

Melatonina e sistema riproduttivo maschile

V. UNFER¹, M. NORDIO²

La più semplice spiegazione del perché la melatonina abbia un effetto sul sistema riproduttivo, viene, ancora una volta, dall'attenta osservazione della natura. Infatti, in natura, un numero considerevole di specie animali, escluso l'uomo, è sottoposto ad un ritmo riproduttivo che consente la nascita dei piccoli durante il periodo più favorevole. Il fenomeno è particolarmente importante per quegli animali che abitano le regioni temperate e polari, sottoposte ad ampie fluttuazioni annuali della temperatura, della disponibilità di cibo, ecc. I mammiferi che vivono in questi ambienti mutevoli hanno evoluto dei mezzi per aumentare le probabilità di sopravvivenza proprie e soprattutto della prole. Il più importante di tali mezzi, in grado di regolare l'efficienza riproduttiva dell'animale nel corso dell'anno, è risultato essere la variazione della secrezione della melatonina, come ormai sappiamo, in risposta alle variazioni della quantità di buio presente nelle 24 ore.

Nei roditori in genere e nel criceto in particolare, l'annuale ciclo riproduttivo può essere diviso in 4 fasi: l'involuzione, la quiescenza sessuale, la ricostituzione della capacità riproduttiva e la fase sessualmente attiva.

1 - Fase di involuzione - Inizia con i primi segni di degenerazione degli organi sessuali e termina con l'involutione morfologica e funzionale delle gonadi. Può essere facilmente riprodotta in laboratorio esponendo giornalmente l'animale a meno di 12.5 ore di luce (Aguilera-Merlo et al., 2009). La regressione delle gonadi è associata ad una serie di modificazioni endocrine atte a determinare l'incompetenza sessuale, compreso l'aumento delle concentrazioni di melatonina. Tale situazione si manifesta in natura nel corso dell'autunno e dell'inverno. Durante questa fase entrano in gioco due fattori principali. Per prima cosa la durata del periodo diurno diminuisce ed infine cade al di sotto delle 12.5 ore

di luce giornalmente richieste per mantenere l'asse neuroendocrino in uno stato sessualmente attivo. Secondo, poiché il criceto cade in letargo, passerà un intervallo di tempo crescente in assenza di luce.

2 - Fase di quiescenza sessuale - Una volta che le gonadi siano regredite completamente, gli animali sono fisiologicamente incapaci di riprodursi, rimanendo in tale condizione per tutta la durata della fase di quiescenza. Essa si può localizzare fra l'autunno e la prima metà del periodo invernale. Fulcro di tale sistema risulta essere l'attività della ghiandola pineale. Molteplici sono i dati esistenti a questo riguardo. Infatti, la pinealectomia consente di annullare completamente gli effetti inibenti l'attività gonadica, ottenuti tramite la variazione del rapporto luce/buio (Rhodes, 1989). Tale risultato può essere ottenuto anche per mezzo dell'interruzione della via nervosa che collega i fotorecettori alla pineale (intervenedo sul ganglio cervicale superiore), oppure inserendo depositi sottocutanei di melatonina nell'animale intatto. In quest'ultimo caso, gli organi riproduttivi reagiscono come se l'animale fosse pinealectomizzato, cioè la melatonina continuamente disponibile determina una cosiddetta "pinealectomia funzionale". Per spiegare questo fenomeno si ammette che la melatonina esogena possa desensibilizzare i centri nervosi su cui normalmente agisce, tramite un meccanismo definito di desensibilizzazione recettoriale (o *down-regulation*). A questo proposito è opportuno ricordare che recettori per la melatonina sono stati localizzati in gran numero in diverse zone del sistema nervoso centrale. Mediante studi ancora più sofisticati è stato possibile documentare l'esistenza di uno spiccato ritmo circadiano riguardante la densità dei recettori per la melatonina sulla cellula bersaglio, con la massima concentrazione durante le ore immediatamente precedenti il periodo di buio (Isorna et al., 2004).

