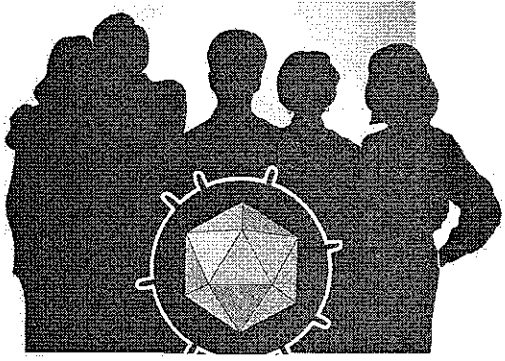
Anno 7 - N. 2
Settembre 2002

Per Vivere



EDITORIALE

Per Vivere? Quale futuro? pag. 2

NUOVE PROSPETTIVE

Empirismo diagnostico-prognostico o indagine scientifica? pag. 3
Multiterapia biologica pag. 6
Melatonina: fatti e ipotesi pag. 9

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

L'azione delle vitamine pag. 20
Preparazione galeniche magistrali e specialità medicinali pag. 24
Sorprendenti risultati con la terapia Di Bella pag. 32
Sarcoma osteogenico con metastasi polmonari pag. 41

ASSOCIAZIONI

Trento - Meno richieste per la cura Di Bella pag. 47
L'Azienda Sanitaria paga la cura Di Bella pag. 48
Mentana - Incontri ravvicinati pag. 50

Federazione delle Associazioni Nazionali

Sped. in abb. postale - art. 2 comma 20/c Legge 662/96 - Filiale di Trento

EMPIRISMO DIAGNOSTICO - PROGNOSTICO o INDAGINE SCIENTIFICA?

"Insidiosa", è stata chiamata la sindrome neoplastica, perché la percezione subobbiettiva deriva da una svariata alterazione di qualche struttura, direttamente o indirettamente correlate con il sistema nervoso sensitivo, direttamente o indirettamente con gli organi e le strutture che lo contengono. La latenza, il tempo cioè che trascorre dalla prima anomalia anatomica, alla prima percezione di detta anomalia, può variare enormemente, da pochi minuti, ad anni. Un'anomalia della coroide o della retina può precedere di attimi fugaci, la grave compromissione, fino anche alla cecità. Questa caratteristica compromette e rende a volte anche in maniera impossibile la diagnosi. La ragione che precede la sensazione può essere di svariata natura: meccanica, termica, chimica, acustica ecc. Se la stimolazione raggiunge una determinata intensità (soglia), allora la struttura risponde con una delle sue caratteristiche reazionali in tempi più o meno lunghi, dell'ordine anche di millesimi di secondi. La risposta si propaga verso i centri nervosi con una velocità di qualche millesimo di secondo. La percezione non è soltanto relativa alla fibra stimolata bensì alle strutture nervose centrali, con le quali la fibra contrae rapporti funzionali (sinapsi), per cui, ad esempio, una ferita da tempo cicatrizzata può suscitare lo stesso dolore o la stessa sensazione a lungo intervallo dallo stimolo che l'aveva prodotta, per cui un arto amputato può venire percepito parecchi anni dopo l'amputazione e riferito con sintomi di dolore, bruciore, contatto ecc.; quando cioè il moncone della fibra nervosa viene comunque sollecitato.

La sfasatura, spesso molto lunga tra lo stimolo e la percezione è frequente causa di errori temporali, ma anche di sovrapposizione, e lesione di immagini equivalenti o ritenute tali. Il tempo di latenza fra lo stimolo e la percezione, condiziona frequenti diagnosi, ovvero causa numerosi errori diagnostici, relativi oltre che alla diagnosi, alla natura, alle complicanze, alla gravità, all'estensione della malattia. Altra causa d'errore può essere la prevalenza o l'attenuazione di un sintomo o più sintomi contemporaneamente o a brevi intervalli percepiti o provocati. In questi casi alla diversa sintomatologia può associarsi varietà diagnostica e quindi anche errore diagnostico. Indipendentemente dal tempo di latenza, anche l'intensità dello stimolo può diventare odore, sapore, dolore. L'errore diagnostico può essere anche di natura,oltre che di sede; ad esempio un piccolo travaso di sangue può simulare l'effetto di un tumore, o come le conseguenze di una ipovitaminosi B_1 può simulare uno stato neuritico.

Un aneurisma con le sue alternanze di dolore e di benessere può procedere la sua rottura e i sintomi conseguenti, anche di lunghi intervalli di tempo. Gli errori più frequenti si commettono quando i sintomi non sono continui, ma separati da episodi di calma o relativo benessere, cambiamento di sede, ritmo, o anche di eziologia. Nei tentativi di indagine possono nascondersi autointossicazioni di svariata natura, costanti o variabili nel tempo.

Non raramente l'eziopatogenesi rimane muta a lungo, quando l'ignoranza viene qualificata con gli epiteti "essenziale, sinecausa" ovvero viene coperta da un carattere essenziale del sintomo, pur sempre misterioso, come periodico stagionale ecc. Mentre un'alterazione anatomo-funzionale a carico di un organo, da normalmente sintomi in gran parte identificabili, meno frequente è in genere l'autoidentificazione per molte neuropatie, per cui tutti i tipi d'indagine non sono spesso sufficienti. Contrariamente a queste considerazioni, sono numerose le sindromi del sistema nervoso che sono per la loro tipica esclusività tanto facilmente diagnosticabili, da non offrire difficoltà diagnostiche apprezzabili. Si passa perciò dall'estrema difficoltà all'evidenza immediata, come in tutti i campi della medicina, anche in questa emerge come qualità essenziale, la cultura, la pratica, l'eccletticità della preparazione generale e specifica in tutti i campi della medicina; come diceva Bacelli: "la somma culturale del medico è la sua capacità diagnostica".

L'orientamento moderno poggia le basi della diagnosi principalmente sui risultati di laboratorio e sulle manifestazioni ottenute con metodi eccezionalmente sofisticati. Non si tratta solo di diagnosi ma sulla percezione della diagnosi con le ripercussioni sulla rognosi e sulla terapia. Il tenore della vita moderna e la tendenza crescente verso il dominante "edonismo" rifuggono dalla tolleranza di affezioni per lo più trascurabile in passato, ma non più tollerabili nella comune vita moderna. Per tale motivo i mezzi tipici sono enormemente aumentati di numero, di affinità chimico farmaceutiche, di applicazioni obsolete. Nella vastità delle indicazioni terapeutiche emergo-

no a volte sorprese inutili e dannose, come la sintesi della Talomide, tendenzialmente tornata in auge dopo la scoperta di alcuni singoli effetti. Viceversa non pochi farmaci di grande valore terapeutico sono stati abbandonati, non per questioni terapeutiche, ma per i più convincenti motivi economico-finanziari. Perciò i mezzi tipici in generale mutano a volte solo in apparenza, a volte con ripercussioni dannose per l'abbandono di valide formule che ogni tanto ritornano, sapientemente camuffate. Il più valido esempio è forse quello dell'aspirina universale, inevitabile componente di svariate malattie. L'empirismo tipico tende a eludere al rigore scientifico delle terapie, senza tuttavia dimenticare la parte che pur con sempre maggior rarità gioca l'applicazione terapeutica, l'esatta indagine scientifica.

Prof. Luigi Di Bella

MULTITERAPIA BIOLOGICA
Il metodo definito tetralogia

Il metodo poggia su basi squisitamente pragmatiche senza però prescindere da una rigorosa base scientifica, dove possibile. Il metodo è anche definito tetralogia", cioè a dire basato sulla contemporanea azione di quattro principi. Questa definizione assume un'importanza fondamentale, visto che nella letteratura oncologica non è raro affermare che non esiste un unico metodo o un solo rimedio in grado di curare il cancro. La ragione di questa affermazione è insita nella eccezionale complessità scientifica della cellula cancerosa. Per esempio nella chemio è classica l'abitudine di associare due o tre principi antiblastici per proporre un trattamento terapeutico. La ragione di questa associazione si basa sul concetto della sommazione degli effetti. Secondo il criterio su cui basa la multiterapia biologica, per trattare il tumore non ci si deve affidare alla sommazione degli effetti, ma piuttosto al potenziamento degli effetti, cioè a dire uno più uno, secondo questo criterio non da due, ma più di due. Avendo a disposizione due principi, se ci si affida al criterio del potenziamento con tre principi a disposizione non si ha una triplice azione, ma il potenziamento degli effetti, quello che in matematica si chiama calcolo combinatorio fattoriale, per cui abbiamo il seguente calcolo 1x2=2,2x3=6,6x4=24, cioè a dire 6 possibilità di cura con 4 principi mettono a disposizione 24 possibilità di cura. In altri termini, quando si parla di tetralogia vi è insita anche una logica matematica.

La multiterapia biologica dei tumori promuove un'azione che interviene non su un determinato organo o funzione, bensì direttamente sulla funzione di crescita della cellula, crescita che non è una funzione, ma piuttosto un complesso di funzioni. Il concetto di crescita inteso come differenziale matematico e precisamente in questo senso:crescita intesa come aumento della quantità fisica di sostanza. Però l'aumento in sé avrebbe scarso o nessun rilievo se non fosse rapportato al tempo; nel caso differenziale si rapporta la differenza della quantità in rapporto al tempo. Il differenziale della quantità si può schematizzare con la funzione DI=DT. Quello che interessa nel trattamento dei tumori, non è solamente il numero o la quantità di sostanza depositata, bensì la velocità di crescita, la velocità con cui cresce la quantità di sostanza. Con questo sistema si prende in considerazione non la cellula in se stessa o la sua crescita, ma il differenziale DI in DT. In altre parole, quello che importante valutare non è tanto il volume raggiunto da un tumore, ma la velocità con cui raggiunge un certo volume.

