

1) LA GHIANDOLA PINEALE E LA MELATONINA

1.1 ANATOMIA, CONNESSIONI NERVOSE E FUNZIONI DELLA GHIANDOLA PINEALE

Nell'uomo l'epifisi, o ghiandola pineale, è un piccolo organo di 50-150 mg che fa parte del diencefalo essendo connessa con la sua base alle abenule. E' lunga circa 1 cm, con l'apice posteriore e la base anteriore e appoggia sulla lamina quadrigemina del mesencefalo (Cattaneo L., 1986; Moore R.Y., 1996).

Nei mammiferi la pineale è un organo secretorio, nei pesci e negli anfibi ha funzioni fotoricettive dirette mentre nei rettili e negli uccelli ha funzioni sia secretorie che fotorecetrici (Arendt J., 1995).

L'epifisi secerne la melatonina, ormone che agisce sui melanociti in antagonismo con l'intermedina elaborata dal lobo intermedio dell'ipofisi. La sua secrezione è stimolata dal buio ed inibita invece dalla luce (Cattaneo L., 1986). Nella pineale, oltre alla melatonina, sono presenti anche altri derivati indolici quali per esempio il 5-metossitriptofolo, la 5-metossitriptamina, dei peptidi biologicamente attivi come per esempio il peptide intestinale vasoattivo, il neuropeptide Y, ormoni peptidici quale l'ormone rilasciante le gonadotropine, il fattore inibente il rilascio della prolattina e i neurotrasmettitori classici quali la noradrenalina, la dopamina, l'acido gamma-amminobutirico e la serotonina (Arendt J., 1995).

La ghiandola pineale è riccamente perfusa da vasi sanguigni. E' stato calcolato che il suo flusso sanguigno (4 ml/min/g) è secondo solo a quello renale. Con una circolazione così copiosa è evidente che le sostanze secrete dalla pineale possono rapidamente raggiungere tutte le regioni del corpo (Arendt J., 1995).

I fotorecettori della pineale ricevono direttamente le informazioni "fotiche" dall'ambiente e le trasmettono, elaborate, alle diverse aree del cervello modulando la frequenza dell'impulso alle cellule dei gangli e modulando anche il segnale endocrino rappresentato dalla melatonina. Sebbene attualmente non si abbiano informazioni concrete riguardo al meccanismo di fototrasduzione che ha luogo nella pineale, sembra che esista una cascata enzimatica simile a quella che coinvolge i fotorecettori della retina (Meissl H. & Ekstrom P., 1993).

La ghiandola pineale, quindi, è un organo endocrino funzionalmente importante che funge da intermediario tra l'ambiente esterno e il sistema endocrino. Essa funziona essenzialmente come un trasduttore neuroendocrino che trasforma le informazioni sensoriali provenienti dall'ambiente, soprattutto riguardanti il fotoperiodo, in segnali ritmici sintetizzando la melatonina, il suo prodotto principale (Arendt J., 1995). La melatonina funziona come un orologio interno per il sistema circadiano temporale. Recenti studi hanno messo in evidenza che la somministrazione esogena di melatonina sposta i ritmi circadiani umani (Lewy A.J. et al., 1992; Zaidan R. et al., 1994), ha proprietà ipnotiche (Sugden D., 1983) e migliora i disturbi dell'umore (Pierrefiche G. et al., 1993b) e del sonno dovuti sia a cause endogene (età, cecità, insonnia) (Garfinkel D. et al., 1995; Sack R.L. et al., 1991; Oldani A. et al., 1994) che esogene (jet-lag, shift work) (Petrie K. et al., 1993; Armstrong S.M., 1991). Gli effetti della melatonina sui ritmi circadiani e la presenza dei suoi recettori specifici nel nucleo soprachiasmatico suggeriscono un'azione diretta di questo ormone sul nucleo supraottico dell'ipotalamo (Reppert S.M. et al., 1988; Cassone V.M., 1990). In tal modo la melatonina, quale segnale chimico, funziona come un segna-tempo per le diverse substrutture dell'organismo quali i sistemi endocrino e immunitario (Reiter R. J., 1978).