3 - Ricostituzione della capacità riproduttiva - A questo punto, dopo il solstizio d'inverno, il fotoperiodo che progressivamente si allunga, conduce ad una ripresa dell'attività gonadica. In realtà tale fenomeno risulta relativamente indipendente dal fotoperiodo; sembra avvenire cioè anche in animali artificialmente mantenuti al

¹Presidente SIFIOG

²"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

buio. È come se la natura, data l'importanza del fenomeno, lo facesse avvenire comunque.

4 - Fase sessualmente attiva - In questa fase, se gli animali hanno già ottenuto la recrudescenza gonadica, la riesposizione al buio non è seguita da un nuovo collasso riproduttivo. Questo prolungamento del periodo refrattario sembra indicare l'esistenza di un meccanismo più complesso, non il solo fotoperiodo, nella regolazione del ciclo riproduttivo annuale di specie come il criceto. Con l'arrivo della primavera, gli organi sessuali tornano attivi e l'asse neuroendocrino-riproduttivo dell'animale è refrattario all'inibizione indotta dal buio. Oltre a ciò è possibile osservare che negli animali esposti ad un fotoperiodo breve (come quello invernale) per molto tempo, le gonadi degenerano e in seguito si riattivano spontaneamente, senza subire una seconda involuzione. In base a questi dati, si ritiene che in natura il lungo fotoperiodo estivo serva a rendere possibile l'involuzione sessuale indotta dal fotoperiodo breve (o dal buio). Si ottiene così la successione delle varie fasi del ciclo riproduttivo annuale in modo tale che ciascuna di esse si realizzi nella stagione più appropriata.

Inoltre, dal momento che le modificazioni indotte dall'esposizione a fotoperiodi brevi sono simili a quelle provocate dalla somministrazione di melatonina, è verosimile ipotizzare che essa sia l'ormone implicato, non soltanto nella fase di inibizione gonadica nel ciclo riproduttivo annuale caratteristico di alcune specie animali, ma anche come effettore dell'intera attività protettiva della pineale, il fulcro d'azione è stato localizzato a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo. In tale sede appunto si ha la produzione del primo fra gli ormoni che regolano la funzione del sistema riproduttivo, e cioè il GnRH. È intuitivo che la inibizione di esso possa determinare la mancata attivazione di tutto ciò che si trova a valle (ipofisi e gonadi).

Per quanto riguarda la specie umana, pur se l'uomo non è un animale sensibile ai cicli riproduttivi, come ad esempio i roditori, attualmente viene universalmente accettato il fatto che la ghiandola pineale interferisca con il processo di maturazione sessuale proprio del periodo puberale. Infatti è ormai ben noto che tumori destruenti la pineale possono determinare un anticipo dell'epoca di insorgenza della pubertà, mentre la ipersecrezione di melatonina da parte della ghiandola può indurre una pubertà ritardata. Nei soggetti normali si assiste ad un progressivo declino dei livelli plasmatici notturni di melatonina con il progredire dello sviluppo puberale e, in tal senso, sia la durata che l'ampiezza del picco notturno sembrano essere di grande importanza nell'azione della melatonina (Murcia-Garcia et al., 2002).

Nei soggetti normali, la progressiva diminuzione della concentrazione massima notturna della melatonina correlata con l'età sembra essere, almeno in parte, il risultato del progressivo aumento del volume di distribuzione

dell'ormone dovuto al divario fra l'accrescimento corporeo e la relativa costanza della quantità di produzione e secrezione di melatonina da parte dell'epifisi. Dal momento che i bambini con pubertà precoce hanno un peso corporeo maggiore dei soggetti normali della stessa età cronologica, è possibile che le ridotte concentrazioni di melatonina in questi pazienti dipendano da tale aumento di volume.