Possono essere osservati dei lipomi che possono raggiungere dei volumi dal peso di chilogrammi e non avere nessuna tossicità, ad eccezione delle difficoltà che comporta il portarsi appresso una massa di tale grandezza. Quindi, il principio fondamentale della multiterapia biologica dei tumori sta nel tenere in considerazione la velocità di crescita. Sotto questo aspetto, il trattamento chimico biochimico, fisico biofisico, assume un'importanza non aleatoria, ma sicuramente secondaria rispetto a quello che unifica il tumore e la velocità con cui cresce.

La sostanziale differenza relativa alla malignità dei tumori è proprio rappresentata dalla velocità con cui esso cresce; quindi, dal punto di vista istologico o istochimico, è importante la velocità di crescita del tumore. Nella terapia biologica si prende in considerazione questo criterio principale che è anche quello più razionale. Si sono seguito relazionati tutti i principi che intervengono sulla crescita, quelli che sono i più noti sotto il profilo chimico, biochimico e fisico nonché naturalmente biologico, farmacologico. Si sono prese in

considerazione sostanze che sono più che sufficientemente note sotto questo aspetto. Quello che è importante non è tanto la conoscenza del meccanismo ma l'azione biologica di queste sostanze. E' comune, nella pratica medica, fare uso di sostanze senza sapere come agiscono. Tenuto presente che principi o fattori di crescita ce ne sono a decine, si è cercato di selezionare quelli che con più probabilità potessero intervenire sul fattore della crescita. I fattori che intervengono nei processi che sono alla base della crescita sono numerosi, pertanto occorreva basarsi su principi che avessero numerose concomitanze. Tra i principali fattori, inoltre, bisognava rivolgersi a quelli che vengono definiti ergoni, cioè piccole sostanze che in piccole quantità esercitano un grande effetto. Queste sostanze si raggruppano in due tipi: gli esoergoni, che vengono ottenuti dal mondo esterno; e gli endoergoni; prodotti dal nostro organismo. Tra i primi citiamo le vitamine, tra cui gli ormoni. Queste sostanze benché siano presenti in piccole quantità nel nostro organismo, esercitano numerosissimi effetti in relazione alla crescita della cellula. Se si desidera modificare tale crescita e la sua velocità, non è possibile non rivolgersi agli eso o endoergoni, cioè a dire a vitamine, ormoni e non-ormoni, vale a dire quei principi che sono similari agli ormoni. Per quanto riguarda la scelta degli esoergoni da impiegare nel trattamento biologico dei tumori, non vi è molto da spaziare, perché la vitamina o il gruppo di vitamine che incidono direttamente sulla crescita è solo il gruppo della vitamina A. Il fatto fondamentale è questo: primo l'anello beta iononico della vitamina A, secondo una catena isoterica che la vitamina A_1 o A_2, indifferentemente i cosiddetti acidi retinici, terzo un idrocarburo cioè formato solo da carbonio e idrogeno. Esclusivamente gli elementi beta iononici possono assicurare gli effetti desiderati, in modo particolare quello conosciuto come β-carotene. E' stato dimostrato da oltre 50 anni che esso è in grado di fornire 2 molecole di vitamine A_1, con meccanismi diversi da quelli proposti da Kuhl, comunque essenzialmente validi nelle azioni sulla crescita. Sono reazioni che si svolgono con meccanismi diversi, complessi ed ancora oggi tutt'altro che chiari. La certezza assoluta oggi riconosciuta è che, senza vitamina A, un mammifero non cresce; e siccome l'arresto della crescita è incompatibile con la vita, la mancanza cronica della vitamina A è incompatibile con la vita.

Le sostanze che compongono il primo elemento della tetralogia sono la vitamina A, l'acido retinoico, il β-carotene; tutti e tre disciolti in un eccellente solvente che è la vitamina E. La scelta del solvente in cui disciogliere questo complesso, non è facoltativa, perché l'azione da esso esercitata implica una serie di reazioni con eventuali produzioni dei cosiddetti radicali liberi, sostanze piccole, ma con enormi effetti, anche se non tutti noti.

Quello che si ottiene sembra essere uno sciroppo, ma in effetti non ha nessuna parentela con esso, perché gli sciroppi sono soluzione di zuccheri e acqua, mentre in questa miscela vitaminica, né zuccheri né acqua trovano alcuna collocazione. Il primo componente della terapia biologica dei tumori è dato da quella che, opportunamente, possiamo chiamare "miscela vitaminica", così composta; una soluzione di vitamina E, alfa-tocoferile acetato chimicamente parlando, più una soluzione di vitamina A (acido retinico axeroftolo palpitato, β-carotene). Queste 4 sostanze hanno proprietà chimico, fisiche, biologiche, farmacologiche rigorosamente vicine. Se il meccanismo implicito di azione non è perfettamente noto, lo è l'effetto sulla crescita; ed esso è inequivocabile.

Proprio per l'importanza dell'azione che esso esercita, l'adozione del complesso è di essenziale importanza. L'importanza degli endoergoni nei processi che coinvolgono la crescita fu riconosciuta sin dal secolo scorso, quando fu osservato il reperto autoctono di alcuni nani. Da non confondere il nanismo con la sindrome di acondroplasia, che è la mancanza o il danno dell'ipofisi. Questo aveva già portato all'osservazione dell'importanza che l'ipofisi esercita sulla crescita. Un reperto fondamentale è stato quello di Cushing. Si tratta di un chirurgo svedese che, anche se vissuto all'inizio del secolo, aveva raggiunto una abilità operatoria eccezionale riuscendo addirittura ad intervenire sull'ipofisi. E' da tenere presente che, se oggi se si interviene con maggiore agilità, nella sua epoca - 1911 - gli interventi sull'ipofisi erano a maggiore rischio di morte. L'intervento fu eseguito su un canceroso che aveva una molteplicità di metastasi. Dato il considerevole numero di metastasi, il paziente decise di farsi operare malgrado si trovasse in precarie condizione fisiche.

Il risultato fu eccezionale, le metastasi regredirono e la vita del paziente si prolungò per altri tre anni.

Questo ha dimostrato come l'azione dell'ipofisi incida sulla crescita, ma, siccome l'ammalato è adulto, la sua azione è esercitata non sulla crescita di tessuti normali, ma su quella dei tessuti neoplastici. Le ricerche sull'ipofisi sono continuate, e nel 1951 l'ormone della crescita è stato isolato allo stato puro: ed in seguito, con la tecnica del DNA ricombinante, è stato anche ottenuto in vitro. Senza il progresso tecnologico, ottenere l'ormone della crescita avrebbe significato di-

sporre di migliaia di ipofisi, cioè uccidere centinaia di migliaia di animali. Oggi l'ormone della crescita è disponibile allo stato puro, con la sua catena di 191 amminoacidi. La catena è stata spiegata ed è stata anche iniettata nell'uomo in presenza di difetti della crescita, vale a dire nel nanismo, ovvero ancora in quelle terapie in cui si ritiene che la riproduzione delle cellule sia deficitaria. I risultati hanno dimostrato che, in alta percentuale, generalmente nei bambini, dopo l'utilizzo dell'ormone della crescita, denominato GH (Growth Hormon), si è manifestata una forma di neoplasia nel 15% dei casi. Questa è la conferma che il GH gioca un ruolo importante nella genesi dei tumori. Visto che l'ormone della crescita o GH interviene nei processi di crescita tumorale, si è ritenuto, in linea con una logica irreprensibile, di utilizzare nel trattamento un inibitore di questo ormone per arrestare la sua azione: la somatostatina, principio di origine neurogena.

Avendo, pertanto, parlato della chimica dell'ormone della crescita, delle modalità di formazione nell'ipofisi e finalmente della scoperta di una sostanza che blocca la formazione, non possiamo negare l'opportunità di usare come terapia la somatostatina in casi di tumore. Si tratta di bloccare la crescita intervenendo anche nella cellula neoplastica, come emerse dalla prima operazione di ipofisectomia praticata già all'inizio del secolo, e che le ricerche successive confermarono. Il secondo elemento della tetralogia è dunque la somatostatina, da aggiungere al primo elemento, composto dalla soluzione dei retinoidi. La mammella fornisce utili indicazioni sull'identificazione del terzo elemento. Essa va incontro a delle crescite cicliche, sincrone con le fasi mestruali. Nelle quattro fasi in cui si svolge il ciclo mestruale c'è un aumento della produzione di alcuni elementi cellulari della mammella: il cambiamento di strutture e funzioni di questi elementi, la formazione lattea del colostro, la regressione degli elementi stessi.

Responsabile di queste variazioni cicliche della mammella è un ormone chiamato prolattina. Si conosce già tutto della prolattina: sappiamo dove viene formata, quanta ne viene formata nelle varie fasi del ciclo, l'azione che viene ad avere sulle varie fasi della mammella. Il fatto che la mammella vada incontro a queste variazioni aveva già fatto supporre che le variazioni di volume della mammella stessa fossero correlate con l'increzione di prolattina. Citiamo il caso di una donna libica di giovane età, arrivata alla osservazione con cancro alla mammella con una quantità di prolattina nel sangue pari a 400 ug. I valori normali non dovrebbero essere più di 20 ug. La paziente presentava, invece, un quadro clinico con un aumento dei valori circa 200 volte superiori alla norma. Trattata con la multiterapia biologica dei tumori, il tasso di prolattinemia calò; e si osservò la conseguente riduzione del volume della mammella, che si ridusse quasi della metà, mentre i valori di prolattina scesero a 100ug. La prolattina interviene nella genesi del tumore alla mammella. E' comune fare un'analisi periodica della mammella della donna di una certa età per svelare il primo indizio della formazione del tumore. Si tratta di una misura logica, tanto più che, come verrà spiegato in seguito, il successo della terapia biologica dei tumori è subordinato alla precocità dell'intervento.

