

# MELATONINA

Dalla ricerca agli interventi



Aspetti anatomo-fisiologici,  
clinico-terapeutici  
e problematiche sanitarie



EDIZIONI  
EUROMETING

RELAZIONE PER IL CONVEGNO DI REGGIO CALABRIA  
25 GENNAIO 1997

*Luigi di Bella*

Fui titubante nell'accettare di esporre le mie ormai trentennali proposte, e relativi principi, sulle nuove cure del cancro: la confusione, la generale ignoranza, la malafede, gli interessi obliqui, la boriosità, tutto contribuisce a pescare nel torbido, celare il vero, perseverare nell'errore, intanto che la gente muore e soffre.

Questi pensieri soprattutto mi hanno fatto accettare la proposta ed eccomi ad esporre quei principi che lentamente sono riuscito ad associare nell'omonimo protocollo DB che, se applicato tempestivamente e regolarmente, rappresenta un progresso su quelli precedenti.

Tutto è sorto ufficialmente nel 1969, quando comunicai al 45° Congresso della SIBS a Sassari l'aumento della piastrinemia nei ratti per circa 72 ore successive alla stimolazione dei gangli delle Habenulae. L'idea, strana, mi era stata suggerita dall'osservazione dei sintomi preagonici di un settenne leucemico, curato da un valente ematologo che mi aveva consentito di somministrare, durante i tre mesi della durata della malattia, QUANTITÀ MODESTE DI SEROTONINA. Ispirato dalla lettura della bibliografia sulle piastrine di MAUPIN B.<sup>1</sup> e dalle monografie di OTTAVIANI P., DETTORI A.G. & MANAI G.<sup>2</sup> e di OTTAVIANI P. & MANDELLI F.<sup>3</sup> e dai fondamentali reperti di BRACCO

1 *Blood platelets in Man and Animals* - Pergamon Press, Voll. 1 e 2., 1969.

2 *La malattia trombocitopenica* - Torino, Minerva Medica, 1956, pagg. 221.

3 *Le trombocitopenie* - Roma, 1968, pagg. 330.

M. & CURTI F. C.<sup>4</sup> di DA PRADA & Coll.,<sup>5</sup> pensai che il Mesencefalo e le Habenulae avrebbero potuto interferire sul metabolismo delle piastrine e sulla piastrinogenesi, e forse anche nell'eziopatogenesi della L.L..

Dopo l'isolamento e l'identificazione della struttura della melatonina,<sup>6</sup> la scoperta della sintesi biologica e dell'effetto della luce,<sup>7</sup> con l'approfondimento delle conoscenze sugli effetti biologici della serotonina<sup>8</sup> non può concepirsi l'azione della serotonina avulsa da quella della melatonina.

La virtuale mancanza di tossicità della melatonina,<sup>9</sup> l'insistenza dei soggetti interessati e l'ordine di idee che andavo covando, mi spinsero a saggiare l'effetto della melatonina (MLT), dapprima nelle trombocitopenie essenziali e, in seguito, in quelle secondarie ad emorragie, trattamenti chemioterapici, lunghi periodi d'inedia forzata, ecc. Fui così portato, quasi involontariamente, a consigliare ad un numero sempre crescente di pazienti, dalla patologia eccezionalmente assortita, la MLT; e poi un po' la volta con l'approfondire delle conoscenze eziopatogenetiche, anche altri rimedi che le cognizioni di Fisiologia e di Biochimica man mano mi suggerivano, discoste a volte, discordanti spesso da quelle canoniche.

4 "Experientia", 1954, 10, 71-72.

5 "Nature", 1967, 216, 1325.

6 LERNER A.B. - CASE J.D. - TAKAHASHI Y. - LEE T.H. & MORI W.: "J. Amer. Chem. Soc.", 1958, 80, 2587.

7 WURTMAN R.J. - AXELROD J. - PHILLIPS L.S.: "Science", 1963, 142, 1071-1073. V. anche: "Nature", 1968, 217, 953 - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1969, 62, 749-755, "J. Neurochem." 1971, 18, 1683-1687.

