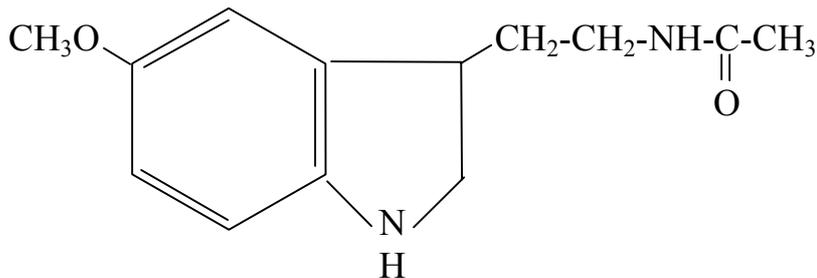


## Melatonina

N-[2-(5-Metossi-1H-indol-3-il)etil]acetamide.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$

Sinonimi: N-acetil-5-metossitriptamina



## La Melatonina nella prevenzione e terapia delle patologie tumorali e degenerative

Per qualche tempo si è ritenuto che la MLT fosse esclusivamente prodotta dall'Epifisi, scientificamente studiata tra la fine dell'ottocento e l'inizio del novecento. In quel periodo si incominciò a riconoscere all'Epifisi dignità funzionale endocrina, mentre in precedenza veniva considerata un organo rudimentale dalle funzioni insignificanti e indefinite, anche se fino dall'antichità medici e filosofi si erano interessati ad essa, formulando ipotesi fantasiose, ma a volte suggestive e non prive di qualche intuizione geniale. Erofilo di Alessandria (325-280° a.C) attribuì all'Epifisi una funzione sfinterica della corrente del pensiero dal terzo al quarto ventricolo, mentre Erasistrato (310-250°a.C.) la considerò un tramite obbligato e via del "Pneuma Zotikon", (letteralmente gli spiriti animali, cioè la vita vegetativa), dal sangue ai ventricoli laterali, in cui avveniva la trasformazione in "Pneuma Psykikon", (vita spirituale, razionalità, pensiero, ideazione). La filosofia aristotelica localizzava anteriormente ai ventricoli cerebrali l'immaginazione e la fantasia, le sensazioni e i sentimenti, mentre posteriormente ipotizzava la sede della memoria. Galeno di Pergamo (132-200 d.C.) considerava i nervi come "tubuli" attraverso cui lo Pneuma Zotikon passava dai ventricoli cerebrali ad organi sensitivi, che ricevendo le afferenze di tutti gli organi di senso e psichiche, darebbero le sensazioni. Il Pneuma Psykikon, gli spiriti vitali, cioè l'attività razionale, cosciente, volontaria, passando attraverso il quarto ventricolo, il midollo spinale e i nervi, consentirebbero l'attività motoria. Per la sua forma l'Epifisi ricordò a Galeno una pigna (Konarion in greco, Pinea in latino, da cui la definizione dell'Epifisi di ghiandola pineale).

La filosofia cartesiana nel 1600, fece in gran parte proprie le teorie aristoteliche e di Erasistrato sull'Epifisi, che separerebbe i corpuscoli di dimensioni microscopiche del Pneuma Zotikon, inviandoli ai ventricoli e agli organi di senso. Da qui gli Pneuma Zotikon affluirebbero, attraverso minuscoli pori delle pareti dei ventricoli ai nervi (ritenuti tubuli cavi), al sistema muscolare e sensitivo. Cartesio aveva intuito anche un sistema di vie nervose afferenti, che conducono gli stimoli nervosi dalla periferia al sistema nervoso centrale. Infatti ipotizzò un'afferenza delle sensazioni raccolte dalla periferia sui ventricoli e sull'Epifisi con relativa apertura o chiusura dei loro pori. Considerando che i "tubuli" non sono altro che le fibre nervose, ricoperte da guaina mielinica, che gli "spiriti vitali" sono neurotrasmettitori e mediatori chimici, risulta evidente la genialità di queste intuizioni. Anche Vesalio dopo molti studi autoptici, nel suo trattato *De umani corporis fabbrica* descrisse anatomicamente l'Epifisi e le sue connessioni.

Morgagni in numerose autopsie studiò l'Epifisi e notò nel suo trattato *De sedibus et causa morborum* che le frequenti degenerazioni calcaree riscontrate nell'Epifisi, raramente si accompagnavano a malattie mentali. Alla luce delle attuali conoscenze il fatto si spiega con la capacità di tante altre strutture biologiche, di produrre il principale increto dell'Epifisi, la MLT.

Il prodotto epifisario fondamentale, multifunzionale e più studiato, è la Melatonina (MLT), sostanza naturalmente presente nell'organismo umano, in quello di molti animali, sia mammiferi sia di altre specie, e in molti alimenti, sia di origine animale, che vegetale, tra cui particolarmente banane, (46 ng /100 gr ) pomodori, (50 ng 100 gr ), dato evidenziato da Poeggeler nel 1995. Nel latte materno sono state riscontrate quantità nettamente più elevate di notte, in quello vaccino nelle prime ore del mattino, rispetto a quello munto la sera. Negli Stati Uniti è comunemente venduta nei 'drugstore' e negli 'health food store', e rappresenta un notevole successo commerciale, particolarmente evidente dopo l'interesse e l'ampia diffusione di pubblicazioni sui molteplici effetti della MLT. Dagli USA l'interesse per questa molecola si è rapidamente diffuso a tutto il mondo con milioni di consumatori.

La MLT rappresenta il principale, anche se non l'unico increto dell'Epifisi, per gli effetti fisiologici, l'interesse e il numero degli studi che ha suscitato, dovuti all'entità e importanza degli effetti della molecola, che incidono su molteplici funzioni biologiche, in quasi tutti gli esseri viventi, con meccanismi ed entità diverse nelle varie specie animali. La MLT interferisce sui meccanismi biologici, neuroendocrini, immunomodulatori, sul sistema nervoso centrale e periferico, sull'innervazione sensitiva e motoria, somatica e viscerale, sulla crasi ematica e dinamica midollare, sugli scambi emo-tissutali e sugli equilibri elettrolitici, gli scambi idrici, il tutto modulato in ritmi circadiani.

La prima pubblicazione monografica sull'Epifisi risale al 1954, si deve a Kitay e Altschule (1) ed evidenzia l'influenza della ghiandola sulle gonadi, la pigmentazione cutanea, il comportamento. Studi Di Foà, risalenti al 1912, avevano dimostrato che l'asportazione precoce dell'Epifisi in pulcini, provocava ipertrofia della cresta e dei testicoli. Qualche anno prima, nel 1910, le pubblicazioni di Pellizzi e Pende sulla *Rivista Italiana di Neuropatologia*, avevano descritto la "Sindrome di Macrognitosomia precoce" in casi di deficit funzionale epifisario. Kraebe

(*Endocrinology*, 1923) confermò l'influenza dell'Epifisi sulla sfera sessuale, studiando gli effetti di tumori epifisari, ependimomi, astrocitomi, oltre che dell'epifisi, di aree cerebrali contigue e funzionalmente interagenti, come la lamina quadrigemina, l'infundibulum, la neuroipofisi, il terzo ventricolo, l'acquedotto di Silvio. Queste localizzazioni neoplastiche provocano pubertà precoce e diabete insipido, come evidenziato da Kitay e Altschule nella monografia *The pineal gland* (Harvard Univ. Press, Cambridge). Wurtman e AA (448) studiarono in un tumore epifisario ectopico gli aspetti biochimici fondamentali della ghiandola.

La scoperta della MLT, come spesso avviene nella storia del progresso scientifico, si può, in un certo senso, ritenere casuale, in quanto il dermatologo americano A. Lerner, dopo aver condotto studi sul Melanoforo-Stimolante-Ormone (Alfa MSH), lavorò col giapponese Takahashi all'isolamento di frazioni di estratti di Epifisi, (o Pineale), attivi sulla pigmentazione cutanea; in pratica ricercava fattori capaci di schiarire o rendere più scura la pelle. Lerner era partito dagli studi di C. McCord, che qualche tempo prima aveva scoperto l'effetto fortemente schiarente degli estratti di Epifisi bovina sulla pelle di rana. Nel 1958 individuò con Case, tra i componenti degli estratti epifisari, quello responsabile dello schiarimento della pelle degli anfibi, e lo chiamò Melatonina. Il nome deriva dall'effetto di contrazione (dal greco 'tonos') della MLT sui granuli di Melanina, contenuti in quegli aggregati cellulari di rana, melanociti, responsabili del colore nero della pelle. Perciò il termine Melatonina deriva dall'azione sulla Melanina (Mela) in senso riduttivo (tonina). La denominazione ricorda anche la Serotonina, cui è molto simile chimicamente, e il pigmento cutaneo, la Melanina.

Nel 1959 Lerner con Case e Heinzelman, furono in grado di individuarne la formula chimica: 5-metossi-n-acetil-triptamina. Essa è una delle quattro frazioni isolate dall'Epifisi, chimicamente affini anche per la presenza di un anello indolico: 5-metossitriptofolo, 5-metossitriptamina, 5-metossindolacetico. Ognuna di queste molecole segue un proprio ritmo secretivo nell'arco della giornata (ritmo circadiano). La prima raggiunge la massima concentrazione alle ore 12, la seconda la sera, la terza nelle primissime ore del mattino. La MLT (5-metossi-n-acetil-triptamina) viene prodotta di notte circa 10 volte più che di giorno, (con un ritmo oscillatorio circadiano) partendo da un amminoacido essenziale, (cioè che il nostro organismo deve introdurre non essendo in grado di sintetizzarlo) il Triptofano, contenuto soprattutto negli alimenti ricchi di proteine quali carne uova, latte e derivati ecc. Pertanto nel nostro organismo la produzione di MLT è strettamente condizionata anche dall'alimentazione. Si deve ad Axelrod nel 1960 l'individuazione dei passaggi metabolici che dal Triptofano, per mezzo di sistemi enzimatici, (tra cui N-acetil transferasi, idrossindolo-o-metiltransferasi), portano all'Idrossitriptofano, alla Serotonina e infine alla MLT.

In sintesi i passaggi e le reazioni che trasformano il Triptofano in MLT sono:

- A) Ossidazione mitocondriale del Triptofano da parte della Triptofan-5-Ossidilase a 5-Ossitriptofano, in presenza di Tetraidrobiopterina, pigmento naturale simile alla Riboflavina o B2.
- B) Decarbossilazione dell'Ossitriptofano a 5-Ossi-Indol-Etilamina detta indifferentemente Serotonina o Ossitriptamina in presenza di Piridossalfosfato (B6)
- C) Acetilazione della Serotonina da parte della NAT (N-Acetil-Transferasi) utilizzando l'Acetile dell'Acetil-Coenzima A, e successiva metilazione del derivato a opera della HIOMT (Idrossi-Indolo-Ossigeno-Metil-Transferasi) col gruppo metilico ceduto dall'Adenosin-Metionina.

Questa sintesi della MLT dal Triptofano non avviene, come si credeva fino a qualche tempo fa solo nell'Epifisi, ma anche nella retina, nelle ghiandole di Harder, nelle piastrine, nei megacariociti, nell'apparato gastroenterico. La MLT, nella sua distribuzione nei substrati biologici e nella sua attività, resa solubile dal legame d'idrogeno, che naturalmente l'aggrega e l'associa all'Adenosina, agisce su terminazioni nervose, su cellule dotate di capacità endocrina, è ubiquitaria, interagisce con altri mediatori a livello recettoriale, costituendo uno dei meccanismi di regolazione della vita integrata. E' attiva sul metabolismo intermedio, con influenza dal e sul sistema nervoso centrale.

Non è la MLT come tale, responsabile di tutto ciò, ma il cerchio delle reazioni che sostiene e promuove e le relative ripercussioni sulla morfologia e biochimica cellulare.

Una caratteristica dell'Epifisi e della MLT è quella di non possedere azioni univoche, peculiari, specifiche, come altre ghiandole endocrine, e ciò non per scarsa significatività fisiologica, ma per l'enorme poliedricità degli effetti e la molteplicità pluridistrettuale e tissutale dei vari apparati biologici che ne sono influenzati. Essa è veicolata nel sangue da complessi proteici. Studi sperimentali hanno cercato di determinare la dose letale di MLT (DL 50) somministrando fino a 3200 mg/kg nel ratto e successivamente oltre 6000 mg in volontari (corrispondenti a circa mille volte i dosaggi terapeutici), senza riscontrare alcun inconveniente e giungendo alla conclusione che la MLT è priva di tossicità sia a breve sia a lungo termine, come verificato monitorando per anni le persone che avevano collaborato alla ricerca. Una somministrazione di mille milligrammi giornalieri per infusione endovenosa lenta nell'arco della giornata per 11 giorni, in un caso di linfosarcoma recidivo, non solo non ha dato alcuna intolleranza o tossicità, ma per alcuni anni ha consentito una remissione totale della patologia, senza l'impiego di alcun altro farmaco (G. Di Bella, *Cancro siamo sulla strada giusta?*). Anche la somministrazione diretta per via endovenosa di 250 milligrammi al giorno, per una settimana, non ha prodotto effetti tossici, né immediati, né ritardati, come si concluse dopo controlli annuali per 18 anni. Gli effetti della MLT non sono esclusivamente dose-dipendenti, ma risentono dell'ora della somministrazione. Lerner e Nordlund in 96 volontari, monitorati per 18 anni, non riscontrarono alcun effetto tossico, giungendo a somministrare seimilaseicento milligrammi al giorno per 35 giorni (il corrispettivo di centosessantacinque milioni di Epifisi di bovini), senza registrare alcun apprezzabile inconveniente. Parecchie migliaia di persone, da decenni, usano la MLT senza inconvenienti di sorta, con benefici, senza che sia mai stato denunciato alcun caso d'intossicazione. L'assenza di tossicità della MLT è dovuta alla sua derivazione da un principio comunemente assunto con le proteine alimentari, il Triptofano, la sintesi della MLT avviene in cellule ad altissima dignità funzionale, con assenza di metaboliti tossici, la MLT, come la molecola da cui direttamente deriva, la Serotonina, si deposita in alta concentrazione all'interno delle cellule, soprattutto piastrine e Megacariociti. Per questi meccanismi il tasso plasmatico di MLT non raggiunge picchi abnormi.

La MLT è una piccola molecola del peso molecolare di poco più di 250, per cui è semplice, atta a infiltrarsi agevolmente nei liquidi intercellulari e all'interno delle stesse cellule in cui sono stati scoperti recettori ampiamente diffusi in vari tessuti, sia di membrana sia nucleari, ulteriore conferma del ruolo primario e delle molteplici funzioni svolte da questa molecola ubiquitaria. Essa è pressoché insolubile in acqua, mentre si scioglie in alcol etilico. Essendo l'assorbimento e la biodisponibilità legati alla solubilità, nella formulazione del Prof. Di Bella la MLT è unita con un legame di Idrogeno all'Adenosina, divenendo così perfettamente solubile, assimilabile, e potenziata nella sua attività, riproducendo una sua caratteristica biologico -funzionale.

Caratteristica della MLT è anche la tendenza a decadere dalle sue proprietà fondamentali se colpita dalla luce, è tanto più fotolabile quanto più finemente è disciolta fino allo stato molecolare. E' anche termolabile e sensibile a temperature superiori ai 26°. Per il Pr. Di Bella che è il massimo conoscitore della fisiologia e delle indicazioni terapeutiche della MLT, la sua attività non è immediatamente evidente, conclamata, ma difficile da mettersi in evidenza per le sue molteplici funzioni e perché la sua azione si estrinseca selettivamente nel tempo, per cui non è l'ora o il giorno, ma le settimane e i mesi l'intervallo temporale in cui può pienamente evidenziarsi il suo effetto. Ciò ha complicato la comprensione delle sue proprietà e del meccanismo d'azione. Anche la sua quantità nel sangue non riveste alcun valore assoluto, per la presenza di alte concentrazioni di MLT nei tessuti e a livello intracellulare, soprattutto nelle piastrine. Per cui il dosaggio ematico

della MLT può essere un valore ingannevole perché non tiene conto di tutta la MLT presente nei tessuti. Un dato essenziale scoperto circa 30 anni fa dal Prof. Di Bella è la stretta interazione funzionale tra MLT e piastrina, elemento essenziale per il suo trasporto, metabolismo e cessione. E' pertanto un assurdo per certi aspetti considerare la MLT prescindendo dalla piastrina. Quindi dire piastrina sotto certi aspetti, vuol dire anche MLT e viceversa. Quest'associazione è rigorosa, indispensabile, per comprendere una quantità di fenomeni essenziali non solo per la fisiologia del sangue, ma di tutti i tessuti, in particolare del sistema nervoso sia centrale sia periferico. Pertanto il supporto funzionale della MLT è la piastrina che la veicola in strutture del suo citoplasma, i "corpi densi", chimicamente coniugata all'Adenosina da un legame chimico d'Idrogeno, che non ha la forza di quello interatomico covalente, ionico o metallico, ma è più debole. Esso rappresenta la maggior forza di coesione tra molecole contenenti gruppo NH<sub>2</sub> e OH, con altre contenenti gruppi CO e OH. Il legame d'idrogeno è più forte delle forze di Van Der Waals, è relativamente aspecifico, poco energetico (3Kcal/mol), impiega qualche miliardesimo di secondo per disintegrarsi e perciò può rapidamente intervenire nei processi di riconoscimento intermolecolare. Sono proprio le caratteristiche del legame d'idrogeno che consentono alle piastrine la captazione o la cessione di MLT o Serotonina, in base alla loro concentrazione plasmatica, infatti, quando MLT e Serotonina decrescono nel plasma, le piastrine, con meccanismo omeostatico, mobilizzandole molecola per molecola dai loro depositi nei Corpi Densi, modificano contestualmente forma e struttura (shape change), aumentando la loro adesività. Cedendo la MLT, le piastrine intervengono nel trofismo e nel metabolismo degli endoteli che tappezzano i vasi sanguigni. Le piastrine hanno vita breve, in media 12 giorni, e devono continuamente essere sostituite da quelle prodotte dai Megacariociti nel midollo osseo. Un uomo sano dispone di circa mille miliardi di piastrine, che strisciando lentamente sull'endotelio vasale, nell'arco dei loro 12 giorni di vita, si dissolvono lentamente, liberando nel torrente circolatorio i principi essenziali per l'integrità endoteliale. E' noto da tempo il ruolo centrale della piastrina nei processi emocoagulativi, al di sotto di un certo numero di piastrine iniziano manifestazioni emorragiche. Nel paziente piastrinopenico vi è insufficiente produzione midollare da parte dei Megacariociti. Su essi selettivamente agisce la MLT, sulla loro capacità sia di produrre le piastrine, che di maturarle, e infine liberarle e immetterle in circolo con il determinante concorso della Citocalasina B, con meccanismo d'azione studiato dal Prof. Di Bella, comunicato e pubblicato agli atti del Congresso Internazionale di Amburgo del 27 agosto 1998. Questi studi sperimentali di elettrofisiologia furono condotti con la tecnica del Patch-Clamp. In queste situazioni la MLT è insostituibile, interviene in maniera decisa su tutte le fasi: produzione, maturazione, liberazione. Essendo malattie che confinano con la morte, è sorprendente che a 30 anni dalle prime pubblicazioni del Pr. Di Bella non ci sia un impiego diffuso della MLT nelle piastrinopenie,

nonostante le ulteriori, recenti conferme della letteratura medico scientifica mondiale. Il meccanismo, individuato dal Prof. Di Bella, con cui in questi casi agisce la MLT, consiste nel fornire al Megacariocita energia chimica, sotto forma di esteri dell'Adenosina (cui è collegata da legame d'Idrogeno) con l'acido fosforico del deriboso come AMP, ADP o ATP, che consentono la maturazione e la contrazione di quel reticolo contrattile di Actimiosina del Megacariocita che porta alla frammentazione della sua membrana cellulare e alla liberazione delle piastrine. La MLT pertanto, legata e solubilizzata dall'adenosina, può veicolare quell'acido Adenosintrifosforico componente essenziale dei nucleotidi e degli acidi nucleici, elementi base dei codici genetici sia nucleari sia mitocondriali, chiave e passaggio obbligato della protidosintesi e pertanto della proliferazione cellulare. Ciò spiega come l'azione della MLT si spinga fino ai centri regolatori della vita. Questo è l'anello di correlazione individuato dal Prof. Di Bella, tra MLT, Adenosina, piastrine, e tutto quello che avviene a livello dei nuclei per la formazione del Desossiribonucleicoacido o DNA e Ribonucleicoacido o RNA. Lerner non ipotizzò alcuna delle complesse e numerose attività e proprietà che conferiscono alla MLT un ruolo primario in funzioni vitali, che possiamo così sommariamente sintetizzare:

#### A) Azione antitumorale indiretta attraverso:

##### **1. Azione antiradicali liberi e antiossidante**

Ormai numerose conferme nella letteratura evidenziano il ruolo della MLT come "scavenger" (spazzino) intracellulare e di membrana per i radicali liberi con la protezione del DNA nucleare dal danno ossidativo, provocato da carcinogeni chimici, radiazioni ionizzanti o chemioterapia: Hardeland, Meyer, Reiter, *J Pineal Res*, 1995; Melchiorri, Reiter e AA, *Life Sci*, 1995; Poeggeler e AA *Neuroendocrinol Lett*, 1995; Panzer e AA (315), *Journal of Pineal Research*, 1997; Lissoni, Maestroni, Conti, Barni (246), *Supportive Care in Cancer*, 1997; El Missiry, *Cancer Letters*, 2000; Reiter e AA, *Biological Signals & Receptors*, 2000; per citare solo alcuni dei tanti autori che hanno pubblicato sul tema. L'effetto antiradicalico della MLT, sinergico a quello della vit. E, protegge l'intera cellula dallo stress ossidativo con vari mezzi, tra cui il potenziamento di sistemi enzimatici quali la Glutazione Perossidasi, l'aumento della sintesi del mRNA e conseguentemente la superossidodismutasi. Esperimenti in vitro hanno accertato definitivamente l'effetto inibente della MLT sulla perossidazione lipidica, con effetto sinergico ai retinoidi. Ulteriore conferma deriva dal dato accertato che l'elevatissimo incremento di radicali liberi e relativi danni, indotto dalla chemio, è in parte contenuto dalla MLT come si evince dalle numerose pubblicazioni su prestigiose riviste da parte dei ricercatori della divisione di radioterapia oncologica dell'Ospedale di Monza e loro collaboratori, tra cui: Lissoni, Barni, Mandala, e AA (223), *European J of Cancer*, 1999; Lissoni,

Brivio e AA, *European Urology*, 2000; Barni e AA (28), *Oncology*, 1995; Lissoni e AA (228), *Br J Cancer*, 1994; dato confermato da molti altri autori.

### **Azione di prevenzione dal danno cancerogeno e degenerativo di campi elettrici e magnetici**

Un aspetto rilevante della prevenzione è relativo all'azione dei campi magnetici (EMF) e alla eventualità di una loro azione oncogena e/o degenerativa. Sono stati ipotizzati vari meccanismi d'azione, tra cui un'interferenza con la sintesi e l'attività della MLT. Rischi sanitari derivanti dall'esposizione a radiazioni non ionizzanti e le possibili misure di prevenzione sono stati oggetto di numerosi studi, convegni e commissioni su campi elettromagnetici e/o elettrici. Per dare qualche cenno sommario, informativo circa i campi elettromagnetici è opportuno considerare che le cariche elettriche statiche generano un campo elettrico, mentre se in movimento, producono un campo magnetico. Se un elettrodomestico collegato dalla spina alla presa di corrente è spento, produce solo un campo elettrico, se è in funzione, induce un campo magnetico, per la progressione della corrente elettrica lungo il filo. Pertanto campi elettrici e magnetici generalmente coesistono, mentre la definizione di campo elettromagnetico si riferisce ai campi elettromagnetici alternati. Le unità di misura dei campi elettromagnetici comprendono la lunghezza d'onda, espressa in metri e la frequenza, definita in hertz. La gamma delle frequenze e lunghezze d'onda naturali o artificiali si definisce spettro elettromagnetico, che comprende campi elettromagnetici a frequenze molto basse, come quelli indotti da linee elettriche ed elettrodomestici, a frequenze più elevate, come radiofrequenze, telefoni cellulari, ripetitori televisivi, forni a microonde, i raggi infrarossi, le radiazioni luminose della luce naturale. I campi magnetici ad altissima frequenza sono indotti da raggi X, ultravioletti e gamma. Gli effetti biologici sono relativi alla frequenza dei campi magnetici, infatti, esiste un rapporto di proporzionalità diretta tra frequenza ed energia elettromagnetica, che cresce col crescere della frequenza. Alte frequenze come quelle dei raggi ultravioletti, X, e gamma, si definiscono "Ionizzanti" in quanto inducono una ionizzazione di atomi e molecole, con incremento dei radicali liberi, e possono essere responsabili di danni devastanti e irreversibili a livello soprattutto del DNA nucleare e mitocondriale, delle membrane cellulari e dei loro canali ionici e potenziali di superficie relativi. I CEMBF, (Campi elettromagnetici a bassissima frequenza) hanno energia insufficiente a produrre una ionizzazione atomica o molecolare. Le differenze tra campo elettrico e magnetico CEMBF, derivano dalla possibilità di schermare quello elettrico e di scaricarlo attraverso le superfici e le parti del corpo a contatto con l'ambiente circostante e il terreno. Il campo magnetico, al contrario è difficilmente schermabile, attraversa ogni materiale, e

induce correnti elettriche secondarie corporee circolari. L'indipendenza del campo elettrico da quello magnetico alle frequenze particolarmente basse, consente di considerare separatamente gli effetti delle due forze, e spiega l'interesse scientifico per lo studio delle CEMBF. La misura del campo elettrico è il Volt/metro, quella del campo magnetico, il Tesla (T) o Gauss (G), Un T equivale a 10 G. Generalmente l'esposizione ai campi magnetici è sensibilmente inferiore ai T e ai G, per cui si usano i Microtesla, corrispondenti a un milionesimo di T, oppure i milligauss, corrispondenti a un millesimo di G.