L'esperienza decennale acquisita dimostra che, se il protocollo viene utilizzato nei primi stadi della malattia, si assiste ad una scomparsa del tumore. E' opportuno, quindi, fare una profilassi dei tumori alla mammella oltre che con i comuni mezzi impiegati, anche attraverso il dosaggio della prolattina nel sangue, che è un indice non meno probante di quanto non lo sia la radiografia, che va sotto il nome di mammografia. L'obiezione che potrebbe sorgere è se la prolattina agisce sulla mammella o interviene anche sulla crescita di altri tessuti. Non esiste nell'organismo una selezione così specifica da limitare l'azione di una sostanza ad un solo organo a ad una sola cellula. L'etimologia della parola tradisce il suo significato, visto che la prolattina non interviene solo sul tumore della mammella, ama su ogni tipo di tumore. E'stato spiegato il valore della somatostatina nell'inibizione della formazione del GH; allo stesso modo, è conosciuta una sostanza che riesce a bloccare la formazione della prolattina, cioè la bromocriptina. Una sostanza di uso comune che si incontra in qualsiasi farmacia e di facile uso. La bromocriptina costituisce il terzo elemento della terapia biologica dei tumori. Il quarto ed ultimo elemento della tetralogia è la melatonina. Un fatto fondamentale da tenere presente è che la melatonina è un neuroormone. E' prodotta da alcune cellule nervose. Si ammette che la melatonina venga formata nella pineale da strutture secernenti di tipo ghiandolare. E' una struttura che si trova dentro il cervello, che ha attirato l'attenzione di tanti altri ricercatori, visto fra l'altro la sua posizione centrale. Nel 1958 un ricercatore americano isolò da un altissimo numero di pineali quello che ritenne essere il principio attivo cioè quello che si usa chiamare melatonina.

Prof. Luigi Di Bella

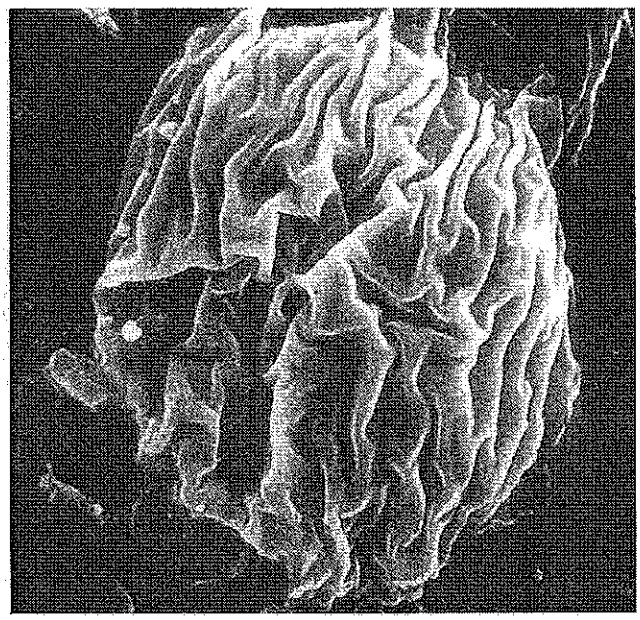
(Sintesi della Conferenza - Ospital Militar Real e Ultramar - Rio de Janeiro, Brasile: "Il nostro futuro - Le medicine del Terzo Millennio, dott. D. Scilipoti, Ed. SPES).

MELATONINA: FATTI E IPOTESI

Lo scalpore tuttavia vivo e diffuso sulla Melatonina (MLT) sorprende sia per le straordinarie proprietà biologiche come per le singolari proprietà terapeutiche attribuite alla sostanza, nonché infine per la sua vasta diffusione e popolarità. L'attività scientifica, sperimentale e clinica, dedicata da decenni alla sostanza ha aperto insperati orizzonti sull'azione e sull'impiego, che sono stati anche discussi nell'ultimo convegno internazionale della European Pineal society, dedicato appunto alla MLT ed alla pineale che la forma, tenuto a Sitges dal 28 al 31 marzo di quest'anno, di cui si riferisce. La MLT è una polvere bianca, solubile in alcool, difficilmente solubile in acqua. E' stata isolata dal dermatologo americano *A.B. Lerner* della Yale university School of Medicine del Connecticut. La pineale era più che altro nota per la funzione attribuitale dal filosofo belga *R. Descartes* 81596-1650) di essere la sede dell'anima nell'uomo.

BREVE STORIA DELLA SCOPERTA

La prima monografia sulla pineale compariva nel 1954; era stata scritta da *Kitay J.I. & Altschule M.D.;* era edita dalla Harward University Press di Cambridge (Mass), riportava 1.800 citazioni bibliografiche e le conclusioni erano che la pineale avrebbe potuto incidere sulla funzione: 1) delle gonadi; 2) sulla pigmentazione della cute; 3) sul comportamento. Già nel 1912 *Foa C.* (Arch. Ital. Biol. 1912,57,233-25) aveva rilevato che pulcini precocemente pinealectomizzati presentavano ipertrofia della cresta e dei testicoli e nell'uomo *Pellizzi G.B.* e *Pende N.* (Riv. Ital. Neuropat.1910 3,193-207) avevano delineato la sindrome della "macrogenitosomia precoce" nei soggetti con supposta ipofunzione della pineale. Parecchi sintomi di portatori di tumori della pineale (germinami; teratomi; pinealomi; gangliomi; astrocitomi; epindimomi;angiomi) e di centri nervosi viciniori (mesencefalo,diencefalo) erano stati osservati ed attribuiti ad alterazioni della pineale.



Megacariociti di Midollo di ratto, ottenuto dopo dispersione delle cellule del midollo in mezzo adatto, filtrazione per filtro Millipore, che ha fatto passare gli elementi più piccoli (sospensioni fisiche, piastrine, eritrociti, leucociti) trattenendo i Megacariociti. Questi, raccolti sulla superficie del filtro, strisciati, fissati, sono stati fotografati con microscopio a scansione (1,400 X). La superficie della membrana sviluppa enorme spazio per consentire la maturazione e la fuoriuscita di grande numero di piastrine. (Originale, inedita)

Queste, e numerose altre associazioni clinico-sperimentali, i rilievi di anatomia comparata e di istiochimica, i rapporti con i centri nervosi hanno chiarito la multidisciplinarietà della funzione della pineale. Quando *A.B. Lerner* incominciò i suoi studi sul melanoforo-stimolante-ormone (Alfa MSH) tendeva - da dermatologo-a ottenere la pigmentazione della pelle, così come l'avevano ottenuta nel 1917 *Mc Cord &Allen* sulla pelle di rana trattata con principio estratto dalla pineale. Con estratti purificati ottenuti da oltre 200.000 pineali cominciarono ad orientarsi, attraverso le proprietà chimiche, verso la formula di struttura. Dopo un colloquio con *J.McGuire* che si era occupato del metabolismo della serotonina, molte proprietà di quest'ultima si constatò che erano sovrapponibili a quelle dell'estratto, per cui nel 1958 *Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H. & Mori W.* (J.Amer. Chem. Soc. 1958,80,2587) scoprivano la Melatonina, il fattore della pineale che scolora i melanociti, cioè le cellule pigmentate. La denominazione della sostanza ricorda la serotonina, con la quale è strettamente imparentata chimicamente, da una parte, e la sua parte, e la sua azione sulla melanina, il pigmento che colorava la pelle, dall'altra.

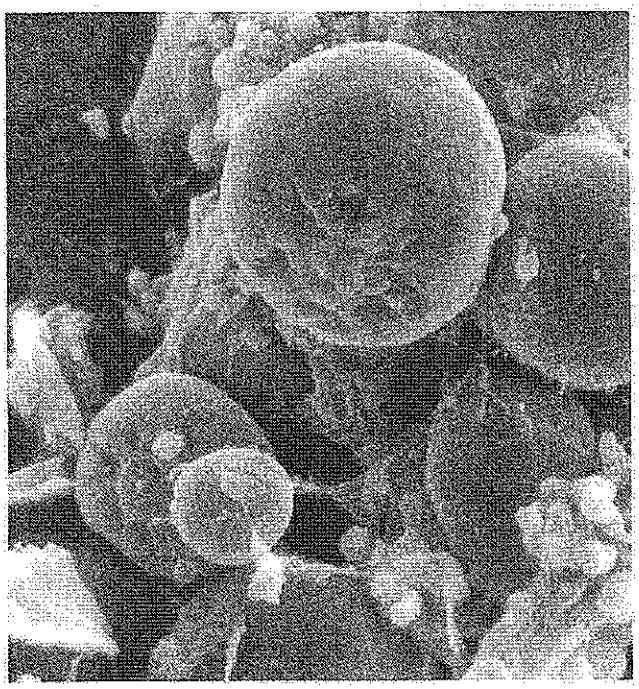
Sintesi biologica - Secrezione della Melatonina

La MLT è formata in organi diversi di Vertebrati e Invertrebati; nella pineale, nella retina e nelle ghiandole di *Harder*, nei megacariociti e nelle piastrine, nella mucosa dell'apparato gastro-enterico, in quantità, velocità, modalità e condizioni diverse in rap-

porto all'organo, alla sua funzione ed ai suoi rapporti con gli altri organi; alla temperatura; alle condizioni neuro-endocrinologiche, alla disponibilità dell'aminoacido da cui prende origine-cioè il triptofano. Quest'aminoacido fa parte degli otto-dieci aminoacidi essenziali; che non può formare l'organismo umano, il quale deve introdurlo coi cibi. Le azioni della MLT consistono essenzialmente nell'assicurare lo svolgimento di rapporti funzionali continui opportunamente modulati, per assicuare le funzioni vegetative ed i normali rapporti fra sistema della vita vegetativa e quello della vita di relazione ed anche le relazioni fra singole cellule nervose attraverso la liberazione di peculiari sostanze chimiche a livello di specializzate strutture (sinapsi) delle cellule. Il mediatore che si origina dal triptofano è la serotonina e la *Melatonina* è un derivato dalla Serotonina.