Il sistema nervoso centrale ha un ruolo essenziale nel generare e mantenere i ritmi circadiani nei mammiferi (Rusak B., 1989). Le informazioni fotoniche recepite dalla retina sono direttamente trasmesse al sistema nervoso centrale attraverso il tratto retino-ipotalamico e, indirettamente, attraverso il corpo genicolato laterale. Dal sistema nervoso centrale, le informazioni ritmiche sono convogliate alla pineale attraverso la via polisinaptica che include il nucleo sopraventricolare dell'ipotalamo, il midollo spinale e il ganglio cervicale superiore che innerva la pineale con fibre sinaptiche postgangliari (Pévet P. & Pitrosky B., 1997) (FIG 1).

Sebbene la melatonina sia principalmente nota per il suo effetto sulla riproduzione stagionale e sulla fisiologia del sistema endocrino, degli importanti studi all'avanguardia hanno messo in risalto che questo ormone dall'attività ubiquitaria può agire in diversi modi come antistress (Maestroni G.J.M. et al., 1989), immunomodulatore (Maestroni G.J.M., 1993), antitumorale (Bartsch H. et al., 1992) e scavenger di radicali liberi (Reiter R.J. et al., 1995).

Durante gli anni si era pensato che la melatonina fosse esclusivamente citosolica. Un attento esame rivela una localizzazione nucleare in diversi tessuti comprendenti la retina e le ghiandole di Harderian. Tali risultati sono stati confermati somministrando melatonina esogena. Si verifica infatti un marcato incremento nel contenuto della melatonina nucleare, senza un concomitante cambiamento nella frazione citosolica. La sua localizzazione nei nuclei, inoltre, suggerisce la presenza di possibili azioni genomiche (Menendez-Pelaez A. & Reiter R.J., 1993).

