

Titolo: “Commentario: Il sistema neuroendocrino diffuso e la melatonina extrapineale –  
Commentary: The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin”

Codice: MLT016

Autore: Kvetnoy et al.

Data: 1997

Rivista: *Journal of Molecular Endocrinology* 18, 1–3

Argomento: melatonina

Accesso libero: no

DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0180001>

URL: [https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/18/1/jme\\_18\\_1\\_001.xml](https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/18/1/jme_18_1_001.xml)

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/10/22/mlt016-kvetnoy-et-al-1997>

Parole chiave: melatonina, extrapineale, sistema apud, sistema neuroendocrino diffuso, radicali liberi, scavenger

Tumore: n/a

Traduzione: l'articolo è stato tradotto tutto e senza semplificazioni

**Punti di interesse:** questo lavoro è breve commentario a 30 anni dalla scoperta del sistema APUD e a 20 anni dalla scoperta della produzione extrapineale della melatonina. Pearse nel 1966 suggerì per primo che potesse esistere un sistema cellulare specializzato e altamente organizzato in cui le cellule componenti hanno la capacità di produrre ormoni peptidici e ammine biogene. Nel 1969 Pearse usò il termine “APUD”, acronimo di assorbimento e decarbossilazione dei precursori delle ammine, per designare queste cellule. Poiché ammine biogene e peptidi regolatori identici si trovano sia nei neuroni che nelle cellule APUD situate in organi diversi, tali cellule possono essere considerate parte di un sistema regolatorio comune: il sistema neuroendocrino diffuso (DNES). Situate praticamente in tutti gli organi e produttrici di sostanze biologicamente attive, le cellule DNES sono regolatori dell'omeostasi che agiscono attraverso meccanismi neurocrini, endocrini e paracrini. Raikhlin e colleghi nel 1975 furono i primi a suggerire che la MT fosse prodotta nella mucosa intestinale e a localizzarla nelle cellule enterocromoaffini. Ciò diede inizio all'”era della melatonina extrapineale”. Dal punto di vista funzionale, le cellule produttrici di MT sono parte integrante del DNES come sistema universale di risposta, controllo e protezione dell'organismo. Nonostante i dati mostrassero una partecipazione attiva della MT nella risposta adattativa, così come nella fisiopatologia, le normali funzioni della MT extrapineale sono in gran parte sconosciute. Un'ipotesi interessante è che la MT possa agire come uno scavenger di radicali liberi. È stato recentemente scoperto che MT è un potente scavenger di radicali idrossilici e che potrebbe proteggere dai danni dei radicali liberi in modo più efficace rispetto al noto scavenger glutatione. La MT extrapineale può anche agire come un tipico ormone, raggiungendo cellule bersaglio attraverso il flusso sanguigno. È stato ora dimostrato che molte cellule in organi diversi hanno recettori MT. In entrambi i casi, alcune cellule non endocrine come i mastociti e i leucociti eosinofili possono assorbire la MT dal sangue o dallo spazio intercellulare per essere trasportata ai siti dove esercita i suoi effetti. Dobbiamo sottolineare che queste idee sul significato della MT extrapineale come regolatore neuroendocrino generale sono speculative. Tuttavia, desideriamo portare avanti queste

opinioni per sottolineare ancora una volta il grande significato del concetto APUD di Pearse; la sua teoria ha rivelato nuove prospettive in molti campi della biologia e della medicina, e anche per la continua delucidazione delle funzioni della MT extrapineale.

