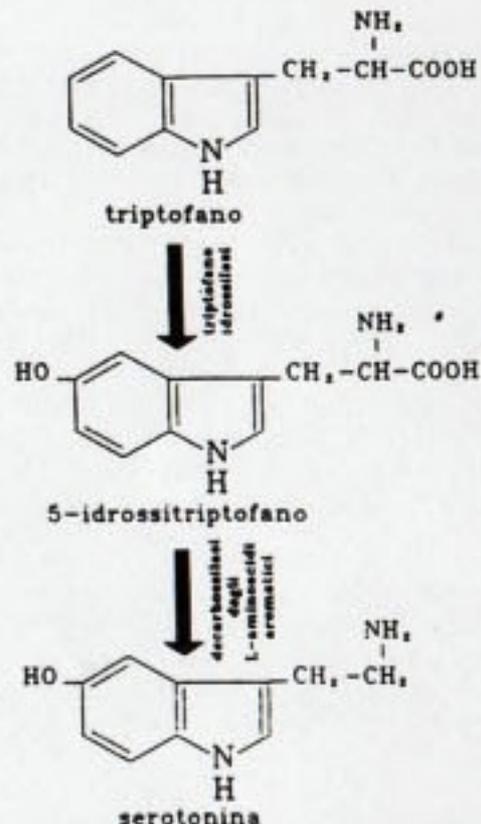
Assorbimento della Melatonina somministrata per os

È noto che la melatonina viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale quando viene somministrata *per os*. La sua concentrazione ematica raggiunge il picco 60-150 minuti dopo la sua somministrazione orale; si mantiene stabile per circa 90 minuti; l'emivita è di 20-50 minuti (r.b. 10).

Circola legata all'albumina; durante il suo passaggio attraverso il fegato viene trasformata in 6-OH-melatonina; questo composto viene poi coniugato con acido glucuronico (20-30%) e con un gruppo solfato (70%) (r.b. 11-12); questi sono eliminati con le urine.

28 Aminoacidi essenziali: fra gli aminoacidi, quelli che l'organismo non è in grado di sintetizzare. Questi aminoacidi, indispensabili per la sintesi proteica, devono necessariamente essere introdotti con gli alimenti.

Fig. n. 8: Reazioni chimiche che dal triptofano conducono alla serotonina, il precursore della melatonina. Per le reazioni che dalla serotonina portano alla melatonina vedi Fig. n. 1.



Carenza di melatonina in condizioni fisiologiche particolari

Anche in diverse condizioni fisiologiche particolari si realizza una carenza di melatonina a seguito dell'alterazione dell'ampiezza del ritmo circadiano della melatonina stessa. Carenza di melatonina in condizioni fisiologiche particolari si realizza:

- a) nelle condizioni di esposizione prolungata alla luce, come ad esempio si verifica in chi presta servizio sulle linee aeree, nei turnisti ecc. (r.b. 13-14); la luce, infatti, almeno a livello della pineale, inibisce gli enzimi N-acetiltransferasi (NAT) e idrossiindol-O-metiltransferasi (HIOMT) dai quali dipende la sintesi di melatonina (r.b. 15-16-17-18-19-20);
- b) nell'invecchiamento; nei soggetti anziani, infatti, si osservano ridotti valori di melatonina circolante. La riduzione dell'ampiezza del ritmo della melatonina si verifica a partire dalla sesta decade (r.b. 21-22-23-24).

Sulla tossicità della melatonina

Nel ratto la LD₅₀²⁹ della melatonina somministrata *per os* è maggiore di 3200 mg/Kg (r.b. 25), valore simile a quello di altre sostanze, come la carnitina e il coenzima Q10, presenti naturalmente, al pari della melatonina, sia nel nostro organismo che negli alimenti. La mancanza di tossicità della melatonina, anche a dosaggi migliaia di volte superiori rispetto a quelli in grado di reintegrare i livelli fisiologici di questa sostanza, è d'altra parte riferita nelle numerose sperimentazioni cliniche condotte. Già nel 1978, A.B. Lerner e J.J. Nordlung, Dipartimento di Dermatologia, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, U.S.A., passando in rassegna le sperimentazioni cliniche proprie e quelle di diversi altri autori, una delle quali condotta addirittura con 6,6 grammi/die di melatonina *per os* giungevano alla conclusione che, per l'uomo, la melatonina senza dubbio non è tossica (... *From data accumulated in these studies one can assume that ... melatonin can be used in clinical trials with safety. ... melatonin is rather nontoxic. ...*). Analoghe conclusioni venivano comunicate nello stesso periodo da L. Wetterberg, Karolinska Institute, Department of Psychiatry, St. Goran's Hospital, Stockholm, che in un esperimento condotto somministrando melatonina alla dose di 100 mg *per os*, riferisce che non si è verificata alcuna sensazione soggettiva di sonnolenza o spossatezza né alcuna variazione della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna, dei riflessi tendinei o di altre funzioni biologiche (r.b. 26).