I metodi d'indagine attualmente seguiti comprendono sperimentazioni su volontari sani che si espongono a campi elettromagnetici (esposizione limitata in qualità e potenza per motivi etici) e studiano gli effetti fisio-biologici e psicologici. Sono stati condotti anche studi su animali, generalmente mammiferi, prevalentemente roditori. Anche numerosi esperimenti in vitro, su colture cellulari umane, hanno analizzato le modificazioni delle concentrazioni ioniche, dei radicali liberi, del passaggio di segnali nel nucleo, modificazioni dell'informazione genetica. Questi studi, pur non essendo trasferibili integralmente e automaticamente all'uomo, hanno comunque fornito numerosi dati scientifici interessanti, che costituiscono la maggior parte delle conoscenze che abbiamo sugli effetti biologici dei campi magnetici. Sono stati condotti anche numerosi studi epidemiologici per stabilire relazioni causali tra esposizione ad EMF e patologie varie, relativi ad esposizione cronica agli EMF di persone abitanti in prossimità di linee o impianti elettrici, confrontati con gruppi di controllo. L'attendibilità di questi studi è condizionata dal numero dei casi esaminati e dalle tante concause che possono interagire. E' necessario identificare e isolare la causa primaria delle eventuali patologie, per escludere cofattori inquinanti la significatività dello studio, come inquinamento atmosferico ambientale, situazioni climatiche, consuetudini alimentari, radioattività del suolo, ecc.

Nel manuale medico "Cancer Medicine", si fa riferimento a studi sperimentali sugli effetti dei CEMBF, concludendo che non vi sono risultati certi e definitivi. In particolare, studi di laboratorio relativi ad un'azione diretta dei CEMBF sul DNA, e sui codici genetici del nucleo cellulare, hanno dato risultati negativi. L'unico dato certo sarebbe un'inibizione dei CEMBF sul rilascio di MLT, con riflessi sull'equilibrio neuroendocrino. Un abbassamento del tasso ematico di MLT, ormai comunemente considerata una molecola oncostatica biologica, fisiologica, potrebbe favorire l'insorgenza di neoplasie. L'ipotesi riguarda particolarmente quelle ormono-dipendenti per la capacità della MLT di diminuire la quantità in circolo di prolattina, potente fattore di crescita cellulare e di proliferazione neoplastica, degli estrogeni e del testosterone. Gli estrogeni nei tumori mammari, e dell'utero, rappresentano fattori determinanti per una rapida proliferazione e diffusione tumorale, così come lo è il testosterone nelle neoplasie prostatiche e testicolari. Pertanto i CEMBF,

attraverso la riduzione della MLT e la relativa attivazione prolattinica, estrogenica e del testosterone favorirebbero l'insorgenza e la progressione di tumori ormono-dipendenti. Gli studi di laboratorio, e gli esperimenti condotti prevalentemente su ratti, sono insufficienti e inadeguati ad una diretta quantificazione del rischio cancerogeno. Un'ampia serie di ricerche standardizzate è appena iniziata negli USA e in Europa. Gli studi epidemiologici sui CEMBF a livello internazionale, su varie popolazioni, con gruppi di controllo, sono oltre 70. Queste ricerche hanno riguardato varie situazioni espositive sia di residenti in prossimità di linee elettriche ed installazioni elettriche, che esposizioni professionali. Complessivamente i risultati non hanno carattere definitivo ma orientativo, e avrebbero individuato una qualche relazione tra CEMBF ed incremento di rischio di leucemie (secondo Feychting e Ahlbom, dose dipendente) e di tumori cerebrali soprattutto in bambini. Nelle persone professionalmente esposte ai CEMBF, avrebbero accertato incremento del rischio di leucemie, di linfomi, di tumori del sistema nervoso e di tumori della mammella nel maschio, neoplasia particolarmente rara. E' bene sottolineare che questi rischi sono relativi a livelli di esposizione superiori a 0,2 microtesla, e che questi dati non sono accettati come certi dalla comunità scientifica, ma ampiamente contestati. Infatti la normativa internazionale vigente fa riferimento alle direttive emanate dall'International Non-Ionizing Radiation Committee of the International Radiation Protection Association (IRPA-INIRC). I limiti espositivi indicati da IRPA-INIRC, relativamente agli effetti acuti dei CEMBF, sono, per la popolazione, di 100 microtesla per tutta la giornata e 1000 microtesla per esposizione temporanea nell'arco della giornata. Per le persone che svolgono la loro attività in ambienti esposti ai CEMBF, per tutta la giornata lavorativa, i limiti sono di 500 microtesla per tutta la giornata e di 5000 microtesla per esposizioni brevi e occasionali. L'IRPA-INIRC, non prende in considerazione danni da esposizione cronica, o a lungo termine, affermando non esservi alcuna evidenza scientifica di un rapporto causale tra esposizione ai CEMBF e cancro. F. Marinelli, del CNR, in una relazione del 1997 sugli effetti biologici dei campi elettromagnetici, pur riconoscendo la prevalenza di una corrente di pensiero scientifico che nega affetti cancerogeni documentati ai CEMBF afferma che recentemente un certo numero di studi tenderebbe a riconoscere effetti negativi dei CEMBF sulla salute, soprattutto relativi a incremento di disturbi nervosi e calo del rendimento.

Sem, nel 1980, mediante studi di elettrofisiologia, avrebbe accertato un ruolo negativo dei campi magnetici sull'increzione e il tasso di MLT, che secondo Walzer sarebbe secondario all'inibizione di meccanismi enzimatici come la N. Acetil Transferasi, necessari per la sintesi della MLT. E' logico che le EMF agiscano sia direttamente sui sistemi biologici, che su elementi capaci d'influenzarli, anche se entità, modalità, effetti, sono ben lontani dall'essere chiariti, nonostante l'interesse e un'impressionante mole di studi relativi. Le molteplici varianti rendono più ardua

l'acquisizione di certezze. Ad esempio, il grado d'isolamento degli esseri viventi, l'effetto dell'abbigliamento sulla costante dielettrica, le variazioni dell'entità e durata della conduttività per vari contatti di parti del corpo, interagiscono e condizionano l'effetto delle EMF. Esistono altre varianti come la variazione d'intensità dell'EMF nel tempo e nello spazio che interagisce con mutevole reattività ed entità del campo magnetico prodotto dall'organismo umano. E' mutevole anche l'effetto dell'EMF sui diversi sistemi biologici di ogni singolo individuo. Per questi motivi la ricerca scientifica non è ancora pervenuta ad alcuna certezza sulle ripercussioni dell'EMF con dati spesso fortemente contraddittori. Se infatti alcuni Autori come Bonnel, Norris, Stevens, hanno individuato un rapporto causale tra esposizione a campi elettromagnetici e insorgenza di tumori, in particolare della mammella, altri come Reiter e i relatori del Congresso internazionale di Colonia sulle EMF, negano il rapporto EMF-cancro per l'assenza di documentazioni sperimentali o studi epidemiologici relativi. E' più documentato solo il rapporto tra campi magnetici e decremento di MLT nel plasma.

Il Simposio Internazionale sulle EMF a bassa frequenza, MLT, cancro, tenuto il 4 - 5 maggio del 2000 presso l'Università di Colonia, in Germania, radunò alcuni dei massimi esperti sui campi elettromagnetici, per discutere i possibili meccanismi d'induzione del cancro. Il congresso ha stimolato una discussione critica e multidisciplinare sul tema delle EMF e sull'effetto dei campi magnetici a bassa frequenza (50\60 Hertz). Le conclusioni unanimesi dei congressisti di 14 paesi, portano a ritenere che al momento "non vi siano sufficienti prove sperimentali, che i campi magnetici a bassa frequenza, provochino rischi di cancro negli esseri umani. Si consigliano pertanto approfonditi studi epidemiologici".

Anche il noto ricercatore Reiter RJ del "Department of Cellular and Structural Biology" dell'Università di S. Antonio, nel Texas, è giunto ad analoghe conclusioni. Egli afferma che rimangono insoluti gli interrogativi circa un eventuale danno biologico da esposizione a campi elettromagnetici, concordando che uno dei pochi dati certi, si possa ritenere la riduzione dell'increzione di MLT per effetto di EMF, e pertanto una conseguente e maggiore probabilità d'insorgenza del cancro, essendo ormai accertato l'effetto inibitorio, attraverso molteplici meccanismi, della MLT, sull'involutione neoplastica delle cellule, e la tendenza, ormai generalizzata di considerare la MLT un agente oncostatico fisiologico. Reiter afferma che gli studi sperimentali negli ultimi 20 anni, non sono riusciti a fornire una risposta definitiva, così come lo studio di esseri umani esposti a campi elettromagnetici ha fornito risultati ambigui. Secondo Reiter uno dei meccanismi antitumorali della MLT, oltre che antiossidante e inattivante i radicali liberi, con protezione del DNA nucleare dal danno ossidativo, consiste nel ridurre l'incidenza di mutazioni e pertanto le probabilità di cancro.

Oltre che ridurre la possibilità d'insorgenza di neoplasie, la MLT agisce anche inibendo la crescita di tumori già presenti, con un'azione che coinvolge anche recettori di membrana e nucleari. Un diverso meccanismo antineoplastico della MLT, va attentamente valutato per il peso che ha nelle misure dietetiche di prevenzione dei tumori. Infatti diversi studi concordano nel ritenere che la MLT inibisca la proliferazione neoplastica, impedendo alle cellule tumorali la captazione e l'utilizzazione di acidi grassi, fattori essenziali per la loro sopravvivenza e crescita.

## **2. Azione antinvecchiamento e antidegenerativa sul tessuto nervoso.**

Particolarmente nota, perché ampiamente descritta in libri e trattati che hanno avuto una notevole diffusione e destato interesse nell'opinione pubblica. In queste pubblicazioni si evidenzia il deciso miglioramento delle condizioni psicofisiche e intellettive dell'anziano trattato con MLT, un minore affaticamento e maggiore resistenza all'attività psicofisica, un miglioramento nell'apprendimento, nella memoria, e una maggiore prontezza delle azioni riflesse. Viene descritto anche il ripristino della nota, ridotta ampiezza delle oscillazioni circadiane e del ritmo sonno-veglia, tipico dell'invecchiamento. Per citare alcune delle tante pubblicazioni relative: Pierpaoli, Academic Press NY, 1981; Pierpaoli, *Neuroimmunol*, 1990; Pierpaoli, Regelson, Colman (335), "La fonte della giovinezza", Rizzoli Editore, MI, 1995; Hoffman, Illerova e AA, *Neuroscience Letters*, 1985; Reiter "L'ormone che allunga la vita", Mondatori, 1996; Maestroni, Conti, Pierpaoli (260) (*Ann NY Acad Sci*, 1988) rilevarono il ruolo della MLT nell'attivazione del sistema immunitario nel cancro e nell'età senile. Valcavi, Zini e AA, *Clinical Endocrinology*, 1993; Reiter, *Experimental Gerontology*, 1995; Lesnikov e AA, *Ann NY Acad Sci*, 1994; Mocchegiani, e AA, *J Neuroimmunol*, 1994. Nel 1993 Slovinska (384) e AA sottolinearono il ruolo della MLT nella profilassi antitumorale. Numerosi sono anche gli studi pubblicati sull'azione della MLT nelle malattie nervose neuropsichiatriche e/o degenerative, quali nevrosi, depressione, Parkinson, Alzheimer, anoressie, bulimie, cefalee essenziali, a grappolo, emicraniche, disturbi dell'affettività. Pazienti anoressici e bulimici presentano livelli notturni di MLT variabili, da normali ad elevati, nell'eventualità di coesistenza di depressione è stata accertata riduzione dei livelli di MLT, una modificazione del tono adrenergico, più elevato durante le fasi di riattivazione, e ridotto nella depressione, ciò chiarisce la discordanza dei risultati. Nordio, Isidori, "MLT e disturbi del comportamento alimentare: evidenze cliniche", relazione dagli Atti del Convegno del gennaio 1997 a Reggio Calabria: "MLT dalla ricerca agli interventi". Nel 1998 Panzer (316) pubblicò su *Med Hypotheses* uno studio sul rapporto fra depressione, cancro, e diminuzione del tasso di MLT.

Nel corso di depressione e disturbi affettivi i dati della letteratura concordano: nei depressi i livelli plasmatici di MLT risultano costantemente ridotti, con evidente contrazione del picco notturno e anomali picchi secretori diurni, gli I. M. A. O., alcuni antidepressivi e il Litio, incrementano la MLT, che in queste patologie dà risposte positive come pubblicato da vari autori tra cui: Beck Friis (38), *Acta Psychiatrica Scand*, 1985; Brismark, *Acta Med Scand Inav*, 1988; Coloma, Niles, *Bioch Pharmacology*, 1988; Eckman (114), *Journal Clinical Endocrinology*, 1993; De Felice, Quattrone (105), relazione dagli Atti del Convegno di Reggio Calabria: MLT dalla ricerca agli interventi 1997.

Analoghe risposte significativamente positive si sono registrate nelle altre patologie del sistema nervoso, con risultati potenziati, secondo l'esperienza del Prof. Di Bella dall'uso sinergico di Alfa-Tocoferile Acetato (Vit. E) in dosi giornaliere di 90 mg/kg di peso corporeo, di estere fosforico della Tiamina, Coxanturenasi, Cianocobalamina, Citicolina, Colina Alfoscerato, con risposte altamente significative negli stadi precoci di malattie demielinizzanti, degenerative, e Alzheimer. In queste patologie la MLT gioca un ruolo essenziale, anche se, secondo il parere del Pr.

Di Bella, rappresenta un elemento necessario, ma non sufficiente, della terapia, esattamente come nelle patologie neoplastiche.

### **3. Azione di attivazione e potenziamento delle difese immunitarie.**

E' ammesso anche un ruolo attivo della MLT nell'immunità naturale, che ne verrebbe sostenuta e particolarmente esaltata soprattutto in corso di attivazione del sistema immunitario da parte di agenti neoplastici o infettivi. L'azione immunitaria si svolgerebbe prevalentemente in forma indiretta sui linfociti e monociti attraverso l'induzione e la modulazione delle citochine IL2, IL3, IL12, sull'attivazione dei linfociti T helper 2, indotti dalla MLT a produrre IL4 e IL5, così come vengono stimulate le cellule T citotossiche, T helper, quelle NK. La MLT potenzierebbe l'immunità anche attraverso l'attività citolitica LAK e il rilascio di citochine e linfochine da parte delle cellule T. Pianezza M, "Oltre la chemioterapia", Ed. Raphael, 1998; Maestroni, "The immunoendocrine role of MLT", *J. Pineal Res.*, 1993; Mackenses e AA, *Pathobiology*, 1991; Lissoni e AA, *Cancer*, 1994; Russel e AA, "MLT l'ormone che allunga la vita", Mondadori, 1996. Nello stesso anno Skwarlo-Sonta (383) pubblica su *Acta Neurobiol Ex*, uno studio relativo alle strette connessioni funzionali tra epifisi e immunità, sottolineando il ruolo oncostatico della MLT attraverso il potenziamento dell'immunità. Secondo Bartsch e coll. (32), a causa della sua azione stimolante sulle cellule dotate della capacità di potenziare l'immunità, la MLT può, insieme con altri suoi meccanismi d'azione, esercitare un'azione inibente sulla crescita del tumore. Nel 1998 Frascini e AA (127) pubblicavano su *Biol Signals* uno studio sperimentale sulle proprietà oncostatiche della MLT attraverso meccanismi neuroendocrini e il potenziamento della capacità immunitarie.

### **4. Azione di modulazione neuroendocrina e circadiana.**

Probabilmente è l'aspetto più conosciuto, anche se non primario rispetto alle altre attività della MLT. Si è progressivamente affermato il concetto che il livello di MLT circolante, sia il corrispettivo biologico dello stato di buio o di luce e le sue variazioni nell'arco della giornata rappresentino la dinamica ritmico circadiana dell'organismo.

Secondo il pensiero scientifico, espresso dal Prof. Di Bella in vari scritti, conferenze, lezioni magistrali gli aspetti neuroendocrini e circadiani dell'Epifisi e della MLT, si possono così riassumere: l'Epifisi è caratterizzata da grande poliedricità degli effetti e molteplicità delle strutture biologiche influenzate. Le attività e i condizionamenti che esercita sul sistema nervoso centrale, somatico e vegetativo, sono molteplici e non del tutto chiariti, vari per intensità, ritmi e durata, a volte determinanti, a volte adiuvanti. E' stata studiata l'influenza di Epifisi e MLT sulle caratteristiche essenziali della memoria, del pensiero, della percezione, delle terminazioni sensoriali, per la correlazione delle varie stazioni del sistema nervoso centrale. Così come sono conosciuti gli effetti epifisari-melatoninici sull'organicità, il finalismo, l'integrazione neurovegetativa. Questi aspetti della fisiologia della pineale sono i più vasti e complessi in relazione a quelli integrativi del sistema nervoso centrale e riguardano i tempi, i ritmi, la funzione circadiana. La fisiologia epifisaria si realizza attraverso vie nervose ascendenti e discendenti, alcune di recente acquisizione, come i fasci sopraottico-ipofisari, che interagiscono con i fotocettori retinici e i sistemi chiamatici. I sistemi associativi, traducono il tempo e la memoria del tempo, nella memoria, nella registrazione, e nel collegamento con i sistemi integrativi. Limitare la funzione dell'Epifisi ad aspetti esclusivamente endocrini, significa ignorare l'entità, la portata, la molteplicità della fisiologia della ghiandola, caratterizzata da azioni pluriassociative-dimensionali.

Un aspetto determinante riguarda l'influenza sui potenziali di membrana cellulare della MLT nei progenitori delle piastrine, i megacariociti, che il Prof. Di Bella ha sperimentalmente studiato e comunicato a congressi. La tecnica di elettrofisiologia consiste nell'applicare microelettrodi, sotto controllo microscopico, su punti diversi delle superfici cellulari, derivandone le differenze di potenziale e studiando l'influenza su di esse della MLT, con determinanti riflessi sulla pervietà dei vari canali ionici che consentono ad esempio il transito attraverso la membrana cellulare al sodio,

potassio, calcio ecc. Questa tecnica sperimentale è definita convenzionalmente "PATCH-CLAMP". Il Prof. Di Bella, alla luce dei suoi risultati sperimentali, ritiene che il mezzo più squisitamente fisiologico dell'Epifisi, non sia solo l'increzione melatoninica, ma i meccanismi elettrofisiologici legati alla MLT, come appare dai sistemi di PATCH-CLAMP, per cui la molecola di MLT, prodotta o penetrata nel pinealocita, avverte e integra i sistemi controllati attraverso "Outward-Current".

La membrana del megacariocita e forse di altre cellule nervose, regola il PATCH-CLAMP entro certi limiti, che possono forse inquadrare il gioco di preferenze e specificità d'azione della MLT. Gli organuli cellulari che legano e producono la MLT, forse attraverso l'equilibrio d'azione di massa, o altri meccanismi chimico-fisici correlati, attuano il principale meccanismo di correlazione nell'integrazione melatoninica. Non sono meccanismi semplici ed esclusivi: essi variano con la produzione e la concentrazione melatoninica, con gli equilibri di massa degli organuli cellulari e le relative costanti, con la concentrazione endocellulare e l'affinità della MLT per il citosol e i suoi organuli, con meccanismi appena intravisti o solo superficialmente indagati. La MLT e il suo metabolismo rappresentano il mezzo principale di realizzazione e d'integrazione neurovegetativa, indipendente, ma legata all'attività integrativa, associativa, proiettiva dei singoli nuclei nervosi. Attraverso la MLT possiamo spostare, ma non condizionare questi equilibri. Si tratta di fattori dinamici, dalle imprevedibili sfaccettature, che ripetono una caratteristica essenziale del carattere e del comportamento umano (e di tanti esseri viventi) la fissità e la variabilità.

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 la rotazione terrestre (ritmo circadiano). I responsabili di questi ritmi autogeni, (pacemakers) negli uccelli e nei mammiferi sono delle strutture nervose, i nuclei sopraottici e soprachiasmatici, che condizionano il ritmo enzimatico di formazione della MLT attraverso vie nervose. Pertanto la MLT viene formata nell'uomo secondo un ritmo circadiano autogeno, che imposta la velocità di reazione di sintesi, in senso inverso all'intensità della luce ambientale. Il bioritmo della MLT in circolo, rientra in questo meccanismo, esso è conseguente al ritmo autogeno circadiano del sistema nervoso centrale, e non è direttamente responsabile, se non come elemento integrante, dei ritmi corti circadiani della vita dei mammiferi.

Alcuni studi di anatomia comparata e istologia degli anni 50, dimostrarono che nei mammiferi e nell'uomo, l'Epifisi risulterebbe dalla trasformazione di un organo di senso sensibile alla luce e al calore, in una ghiandola a secrezione interna. Secondo questa suggestiva interpretazione l'Epifisi sarebbe la trasformazione del "terzo occhio" o occhio parietale di certi rettili. Nel 1956 W. Quay dimostrò in animali da esperimento, che la continua esposizione alla luce, causa modificazioni strutturali dei pinealociti, cioè delle cellule dell'Epifisi. Il dato fu confermato nel 1960 da Virginia Fiske che evidenziò un effetto riduttivo sull'Epifisi nei ratti da esposizione continua alla luce. Quasi contemporaneamente R. Wurtman e M. Altschule, dimostrarono in alcuni mammiferi un effetto inibitorio dell'Epifisi sulle gonadi, collegato alle fasi di estro, di ovulazione di fertilità. Per sintetizzare e semplificare le acquisizioni scientifiche sul rapporto luce-Epifisi-gonadi negli animali (non trasferibile automaticamente all'uomo) confermate anche da studi successivi di Quay, Cappers (125-126-127) e AA sulle vie nervose che interagiscono con l'Epifisi, si può affermare che la MLT negli animali da esperimento viene prodotta soprattutto in assenza di luce, la quale ha un'accertata azione inibitoria sull'increzione di MLT e sulla funzione epifisaria.

La MLT è stata definita "darkness hormone", ormone del buio, perché prodotta soprattutto in assenza di luce. Per le sue fisiologiche funzioni coordina i ritmi circadiani, come la fame, la sete, le variazioni della pressione arteriosa, della temperatura corporea, dell'alternarsi sonno-veglia, del tono e dei movimenti della muscolatura liscia degli organi dell'apparato digerente (stomaco, tenue, colon), dell'apparato urinario (calici, bacinetti, ureteri, vescica urinaria) e dell'attività secretoria delle ghiandole sierose, mucose e miste, localizzate negli epiteli aerodigestivi. I ritmi indotti o influenzati dalla MLT, possono essere anche di più lunga durata (mensile, stagionale, annuale), come quelli estrali, della gestazione, del parto, dell'allattamento, della crescita.