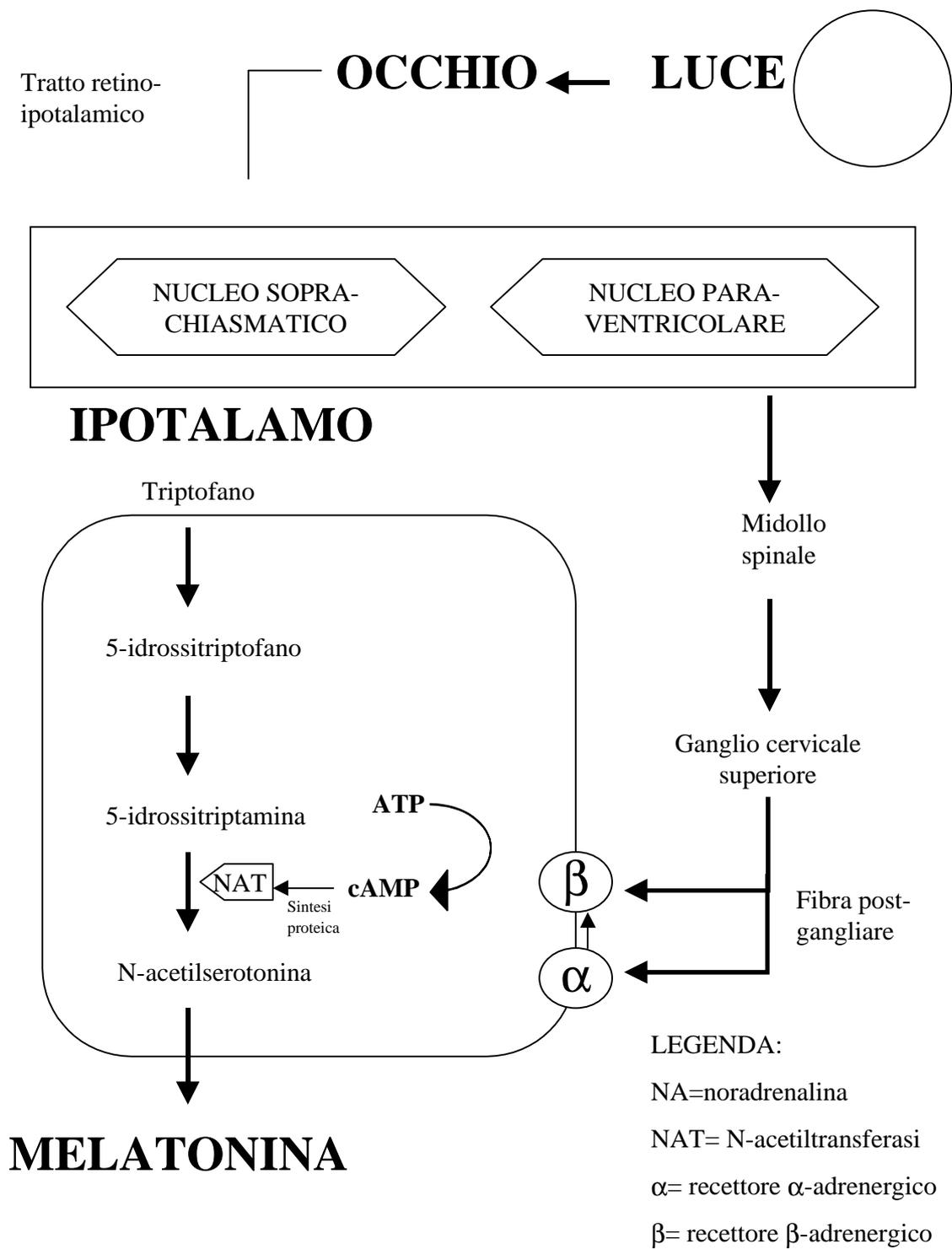


Figura 1: Controllo della sintesi della melatonina da parte della luce (Arendt J., 1995)

1.2 SINTESI, DISTRIBUZIONE E METABOLISMO DELLA MELATONINA

La sintesi della melatonina avviene nella ghiandola pineale a partire dal triptofano, un aminoacido essenziale trasportato nel sangue, convertito tramite reazioni a catena in serotonina (Alvaro Ronco L. & Halberg F., 1996) la quale è N-acetilata dall'enzima N-acetiltransferasi e sequenzialmente metilata a melatonina dall'enzima idrossindol-O-metiltransferasi (Alxelrod J., 1974).

La sintesi e il rilascio di melatonina seguono un andamento ritmico circadiano caratterizzato da basse concentrazioni durante il giorno e livelli significativamente più alti durante la notte. Il ritmo circadiano della secrezione di melatonina è simile in tutte le specie studiate; le uniche differenze sono nell'ampiezza e nella durata del picco notturno (Reiter R.J., 1987). Il ritmo di sintesi e secrezione della melatonina nei mammiferi è generato dall'orologio circadiano situato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo. I cicli quotidiani di luce-buio sincronizzano questo ritmo, facendo in modo di ottenere alti livelli di melatonina durante la notte (Reiter R. J., 1984; Klein D.C., 1985)

Il principale neurotrasmettitore implicato nella sintesi di melatonina è la noradrenalina che, normalmente rilasciata di notte, stimola i recettori β_1 : si ha attivazione dell'adenilato ciclasi attraverso una proteina GTP-dipendente e aumento dei livelli di AMPc. L'AMPc agisce come un secondo messaggero stimolando l'attività della serotonina-N-acetiltransferasi e prevenendone l'inattivazione (Arendt J., 1995).

La noradrenalina stimola anche i recettori α_1 presenti nei pinealociti, i quali potenziano la stimolazione mediata dai recettori β_1 (Klein D.C., 1985) attraverso un meccanismo che coinvolge l'incremento intracellulare di Ca^{2+} e la stimolazione del turnover del fosfatidilinositolo, portando alla

formazione del diacilglicerolo come secondo messaggero. L' α -stimolazione attiva la proteina kinasi C, Ca^{2+} e fosfolipide dipendente, mediante la traslocazione dal citosol alla membrana in cui l'enzima interagisce con il substrato ed inizia la fosforilazione della proteina regolatrice dell'AMPc. La proteina kinasi C provvede anche ad un possibile meccanismo di feedback in cui desensibilizza gli α -adrenocettori (Arendt J., 1995).