Anche Michael Cohen, già al Dijkzigt University Hospital di Rotterdam, in una sperimentazione clinica condotta somministrando melatonina a più di duemila donne per oltre tre anni, non ha riferito insorgenza di effetti collaterali (r.b. 27).

Alla luce di quanto è stato detto, la melatonina appare essere una sostanza parzialmente essenziale, una sostanza, cioè, che, al pari di tante altre comunemente ritenute dietetiche (carnitina, coenzima Q10, aminoacidi non essenziali, nicotinammide ecc.), è

29 LD₅₀: dose letale media, quantitativo di una sostanza dalla cui somministrazione deriva la morte del 50% dei soggetti trattati.

fornita sia dalla dieta che sintetizzata dall'organismo. Si noti, inoltre, che per la melatonina sono note alcune condizioni fisiologiche particolari in cui se ne realizza una carenza e, di conseguenza, un aumentato fabbisogno dietetico da parte dell'organismo.

La melatonina, dunque, sembra avere tutte le carte in regola per poter essere inserita fra le sostanze classificate come "dietetiche".

La connotazione di dietetico peraltro non costituirebbe un ostacolo alla classificazione della medesima sostanza come medicinale. Perché un'eventualità di quest'ultimo genere possa verificarsi, però, è necessario che un'azienda farmaceutica avvii una sperimentazione e dimostri, attraverso i risultati della medesima, la capacità della melatonina di prevenire e/o curare malattie.

Un'evenienza, questa, che non si è ancora realizzata, e che potrebbe trovare un serio ostacolo nella sua intrinseca anti-economicità, nel fatto cioè che la melatonina, non essendo una molecola brevettabile, non potrebbe essere commercializzata in regime di monopolio da parte dell'azienda che dovesse decidere di sostenere i costi onerosi della sperimentazione.

QUALE FUTURO PER LA MELATONINA?

È difficile ipotizzare quale sarà il futuro della melatonina. Infatti, quand'anche la controversia dietetico-farmaco dovesse comporsi, è improbabile che cesseranno le polemiche innescate da questa sostanza. Ai dosaggi di cui si discute (3-5 mg), infatti, e cioè agli stessi dosaggi proposti dagli integratori alimentari statunitensi, i benefici che vengono descritti in seguito all'assunzione di melatonina riguardano essenzialmente il miglioramento della qualità del sonno, l'attenuazione della sintomatologia da jet-lag, la prevenzione dell'invecchiamento e del danno ossidativo da radicali liberi.

Ebbene, gli impieghi che della melatonina sono stati proposti vanno molto al di là delle problematiche sopra citate e dei dosaggi ad esse relativi, ed è proprio in quest'altro ambito, nell'ambito cioè dell'azione terapeutica descritta da Di Bella nelle piastrinopenie, in molte altre malattie del sangue, nel cancro, che la melatonina promette ulteriori, forse imprevedibili sorprese. Infatti, nono-

stante le pagine si siano aggiunte alle pagine, e gli interventi su reti televisive e carta stampata si siano moltiplicati, il caso melatonina non ha ancora portato a conoscenza dei più il lavoro del medico che per primo al mondo ha utilizzato a fini terapeutici questa sostanza, l'unico che, in forza di un'esperienza ormai trentennale, meglio di chiunque altro ne conosce vantaggi e limiti. Una conoscenza pratica, calata nella clinica, oltre che teorica.

Che succederà se la vicenda di Luigi Di Bella diverrà di dominio pubblico? Che succederà se qualche importante organo di informazione deciderà di divulgare le storie cliniche dei suoi pazienti?

È sufficiente leggere uno qualunque degli articoli apparsi su questo scienziato (pochi per la verità, in rapporto al clamore suscitato dalla melatonina), per comprendere che la melatonina è una bomba ancora inesplosa, e può diventare il caso scientifico più scottante di fine millennio.