E' accertato un effetto inibitorio sia dell'Epifisi sia della MLT sull'attività gonadica e sulla relativa increzione neuroendocrina, con risposte sensibilmente diverse in varie specie animali come accertato da numerosi studi di biologia comparata. La fertilità e la fecondazione di tanti animali è relativa ai periodi di luce-buio, come la gravidanza è legata a certi periodi dell'anno, a differenza dell'uomo su cui il sistema MLT-asse Epifisi-gonadico è diversamente regolato. Generalmente verso la fine dell'inverno e in primavera, molti mammiferi presentano una notevole riduzione del tasso di MLT, che si accompagna a incremento della fertilità e facilità di fecondazione. Si è cercato senza successo di sperimentare nell'uomo la MLT in funzione anticoncezionale, a ulteriore conferma che gli studi sperimentali di biologia comparata sulla MLT non sono trasferibili all'uomo, anche se è ammessa a questo livello un'interazione della MLT e dell'Epifisi. Infatti in qualunque periodo dell'anno, indipendentemente dall'esposizione alla luce o buio, e dal tasso di MLT, nell'uomo si può avere la fecondazione. Pertanto a causa delle differenze fondamentali con cui il messaggio portato dalla MLT è "letto" dalle diverse specie, non c'è una chiara evidenza sperimentale per ritenere che vi sia una risposta univoca alla MLT, con la conclusione che essa operi in modo diverso nelle varie specie animali e anche nell'uomo in base all'età e al variare degli equilibri biologici. Citiamo solo alcuni tra i tanti autori che hanno studiato il rapporto MLT-gonadi-Epifisi: Brzezinski e AA (61), *Clin Endocrinol*, 1987; Cavallo e AA, *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; Kauppila e AA (187), *Gynecol Endocrinol*, 1987; Yie e AA (453), *Clin Endocrinol Metab*, 1995; Olcese e AA (308), *Adv Exp Med Biol*, 1995; Stankov, Fraschini, Reiter (389), *Brain Res Rev*, 1991; Webley (438), *Reprod Fertil*, 1986. Ronco e AA (366) hanno pubblicato nel 1996 su *Anticancer Research*, uno studio dal titolo "The pineal gland and cancer", in cui evidenziavano sia il sovvertimento del ritmo circadiano melatoninico negli ammalati oncologici, che l'effetto oncostatico della MLT.

In ambienti fortemente illuminati, anche nell'uomo, la quantità di MLT formata è irrisoria o nulla. Attraverso quali meccanismi, vie, modalità agisce la luce? Attraverso un apparato ricettivo, la retina in cui specifici elementi cellulari, detti fotocettori, stimolati dalla luce inviano attraverso vie nervose l'impulso a centri nervosi intermediari, tra cui fondamentale il Nucleo Ottico Soprachiasmatico, struttura relativamente piccola, posta al di sopra del chiasma ottico, che riceve gli impulsi dei fotocettori retinici e attraverso vie nervose li trasmette ai nuclei delle Abenule, al mesencefalo e all'Epifisi. Quindi le tappe e il decorso delle vie nervose comprendono: fotocettori retinici, vie ottiche, nucleo ottico, nuclei abenulari laterali e intermedi, fasci tetto-spinali, ganglio cervicale superiore, fibre simpatiche, Epifisi. Nell'uomo, come in tutti i mammiferi, la concentrazione ematica di MLT, segue un ritmo di increzione con livelli notturni sensibilmente maggiori, perché di giorno la luce, attraverso le vie nervose descritte, inibisce la produzione di MLT. Per questo si è ritenuta la MLT responsabile e regolatrice del ritmo giorno-notte, sonno-veglia e di tutte le relative variazioni fisiologiche che caratterizzano questo ritmo circadiano. Effettivamente la MLT concilia il sonno notturno, attraverso vari meccanismi, tra cui l'innalzamento della soglia di eccitabilità dei neuroni, per cui gli stimoli giungono più attenuati. Innalzamento della soglia significa la necessità di una maggiore intensità dello stimolo affinché vi possa essere la depressione funzionale del neurone stesso. La MLT nel conciliare il sonno, in pratica, rende meno sensibili i nostri recettori neurosensoriali agli stimoli ambientali, in particolare l'azione si esplica sui neuroni mesencefalici, su quelli abenulari laterali e mediali, che sono

aggregati neuronici che ricevono una quantità immensa di afferenze dalle vie ottiche, acustiche, dai sistemi ascendenti sia reticolari sia extrareticolari, anche attraverso ai sistemi neuronali responsabili della percezione dell'olfatto. Si può, avere una sintesi della MLT attraverso la stimolazione delle Abenule e delle vie nervose collegate, come ha dimostrato in numerose pubblicazioni e relazioni a Congressi il Prof. Di Bella. Quindi il sistema è complesso perché si può avere un'innalzazione di MLT dall'attivazione di alcuni centri e vie nervose, ma si può avere un'interferenza in rapporto alla quantità e concentrazione della MLT, sullo stato funzionale neuronale, condizionando le variazioni di soglia di eccitamento e pertanto di risposta dei neuroni stessi. Sono alcuni tipi di sonno in particolare ad essere influenzati dalla MLT, soprattutto il sonno REM (Rapid-Eye-Movement), cioè il sonno che si accompagna a movimenti rapidi dell'occhio evidenziati da studi di elettrofisiologia, che si associa sempre al sogno. Nel sogno si viene ad avere una rappresentazione dei fatti, relativa solo all'attività del sistema nervoso centrale. Il sogno indotto dalla MLT, è caratterizzato dalla nettezza della percezione dei contorni delle immagini e dal colore con una rappresentazione realistica.

Alcune condizioni di più difficile delimitazione, come la sindrome depressiva stagionale, possono presentarsi con un ben delineato ritmo coincidente spesso con sensibili cali del tasso plasmatico di MLT. Essa ha un ruolo, non sempre primario, ma comunque rilevante. Una dimostrazione pratica di questa sintonia è l'attenuazione del "jet lag" più evidente volando verso oriente che verso occidente. La somministrazione di MLT migliora qualità del sonno, memoria recente, rapidità di percezione anche se in forma ed entità diversa nei singoli soggetti.

A livello neuroendocrino Tamarkin (400), in uno studio pubblicato nel 1985 da Ciba Found. Symp., evidenziò il rapporto tra MLT e asse gonado ipofisario, rilevando una riduzione del tasso di prolattina ed estrogeni secondario a somministrazione di MLT, nell'ambito di ricerche sul carcinoma mammario. Il dato fu confermato da Griffiths (139) nel 1987 negli *Acta Physiol Scand*, che evidenziò la capacità della MLT di ridurre sia l'innalzazione di Prolattina, che di Gh, potenziali attivatori della proliferazione neoplastica. Ulteriore conferma dell'inibizione melatoninica sull'innalzazione di fattori potenzialmente cancerogeni come la Prolattina, viene dagli studi di Lemus-Wilson (212), pubblicati nel 1995, "Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin in human breast cancer cell growth in culture". Studi su animali in cui è stato sperimentalmente indotto un tumore, mostrano che la biosintesi e la secrezione di MLT dall'epifisi è normale, il che porta a dedurre che la MLT possa essere captata e degradata dalle cellule cancerogene. La rimozione chirurgica dell'epifisi negli animali da esperimento, stimola la crescita di tumori e ne favorisce la metastatizzazione, mentre la somministrazione di estratti epifisari, inibisce il processo neoplastico. Inoltre l'epifisectomia, accelera la proliferazione cellulare in tessuti normali.

Questi studi confermano l'importanza del ruolo dell'epifisi nella regolazione della crescita normale e patologica. E' ipotizzabile un meccanismo d'azione antitumorale dell'epifisi, anche con principi diversi dalla MLT. Infatti la somministrazione di MLT ad animali affetti da tumori indotti dall'epifisectomia, non è riuscita a inibirli tutti. Pertanto l'epifisi controlla la proliferazione cellulare fisiologica e patologica, con meccanismi anche indipendenti dalla MLT, che si rivela particolarmente attiva nei tumori controllati maggiormente da meccanismi neuroendocrini, coinvolgenti la prolattina e il sistema di risposta estrogenico (Bartsch, Meckke), pur manifestando efficacia, in grado vario, in tutte le neoplasie. Nel 1981 Lapin ed Ebels (208) evidenziarono il ruolo dell'epifisi nel condizionamento neuroendocrino della proliferazione neoplastica.

Elemento importante, anche se non unico ed esclusivo per il meccanismo d'azione della MLT, sono i suoi recettori di membrana e/o nucleari. Uno studio recente di Xi SC e Tarn (451) ha evidenziato il ruolo dei recettori melatoninici (mt1) nell'azione antiproliferativa diretta della MLT sulle cellule di cancro umano alla prostata LNCaP androgeno sensibili (*Pineal Res*, 2000). Anche J. Vanecek (423), nella sua pubblicazione sui meccanismi cellulari d'azione della MLT (*Physiol Rev*, 1998) ha sperimentalmente evidenziato che alcuni effetti antiblastici della MLT, sono mediati da specifici recettori della membrana cellulare ad alta affinità, accoppiati a proteine che si legano Agpt. Sono state descritte due diverse proteine C accoppiate ai recettori melatoninici, una sensibile alla tossina pertussis e l'altra alla tossina colerica. Recettori Mel 1a, Mel 1b, Mel 1c, secondo Vanecek regolano diversi messaggeri secondari: cAMP, cGMP, diacilglicerolo, inositolo, ac. arachidonico e concentrazione intracellulare di Ca<sup>2+</sup>. La MLT regola anche i fattori di trascrizione, cioè la fosforilazione della proteina legante, elemento che risponde al cAMP e l'espressione del c-Fos. I meccanismi d'azione della MLT, anche se non sono stati interamente chiariti, coinvolgono almeno due percorsi di traduzione paralleli, uno che inibisce l'adenilciclastasi, l'altro che modula il metabolismo del fosfolipide e (Ca<sup>2+</sup>+O). Relativamente ai tumori epatici, il meccanismo d'azione della MLT, sarebbe mediato dal recettore sul metabolismo degli acidi grassi insaturi.

Secondo il Prof Di Bella, la MLT va considerata nella pienezza delle sue azioni e applicazioni, valutando la sua stretta interazione con le piastrine che sono in effetti un elemento mobile, itinerante, multifattoriale, onnipresente, eccezionalmente plastico e ubiquitario del sistema APUD (Amino Precursor Uptake Decarboxilation). Esso crea, forma, scambia le funzioni amminica e carbosilica, presenti nella totalità dei mediatori ed effettori neurovegetativi e nelle piastrine.

### **5. Azione sul midollo osseo.**

Mieloprotettiva, con regolazione della crasi ematica e della dinamica midollare diretta principalmente sulle cellule progenitrici delle piastrine, i megacariociti, e pertanto sulla piastrinopoiesi, ma anche su leuco ed eritropoiesi e sulla formula leucocitaria. In pratica la MLT è il

fattore primario della produzione, maturazione e, con la Citocalasina B di immissione nel sangue, delle piastrine da parte del midollo osseo e anche se in misura minore, della produzione di globuli rossi, bianchi e della regolazione della formula leucocitaria, cioè dei rapporti in percentuale tra le varie serie di globuli bianchi.

La scoperta fu comunicata dal Prof. Di Bella nel 1969 ad Alghero, al Congresso Nazionale della Società Italiana di Biologia Sperimentale e i dati emersi dall'approfondimento e dal progredire della ricerca furono oggetto di pubblicazioni e comunicazioni da parte del Pr. Di Bella alla Società Medico Chirurgica a Bologna nel 1973, a New Delhi al 26° Congresso Internazionale di Fisiologia. Nel 1976, pubblicava sul Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale "Rilievi fisiologici ed effetti della MLT sulle talassemie", in cui evidenziava la funzione trofica della MLT sul midollo osseo, non solo a livello di piastrine e leucociti, ma anche di eritrociti. Nei talassemici, dopo quattro settimane di trattamento con MLT con dosi oscillanti tra 10 e 20 milligrammi, in relazione al peso e all'età, si registra un incremento di circa due grammi di Emoglobina, la cui degradazione, viene ritardata dalla MLT che ne promuove anche la sintesi.

Altre relazioni congressuali vennero discusse a Kioto al 16° congresso internazionale di Ematologia, nel 1978 ad Amsterdam al primo Colloquio dell'European Pineal Study, a Tokio nel 1979 al Congresso Internazionale di Ematologia, a Brema nel 1980 al International Symposium on Melatonin, a Bowral in Australia nel 1991 all'International Symposium on Pineal Hormones. Bisognava attendere il 1997 perché alcuni autori tra cui Lissoni, Tancini, Barni e AA pubblicassero uno studio che conferma pienamente la scoperta del Prof. Di Bella, dal titolo "The pineal Hormone Melatonin in Hematology and its Potential Efficacy in the Treatment of Thrombocytopenia" (*Rec Prog*, 1997). L'anno successivo Bubenik, Blask, Reiter, Maestroni (63), confermavano il dato scientifico scrivendo nell'articolo intitolato "Prospects of the clinical utilization of Melatonin" (*Biol Signals Recep*, 1998) che la MLT ha una funzione emopoietica. Il dato è stato ulteriormente confermato recentemente da vari altri autori tra cui Lissoni, Tancini, Paolorossi, Barni e AA (247) in uno studio clinico di fase 2, pubblicato nel 1999 sul *Journal of Pineal Res*, in cui si conclude che la MLT è efficace nella trombocitopenia (scarsità di piastrine) dovuta al cancro e nel prevenire la piastrinopenia da chemio. Interessante anche lo studio pubblicato da Gagnon (130) nel 1998 su *Drugs*, circa l'evidente effetto positivo della somministrazione di MLT ad ammalati in stato di cachessia neoplastica.

## B) Azione antitumorale diretta attraverso molteplici meccanismi:

1. **Antiproliferativo.** (inibizione della riproduzione di popolazioni cellulari tumorali). Interessante al riguardo la pubblicazione di Karasek e AA (179), "Antiproliferative effect of Melatonin" (*Biological Signals & Receptors*, 1999) in cui si dimostra che MLT blocca la

proliferazione di cellule tumorali di adenocarcinoma del colon dei ratti, delle colture cellulari umane di tumore prostatico (D. U. 145) e di quelle del tumore umano della mammella (MCF-7). Roberts e AA (364) sul *Journal of Pineal Research* (2000) hanno evidenziato come colture cellulari tumorali di melanoma umano dell'uvea venivano inibite nel loro sviluppo e proliferazione dalla MLT. Rato, Pedrero, Martinez e AA (350) hanno descritto il meccanismo antiproliferativo della MLT nel cancro della mammella umano (MCF-7) attraverso il blocco dei recettori estrogenici, pubblicandolo sulla rivista *FASEB Journal* (1999). Moretti, Marelli e AA (290) hanno pubblicato su *Oncology Reports* (2000) un lavoro: "Antiproliferative action of Melatonin in human prostate cancer LNCap cells", in cui si evidenzia l'effetto antiproliferativo della MLT sulle cellule umane di tumore prostatico (LNCap) androgeno-dipendenti. Bartsch e AA (32) ("Significance of MLT in malignant diseases", ruolo della MLT nelle neoplasie maligne, *Wiener Klin Wochenschr*, 1997) hanno studiato l'effetto della MLT su alcune linee di cellule cancerose umane e murine, accertando che a dosi fisiologiche la MLT ne inibisce la proliferazione, mentre per altre varietà tumorali il blocco proliferativo si ottiene con dosi farmacologiche più elevate. Pubblicato nel 1999 su *European Journal of Cancer*, uno degli studi più significativi sull'effetto antitumorale della MLT è quello di Panzer e Viljonen (315) (*Pineal Res.*, 1997), gli autori hanno sperimentato la validità della MLT come agente antiblastico, riportando una rassegna di studi in cui la MLT è stata usata in funzione antiblastica, concludendo che la MLT "può essere considerata una sostanza anticancro fisiologica". Cini, Coronello e AA (82) (*Cancer Letters*, 1998) hanno pubblicato uno studio sperimentale sull'effetto inibitorio della MLT nei tumori del fegato Epatoma AH-130, che produce ascite, concludendo che "la MLT ha inibito la proliferazione cellulare e raddoppiato il tempo medio di vita, raddoppiando la sopravvivenza". L'elenco potrebbe continuare perché questa linea di ricerca è particolarmente seguita, con risultati e pareri concordi.

## 2. **Proapoptotica** (rapido ricambio cellulare attraverso una forte accelerazione dell'invecchiamento e della morte programmata delle cellule tumorali).

E' stato accertato da vari autori anche l'effetto inibente della MLT sull'espressione genica da parte del DNA e la trascrizione genica da parte del RNA di geni oncogeni, cioè di quelle sostanze capaci d'indurre la trasformazione di cellule sane in neoplastiche.

El Missiry e AA hanno studiato l'effetto della MLT sulle cellule del carcinoma epatico ascite di Ehrlich (EAC), notando che non solo ne riduceva vitalità e volume, aumentando la sopravvivenza degli animali da esperimento, ma che induce apoptosi nelle cellule tumorali EAC (*Cancer Letters*, 2000). Un dato clinico significativo emerge da uno studio su 250 ammalati di varie forme neoplastiche metastatizzate, avanzate, pubblicato da Lissoni, Barni e AA (223) nel 1999 su *European Journal of Cancer* in cui il tasso di sopravvivenza a 1 anno, e il tasso di oggettiva regressione, del tumore erano molto più alti nei pazienti trattati anche con MLT, rispetto a quelli che avevano ricevuto solo la chemio. Inoltre la somministrazione di MLT, ridusse in maniera significativa trombocitopenia (scarsità di piastrine), neurotossicità, cardiotoxicità, stomatiti e astenia.

Mediavilla, Sancez-Barcelo e AA (269), hanno studiato un'interessante modalità d'azione oncostatica della MLT, attraverso l'attivazione e l'incremento di geni soppressori p21 WAF1 E P 53 che agiscono arrestando il ciclo riproduttivo cellulare tumorale. Sono state studiate le cellule del tumore umano della mammella MCF 7 e accertato, che a concentrazioni fisiologiche, dopo 48 ore la

MLT riduce il numero e la vitalità delle cellule neoplastiche. Lo studio è stato pubblicato nel 1999 sulla rivista *Life Sciences*. L'anno precedente Melen-Mucha e AA (271) avevano pubblicato su *Anticancer Research* uno studio sull'effetto della MLT, insieme alla Somatostatina, sul cancro murino del colon (Colon-38-cancer), evidenziando oltre l'effetto antiproliferativo, un'evidente azione proapoptotica, confermata da altri autori come Eck, Yuan e AA (112), che nel 1998 hanno pubblicato sul *British Journal of Cancer* uno studio sperimentale dal significativo titolo "A sequential treatment regimen with melatonin and all trans retinoic acid induced apoptosis in MCF-7 tumors cells".

E' stato studiato l'effetto della MLT insieme all'Ac. Retinoico sulle cellule del tumore della mammella ormono-dipendenti MCF-7 e si è notata la completa cessazione della crescita cellulare e una riduzione del numero delle cellule. Gli autori concludono che il trattamento della MLT, seguita da Ac Retinico ha indotto effetti di morte cellulare sulle cellule MCF-7 tramite l'attivazione dell'apoptosi.

Al 7° Eur. Pin. Soc. Colloquium a Sitges, 1966, diversi autori tra cui Mediavilla e Barcelo-Sanchez hanno presentato relazioni sull'effetto oncostatico della MLT, e sulla sua proprietà di inibire la diffusione metastatica delle cellule tumorali. L'azione si realizza attraverso una ridotta attrazione per la Fibronectina. Nello stesso convegno, fu dimostrato anche che alcuni geni oncogeni, perciò sostanze capaci d'indurre l'involuzione neoplastica cellulare, tra cui RAS, ERB, IUNG, sono significativamente inibiti dalla MLT e sono espressi in quantità fortemente ridotta dall'adenoipofisi di animali trattati con MLT. L'azione antiblastica si svolgerebbe non solo attraverso l'inibizione dell'espressione genica da parte del DNA, ma anche della trascrizione genica da parte del RNA. Quindi un'azione genica antitumorale della MLT è un dato scientificamente confermato, essa pertanto può svolgere non solo un'azione preventiva, ma sotto diversi aspetti curativa delle neoplasie, anche a distanza dalla cellula neoplastica. Dagli studi e dall'esperienza clinica del Prof. Di Bella e collaboratori e da un'impressionante quantità di studi clinici e sperimentali di cui abbiamo dato un sintetico cenno, emerge chiarissimo il dato che la quantità di cellule neoplastiche che i tessuti possono elaborare e liberare, è condizionata dalla funzione inibente antitumorale della MLT e dalla sua concentrazione nel sangue e nei tessuti.

Il concetto è ripreso da Pianezza nella monografia "Cancro oltre la chemioterapia" in cui considera l'effetto antineoplastico e proapoptotico della MLT anche attraverso i suoi recettori che in misura crescente sono individuati a vari livelli. Due recettori ad alta affinità per la MLT sono stati identificati e clonati a livello delle membrane cellulari. Sono di natura proteica con sette domini transmembrana e sette siti specifici di fosforilazione protein-chinasi C dipendente, sei dei quali sono localizzati sui domini intracellulari del recettore. Per le sue caratteristiche chimiche e il basso peso

molecolare, la MLT riesce a diffondere facilmente sia nei liquidi extracellulari sia dentro le cellule stesse, in cui sono stati individuati recettori, oltre che di membrana, a livello nucleare appartenenti ai “recettori nucleari orfani di legandi”. Alcuni di questi recettori la MLT li ha in comune con i retinoidi (recettore del retinoide beta). Questi recettori nucleari melatoninici sono particolarmente diffusi nel sistema nervoso centrale, con alta concentrazione nell’Epifisi, nel Talamo, Ipotalamo, Nucleo soprachiasmatico, corteccia cerebrale, Collicolo superiore, Abenule, Pars tuberalis, adenoipofisi, cervelletto. Al di fuori del sistema nervoso i recettori di membrana per la MLT, sono stati individuati nelle gonadi, piastrine, megacariociti, leucociti, piastrine, cellule intestinali, prostatiche, tubulari renali, miociti cardiaci. Per la continua individuazione di nuovi recettori melatoninici sia di membrana che nucleari è ipotizzabile una loro presenza pressoché ubiquitaria a ulteriore conferma del ruolo primario della MLT in funzioni vitali. Alcune proprietà chimiche metaboliche legate a questi recettori possono aiutare a comprendere il meccanismo d’azione antitumorale della MLT. Infatti il Prof. Di Bella, anticipando anche in questo le attuali acquisizioni, nel suo libro “Cancro, siamo sulla strada giusta?” afferma che il più probabile o frequente meccanismo d’azione delle chaperonine nei tumori dovrebbe estrinsecarsi attraverso l’idrolisi di ATP, ADP, AMP, in legame con l’Adenosina o in legame d’idrogeno con la MLT e conclude che l’effetto principale della MLT dovrebbe consistere nel disporre ubiquitariamente gli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP. Ormai si ammette che la MLT influenzi l’attività cellulare agendo principalmente sugli esteri fosforici dell’Adenosina e su altri sistemi di traduzione di segnale quali:

- Inibizione della adenilatociclastasi mediata dalle proteine C.
- Inibizione della mobilizzazione di Ca<sup>2+</sup>.
- Inibizione del rilascio di Ac Arachidonico.
- Stimolazione della Proteina-Chinasi C.
- Apertura dei canali di potassio.

Come evidenziato dalla già citata monografia di Pianezza in conclusione alcuni degli aspetti metabolici antitumorali della MLT consisterebbero nella stimolazione della protein-chinasi C con azione diretta legata al recettore Mel 1\G proteins, e azione indiretta attraverso il legame col proprio recettore e induzione di AMPc e una cascata di eventi: idrolisi del Fosfoinositolo, produzione di diacilglicerolo e Inositolo 1-4-5- trifosfato.

3. **Antimetastatico** Sia attraverso l’aumento dell’adesività delle cellule neoplastiche tra loro e riduzione della loro tendenza a diffondersi, che attraverso l’azione di attivazione e trofismo dell’endotelio vasale che per effetto della MLT, diviene molto meno permeabile alle cellule tumorali e alla loro migrazione dal sangue ai tessuti. Un ulteriore meccanismo d’azione

antimetastatico della MLT, consiste nel ridurre l'attrazione per la Fibronectina da parte delle cellule neoplastiche e pertanto la loro adesività alla EMC e il suo superamento.

