

MELATONINA E GRAVIDANZA

Carboni S.**, Ciolli P.*, Patella A.**, Russo R.*

*Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Puericoltura,
Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

**Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate,
Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica,
Università degli Studi di Ferrara

La melatonina è un ormone neuroendocrino che regola i ritmi biologici, secreto dall'ipofisi nelle ore notturne, proporzionalmente alla durata dell'oscurità.

Le azioni della melatonina sono mediate da specifici recettori di membrana, MT1 e MT2, espressi nel SNC, nell'ippocampo, nel cervelletto, nella pars tuberalis dell'ipofisi, e a livello periferico: nell'epitelio mammario, nel miometrio uterino, nella granulosa ovarica e nelle cellule luteali.

Il ruolo della melatonina nella gravidanza umana ancora non è ben compreso.

Ridotti livelli di melatonina, che si possono riscontrare per alterazioni del ciclo notte-giorno, come per prolungata esposizione alla luce anche nelle ore notturne, potrebbero essere una delle cause di alcune complicanze della gravidanza, come aborto, pre-eclampsia e disabilità neurologica neonatale [1].

Lo scopo di questo articolo è di riassumere le recenti scoperte a riguardo.

- 1) La melatonina sembra essere implicata nella stagionalità del concepimento, che vede il suo picco tra tardo inverno e inizio primavera, periodo durante il quale c'è un rapporto inverso tra livelli di melatonina (bassi) e attività ovarica (alta)[2, 3, 4].

Dal rilevamento di alti livelli di melatonina e basse concentrazioni plasmatiche di FSH e LH, in donne in amenorrea primaria e secondaria [5, 6], in soggetti in epoca prepubere e in ragazzi ciechi [7, 8], si è giunti alla conclusione che la melatonina agisce come inibitore dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, riducendo l'espressione

del gene GnRH.

Inoltre nel tratto riproduttivo femminile la melatonina regola la secrezione degli steroidi sessuali [9, 10], e protegge i follicoli ovarici dallo stress ossidativo e gli ovociti dai radicali liberi [11, 12].

- 2) La melatonina presente nella circolazione fetale è di origine materna, e come la concentrazione materna, subisce oscillazioni circadiane che trasferiscono al feto informazioni sul ritmo giorno-notte [13]. I livelli di melatonina gradualmente aumentano dalla 24[°] settimana di gestazione per raggiungere i livelli maggiori durante il terzo trimestre, per poi tornare ai livelli basali già dal secondo giorno di puerperio [14], mentre il neonato non produce melatonina fino al 2[°]-4[°] mese di vita, periodo durante il quale si ha una transitoria assenza di melatonina [15, 16].

- 3) Nell'ultimo trimestre di gravidanza il feto sviluppa un orologio biologico responsivo al ritmo circadiano materno [17, 18], che si manifesta con oscillazioni ormonali, comportamento, sonno, ritmo cardiaco e respiratorio.
Il modulatore di questo ritmo è la melatonina, che è uno dei pochi ormoni che attraversano la placenta senza subire alterazioni.
I recettori della melatonina sono presenti in molte aree dell'encefalo fetale [19, 20].

- 4) L'ultimo trimestre di gravidanza e il periodo neonatale rappresentano le epoche di sviluppo cerebrale più rapido. Questo sarebbe correlato con le fasi REM, che in queste epoche occupano gran parte del sonno. Nei feti animali in cui si interrompono le fasi REM si riscontra infatti una ridotta crescita cerebrale. La melatonina materna potrebbe essere uno dei fattori che regolano le fasi REM. La melatonina non solo stimolerebbe la neurogenesi, ma anche la proliferazione delle cellule epiteliali, che è massima di notte e minima nel pomeriggio [21].

- 5) Una ridotta produzione di melatonina all'inizio della gravidanza, potrebbe essere correlata allo sviluppo di aborti spontanei. Questa ipotesi è basata sul riscontro che:
 - a) la melatonina agisce sia direttamente come agente antiossidante e anti radicali liberi [22-26], che indirettamente [27], inducendo l'espressione dei geni che codificano per enzimi antiossidanti;

- b) l'aumento dei livelli di melatonina in gravidanza può avere un ruolo essenziale per ridurre lo stress ossidativo conseguente al metabolismo placentare e dei leucociti polimorfonucleati;
- c) si ha aumento della frequenza di aborti spontanei nelle femmine gravide di ratto ipofisectomizzate [28];
- d) l'ipofisectomia, l'esposizione costante all'illuminazione, la denervazione pineale o qualsiasi altra procedura sperimentale che riduca i livelli di melatonina, deprime sia l'immunità umorale che cellulare [29, 30].

