

**Potenziale terapeutico della melatonina in stati di immunodeficienza, malattie virali e cancro. di Maestroni GJ.**

**Advances in Experimental Medicine & Biology. 467:217-26, 1999.**

Il mantenimento della salute dipende dall'abilità di rispondere in maniera appropriata ai fenomeni ambientali negativi attraverso una reciproca interazione tra il corpo e il cervello. In questo contesto, è ormai riconosciuto che la melatonina (MLT) ha un ruolo importante. Le cellule T-aiutanti hanno i recettori della membrana della cellula della melatonina accoppiata alla proteina G e, forse, i recettori nucleari della MLT. L'attivazione dei recettori della MLT favorisce il rilascio delle citochine delle cellule T-aiutanti, come il gamma-interferone e l'interleukin (IL-2), così come l'attivazione di nuove citochine opioidi che agiscono immunologicamente in maniera incrociata sia con l'interleukin-4 sia con il dynorphin B. È stato riportato che la MLT favorisce anche la produzione di interleukin-1, interleukin-6 e interleukin-12 nei monociti umani. Questi mediatori possono reagire a immunodeficienze secondarie, proteggere i topi contro malattie batteriche e virali letali, unirsi in maniera sinergica al IL-2 contro il cancro e influenzare l'emopoiesi. L'emopoiesi è influenzata dagli oppioidi indotti dalla MLT (MIO) che agiscono sui recettori degli oppioidi kappa-1 presenti nei macrofagi del midollo osseo. Clinicamente, la MLT può amplificare l'attività antitumorale di una bassa dose di IL-2, indurre un'oggettiva regressione del tumore e prolungare il periodo senza progressione e la sopravvivenza complessiva. La MLT sembra essere necessaria per l'efficacia di una bassa dose di IL-2 in quelle neoplasie che sono generalmente resistenti al solo IL-2. Scoperte simili furono ottenute in uno studio nel quale la MLT era combinata con il gamma-interferone in un carcinoma delle cellule renali. Inoltre, la MLT in combinazione con una bassa dose di IL-2 era in grado di neutralizzare la linfocitopenia indotta da intervento chirurgico nei pazienti con cancro. Il trattamento con IL-2 nei pazienti porta ad un'attivazione del sistema immunitario e crea la base biologica più adatta per la MLT. La scoperta che la melatonina stimola la produzione di IL-2 da parte dei monociti umani solo se incubati in presenza di IL-2 ribadisce ulteriormente questo concetto. D'altra parte, alte concentrazioni di melatonina sono state riscontrate nel tessuto umano cancerogeno del seno. La concentrazione di MLT, che era tre ordini di magnitudine più alta che quella presente nel plasma, è correlata a buoni marcatori prognostici come lo stato del recettore dell'estrogeno e il grado nucleare. Bisogna ancora stabilire se ciò è in qualche modo legato all'azione immunoneuroendocrina della MLT. Sono necessari studi clinici sugli effetti della MLT in combinazione con IL-2 o altre citochine nei pazienti con cancro e malattie virali inclusi pazienti infettati dall'HIV.