L'attivazione α_1 -adrenergica aumenta, solo in parte, la trascrizione dell'mRNA che codifica per l'enzima serotonina N-acetiltransferasi (Roseboom P.H. et al., 1996). Lo stimolo simpatico fa quindi aumentare l'attività di questo enzima che come risultato dà l'aumentata sintesi di melatonina (Berlin I. et al., 1995).

L'orologio circadiano dei nuclei soprachiasmatici e il suo segnale chimico, la melatonina, maturano dopo la nascita fino a raggiungere la completa funzionalità (Reppert S.M. & Klein D.C., 1978). Nell'infanzia, attorno ai sette anni, la melatonina mostra il suo picco massimo ed in seguito declina parallelamente alla crescita e allo sviluppo puberale (Gupta D. et al., 1983). Il declino della melatonina circolante sembra essere il risultato della diluizione che avviene durante il processo di crescita, quando il volume vascolare aumenta e la secrezione della melatonina della pineale rimane costante (Waldhauser F. et al., 1984). Un ulteriore e graduale declino della melatonina ha luogo con l'invecchiamento e si pensa sia dovuto ad una ridotta innervazione adrenergica, così come ad una diminuita densità dei recettori β -adrenergici presenti sulla superficie dei pinealociti i quali risultano diminuiti di numero (Reuss S. et al., 1990).

La ghiandola pineale, inoltre, subisce con l'età una progressiva calcificazione, e sebbene alcuni anni fa si pensasse che questo processo non implicasse una riduzione della sua funzionalità (Wurtman R. & Cardinali D., 1974), un recente studio ha attestato il contrario, basandosi sull'esistenza

di una correlazione negativa tra concentrazione di melatonina nel plasma ed età (Sharma M. et al., 1989).

Da alcuni studi risulta che la diminuzione nella produzione di melatonina associata con l'età, è una conseguenza di una aumentata ossidazione dei suoi precursori (Lerchl A., 1994).

Negli animali da esperimento si è visto che la somministrazione di melatonina esogena o di estratti di pineale ritarda l'invecchiamento e i processi ad esso correlati, si è così associata la diminuita produzione di melatonina all'invecchiamento e alle condizioni patologiche ad esso associate come ad esempio la progressione tumorale e l'immunodeficienza (Pierpaoli W. & Maestroni G.J.M., 1987; Armstrong S.M. & Redman J., 1991; Trentini G.P. et al., 1991).

Si considerava inizialmente che la melatonina fosse sintetizzata soltanto a livello della ghiandola pineale, ma in seguito si trovò che essa era sintetizzata anche in altri tessuti come ad esempio nella retina, nell'iride, nelle ghiandole di Harderian e nell'intestino (Yu H.S. et al., 1993). Sebbene questo non sia vero per alcuni uccelli e alcuni vertebrati inferiori, nei mammiferi la pinealectomia porta a livelli di melatonina plasmatica non identificabili (Arendt J., 1985) e quindi la funzione della melatonina nella retina é solo locale.

Nel plasma, la concentrazione di melatonina oscilla tra 10-300 pg/ml, e circola legata all'albumina. Il tempo di emivita é breve (10-40 min) ed è dovuto all'eliminazione del 90% dopo un primo passaggio nel fegato. Circa il 75% della melatonina metabolizzata dalle cellule epatiche é convertita in 6-idrossimelatonina, di cui più del 90% é subito coniugato per formare 6-solfatossimelatonina (Reiter R.J., 1991). L'escrezione urinaria nelle 24 ore di 6-solfatossimelatonina, non essendo ulteriormente metabolizzata, dà un'indicazione attendibile dei livelli giornalieri di melatonina (Bojkowski C.J. et al., 1987;). L'escrezione urinaria è soggetta a marcate variazioni

individuali, ma i livelli giornalieri sono costanti in ogni soggetto. Questo ritmo giornaliero di escrezione di melatonina è sincronizzato, nell'uomo, non solo dal ciclo luce-buio, ma anche da altri fattori quali la dieta, la durata del sonno, la postura del corpo e l'attività fisica (Lincoln G. et al., 1985).