## Traduzione articolo

### Riassunto

Due date giubilari, il 30° anniversario del concetto APUD di Pearse e il 20° anniversario della scoperta della sintesi extrapineale della melatonina nell'intestino sono la ragione di questo commento. Trent'anni fa, Pearse (1966) suggerì per primo che potesse esistere un sistema cellulare specializzato e altamente organizzato in cui le cellule componenti hanno come caratteristica principale la capacità di produrre ormoni peptidici e ammine biogene. Il suo concetto si basava su studi approfonditi sulle cellule endocrine in diversi organi, inclusa l'identificazione di sostanze regolatrici e un'analisi citochimica e ultrastrutturale approfondita di queste cellule. Ha scoperto che le cosiddette "cellule chiare" ampiamente disperse nell'organismo hanno una capacità comune di assorbire e decarbossilare le monoammine in ammine biogene. Così nel 1969 Pearse usò il termine "APUD", acronimo di assorbimento e decarbossilazione dei precursori delle ammine, per designare queste cellule. Poiché ammine biogene e peptidi regolatori identici si trovano sia nei neuroni che nelle cellule APUD situate in organi diversi, tali cellule possono essere considerate parte di un sistema regolatorio comune: il sistema neuroendocrino di uso comune (DNES) (Waldum et al. 1993, Raikhlin & Kvetnoy 1994). Situate praticamente in tutti gli organi e produttrici di sostanze biologicamente attive, le cellule DNES sono regolatori dell'omeostasi che agiscono attraverso meccanismi neurocrini, endocrini e paracrini.

Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata soprattutto su uno degli ormoni del DNES – la melatonina (MT) – che svolge un ruolo chiave nel controllo dei ritmi biologici. Lerner et al. (1958) identificarono per la prima volta la MT come la sostanza pineale che sbianca la pelle della rana, e si scoprì che la MT era il derivato 5-metossi-N-acetilato della serotonina (ST). L'identificazione della MT ha stimolato l'interesse dei ricercatori per la fisiologia della ghiandola pineale ed è stato mostrato un ampio spettro di attività biologiche della MT pineale. Tuttavia, questo organo era ancora considerato l'unica fonte di MT (Ariens-Kappers 1979, Reiter 1980).

Non appena furono disponibili anticorpi altamente sensibili alle indolealchilammine (Grotta & Brown 1974), la MT poté essere identificata anche nei tessuti extrapineali, principalmente quelli anatomicamente collegati al sistema visivo come la retina e la ghiandola di Harder (Bubenik et al. 1974). Ciò era previsto a causa della ben nota influenza della luce sulla MT. Tuttavia, il saggio radioimmunologico e la cromatografia su strato sottile hanno mostrato che dopo la rimozione delle ghiandole pineali, la MT poteva ancora essere identificata nel sangue e nelle urine degli animali da laboratorio (Ozaki & Lynch 1976), indicando una significativa sintesi extrapineale della MT. Le cellule enterocromaffini (EC) sono le principali cellule del tratto gastrointestinale che producono e immagazzinano serotonina e Raikhlin et al. (1975) furono i primi a suggerire che la MT fosse prodotta nella mucosa intestinale e a localizzarla nelle cellule EC.

Ciò diede inizio all'era della melatonina extrapineale". La ghiandola pineale non è chiaramente l'unico sito di produzione di MT e l'analisi matematica mostra che il numero totale di cellule EC in tutto l'intestino è significativamente maggiore del possibile numero di pinealociti (Raikhlin & Kvetnoy 1994). Huether (1993) ha dimostrato che i tratti gastrointestinali degli uccelli e dei mammiferi contengono almeno 400 volte più MT della ghiandola pineale. Questi dati e il fatto che le cellule EC rappresentano il 95% delle serotonina suggeriscono che le cellule EC sono la principale fonte di MT nell'organismo. Inoltre, serotonina e MT sono stati osservati nelle cellule DNES dell'epitelio delle vie aeree, del fegato, dei reni, delle ghiandole surrenali, del timo, della tiroide, del pancreas, dell'ovaio, del corpo carotideo, del cervelletto, della placenta e dell'endometrio