L'insieme di tali considerazioni permette di formulare un'ipotesi sul ruolo svolto dalla pineale nel periodo di maturazione sessuale. In pratica, gli alti livelli notturni di melatonina costituirebbero un "freno" per i nuclei ipotalamici in via di maturazione, che dovranno regolare l'asse endocrino ipotalamo-ipofisi-gonadi. Tale blocco, che si esplica, come sappiamo, a livello dei neuroni GnRH-secerenti, verrebbe gradatamente rimosso a causa della progressiva riduzione dei livelli plasmatici notturni di melatonina ed attiverebbe ciò che viene comunemente definita come "crisi puberale". Inoltre, nostri dati ottenuti nell'uomo dimostrano che i livelli massimi notturni di melatonina si riducono man mano che progredisce lo sviluppo puberale, portandosi entro i limiti propri dell'età adulta nel momento in cui termina il processo puberale. Ulteriori dati sperimentali ci hanno consentito di dimostrare come, in ratti prepuberi, la sottanutrizione determini un potenziamento degli effetti della melatonina (Nordio et al., 1989). Quindi, la melatonina agirebbe come freno temporaneo per mantenere inattivo il sistema riproduttivo, fino a quando le condizioni di crescita e di nutrizione saranno ottimali per la vita riproduttiva (si noti anche in questo caso l'attività protettiva svolta dalla melatonina).

A conferma dell'esistenza e dell'importanza di una tale protezione, è stato di recente individuato un altro livello di attività della pineale in tal senso; si tratta di un'azione diretta della melatonina sulla secrezione ormonale ipofisaria. In particolare sembra che la melatonina abbia un effetto di regolazione della secrezione di gonadotropine le quali, a loro volta, controregolerebbero la secrezione dell'ormone pinealico stesso. Dati ottenuti nel ratto indicano che la melatonina è in grado di inibire direttamente l'attività dell'ipofisi, mentre determina la significativa riduzione del peso della ghiandola quando somministrata *in vivo* allo stesso tipo di animali. Per quanto riguarda l'uomo, nella sindrome di Klinefelter ad esempio, in cui i livelli ematici delle gonadotropine risultano elevati, il caratteristico ritmo circadiano della melatonina è abolito. Nostri dati clinici, ottenuti studiando un gruppo di pazienti maschi ipogonadici hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione diretta fra ghiandola pineale e ipofisi, in quanto i livelli notturni di melatonina risultavano più elevati negli individui con ipogonadismo caratterizzato da bassi livelli di gonadotropine ipofisarie, rispetto ai soggetti normali. Al contrario, in pazienti ipogonadici con livelli plasmatici di

gonadotropine aumentati, i valori notturni della melatonina apparivano ridotti, se confrontati con quelli degli individui sani (Kumanov et al., 2005). A conferma di tale evidenza, il ripristino della omeostasi endocrina, in termini di riduzione entro i limiti fisiologici dei livelli di gonadotropine, in una paziente con ipogonadismo ipergonadotropinico mediante somministrazione di preparati estro-progestinici, ci ha consentito di riottenere un ritmo di secrezione della melatonina con caratteristiche del tutto normali (dati non pubblicati).

In particolare nel maschio, accanto all'azione della melatonina sul nucleo ipotalamico generante la secrezione ritmica di GnRH e sull'ipofisi, è stato possibile documentare anche un'azione diretta a livello testicolare. Studi condotti inizialmente nell'animale da esperimento, hanno dimostrato come la melatonina si localizzasse in zone ben precise del tratto genitale, in particolare a livello delle gonadi, sia nelle cellule germinali che in quelle di Leydig, steroidogenetiche (Nordio et al., *in press*). Tale localizzazione è caratterizzata anche dal fatto che la presenza di melatonina in queste sedi è dipendente dalla presenza di buio in quanto, l'esposizione degli animali alla luce annulla la possibilità di individuare melatonina negli organi riproduttivi. Questo risultato così chiaro ci ha indotto a ritenere che l'ormone potesse svolgere una qualche azione diretta anche sugli spermatozoi. In tal senso, studi ottenuti nel nostro laboratorio hanno potuto documentare la presenza di siti leganti la melatonina sulla superficie dello spermatozoo ed inoltre, l'aggiunta di melatonina in quantità sovra-fisiologiche si è rivelata in grado di interagire con la motilità degli spermatozoi provenienti da soggetti sani. Infine è necessario sottolineare un dato estremamente importante allo scopo di non generare paure ingiustificate che ri-