8 BARCHAS, J. & USDIN, E.: *Serotonin and Behavior*, N.Y., Acad. Press, 1973, pagg. 642; ERSPARMER, V.: "Handb. exp. Pharmacology", Vo. 19, 1966, N.Y., Springer Verl.; FOZARD, J.R.: *The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamin.* - Oxford Med. Publ., 1989, pagg. 410; WHITAKER - AZMITIA, P.M. & PEROUTKA, S.J.: *Serotonin*. ANN. N.Y. Acad. Sci. 1990, Vo. 600, pagg. 715.

9 LERNER, A.B. & NORDLUND, J.J.: J. of Neural Transmission. Suppl. 13, 1978, 139-147.

Quando nel secondo Simposio internazionale sulla somatostatina (Atene, War Museum, 1-3 giugno 1981) riferii i risultati già ottenuti, disponevo già di parecchie centinaia di casi che avevo potuto seguire grazie anche alla generosità della Serono tedesca, di cui ero stato ospite nel corso del primo Simposio a Friburgo, dove avevo seguito la relazione di GUILLEMIN, 15 gg. dopo ufficialmente insignito del Premio Nobel. Che l'adenipofisi dovesse giocare un ruolo importante nell'insorgenza dei tumori, negli animali oltre che nell'uomo, risultava del resto chiaramente dalla completa monografia di VAN DYKE, H.B.<sup>10</sup> che, nel corso della versione, mai edita, mi aveva fatto sorgere la prima idea della eventuale soppressione del tumore con l'asportazione dell'ipofisi; soprattutto dopo il perfezionamento della tecnica chirurgica dell'ipofisectomia e della scomparsa delle multiple metastasi in un paziente per la durata di tre anni dopo la ipofisectomia.

La scoperta della somatostatina<sup>11</sup> (14 a 28 aminoacidi) normalmente prodotta nell'area preottica dell'ipotalamo (ma è stata anche trovata nella corteccia, nel tronco encefalico, nel midollo spinale, in diversi neuroni noradrenergici, nel pancreas ed in altre zone del tubo gastroenterico, nel rene e nella vescica)<sup>12</sup> sconcerta e rende a volte imprevedibili gli effetti dell'impiego della sostanza nell'uomo. Gli effetti più pronunciati sono certamente sugli elementi somatotropi dell'adenipofisi, attraverso soprattutto l'inibizione degli effetti del GHRH. Poichè blocca gli effetti del TRH sulla produzione del TSH, si manifestano quasi sempre nel-

10 *The Physiology and Pharmacology of pituitary body*, 1939, The University of Chicago Press, voll. 1 e 2.

11 SRIF, SRIH: BRAZEAU, P., - VALE, W. - BURGUS, R.: *Science*, 1973, 179, 771

12 V. Bibliografia in: *Serono Symposia USA: GHRH, GH, and IGF* - Springer, Verlag, New York, 1993, pagg. 318 - Arnold R.: *Somatostatin analogues* - 1996, pagg. 120. Karger; *Serono Symposia USA, Growth Hormone Secretagogues* - Edd. BARRY B. BERCU & R. F. WALKER, 1996, Springer, Verlag pagg. 460.

l'impiego clinico segni più o meno larvati di ipotiroidismo, che forse contribuiscono a favorire l'azione antiblastica. La produzione di ACTH o di PROLATTINA non viene di norma influenzata, a meno che i pazienti siano degli addisoniani o iperprolattinemici.

L'inibizione di LHRH è stata osservata soltanto con la somatostatina 28. L'effetto sul pancreas è costante e spiega i risultati comunemente brillanti nei carcinomi cefalopancreatici; purtroppo la somatostatina colpisce tanto l'increzione insulinica, quanto quella glucagonica, la prima in prevalenza nei soggetti normoglicemici. L'esistenza di recettori alfa e beta cellulofile<sup>13</sup> ne spiega l'azione anfotropa. L'azione secretoinibitoria sul tratto gastro intestinale spiega la sintomatologia digestiva della somatostatina, che si può manifestare con dolori a tipo colico, stitichezza o diarrea, anoressia, meteorismo, fenomeni che occorre preavvertire al paziente, anche per distribuire opportunamente l'orario, la natura e l'entità dei pasti o l'adozione di eventuali misure preventive come colagoghi o coleretici, enterocinetici. Nei tumori del SNC compaiono difficilmente turbe somatostatina-dipendenti, forse anche per gli obbligatori epilettoprofilattici e la frequente riduzione dell'appetito. Nei tumori primitivi, meno in quelli metastatici, la somatostatina ha dato buoni risultati nell'adulto nella dose di tre mg/die; dosi più elevate non hanno dato in genere risultati apparentemente migliori.