Il fenomeno è stato spiegato dal Pr. Di Bella alla Conferenza Nazionale che ha tenuto a Roma il 17 e 18 luglio 1997. Egli si è soffermato ed ha sottolineato l'intima connessione e interazione funzionale tra MLT, piastrina, ed endotelio, responsabile della regolazione fisiologica dell'aggregazione piastrinica. Individuando una vitale e sconosciuta azione delle piastrine, quella cioè di essere veicolo primario e ubiquitario di MLT, Serotonina e tutta una serie di principi attivi vitali per l'integrità e il funzionamento dell'apparato vascolare. Secondo questa nuova intuizione il SNC (sistema nervoso centrale), partecipa al controllo della regolazione degli scambi emotissutali a livello del microcircolo capillare, attraverso l'increzione di MLT e Serotonina. Quest'ultima verrebbe concentrata attivamente nei megacariociti e nelle piastrine, dove a livello dei granuli dei "corpi densi", da sistemi enzimatici, attraverso reazioni di acetilazione e metilazione, verrebbe trasformata in MLT. La piastrina pertanto, può essere considerata come una sorta di "appendice mobile", del sistema nervoso centrale, in grado di veicolare e cedere ai tessuti, attraverso il microcircolo e gli scambi emotissutali elementi fondamentali di regolazione e trofismo. In questo senso la liberazione dei principi attivi dai granuli dei corpi densi piastrinici è assimilabile alla liberazione da parte delle terminazioni sinaptiche degli assoni neuronali di mediatori adrenergici, dopaminergici, serotoninergici ecc. La MLT, secondo la scoperta del Prof. Di Bella, svolge un ruolo essenziale nel regolare qualitativamente e quantitativamente la piastrinopoiesi, attivando la produzione di piastrine nel midollo osseo, attraverso la regolazione dei processi maturativi dei megacariociti e la stabilizzazione delle membrane piastriniche. Secondo questa nuova visione va completamente rivista la fisiopatologia delle piastrine alla luce del ruolo centrale di antiaggregante fisiologico della MLT. Infatti le piastrine, ricche di MLT, in presenza di quantità normali, fisiologiche di MLT nel sangue, sono perfettamente stabili, conservano forma e struttura inalterate e non tendono ad aderire e ad aggregarsi, né a fissarsi all'endotelio e alla parete vascolare. Anche questa intuizione del Prof. Di Bella è stata confermata dopo anni dalla letteratura scientifica, infatti Kornblihtt e AA hanno studiato gli effetti dell'aggregazione piastrinica indotta da collagene, ac. arachidonico, adrenalina, confermando il potente effetto inibitorio della MLT sull'aggregazione piastrinica, e ipotizzando che l'azione della MLT si espliciti ad uno stadio precedente a quello della Ciclossigenasi, a ulteriore conferma del concetto del Prof. Di Bella della MLT come stabilizzatore di membrana. Se la concentrazione ematica di MLT tende a decrescere, viene reintegrata dalle piastrine, che cedendola si attivano modificando la loro forma e struttura contestualmente alla emissione di MLT dai corpi densi" Shape change". In questa fase le piastrine tendono ad aderire all'endotelio, al cui trofismo concorrono cedendo principi attivi. Perciò gli aggregati piastrinici a

livello dei tessuti liberano il loro contenuto da quei corpi densi che contengono le più elevate concentrazioni di MLT, sempre naturalmente aggregata, associata all'Adenosina cui è collegata dal labile legame di idrogeno. Nella Sua Conferenza nazionale di Roma del luglio 1997 il Prof. Di Bella per spiegare l'azione sull'endotelio del sistema-MLT-Piastrina ha ricordato il caso di un bimbo ricoverato all'ospedale Gustav Roussi di Parigi per una grave forma di leucemia linfoblastica. I medici dell'ospedale accettarono il suo consiglio di somministrare una soluzione di MLT. Si verificò un rapido cambiamento del colore del viso, che dal pallore intenso, in breve tempo, divenne roseo. Escludendo che nel giro di qualche ora vi fosse stata una tale attivazione dell'eritropoiesi da incrementare significativamente il tasso di globuli rossi, l'effetto non poteva che essere dato da una dilatazione dei capillari, da una variazione della permeabilità del loro endotelio e dello spessore della parete endotelio-vasale. Su queste strutture, la MLT interviene in maniera decisa, non solo a livello delle cellule endoteliali, ma degli strati su cui sono sottese. L'endotelio pertanto non ha solo la funzione fisica di contenitore e via di diffusione del sangue, ma anche squisitamente endocrina. I principi elaborati dall'endotelio sono stati isolati e sintetizzati. Tra essi l'E. D. C. F. (Endotelio Derivato di Contrazione Fattore), quindi esiste un fattore di contrazione derivato dall'endotelio con funzione di vasocostrizione, cioè diminuzione del calibro e della permeabilità endoteliale. Esso è antagonizzato dall'E. D. R. F. (Endotelio Derivato di Rilasciamento Fattore). L'equilibrio di questi fattori interviene sulla fisiologia e la funzionalità dell'apparato circolatorio. Perciò a seconda delle situazioni, si può avere un processo rispettivamente di contrazione e rilasciamento del capillare, per cui la sua permeabilità, trasparenza e di riflesso il colorito possono conseguentemente variare. Considerando il numero di capillari sull'unità di superficie di pelle, si spiega la variazione di colorito in base alla prevalenza di liberazione di EDCF oppure EDRF. L'elemento chiave di questa regolazione è la MLT, infatti questi fattori sono liberati o meno, in base alla quantità di MLT che si trova nel sangue, nel momento stesso in cui esso passa su quel tratto di capillare. Quando la piastrina libera il suo composto MLT-Adenosina, a seconda della quantità liberata si può avere una maggiore o minore quantità di EDCF oppure di EDRF da parte dell'endotelio. Attraverso questi meccanismi la MLT interviene anche sullo spessore della parete del capillare e sull'entità dello scambio emotissutale che esige un certo grado di permeabilità sia endoteliale sia della membrana sottostante che lo integra e sostiene, in cui elementi di muscolatura liscia, le Leiomiocellule rappresentano gli elementi contrattili o di rilasciamento sensibili a EDCF o EDRF. Attraverso questi meccanismi la MLT interviene attivamente come fattore modulante la permeabilità capillare, l'endotelio e le sue strutture contrattili o Leiomiocellule, e pertanto sull'entità degli scambi emotissutali che significano trofismo, vita, capacità, attitudine, entità funzionale dei tessuti che sono irrorati da quel sistema capillare. Nello stesso momento in cui si blocca l'aggregazione piastrinica

con farmaci antiaggreganti, si blocca la liberazione piastrinica dei complessi adenosin-melatoninici, con i danni conseguenti e un decadimento del trofismo e dell'efficienza dell'endotelio stesso primo beneficiario dei fattori liberati dalle piastrine. Le piastrine hanno una vita media relativamente breve, dell'ordine di 12 giorni circa, dopo di che dissolvendosi liberano MLT, il cui metabolismo ed eliminazione prevedono questa successione: viene ossidata in 6 con aumento della solubilità per la presenza di un altro gruppo polare che si può ancorare all'acqua e pertanto attraversa facilmente il filtro renale e viene eliminata con le urine, ma anche attraverso la saliva. Esiste un'altra via catabolica della MLT attraverso il parenchima epatico dove viene prima fosforilata ed eliminata sotto forma di 6 Solfatoximelatonina o Tiomelatonina. Questi cataboliti melatoninici non agiscono da semplici prodotti di rifiuto, ma come evidenziato da alcuni ricercatori tra cui la Leone, al Congresso di Amsterdam del 1978, non agiscono da semplici prodotti parassitari, privi di funzione, ma svolgono un'attiva azione disinfettante a livello dell'apparato genitourinario, al punto che in cistiti ricorrenti che non hanno una causa a livello dell'apparato digerente, si può ipotizzare un'alterazione del metabolismo della MLT.

### **Meccanismi d'azione della melatonina secondo il Prof. L. Di Bella.**

Secondo Wald (*Ciba Foundation Symposium 113*, Retinoidi, differenziazione e malattie, p.269) “molte persone pensano che nella pratica clinica prima di testare qualcosa sia necessario capirne prima il funzionamento. Questa è un'idea sbagliata. In medicina l'efficacia di molti degli agenti più importanti fu in realtà scoperta nella pratica clinica molto prima che i loro meccanismi d'azione fossero compresi.”

Seguendo questa linea di pensiero, il Prof. Di Bella limitò i tentativi di controllare il progresso dei tumori negli esseri umani a principi già testati che combinassero la mancanza di tossicità con la maggiore attività antiproliferativa. Questi studi portarono alla conclusione, già in parte condivisa dai principi generali della chemioterapia, che una singola sostanza può essere integrata nel tempo e la sua azione intensificata mediante il trattamento simultaneo con altre sostanze; e che sebbene la MLT non guarisca da sola alcun tumore, senza la MLT è difficile o impossibile trattare o curare qualunque manifestazione bio-clinica di un tumore. Raggiunta questa conclusione fu necessario indagare le cause, le cui radici non potevano che trovarsi nella fisiologia stessa.

Si è concordi in maniera unanime che la MLT interviene nei processi metabolici in qualche modo legati al normale ritmo circadiano di luce/buio, giorno /notte, sonno/risveglio, che in molti soggetti è coinvolto nell'insorgere della Sindrome Depressiva Stagionale e in diversi disordini affettivi e di comportamento, che in alcune specie più che in altre ha ripercussioni accertate sulla riproduzione. Ma queste azioni ben note ed ampiamente studiate non servono a chiarire l'effetto della MLT nella terapia del cancro.

In un periodo di più di 15 anni, su più di 10.000 pazienti seguiti per diversi periodi di tempo, con varie dosi, durata del trattamento, momento di somministrazione e natura delle sostanze associate, e in pratica su ogni tipo di tumore liquido o solido, il Prof. Di Bella ha verificato l'utilità o l'indispensabilità della MLT.

Il meccanismo d'azione è multiplo, e ogni singolo fattore non esclude gli altri. Comunque, in certi tipi di tumore una modalità di azione predomina sulle altre. La comprensione di questi aspetti determina le regole, modalità, dosaggi, e razionale d'impiego della MLT da sola o in multiterapia.

I punti che meglio caratterizzano e spiegano l'azione della melatonina sono i seguenti:

1. azione diretta sulla trombocitopoiesi e ripercussione indiretta sull'emopoiesi nel complesso;
2. interferenza con gli endoteli, con la produzione di EDRF e EDCF, metabolismo di proteinolipasi, scambi con la membrana basale;
3. neurotrasmissione cerebrale adrenergica e serotonergica e comportamento simile a APUD delle piastrine.

#### 1. Influenza della MLT sull'emopoiesi

L'influenza della malattia carcinomatosa, in tutti i suoi stadi e manifestazioni, sul cibo e sull'assunzione di liquidi può influenzare le molteplici espressioni dell'emopoiesi e non solo la produzione di piastrine. L'anoressia, fino a cachessia negli stadi terminali; disturbi della nutrizione, della digestione e dell'assorbimento dei cibi; diete speciali, non bilanciate e incomplete possono causare tra le altre cose, la riduzione di disponibilità di amminoacidi essenziali, come il Triptofano, e da ciò riduzione di serotonina, MLT e derivati benzopirrolidici.

La riduzione o mancanza di serotonina, NAT o HIOMT e substrati a livello delle terminazioni serotonergiche del midollo osseo provocano non solo una minor produzione di piastrine ma anche una malformazione delle piastrine (e da ciò alterazioni nelle rispettive funzioni) e una liberazione di piastrine ridotta, la comparsa di un midollo ricco di sostanza reticolare e di megacariociti, anche in processo di maturazione, ma con capacità eritro-leucopoietica ridotta. Anemia, leucopenia e trombocitopenia spesso hanno questa patogenesi in un gran numero di pazienti terminali col cancro. I fasci di fibre nervose che entrano nel midollo osseo e si muovono lungo i rami dell'arteria nutritiva con fibre prive di guaina mielinica, riforniscono i muscoli lisci di arteriole e di cellule parenchimali (Miller e Kasahara, 1963). Alcune fibre non mielinizzate terminano in stretto contatto con le cellule endoteliali dei sinusoidi, alcune terminano tra le cellule emopoietiche. La maggior parte delle fibre nervose vicine alle cellule parenchimali sono colinergiche e innervano anche le cellule colinesterasi-positive che sono presenti intorno ai megacariociti. Le fibre adrenergiche inoltre mediano le sostanze chimiche alle estremità dei nervi (Miller e McKuskey). Le fibre

adrenergiche e noradrenergiche, quelle colinergiche e serotonergiche mancano di siti specifici competenti, esse rilasciano mediatori a lunga distanza come se esistesse una forma simile all'ormone nelle varicosità assoniche serotonergiche.

La serotonina è concentrata nei megacariociti, poi nelle piastrine insieme a meccanismi in parte Na-dipendenti ed è trasformata in melatonina mediante i sistemi enzimatici della NAT e HIOMT, anch'essi concentrati nelle piastrine, nei corpi densi (Di Bella e Rossi; Launay, Barré, Costa e DaPrada). Il sistema serotoninergico innerva con le sue fibre ogni area del sistema nervoso. Il nucleo serotonergico più importante nei topi è il nucleo rafe, che riceve impulsi importanti dall'abenula laterale GABA-ergici. La stimolazione dell'abenula produce un aumento significativo del conteggio di piastrine del sangue nelle 72 ore (Di Bella e Rossi). In conclusione, il sistema cerebrale della serotonina condiziona la produzione e la qualità delle piastrine nel midollo osseo, che a sua volta condiziona e regola diversi meccanismi di scambio del tessuto sanguigno mediante gli endoteli così come il ruolo di neurotrasmettitore e trofico generale della 5HT nel cervello.

La somministrazione di 5HT (presumendo che i percorsi metabolici della sintesi biologica della MLT siano funzionanti) o della MLT nei pazienti con cancro può riportare alla normalità funzioni alterate degli scambi di tessuto sanguigno e l'importante funzione del sistema della serotonina del cervello. Il paziente con cancro che riceve dosi generose e continue di MLT presenta un emocromo tendenzialmente normale, non solo per il conteggio delle piastrine, che è spesso al di sopra dei valori normali, ma anche per il conteggio dei globuli bianchi e quadro protidemico normale.

La funzione trofica della MLT sul midollo osseo si manifesta non solo nelle piastrine e nei globuli bianchi, ma anche nei globuli rossi. I risultati favorevoli sui talassemici già pubblicati nel 1973 sono ora dettagliati su larga scala: dopo quattro settimane, un talassemico trattato con 10-20 mg/giorno di MLT presenta un tasso di Hb in media 2gr % maggiore di quanto sarebbe senza MLT.

Alla luce di questi effetti, riscontrati anche in soggetti normali, la MLT non può essere considerata una sostanza pericolosa, e può perciò essere applicata in qualsiasi malattia come direttamente utile, talvolta indispensabile e valida in tutti i casi di emergenza come i linfomi, mielomi e leucemie, tumori solidi, durante chemioterapia e radioterapia.

## 2. Influenza della MLT sugli scambi del tessuto sanguigno

Il numero e la qualità delle piastrine sono essenziali per l'integrità della circolazione (Oates J. A., Hawiger J., Ross Russel). I pazienti con cancro possono presentare piastrine con difetti alla membrana, come nella trombostenia e nella sindrome di Bernard-Soulier; nel Willebrand; piastrine con deficit di corpi densi come nella sindrome di Hermansky-Pudlok o nella sindrome di Wiskott-

Aldrich e nella sindrome Chediak-Higashi; piastrine con mancanza di granuli-alfa (le piastrine grigie); piastrine con anomalia di May-Heggelin; o quelle con deficit di tromboxano o cicloossigenasi. Il cancro sembra avanzare più rapidamente e con maggiore, inspiegabile malignità quando uno di questi disordini è presente. Il tipico colore cachettico della pelle del viso, a volte così manifesto che da solo orienta alla diagnosi di neoplasia, ritorna normale già dopo pochi giorni di trattamento con MLT. Ciò accade in particolare nel caso di leucemici. Il fenomeno dipende solo in parte dall'aumento di sintesi dell'Hb come riscontrato nei talassemici (che porta ad una considerevole riduzione della quantità e frequenza di trasfusioni), ma dipende inoltre da una diminuzione della degradazione dell'Hb. In un soggetto normale  $10^{12}$  piastrine contattano  $3 \times 10^9$  capillari in circa  $1,000\text{m}^2$ , coperti da  $7 \cdot 10^{11}$  cellule endoteliali. Nei brevi tratti capillari, dove il flusso tende a seguire un percorso laminare, le piastrine che aderiscono alla parete sono quasi stazionarie. Quando la densità del sangue diminuisce come nelle disprotidemie, e la viscosità del sangue raggiunge poche centipoise, quando il calibro di un vaso diminuisce a causa della compressione da parte dei linfonodi o delle vicine masse tumorali, il flusso può diventare turbolento e il numero di Reynolds può superare il valore di 1.000. In queste condizioni, la piastrina è deformata, si frammenta e rilascia le glicoproteine, gli eicosanoids, i recettori e gli enzimi della parete, le proteine alfa-granuli come il Fattore Piastrinico IV, le proteine simili alla tromboglobuline, PGDF, la thrombospondin, i nucleotidi metabolici e l'adrenalina, la serotonina e la MLT, Cal-Modulin, il fibrinogeno e il Fattore Willebrand. La norepinefrina e la 5-HT sono attivamente assorbite e degradate enzimaticamente; possono essere ossidate mediante ossidasi monoamina (MAO) o metilate in presenza di catecol-O metiltransferasi (COMT). In presenza di NAT e HIOMT, la serotonina può produrre MLT ma diversi dei suoi metaboliti possono essere piuttosto attivi (Leone A.M., Similan R.E., Hill B.T., Wheland R.D.H. e Shellard S.A. (1964): *The pineal gland cancer*, p. 273, Tuebingen). La MLT si è dimostrata fra i più attivi agenti antiaggreganti; anzi si può considerare il più fisiologico anti-aggregatore piastrinico. Questa azione dipende dall'elevato contenuto di Adenosinfosfatasi negli organuli di deposito delle piastrine e dalla presenza di adenosina nel citosol. La prima fase dell'aggregazione piastrinica è nettamente inibita dalla MLT (inibizione della "shape change") e l'entità e la durata dell'inibizione sono proporzionali alla concentrazione di MLT (Di Bella e Rossi).

Quest'attività rappresenta uno degli aspetti fondamentali del meccanismo d'azione della MLT sugli scambi emo-tissutali nei tessuti normali e in quelli neoplastici. Il legame della MLT con l'adenosina è già stato studiato da Tranzer J.P., Da Prada M., e Pletscher (1967-70) e da Di Bella e Rossi (1976). Si tratta di un legame debole (-3 kcal/mol), relativamente aspecifico, considerato da Jeffrey GA e Saenger W (*Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer Verlag, Berlin 1991,

p.569) di primaria importanza per la vita, a tal punto che la vita senza il legame dell'idrogeno sarebbe impossibile. Soprattutto per la sua rapidità ( $-10^9 \text{ s}^{-1}$ ).

Le cellule endoteliali normali non permettono la deposizione delle piastrine sulla superficie capillare in condizioni fisiologiche. Al contrario, i globuli rossi possono aderire al lato luminale, in particolare in condizioni emodinamiche anormali. Le piastrine possono estroflettere pseudopodi verso i globuli rossi vicini. Fattori diversi possono comunque contribuire alla disintegrazione progressiva delle piastrine e al rilascio del loro contenuto. Mentre la distruzione procede, le piastrine si rimpiccioliscono fino a scomparire, nel normale processo di turn-over piastrinico.

In questo processo squisitamente fisiologico, la MLT gioca un ruolo importante nel preservare l'integrità delle piastrine, aumentando la loro durata, regolando la cessione dei loro componenti all'endotelio sottostante e assicurando e dirigendo la loro funzione. L'anormale deposizione di piastrine in seguito alla loro attivazione, la riduzione di concentrazione di MLT o lesioni endoteliali, possono ridurre progressivamente il conteggio delle piastrine nel sangue. Le molecole cationiche dei granuli delle piastrine inducono la proliferazione dei muscoli lisci delle pareti dei vasi e la sintesi delle proteine; il PGDF può indurre migrazione delle cellule dei muscoli lisci dalla struttura media a quella intima e iniziare le fasi preliminari di aterogenesi, formazione dei trombi e linfedema.

### 3. Influenza della MLT sulle funzioni dei nervi nel cancro.

L'origine biochimica della MLT dalla 5-TH, la localizzazione di neuroni e terminazioni contenenti 5-TH da parte di Dahlstrom A e Fuxe K. (1964-65) con la tecnica istochimica della fluorescenza di Falck-Hillarp, la dimostrazione della raccolta di queste cellule prevalentemente sul piano sagittale, con scariche tipicamente lente e regolari (Aghajanian GF, Foote Wee Sheard MH, 1968) formano le basi per spiegare molte delle funzioni inibitorie della MLT sulle cause ed elementi etiopatogenetici dei tumori. Inoltre, secondo Brodie BB e Shore PA (1957), la 5-HT e la norepinefrina possono agire come sistemi neurochimici opposti, simili all'epinefrina e all'acetilcolina nel sistema nervoso autonomo periferico. Ma i tessuti periferici, derivati dalle cellule APUD, così come i tumori delle cellule APUD, utilizzano le stesse molecole neurotrasmettitorie del cervello.

Le piastrine possono essere considerate elementi estremamente adatti, onnipresenti, multifattoriali, itineranti e mobili di un sistema APUD plastico e ubiquitario, con il suo contenuto di 5-TH e norepinefrina, acetilcolina ed epinefrina, di MLT, NAT e HIOMT, di deposito e derivati metabolici dell'adenosina (AMP, ADP, ATP). Le piastrine talvolta si comportano come un neurone melatonergico e dopaminergico, serotonergico e adrenergico, secondo le diverse condizioni locali e la natura ergica dei nuclei. Le piastrine possono assorbire e immagazzinare 5-TH; possono anche

sintetizzare la MLT poiché anch'esse sono fornite di 5-TH-decarbossilasi. Brodie BB (1958), Udenfriend S e Wessbac H. (1958) affermavano che il tasso di *turn-over* nel cervello di 5-HT è maggiore rispetto a quello nell'intestino.

Esiste una gran quantità di dati farmacologici (legami con l'imipramina; comportamento verso gli antidepressivi ciclici, reserpina, tetrabenazina, N-etilmaleinimide) che indicano un'ampia affinità funzionale e complementarietà di azione tra le piastrine e i neuroni del sistema serotonergico. Questa funzione delle piastrine, che rilasciano i loro depositi di 5-HT ed espellono materiale dai loro granuli quando vengono attivate dagli stimoli adeguati (azione di rilascio delle piastrine) è stata considerata piuttosto simile al rilascio di neurotrasmettitori da parte dei neuroni centrali. La reazione di rilascio delle piastrine e il comportamento di secrezione insieme servono come modello per il rilascio dei neuroni centrali serotonergici e adrenergici.

I corpi serotonergici delle cellule sono ristretti in gruppi nel tronco cerebrale; costituiscono circa 1/1.000.000 di tutti i neuroni del sistema nervoso centrale, ma la loro influenza è ben oltre questo numero, a causa dell'enorme numero di varicosità. Molte cellule non 5-HT esistono nei nuclei (nuclei rafe) perché molti neuropeptidi si trovano negli stessi corpi cellulari, encefalina, TRH, Sostanza P, neuropeptide Y. Grossi dendriti da cellule 5-HT raggiungono lo strato endopendimale, tanociti ventricolari e molte terminazioni in stretta prossimità delle cellule endoteliali che contattano anche le piastrine.

I nuclei serotonergici rafe ricevono importanti informazioni dalla parte anteriore del cervello limbico e dall'abenula laterale (Aghajanian G.K. E Wang RY, Brain Res., 1977, 122, 229-292; Sakai K, Salvat D., Touret M. & Jouvet M, Ibidem, 1977, 137, 11-35), la cui stimolazione elettronica produce un significativo aumento del conteggio delle piastrine (Di Bella e Rossi). Interneuroni GABA sembrano fornire un efficiente meccanismo inibitorio sui nuclei serotonergici del rafe. In alcuni punti del sistema nervoso centrale dei mammiferi, dove non si trova alcuna specializzazione sinaptica, la 5-TH delle piastrine può essere rilasciata e diffusa ad una distanza di diverse centinaia di micron. I neuroni serotonergici nella dorsale del rafe mostrano dei cambiamenti tonici in attività nel momento di transizione dal sonno alla veglia e viceversa. Altri specifici gruppi di neuroni colinergici (nella parte anteriore del cervello basale e nel tegmento pontino dorsale), di neuroni noradrenergici (nel locus ceruleus), di neuroni dopaminergici (nella sostanza nera e nell'area tegmentaria ventrale), di neuroni istaminergici (nell'ipotalamo tuberomammillare) agiscono in maniera simile.

Una risposta neuronale diversa da quella fisiologica nota e studiata finora (*neuronal firing*) implica l'attivazione del secondo messaggero, la formazione di proteinkinasi, il controllo dei prodotti di fosforilazione da parte delle fosfatasi. Queste reazioni si estendono per decine di

millisecondi fino anche a minuti e possono portare all'attivazione di geni. L'espressione di geni specifici può essere attivata o disattivata nel giro di minuti od ore attraverso la trascrizione di molecole capaci di legarsi a segmenti specifici regolatori del DNA.