(Bubenik et al. 1974, Kvetnoy & Yuzhakov 1993, Raikhlin & Kvetnoy 1994), così come in cellule non neuroendocrine come mastociti, cellule natural killer e leucociti eosinofili (Kvetnoy & Yuzhakov 1994). La scoperta delle cellule contenenti MT in diversi organi durante l'ultimo decennio è il risultato del lavoro che utilizza antisiero ultraspecifico di melatonina di coniglio per immunostochimica (codice CIH 102: CIDtech Research Inc, Mississauga, Ontario, Canada). Questo antisiero viene prodotto da conigli immunizzati con MT accoppiato a albumina sierica bovina utilizzando formaldeide; esperimenti di blocco utilizzando una varietà di indolealchilammine (ad esempio serotonina, N-acetilserotonina, 6-idrossimelatonina, ecc.) hanno rivelato una forte inibizione del legame solo con MT (Brown et al. 1983). L'elenco sopra riportato delle cellule che immagazzinano MT indica che ci sono notevoli prospettive per la ricerca futura di potenziali cellule produttrici di MT, e la MT ha una posizione unica tra gli ormoni del DNES, essendo presente praticamente in tutti i sistemi di organi. Dal punto di vista funzionale, le cellule produttrici di MT sono sicuramente parte integrante del DNES come sistema universale di risposta, controllo e protezione dell'organismo. Nonostante i dati mostrino una partecipazione attiva della MT nella risposta adattativa, così come nella fisiopatologia, le normali funzioni della MT extrapineale sono in gran parte sconosciute. Un'ipotesi interessante è che la MT possa agire come uno scavenger di radicali liberi. Il ruolo dei radicali liberi nella patogenesi di molte malattie è ben noto (Cross et al. 1987, Kehrer 1993). È stato recentemente scoperto che MT è un potente scavenger di radicali idrossilici (Reiter et al. 1993) e che potrebbe proteggere dai danni dei radicali liberi in modo più efficace rispetto al noto scavenger glutatione (Reiter et al. 1994). I radicali liberi sono normali prodotti del metabolismo aerobico nelle cellule (Imlay & Linn 1988) e si trovano in molti tessuti e organi (Costa et al. 1996). In particolare, sono state osservate elevate concentrazioni di NO nell'intestino, nel cervello, nella retina e nei polmoni (Brookes 1993, Bruhwylter et al. 1993), negli organi in cui sono numerose anche le cellule contenenti MT. Inoltre, la MT è stata trovata in quantità significative nelle ghiandole di Harder di alcuni mammiferi (Bubenik et al. 1976). Le ghiandole di Harder producono grandi quantità di porfirine, che inducono la produzione di radicali liberi e danno ossidativo (Hermes-Lima et al. 1992). L'ipotesi che MT protegga le ghiandole di Harder dai danni dei radicali liberi indotti dalle porfirine (Reiter et al. 1994) è supportata dal fatto che negli animali (es. criceti siriani) dove la quantità di porfirine è ampiamente differente tra maschi e femmine, la quantità di MT in queste ghiandole è fortemente correlata al contenuto di porfirine (Menendez-Pelaez & Reiter 1993). Pertanto, tenendo conto del gran numero di cellule produttrici di MT in molti organi, dell'ampio spettro di attività biologiche della MT e soprattutto della sua principale proprietà di regolatore universale dei ritmi biologici, supponiamo che la melatonina extrapineale possa svolgere un ruolo chiave come molecola segnale paracrina per la coordinazione locale delle relazioni intercellulari. La MT extrapineale può anche agire come un tipico ormone, raggiungendo cellule bersaglio ampiamente diffuse attraverso il flusso sanguigno. È stato ora dimostrato che molte cellule in organi diversi hanno recettori MT (Pang et al. 1993). In entrambi i casi, alcune cellule non endocrine come i mastociti e i leucociti eosinofili possono assorbire la MT dal sangue o dallo spazio intercellulare per essere trasportata ai siti dove esercita i suoi effetti. Dobbiamo sottolineare che queste idee sul significato della MT extrapineale come regolatore neuroendocrino generale sono speculative. Tuttavia, desideriamo portare avanti queste opinioni per sottolineare ancora una volta il grande significato del concetto APUD di Pearse; la sua teoria ha rivelato nuove prospettive in molti campi diversi della biologia e della medicina, e anche per la continua delucidazione delle funzioni della MT extrapineale.