AZIONI DELLA MELATONINA

Le condizioni essenziali perché si formi la MLT sono in realtà: 1) la presenza dell'aminoacido essenziale triptofano, portato dal sangue, e proveniente dalle proteine alimentari; 2) la presenza di enzimi che accelerano la reazione in particolari condizioni locali ambientali. La trasformazione del triptofano in MLT si svolge in punti e in tempi successivi che sono schematicamente:



Megacariociti di midollo di ratto, ancora connessi con la trama reticolare del midollo, insieme ad altri elementi cellulari. (Originale, inedita).

I) Ossidazione a mezzo della triptofan-5-0ssidrilase a 5-ossitriptofano, nell'interno delle cellule (mitocondri) con la partecipazione della tetraidrobiopterima, un pigmento simile a quello delle ali di farfalla, e affine anche alla lattoflavina o vitamina B_2 ed all'ac.folico, necessario per la sintesi dell'emoglobina.

II) Decarbossilazione dell'Ossi-triptofano a 5-ossi-indoletilamina, o 5-ossitriptamina o serotonina, con la compresenza della Vitamina B_6 (o piridossalfosfato).

III) Acetilazione della serotonina ad opera dell'N-acetil-transferase (Nat) e mutilazione del composto derivato a Melatonina ad opera dell'enzima Idrossi-indol-ossigeno-metil-transferase (*Hiomt*), enzimi scoperti da *Axelrod, Wurtman, Weisbach*. L'acetile viene ceduto alla serotonina dell'acetil-Coenzima-A (Ac-Co-A) composto molto complesso ed altamente instbile, che interviene in numerose altre reazioni metaboliche; mentre il metile in -5- viene ceduto da un altro composto, l'Adenosinmetionina.

La MLT formata viene poi condensata, in posizione -6-con solfati o glicuronati prima di essere eliminata, con la saliva o con le urine. Riassumendo: la MLT prende origine dal triptofano, un aminoacido essenziale delle proteine "nobili", la trasformazione -molto complessa- si svolge seguendo diverse fasi, con varie velocità, in molto organi a partire dalla pineale; da questi organi viene distribuita a tutto l'organismo dal sangue, nel quale si trova contenuta o nel plasma ovvero dentro le piastrine; essa viene poi copulata nel fegato con solfati e glicuronati, e così viene infine eliminata per le urine o per la saliva. In questo suo viaggio attraverso l'organismo la MLT svolge compiti diversi, che, quando interessano cellule o terminazioni nervose, cellule ed increzioni ormonali, o entrambi -anche in siti e tempi diversi- allora si estendono a tutto l'organismo. La qualifica di "multidisciplinare" dell'azione della MLT può essere solo capita attraverso le sue interazioni con altri mediatori, con i suoi recettori, con la sua eccezionale solubilità in alcune fasi; a partire da quel piccolo spazio fra la piastrina e gli endoteli di tutti i capillari sanguigni che ne regola la fisiologia degli scambi tra sangue e i tessuti circostanti; in queste azioni si traduce l'essenza stessa della vita integrata. Non è la MLT come tale che fa tutto questo, bensì il cerchio delle reazioni che sostiene e promuove con le conseguenti ripercussioni sulla morfologia e la biochimica cellulare. Le tante azioni sul metabolismo in-

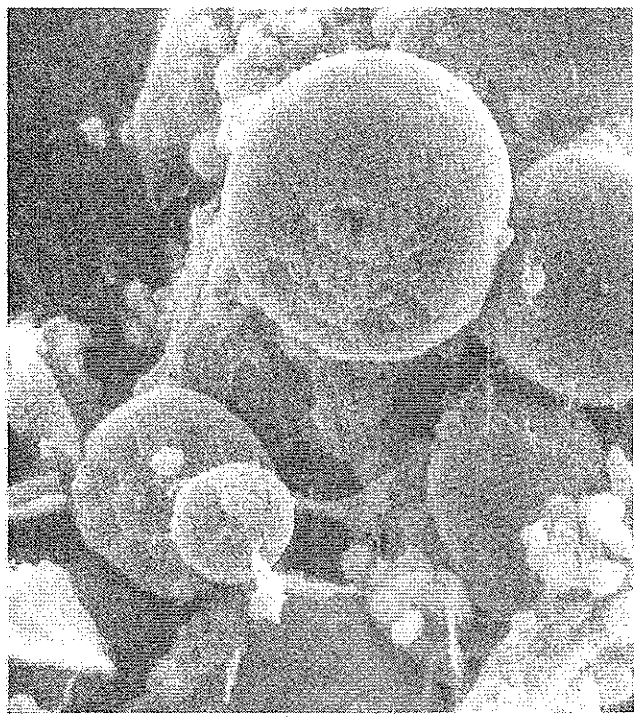
termedio e l'influenza dal e sul sistema nervoso centrale sono spiegate attraverso reazioni ormai relativamente semplici e ben chiare.

TOSSICITÀ DELLA MELATONINA

La MLT si può somministrare per via orale o parenterale: nel primo caso sotto forma di polveri (cartine, cialde), compresse (rivestite o meno). In acqua è molto poco solubile, per cui si deve somministrare disciolta in alcol, glicoli, ecc. A scopo sperimentale si usano "pompe osmotiche", di sostanze semipermeabili, che cedono gradualmente in tempi noti e discreti la MLT. Altro mezzo sperimentale usato è la dispersione in cera d'api. Gli effetti possono essere diversificati in rapporto all'ora della somministrazione, oltre che alla dose. I primi risultati sulla tossicità nell'uomo risalgono a *Lerner & Nordlund*: in 96 soggetti saggiati entro i primi 18 anni dalla scoperta della sostanza; perfino la dose di gr. 6,6 al giorno corrispondono al contenuto di 165 milioni di pineali di mucca, ha dato scarsi o nessun segno di tossicità, anche dopo continuazione per 35 giorni. Un soggetto che ricevette 250 mg al giorno per 7 giorni endovena non manifestò fenomeni di ritardata tossicità neanche a distanza di 18 anni. Questi dati hanno portato gli AA. a concludere che si può adoperare senza rischio la MLT in clinica. Decine di migliaia di persone adoperano ormai da parecchi decenni la MLT, su indicazione medica e molti proprio per reali e supposti benefici in qualche aspetto della vita, senza che sia stato mai denunciato alcun caso di intossicazione. Le ragioni di questa estrema tolleranza verso la MLT sono chiaramente comprensibili se si pensa che: 1) la MLT deriva da un aminoacido essenziale -il Triptofano (V. sopra); 2) le razioni di conversione sono perfettamente note, si svolgono in cellule ad altissima dignità funzionale; non implicano formazione di prodotti tossici, anche per le piccolissime quantità in gioco; 3) la MLT, come il suo precursore immediato - la serotonina - per un meccanismo molto complicato si accumula ad alte concentrazioni *dentro* le piastrine ed i megacariociti, dai quali traggono origine le piastrine.

Grazie a questo meccanismo non è possibile riscontrare abnormi concentrazioni di MLT o di serotonina nel plasma; tali concentrazioni possono formarsi solo nelle piastrine tramite un legame con l'adenosina; legame che non ha la forza di quello interatomico covalente, ionico o metallico, ma è più debole (*Nebenvalent di Hantzsch & Werner;* minor valent sec. *Huggins*). Questo legame - legame d'idrogeno

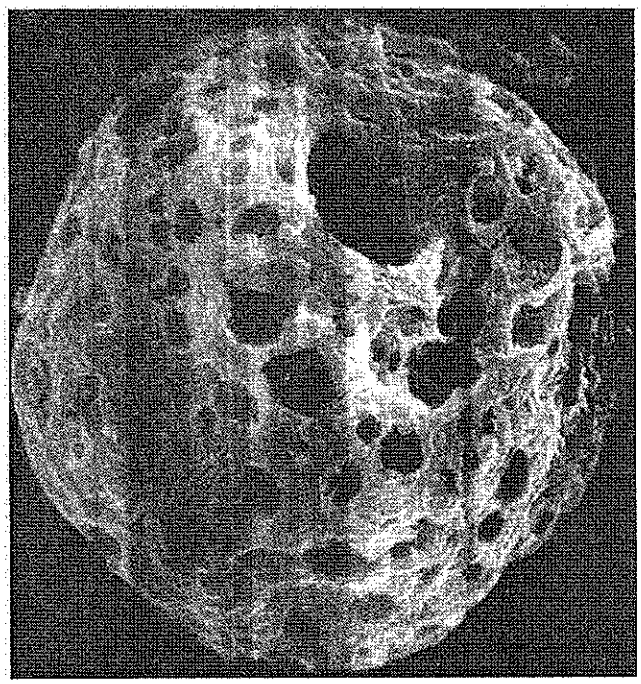
Megacariocita di midollo di ratto, sospeso in liquido nutritivo isotonico tamponato, in attività piastrinogenesi: parte delle piastrine sono ancora accanto, e dentro la mebrana citoplasmatica; altre sono già uscite, particolarmente in vicinanza di leucociti ricchi di acetilcolinesterase.



Microfotografia ottenuta con microscopio invertito LEITZ DM IL, provvisto di micromanipolatore Eppendorf 5171 e compressore JunAir, col quale si è iniettato dentro il citoplasma, 46 min. prima, soluzione di acetilcolina (Originale, inedita).

(*Hydrogen Bond, Wasserstoffbruck*) rappresenta la maggior forza coesiva fra molecole contenenti gruppi - NH(2) e OH ed altre contenenti gruppi -OHo - CO (*Pauling*); esso è più forte delle cosiddette forze di van der *Waals*; è relativamente aspecifico, poco energetico (-3Kcal/mol), impiega qualche miliardesimo di secondo per disintegrarsi, per cui può intervenire rapidamente nei processi di riconoscimento intermolecolare.