Il ciclo sonno /veglia per i suoi rapporti di durata può modulare questo tipo di reazioni cellulari, come si è potuto dimostrare attraverso le conseguenze dell'abolizione totale del sonno, ovvero attraverso l'eliminazione soltanto del sonno REM, I primi geni coinvolti sono l'"immediate early gene" (c-fos) e "NGFI-A", i quali esprimono fattori di trascrizione che possono essere evocati anche da afferenze extracellulari. Il relativo mRNA e le proteine di c-fos a NGFI-A sono modulati dallo stato di veglia o di sonno come forse anche da afferenze ambientali od autogene. La serotonina può promuovere l'espressione della proteina Fos nella corteccia cerebrale di ratto (Lesile R.A. e Call, *Neuroscience*, 1993, 53, 457), laddove la distruzione di nuclei serotonergici ovvero il trattamento con antiserotoninici impedisce detti effetti (Bhat R. V. e Baraban J.M., *J Pharm Exp Ther*, 1993, 267,496).

Siamo agli inizi di un nuovo capitolo della fisiologia del sistema nervoso centrale, che prospetta l'evenienza di un dato evento come la risultante fattoriale di diverse serie di fattori. Fra questi non la MLT nella sua staticità molecolare, bensì nel suo dinamismo chimico esercita un ruolo, che, limitato prevalentemente al sistema serotonergico, può raggiungere estrema complessità e fine adattamento attraverso il sistema APUD piastrinico, e interferire in funzione antiblastica nell'etiopatogenesi e nell'evoluzione dei tumori.

#### Bibliografia

1. Altschule MD, *Frontiers of Pineal Physiology*, The Mit Press, MA, 1975, pag. 288.
2. Anderson JL, Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, 'Light therapy and fall/winter depression: links to serotonin, melatonin and headache' in G Nappi et al. (eds), *Headache and Depression: Serotonin Pathways as a Common Clue*, Raven Press, New York 1991; 109-132.
3. Abdel-Wanis ME, Kawahara N, Tomita K. *The association of neurofibromatosis 1 and spinal deformity with primary hyperparathyroidism and osteomalacia: might melatonin have a role?* J Orthop Sci. 2001;6(2):193-8.
4. Abdel-Wanis ME, Kawahara N. *Aetiology of spinal deformities in neurofibromatosis 1: new hypotheses.* Med Hypotheses. 2001 Mar;56(3):400-4.
5. Ahlers I, Solar P, Ahlersova E, Kassayova M, Smajda B. *The influence of melatonin on metabolic changes in female rats induced by continuous irradiation and/or administration of 7,12-dimethylbenz/a/anthracene.* Neoplasma. 1997;44(4):253-7.
6. Ahlersova E, Ahlers I, Kubatka P, Bojkova B, Mocikova K, Gajdosova S, Onderkova HM. *Melatonin and retinyl acetate as chemopreventives in DMBA-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats.* Folia Biol (Praha). 2000;46(2):69-72.
7. Akbulut H, Icli F, Buyukcelik A, Akbulut KG, Demirci S. *The role of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, cortisol, and melatonin in the regulation of the circadian rhythms of peripheral blood cells in healthy volunteers and patients with breast cancer.* J Pineal Res. 1999 Jan;26(1):1-8.

8. Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soule JC, Nordmann Y, Deybach JC. *Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors*. J Hepatol. 2000 Jun;32(6):933-9.
9. Anderson LE, Morris JE, Sasser LB, Loscher W. *Effects of 50- or 60-hertz, 100 microT magnetic field exposure in the DMBA mammary cancer model in Sprague-Dawley rats: possible explanations for different results from two laboratories*. Environ Health Perspect. 2000 Sep;108(9):797-802.
10. Anisimov VN, Kvetnoy IM, Chumakova NK, Kvetnaya TV, Molotkov AO, Pogudina NA, Popovich IG, Popuchiev VV, Zabezhinski MA, Bartsch H, Bartsch C. *Melatonin and colon carcinogenesis. II. Intestinal melatonin-containing cells and serum melatonin level in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumors*. Exp Toxicol Pathol. 1999 Jan;51(1):47-52.
11. Anisimov VN, Popovich IG, Shtylik AV, Zabezhinski MA, Ben-Huh H, Gurevich P, Berman V, Tendler Y, Zusman I. *Melatonin and colon carcinogenesis. III. Effect of melatonin on proliferative activity and apoptosis in colon mucosa and colon tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats*. Exp Toxicol Pathol. 2000 Mar;52(1):71-6.
12. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA. *Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effect of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats*. Carcinogenesis. 1997 Aug;18(8):1549-53.
13. Anisimov VN, Zabezhinski MA, Popovich IG, Zaripova EA, Musatov SA, Andre V, Vigreux C, Godard T, Sichel F. *Inhibitory effect of melatonin on 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis of the uterine cervix and vagina in mice and mutagenesis in vitro*. Cancer Lett. 2000 Aug 11;156(2):199-205.
14. Anisimov VN, Zavarzina NY, Zabezhinski MA, Popovich IG, Zimina OA, Shtylick AV, Arutjunyan AV, Oparina TI, Prokopenko VM, Mikhalski AI, Yashin AI. *Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Jul;56(7):B311-23.
15. Anisimov VN. *Life span extension and cancer risk: myths and reality*. Exp Gerontol. 2001 Jul;36(7):1101-36. Review.
16. Anwar MM, Mahfouz HA, Sayed AS. *Potential protective effects of melatonin on bone marrow of rats exposed to cytotoxic drugs*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 1998 Feb;119(2):493-501.
17. Araghi-Niknam M, Lane L, Watson RR. *Physical inactivity of murine retrovirus infected C57BL/6 mice is prevented by melatonin and dehydroepiandrosterone*. Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Nov;219(2):144-8.
18. Arendt J. *Mammalian pineal rhythms*. Pineal Research Reviews, 1985, 3, 161-213.
19. Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Chapman & Hall, London, 1995, pag. 214.
20. Arendt J, *Melatonin Assays in body fluids*. Journal of Neural Transmission, Suppl 13, 265-277, Springer-Verlag, 1978.
21. Axelrod J, Wurtman RJ, Snyder S H. *Control Of hydroxyndole-0-methyltransferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting*. J Biol Chem 240, 949-954,1965.
22. Badia P, Murphy PJ, Wright K, *Alcohol ingestion and night time melatonin level*, Seep Research 23, 477,1994.
23. Baldwin WS, Barrett JC. *Melatonin attenuates hydrogen peroxide toxicity in MCF7 cells only at pharmacological concentrations*. Biochem Biophys Res Commun. 1998 Sep 29;250(3):602-5.
24. Baldwin WS, Barrett JC. *Melatonin: receptor-mediated events that may affect breast and other steroid hormone-dependent cancers*. Mol Carcinog. 1998 Mar;21(3):149-55. Review.
25. Baldwin WS, Travlos GS, Risinger JI, Barrett JC. *Melatonin does not inhibit estradiol-stimulated proliferation in MCF-7 and BG-1 cells*. Carcinogenesis. 1998 Nov;19(11):1895-900.
26. Bargmann W, *Die Epiphysis Cerebri*, in Handbook Mikrosk, Anatomy Mensch, Bd. VI, 4, Hrsg WV Moellendorf, Springer, Berlin, 1943, pp. 309-502.

27. Barker ME, Stookey JD. *Flight attendants, breast cancer, and melatonin*. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1389.
28. Barni S, et al., *A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates*, Oncology. 52(3):243-5, 1995 May.
29. Bartsch C, Bartsch H, Buchberger A, Stieglitz A, Effenberger-Klein A, Kruse-Jarres JD, Besenthal I, Rokos H, Mecke D. *Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as a model system for human breast cancer. VI. The role of different forms of tumor-associated stress for the regulation of pineal melatonin secretion*. Oncology. 1999;56(2):169-76.
30. Bartsch C, Bartsch H, Karenovics A, Franz H, Peiker G, Mecke D. *Nocturnal urinary 6-sulphatoxymelatonin excretion is decreased in primary breast cancer patients compared to age-matched controls and shows negative correlation with tumor-size*. J Pineal Res. 1997 Sep;23(2):53-8.
31. Bartsch C, Bartsch H. *The enzymatic basis for the rat liver 6-hydroxymelatonin sulfotransferase activity*. J Pineal Res. 1996 Apr;20(3):173.
32. Bartsch C, Bartsch H. [Significance of melatonin in malignant diseases], Wiener Klinische Wochenschrift. 109(18):722-9, 1997 Oct 3.
33. Bartsch C, Bartsch H. *Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals*. Adv Exp Med Biol. 1999;467:247-64. Review.
34. Bartsch C, Blask DE (Eds.). *The pineal gland and cancer: neuroimmuno endocrine mechanisms in malignancy*. Springer, 2001.
35. Bartsch C, Kvetnoy I, Kvetnaia T, Bartsch H, Molotkov A, Franz H, Raikhlin N, Mecke D. *Nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin and proliferating cell nuclear antigen-immunopositive tumor cells show strong positive correlations in patients with gastrointestinal and lung cancer*. J Pineal Res. 1997 Sep;23(2):90-6.
36. Bartsch C, Szadowska A, Karasek M, Bartsch H, Geppert M, Mecke D. *Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in fischer rats as model system for human breast cancer: V. Myoepithelial-mesenchymal conversion during passaging as possible cause for modulation of pineal-tumor interaction*. Exp Toxicol Pathol. 2000 May;52(2):93-101.
37. Bartsch H, Buchberger A, Franz H, Bartsch C, Maidonis I, Mecke D, Bayer E. *Effect of melatonin and pineal extracts on human ovarian and mammary tumor cells in a chemosensitivity assay*. Life Sci. 2000 Nov 3;67(24):2953-60.
38. Beck Friis J, Kjellman B, Wetterberg L, *Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder*, Acta Psychiatrica Scandin. 71, 519,1985.
39. Beck Friis J, *Melatonin in depressive disorders*, Koenigl. Carolinska Medico-Chirurgiska Institutet, 1983, pag. 175.
40. Benot S, Gobema R, Reiter RJ, Garcia.Maurino S, Osuna C, Guerrero J.M, *Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum*. J Pineal Res 1999 Aug; 27 (1):59-64.
41. Bernard M, Klein DC. *Retinoic acid increases hydroxyindole-O-methyltransferase activity and mRNA in human Y-79 retinoblastoma cells*. J Neurochem. 1996 Sep;67(3):1032-8.
42. Bernard M, Voisin P, Klein DC. *Hydroxyindole-O-methyltransferase in Y-79 cells: regulation by serum*. Brain Res. 1996 Jul 15;727(1-2):118-24.
43. Bhat RV, Tausk FA, Baraban JM, Mains RE, Eipper BA, *Rapid increases in peptide processing enzyme expression in hippocampal neurons*. J Neurochem, 1993 Oct; 61(4):1315-15.
44. Binkley S, *The Pineal: Endocrine and Nonendocrine Function*, Prentice Hall, Englewood Cliff, New Jersey, USA, 1988.
45. Birau N & W Schloot, *Melatonin*, Pergamon Press; 1980, pag. 410.

46. Blackman CF, Benane SG, House DE. *The influence of 1.2 microT, 60 Hz magnetic fields on melatonin- and tamoxifen-induced inhibition of MCF-7 cell growth*. Bioelectromagnetics. 2001 Feb;22(2):122-8.
47. Blask DE, Hill SM, Pellettier DB, (1988) 'Oncostatic signaling by the pineal gland and melatonin in the control of breast cancer' in *The Pineal Gland and Cancer*, Gupta D, Attanasio A, Reiter RG (eds.), Brain Research Promotion, Tubingen, pp. 1995.
48. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT, Holowachuk EW, Ruhoff MS, Kopf FHS, *Melatonin inhibition of cancer growth in vivo involves suppression of tumor fatty acid metabolism via melatonin receptor-mediated signal transduction events*. Cancer Res.1999 Sep 15; 59(18): 4693-701.
49. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT, Holowachuk EW, Ruhoff MS, *New action of melatonin on tumor metabolism and growth*, Biological Signals & Receptor. 8(1-2):49-55, 1999 Jan-Apr.
50. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT, Holowachuk EW, Ruhoff MS. *New insights into melatonin regulation of cancer growth*. Adv Exp Med Biol. 1999;460:337-43.
51. Blask DE, Wilson ST, Zalatan F, *Physiological melatonin inhibition of human breast cancer cell growth in vitro: evidence for glutathione-mediated pathway*, Cancer Research. 57(10):1909-14, 1997 May 15.
52. Bojkova B, Kubatka P, Mocikova K, Mnichova M, Ahlersova E, Ahlers I. *Effects of retinyl acetate and melatonin on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats. A preliminary report*. Folia Biol (Praha). 2000;46(2):73-6.
53. Bordt SL, McKeon RM, Li PK, Witt-Enderby PA, Melan MA. *NIE-115 mouse neuroblastoma cells express MT1 melatonin receptors and produce neurites in response to melatonin*. Biochim Biophys Acta. 2001 Jan 15;1499(3):257-64.
54. Borjigin J, Li X, Snyder SH, *The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999, 39:53-65.
55. Brainard GC, Kavet R, Kheifets LI. *The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature*. J Pineal Res. 1999 Mar;26(2):65-100. Review.
56. Brown R, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Stokes PE, Frazer A, *Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects*. Am J Psychiatry 1985; 142:811-8.
57. Bruera E, Neumann CM. *The uses of psychotropics in symptom management in advanced cancer*. Psychooncology. 1998 Jul-Aug;7(4):346-58. Review.
58. Bruera E. *Pharmacological treatment of cachexia: any progress?* Support Care Cancer. 1998 Mar;6(2):109-13. Review.
59. Brydon L, Petit L, de Coppet P, Barret P, Morgan PJ, Strosberg AD, Jockers R. *Polymorphism and signalling of melatonin receptors*. Reprod Nutr Dev 1999 May-Jun; 39 (3):315-24.
60. Brzezinski A, *Melatonin in humans*, New Eng J Med 1997 Jan 16; 336(3): 186-95.
61. Brzezinski A, Scibei MM, Lynch HJ, Deng MH, Wurtman RJ, *Melatonin in human preovulatory follicular fluid*, J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 865867.
62. Brzezinski A. *"Melatonin replacement therapy" for postmenopausal women: is it justified?* Menopause. 1998 Spring;5(1):60-4. Review.
63. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ, Viswanthan M, Zisapel N, *Prospects of the clinical utilization of melatonin*, Biological Signals & Receptor. 7(4):195-219, 1998 Jul-Aug.
64. Bubis M, Anis Y, Zisapel N. *Enhancement by melatonin of GTP exchange and ADP ribosylation reactions*. Mol Cell Endocrinol. 1996 Oct 30;123(2):139-48.
65. Bubis M, Zisapel N, *A role for NAD+ and cADP-ribose in melatonin signal transduction*, Mol Cell Endocrinol, 1998 Feb; 137 (1):59-67.

66. Bubis M, Zisapel N. *Involvement of cGMP in cellular melatonin responses*. Biol Cell. 1999 Jan; 91(1):45-9.
67. Bulian D, Pierpaoli W. *The pineal gland and cancer. I. Pinealectomy corrects congenital hormonal dysfunctions and prolongs life of cancer-prone C3H/He mice*. J Neuroimmunol. 2000 Aug 1;108(1-2):131-5.
68. Bullough J, Rea MS, Stevens RG. *Light and magnetic fields in a neonatal intensive care unit*. Bioelectromagnetics. 1996;17(5):396-405.
69. Campbell FR, (1972), *Ultrastructural studies of transmural migration of blood cells in the bone marrow of rats, mice and guinea pigs*. Am J Anat, 135, 521.
70. Caplan LS, Schoenfeld ER, O'Leary ES, Leske MC. *Breast cancer and electromagnetic fields--a review*. Ann Epidemiol. 2000 Jan;10(1):31-44. Review.
71. Capozzi V, Zorzet S, Comelli M, Mavelli I, Perissin L, Giraldi T. *Melatonin decreases bone marrow and lymphatic toxicity of adriamycin in mice bearing TLX5 lymphoma*. Life Sci. 1998;63(19):1701-13.
72. Carranza-Lira S, Garcia Lopez F. *Related Articles Melatonin and climactery*. Med Sci Monit. 2000 Nov-Dec;6(6):1209-12. Review.
73. Castrucci AM, Almeida AL, al-Obeidi FA, Hadley ME, Hrubby VJ, Staples DJ, Sawyer TK. *Comparative biological activities of alpha-MSH antagonists in vertebrate pigment cells*. Gen Comp Endocrinol. 1997 Mar;105(3):410-6.
74. Cavallo A, Ritschel WA, *Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation*, J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 1882-1886.
75. Celoma FM, Niles LP, *Melatonin enhancement of gamma-amino butyric acid and nuscimol binding in rat brain*, Bioch Pharmacology 37, 1271, 1988.
76. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B, *A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache*. Cephalgia 1984; 4:13-20.
77. Checkley SA, Murphy DGM, Abbas GM, Marks M, Winton E, Palazidou E, Murphy DM, Franey C, Arendt J, *Melatonin rhythm in seasonal affective disorder*. Br J Psychiatry 1993;163:332-337.
78. Chubb CR. *Re: a significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer*. Gynecol Obstet Invest. 1999;48(2):146.
79. Chyan YJ, Poeggeler B, Omar RA, Chain DG, Frangione B, Ghiso J, Pappolla MA. *Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid*. J Biol Chem. 1999 Jul 30;274(31):21937-42.
80. Ciba Foundation Symposium: *Photoperiodism; Melatonin and the pineal*, Pitman, London, 1935, pag.323.
81. Ciesla W. *Can melatonin regulate the expression of prohormone convertase 1 and 2 genes via monomeric and dimeric forms of RZR/ROR nuclear receptor, and can melatonin influence the processes of embryogenesis or carcinogenesis by disturbing the proportion of cAMP and cGMP concentrations? Theoretic model of controlled apoptosis*. Med Hypotheses. 2001 Feb;56(2):181-93. Review.
82. Cini G, Coronello M, Mini E, Neri B, *Melatonin's growth-inhibitory effect on hepatoma AH 130 in the rat*, Cancer Letters. 125(1-2):51-9, 1998 Mar 13.
83. Cohn BA. *Melatonin and the skin: from frog to human*. Int J Dermatol. 1996 Oct;35(10):695-7. Review.
84. Coker KH. *Meditation and prostate cancer: integrating a mind/body intervention with traditional therapies*. Semin Urol Oncol. 1999 May;17(2):111-8. Review.
85. Collin J P, Arendt J Gern WA, 1988, *Le "Troisieme Oeil"*, La Recherche, 203, 1154-65.
86. Collin P, 'Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis Cerebri' in *The Pineal Gland*, Wolstenhome GEW and Knight J (eds.), Churchill Livingstone, Edimburg, 1972, pp. 79-125.

87. Conti A. *Oncology in neuroimmunomodulation. What progress has been made?* Ann NY Acad Sci. 2000;917:68-83. Review.
88. Cook MR, Graham C, Kavet R, Stevens RG, Davis S, Kheifets L. *Morning urinary assessment of nocturnal melatonin secretion in older women.* J Pineal Res. 2000 Jan;28(1):41-7.
89. Coon S.L., Mazuruk K., Bernard M., Roseboom P.H., Klein D.C., Rodriguez J.R., *The human serotonin N-acetyl-transferase (EC 2.3.1.87) gene (AANAT): structure, chromosomal localization, and tissue expression.* Genomics 1996 May 15; 34 (1):76-84.
90. Cos S, Alvarez A, Mediavilla MD, Bartsch C, Bartsch H, Sanchez-Barcelo EJ. *Influence of serum from healthy or breast tumor-bearing women on the growth of MCF-7 human breast cancer cells.* Int J Mol Med. 2000 Jun;5(6):651-6.
91. Cos S, Fernandez F, Sanchez-Barcelo EJ. *Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro.* Life Sci. 1996 May 24;58(26):2447-53.
92. Cos S, Fernandez R, Guezmes A, Sanchez-Barcelo EJ. *Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells.* Cancer Res. 1998 Oct 1;58(19):4383-90.
93. Cos S, Fernandez R, *Melatonin effects on intercellular junctional communication in MCF-7 human breast cancer cells,* J Pineal Res 2000 Oct; 29(3): 166-71.
94. Cos S, Garcia-Bolado A, Sanchez-Barcelo EJ. *Direct antiproliferative effects of melatonin on two metastatic cell sublines of mouse melanoma (B16BL6 and PG19).* Melanoma Res. 2001 Apr;11(2):197-201.
95. Cos S, Recio J, Sanchez-Barcelo EJ. *Modulation of the length of the cell cycle time of MCF-7 human breast cancer cells by melatonin.* Life Sci. 1996;58(9):811-6.
96. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. *Melatonin and mammary pathological growth.* Front Neuroendocrinol. 2000 Apr;21(2):133-70. Review.
97. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. *Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention and treatment.* Histol Histopathol. 2000 Apr;15(2):637-47.
98. Cos S, Verduga R, Fernandez-Viadero C, Megias M, Crespo D. *Effects of melatonin on the proliferation and differentiation of human neuroblastoma cells in culture.* Neurosci Lett. 1996 Sep 27;216(2):113-6.
99. Czeisler C A, Dumont M, Duffy J E et al., *Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker.* Lancet, 340: 933-936, 1992.
100. Dai J, Ram PT, Yuan L, Spriggs LL, Hill SM. *Transcriptional repression of RORalpha activity in human breast cancer cells by melatonin.* Mol Cell Endocrinol. 2001 May 15;176(1-2):111-20.
101. Danforth DN Jr, Tamarkin L, Lippman ME, *Melatonin increases estrogen receptor binding activity of human breast cancer cells.* Nature, 1983 Sep. 22-28; 305 (5932):323-5.
102. Dauchy RT, Sauer LA, Blask DE, Vaughan GM. *Light contamination during the dark phase in "photoperiodically controlled" animal rooms: effect on tumor growth and metabolism in rats.* Lab Anim Sci. 1997 Oct;47(5):511-8.
103. David GFX, Herbert J, (1973) *Experimental evidence for a synaptic connection between habenula and pineal ganglion in the ferret.* Brain Research, 64, 327-43.
104. De Bruyn PPH, Michelsen S, Thomas TB, (1971) *Migration of blood cells of the bone marrow through the sinusoidal wall.* J Morphol, 133, 417.
105. De Felice F, Quattrone B, *Lo psichiatra ed il paziente depresso.* Atti del 1° Convegno di aggiornamento della Lega di Igiene Mentale, Reggio Calabria 24-25 novembre 1997.
106. Deguchi T, Axelrod J, *Control of circadian change of serotonin N-acetyl-transferase in the pineal organ by the B-adrenergic receptor.* Proc Natl Acad Sc. USA, 69, 2547-2550, 1972.

107. Desai SH, Boskovic G, Eastham L, Dawson M, Niles RM. *Effect of receptor-selective retinoids on growth and differentiation pathways in mouse melanoma cells*. *Biochem Pharmacol*. 2000 May 15;59(10):1265-75.
108. Di A, Xu R, Peng S, Shan H, Qian Z, *Melatonin inhibits TRH-stimulation prolactin gene expression of anterior pituitary cells in newborn rat in vitro*. *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1997 Dec; 19 (6):430-5.
109. Di pace DM, Webber RH, (1975), *Electrostimulation and morphologic study of the nerves of the bone marrow of the albino rat*. *ACTH Anat*, 93, 1.
110. Diaz Lopez B, Colmenero, Urquijo MD, Marin Fernandez B, *The antioxidants capacity of melatonin: its defensive role against age-related diseases*. *Med Clin (Barc)* 1998 May 16; 110 (17):668-76,
111. Dubbeis R, Reiter R J, Klenke E, Goebel A, Schnakenberg E, Ehiers C, Schiwara H W, Schloot W, *Melatonin in edible plants identified by radio immunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry*. *J Pineal Res*, 18:28, 1995.
112. Eck KM, Yuan L, Duffy L, Ram PT, Ayettey S, ChenI, Cohn CS, Reed JC, Hill SM, *A sequential treatment regimen with melatonin and all-trans retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 tumor cells*, *British Journal of Cancer*. 77(12):2129-37, 1998 Jun.
113. Eck-Enriquez K, Kiefer TL, Spriggs LL, Hill SM. *Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells*. *Breast Cancer Res Treat*. 2000 Jun;61(3):229-39.
114. Eckman AC, Leppaluoto J, Vakkuri O, *Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study*, *Journal Clinical Endocrinology* 77, 780, 1993
115. El-Missiry MA, Abd El-Aziz AF. *Influence of melatonin on proliferation and antioxidant system in Ehrlich ascites carcinoma cells*. *Cancer Lett*. 2000 Apr 14;151(2):119-25.
116. Erlich SS, Apuzzo LL, *The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance*, *J Neurosurg*, 1985 Sep; 63(3):321-41.
117. Erren TC, Piekarski C. *Does winter darkness in the Artic protect against cancer? The melatonin hypothesis revisited*. *Med Hypotheses*. 1999 Jul;53(1):1-5.
118. Erren TC, Piekarski C. *New options to test the melatonin hypothesis*. *Epidemiology*. 1999 Nov;10(6):785.
119. Esquifino AI, Castrillon P, Garcia-Bonacho M, Vara E, Cardinali DP, *Effect of melatonin treatment on 24-hour rhythms of serum ACTH, Growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and insulin in rats injected with Freund's adjuvant*. *J Pineal Res*, 1999 Aug; 27(1): 15-23.
120. Etzioni A, Luboshitzky R, Tiosano D, Ben-Harush M, Goldsher D, Lavie P. *Melatonin replacement corrects sleep disturbances in a child with pineal tumor*. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):261-3.
121. Farriol M, Venereo Y, Orta X, Castellanos JM, Segovia-Silvestre T. *In vitro effects of melatonin on cell proliferation in a colon adenocarcinoma line*. *J Appl Toxicol*. 2000 Jan-Feb;20(1):21-4.
122. Fevre-Montange M, Jouvet A, Privat K, Korf HW, Champier J, Reboul A, Aguera M, Mottolese C. *Immunohistochemical, ultrastructural, biochemical and in vitro studies of a pineocytoma*. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1998 May;95(5):532-9.
123. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. *Reduced cancer incidence among the blind*. *Epidemiology*. 1998 Sep;9(5):490-4.
124. Finin VS, Volotowskii JD, Koney SV, (1979), *Role of acetylcoesterinase in the transmembrane transfer of anions in erythrocytes*. *Biofizika*, 24, 96.
125. Foà P, Roizin L. *Sull'innervazione funzionale del midollo delle ossa*. *Nota II*. *Arch Se Biol*, 1936; 22, 595.