L'effetto immunomodulatore della melatonina è mediato dalla presenza di recettori sui linfociti [31], monociti [32] e granulociti [33]. La predominanza di una risposta Th2 è un meccanismo essenziale per la sopravvivenza fetale in utero [34], ed è stimolata dalla melatonina, come anche la proliferazione e l'attività delle cellule NK [35]. In particolare, la sottopopolazione NK CD56^{bright} produce citochine che stimolano la crescita del trofoblasto e la proliferazione [36];

e) la melatonina stimola la secrezione del progesterone da parte delle cellule della granulosa e delle cellule luteali [9, 37], riducendo la contrattilità uterina e prevenendo il rigetto immunologico del trofoblasto; inoltre la melatonina incrementa la secrezione di prolattina [38] e inibisce il rilascio di ossitocina [39], suggerendo che la melatonina ha un ruolo importante nel mantenere la produzione del progesterone;

f) inibizione da parte della melatonina, della sintesi di prostaglandine, che inducono la contrattilità uterina e il travaglio.

- 6) Ridotti livelli di melatonina si riscontrano in gravide con pre-eclampsia, suggerendo un ruolo per la melatonina nella patogenesi di questa malattia. In particolare, l'eziopatogenesi sarebbe correlata ad un aumentato stress ossidativo a livello placentare, indotto inizialmente dalla produzione placentare di fattori citotossici e dalla conseguente produzione di radicali liberi [40, 41]. Il deficit di melatonina spiegherebbe la ridotta capacità antiossidante dovuta sia all'azione diretta della stessa melatonina, che indiretta per la ridotta induzione dell'espressione degli enzimi antiossidanti [42]. Inoltre la melatonina potrebbe svolgere un ruolo importante anche nel controllo della pressione sanguigna. E' stato dimostrato che la somministrazione di melatonina riduce sia la pressione sistolica che

la diastolica [43] e che in soggetti ipertesi si hanno elevati livelli compensatori di melatonina [44].

La pressione sanguigna subisce fluttuazioni circadiane, con valori più elevati di giorno e più bassi di notte, e queste fluttuazioni sono presenti anche in gravidanza [45]. Queste fluttuazioni vengono meno nella pre-eclampsia, in cui si riscontra anche una riduzione dei livelli notturni di melatonina [46]. Le gravide con bassi livelli di melatonina hanno un rischio maggiore di sviluppare la pre-eclampsia [47].

La melatonina ha anche attività anticonvulsivante [48], mediata dai recettori MT1, infatti è noto come l'esposizione alla luce sia un fattore scatenante una crisi eclamptica, e che per prevenire tali crisi convulsive le pazienti vengono poste in un ambiente buio.

- 7) La melatonina sembrerebbe agire in sinergismo con l'ossitocina nell'intensificare la contrattilità uterina nel travaglio di parto. Infatti, nelle donne in gravidanza entrate in travaglio aumenta l'espressione dei recettori MT2 nel miometrio. L'attivazione di questi recettori da parte della melatonina ha una duplice azione: stimola la fosforilazione della catena leggera della miosina e aumenta l'espressione delle giunzioni gap. Con queste modalità la melatonina agisce in sinergismo con l'ossitocina per promuovere le contrazioni uterine [49].

- 8) Numerosi studi condotti su animali hanno dimostrato l'utilità della melatonina nel prevenire/ridurre il danno cerebrale in caso di asfissia perinatale, in quanto il danno ipossico è mediato dalla produzione di radicali liberi derivati dell'ossigeno che danneggiano le membrane neuronali attraverso lo stress ossidativo. La melatonina, sempre grazie alla sua azione antiossidante, potrebbe quindi rappresentare un importante trattamento per prevenire il danno cerebrale fetale in quelle gravide in cui il feto mostri uno status non rassicurante. Anche in epoca neonatale, in tutte le condizioni di alto stress ossidativo, inclusa l'asfissia, la sindrome da distress respiratorio e la sepsi, terapie a breve termine a base di melatonina potrebbero apportare ampi benefici riducendo le complicazioni [50].

In conclusione, la melatonina sembra essere essenziale in gravidanza, in

quanto agisce non solo come regolatore del ritmo circadiano, ma anche come modulatore endocrino, immunomodulatore, “scavenger” dei radicali liberi, e indirettamente come agente antiossidante e citoprotettore, inoltre intensifica la contrattilità uterina in travaglio di parto agendo in sinergismo con l'ossitocina.

