

Titolo: "Melatonina extrapineale in patologia: nuove prospettive per la diagnosi, la prognosi e il trattamento della malattia - Extrapineal melatonin in pathology: New perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness"

Codice: MLT017

Autore: Kvetnoy I.

Data: 2002

Rivista: *Neuroendocrinology Letters* 23(Suppl 1): 92-96

Argomento: melatonina

Accesso libero: si

DOI: PubMed PMID: 12019360

URL: <https://www.nel.edu/extrapineal-melatonin-in-pathology-new-perspectives-for-diagnosis-prognosis-and-treatment-of-illness-2262/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/10/22/mlt017-kvetnoy-2002/>

Parole chiave: melatonina, pineale, extrapineale, APUD, sistema endocrino diffuso DNES

Tumore: tumore al polmone e intestino

Traduzione: l'articolo è stato tradotto tutto e senza semplificazioni

Punti di interesse: Circa 30 anni fa Pearse suggerì per la prima volta che negli organismi doveva esistere un sistema cellulare specializzato e altamente organizzato, la cui caratteristica principale era la capacità delle cellule di produrre ormoni peptidici e ammine biogene. Queste cellule ampiamente disperse nell'organismo hanno la capacità comune di assorbire i precursori delle monoammine e di decarbossilarli, producendo così ammine biogene. Da qui il termine APUD, un'abbreviazione di "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation" utilizzata da Pearse per designare queste serie cellulari. Attualmente, la serie APUD comprende oltre 60 tipi di cellule localizzate nell'intestino, nel pancreas, nel tratto urogenitale, nell'epitelio delle vie aeree, nella ghiandola pineale, nella tiroide, nelle ghiandole surrenali, nell'adenoipofisi e nell'ipotalamo, nel corpo carotideo, nella pelle, nei gangli simpatici, nel timo, nella placenta e in altri organi.

Nel frattempo con nuovi metodi di ricerca si trovò che le stesse ammine biogene e gli stessi ormoni peptidici erano presenti nelle cellule del tessuto nervoso (i neuroni) e nelle cellule di ghiandole endocrine. Diventava evidente che il meccanismo di regolazione biologica doveva essere fondato sull'interazione funzionale e coordinata tra il sistema ghiandola endocrino e il sistema nervoso, centrale e periferico, basata su un comune tipo di percezione e trasmissione dell'informazione a livello subcellulare, cellulare e tissutale. Le stesse sostanze fisiologicamente attive, agiscono nel sistema nervoso come neurotrasmettitori e neuro-ormoni e, localmente o distalmente agiscono come ormoni all'interno del sistema endocrino. Entrambi i sistemi quindi ha senso che siano incorporati in un sistema comune e più grande, il sistema neuroendocrino diffuso universale – DNES. Il sistema nervoso e quello endocrino strutturalmente separati sono uniti funzionalmente dalle ammine biogene e peptidi regolatori. La funzione nervosa e quella endocrina sono così integrate. Le cellule del DNES, localizzate praticamente in tutti gli organi e produttrici di sostanze biologicamente attive, sono regolatrici dell'omeostasi agendo attraverso meccanismi neurocrini, endocrini e paracrini.

Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata soprattutto su uno degli ormoni del DNES – la melatonina (MT). Dotato di un ampio spettro di attività, questo ormone svolge un ruolo chiave nel controllo dei ritmi biologici, influenzando quindi essenzialmente il sistema nervoso, endocrino e immunitario nonché l'organismo nel suo complesso.