In virtù di questo legame d'H le piastrine possono liberare o legare MLT o *Serotonina* quando cala la concentrazione di entrambe nell'ambiente circostante, salvo a riprenderle velocemente quando sale. Le piastrine possono cambiare forma(shape change) man mano che liberano la MLT, il che normalmente avviene, molecola di MLT per molecola ed intervenire così nel metabolismo degli endoteli che tappezzano tutti i vasi sanguigni, attraverso la normale liberazione di tutte le sostanze contenute nella piastrina. Quanto si è detto si comprende meglio nella sua portata se si pensa che un soggetto normale ha mille miliardi di piastrine, che strisciano lentamente sulla parete interna dei capillari "nutrendo" le cellule endoteliali con i prodotti che liberano dal loro interno man mano che si aggregano e si consumano, per cui dopo non più di 12 gg che sono arrivate nel sangue circolante si risolvono nelle molecole e gruppi molecolari costitutivi.



"Guscio" megacariocita di midollo di ratto, dopo l'estrusione delle piastrine in mezzo contenente melatonina (Originale -Inedita 1800X).

In presenza di un'adeguata ottimale reciproca concentrazione di MLT e Leganti la piastrina non si deforma; se il rapporto varia la piastrina cambia forma (shapo change) aderisce l'una all'altra (aggregazione), si fondono le membrane, e si liberano in adeguata quantità i vari fattori della coagulazione del sangue. La MLT in altre parole sarebbe il più fisiologico antiaggregante delle piastrine, il garante di una lunga finalistica esistenza al servizio del mantenimento delle proprietà del sangue, del trofismo delle pareti dei vasi, dalla graduale liberazione di serotonina e della MLT, fenomeni tutti essenziali per i complessi fenomeni della normale circolazione del sangue e delle delicate funzioni in cui deve soddisfare per il regolare scambio tra sangue e tessuti circostanti.

FUNZIONI DELLA MELATONINA

Monografie divulgative e articoli di quotidiani e periodici confondono più che chiarire le idee. Poiché sono stati riscontrati diversi soggetti che avevano nel sangue quantità indosabili di MLT si è dedotto che la MLT non ha importanza e significato biologici; trascurando con ciò che la MLT può essere sintetizzata al di fuori della pineale e può essere liberata ovunque c'è il sangue, da parte delle piastrine. Un secondo punto essenziale sta nel reperto che le tappe del processo biosintetico della MLT procedono con velocità 70+100 volte maggiore di notte che di giorno nel ratto (*Klein & Weller*).

Questa scoperta inadeguatamente vagliata, ha forse confuso più che chiarire la funzione della MLT. Infatti *tutte* le funzioni, di *tutti* gli eucarioti si svolgono in maniera discontinua secondo ritmi sinusoidali, con programmi funzionali endogeni, caratterizzati da oscillazioni autonome, il cui periodo sta secondo numeri semplici con quello di rotazione della terra (ritmo circadiano). I responsabili di questi ritmi autogeni (pacemakers) negli uccelli e nei mammiferi sono delle strutture nervose - nuclei sopraottici e soprachiasmatici (*Snc*), che condizionano il ritmo enzimatico di formazione della MLT attraverso vie nervose relativamente semplici o eccezionalmente complesse. La MLT viene perciò formata nell'uomo secondo un ritmo circadiano autogeno, che imposta la velocità delle reazioni di sintesi in senso inverso all'intensità della luce ambiente; il bioritmo della MLT in circolo rientra in questo meccanismo; esso è la conseguenza del ritmo autogeno circadiano del Snc e non è responsabile - o solo come elemento integrante - dei ritmi corti circa-

diani secondo cui si svolge normalmente la vita dei mammiferi.
Il pittoresco attributo di "darkness hormone" dato alla MLT allude a questa funzione fisiologica coordinatrice ritmica della MLT, relativa a ritmi (circadiani, come la fame e la sete; la variazione della pressione arteriosa; quella della temperatura corporea; del sonno e della veglia; del tono e dei movimenti della muscolatura liscia degli organi dell'apparato digerente (stomaco, tenue, colon), o dell'apparatao urinario (calici, bacinetti, uretri, vescica urinaria) o dell'attività secretoria delle ghiandole mucose, sierose e miste dell'apparato aereodigestivo). I ritmi influenzati possono essere anche di più lunga durata (mensile; stagionale; annuale) come quelli estrali, della gestazione e del parto, dell'allattamento, della crescita). Anche alcune condizioni di più difficile delimitazione come la sindrome depressiva stagionale può presentarsi con un ben delineato ritmo in alcuni soggetti, e la MLT mostrare, in coincidenza, variazioni di concentrazione.
L'Universo è divenire, forse secondo leggi ora e sempre misteriose per la mente umana che è giunta a riconoscere la corrispondenza fra i ritmi dell'ambiente e quelli endogeni. In questa sintonia la MLT gioca un ruolo non sempre rilevante, ma certo importante, purtroppo non sempre molto chiaro.
Una dimostrazione pratica comune di questa sintonia è l'attenuazione del "jet lag", manifesto più volando verso Oriente che verso l'Occidente: migliorano infatti la qualità del sonno, la memoria recente e la rapidità, di percezione, anche se non in tutti i soggetti, somministrando ad ore opportune la MLT:

MELATONINA E CANCRO

Nel 1970-74 *Di Bella & Rossi* somministravano per la prima volta la MLT ad ammalati di emopatie e di tumori solidi; i primi risultati furono buoni. Seguirono i casi di talassemia, anche per questi risolti con esiti buoni come provano gli ultimo risultati, che confermarono il benessere dei pazienti associato al risparmio di sangue trasfuso. La somministrazione in altri casi (ca. gastrico; linfoma maligno n.H) confermò l'assenza di tossicità e l'estrema utilità della MLT, fino alla alla guarigione di forme maligne, soprattutto se associata ad altre vitamine e a particolari inibitori della crescita. L'esperienza clinica gli AA l'hanno parafrasata nell'affermazione: "la MLT da sola non guarisce alcun tumore, ma senza MLT è difficile o impossibile raggiungere la guarigione di un tumore".

In altre parole la MLT sembra essere un fattore necessario, ma non sufficiente a raggiungere la guarigione di un tumore, con tutte le attenuanti relative alla natura del tumore, alla sua aggressività, alla diffusione, alla dignità degli organi colpiti, la tempo trascorso dalla prima comparsa, al trattamento precedente, alle caratteristiche immunitarie del paziente ecc. Nell'ultimo congresso della European Society (Sitges Spagna 28-31 marzo 1996) *S. Cos, J. Recio & E.J. Sanchez Barcelo* comunicavano di essere riusciti ad inibire la proliferazione in vitro di cellule di cancro mammario con la MLT determinandone anche il meccanismo d'azione. Nello stesso congresso M.D. *Mediavilla, F. Garijo, A. Guezmes, S. Palmos & E.J. Sanches-Barcelo* comunicavano favorevoli risultati nell'adeno-carcinoma, nell'iperplasia del tessuto linfoide e nel linfoma dei topi con MLT. Il meccanismo consisterebbe nell'inibizione, a do si farmacologiche di MLT, della sua superespressione delle famiglie dei geni H-ras,c-Ki-ras nN-ras.

CONCLUSIONE

Non si esaurisce in brevi minuti di lettura di qualche pagina di un articolo divulgativo la somma di migliaia di ricerche molto complesse.
Nella riunione di *Miami Beach* (Florida) nel corso del Congresso della Society for Neuroscience (13-18 Nov.1994) la dott.ssa Guardiola Beatrice di Parigi proponeva la fondazione di un "Melatonin Club" per approfondire le conoscenze sulla MLT, "più importante di un semplice ormone, le cui interazioni con parecchi sistemi (centrale, cardio-vascolare, metabolico, immunologo, ecc.) ne fanno una molecola interdisciplinare".
La lodevole proposta rischia di cadere nel vuoto e di vanificare i promettenti risultati già ottenuti in vari campi della patologia umana se non si considera nella pienezza delle sue applicazioni la rappresentazione della MLT nelle piastrine e nei megacariociti quale "elemento mobile, itinerante, multifattoriale, onnipresente, eccezionalmente plastico ed ubiquitario del sistema *Apud* (Anime Precursor Uptake decarboxylation), un sistema cioè che crea, forma, scambia le funzioni aminica e carbossilica, presenti nella totalità dei mediatori ed effetti neuro-vegetativi (Di Bella) e nelle piastrine.

Prof. Luigi Di Bella

(Per Vivere anno 1 n. 2 ottobre 1996. Per gentile concessione dalla rivista della Banca Popolare dell'Emilia Romagna - Modena, giugno 1996 n. 50)

MELATONINA

1) ESCURSUS STORICO

La Fisiologia della pineale ha cominciato a muoversi sui binari del metodo scientifico nella saldatura fra il XIX e il XX secolo, quando si è passati dall'ipotesi di organo rudimentale a quella di organo a secrezione interna influente sulla sfera sessuale; dall'ipotesi di organo regolatore della corrente venosa sanguigna cerebrale a quella di organo di controllo della formazione di liquor, con conseguenti coinvolgimenti sulla patogenesi di alcune malattie mentali.

Non può dirsi tuttavia che non abbian lasciato tracce nel pensiero scientifico moderno tanto l'ipotesi di EROFILO d'Alessandria (325-280 a.C.), della funzione sfinterica della corrente del pensiero, dal 3° al 4° ventricolo, quanto quella di ERASISTRATO (310-250 a.C.) del trasporto del "pneuma zotikon" dal sangue ai ventricoli laterali, per essere ivi trasformato nel "pneuma psychicon".

Nei ventricoli cerebrali la concezione artistotelica medievale ammetteva esistere, al davanti, l'immaginazione e la fantasia, nonché la formazione delle idee e delle impressioni, mentre posteriormente (IV ventricolo) sarebbe localizzata la memoria.

Dai ventricoli, attraverso i "tubuli" dei nervi, passerebbero agli organi sensitivi gli spiriti animali, che, reagendo con gli stimoli, darebbero le sensazioni (GALENO di PERGAMO 133-200 d.C.); gli spiriti vitali effluenti attraverso il IV ventricolo ed il midollo spinale ed i nervi darebbero l'attività motoria.

La pineale suscitò a GALENO l'immagine di una pigna (konarion) e sarebbe l'equivalente di una ghiandola linfatica.