La serotonina N-acetiltransferasi, e di conseguenza la sintesi di melatonina possono essere inattivate rapidamente, per esempio applicando un lampo di luce durante la sintesi notturna. Il meccanismo coinvolto nell'inattivazione rapida non è noto ma può dipendere da uno specifico fattore inattivante che a sua volta dipende dai livelli di AMPc (Klein D.C., 1993).

Recenti studi hanno dimostrato che uno stimolo continuo dell'enzima non fa elevare tonicamente la sua attività ma che questa diminuisce dopo sei ore al raggiungimento di un picco. Probabilmente la noradrenalina stimola la sintesi di uno o più fattori inibitori che fanno diminuire l'attività della serotonina N-acetiltransferasi (Roseboom P.H. et al., 1996).

La presenza di interneuroni GABAergici nella pineale sembra permettere la generazione di risposte graduate in condizioni in cui il sistema sarebbe normalmente saturo, e cioè in presenza di una intensa luce o dell'oscurità (Meissl H. & Ekstrom P., 1991).

1.3 IL RUOLO DELLA LUCE NELLA SINTESI DELLA MELATONINA

I cicli luce-buio giornalieri e stagionali sincronizzano il ritmo endogeno della melatonina (Rusak B. & Zucer I., 1979). La luce ha due effetti sul ritmo giornaliero di sintesi e secrezione della melatonina: a) sopprime la sua produzione in maniera dose-risposta (Lewy et al., 1980), b) traina il pacemaker ipotalamico nello stabilire la fase del ritmo riferita al ciclo di luce-buio (Tamarkin L. et al., 1985).

Studi recenti indicano che la luce continua sopprime l'attività dell'enzima idrossindol-O-metiltransferasi e che il buio continuo l'aumenta. Questi sono solo effetti minori paragonati al grande incremento dell'enzima N-acetiltransferasi durante la notte in un normale ciclo luce-buio di 24 ore (Arendt J., 1995). Questo enzima catalizza lo stadio limitante nella sintesi della melatonina e col buio si ha un improvviso aumento dell'espressione del suo gene (Borjigin J. et al., 1995). Questo step nella sintesi sembra essere responsabile delle variazioni dell'ormone in seguito all'alternanza tra luce e buio (Meissl H. & Ekstrom P., 1993).

Il ritmo circadiano di produzione della melatonina ha un andamento molto stabile durante il ciclo di luce-buio e, sorprendentemente, è uno dei pochi ritmi che si mantiene uguale sia nei mammiferi notturni che diurni. I livelli di melatonina nella pineale sono bassi durante il giorno, aumentano non appena la luce è spenta, raggiungono un picco circa a metà del periodo buio e decrescono nuovamente alla fine della notte fino a raggiungere i livelli giornalieri poco prima della ricomparsa della luce (Reiter R.J., 1991). Ci sono numerose prove che testimoniano il ruolo determinante della luce nella regolazione della melatonina: la prima indica come uno spostamento del ciclo di luce-buio produca uno spostamento equivalente nel ritmo di produzione della melatonina sia nei roditori (Reiter R.J., 1991) che nell'uomo (Shanahan T.L. & Czeisler C.A., 1991). La seconda mostra come la durata del picco della melatonina sia funzione della lunghezza del periodo luminoso all'interno del ciclo luce-buio sia nei roditori (Reiter R.J., 1991) che nell'uomo (Lewy A.J. et al., 1980).