Per molti anni la melatonina è stata considerata solo come un ormone della ghiandola pineale. La melatonina è stata identificata non solo nella ghiandola pineale, ma anche nei tessuti extrapineali: retina, ghiandola di Harder, mucosa intestinale, cervelletto, epitelio delle vie aeree, fegato, reni, ghiandole surrenali, timo, tiroide, pancreas, ovaie, corpo carotideo, placenta e dell'endometrio, nonché nelle cellule non neuroendocrine come mastociti, cellule natural killer, leucociti eosinofili, piastrine e cellule endoteliali. L'elenco sopra riportato delle cellule che immagazzinano la melatonina indica che la melatonina occupa una posizione unica tra gli ormoni del sistema neuroendocrino diffuso, essendo presente praticamente in tutti i sistemi di organi. Dal punto di vista funzionale, le cellule produttrici di melatonina sono sicuramente parte integrante del sistema neuroendocrino diffuso come sistema universale di risposta, controllo e protezione dell'organismo. Negli ultimi dieci anni il nostro team ha studiato la morfologia funzionale e il comportamento delle cellule extrapineali produttrici di MT e di altre principali cellule APUD in diverse patologie e condizioni ambientali (ad esempio radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, crescita tumorale e terapia citostatica, malattie autoimmuni e gastrointestinali, influenza farmacologica e tossicologica, ecc.). I dati ottenuti testimoniano la partecipazione attiva della MT extrapineale, allo stesso modo di altri ormoni, nella patogenesi di varie malattie. Tenendo conto del fatto che la MT ha proprietà citostatiche e antitumorali, abbiamo studiato il comportamento delle cellule che producono MT nella crescita del tumore [37, 38]. Abbiamo mostrato un aumento del numero di cellule enterocromoaffini (EC) e di altre cellule che producono la MT per gli stadi iniziali e una diminuzione del numero di queste cellule per gli stadi tardivi della carcinogenesi. In generale, l'attività funzionale delle cellule produttrici di MT, che producono l'ormone con effetto antiproliferativo, può creare condizioni sfavorevoli per una rapida crescita del tumore e per la formazione di metastasi. Sembra che questi dati aprano le prospettive per l'elaborazione di nuovi approcci per il miglioramento della terapia antitumorale.

Mediante tecniche specifiche è stata studiata l'escrezione di melatonina nelle urine, l'espressione dell'antigene nucleare delle cellule proliferanti (PCNA) e il numero di cellule immunopositive MT in diversi tipi di tumori primari dell'intestino e del polmone senza metastasi. I risultati hanno mostrato: 1) una correlazione positiva tra l'espressione di PCNA nei tumori e l'escrezione di melatonina nelle urine; 2) una forte correlazione negativa tra immunoreattività MT e attività proliferativa delle cellule tumorali. Questi parametri erano indipendenti dall'età dei pazienti, dal tipo istologico e dalla localizzazione del tumore.

Questi risultati evidenziano che quando è presente un'elevata escrezione urinaria della melatonina, la crescita tumorale è maggiore, e viceversa, indicando il ruolo importante della melatonina nel controllo della proliferazione tumorale.

La scoperta del sistema APUD di Pearse e la sua teoria sul DNES ha rivelato nuove prospettive in molti campi della biologia e della medicina, anche per la delucidazione delle funzioni della MT extrapineale.

Traduzione articolo

Riassunto

Nell'ultimo decennio l'attenzione si è concentrata sulla melatonina, uno degli ormoni del sistema neuroendocrino diffuso, che per molti anni è stato considerato solo come un ormone della ghiandola pineale. Attualmente, la melatonina è stata identificata non solo nella ghiandola pineale, ma anche nei tessuti extrapineali: retina, ghiandola di Harder, mucosa