È preferibile la somatostatina all'octotretotide. È inutile ricordare l'influenza negativa sulla crescita nel corso dello sviluppo, il quale però pare che ne risenta poco. L'azione della Somatostatina è altamente potenziata dall'ACTH (fino a mg 1/die o meno). Si oppongono l'ipokalemia e gli edemi agli arti inferiori. Dosi superiori a 3 mg/die non hanno dato risultati migliori; anzi con 6 mg nelle 24 ore sono comparsi fenomeni di intolleranza. La somministrazione sotto cute soddisfa pienamente ai requisiti terapeutici. Il più grave ostacolo alla terapia somatostatina è costituito dal costo: non pochi pazienti vi hanno dovuto

13 PAYEL, Y.C., ALHERDT, M. & ORCI, L: Science, 1982, 217, 1155.

rinunciare e limitarsi agli altri elementi del protocollo DB, con risultati mediocri. Il secondo non meno grave ostacolo è rappresentato dalla corrente abitudine di sospendere le cure già iniziate a domicilio e che cominciavano già a dare chiari risultati, tosto che per uno dei comuni incidenti di percorso (episodio influenzale, ecc.) il medico di base si è affrettato ad ordinare il ricovero ospedaliero.

Per questioni di principio, per preconcepita ostilità, per questi nonché per altri inconfessabili motivi. Fatti eccezionali casi, il ricovero temporaneo ospedaliero equivale a sospendere la continuità dell'applicazione del protocollo DB. È normale veder peggiorare fino all'*exitus* le condizioni in questi frangenti. Non pochi pazienti hanno osato sfidare le accurate *ricerche poliziesche* per continuare in qualche maniera l'applicazione del protocollo DB, sufficientemente e personalmente esperti ormai dell'evoluzione normale del processo.

È certo più agevole trangugiare qualche sorso di una miscela vitaminica e lasciare scivolare in bocca qualche minuscola compressina, che fare una sottocutanea con una siringa temporizzata. Il risultato terapeutico non è tuttavia sempre brillante, come si è dovuto dedurre all'analisi di casi del genere, a conferma del principio fondamentale del metodo proposto:

ESSERE ESSENZIALE PIÙ CHE L'INATTUABILE ED IMMAGINARIA UCCISIONE DI TUTTI GLI ELEMENTI NEOPLASTICI, LA REALIZZAZIONE DI TUTTE LE CONDIZIONI, NOTE, POSSIBILI E NON DANNOSE ENTRO DETERMINATI LIMITI, ATTE AD OSTACOLARE LO SVILUPPO (FINO ALLA MORTE ANCHE PER APOPTOSI) SOPRATTUTTO ATTRA VERSO L'INTERGIOCO FRA I NUMEROSI FATTORI DI CRESCITA. TUTTO CIÒ SENZA RINUNCIARE EVENTUALMENTE AD UN CERTO ANTINEOPLASTICO, PROBABILMENTE PIU' ATTIVO NEL CORSO DELL'ATTUAZIONE DEL PROTOCOLLO PROPOSTO.

Che si tratti di realtà, e non di alata fantasia, lo dimostra una comune osservazione, per cui sono già sufficienti innocenti 50 mg. di ciclofosfamide *per os*, nel corso dell'applicazione del protocollo DB, per far cadere qualche capello. Senza contare ovviamente i risultati generali, spesso

spettacolari, soprattutto se raffrontati, *in buona fede*, con tutti quelli ufficiali. L'essenziale sta nell'attivare tutti gli inibitori dei noti fattori di crescita, alle dosi e con tempestività e tempo opportuni. Il protocollo DB è nato in questa atmosfera, quella della vita e non dell'intossicazione e morte delle cellule; metodo che asseconda od esalta le reazioni vitali, senza ricercare con precisione statistica le dosi più opportune per uccidere. Il tumore è la deviazione dalla vita normale, per cui occorre riportare le reazioni deviate alla norma attraverso l'esaltazione di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita normale.