126. Fraschini F & RJ Reiter, *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation*, Plenum Press, New York, 1991, pag. 329.
127. Fraschini F, Demartini G, Esposti D, Scaglione, *Melatonin involvement in immunity and cancer*. Biol Signals Recept 1998 Jan-Feb; 7 (1):61-72.
128. Furuya Y, Yamamoto K, Kohno N, Yamamoto M, Saitoh Y. *Nocturnal 5-fluorouracil infusion to patients with breast cancer prior to surgery: appearance of 5-fluorouracil-induced AgNORs aggregation (FAA)*. Cancer Lett. 1997 Jun 3;116(1):79-84.
129. Futagami M, Sato S, Sakamoto T, Yokoyama Y, Saito Y. *Effects of melatonin on the proliferation and cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) sensitivity of cultured human ovarian cancer cells*. Gynecol Oncol. 2001 Sep;82(3):544-9.
130. Gagnon B, Bruera E, *A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer*. Drugs 1998 May, 55 (5):675-88.
131. Garcia FC, Van Dyke. DC, (1961), *Responses of rats of various ages to erythropoietin*, Prot Exp Soc Med, 106, 585.
132. Garcia-Patterson A, Puig-Domongo M, Webb SM, *Thirty years of human pineal research: do we know its clinical relevance?* J Pineal Research 1996 Jan; 20 (1): 1-6.
133. Garcia-Perganeda A, Guerriero JM, Rafii-El-Idrissi M, Paz Romero M, Pozo D, Calvo JR, J Neuroimmunol, 1999 Mar 1; 95 (1-2): 85-94.
134. Geoffriau M Brun J, Chazot G, Claustrat B, *The physiology and pharmacology of melatonin in humans*. Homi Res 1998;49 (3-4): 136-41.
135. Ghielmini M, Pagani O, de Jong J, Pampallona S, Conti A, Maestroni G, Sessa C, Cavalli F, *Double-blind randomized study on the myeloprotective effect of melatonin in combination with carboplatin and etoposide in advanced lung cancer*, British Journal of Cancer. 80(7):1058-61, 1999 Jun.
136. Gilad E, Laufer M, Matzkin H, Zisapel N. *Melatonin receptors in PC3 human prostate tumor cells*. J Pineal Res. 1999 May;26(4):211-20.
137. Giordano GF, Lichtman MA, (1973), *Marrow cell regress. The central interaction of barrier pore size and cell maturation*. J, Clin Invest, 52, 1154.
138. Graham C, Cook MR, Gerkovich MM, Sastre A. *Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light*. Environ Health Perspect. 2001 May;109(5):501-7.
139. Griffith D, Bjoro T, Gautvik K, Haug E, *Melatonin reduces the production and secretion of prolactin and growth hormone from rat pituitary cells in culture*, Acta Physiol. Scand. 1987 Sept; 13 (1):43-9.
140. Grimoldi N, Tomei G, Stankov B, Lucini V, Masini B, Caputo V, Repetti ML, Lazzarini G, Gaini SM, Lucarini C, Fraschini F, Villani R. *Neuroendocrine, immunohistochemical, and ultrastructural study of pineal region tumors*. J Pineal Res. 1998 Oct;25(3):147-58.
141. Grin W, Grunberger W. *A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer*. Gynecol Obstet Invest. 1998;45(1):62-5.
142. Gros M, (1846), *Note sur le nerfs des os*. C.R. Acad Sci, 23, 1100.
143. Gupta D & JR Reiter, *The Pineal Gland during development*, Croon Helm, London, 1986, pag. 274.
144. Gurwitz D. *Flight attendants, breast cancer, and melatonin*. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1389-90.
145. Hahn RA. *Does blindness protect against cancers?* Epidemiology. 1998 Sep;9(5):481-3. Review.
146. Haimov I, Laudon M, Zisapel N et al., *Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people*. Br Med J. 309: 167,1994.
147. Harker. LA, Fink CA, *Thromokinetics in man*, J Clin Invest, 1969; 48, 963.
148. Harland JD, Liburdy RP, *Environmental magnetic fields inhibits the antiproliferative action of tamoxifen and melatonin in a human breast cancer cell line*, Bioelectromagnetics. 18(8):555-62, 1997.

149. Harma M, *Shift work, jet-lag and sleep*. Duodecim, 107(18):1469-71, 1991.
150. Hartmann W, Kluge H, *The rhythm of melatonin synthesis in the epiphysis and its control by light*. Psychiatr Neurol Med Psychol, 41(4):224-9, 1989 April.
151. Hawinger J. *Mechanism involved in platelet vessel wall interaction*. Thromb. Haemost, 1995; 74(1):369-72.
152. Hawkins V, Shen Q, Chiueh CC. *Kynostatin and 17beta-estradiol prevent the apoptotic death of human neuroblastoma cells exposed to HIV-1 protease*. J Biomed Sci. 1999 Nov-Dec;6(6):433-8.
153. Hayashi M, Itabashi T, Moriyama Y. *D-aspartate is present in human retinoblastoma Y79 cells*. Neurosci Lett. 1999 May 21;267(1):37-40.
154. Herbert DC, Reiter R J, *Influence of protein calorie malnutrition on the circadian rhythm of pineal melatonin in the rat*. Proc Soc Exp Biol Med. 166: 360-363, 1981.
155. Herrstedt J. *Prevention and management of mucositis in patients with cancer*. Int J Antimicrob Agents. 2000 Oct;16(2):161-3. Review.
156. Hill SM, Teplitzky S, Ram PT, Kiefer T, Blask DE, Spriggs LL, Eck KM. *Melatonin synergizes with retinoic acid in the prevention and regression of breast cancer*. Adv Exp Med Biol. 1999;460:345-62.
157. Hindle WH. *Hormone alterations in breast cancer: examining the hypotheses*. Medscape Womens Health. 1999 Jan-Feb;4(1):4.
158. Hodde KC, *The vascularization of the rat pineal organ*, Progress in Brain Research, 1979; 52, 39-44.
159. Holdaway IM, Mason BH, Gibbs EE, Rajasoorya C, Lethaby A, Hopkins KD, Evans MC, Lim T, Schooler B. *Seasonal variation in the secretion of mammatrophic hormones in normal women and women with previous breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 1997 Jan;42(1):15-22.
160. Hu DN, McCormick SA, Roberts JE. *Effects of melatonin, its precursors and derivatives on the growth of cultured human uveal melanoma cells*. Melanoma Res. 1998 Jun;8(3):205-10.
161. Hu DN, Roberts JE, *Melatonin inhibits growth of cultured human uveal melanoma cells*, Melanoma Research. 7(1):27-31, 1997 Feb.
162. Huether G, Poeggeler B, Reimer A, George A, *Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract*. Life Sci. 51: 945-953, 1992.
163. Hunselmann M, 1967, *Vergleichende histologische Untersuchungen uber das vorkommen von Glia fasern in der Epiphysis cerebri von Saugertieren*, Acta Anatomy (Basel), 66, 249, 78 (cited in Vollrath, 1981).
164. Illnerova H, Buresova M, Presi J, *Melatonin rhythm in human milk*. J Clin Endocrin Metab, 1993; 77: 838-841.
165. Imaida K, Hagiwara A, Yoshino H, Tamano S, Sano M, Futakuchi M, Ogawa K, Asamoto M, Shirai T. *Inhibitory effects of low doses of melatonin on induction of preneoplastic liver lesions in a medium-term liver bioassay in F344 rats: relation to the influence of electromagnetic near field exposure*. Cancer Lett. 2000 Jul 3;155(1):105-14.
166. Imaida K, Taki M, Watanabe S, Kamimura Y, Ito T, Yamaguchi T, Ito N, Shirai T. *The 1.5 GHz electromagnetic near-field used for cellular phones does not promote rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay*. Jpn J Cancer Res. 1998 Oct;89(10):995-1002.
167. Imaida K, Taki M, Yamaguchi T, Ito T, Watanabe S, Wake K, Aimoto A, Kamimura Y, Ito N, Shirai T. *Lack of promoting effects of the electromagnetic near-field used for cellular phones (929.2 MHz) on rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay*. Carcinogenesis. 1998 Feb;19(2):311-4.
168. Ishido M, Nitta H, Kabuto M. *Magnetic fields (MF) of 50 Hz at 1.2 microT as well as 100 microT cause uncoupling of inhibitory pathways of adenylyl cyclase mediated by melatonin 1a receptor in MF-sensitive MCF-7 cells*. Carcinogenesis. 2001 Jul;22(7):1043-8.

169. Jacobson JS, Workman SB, Kronenberg F. *Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: a review of the biomedical literature*. J Clin Oncol. 2000 Feb;18(3):668-83. Review.
170. Jan JE, Tai J, Hahn G, Rothstein RR. *Melatonin replacement therapy in a child with a pineal tumor*. J Child Neurol. 2001 Feb;16(2):139-40.
171. Jockers R, Petit L, Brydon L, de Coppet P, Strosberg AD, [Structure and function of melatonin receptors.] C R Seances Soc Biol Fil.1998; 192(4):659-67. Review. French
172. Jones MP, Melan MA, Witt-Enderby PA. *Melatonin decreases cell proliferation and transformation in a melatonin receptor-dependent manner*. Cancer Lett. 2000 Apr 14;151(2):133-43.
173. Kajdaniuk D, Marek B. *Influence of adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil on plasma insulin-like growth factor-I and chosen hormones in breast cancer premenopausal patients*. J Clin Pharm Ther. 2000 Feb;25(1):67-72.
174. Kallikinos-Maniakos A., *Megacaryocytes and platelets in central venous and arterial blood*, Acta Haematol, 1969; 42, 330.
175. Kanishi Y, Kobayashi Y, Noda S, Ishizuka B, Saito K. *Differential growth inhibitory effect of melatonin on two endometrial cancer cell lines*. J Pineal Res. 2000 May;28(4):227-33.
176. Kappers JA, *Innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat*, Anatomy Record, 1960; 136, 220-1.
177. Kappers JA, *Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organs of vertebrates*, Progress in Brain Research, 1965; 10, 87-153.
178. Karasek M, *Ultrastructure of the mammalian pineal gland: its comparative and functional aspects*, Pineal Research Reviews, 1983; 1, 1-48.
179. Karasek M, Pawlikowski M, *Antiproliferative effects of melatonin and CGP 52608*, Biological Signals & Receptors. 8(1-2):75-8, 1999 Jan-Apr.
180. Karbownik M, Gitto E, Lewinski A, Reiter RJ. *Relative efficacies of indole antioxidants in reducing autoxidation and iron-induced lipid peroxidation in hamster testes*. J Cell Biochem. 2001;81(4):693-9.
181. Karbownik M, Reiter RJ, Burkhardt S, Gitto E, Tan DX, Lewinski A. *Melatonin attenuates estradiol-induced oxidative damage to DNA: relevance for cancer prevention*. Exp Biol Med (Maywood). 2001 Jul;226(7):707-12.
182. Karbownik M, Reiter RJ, Cabrera J, Garcia JJ. *Comparison of the protective effect of melatonin with other antioxidants in the hamster kidney model of estradiol-induced DNA damage*. Mutat Res. 2001 Mar 1;474(1-2):87-92.
183. Karbownik M, Reiter RJ. *Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation*. Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Oct;225(1):9-22. Review.
184. Kaufman RM, Airo R., Pollak S, Crosby W.H., *Circulating megacaryocytes and platelet release in the lung*. Blood. 1965; 26, 720.
185. Kauppila A, 'Dark season, a stress factor in human reproduction in a region with a strong seasonal contrast in luminosity' in *Adv Gynecol Endocrinol*, Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A, Facchinetti F (Eds), vol. 1° pagg.131-36.
186. Kauppila A, Kivela A, Pakarinen A, Kinkien P and Vakkuri O, *Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity*, J Clin Endocrinol Metab, 1987; 65.823-8.
187. Kauppila A, Pakarinen A, Kinkien P and Makila UM, *The effect of season on the circulating concentrations of anterior pituitary ovarian and adrenal cortex hormones and binding proteins in the subarctic area: evidence of increased activity of the pituitary-ovarian axis in spring*. Gynecol Endocrinol, 1987; 1, 137-50.
188. Kennedy SH, Tighe S, Brown M, *Melatonin and cortisol "switches" during mania, depression and euthymia in a drug-free bipolar patient*, Journal Nerv Ment Disease 177,300,1989.

189. Kerényi NA, Pandula E, Feuer GM, *Oncostatic effects of the pineal gland*, Drug Metabol. Interact 1990; 8 (3-4):313-9.
190. Kheifets LI, Matkin CC. *Industrialization, electromagnetic fields, and breast cancer risk*. Environ Health Perspect. 1999 Feb;107 Suppl 1:145-54. Review.
191. Kivela A, Kauppila A, Ylöstalo P, Vakkuri O and Leppaluoto J, *Menstrual and circadian secretion of melatonin, gonadotropins and prolactin in women*. Acta Physiol. Scand. 1988; 132, 321-7.
192. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. *Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment*. Br J Cancer. 2001 Feb 2;84(3):397-9.
193. Kopp WC, et al. *Immunological monitoring and clinical trials of biological response modifiers*. Cancer Chemother Biol Response Modif. 1994; 15: 226-286. Review.
194. Korf H W, Kramm C, Grip W J, *Further analysis of Photoreceptor-Specific Proteins in the rodent pineal organ and retina*, Advances in Pineal Research, 1991;Volume 5 (RJ Reiter ed.), John Libbey, London, pp. 115-22.
195. Korf HW, Moller M, Gery I, et al., *Immuno-cytochemical demonstration of retinal S antigen in the pineal organ of four mammalian species*. Cell Tissue Research, 1985; 239, 81-5.
196. Kossoy G, Ben-Hur H, Popovich I, Zabezhinski M, Anisimov V, Zusman I, *Melatonin and colon carcinogenesis. IV. Effect of melatonin on proliferative activity and expression of apoptosis-related proteins in the spleen of rats exposed to 1,2-dimethylhydrazine*, Oncol Rep, 2000 Nov; 7(6): 1401-1405.
197. Kothari A, Borges A, Ingle A, Kothari L. *Combination of melatonin and tamoxifen as a chemoprophylaxis against N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary tumors*. Cancer Lett. 1997 Jan 1;111(1-2):59-66.
198. Kubatka P, Bojkova B, M cikova-Kalicka K, Mnichova-Chamilova M, Adamekova E, Ahlers I, Ahlersova E, Cermakova M. *Effects of tamoxifen and melatonin on mammary gland cancer induced by N-methyl-N-nitrosourea and by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, respectively, in female Sprague-Dawley rats*. Folia Biol (Praha). 2001;47(1):5-10.
199. Kumar CA, Das UN. *Effect of melatonin on two stage skin carcinogenesis in Swiss mice*. Med Sci Monit. 2000 May-Jun;6(3):471-5.
200. Kummer-Trost E, 1956, *Die Bildungen des Zwischenhirndaches der Agamidae, nebst Bemerkungen über die Lagebeziehungen des Vorderhims*. Morfologisches Jahrbuch, 97, 143-92. (Cited in Vollrath, 1981).
201. Kuntz A, Richins CA. *Innervation of the bone marrow*. J Comp Neurol, 1945; 83, 213.
202. Kvetnoy IM, Yuzhakov VV, Sandvik AK, Waldum HL. *Melatonin in mast cells and tumor radiosensitivity*. J Pineal Res. 1997 Apr;22(3):169-70. Review.
203. Kvetnoy JM, Levin IM, *Melatonin and tumor growth*, Eksp Onkol 1986; (4):11-5.
204. Lahiri DK, Davis D, Nurnberger JI Jr. *Detection of specific protein bands with melatonin-like immunoreactivity in different cell lines and human brain regions*. IUBMB Life. 1999 Jul;48(1):127-32.
205. Lahiri DK, Ghosh C. *Interactions between melatonin, reactive oxygen species, and nitric oxide*. Ann N Y Acad Sci. 1999;893:325-30.
206. Lahiri DK. *Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types*. J Pineal Res. 1999 Apr;26(3):137-46.
207. Lambrozo J, Touitou Y, Dab W. *Exploring the EMF-Melatonin Connection: A Review of the Possible Effects of 50/60-Hz Electric and Magnetic Fields on Melatonin Secretion*. Int J Occup Environ Health. 1996 Jan;2(1):37-47.
208. Lapin V, Ebels L, *The role of the pineal gland in neuroendocrine control mechanism of neoplastic growth*, J Neuronal Transm 1981; 50(2-4):275-82.

209. Lee PPN, Pang SE, *Identification and characterization of melatonin binding sites in the gastrointestinal tract of the ducks*. Life Sci 50, 117-125, 1991.
210. Lemaitre BJ, Leunay JM, Dreux C, Hartman L, Da Prada M, (1981), *Melatonin content, uptake and synthesis by blood platelets*. EPSG 2° Colloq. Giessen, 42.
211. Leman ES, Sisken BF, Zimmer S, Anderson KW. *Studies of the interactions between melatonin and 2 Hz, 0.3 mT PEMF on the proliferation and invasion of human breast cancer cells*. Bioelectromagnetics. 2001 Apr;22(3):178-84.
212. Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE, *Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture*, Br J Cancer.1995 Dec; 72(6):1435-40
213. Leone AM, Silman RE, Hill BT, Welan RDH, Shellard SA, *The pineal gland and cancer*, p. 273, Tuebingen.
214. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Frascini E, Bussone G, *Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache*. Cephalgia 1995; 15:224-229.
215. Lerchl A. Flight attendants, breast cancer, and melatonin. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1388-9.
216. Lesnikov VA e Pierpaoli W, *Pineal cross-transplantation (old-to-young and viceversa) as evidence for an endogenous "aging clock"*. Ann NY Acad Sci. 719, 456- 460,1994.
217. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, *Bright light, melatonin and biological rhythms: implications for the affective disorders*, Psychopharmacol Bull 21, 368, 1985.
218. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin F, Newsome DA, *Light suppresses melatonin secretion in humans*, Science 210,1267,1980.
219. Lezoualc'h F, Sparapani M, Behl C. *N-acetyl-serotonin (normelatonin) and melatonin protect neurons against oxidative challenges and suppress the activity of the transcription factor NF-kappaB*. J Pineal Res. 1998 Apr;24(3):168-78.
220. Li JC, Xu F. *Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin*. Biol Signals. 1997 Mar-Apr;6(2):77-89.
221. Li W, Hill HZ. *Induced melanin reduces mutations and cell killing in mouse melanoma*. Photochem Photobiol. 1997 Mar;65(3):480-5.
222. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch H, *Effects of melatonin on human mood and performance*, Brain Research 323, 201, 1984.
223. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzoia A, Paolorossi F, Vaghi M, Longarini R, Malugani F, Tancini G. *Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status*. European Journal of Cancer. 35(12):1688-92, 1999 Nov.
224. Lissoni P, Bolis S, Brivio F, Fumagalli L. *A phase II study of neuroimmunotherapy with subcutaneous low-dose IL-2 plus the pineal hormone melatonin in untreatable advanced hematologic malignancies*. Anticancer Res. 2000 May-Jun;20(3B):2103-5.
225. Lissoni P, Brivio O, Brivio F, Barni S, Tancini G, Crippa D, Meregalli S. *Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant melanoma*. J Pineal Res. 1996 Nov;21(4):239-42.
226. Lissoni P, Bucovec R, Bonfanti A, Giani L, Mandelli A, Roselli MG, Rovelli F, Fumagalli L. *Thrombopoietic properties of 5-methoxytryptamine plus melatonin versus melatonin alone in the treatment of cancer-related thrombocytopenia*. J Pineal Res. 2001 Mar;30(2):123-6.
227. Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, Scardino E, Musci R, Barni S, Maffezzini M, Meroni T, Rocco F, Conti A, Maestroni G. *Reversal of clinical resistance to LHRH analogue in metastatic prostate cancer*

by the pineal hormone melatonin: efficacy of LHRH analogue plus melatonin in patients progressing on LHRH analogue alone. *Eur Urol.* 1997;31(2):178-81.

228. Lissoni P, et al., *A randomized study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs. interleukin 2 plus pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma*, *Br J Cancer.* 69(1):196-199, 1994 Jan.
229. Lissoni P, et al., *Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients*, *Eur J Cancer Clin Oncol.* 25(5):789-795, 1989 May.
230. Lissoni P, et al., *Immunotherapy with subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal indole melatonin s a new effective therapy in advanced cancers of the digestive tract*, *Br J Cancer.* 67(6):1404-1407, 1993 Jun.
231. Lissoni P, Fumagalli L, Paolorossi F, Rovelli F, Roselli MG. *Anticancer neuroimmunomodulation by pineal hormones other than melatonin: preliminary phase II study of the pineal indole 5-methoxytryptophol in association with low-dose IL-2 and melatonin*. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents.* 11(3):119-22, 1997 Jul-Sep.
232. Lissoni P, Giani L, Zerbini S, Trabattoni P, Rovelli F. *Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms*. *Natural Immunity.* 16(1):27-33, 1998.
233. Lissoni P, Mandala M, Brivio F. *Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin*. *Eur Urol.* 2000 Jul;38(1):115-8.
234. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, Barni S, Tancini G, Fossati V, Maestroni G. *Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone*. *Oncology.* 1996 Jan-Feb;53(1):43-6.
235. Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzola A, Barni S, Chilelli M, Mancuso M, Tancini G, Conti A, Maestroni GJ. *A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state*. *Journal of Pineal Research.* 23(1):15-9, 1997 Aug.
236. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Ardizzoia A, Barni S, Brivio F, Maestroni GJ, Chilelli M. *A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic solid tumour patients*. *Br J Cancer.* 1996 Nov;74(9):1466-8.
237. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Barni S, Ardizzoia A, Brivio F, Zubelewicz B, Chatikhine V. *Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia?* *Eur J Cancer.* 1996 Jul;32A(8):1340-3.
238. Lissoni P, Pittalis S, Ardizzoia A, Brivio F, Barni S, Tancini G, Pelizzoni F, Maestroni GJ, Zubelewicz B, Braczkowski R. *Prevention of cytokine-induced hypotension in cancer patients by the pineal hormone melatonin*. *Support Care Cancer.* 1996 Jul;4(4):313-6.
239. Lissoni P, Pittalis S, Rovelli F, Zecchini S, Casati M, Tremolada M, Pelizzoni F. *Immunomodulatory properties of a pineal indole hormone other than melatonin, the 5-methoxytryptophol*. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1996 Jan-Mar;10(1):27-30.
240. Lissoni P, Rovelli F, Frassinetti A, Fumagalli L, Malysheva O, Conti A, Maestroni G. *Oncostatic activity of pineal neuroendocrine treatment with the pineal indoles melatonin and 5-methoxytryptamine in untreatable metastatic cancer patients progressing on melatonin alone*. *Neuroendocrinol Lett.* 2000;21(4):319-323.
241. Lissoni P, Rovelli F, Giani L, Fumagalli L, Mandala M. *Immunomodulatory effects of IL-12 in relation to the pineal endocrine function in metastatic cancer patients*. *Nat Immun.* 1998;16(5-6):178-84.
242. Lissoni P, Rovelli F, Giani L, Mandala M, Meregalli S, Barni S, Confalonieri G, Bonfanti A. *Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) secretion in early and advanced solid neoplasms: selective deficiency in metastatic disease*. *Int J Biol Markers.* 1998 Jul-Sep;13(3):154-7.

243. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. *Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients*. Neuroendocrinol Lett. 2001;22(1):45-7.
244. Lissoni P, Rovelli F, Meregalli S, Fumagalli L, Musco F, Brivio F, Brivio O, Esposti G. *Melatonin as a new possible anti-inflammatory agent*. J Biol Regul Homeost Agents. 1997 Oct-Dec;11(4):157-9.
245. Lissoni P, Rovelli F, Rivolta MR, Frigerio C, Mandala M, Barni S, Ardizzola A, Malugani F, Tancini G. *Acute endocrine effects of interleukin-12 in cancer patients*. J Biol Regul Homeost Agents. 1997 Oct-Dec;11(4):154-6.
246. Lissoni P, Tancini G, Barni S, Paolorossi F, Ardizzola A, Conti A, Maestroni G. *Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin*. Supportive Care in Cancer. 5(2):126-9, 1997 Mar.
247. Lissoni P, Tancini G, Paolorossi F, Mandala M, Ardizzola A, Malugani F, Giani L, Barni S. *Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: a phase II study*. Journal of Pineal Research. 26(3):169-73, 1999 Apr.
248. Lissoni P. *Modulation of anticancer cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-methoxytryptamine and 5-methoxytryptophol in the treatment of human neoplasms*. Ann N Y Acad Sci. 2000;917:560-7.
249. Loscher W, Mevissen M, Haussler B. *Seasonal influence on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats under controlled laboratory conditions*. Pharmacol Toxicol. 1997 Dec;81(6):265-70.
250. Loscher W, Mevissen M, Lerchl A. *Exposure of female rats to a 100-microT 50 Hz magnetic field does not induce consistent changes in nocturnal levels of melatonin*. Radiat Res. 1998 Nov;150(5):557-67.
251. Luboshitzky R, Lavi S, Thuma I, Lavie P. *Nocturnal melatonin and luteinizing hormone rhythms in women with hyperprolactinemic amenorrhea*. J Pineal Res. 1996 Mar;20(2):72-8.
252. Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, Shen-Orr Z, Futerman B, Linn S. *Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2001 Sep;76(3):506-10.
253. Lucarelli F, Porcellini A, Carnevali C. *Fetal and neonatal erythropoiesis*. Ann NY Acad Sci, 1968; 149, 544.
254. Lukasyk A, Reiter RJ. *Histopathological evidence for the secretion of polypeptides by the pineal gland*, American Journal of Anatomy, 1975;143, 451-64.
255. Lupowitz Z, Zisapel N. *Hormonal interactions in human prostate tumor LNCaP cells*, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 68(1-2):83-8, 1999 Jan.
256. Lynn WS, Wong PK. *Neuroimmunopathogenesis of ts1 MoMuLV viral infection*. Neuroimmunomodulation. 1998 Sep-Oct;5(5):248-60.
257. Maestroni GIM, Conti A, Pierpaoli W. *Melatonin, stress, and the immune system*. Pineal Res Rev. 1989; 7, 203.
258. Maestroni GJ, Conti A. *Melatonin in human breast cancer tissue: association with nuclear grade and estrogen receptor status*. Lab Invest. 1996 Oct;75(4):557-61.
259. Maestroni GJ. *Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer*. Adv Exp Med Biol. 1999;467:217-26. Review.
260. Maestroni GL, Conti A, Pierpaoli W. *Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer*. Ann NY Acad Sci 1988; 521:140-8.
261. Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C. *Managing cancer-related anorexia/cachexia*. Drugs. 2001;61(4):499-514. Review.
262. Marelli MM, Limonta P, Maggi R, Motta M, Moretti RM. *Growth-inhibitory activity of melatonin on human androgen-independent DU 145 prostate cancer cells*. Prostate. 2000 Nov 1;45(3):238-44.

263. Martins E Jr, Fernandes LC, Bartol I, Cipolla-Neto J, Costa Rosa LF. *The effect of melatonin chronic treatment upon macrophage and lymphocyte metabolism and function in Walker-256 tumour-bearing rats*. J Neuroimmunol. 1998 Feb;82(1):81-9.
264. Matsui DH, Machado-Santelli GM, *Alteration in F-actin distribution in cells treated with melatonin*, Journal of Pineal Research. 23(4):169-75, 1997 Nov.
265. Mawson AR. *Breast cancer in female flight attendants*. Lancet. 1998 Aug 22;352(9128):626.
266. McCarty MF. *Promotion of interleukin-2 activity as a strategy for 'rejuvenating' geriatric immune function*. Med Hypotheses. 1997 Jan;48(1):47-54. Review.
267. McElhinny AS, et al. *The effect of melatonin on cleavage rate of C57BL/6 and CBA/Ca preimplantation embryos cultured in vitro*. J Pineal Res. 1996 Aug; 21(1): 44-48.
268. Mcikova-Kalicka K, Bojkova B, Adamekova E, Mnichova-Chamilova M, Kubatka P, Ahlersova E, Ahlers I. *Preventive effect of indomethacin and melatonin on 7, 12-dimethylbenz/a/anthracene-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. A preliminary report*. Folia Biol (Praha). 2001;47(2):75-9.
269. Mediavilla MD, Cos S, Sanchez-Barcelo EJ, *Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro*, Life Sciences. 65(4):415-20, 1999.
270. Melendez J, Maldonado V, Ortega A. *Effect of melatonin on beta-tubulin and MAP2 expression in NIE-115 cells*. Neurochem Res. 1996 Jun;21(6):653-8.
271. Melen-Mucha G, Wiczuk K, Pawlikowski M, *Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 28 cancer*, Anticancer Research. 18(5A):3615-9, 1998 Sep-Oct.
272. Mullins UL, Gianutsos G, Eison AS, *Characterization of melatonin-induced fos-like immunoreactivity in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of the rat*. J Recept Signal Transduct Res. 1999 Sep; 19(5): 781-801.
273. Meredith S, Jackson K, Dudenhoefter G, Graham L, Epple J. *Long-term supplementation with melatonin delays reproductive senescence in rats, without an effect on number of primordial follicles*. Exp Gerontol. 2000 May;35(3):343-52.
274. Mevissen M, Haussler M, Lerchl A, Loscher W. *Acceleration of mammary tumorigenesis by exposure of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-treated female rats in a 50-Hz, 100-microT magnetic field: replication study*. J Toxicol Environ Health A. 1998 Mar 13;53(5):401-18.
275. Mevissen M, Haussler M, Loscher W. *Alterations in ornithine decarboxylase activity in the rat mammary gland after different periods of 50 Hz magnetic field exposure*. Bioelectromagnetics. 1999 Sep;20(6):338-46.
276. Mevissen M, Lerchl A, Loscher W. *Study on pineal function and DMBA-induced breast cancer formation in rats during exposure to a 100-mG, 50 Hz magnetic field*. J Toxicol Environ Health. 1996 Jun 7;48(2):169-85.
277. Mevissen M, Lerchl A, Szamel M, Loscher W. *Exposure of DMBA-treated female rats in a 50-Hz, 50 microTesla magnetic field: effects on mammary tumor growth, melatonin levels, and T lymphocyte activation*. Carcinogenesis. 1996 May;17(5):903-10.
278. Meydani M, Lipman RD, Han SN, Wu D, Beharka A, Martin KR, Bronson R, Cao G, Smith D, Meydani SN. *The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants*. Ann N Y Acad Sci. 1998 Nov 20;854:352-60. Review.
279. Michelsen K, *Hemodynamics of the bone marrow circulation*. Acta Physiol Scand, 1968; 73, 264.
280. Miles A, Philbrick. *Melatonin and Psychiatry*. Biol Psychiatry 23, 405, 1988.
281. Miles A, Thomas DR, 'Melatonin-A diagnostic marker in laboratory medicine?' in *Melatonin-Clinical Perspectives*, Miles A, Philbrick DRS, Thompson C (eds.), Oxford University Press, Oxford, 1988, pp. 253.

282. Miles A. & Coll, *Melatonin*, Oxford Med Publ, Oxford Univ Press, 1988, pag. 288.
283. Miller ML, McCuskey RS, *Innervation of bone marrow in the rabbit*. Scand J Haemat, 1973; 10, 17.
284. Miller MR, Kasanara M, *Observation on the innervation of human long bones*. Anat Rec, 1963; 145, 13.
285. Moccheggiani E, Perissini L, Santarelli L, Tibaldi A, Zorzet S, Rapozzi V, Giacconi R, Giraldi T, *Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2*. Int J Immunopharmacol, 1999 Jan; 21 (1):27-46.
286. Moccheggiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzio M, Pierpaoli W e Fabris N, *The immunoreconstituting effect of melatonin or pineal grafting and its relation to zinc pool in aging mice*. J Neuroimmunol. 53: 189-201, 1994.
287. Mockova K, Mnichova M, Kubatka P, Bojkova B, Ahlers I, Ahlersova E. *Mammary carcinogenesis induced in Wistar:han rats by the combination of ionizing radiation and dimethylbenz(a)anthracene: prevention with melatonin*. Neoplasma. 2000;47(4):227-9.
288. Moller M, Korf HW, *The innervation of the mammalian pineal gland with special reference to central pinealopetal projections*, Pineal Research Reviews, 1984; 2, 41-86.
289. Moller M, Mikkelsen JD, Larsen PG, *Advances in Pineal Research*, 1991; Volume 5 (eds J.Arendt and P. Pevet), John Libbey, London, pp. 13-32.
290. Moller M, Mollgard K, Kimble JE, 1975, *Presence of a pineal nerve in sheep and rabbit fetuses*, Cell and Tissue Research, 158, 451-9.
291. Moretti RM, Marelli MM, Maggi R, Dondi D, Motta M, Limonta P, *Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells*, Oncology Reports. 7(2):347-51, 2000 Mar-Apr.
292. Moulder JE. *Power-frequency fields and cancer*. Crit Rev Biomed Eng. 1998;26(1-2):1-116. Review.
293. Murata J, Sawamura Y, Ikeda J, Hashimoto S, Honma K. *Twenty-four hour rhythm of melatonin in patients with a history of pineal and/or hypothalamo-neurohypophyseal germinoma*. J Pineal Res. 1998 Oct;25(3):159-66.
294. Musatov SA, Anisimov VN, Andre V, Vigreux C, Godard T, Sichel F. *Effects of melatonin on N-nitroso-N-methylurea-induced carcinogenesis in rats and mutagenesis in vitro (Ames test and COMET assay)*. Cancer Lett. 1999 Apr 26;138(1-2):37-44.
295. Nelson CS, Ikeda M, Gompf HS, Robinson ML, Fuchs NK, Yoshioka T, Neve KA, Allen CN. *Regulation of melatonin 1a receptor signaling and trafficking by asparagine-124*. Mol Endocrinol. 2001 Aug;15(8):1306-17.
296. Nelson RJ, Demas GE. *Seasonal changes in immune function*. Q Rev Biol. 1996 Dec;71(4):511-48. Review.
297. Nelson RJ, Drazen DL. *Melatonin mediates seasonal adjustments in immune function*. Reprod Nutr Dev. 1999 May-Jun;39(3):383-98. Review.
298. Neri B, de Leonardis V, Gemelli MT, di Loro F, Mottola A, Ponchiotti R, Raugei A, Cini G. *Melatonin as biological response modifier in cancer patients*. Anticancer Res. 1998 Mar-Apr;18(2B):1329-32.
299. Neri B, et al., *Modulation of human lymphoblastoid interferon activity by melatonin in metastatic renal cell carcinoma. A phase II study*, Cancer. 73(12):3015-3019, 1994 Jun 15.
300. Nir I, Weiss L, Slavin S. *The use of melatonin and co-treatment with autologous or allogeneic cells as a model for control of malignant beta-cell leukemia*. Adv Exp Med Biol. 1999;460:407-9.
301. Nishimura S, Fujino Y, Shimaoka M, Hagihira S, Taenaka N, Yoshiya I. *Circadian secretion patterns of melatonin after major surgery*. J Pineal Res. 1998 Sep;25(2):73-7.
302. Norris WT, Bonnell JA, 'People in 50Hz electric and magnetic fields: Studies in the United Kingdom' in *Electromagnetic Fields and Neurobehavioral Function*, O'Connor ME, Lovely RH, Liss AR (eds.), New York, 1988, pp. 349.

303. Nowak JZ, Zawilska JB, *Melatonin and its physiological and therapeutic properties*. Pharm World Sci 1998 Feb; 20 (I): 18-27
304. O'brien PJ & Klein DC, *Pineal and retinal relationships*, Acad Press, 1986, pag. 442.
305. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP, *Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis*, Developmental Medicine & Child Neurology. 41(2):123-6, 1999 Feb.
306. Okshe A, 'Aspects of evolution of the pineal organ' in *The Pineal Gland and its Endocrin Role*, Axelrod J, Fraschini, Velo GP (eds.), Plenum Press, New York, 1982.
307. Okshe A, Ueck M, Rudemberg C, *Comparative Ultrastructural Studies Of Sensory And Secretory Elements In Pineal Organs*, Memoirs of the Society for Endocrinology, 1971; 19, 7-25.
308. Olcese J, *The mammalian pineal gland and reproduction. Controversies and strategies future research*. Adv Exp Med Biol. 1995;377 1-14.
309. Olcese J, Reuss S, Vollrath L, *Evidence for the involvement of the visual system in mediating magnetic field effects on pineal melatonin synthesis in the rat*. Brain Res, 1985; 333, 382.
310. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P, Brockhaus M, Hock C. *Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells*. J Neurochem. 2000 Jan;74(1):231-6.
311. Ottolenghi D. *Sur les nerfs de la moelle des os*. Arch It Biol, 1902; 37, 73.
312. Oxenkrug G, McIntyre IM, McCauley, *Single dose of tranlycypromine increases human plasma melatonin*, Biol Psychiatry 21,1081, 1986.
313. Panzer A, Lottering ML, Bianchi P, Glencross DK, Stark JH, Seegers JC. *Melatonin has no effect on the growth, morphology or cell cycle of human breast cancer (MCF-7), cervical cancer (HeLa), osteosarcoma (MG-63) or lymphoblastoid (TK6) cells*. Cancer Lett. 1998 Jan 9;122(1-2):17-23.
314. Panzer A, *Melatonin in osteosarcoma: an effective drug?* Medical Hypotheses. 48(6):523-5, 1997 Jun.
315. Panzer A, Viljoen M, *The validity of melatonin as an oncostatic agent*, Journal of Pineal Research. 22(4):184-202, 1997 May.
316. Panzer A, *Depression or cancer: the choice between serotonin or melatonin*. Med Hypotheses 1998 May; 50(5):385-7.
317. Papazisis KT, Kouretas D, Geromichalos GD, Sivridis E, Tsekrelis OK, Dimitriadis KA, Kortsaris AH. *Effects of melatonin on proliferation of cancer cell lines*. J Pineal Res. 1998 Dec;25(4):211-8.
318. Pappolla MA, Sos M, Omar RA, Bick RJ, Hickson-Bick DL, Reiter RJ, Efthimiopoulos S, Robakis NK. *Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide*. J Neurosci. 1997 Mar 1;17(5):1683-90.
319. Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Winczyk K, Melen-Mucha G, Gruszka A, Karasek M. *The antiproliferative effects of melatonin on experimental pituitary and colonic tumors. Possible involvement of the putative nuclear binding site?* Adv Exp Med Biol. 1999;460:369-72.
320. Pederson NT, *Occurrence of megacaryocytes in various vessels and their retention in the pulmonary capillaries in man*. Scand J Haematol, 1978; "21, 369.
321. Pepping J, *Melatonin*, American Journal of Health-System Pharmacy. 56(24):2520-7, 1999 Dec 15.
322. Petrakis NL, *Bone marrow pressure in leukemic and non leukemic patients*. J Clin Invest, 1954; 33, 27.
323. Petranka J, Baldwin W, Biermann J, Jayadev S, Barret JC, Murphy E. *The oncostatic action of melatonin in an ovarian carcinoma cell line*. J Pineal Res 1999 Apr; 26 (3); 129-36.
324. Petterborg LJ, Thalen BE, Kjellman BF, Wetterberg L, *Effect of melatonin replacement on serum hormone rhythms in a patient lacking endogenous melatonin*, Brain Res Bull, 1991; 27: 181-185.
325. Pevet P, *Ultrastructure of the mammalian pinealocyte, Pineal Gland, Volume 1, Anatomy and Biochemistry* (ed. RJ Reiter), CRC Press Inc. Boca Raton, Florida, 1981, pp. 122-54.

326. Pfeffer M, Maronde E, Molina CA, Korf HW, Stehle JH, *Inducible cyclic AMP early repressor protein in rat pinealocytes: a highly sensitive natural reporter for regulated gene transcription*. Mol Pharmacol. 1999 Aug; 56(2):279-89.
327. Pierpaoli W and YI CX, 'The pineal gland and melatonin: the aging clock? A concept and experimental evidence' in *Stress and the Aging Brain* (Edito da G Nappi, E Martignoni, AR Genazzani e F Petraglia), pp. 171-175. Aging Series. Raven Press, New York, 1990.
328. Pierpaoli W and YI CX, *The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. I. Thymus-mediated, immunoreconstituting and antivital activity of thyrotropin releasing hormone*. J Neuroimmunol. 27,99-109, 1990.
329. Pierpaoli W e Lesnikov VA, *Theoretical considerations on the nature of the pineal "aging clock"*. Gerontology. 43: 20-25, 1997.
330. Pierpaoli W e Maestroni G, *Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and, anti-stress hormone: its anti-aging effects*. Immunol Let. 16: 355-362, 1987.
331. Pierpaoli W, 'Integrated phylogenetic and ontogenetic of neuroendocrine and identity-defense, immune functions' in *Psychoneuroimmunology* (Edito da Ader R), pp. 575- 606. Academic Press, New York, 1981.
332. Pierpaoli W, 'Neuroimmunomodulation: an approach to the therapy of neurological diseases' in *Clinical Neuroimmunology* (Edito da Aarli JA, Behan WMH e Behan PO), pp. 500-505. Blackwell, Oxford, 1987.
333. Pierpaoli W, Bulian D, Dall'Ara, Marchetti B, Gallo F, Morale MC, Tirolo C e Testa N. *Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats*. Exp Gerontol, 1997, in press.
334. Pierpaoli W. *Neuroimmunomodulation of aging: a program in the pineal gland*. Ann NY Acad Sci, 1997, in press.
335. Pierpaoli W, Regelson W, Colman C. *La Fonte della Giovinezza*. pp. 194-196, Ed. Rizzoli, 1995.
336. Pierpaoli W. *The pineal gland as ontogenetic scanner of reproduction, immunity and aging*. Ann NY Acad Sci. 741:46-49, 1994.
337. Pillittere D, Miller M. *Researchers search for link between circadian rhythms, breast cancer*. J Natl Cancer Inst. 2000 May 3;92(9):686-9.
338. Pollack M, *Cancer controversy [letter; comment]*, Nature. 329(6678):752, 1998 Apr 23.
339. Poon AM, Mak AS, Luk HT. *Melatonin and 2[125I]iodomelatonin binding sites in the human colon*. Endocr Res. 1996 Feb;22(1):77-94.
340. Preslock JP. *The pineal gland: basic implications and clinical correlations*. Endocrine Reviews, 1998; 5, 282-308.
341. Privat K, Ravault JP, Chesneau D, Fevre-Montagne M, *Day/night variation of tryptophan hydroxylase and serotonin N-acetyltransferase mRNA levels in the ovine pineal gland and retina*. J Pineal Res.1999 May; 26(4):193-203.
342. Puccio M, Nathanson L. *The cancer cachexia syndrome*. Semin Oncol. 1997 Jun;24(3):277-87. Review.
343. Quay WB, *Pineal Chemistry in Cellular and Physiological Mechanism*, Charles Thomas, Springfield, Illinois, US, 1974.
344. Quay WB, *Pineal Chemistry*, C Thomas, Springfield, 1974, pag. 430.
345. Quay WP, 1973, *Retrograde perfusion of the pineal region and the question of pineal vascular Routes to brain and choroid plexuses*, American Journal of Anatomy, 137,387-402.
346. Raikhlin NT, Kvetnoy IM, *Dynamics of changes in enterochromaffin cells during tumor growth*, Vopr Onkol 1976; 22(1):53-9.

347. Ram PT, Kiefer T, Siverman M, Song Y, Brown GM, Hill SM, *Estrogen receptor transactivation in MCF-7 breast cancer cells by melatonin and growth factors*. Mol Cell Endocrinol 1998 Jun 25; 141 (1-2):53-64.
348. Ram PT, Yuan L, Dai J, Kiefer T, Klotz DM, Spriggs LL, Hill SM. *Differential responsiveness of MCF-7 human breast cancer cell line stocks to the pineal hormone, melatonin*. J Pineal Res. 2000 May;28(4):210-8.
349. Rao GN, Ney E, Herbert RA. *Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c-neu breast cancer oncogene*. Breast Cancer Res Treat. 2000 Dec;64(3):287-96.
350. Rato AG, Pedrero JG, Martinez MA, del Rio B, Lazo PS, Ramos S, *Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding*, FASEB Journal. 13(8):857-68, 1999 May.
351. Redfem P, Minors D, Waterhouse J, *Circadian rhythms, jet-lag, and chronobiotics: an overview*. Chronobiol Int, 11(4):253-65, Aug 1994
352. Regelson W, Pierpaoli W, *Melatonin: a rediscovered antitumor hormone? Its relation to surface receptors; sex steroid metabolism, immunologic response, and chronobiologic factors in tumor growth and therapy*, Cancer Invest 1987; 5 (4):379-85.
353. Reiter RJ, (1988 b) 'Pineal Gland, cellular proliferation and neoplastic growth: An historical account' in *The Pineal Gland and Cancer*, Gupta D, Attanasio A., Reiter RJ (eds.), Brain Research Promotion, Tubingen, pp.41.
354. Reiter RJ, *Pineal function during aging: attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences*. Acta Neurobiol Exp. (Warsz) 1994; 54 Suppl: 31-9.
355. Reiter RJ, *Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and its physiological interactions*. Endocrinol Rev, 12:151-180, 1991.
356. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. *Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo*. Biol Signals Recept. 2000 May-Aug;9(3-4):160-71. Review.
357. Reiter RJ, *The pineal Gland*, CRC Press, Vol. 3, Boca Raton, 1982.
358. Reiter RJ, *The pineal Gland*, Raven Press, 1984, pag. 382.
359. Reiter, RJ, *The mammalian pineal gland: Structure and function*, American Journal of Anatomy, 1981; 162, 307-313.
360. Repacholi MH, Greenebaum B. *Interaction of static and extremely low frequency electric and magnetic fields with living systems: health effects and research needs*. Bioelectromagnetics. 1999;20(3):133-60. Review.
361. Repacholi MH. *Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs*. Bioelectromagnetics. 1998;19(1):1-19. Review.
362. Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG, *Putative melatonin receptors in a human biological clock*. Science, 1988; 242: 78-81.
363. Rhineland FM, (1972), 'Circulation in bone' in *The biochemistry and physiology of bone*, Vol.II, Academic Press, NY, 1.
364. Roberts JE, Wiechmann AF, Hu DN, *Melatonin receptors in human uveal melanocytes and melanoma cells*, Journal of Pineal Research. 28(3):165-71, 2000 Apr.
365. Rollag MD, Niswender GD, *Radioimmunoassay of serum concentrations of melatonin in sheep exposed to different lighting regimens*. Endocrinology 98, 482-489, 1976.
366. Ronco AL, Halberg F, *The pineal gland and cancer*. Anticancer Research, 1996 Jul-Aug; 16 (4A):2033-9.
367. Rosenstein RE, Cardinali DP, *Central gabaergic mechanisms as target far melatonin activity in brain*, Neurochemistry International, 17, 373, 1990.