intestinale, cervelletto, epitelio delle vie aeree, fegato, reni, ghiandole surrenali, timo, tiroide, pancreas, ovaie, corpo carotideo, placenta e dell'endometrio, nonché nelle cellule non neuroendocrine come mastociti, cellule natural killer, leucociti eosinofili, piastrine e cellule endoteliali. L'elenco sopra riportato delle cellule che immagazzinano la melatonina indica che la melatonina occupa una posizione unica tra gli ormoni del sistema neuroendocrino diffuso, essendo presente praticamente in tutti i sistemi di organi. Dal punto di vista funzionale, le cellule produttrici di melatonina sono sicuramente parte integrante del sistema neuroendocrino diffuso come sistema universale di risposta, controllo e protezione dell'organismo. Tenendo conto del gran numero di cellule produttrici di melatonina in molti organi, dell'ampio spettro di attività biologiche della melatonina e soprattutto della sua principale proprietà di regolatore universale dei ritmi biologici, dovrebbe essere possibile considerare la melatonina extrapineale come una molecola segnale paracrina chiave per il coordinamento locale delle relazioni intercellulari. L'analisi delle nostre indagini cliniche a lungo termine mostra la partecipazione diretta e il ruolo attivo della melatonina extrapineale nella patogenesi della crescita tumorale e di molte altre patologie non tumorali come ulcera gastrica, malattie immunitarie, processi neurodegenerativi, disturbi da radiazioni, ecc. La modificazione della terapia antitumorale e altre terapie specifiche mediante l'attivazione o l'inibizione dell'attività extrapineale della melatonina potrebbero essere utili per migliorare il trattamento della malattia.

Introduzione

Circa 30 anni fa Pearse suggerì per la prima volta che negli organismi dovrebbe esistere un sistema cellulare specializzato e altamente organizzato, la cui caratteristica principale era la capacità delle cellule componenti di produrre ormoni peptidici e ammine biogene. Il concetto si basava su una vasta serie di esperimenti sulla distinzione di cellule endocrine in diversi organi, identificando i prodotti generati dalle cellule endocrine ed effettuando un'analisi citochimica e ultrastrutturale approfondita di queste cellule [1]. Diversi tipi di cellule ampiamente disperse nell'organismo hanno la capacità comune di assorbire i precursori delle monoammine (5-idrossitriptofano e L-diidrossifenilalanina) e di decarbossilarli, producendo così ammine biogene. Questa capacità spiega il termine APUD, un'abbreviazione di "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation" utilizzata da Pearse per designare le serie cellulari [2]. Attualmente, la serie APUD comprende oltre 60 tipi di cellule localizzate nell'intestino, nel pancreas, nel tratto urogenitale, nell'epitelio delle vie aeree, nella ghiandola pineale, nella tiroide, nelle ghiandole surrenali, nell'adenipofisi e nell'ipotalamo, nel corpo carotideo, nella pelle, nei gangli simpatici, nel timo, nella placenta e in altri organi. [3-5]. Nel frattempo la comparsa di metodi radioimmunologici e il rapido sviluppo dell'immunoistochimica hanno portato a stabilire un fenomeno del tutto inaspettato, vale a dire che le stesse ammine biogene e gli stessi ormoni peptidici sono stati identificati nei neuroni e nelle cellule endocrine [6]. I dati accumulati non si adattavano ai concetti tradizionali di dipendenza gerarchica all'interno dei due principali sistemi normativi, vale a dire quello nervoso e quello endocrino. È diventato sempre più evidente che il meccanismo di regolazione biologica doveva essere fondato sull'interazione funzionale coordinata tra il sistema endocrino e il sistema nervoso centrale e periferico basata sul tipo comune di percezione e trasmissione dell'informazione a livello subcellulare, cellulare e tissutale. Dati recenti sull'identificazione delle stesse e simili sostanze fisiologicamente attive, che agiscono nel sistema nervoso come neurotrasmettitori e neuro-ormoni; e, localmente o distante come ormoni all'interno del sistema endocrino, consente ad entrambi i sistemi di essere incorporati nel sistema neuroendocrino diffuso universale – DNES [5-9]. Dovrebbe essere possibile unire negli organismi il sistema nervoso e quello endocrino strutturalmente isolati mediante rapporti funzionali tra ammine biogene e peptidi regolatori e, in una certa misura, fornire una base per il concetto di funzioni integrate. Le cellule del DNES, localizzate

praticamente in tutti gli organi e produttrici di sostanze biologicamente attive, sono regolatrici dell'omeostasi agendo attraverso meccanismi neurocrini, endocrini e paracrini [8, 10]. Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata soprattutto su uno degli ormoni del DNES – la melatonina (MT). Dotato di un ampio spettro di attività, questo ormone svolge un ruolo chiave nel controllo dei ritmi biologici [11], influenzando quindi essenzialmente il sistema nervoso, endocrino e immunitario nonché l'organismo nel suo complesso.