Le teorie sulla funzione della pineale di RENÉ DESCARTES (1596-1650) attinsero sostanzialmente a quelle di ARISTOTELE e di ERASISTRATO. La pineale separerebbe le minutissime particelle ("spiriti animali) circolanti nel sangue e li distribuirebbe -trasformati - nei ventricoli, e di qui, coordinatamente, agli appaiati organi sensitivi.

Gli spiriti animali tornerebbero alla periferia attraverso i fini pori delle pareti dei ventricoli, percorrendo i nervi, cavi, fino ai muscoli ed agli organi sensitivi.

Gli stimoli sensitivi aprirebbero o chiuderebbero i pori dei ventricoli, proiettando la periferia sulla parete dei ventricoli e sulla pineale. Per tale disposizione meccanicistica la pineale sarebbe sede della potenza delle immagini, nonché della sensibilità della coscienza - cioè dell'anima.

Se agli immaginari "tubuli" si sostituiscono gli assolemmi con le guaine mieliniche delimitanti gli assoplasmi, se agli spiriti vitali si sostituiscono i mediatori chimici, allora le differenze fra le antiche e moderne vedute si limitano essenzialmente alla struttura ed alla funzione della pineale.

L'esame istologico ed anatomo comparato dell'organo rivela che la pineale risulta essenzialmente dalla trasformazione di un organo di senso (fotocettore, termocettore) in un organo parenchimatoso ghiandolare, la cui principale attività nei mammiferi è quella endocrino-secretoria. Viene profondamente dimostrata ed analizzata questa veduta da ROUSSY et MOSINGER (Traité de Neuroendocrinologie, 1946, 2 Voll., Masson et C.ie, Paris), che hanno soprattutto insistito sul meccanismo dell'antagonismo fra sistema epifiso-epitalmico e sistema ipofisiipotalamico.

Identico sarebbe l'orientamento clinico espresso nella sindrome della "macrogenitosomia" precoce di PELIZZI G.B. (Riv. Ital. Neuropat, 1910, 3, 193-207) e di PENDE N. & Coll., che troverebbe conferma nell'ipertrofia dei testicoli e della cresta dei polli precocemente pinealoctomizzati (FOA C.: Arch. Ital. Biol.1912, 57, 233-252).

Conferme all'esistenza d'influenze della pineale sullo sviluppo sessuale (KRAEBE K.H.: Endocrinology, 1923, 7, 379-414) provengono dallo studio dei sintomi presentati da pazienti affetti da germinomi, teratomi, pinealomi, gangliomi, astrocitomi, ependimomi, meningiomi, angiomi, interessati, oltre alla pineale, la lamina quadrigemina, l'infundibulum, la neuroipofisi, il mesencefalo rostrale, il 3° ventricolo e l'acquedotto di Silvio.

In rapporto alla sede, alla velocità di sviluppo ed alla sua istologia il tumore può accompagnarsi a diabete insipido, a pubertà precoce (KITAY J.I. & L.D. ALTSCHULE: The pineal gland. Harvard Univ. Press, Cambridge, MA, 1954 DAVID M. et Al.: Sem. Hp. Paris, 1957, 67, 3935-3958), ad insufficienza adeno-ipofisaria, sindromi tutte delle quali è difficile sceverare la patogenesi.

Le caratteristiche essenziali biochimiche della pineale sono state tuttavia dimostrate in un pinealoma ectopico da WURTMAN R.J. & H. KAMMOR (N.E.J. Med. 1966, 274, 1233-1237) nonché da WURTMAN R.J., J. AXELROD & R. TOCH in un pinealoma parenchimatcso metastatico (Nature, 1964, 204,1323-1324).

2) EVOLUZIONE DELLA FISIOLOGIA DELLA PINEALE - SCOPERTA DELLA MELATONINA.

(LERNER A.B., J.D. CASE, Y. TAKAHASHI, T.H. LEE & W. MORI: Isolation of melatonin, the pineal gland factor thet lighetens melanocytes. J. Am. Chem.

Soc. 1958, 80, 2537. LERNER A.B., J.D. CASE & R.V. HEINZELMAN: Structure of melatanin. J. Am. Chem. Soc.1959, 81, 6084).
Dalle speculazioni cartesiane all'applicazione in biologia sperimentale del metodo sperimentale, dominano, per 150 anni ancora, gelosi ed esclusivisti, i partigiani della dottrina cartesiana, capitanati da THEOPHILE BONNET di Ginevra.
Si fanno tuttavia più frequenti le autopsie; la pineale si vede, si tocca, si seziona.
VESALIO pubblica il suo "De humani corporis Fabrica" e MORGAGNI nel suo "De sedibus et causis morborum" rivela che le frequenti deposizioni calcaree nella pineale non sempre sono associate a malattie mentali.
L'osservazione autoptica viene integrata dalle tecniche chirurgiche sempre più ardite e delicate, che consentono di fare più frequenti raffronti fra i sintomi precedenti e quelli seguenti all'intervento.
La sperimentazione sugli animali supera le difficoltà tecniche legate soprattutto all'irrorazione artero-venosa epifiso-epitalamica.
Vengono infine raggiunti i canoni fondamentali per includere un tessuto fra quelli aventi attività endocrina! e cioè: 1) comparsa di peculiari sintomi dopo liasportazione; 2) scomparsa degli stessi dopo successivo trapianto; 3) isolamento dell'ormone dal tessuto e dai sangue.

3) SVILUPPO DEl LA FISIOLOGIA DELLA PINEALE = FISIOLOGIA DELLA MELATONINA

Comincio questo articolo con un'affermazione tanto preziosa quanto obsoleta di FRANCIS BACON: "We are rather inclined to admire our wealth, than to perceive our poverty". A giudicare dalla ricchezza di citazioni su quotidiani, periodici e televisioni, dalla profluvie di articoli, rassegne e volumi inerenti la melatonina, noi avremmo sufficiente motivo per crogiolarci nella nostra cultura specifica, appunto perché - aggiungo malignamente io - non abbiamo la percezione della nostra ignoranza generale e specifica.
Cito qui di seguito, per gli uomini di buona volontà, i cardini della cultura specifica, non senza avvertire che è tutta in inglese.
Aggiornamenti periodici si possono ricavare da: ADVANCES IN PINEAL RESEARCH, il cui ultimo 8o Volume è di questi giorni (Edit. John Libbey - Londra).
Journal of PINEAL RESEARCH, Edito da Russel J. REITER (Editore Munksgaard, Copenhagen).
La Rivista pubblica i risultati di ricerche clinicoscientifiche originali.
Impulso fondamentale agli studi sulla pineale ha dato il "EUROPEAN PINEAL STUDY GROUP"; ora divenuto "Pineal Society", che ha tenuto vivo l'interesse attraverso l'EPSG News Letter, le riunioni periodiche e la pubblicazione degli atti.
La prestigiosa Serie dei "PROGRESS IN BRAIN RESEARCH", che ha ormai raggiunto i cento Voll., ha dedicato due Voll. alla Pineale: il X (1963) ed il Ll 1 (1979).
Il contenuto dei due Voll., ricco di originali contributi, resoconti di discussioni, bibliografia, illustrazioni, è basilare per chi voglia dedicarsi con serietà alla pinealogia.
Come in quasi ogni campo della Scienza, cos' ovviamente anche in quello, pur ristretto, della pineale, riesce difficile fare un preciso aggiornamento e dare una chiara rappresentazione di particolari questioni, senza liausilio di monografie; ne citiamo alcune, senza alcun giudizio, pregevoli anche per un solo aspetto del o dei problemi.

VOLLRAT L.: The Pineal Gland. Springer Verl.; Berlin,1981, pagg. 665.
ALTSCHULE M.D.: Frontiers of pineal Physiology. The Mit Press, MA, 1975, pagg. 288.
MILES A. & Coll.: Melatonin. Oxford Med. Publ. Oxford Univ. Press, 1988, pagg.228.
GUPTA D. & J.R. REITER: The Pineal Gland during development. Croon Helm, London, 1986, pagg. 274.
QUAY W.B.: Pineal Chemistry. C. Thomas, Springfield, 1974, pagg. 430.
BIRAU N. & W. SCHLOOT: Melatonin. Pergamon Press; 1980, pagg. 410
REITER R.J.: The pineal Gland. CRC Press Vol~. 3, Boca Raton 1982.
REITER R.J.: The pineal Gland. Raven Press. 1984, pagg. 382.
O'BRIEN P.J. & D.C. KLEIN: Pineal and retinal relationsships. Acad. Press, 1986, pagg. 442.
BECK FRIIS J.: Melatonin in depressive disorders. Konigl. Carolinska Medico-Chirurgiska Institutet, 1983, pagg. 175.
WU RI MAN R.J . & F. Waldhauser: Melatonin in Humans. Center for Brain Sciences, Cambridge, MA, 1935, pagg. 444.
Ciba Foundation Symposium: Photoperiodism; Melatonin and the pineal. Pitman, London 1935, pagg. 323.
FRASCHINI F. & R.J. REITER: Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulatin Plenum Press, New York, 1991, pagg. 329.
ARENDT J.: Melatonin and the Mammalian Pineal Gland - Chapman & Hall, London, 1995, pagg. 214.