2) MELATONINA E SISTEMA IMMUNITARIO

2.1 RUOLO IMMUNOMODULATORE DELLA MELATONINA

Il rapporto funzionale tra la ghiandola pineale e il sistema immunitario è derivato dagli studi cronobiologici sulle funzioni della cellula immunitaria (Kuci S. et al., 1988). La proliferazione e la funzione delle cellule nei sistemi ematopoietico e immunitario ha mostrato importanti ritmi circadiani e circannuali (Haus E. et al., 1983). E' stato dimostrato un ritmo circadiano dell'attività dei linfociti e delle cellule natural killer (NK) simile a quello della melatonina e della pineale (Fernandes G. et al., 1977, 1980; Angeli A. et al., 1992).

La prima prova sicura degli effetti stimolatori della melatonina sul sistema immunitario sono stati forniti da Maestroni G.J.M. & Pierpaoli W. (1981), i quali mantennero alcuni topi sotto luce costante per 3-4 generazioni per sopprimere la produzione di melatonina. La terza e quarta generazione di questi topi mostrarono una capacità minore nell'elaborare una risposta anticorpale verso antigeni T-dipendenti, accompagnata da una deplezione cellulare della corteccia timica e da un'atrofia della massa splenica, che era ridotta anche in seguito alla pinealectomia su criceti (Vaughan M.K. et al., 1978).

La pinealectomia chirurgica in topi deprime le risposte umorali e disturba i ritmi circadiani (Becker J. et al., 1988). In un altro studio su criceti si è visto che la soppressione del rilascio di melatonina endogena riduce il peso della milza e la blastogenesi delle cellule T; la somministrazione di melatonina contrasta questi effetti (Champney T.H. & McMurray D.N., 1991).

Un'inibizione farmacologica della funzionalità della ghiandola pineale può essere indotta dalla somministrazione serale di propranololo, agonista β -

adrenergico che riduce il picco notturno di sintesi di melatonina mediato dal rilascio di noradrenalina dai neuroni simpatici post-gangliari, o da iniezioni giornaliere di p-clorofenilalanina, inibitore della sintesi di serotonina che è un precursore essenziale nella sintesi di melatonina (Maestroni G.J.M. et al., 1986). Entrambi i trattamenti riducono in modo significativo la produzione primaria di anticorpi in topi immunizzati con emazie di pecora, e la somministrazione serale di melatonina riporta la risposta immunitaria a livelli normali. In topi non trattati la somministrazione di melatonina esogena aumenta la risposta anticorpale primaria e secondaria verso globuli rossi di pecora. Questi effetti sono presenti solo quando la melatonina è somministrata la sera *in vivo*, e mostrano un andamento dose dipendente (dosi di 0,01-10 mg/Kg aumentano la risposta immunitaria, dosi di 200 mg/Kg la riducono) (Maestroni G.J.M. et al., 1987). Il fatto che questi effetti non siano presenti *in vitro* indica che la melatonina attiva le cellule immunocompetenti attraverso altri mediatori.

La melatonina antagonizza l'immunodepressione indotta da stress acuto o da trattamento con corticosteroidi o ciclofosfamide (Maestroni G.J.M. et al., 1986, 1988). La concomitante somministrazione di naltrexone, un antagonista specifico dei mu-recettori degli oppioidi, elimina questi effetti anti stress della melatonina, così come β -endorfine e dinorfine 1-13 li mimano (Maestroni G.J.M. et al., 1987, 1988; Maestroni G.J.M. & Conti A., 1989).

Concentrazioni fisiologiche di melatonina stimolano, *in vitro*, cellule T-helper (CD4+) a rilasciare mediatori che competono con recettori specifici di ^3H -naloxone nel cervello e nelle membrane del timo di topi. Questi non ancora identificati ligandi recettoriali degli oppioidi derivati dai linfociti hanno effetti protettivi verso lo stress simili a quelli della melatonina sulle cellule del timo e sulla risposta primaria degli anticorpi *in vivo*, e reagiscono in maniera crociata con anticorpi specifici per β -

endorfine metaencefaline, ma non con quelli diretti verso Leu-encefalina o dinorfina (Maestroni G.J.M. & Conti A., 1990, 1991). Questi studi contrastano, in parte, con quelli di Ovadia H. et al. (1989) che non sono riusciti a mostrare la presenza di specifici siti di legame per oppioidi in colture di timociti di ratto.