La contestazione di questi apodittici principi mi ricorda i sorrisi di scherno dei saggi di Saragozza riuniti nel 1490 per ascoltare la proposta di Colombo di "buscar" l'Oriente per l'Occidente. Con le parole non progredisce la Scienza: *Experimentum artis atque SCIENTIAE PRINCIPIMUM*. Sempre ligio al principio di "*non fingere hypotheses*" poiché "*metuendum est semper, esse cum tutus velis*" non mi rimaneva che provare sul numero più alto di casi i principi basilari, senza venir mai meno al principio rigoroso di "*primum non nocere*". Fra gli esoergoni quello che riveste forse la maggiore importanza per la crescita e la sua regolazione è il gruppo della vitamina A e dei retinoidi. Non occorre più rifarsi al papiro di Ebers od alla medicina postippocratica od a quella cinese per ricordare che la polvere di fegato era in grado di guarire l'emeralopia ed altre turbe delle membrane ed annessi oculari; e risalire all'isolamento da parte di OSBORNE & MEDEL; SHERMAN, DRUMOND & MELLANBY; al chiarimento del meccanismo d'azione e delle rispettive formulazioni chimiche da parte di KUHN, EULER, KARRER, WALD soprattutto.

Attraverso il ruolo nella funzione visiva, la vitamina A condiziona la funzione dei ritmi circadiani legati all'alternanza luce buio; attraverso l'azione genica viene regolata la crescita ed il metabolismo cellulare; attraverso gli effetti su tutti i tessuti originantisi da ciascuno dei tre foglietti embrionali, la vitamina esercita i suoi indispensabili effetti su tutti gli epiteli di rivestimento cutaneo e delle mucose, nonché su tutti i connettivi. Nozioni utili oltre tutto a vagliare i precetti per le tecniche radioterapiche, dove la resistenza è in larga misura funzione del grado di euvitaminosi A. Oltre mille retinoidi sono stati ormai ottenuti per sin-

tesi,<sup>14</sup> sia retinoli, che retinali come ac. retinoici; l'azione, che si svolge in parte attraverso i recettori nucleari, è in grado di modificare l'attività dei geni, e quindi la differenziazione e la riproduzione cellulare, la cancerogenesi; alcuni derivati tri- o tetraciclici dei retinoidi hanno mostrato esplicitare attività oltre un migliaio di volte superiore a quella del retinolo; composti vicini, molto poco studiati finora, come le citocalasine, probabilmente spiegheranno, un prossimo domani, le molte misteriose anomalie della differenziazione e della crescita nell'uomo. E non è forse ardita o temeraria la previsione di un migliore avvenire per i cancerosi. Con l'impiego pluridecennale di retinoidi si è avviata verso la guarigione definitiva un buon numero di pazienti ormai sicuramente votati a dolorosa morte.

Se la ricerca scientifica ha ben più vaste ed attendibili basi nei confronti di quella pragmatica, forzosamente seguita da noi, ciò non significa che quest'ultima debba di necessità essere bandita e respinta, solo perché tale; gran parte della storia della Scienza l'insegna. Basta solo ripetere le coraggiose affermazioni di WALD, N.J.:<sup>15</sup>

"Many people think that before one starts testing something in clinical practice one must understand how it works. That is a misconception. Many of the most effective agents in medicine were actually found to work in clinical practice well before their mechanism of action were understood".

Continuando tuttavia a seguire la logica ispiratrice del protocollo DB, di eliminare cioè od ostacolare l'azione almeno dei più importanti fattori di crescita, ci si sarebbe dovuti rivolgere alla PROLATTINA, il cui spettro d'azione centrale e periferico R.M. McLEOD non esita a qualificare "immense", com'era del resto emerso nel primo Congresso

<sup>14</sup> SPORN, M.B. & ROBERTS, A.B.: Orlando, Academic Press, Vol. 1.

<sup>15</sup> *Retinoids, differentiation and diseases*. Giba Foundation Symposia 113, 1985, I-I London, Pitman.

internazionale di Bruxelles e nei successivi di Nizza, di Atene e di Charlottesville, nell'Università di Virginia (1984). Dopo l'isolamento dell'ormone<sup>16</sup> e l'elaborazione del metodo di dosaggio RIA specifico e sufficientemente sensibile,<sup>17</sup> la determinazione corrente della prolattinemia assume nella personale esperienza valore non inferiore a quello di numerosi markers. Si è dimostrata utile soprattutto la sistematica determinazione alla prima comparsa dei noduli in qualunque quadrante a qualsiasi età, in ogni condizione dell'apparato genitale, nel parenchima mammario, eventualmente ripetuta sistematicamente, non solo ai fini decisionali, prognostici e curativi, ma anche profilattici, soprattutto nel primo quinquennio dopo il menarca, quando il complesso della vita moderna incide forse negativamente sull'armonico e regolare sviluppo del seno. Qualche decimo di milligrammo di bromocriptina giornaliero, insieme ad una miscela di retinoidi, ha sempre contribuito a mantenere regolare lo sviluppo del seno ed a controllare l'evoluzione dei frequenti adenofibromi.