guardano l'impiego terapeutico della melatonina. Durante il nostro studio: a) non abbiamo somministrato melatonina a dosaggi elevati all'uomo in quanto i nostri esperimenti si sono svolti soltanto in laboratorio; b) abbiamo impiegato dosi dell'ormone pinealico che normalmente non vengono utilizzate per le usuali indicazioni terapeutiche; c) in uno studio successivo abbiamo somministrato a soggetti sani i dosaggi normali (alcuni milligrammi) di melatonina e siamo andati a valutare la qualità del liquido seminale e degli spermatozoi. Come ci si poteva aspettare, tale trattamento, anche prolungato nel tempo, non ha determinato alcun effetto su nessuno dei parametri della funzione riproduttiva che avevamo preso in considerazione. Questo risultato non stupisce, anzi è in linea con la considerazione che soltanto alti livelli di melatonina, molto al di là di quelli utilizzati di solito negli schemi terapeutici per le alterazioni dei ritmi e/o per sfruttare l'azione antiossidante della melatonina, possano determinare nel maschio un effetto sulla motilità nemaspermica.

Dati recentissimi ottenuti da altri ricercatori indicano che la somministrazione di melatonina è in grado di ridurre in maniera significativa la percentuale di atipie degli spermatozoi di ratto danneggiati mediante ischemia e riperfusione (Kurcer et al., 2009). Inoltre, in un gruppo di pazienti infertili con ridotta motilità degli spermatozoi, i livelli di melatonina nel liquido seminale risultano essere ridotti rispetto a quelli dei soggetti normali (Awad et al., 2007).

L'utilizzo nella pratica clinica della melatonina nel trattamento del paziente oligoastenospermico potrebbe divenire un nuovo approccio terapeutico magari in associazione con i classici trattamenti antiossidanti al fine di ottenere una azione sinergica dei diversi componenti.

Bibliografia

1. AGUILERA-MERLO C., FOGAL T., SATOR T., DOMINGUEZ S., SOSA M., SCARDAPANE L., PIEZZI R. (2009). Ultrastructural and biochemical seasonal changes in epididymal corpus and cauda of viscacha (*Lagostomus maximus maximus*). *J Morphol.* 270, 805-814.
2. RHODES D.H. (1989). The influence of multiple photoperiods and pinealectomy on gonads, pelage and body weight in male meadow voles, *Microtus pennsylvanicus*. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 93, 445-449.
3. ISORNA E., DELGADO M.J., GUIJARRO A.I., LÓPEZ-PATIÑO M.A., ALONSO-BEDATE M., ALONSO-GÓMEZ AL. (2004). 2-[125I]-melatonin binding sites in the central nervous system and neural retina of the frog *Rana perezi*: regulation by light and temperature. *Gen. Comp. Endocrinol.* 139, 95-102.
4. MURCIA GARCÍA J., MUÑOZ HOYOS A., MOLINA CARBALLO A., FERNÁNDEZ GARCÍA J.M., NARBONA LÓPEZ E., UBEROS FERNÁNDEZ J. (2002). Puberty and melatonin. *An. Esp. Pediatr.* 57, 121-126.
5. NORDIO M., VAUGHAN M.K., SABRY I., REITER R.J. (1989). Undernutrition potentiates melatonin effects in maturing female rats. *J. Endocrinol. Invest.* 12, 103-110.
6. KUMANOV P., TOMOVA A., ISIDORI A., NORDIO M. (2005). Altered melatonin secretion in hypogonadal men: clinical evidence. *Int. J. Androl.* 28, 234-240.
7. KURCER Z., HEKIMOGLU A., ARAL F., BABA F., SAHNA E. (2009). Effect of melatonin on epididymal sperm quality after testicular ischemia/reperfusion in rats. *Fertil Steril.* Mar 26. Epub ahead of print.
8. AWAD H., HALAWA F., MOSTAFA T., ATTA H. (2007). Melatonin hormone profile in infertile males. Melatonin hormone profile in infertile males. *Int. J. Androl.* 30, 484.