Le citazioni riportate contengono quanto basta per formarsi un'idea apparentemente equilibrata sulla fisiologia della malatonina (MLT).
Il numero e l'estensione dei lavori riguardanti l'influenza della MLT sul ritmo circadiano e sullo sviluppo delle gonedi sopravanzano di gran lunga lo spazio dedicato ai rimanenti argomenti. Cominciano intanto timidamente le osservazioni sull'attività antiblastica della M LT.
I rimanenti studi concernono la distribuzione della MLT nei vari distretti dei Sistema Nervoso Centrale, l'influenza sui fotocettori, i rapporti con Neuropeptidi, mediatori sinaptici, endorfine, numero distribuzione e struttura dei recettori' composti agonistici ed antagonistici sintetici, influenza sui radicali liberi ecc.
Nulla tuttavia riguarda l'influenza della MLT sul sangue, forse perché chi ne ha parlato per primo è stato un italiano, colui che vi parla. Grazie alle decantata libertà sono stato anche punito ed ho dovuto ricorrere ad un valente avvocato per far valere le mie ragioni. L'ostracismo continua, in Italia più che altrove, in obbedienza al principio di far degli italiani i peggiori nemici degli italiani.
Nell'ottobre scorso ricevetti da Parigi una lettera della d.ssa B. Guardiola che mi piace tradurre letteralmente: "Caro Collega, gli ultimi sviluppi della farmacologia della MLT (in campo recettoriale o a seguito della sintesi di nuovi analoghi agonisti o antagonisti) hanno promosso questa molecola ad uno stato che è divenuto molto più importante di un semplice ormone sintetizzato dalla pineale.
Attraverso le sue interazioni con diversi sistemi (centraie, cardiovascolare, metabolico, immunitario, ecc.) la MLT è un autentico composto multidisciplinare.
A causa di ciò è essenziale che scienziati. qualunque sia il loro campo d'interessi, scambino le loro idee e le loro conoscenze.
Nel creare il MELATONIN CLUB noi ci ripromettiamo di promuovere una comunicazione sociale scientifica, soprattutto sponsorizzando e conducendo attività scientifiche relative una delle nostre attività potrebbe consistere nell'organizzare un pranzo nel corso della riunione della SOCIETY FOR NEUROSCIENCE a Miami Beach, Florida dal 13 al 18 novembre).
Ci preme sottolineare che il MELATONIN CLUB non è una nuova società scientifica, ma che esso diverrà un autentico punto di riunione e di scambio informale di idee. Ciò diverrà evidente se dedicherete un minuto nel leggere le proposte relative accluse. Abbiate la compiacenza di diventare membro. Se acconsentite, il che sinceramente lo spero, fate il piacere di completare il questionario e di rispedirlo quanto prima. Benvenuto nel Club!
Oltre alla proponente figuravano fra i firmatari le più alte ed indiscusse autorità mondiali della Fisiologia della pineale. Purtroppo nella riunione di MIAMI, cogliendo lo spunto di un furioso monsone, solo il prof. DANIEL CARDINALI di Buenos Aires era presente, oltre ai membri della Società di Neuroscience.
Il prof. WURTMAN giustificò col monsone la sua assenza ed io me ne tornai indietro con la dimostrazione che avevo portato, non senza aver pagato 40 dollari per una cena che mi son guardato bene dal consumare.

Il succo di quella dimostrazione la riferisco nei seguenti punti:

1) La pineale non è l'unico organo capace di formare la M LT, perché anche la retina, le gh. di Harder, la mucosa gastro-intestinale, i megacariociti e le piastrine la formano.
2) Per la formazione della MLT è necessaria la HIOMT, per la cui trascrizione genica della retina non è necessaria la presenza di un oscillatore circadiano.
3) L'HIOMT mRNA della pineale, della retina e del retinoblastoma umano Y 19 ha caratteristiche peculiari; solo quello del retinoblastoma è controllato da un fattore serico.
4) Le proteine specifiche dei fotocettori - come la rodopsina e l'antigene S - sono espresse selettivamente dalla retina, dai pinealociti, dal retinoblastoma dal Pinealoblastoma e dal medulloblastoma. Per tali motivi il significato della presenza dell'HIOMT e della NAT va profondamente modificato ed affinato.
5) I megacariociti formano le piastrine dalle "committed membrane systems" di BEHNKE, ma con diverse modalità alla periferia e nella zona perinucleare.
6) La piastrinopoiesi è condizionata dai sistemi microtubulari e dalle reti actomiosiniche, la cui attivazione dipende dalla concentrazione serotoninica, a sua volta dipendente dalla sintesi melatoninica, nonché da alcuni mediatori come la adrenalina ed il Neuropeptide Y.
7) L'attività delle fibre nervose del midollo si estrinseca attraverso mediatori probabilmente per esocitosi e reuptake.
8) La MLT esercita la più fisiologica attività antiaggregante delle piastrine, attraverso l'adenosina, l'ADP e l'ATP sul citosol piastrinico ed il legame d'idrogeno con la M LT.

9) Attraverso la liberazione di adrenalina e serotonina, regolato dalla sintesi della M LT, le piastrine inducono la liberazione dell'EDRF e NO, ed anche dell'EDCF ed intervengono in tal modo sull'entità degli scambi emo-tissutali, particolarmente anche attraverso la lipoproteinlipase.
10) Le piastrine liberano anche il P A F intervenendo sulla fosfolipase e, attraverso i sistemi lipo- o ciclossigenasici, sulla liberazione di prostaglandine, prostacicline, leucotrieni.
11) Dalle piastrine si libera infine il P D G F, potente fattore di crescita.

È agevole comprendere intuitivamente quanti fattori, dal SNC ai mediatori, dall'integrità dell'Endotelio al metabolismo generale, incidano sull'eziopatogenesi sia delle trombocitemie come su quella delle piastrinopenie.

4) LA MELATONINA NELLA TERAPIA DEL CANCRO

Poco si è scritto e molto si è discusso sull'impiego della MLT nella terapia del cancro; la gravità dell'affezione, la confusione delle idee, la mancanza di cure specifiche, ed altri fattori hanno contribuito a generare la confusione generale.

I precedenti cenni sulla fisiologia della MLT possono già, con qualche forzatura contribuire a spiegare una qualche azione favorevole della MLT sullo sviluppo dei tumori.

La mia esperienza acquisita nel trattamento di molti casi, mi porta all'affermazione che la MLT non guarisce nessun tumore, ma che senza MLT è difficile o impossibile guarire un tumore. Questa drastica affermazione discende anche da apparentemente lontani, ma molto numerosi, esperimenti su ratti timectomizzati entro le prime 72 h dalla nascita, sull'influenza della timectomia sull'increzione del GH, misurato biologicamente attraverso l'influenza sulla crescita della coda di ratti, dall'influenza dell'ipofisectomia sul peso del timo; esperimenti tutti fatti quasi clandestinamente, a spese mie, per evitare potenziali mali.

I risultati raggiunti finora mi sembrano confortanti, soprattutto se messi a raffronto con quelli ufficiali e se si considera la mancanza di mezzi, l'ostracismo, la calunnia ed il disprezzo delle sfere ufficiali.

I primi risultati li comunicai nel 1o Congresso mondiale sulla somatostatina (Atene, 1981) e li ribadii sul IUPS Daily News del 1986 a Vancouver. Li ho comunicati con Poster in vari Congressi nazionali ed internazionali ed ebbero particolare eco nel Congresso di Brema.

Nelle linee essenziali le conclusioni raggiunte finora sono le seguenti:

1) Molti tumori maligni della mucosa oro-rinofaringea, dell'esofago, dello stomaco; epiteliomi spinocellulari, basaliomi, carcinomi, anche a piccole cellule dell'apparato respiratorio, della mammella, delle gh. salivari, linfomi maligni non Hodgkin, possono essere adeguatamente curati ed anche guariti.
2) Caratteristica essenziale della cura proposta è l'associazione di: inibitori di fattori di crescita, M LT, d-l-alfa tocoferolo acetato o citrato, ac. retinoico.

Uno solo dei quattro elementi può migliorare la sintomatologia, mai guarire.

Il meccanismo d'azione della MLT nella malattia cancerosa non è unico, né identico in ogni caso.

Le più probabili modalità d'azione sembrano essere le seguenti:

1) Capacità della M LT, per le sue caratteristiche di solubilità e polarità, di attraversare tutte le membrane biologiche, particolarmente quella del nucleo, dove rapidamente si concentra.
2) Regolare gli scambi emo-tissutali, con tutte le conseguenze sul trofismo dei tessuti e sulle metastasi.
3) Assicurare un'ottima crasi sanguigna.
4) Inibire l'espressione e la trascrizione dei fattori di crescita e dei relativi recettori.

5) EPICRISI

Gli aspetti essenziali della fisiologia della pineale e della fisiodinamica della MLT sono stati accennati per giustificare l'impiego pratico della MLT, soprattutto nelle eteroplasie di varia natura.

Non sono certo solo questi gli unici campi in cui la MLT può riuscire di valido aiuto, in quanto in numerose affezioni del S.N.C., dell'emopoiesi, ecc. il ricorso all'uso sapiente della MLT può riuscire determinante.

Eppure ci si balocca nel consigliare la MLT nei disturbi da "jet lag", nelle dissonnie, nella Seasonal Depressive Syndrome, ecc., mentre si fa il vuoto intorno al suo ben più importante impiego nelle eteroplasie, nelle emopatie, ecc., non diversamente da come i cartesianofili difesero strenuamente per 150 anni gli spiriti vitali, filtrati e distribuiti saggiamente dalla pineale attraverso i tubicini dei nervi.

Come sempre i più reboanti clamori vengono dalle scatole vuote.

Sarei sufficientemente ricompensato se fossi riuscito, con questa conversazione, a destare maggiore interesse sulle proprietà e sull'eccezionale potenza fisiologica di quella sfuggente, dinamica e multidisciplinare molecola.

Prof. Luigi Di Bella

L'AZIONE DELLE VITAMINE

Per parlare di vitamine è necessario applicare la chimica alla biologia che significa conoscere i principi della chimica e della biologia. Di vitamine ne conosciamo a decine, che chiamiamo anche sostanze particolari, identificate tutte chimicamente e molte costruite in laboratorio. Sono sostanze che agiscono in piccolissime quantità e la loro tossicità deriva esclusivamente dalla cattiva adduzione di queste. Quanti bambini hanno bisogno di vitamine per correggere la crescita, come la vitamina A e C.? La sintomatologia è tale da poter fare la diagnosi e la terapia con facilità, per poter somministrare i dosaggi necessari. Gli studi hanno consentito la terapia di molti fenomeni che noi chiamiamo malattie, le quali confinano a volte con i tumori. Si tratta di alterazioni della crescita dei tessuti, di una cellula, processo ai confini del tumore.