La pinealectomia riduce significativamente la produzione di interleuchina-2 (IL-2) e l'attività citotossica delle cellule NK, mentre un trattamento acuto con dosi farmacologiche di melatonina rovesciava gli effetti della pinealectomia su entrambi i parametri (Del Gobbo V. et al., 1989; Palermo M.S. et al., 1994).

Negli uomini la melatonina potenzia l'attività dell'interleuchina-2 (IL-2) nella risposta antitumorale (Lissoni P. et al., 1992a, 1992b), e si ipotizza che due dei possibili bersagli per l'attività della melatonina sul sistema immunitario possano essere i linfociti T e i macrofagi (Lissoni P. et al., 1993a; Maestroni G.J.M., 1995).

La melatonina blocca completamente la letalità indotta dall'immobilizzazione forzata dopo infezione con dosi subletali col virus dell'encefalomiocardite in topi inbred (Maestroni G.J.M. et al., 1988). Inoltre contrasta la perdita di peso del timo indotta da corticosterone in topi immunizzati col virus del vaiolo vaccino. Recentemente Ben-Nathan D. et al. (1995) confermarono che riduce la viremia e posticipa l'insorgenza dell'infezione e la morte in topi dopo un'infezione con il virus Semliki Forest.

E' importante notare che gli effetti della melatonina sul sistema immunitario variano durante il giorno e anche durante le stagioni: la melatonina può aumentare la citotossicità cellulare dovuta agli anticorpi, ma solo durante l'estate (Giordano M. & Palermo M.S., 1991; Giordano M. et al., 1993). La pinealectomia neonatale riduce la citotossicità cellulare dovuta agli anticorpi (Vermeulen M. et al., 1993).

La melatonina ha un ruolo significativo e fisiologicamente rilevante nel proteggere le cellule del sistema immunitario contro lo stress adrenergico. Un trattamento continuo, *in vivo*, con adrenalina o noradrenalina ha un effetto soppressivo sulla risposta mitogenica dei linfociti T e B periferici circolanti (PBL), purché sia contemporaneamente somministrato un β -bloccante. Usando agonisti adrenergici selettivi si è trovato che i recettori implicati appartengono al sottotipo α_2 e che i bloccanti β -adrenergici antagonizzano i mediatori endogeni del sistema immunitario (Liebmann P.M. et al., 1997). Essendo la melatonina rilasciata dalla ghiandola pineale attraverso stimolazione β -adrenergica, si è pensato che potesse essere uno dei mediatori del sistema immunitario (McLeod S.D. & Cairncross K.D., 1995). Si è investigato l'effetto del trattamento orale o intraperitoneale di melatonina sull'effetto di noradrenalina o clonidina in combinazione con propanolo, e l'effetto di clonidina in combinazione con pinealectomia funzionale, sotto luce costante per 24 ore, sulla responsività *in vitro* dei PBL. In entrambi i casi si ha un aumento dell'effetto soppressivo di noradrenalina o clonidina e il trattamento con melatonina o cicli regolari di luce-buio lo annullano (Liebmann P.M. et al., 1996).

Liebmann P.M. et al. (1997) hanno visto che il ritmo endogeno di melatonina protegge continuamente PBL dalla soppressione α_2 -adrenergica, che i β -bloccanti aumentano gli effetti soppressivi adrenergici attraverso l'inibizione del rilascio di melatonina, e che la melatonina ha un lieve ma consistente effetto antiproliferativo su PBL in ratti non trattati. Questi risultati sono in accordo con quelli di Konakchieva R. et al. (1995), dove la melatonina e anche il 5-metossitriptofolo inibiscono l'incorporazione di timidina triziata indotta dalla Concavallina A nei PBL e nei linfociti tonsillari, e con quelli di Vijayalaxmi et al. (1996) che hanno dimostrato che concentrazioni sovralfisiologiche di melatonina, in maniera dose-dipendente,

fanno diminuire l'indice mitotico e alterano le cinetiche di proliferazione di PBL negli uomini.