Melatonina pineale

Alla fine degli anni '50 il dottor Aaron Lerner e il suo team dell'Università di Yale identificarono per la prima volta l'MT come la sostanza pineale che sbianca la pelle delle rane e si scoprì che l'MT era il derivato 5-metossi-N-acetilato della serotonina (ST) - 5-idrossitriptamina. [12]. Due anni dopo Axelrod e Weissbach [13] hanno determinato che gli enzimi chiave della sintesi MT sono la N-acetiltransferasi (NAT) e l'idrossiindolo-O-metiltransferasi (HIOMT). L'identificazione della MT ha stimolato l'interesse dei ricercatori per la fisiologia della ghiandola pineale ed è stato mostrato un ampio spettro di attività biologiche della MT pineale. I principali sono i seguenti: controllo dei ritmi biologici, effetti antigonadotropici, stimolazione dei processi immunitari, scavenging dei radicali liberi, effetti citostatici e antiproliferativi in vitro e in vivo [14-18]. Tuttavia, la ghiandola pineale era considerata l'unica fonte di MT. Allo stesso tempo furono ottenuti dati importanti che indicavano che dopo la rimozione della ghiandola pineale, la MT sarebbe stata ancora identificata nel plasma sanguigno e nelle urine degli animali da laboratorio [19, 20], indicando una significativa sintesi extrapineale della MT.

Melatonina extrapineale

Non appena furono disponibili tecniche di analisi e identificazione altamente sensibili, la MT e i suoi precursori, nonché gli enzimi catalitici, iniziarono a essere trovati nei tessuti extrapineali, principalmente quelli anatomicamente collegati al sistema visivo – retina e ghiandola di Harder [21, 22]. È da notare che il progresso delle conoscenze sulle fonti extrapineali di MT si è basato sullo sviluppo di una tecnica per ottenere anticorpi altamente specifici contro le indolealchilammine [23].

Tenendo conto del fatto che le cellule enterocromaffini dell'intestino (cellule EC) sono il principale deposito di serotonina (ST) nell'organismo [24, 25], siamo stati i primi a identificare la produzione di MT per queste cellule [26, 27].

Nell'identificazione MT per le cellule EC sono state seguite tre fasi. Inizialmente si doveva scoprire se la MT fosse presente nella mucosa intestinale, nello stesso strato della parete che ospita le cellule EC; quindi la posizione dell'MT nelle cellule EC doveva essere identificata mediante metodo immunoistochimico e, infine, volevamo vedere se l'ormone poteva essere immagazzinato o sintetizzato nelle cellule EC.

Utilizzando la rielaborazione del classico test biologico di Lerner, è stata scoperta la presenza di MT nella mucosa intestinale [26].

Quando estratti purificati di mucosa dell'appendice umana (come noto, particolarmente ricca di cellule EC) venivano applicati sulla pelle di rana, e l'estratto sterile veniva iniettato nel sacco linfatico, il colore della pelle diventava decisamente più chiaro (effetto caratteristico della MT). L'analisi cromatografica ha confermato che la MT era presente negli estratti mucosi utilizzati nei biotest [26].

L'analisi cromatografica degli estratti di prova utilizzando come indicatori MT sintetico e i suoi principali precursori, ha mostrato la presenza nella mucosa intestinale di 5-idrossitriptofano, 5-idrossitriptamina (ST), 5-metossitriptamina (mexamin) e MT [27]. Il fatto che gli estratti intestinali contenessero i precursori immediati della MT che vengono generati nella catena triptofano > ST > MT supporta anche l'ipotesi che la MT venga sintetizzata nelle cellule EC intestinali.