(Prof. Luigi Di Bella - Conferenza associazione Mentana 19.5.2001)

LE VITAMINE E LA PREVENZIONE E CURA DELLE MALATTIE

Le vitamine occupano un importante ruolo in medicina preventiva , affermazione messa in evidenza da numerose ricerche che hanno preso in considerazione gli effetti protettivi che alcune di esse determinano. La vitamina C, l'acido pantotenico e l'acido nicotinico somministrate in opportune dosi, svolgono una azione ipocolesterolemizzante ed ipolipemizzante, e pertanto proteggono l'apparato cardiovascolare dai danni determinati dall'accumulo di colestererolo e di lipidi nei liquidibiologici.

Ma sono la vitamina E, la vitamina C ed β-carotene che per loroazione antiossidante devono essere considerate le sostanze naturali dotate di un eccezionale potere protettivo nei confronti dei radicali liberi che sempre più incidono nella pataologia degenerativa delle cellule e dei tessuti; annullando il potere oncogeno dei radicali liberi le suddette vitamine devono essere considerate gli antitumorali più efficaci e nello stesso tempo innocui in quanto privi di effetti collaterali e secondari.

E' sempre più evidente che gli agenti patogeni, siano essi di origine batterica o virale, possono determinare lo stato di malattia se prendono il sopravvento sui poteri naturali di difesa dell'organismo. Le vitamine, assunte in quantità ottimale, potenziando al massimo i meccanismi biologici di difesa ci danno la possibilità di bloccare l'attività sia degli agenti patogeni che di quelli oncogeni, di vincere le malattie e di godere di un ottimo stato di salute e di efficienza fisica, e di conseguenza, ottenere un reale benessere.

Le vitamine infine, per il loro potere di attivare tutti i processi metabolici contribuiscono notevolmente a ritardare l'invecchiamento generale specie quello di alcuni organi e tessuti come il nervoso ed il cutaneo, la cui efficienza è espressione di attività e giovinezza.

VITAMINE E PREVENZIONE DEI TUMORI

In questi ultimi anni numerosi ricercatori hanno messo in evidenza che stretti rapporti esistono tra vitamina A,vitamina E, vitamina C, e sviluppo delle neoplasie. In particolare per la vitamina A è stato osservato che le alterazioni istologiche, riscontrate in animali a dieta carente di vitamina A, hanno una certa analogia con alcune lesioni precancerose della cute e delle mucose; questa osservazione ha spinto alcuni studiosi ad ipotizzare un eventuale ruolo della vitamina A nel prevenire le lesioni neoplastiche. Alcune ricerche infatti, condotte sia in vivo che in vitro hanno indicato che sia la vitamina A che i retinoidi sono capaci di inibire la proliferazione di cellule normali e sopprimendo in alcuni modelli sperimentali l'evoluzione maligna delle cellule promossa da cancerogeni chimici, radiazioni ionizzanti e virus.

Inoltre sia studi epidemiologici che prospettici hanno mostrato che esiste uan interralazione tra assunzione di vitamina A e valori plasmatici del retinolo, dei carotenoidi ed insorgenza delle neoplasie. Nell'ambito dei rapporti esistenti tra vitamine e cancro, anche sulla vitamina E si è polarizzata l'attenzione dei ricercatori; la vitamina E come è noto svolge la sua principale azione come antiossidante fisiologico sulle strutture lipidiche cellulari bloccando i radicali liberi, internedi estremamente reattivi, capaci di provocare danni sia al livello del DNA, sia a livello dei fosfolipidi di membrana con formazione di perossidi degli acidi grassi polinsaturi.

E' stato anche dimostrato che i radicali liberi svolgono un ruolo importante sullo sviluppo delle neoplasie; dati sperimentali hanno infatti messo in evidenza che le radiazioni U.V. inducono la formazione di radicali liberi ed infine diversi agenti chimici cancerogeni devono subire modificazioni molecolari per diventare attivi; pertanto i radicali liberi possedendo una elevata reattività chimica potrebbero essere implicati nell'attivazione dei chemiocancerogeni. Anche la vitamina C trova indica-

zioni sempre più precise nella prevenzione della cancerogenesi; in particolare tale vitamina somministrata per via orale, è capace di inibire la formazione delle nitrosamine, prodotte per reazione dei nitriti con i gruppi aminici. Le nitrosamine sono sostanze cancerogene responsabili di tumori a carico dell'esofago, dello stomaco, del fegato, della vescica e del polmone. Infine prove sempre più evidenti indicano che gravi stati di ipovitaminosi A,E e C, l'herpes tipo 2, i contraccettivi orali ed il fumo, possono essere possibili cocacencerogeni del Papilloma virus umano (HPV), principale agente cancerogeno del cervicocarcinoma.

Bibliografia: Prof. Alberto Fidenza, Le Vitamine Editrice I.T.L Palestrina 1998

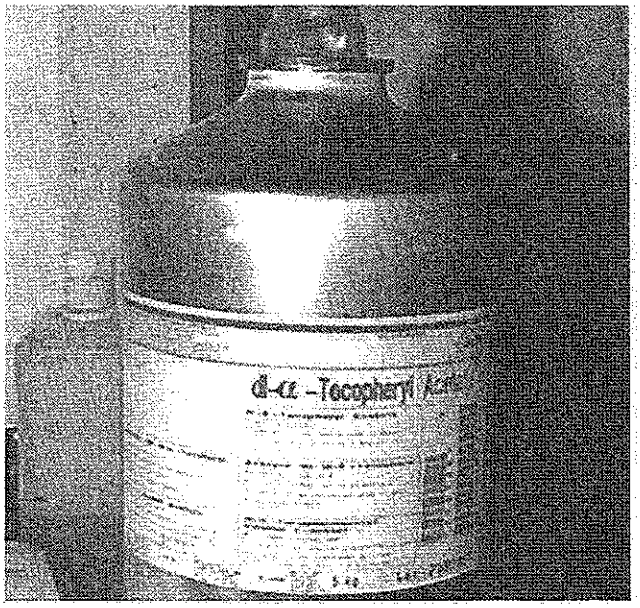
L'AZIONE DELLE VITAMINE NEL MDB

Il protocollo MDB deve gran parte della sua attività al livello energetico della struttura polietilenica dei carotinoidi adoperati; disciolti nel solvente quasi apopolare dell'alfatocoferile acetatao (HUDSON B:S: &Co. In LIME E.O.:Excited states,1980,6,92-95). A queste proprietà soprattutto viene attribuita la capacità eliminatoria (scavanger) dei radicali liberi, antiossidante ed anticancerosa (STERNBERG O.J.A.& Coli.: Circulation: 1922,85,2338-2344).

Da circa un migliaio di carotinoidi noti solo circa 600 si trovano in natura e solo uan quarantina vengono introdotti con gli alimenti (BENDICH A. Bilogical functions of dietary carotinoids: Ann. N.Y. Acad. Sc. 1993,691,61-67).

I carotinoidi con nove o più doppi legami coniugati soni i migliori scavengers. Alcuni carotinoidi agiscono attivando l'espressione dei geni per la sintesi della connessina 43, che fa parte dei "gaps" intercellulari (BERTRAM J.S:: Cancer Prevention by carotinoids. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1993,691,177-191), allo stesso modo che la canthaxanthina ed il beta-carotene, capacità indipendente dall'attività antiossidante. Gli acidi retinoici attivano il gene attraverso un recettore; non invece il beta-carotene. Molti carotinoidi poi esercitano la loro attività antiinfiammatoria ed immunodomulante attraverso l'attività lipossigenasica e le molecole prodotte dall'attività dell'enzima. (CAFIELD L. M. &J.G.VALENZUELA; Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993,691, 192-iu).

Il β-carotene, più che l'alfa-, il licopene, la luteina, la zeaxantina, la criptoxantina, contenuti tutti in molte frutta e verdure, riconducono significativamente la frequenza del cancro della cute e delle mucose (GREENBERG E.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1993, 691, 120-126 GAREVAL H. 5.: Ibidem139-147).



DI BELLA adopara da decenni il beta-carotene, sospeso nel latte di mandorla contro gli effetti dell'irradiazione U.V. sulla pelle, mentre ha visto regredire fino alla guarigione il melanoma, istologicamente confermato, per applicazione diretta quotidiana di axerofttolo-palmitato sui noduli di melanoma.

(DI BELLA L.; boll. S.I.B.S.; 1940, XV, 402. IDEM: Arch. Sci. Bio 1940, XXXVI, 470-492; IDEM: Arch. D Sci. Biol. 1943, XXIX, 301-334; Ibidem, XXX, 3-8).

Quando per coercitive strategie accademiche sno stato costretto a tacere ho continuato discretamente a raccogliere le mie osservazioni ed a seguire gli sviluppi bibliografici.

Nel 1981 comparve il lavoro di SHEKELLE R.B. & Coll. (Lancet, 1981, 2, 1185-1190) in cui su 2000 impiegati della Western eletric Co. Di Chicago, 33 si ammalarono di Ca. del polmone ed il minor rischio di malattia si trovò fra quelli che consumavano maggiori quantità di vitamina A e carotinoidi.

In un'indagine prospettica su 7000 giapponesi hawaiani, lungo un periodo di 10 anni, il maggior rischio di Ca. del polmone si ebbe tra quelli che avevano il più basso tasso serico di beta-carotene (NOMURA N.M.Y.: Cancer Res. 1985, 45, 2369-72). Risultati praticamente sovrapponibili ebbe ZIEGLER R. G. (Amer. J. Epidemiol. 1986, 123. 1080-1093).

Non tutti i tipi di tumore sono altrettanto strettamente correlati col tasso serico di axeroftolo, nè ugualmente con quello di β-carotene. Probabilmente solo una parte della molecola polietilenica partecipa alla cascata carcinogenitica, nè tutte le fasi della carcinogenesi si svolgono ugualmente in tutti i tipi di cellule.

Prof. Luigi Di Bella