2.2 EFFETTI DELLA MELATONINA SULLE CITOCHINE

Le cellule T-helper (Th) possono essere divise nei tipi 1 e 2: le cellule Th 1 rilasciano IL-2 e γ -interferone (γ -INF), ma non interleuchina-4 (IL-4), mentre le cellule Th 2 producono IL-4 ed interleuchina-5 (IL-5) ma non γ -INF o IL-2 (Del Prete G. et al., 1994). Nelle cellule Th 2 del midollo osseo sono stati trovati recentemente dei siti di legame ad alta affinità per la [¹²⁵I]iodomelatonina. La melatonina agisce sui recettori specifici delle cellule Th 2 e stimola il rilascio di IL-4, che può inibire la liberazione di γ -interferone da parte delle cellule Th 1. Il γ -INF rilasciato dalle cellule Th 1 attivate, aumenterebbe la sintesi della melatonina nella ghiandola pineale controllando così lo sviluppo delle cellule Th 2. Questi feedbacks tra la pineale e le cellule Th sono fondamentali per un corretto bilanciamento e funzionamento delle cellule Th 1 e 2 e per questo motivo la melatonina può essere considerata un agente “immuno bilanciante”. Un bilancio corretto ed organo-specifico è importante per garantire una efficace risposta agli antigeni (Maestroni G.J.M., 1995).

La melatonina attiva monociti umani e stimola la produzione di interleuchina-1 (IL-1) (Morrey M.K. et al., 1994). Comunque i linfociti T sembrano essere il principale bersaglio della melatonina sia nei topi (Maestroni G.J.M. & Conti A., 1990;) che negli uomini dove concentrazioni fisiologiche di melatonina stimolano la produzione di IL-2 (Guerrero J.M. et al., 1996).

La protezione ematopoietica coinvolge il rilascio del fattore stimolante colonie di granulociti/macrofagi (GM-CSF) da stroma di midollo osseo per stimolazione di un fattore delle cellule Th indotto dalla melatonina

(Maestroni G.J.M. et al., 1994a). Questo fattore è immunologicamente e biologicamente indistinguibile dall'interleuchina-4 (IL-4) (Maestroni G.J.M. et al., 1994b). Questo fattore delle cellule Th è costituito da 2 citochine di peso molecolare di 15 e 67 kD, con in comune la sequenza oppioide ammino-terminale Tyr-Gly-Gly-Phe, e una sequenza carbossi-terminale che assomiglia sia a quella di IL-4 che a dinorfina B. Sia le cellule Th attivate dei linfonodi sia quelle del midollo osseo rilasciano queste citochine oppioidi-simili chiamate oppioidi indotti da melatonina (MIO). Sembra che la citochina con più basso peso molecolare (MIO-15) medi sia l'effetto antistress che ematopoietico della melatonina. A differenza delle cellule Th periferiche, le cellule Th del midollo osseo sembra che non abbiano bisogno di alcuna attivazione antigenica per rispondere alla melatonina. Questo potrebbe riflettere una differenza intrinseca tra i due tipi di cellule Th e una richiesta di concentrazione di melatonina fisiologica diversa per la regolazione dell'ematopoiesi (Maestroni G.J.M. & Conti A., 1996).

Un altro meccanismo intracellulare d'azione della melatonina sembra sia responsabile dell'attivazione dei monociti (Morrey K.M. et al., 1994).

2.3 POSSIBILE MECCANISMO D'AZIONE DELLA MELATONINA SULLE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

La melatonina si lega a specifici recettori di membrana sulle cellule Th stimolando la produzione di γ -IFN, IL-2 e MIO che regolano la risposta immunitaria (Maestroni G.J.M. & Conti A., 1996).

Sono stati trovati siti di legame ad alta affinità per la melatonina nelle membrane di PBL umani (Lopez-Gonzales M.A. et al., 1992). Ulteriori studi hanno messo in evidenza differenze tra i sottotipi di PBL dell'uomo: il legame con la [¹²⁵I]iodomelatonina in cellule T periferiche del sangue è 10