Tuttavia la risposta definitiva alla domanda se la MT fosse presente nelle cellule EC è stata ottenuta grazie all'applicazione di tecniche immunoistochimiche utilizzando anticorpi contro la MT e i suoi precursori immediati: ST, N-acetilserotonina e mexamina. Lo studio immunoistochimico, utilizzando i nostri anticorpi e due anticorpi commerciali contro la MT (CIDtech Research Inc., Mississauga, Ontario, Canada; e Dianova, Gamburg, Germania) ha mostrato la presenza di cellule immunopositive alla MT e ai suoi precursori in tutto il tratto gastrointestinale tratto sia negli esseri umani che negli animali da esperimento: cani, conigli, ratti e topi [27-29].

Pertanto, l'applicazione integrata di metodi di test biologici, cromatografia su strato sottile, colorazione istochimica e analisi immunoistochimica, ha consentito la prima dimostrazione della possibilità, in linea di principio, della sintesi di MT nelle cellule EC intestinali. Ben presto questi risultati furono confermati da Bubenik [30], che utilizzando il metodo immunoistochimico rilevò la MT praticamente in tutte le parti del tratto gastrointestinale del ratto. È stato sottolineato che la distribuzione della MT corrispondeva alla localizzazione delle cellule EC argentaffine che producono ST. Il fatto che l'enzima chiave HIOMT per la sintesi della MT fosse localizzato nell'intestino [31] ha confermato il verificarsi della sua sintesi piuttosto che del semplice accumulo passivo.

L'analisi matematica ha mostrato che il numero totale di cellule EC nell'intestino sarebbe significativamente maggiore del numero possibile di cellule produttrici di MT della ghiandola pineale. Huether [32] ha dimostrato che il tratto gastrointestinale degli uccelli e dei mammiferi contiene almeno 400 volte più MT della ghiandola pineale. Questi dati, e il fatto che le cellule EC rappresentano il 95% di tutta la serotonina endogena [33], essendo la serotonina il principale precursore della MT, consentono di considerare le cellule EC intestinali come la principale fonte di MT nell'organismo umano e animale.

Oggi diventa sempre più evidente che la ghiandola pineale non è l'unico sito di produzione della MT. Il contenuto di MT nell'organismo dipende non solo dalla secrezione della ghiandola pineale, ma anche dalle fonti extrapineali della sua sintesi, regolate da diversi fattori esterni ed interni. Sembra che, come nell'intero DNES, si possano distinguere due compartimenti nella popolazione cellulare che produce MT, vale a dire componente centrale e componente periferica. Il compartimento centrale comprende cellule produttrici di MT che sono associate alla ghiandola pineale e al sistema visivo (retina, ghiandola di Harder) il cui ritmo di secrezione è conforme al ritmo luce-oscurità [11,18]. Il compartimento periferico sembra contenere tutte le cellule situate al di fuori delle aree sopra indicate e la sua funzione probabilmente non dipende dal grado di illuminazione.

In realtà le cellule che sintetizzano la MT non esistono solo nell'intestino. La disponibilità di questo ormone è stata osservata nelle cellule APUD dell'epitelio delle vie aeree, lungo il confine tra la corteccia e il midollo delle ghiandole surrenali, nella ghiandola tiroidea, sotto la capsula epatica, nella corteccia renale, nei paraganli, nella cistifellea, nell'ovaio, nell'endometrio, nella placenta, nell'orecchio interno. [5]. Abbiamo trovato MT anche in cellule non endocrine [34], cioè nei mastociti, nelle cellule natural killer, nei leucociti eosinofili, nelle cellule acinose del pancreas, nelle cellule reticoloepiteliali del timo, in alcune cellule endoteliali.

Pertanto, attualmente la localizzazione extrapineale della MT mostra un ampio spettro di cellule nei diversi organi.

L'elenco delle cellule che producono e immagazzinano MT indica che MT occupa una posizione unica tra gli ormoni del DNES, essendo presente praticamente in tutti i sistemi di organi.