La correlazione dell'attività anti-proliferativa della prolattina in cellule NB2 di linfoma ribadisce la giustezza dei principi guida del protocollo DB.<sup>18</sup>

La bibliografia relativa alla secrezione ectopica della prolattina, isolatamente od in comune con altri ormoni, gli indici della produzione della prolattina come la galattorrea; lo studio degli effetti della bromocriptina sulla secrezione in vivo della prolattina, nonché sulla mitosi di cellule secernenti la prolattina; la descrizione dei sintomi concomitanti con la comparsa e l'evoluzione dei prolattinomi e della loro regressione a seguito degli interventi chirurgici, sono tutti utili ai fini della comprensione del meccanismo d'azione della prolattina. L'identificazione del cDNA codificante; la forma lunga del recettore della prolattina in un

16 FRANT, A.G. & KLEINBERG, D.L.: Science, 1970, 170, 745.

17 HWANG, P., GUYDA, H. & FRIESEN, H.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 1902.

18 ROWE, R.C., COWDEN, E.A., FAIMAN, C. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 57, 942.

epatoma umano;<sup>19</sup> l'induzione con la prolattina del recettore specifico nel fegato di ratto<sup>20</sup> e l'influenza di estrogeni e della ipofisi,<sup>21</sup> suggeriscono un probabile rapporto con i tumori del fegato attraverso forse la accresciuta espressione dell'Hepatocyte Growth Factor.<sup>22</sup> Nella nostra esperienza non c'è accresciuta significatività per l'incidenza dei tumori del fegato in rapporto al valore dei tassi prolattinemici o all'intensità del trattamento con bromocriptina.

Sulla triade: SOMATOSTATINA, RETINOIDI – opportunamente proporzionati – e BROMOCRIPTINA poggia il perno del trattamento antiblastico seguito, proposto ed applicato. I risultati in ben numerosi casi sembrano buoni, migliori senz'altro di tutti quelli possibili con tutti gli altri metodi attualmente seguiti. Non crediamo sia esagerazione, travisamento – o peggio – invenzione di dati. Si è detto e ripetuto che i dati sono sufficientemente numerosi, ma non per una elaborazione statistica, che, per essere attendibile, dovrebbe poggiare su un numero sufficientemente omogeneo di casi, a meno di ritenersi appagati da piccole cifre che lasciano il tempo che trovano. Se si agisse con sufficiente razionalità, in buona fede, con un minimo di elasticità mentale tale da consentire di sganciarsi da schemi inveterati, inutili e micidiali, allora non occorrerebbe esaltare la convenienza delle proposte fatte. BASTEREBBE UN SOLO CASO DI LINFOMA MALIGNO n. H., trattato ed esitato come i tanti ormai noti agli uomini di buona volontà, PER VOLGERE L'ATTENZIONE ALLE NUOVE VEDUTE. Non è sete di gloria o di potere, avidità di guadagno o ambizione di fama immeritata che spingono a divulgare questi nuovi metodi. Ma è il bisogno di offrire una base di conforto a chi si avvia disperato verso una ineluttabile fine; è la nostalgia di varcare le soglie dell'avvilente impotenza professionale malamente coperta da ambigue affermazioni e futuristiche, immaginarie promesse, intanto che l'Umanità soffre, piange e muore!

19 BOUJIN, J.J.M. et al., Mol. Endocrinol, 1989, 3, 455.

20 POSNER, B.I. et al., Science, 1978, 59, 188.

21 POSNER, B.I. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1974, 71, 2407.

22 SKOUTERIS, G.G.: *Liver carcinogenesis*, NATO ASI Series; Cell Biology, Vol. 88, 1992, Springer Verl. New York, 1994, pgg. 482.