368. Rossi F, *L'innervazione del midollo osseo*. Arch It Anat Embriol, 1932; 29, 539.
369. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI, *Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation*. J Biol Chem 1999 Jul 30; 274 (31):22041-7.
370. Salvatore JR, Weitberg AB, Mehta S. *Nonionizing electromagnetic fields and cancer: a review*. Oncology (Huntingt). 1996 Apr;10(4):563-70; discussion 573-4, 577-8. Review.
371. Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. *Melatonin inhibits fatty acid transport in inguinal fat pads of hepatoma 7288CTC-bearing and normal Buffalo rats via receptor-mediated signal transduction*. Life Sci. 2001 May 11;68(25):2835-44.
372. Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. *Polyunsaturated fatty acids, melatonin, and cancer prevention*. Biochem Pharmacol. 2001 Jun 15;61(12):1455-62. Review.
373. Scalera G, Di Bella L, Rossi MT, Gualano L, *Effetti della Melatonina sulle piastrine in vitro. Aggregazione con ADP di piastrine pretrattate con melatonina (MLT). Sul ruolo fisiologico della Melatonina nella regolazione del tasso piastrinamico*. Dagli Atti del Congr. Soc. It. Di biologia Sperimentale, Società Italiana di Fisiologia, Società Italiana di Nutrizione Umana. L'Aquila, 27-29 sett. 1979.
374. Scott AE, Cosma GN, Frank AA, Wells RL, Gardner HS Jr. *Disruption of mitochondrial respiration by melatonin in MCF-7 cells*. Toxicol Appl Pharmacol. 2001 Mar 15;171(3):149-56.
375. Seidman MD, Quirk WS, Shirwany NA. *Reactive oxygen metabolites, antioxidants and head and neck cancer*. Head Neck. 1999 Aug;21(5):467-79. Review.
376. Semm P, Schneider T, Vollrath L, *Effects of earth-strength magnetic field on electrical activity of pineal cells*. Nature, 1980; 22 8, 607.
377. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G et al., *Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging*. Biol Psychiatry, 25:305-319, 1989.
378. Shiu SY, Li L, Xu JN, Pang CS, Wong JT, Pang SF. *Melatonin-induced inhibition of proliferation and G1/S cell cycle transition delay of human choriocarcinoma JAr cells: possible involvement of MT2 (MEL1B) receptor*. J Pineal Res. 1999 Oct;27(3):183-92.
379. Shiu SY, Xi SC, Xu JN, Mei L, Pang SF, Yao KM, Wong JT. *Inhibition of malignant trophoblastic cell proliferation in vitro and in vivo by melatonin*. Life Sci. 2000 Sep 15;67(17):2059-74.
380. Siebler M, Steinmetz H, Freund HJ. *Therapeutic entrainment of circadian rhythm disorder by melatonin in a non-blind patient*. J Neurol. 1998 Jun-Jul;245(6-7):327-8.
381. Simonneaux V, Ouichou A, Craft C, Pevet P, *Presynaptic and postsynaptic effects of neuropeptide Y in the rat pineal gland*, J Neurochem 1994 Jun; 62 (6):2464-71.
382. Sinisi AA, Pasquali D, D'Apuzzo A, Esposito D, Venditto T, Criscuolo T, De Bellis A, Bellastella A. *Twenty-four hour melatonin pattern in acromegaly: effect of acute octreotide administration*. J Endocrinol Invest. 1997 Mar;20(3):128-33.
383. Skwarlo-Sonta K, *Functional connections between the pineal gland and immune system*. Acta Neuobiol Ex (Warsz) 1996; 56 (1):341-57.
384. Slovinska-Klencka D, Lewinski A, *Role of melatonin in human physiology and pathology. II. Involvement of melatonin in pathogenesis of affective and chronobiological disorders. Melatonin and the aging process*. Melatonin and neoplasms, Postepy Hig Med Dosw 1993; 47 (4):267-76.
385. Solar P, *[Melatonin and its wide-spectrum effects: use of melatonin in the treatment of tumors]*, Ceskoslovenska Fysiologie. 48(1):27-40, 1999 Feb.
386. Solomon C, Kremer R, White JH, Rhim JS. *Vitamin D resistance in RAS-transformed keratinocytes: mechanism and reversal strategies*. Radiat Res. 2001 Jan;155(1 Pt 2):156-162.
387. Son JH, Chung JH, Huh SO, Park DH, Peng C, Rosenblum MG, Chung YI, Joh TH. *Immortalization of neuroendocrine pinealocytes from transgenic mice by targeted tumorigenesis using the tryptophan hydroxylase promoter*. Brain Res Mol Brain Res. 1996 Apr;37(1-2):32-40.

388. Song W, Lahiri DK. *Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12*. J Mol Neurosci. 1997 Oct;9(2):75-92.
389. Stankov B, Fraschini E, Reiter RJ. *Melatonin binding sites in the central nervous system*. Brain Res Rev, 1991; 16: 245-256.
390. Stanley M, Brown GM. *Melatonin level are reduced in the pineal gland of suicide victims*, Psychopharmacology 24, 484, 1988.
391. Stevens RG, Davis S, Mirick DK, Kheifets L, Kaune W. *Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfatoxymelatonin in healthy women*. Epidemiology. 2000 Nov;11(6):660-5.
392. Stevens RG, Davis S. *The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer*. Environ Health Perspect. 1996 Mar;104 Suppl 1:135-40. Review.
393. Stevens RG, Hilakivi-Clarke L. *Alcohol exposure in utero and breast cancer risk later in life*. Alcohol Alcohol. 2001 May-Jun;36(3):276-7.
394. Sugden D, Weller JL, Klem DC. *Alfa-adrenergic potentiation of beta-adrenergic stimulation of rat pineal N-acetyl transferase: studies using citazoline and fluorine analog of norepinephrine*, Biochem Pharmacol. 1984 Dec 15; 33(24):3947-50.
395. Sugden D. *Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat*. J Pharmacol Exp Ther, 227(3): 587-591, 1983.
396. Suh BC, Kim JS, Namgung U, Han S, Kim KT. *Selective inhibition of beta(2)-adrenergic receptor-mediated cAMP generation by activation of the P2Y(2) receptor in mouse pineal gland tumor cells*. J Neurochem. 2001 Jun;77(6):1475-85.
397. Surrall K, Smith J, Padwick DJ. *Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin*, Journal Pharmacy and Pharmacol. 39, 840, 1987.
398. Takeda M, Haga M, Yamada H, Kinoshita M, Otsuka M, Tsuboi S, Moriyama Y. *Ionotropic glutamate receptors expressed in human retinoblastoma Y79 cells*. Neurosci Lett. 2000 Nov 17;294(2):97-100.
399. Tamarkin K, Baird CJ, Almeida OFX. *Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction*. Science, 1985; 227, 714-20, (Copyright by the AAAS).
400. Tamarkin L, Almeida OF, Danforth DN Jr., *Melatonin and malignant disease*, Ciba Found. Symp. 1985, 117:284-99.
401. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, Chabner B, Lippman M, *Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer*, Science, 1982 May 28; 216 (4549) :1003-5.
402. Tapp E, (1979) *The history and pathology of the human pineal gland*. Progress of Brain Research, 52, 481-500. Vollrath, I. 1981 The Pineal Organ. Springer-Verlag, Heidelberg.
403. Tapp E, Huxley M, *The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age*. 1972, Journal of Pathology, 108 137-44.
404. Tarquini R, Bruni V, Perfetto F, Bigozzi L, Tapparini L, Tarquini B. *Hypermelatoninemia in women with polycystic ovarian syndrome*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1996 Dec;1(4):349-50.
405. Taverna G, Trinchieri A, Mandressi A, Del Nero A, Mangiarotti B, Antonelli D, Chisena S, Pisani E. *Variation in nocturnal urinary excretion of melatonin in a group of patients older than 55 years suffering from urogenital tract disorders*. Arch Ital Urol Androl. 1997 Dec;69(5):293-7.
406. Teplitzky SR, Blask DE, Cheng Q, Myers L, Hill SM. *Melatonin and 9-cis-retinoic acid in the chemoprevention of NMU-induced rat mammary carcinoma*. Adv Exp Med Biol. 1999;460:363-7.
407. Teplitzky SR, Kiefer TL, Cheng Q, Dwivedi PD, Moroz K, Myers L, Anderson MB, Collins A, Dai J, Yuan L, Spriggs LL, Blask DE, Hill SM. *Chemoprevention of NMU-induced rat mammary carcinoma with the combination of melatonin and 9-cis-retinoic acid*. Cancer Lett. 2001 Jul 26;168(2):155-63.

408. Thun-Battersby S, Mevissen M, Loscher W. *Exposure of Sprague-Dawley rats to a 50-Hertz, 100-microTesla magnetic field for 27 weeks facilitates mammary tumorigenesis in the 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene model of breast cancer.* Cancer Res. 1999 Aug 1;59(15):3627-33.
409. Toitou Y, Fevre M, Bogdan A, et al., *Patterns of plasma melatonin with aging and mental conditions. Stability of nyctohemeral rhythm and differences in seasonal variation.* Acta Endocrinologica, 1984; 106, 145.
410. Tong M, Seth P, Penington DG, *Proplatelets and stress platelets,* Blood 1987; 69, 522.
411. Travlos GS, Wilson RE, Murrell JA, Chignell CF, Boorman GA. *The effect of short intermittent light exposures on the melatonin circadian rhythm and NMU-induced breast cancer in female F344/N rats.* Toxicol Pathol. 2001 Jan-Feb;29(1):126-36.
412. Tsim ST, Wong JT, Wong YH. *Calcium ion dependency and the role of inositol phosphates in melatonin-induced encystment of dinoflagellates.* J Cell Sci. 1997 Jun;110 ( Pt 12):1387-93.
413. Tsumanuma I, Tanaka R, Ichikawa T, Washiyama K, Kumanishi T. *Demonstration of hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) mRNA expression in pineal parenchymal tumors: histochemical in situ hybridization.* J Pineal Res. 2000 May;28(4):203-9.
414. Turek FW, and coll., Depts of Neurobiol And Pysiol And Neurology, Northwestern Univ, 2153 N. Campus Drive. Evanston. Il 60208 USA. From : Hanseatic Endocrine Conference “*Melatonin after four decades*”, August 27-30. 1998. University of Hamburg, Medical School.
415. Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T. *Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators.* Cancer Causes Control. 1996 Mar;7(2):197-204.
416. Vakkuri O, Rintamaki H, Leppaluoto J, *Presence of immunoreactive melatonin in different tissues of the pigeon (Columba livia).* Gen Comp Endocrinol. 58: 69-75, 1985.
417. Valevsky A, Modai I, Jerushalmy Z, Kikinzon L, Weizman A, *Effect of melatonin on active transport of serotonin into blood platelets.* Psychiatry Res 1995 Jul 28; 57 (2): 193-6.
418. van den Heiligenberg S, Depres-Brummer P, Barbason H, Claustrat B, Reynes M, Levi F. *The tumor promoting effect of constant light exposure on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats.* Life Sci. 1999;64(26):2523-34.
419. Vanecek J, Klein DC, *Melatonin inhibits gonadotropin-releasing hormone-induced elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in neonatal rat pituitary cells.* Endocrinology 1992 a; 130:701-707.
420. Vanecek J, Klein DC, *Sodium dependent effects of melatonin on membrane potential of neonatal rat pituitary cells.* Endocrinology, 1992 b; 131: 939-946.
421. Vanecek J, Klein DC, *A subpopulation of neonatal gonadotropin releasing-hormone-sensitive pituitary cells is responsive to melatonin.* Endocrinology 1993; 133: 360-367.
422. Vanecek J, *Inhibitory effect of melatonin on GnRh-induced LH release.* Rev Reprod 1999 May; 4 (2):76-72.
423. Vanecek Jiri, *Cellular Mechanisms of Melatonin Action,* Physiol Rev 1998; 78: 687-721.
424. Vaughan GM, *Melatonin in humans.* Pineal Research Reviews 2. 1984;141-201
425. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL. *Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland.* Br J Cancer. 1999 Jul;80(9):1459-60.
426. Vician M, Zeman M, Herichova I, Jurani M, Blazicek P, Matis P. *Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery.* J Pineal Res. 1999 Oct;27(3):164-9.
427. Vivien-Roels B, Pevet P, *Melatonin: presence and formation in invertebrates.* Experientia, 1993; 49: 642- 647.
428. Vollrat L, *The Pineal Gland,* Springer Verlag, Berlin, 1981, pag. 665.

429. Voordouw BCG, Euser R, Verdonk PER, Alberda BT, De Jong FH, Grogendijk AC, Fauser BC, Cohen M, *Melatonin and melatonin-progestin combinations after pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation.* J Clin Endocrinol Metab, 1992; 74: 108-117.
430. Wahab MH, Akoul ES, Abdel-Aziz AA. *Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice.* Tumori. 2000 Mar-Apr;86(2):157-62.
431. Waldenlind E, Ekblom K, Wetterberg L, Fanciullacci M, Marabini S, Sicuteri E, Polleri A, Murialdo G, Filippi U, *Lowered circannual urinary melatonin concentrations in episodic cluster headache.* Cephalgia 1994.
432. Waldenlind E, Ekblom K, Friberg Y, Saaf J, Wetterberg L, *Decreased nocturnal serum melatonin levels during active cluster headache period.* Opusc Med. 1984; 29:109-12.
433. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L, *Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:207- 213.
434. Waldhauser E, Boepple PA, Schemper M, Mansfield MJ, Crowley WF, *Serum melatonin in central precocious puberty is lower than age matched prepubertal children.* J Clin Endocrinol Metab, 1991; 73: 793-796.
435. Waldhauser E, Waldhauser M, Lieberman H R et al., *Bioavailability of oral melatonin in humans.* Neuroendocrinology, 39: 307-313, 1984.
436. Walker AB, English J, Arendt J, MacFarlane IA. *Hypogonadotrophic hypogonadism and primary amenorrhea associated with increased melatonin secretion from a cystic pineal lesion.* Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Sep;45(3):353-6.
437. Webb S M, Puig-Domingo M, *Role of melatonin in health and disease.* Clin Endocrinol, 42: 221-234,1995.
438. Webley GE, Lach MR. *Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro.* J Reprod Fertil, 1986; 78:711-717.
439. Welker HA, Semm P, Wilig RP, Commenty JC, Wilyschko W, Vollrath L, *Effects of artificial magnetic field on serotonin N-acetyltransferase and melatonin content of the rat pineal gland.* Exp Brain Res, 1983; 50, 426.
440. Welsh MG, *Pineal calcification: structural and functional aspects.* Pineal Research Reviews, 1985; 3, 41-68.
441. Wetterberg L, *Melatonin in humans' physiological and clinical studies.* Journal of Neural Transmission, Suppl. 13, 289-310, Springer-Verlag, 1978.
442. Wetterberg L, *Melatonin and clinical application.* Reprod Nutr 1999 May-Jun; 39 (3):367-82.
443. Wiechmann AF, Burden MA, *Regulation of AA-NAT and HIOMT gene expression by butyrate and cyclic AMP in Y79 human retinoblastoma cells.* J Pineal Res 1999 Sep; 27 (2): 116-21.
444. Wilson BW, Lueng F, Buschbom R, Stevens RG, Anderson LE, Reiter RJ,1988, 'Electric field, the pineal gland and cancer' in *The Pineal Gland and Cancer*, Gupta D, Attanasio A, Reiter RJ (eds.), Brain Research Promotions, Tubingen, pp.245.
445. Wilson. BW, Stevens RG, Anderson LE (eds.), *Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields: The question of cancer*, Battelle Press, Columbus, 1990, pp.383.
446. Wirz-Justice A, Graw P, Krauki K, *Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder.* J Psychiatr Res. 1990; 24:129-137.
447. Wurtman RJ & F Waldhauser, *Melatonin in Humans*, Center for Brain Sciences, Cambridge, MA, 1935, pag. 444.
448. Wurtman RJ, Axelrod J, Fischer J E, *Melatonin synthesis in the pineal gland: effect of light mediated by the sympathetic nervous system.* Science. 143, 1328-1330, 1964.

449. Wurtman RJ, Axelrod J, Phillips L S, *Melatonin synthesis in the pineal gland: control by light*. Science 142, 1071-1073, 1963.
450. Xi SC, Siu SW, Fong SW, Shiu SY. *Inhibition of androgen-sensitive LNCaP prostate cancer growth in vivo by melatonin: association of antiproliferative action of the pineal hormone with mtl receptor protein expression*. Prostate. 2001 Jan 1;46(1):52-61.
451. Xi SC, Tarn PC Brown GM, Pang SF, Shiu SY, *Potential involvement of mtl receptor and attenuated sex steroid-induced calcium influx in the direct anti-proliferative action of melatonin on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cell*, Pineal Res 2000 Oct; 29(3): 172-83.
452. Xu RK, Wu XM, Di AK, Xu JN, Pang CS, Pang SF. *Pituitary prolactin-secreting tumor formation: recent developments*. Biol Signals Recept. 2000 Jan-Feb;9(1):1-20. Review.
453. Yie SM, Niles LP, Younglay EV *Melatonin receptors on human granulose cell membrane*. J Clin Endocrinol Metab, 1995; 80: 1747-179.
454. Young I M, Francis PL, Leone AM, et al., *Night-day urinary 6-hydroxymelatonin production as a function of age, bodymass and urinary creatinine levels: a population study in 110 subjects aged 3-80*. 1986, Journal of Endocrinology, Suppl. Abstract N°32,111.
455. Yu L, Scaad NC, Klein DC, *Calcium potentiates cyclic AMP stimulation of pineal arylalkylamine N-acetyl transferase*, Journal of Neurochemistry, 1993; 60, 1436-43.
456. Zamboni L, Pease PC, *The vascular bed of the red bone marrow*, J Ultrastruct Res, 1961; 5, 65.
457. Zawilska JB, Nowak J, *Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications*. Poi J Pharacol 1999 Jan-Feb; 51 (1):3-23.
458. Zhang Z, Inserra PF, Liang B, Ardestani SK, Elliott KK, Molitor M, Watson RR. *Melatonin, immune modulation and aging*. Autoimmunity. 1997;26(1):43-53. Review.
459. Zimmermann R C, McDougale C J, Schumacher M, Olcese J, Heninger GR, Price LH, *Urinary 6-hydroxymelatonin sulfate as a measure of melatonin secretion during acute tryptophan depletion*. Psychoneuroendocrinology 18 (8): 567-78, 1993.
460. Zotter H, Kerbl R, Millner M, Kurz R. *Methylphenidate and melatonin for sleep disorder with optic glioma*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001 Sep;40(9):992-3.
461. [No Author listed], *Complementary treatments highlighted at recent meeting [news]*, Source Oncology (Huntington). 13(2):166, 1999 Feb.
462. [No authors listed] *Free in PMC, Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy*. Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trails. BMJ. 1999 Jan 23;318(7178):224-8.
463. [No authors listed] *Melatonin: interesting, but not miraculous*. Prescrire Int. 1998 Dec;7(38):180-7. Review.

**Publicazioni e relazioni del professor Luigi Di Bella inerenti alla Melatonina dal 1969 ad oggi:**

*Aggregazione con ADP di piastrine pretrattate con Melatonina (MLT)*, Boll. SIBS, 1979, 55, Com. 54.

*Aspetti funzionali del fattore trombocitico regolatore del tasso piastrinamico*, Boll. SIBS, 1974, 50, Com. 251.

*Azione della melatonina (MLT) sulla piastrinogenesi in vitro*, (1979a), Gualano L., Rossi. M.T., Scalera. G. Boll. Soc. it. Biol. Sper., 55, 323.

*Azione della Melatonina (MLT) sulla piastrinogenesi in vitro*, Boll. SIBS, 1979, 55, 323-326.

*Azione mielotropica della Melatonina (MLT)*, Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 26.

- Bone marrow platelet production after Melatonin i.v. infusion*, Third Colloquium of European Pineal Study Group, Pécs, 1984.
- Cardio-circulatory responses to Melatonin (MLT)*, Riunione congiunta SIBS-SIF-SINU, Sassari-Alghero, 1988.
- Dinamica megacariocitica e piastrinemia dopo Melatonina*, Boll. SIBS, 1971,47, Com. 224.
- Dinamica megacariocitica e piastrinemia dopo trattamento con Melatonina*, Arch. Fisiol., 1972, 69, 90-91.
- Dinamica midollare dopo trattamento sub acuto e cronico con Melatonina*, Arch. Fisiol., 1972, 69, 90-91.
- Dinamica midollare dopo trattamento subacuto e cronico con Melatonina*, Boll., SIBS, 1971, 47, Com. 125.
- Effect of Melatonin on circadian water intake by normal and tumor-bearing rats*, Riunione cong. SIBS-SIF-SINU, Ischia, 1994.
- Effetti della Melatonina (MLT) sopra il 2,3-DPG degli eritrociti circolanti di ratto*, Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 24.
- Effetti della Melatonina (MLT) sui megacariociti viventi di midollo di ratto*, Boll. SIBS, 1977, 53, Com. 44.
- Effetti della Melatonina (MLT) sulle piastrine in vitro*, Boll. SIBS, 1979, 55, Com. 114.
- Effetti della perfusione melatoninica sulla differenza artero-venosa del compartimento cellulare del sangue circolante nei ratti splenectomizzati*, Boll. SIBS, 1972, 48, Com. 118.
- Effetti dell'azione simultanea della melatonina (MLT) e dell'ADP sui megacariociti in vitro*, (1979b), Gualano L., Rossi M.T., Scalera G., Boll. Soc. it. Biol. Sper., 55, 389-393.
- Influence of neuropeptide Y on bone marrow megacaryocytes blood platelet count and blood glucose level*, XXXII Congress of The International union of Physiological Sciences. Glasgow 1993 Aug 1-6.
- L'aggregazione piastrinica in presenza di melatonina (MLT)*, Scalera G., Rossi M.T., Gualano L., Com. al Congresso Soc. It. Di Fisiologia, 25-26 maggio 1979.
- Melatonin and platelets/endothelium relationships*. Com. on the Satellite Symposium of the International Congress of Endocrinology. Sep. 6-9, 1992, Paris, France.
- 'Melatonin in Thrombocytopoiesis', Intern. Workshop, Tubingen, Sept.6-8, (1987), Rossi M.T. Published in *The pineal Gland an Cancer* Russel J. (Ed.), Reiter.
- Melatonin: an essential factor for the treatment and recovery from leukemia and cancer*, International Symposium on Melatonin, 1980, N. Birau & W. Schloot (Eds.), pag. 101-102.
- Molecular mechanism of bone marrow thrombocytopoiesis by melatonin*, Second Colloquium of European Pineal Study Group, Giessen, 1981.
- Nervous control of thrombocytopoiesis*, Proc. XXVI Intern., Congr. Physiol. Sci., New Dehli, 1974.
- Orientamenti fisiologici nella terapia delle emopatie*, Boll. Se., Med. 1974, 1-3.
- 'Perspective in pineal function', (1979c), Rossi M.T., Scalera G. in *The pineal gland of vertebrates including man*, Ariens Kappers & P. Pevet (Eds), (Prog.Brain Research., vol.52), Elsevier/North Holland Biochemical Press, Amsterdam, 475-78.
- Perspectives in Pineal functions*, First. Colloquium of European Pineal Study Group, Amsterdam, 1978.
- Photoperiod and rat's peripheral blood*, European Pineal Study Group, University of Surrey, 1990.
- Physiological basis for a rational therapy of bone marrow diseases*, XVth Intern. Congr. of Hematology, Kyoto, 1976, 9-45.
- Platelet turnover as influenced by melatonin*, International Symposium on Melatonin, 1980, N. Birau & W. Schloot (Eds.), pag. 173-174.
- Red blood cells generation and melatonin*, Internat. Symposium on Melatonin, 1980, N. Birau & W. Schloot (Eds.), pag. 175-176.
- Rilievi fisiologici ed effetti della (MLT) Melatonina sulle talassemie*, Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 221.

*Rilievi fisiologici ed effetti della melatonina (MLT) sulle talassemie*, Rossi M.T., Scalera G., Tarozzi. G., Bollettino SIBS, 1976, 52. Com.221.

*Ruolo del sistema abenulo-epifisario nella regolazione del tasso piastrinamico*, Boll., SIBS, 1969, 45, Com. 171.

*Serotonin-Melatonin Biological Interrelations*, 1991, Minuscoli G.C., Com. International Symposium on Pineal Hormones. Bowral, NSW, Australia, July 21-24.

*Stabilization of platelet membrane by Melatonin*. Com. SIBS LXI Assemblea Generale-Società Italiana di Fisiologia, XLIV Congresso Nazionale Società Italiana di Nutrizione Umana, XXV Riunione Generale. Sept. 23-26, 1992, Roma.

*Studio di alcuni fattori del ricambio piastrinamico*, Boll., SIBS, 1973, 49, Com. 125.

*Sul ruolo fisiologico della Melatonina (MLT) nella regolazione del tasso piastrinamico*, Boll. SIBS, 1979, 55. Com. 68.

*Sulla pressione osmotica del midollo osseo*, Battistini N., Coronati R., Rossi M.T., Scalera G., 1975a, Boll. Soc. It. Biol. Sper., 51, 18bis, 25.

*Ulteriore contributo al meccanismo di produzione delle variazioni del 2,3-DPG intraeritrocitario dopo trattamento con Melatonina (MLT)*, Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 21.

*Variazioni del 2,3-DPG eritrocitario dopo trattamento acuto con 5metossi-N-acetil-triptamma (Melatonina)*, Arch. Fisiol., 1976 (Riunione primaverile, Firenze).