Dal punto di vista funzionale, le cellule produttrici di MT sono sicuramente parte integrante del DNES come sistema universale di risposta, controllo e protezione dell'organismo.

Pertanto, tenendo conto del gran numero di cellule produttrici di MT in molti organi, dell'ampio spettro di attività biologiche della MT e soprattutto della sua principale proprietà di regolatore universale dei ritmi biologici, dovrebbe essere possibile supporre che la MT extrapineale possa

svolgere un ruolo chiave come molecola segnale paracrina per la coordinazione locale delle relazioni intercellulari. La MT extrapineale può anche agire come un tipico ormone, raggiungendo cellule bersaglio ampiamente diffuse, attraverso il flusso sanguigno. È stato ora dimostrato che molte cellule in diversi organi possiedono recettori MT [35, 36]. In entrambi i casi, alcune cellule non endocrine come mastociti e leucociti eosinofili possono assorbire MT dal sangue o dallo spazio intercellulare per trasportarla verso siti dove esercita i suoi effetti.

Melatonina extrapineale in patologia e oncologia

Negli ultimi dieci anni il nostro team ha studiato la morfologia funzionale e il comportamento delle cellule extrapineali produttrici di MT e di altre principali cellule APUD in diverse patologie e condizioni ambientali (ad esempio radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, crescita tumorale e terapia citostatica, malattie autoimmuni e gastrointestinali, influenza farmacologica e tossicologica, ecc.). I dati ottenuti testimoniano la partecipazione attiva della MT extrapineale, allo stesso modo di altri ormoni, nella patogenesi di varie malattie [4, 29, 34].

L'oncologia è il nostro principale interesse di ricerca. Pertanto, tenendo conto del fatto che la MT ha proprietà citostatiche e antitumorali, abbiamo studiato il comportamento delle cellule che producono MT nella crescita del tumore [37, 38]. In realtà, abbiamo mostrato un aumento del numero di cellule EC e di altre cellule che producono la MT per gli stadi iniziali e una diminuzione del numero di queste cellule per gli stadi tardivi della carcinogenesi. In generale, l'attività funzionale delle cellule produttrici di MT, che producono l'ormone con effetto antiproliferativo, può creare condizioni sfavorevoli per una rapida crescita del tumore e per la formazione di metastasi. Sembra che questi dati aprano le prospettive per l'elaborazione di nuovi approcci per il miglioramento della terapia antitumorale.

Ad esempio, abbiamo indotto una modifica funzionale dei mastociti che formano uno "scudo radioprotettivo" endogeno attorno al tumore accumulando MT e ST [37, 39]. In particolare, abbiamo osservato un aumento della sensibilità delle cellule tumorali alle radiazioni ionizzanti dopo la somministrazione di ketotifene, un farmaco che impedisce il rilascio di mediatori dai mastociti. Le iniezioni di ketotifene prima della radioterapia dei tumori hanno aumentato la radiosensibilità del 26% in termini di tasso di crescita e del 20% in termini di attività proliferativa [39].

È ormai noto che dalle cellule APUD si sviluppano tipi speciali di tumori, gli apudomi. La maggior parte di essi sono carcinoidi, le tipiche neoplasie delle cellule EC. Allo stesso tempo la presenza di cellule produttrici di ormoni nei carcinomi non endocrini ha un grande significato teorico e applicato. Utilizzando il metodo immunoistochimico, è stato dimostrato che circa il 30% di tutti i carcinomi non endocrini di diverso tipo istologico e localizzazione contengono cellule endocrine e circa il 60% di tali tumori hanno nella loro composizione cellule produttrici di MT [38].

Nel nostro studio speciale, utilizzando il metodo immunoistochimico o il test radioimmunologico, abbiamo studiato l'escrezione di 6-solfatossimelatonina (aMT6s) nelle urine, l'espressione dell'antigene nucleare delle cellule proliferanti (PCNA) e il numero di cellule immunopositive MT in diversi tipi di tumori primari dell'intestino e del polmone (cancro del colon, del retto, dello stomaco e del polmone) senza metastasi. I nostri risultati hanno mostrato forti correlazioni positive tra l'espressione di PCNA nei tumori e l'escrezione di aMT6 nelle urine. Al contrario, sono state osservate forti correlazioni negative tra immunoreattività MT e attività proliferativa delle cellule tumorali [40]. Questi parametri erano indipendenti dall'età dei pazienti, dal tipo istologico e dalla localizzazione del tumore.

È ormai consolidato che l'attività proliferativa delle cellule tumorali gioca un ruolo chiave nella crescita neoplastica, nell'invasività e nella formazione metastatica [41]. Pertanto è stato suggerito che la misurazione di questa proprietà sia efficace nel giudicare il potenziale maligno di vari carcinomi. Da questo punto di vista PCNA è uno dei marcatori più indicati. Tuttavia, è necessario sottolineare che il PCNA è un marcatore immunoistochimico dell'attività proliferativa e la sua

determinazione è possibile solo in campioni di tessuto tumorale ottenuti durante l'intervento chirurgico.

La nostra scoperta di forti correlazioni tra l'attività proliferativa dei tumori e l'escrezione di aMT6 nelle urine ottenute mediante combinazione di metodi immunoistochimici e radioimmunologici stabilisce un nuovo metodo non invasivo che consente di determinare il grado di proliferazione del tumore a diversi stadi della malattia maligna nella pratica clinica.

Nonostante molti studi sull'effetto inibitore della MT sulla crescita del tumore [per la revisione vedere 42-44], il meccanismo del suo ruolo nella regolazione dell'attività proliferativa delle cellule tumorali rimane poco chiaro. Tenendo conto della connessione diretta tra il contenuto di MT nel sangue e aMT6 nelle urine, la determinazione di quest'ultimo sembra rappresentare un indicatore affidabile del grado di sintesi di MT nell'organismo. Pertanto si possono ipotizzare le seguenti due varianti del coinvolgimento della MT nello sviluppo del tumore che hanno una grande importanza per la prognosi nei pazienti affetti da cancro.

Prima variante: Un'elevata escrezione urinaria di aMT6 potrebbe essere un'evidenza di un aumento della secrezione di MT da parte dei pinealociti e di fonti extrapineali nel sangue, che a sua volta porta ad una diminuzione del legame di MT nel tumore. A causa della carenza di MT nel tumore, l'attività proliferativa delle cellule tumorali aumenta e il potenziale metastatico diventa ancora più forte.

Seconda variante: Una diminuzione degli aMT6 urinari va di pari passo con una ridotta secrezione nel sangue di MT dalle fonti cellulari; il legame MT nel tumore aumenta in tali condizioni e attraverso meccanismi paracrini può comportare una soppressione della proliferazione delle cellule tumorali. Rispetto alla prima variante la seconda è più favorevole per la prognosi del paziente. Ne consegue che il mantenimento di aMT6 urinari entro limiti normali o superiori nei pazienti affetti da cancro potrebbe essere considerato un segno sfavorevole per la prognosi che può fornire evidenza di difetti nei meccanismi adattativi endogeni.

Conclusioni

È necessario sottolineare che la localizzazione extrapineale della MT in diversi organi e tessuti è stata studiata utilizzando il complesso di metodi aggiornati dell'indagine morfologica, vale a dire istochimica, immunoistochimica, radioautografia, microscopia elettronica e analisi di immagini al computer. Una descrizione dettagliata della metodologia di ricerca e dei reagenti applicati è stata descritta in documenti speciali [9, 29].

In conclusione, vogliamo sottolineare che il nostro grande desiderio è quello di portare avanti le opinioni sopra esposte per sottolineare ancora una volta il grande significato del concetto di Pearse. La sua teoria ha rivelato nuove prospettive in molti campi diversi della biologia e della medicina, anche per la delucidazione delle funzioni della MT extrapineale.