Quindi trattamenti con melatonina potrebbero avere un ampio range di benefici. A tutt'oggi a causa della mancanza di dati clinici, non si raccomanda l'uso del medicinale in donne in stato di gravidanza o che intendono intraprendere una gravidanza.

Comunque gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] H Tamura et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reproductive Toxicology* 25 (2008) 291-303
- [2] Bronson FH. Seasonal variation in human reproduction: environmental factors. *Q Rev Biol* 1995; 70:141-64
- [3] Henkel R et al. Seasonal changes in human sperm chromatin condensation. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:371-7
- [4] Partonen T. Short note: melatonin-dependent infertility. *Med Hypotheses* 1999;52:269-70
- [5] Okatani Y, Sagara Y. Enhanced nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhea: relationship to opioid system and endogenous estrogen levels. *Horm Res* 1995;43:194-9
- [6] Walker AB et al. Hypogonadotropic hypogonadism and primary amenorrhea associated with increased melatonin secretion from a cystic pineal lesion. *Clin Endocr (Oxf)* 1996;45:353-6
- [7] Bellastella A et al. Melatonin and the pituitary-thyroid axis status in blind adults: a possible resetting after puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:707-11
- [8] Bellastella A et al. Influence of blindness on plasma luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and testosterone levels in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:862-4
- [9] Woo MMM et al. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4789-97
- [10] Nakamura Y et al. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril* 2003;80:1012-6
- [11] Takasaki A et al. Melatonin as a new drug for improving oocyte quality. *Reprod Med Biol* 2003;2:139-44
- [12] Tamura H et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res* 2008;44:280-7
- [13] Reppert SM. Maternal entrainment of the developing circadian system. *Ann NY Acad Sci* 1985;453:162-9
- [14] Kivela A. Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1991;124:233-7
- [15] Jimenez-Jorge S et al. Evidence for melatonin synthesis in the rat brain during development. *J Pineal Res* 2007;42:240-6
- [16] Tauman R et al. Melatonin production in infants. *Pediatr Neurol* 2002;26:379-82
- [17] Seron-Ferre M et al. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol* 2001;25:363-70
- [18] Reppert SM, Schwartz WJ. Functional activity of the suprachiasmatic nucleus in the fetal primate. *Neurosci Lett* 1984;46:145-9
- [19] Thomas L et al. Melatonin receptors in human fetal brain. *J Pineal Res* 2002;33:218-24
- [20] Wu YH et al. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the

- human hypothalamus and pituitary gland. *J Comp Neurol* 2006;499:897-910
- [21] Marra G et al. Circadian variations of epithelial cell proliferation in human rectal crypts. *Gastroenterology* 1994;106:982-7
- [22] Reiter RJ et al. Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *J Pineal Res* 2005;39:215-6
- [23] Allegra M et al. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res* 2003;34:1-10
- [24] Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin. *Endocrine* 2005;27:119-30
- [25] Tan DX et al. Interaction between melatonin and nicotinamide nucleotide. *J Pineal Res* 2005; 39:185-94
- [26] Reiter RJ et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol J Pharmacol* 2004;56:159-70
- [27] Mayo JC et al. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1706-13
- [28] Guerra MO et al. Pynelectomy and blindness during pregnancy in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:582-3
- [29] Carrillo-Vico A et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005;27:189-200
- [30] Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med* 2002;167:167-79. Chem 2
- [31] Garcia-Perganeda A et al. Signal transduction for melatonin in human lymphocytes: involvement of a pertussis-toxin sensitive G protein. *J Immunol* 1997;159:3774-81
- [32] Barjavel MJ et al. Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J Immunol* 1998;160:1191-7
- [33] Lopez-Gonzalez MA et al. Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils. *Biotech Ther* 1993;4:253-62
- [34] Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2001;47:87-103
- [35] Currier NL et al. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. *J Neuroimmunol* 2000;104:101-8
- [36] Tabiasco J et al. Human decidual NK cells. *Placenta* 2006;27:s34-9
- [37] Brzezinski A et al. Effects of melatonin on progesterone production by human granulosa lutein cells in culture. *Fertil Steril* 1992;58:526-9
- [38] Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol* 2002;21:605-16
- [39] Juszczak M, Stempniak B. Melatonin inhibits the substance P-induced secretion of vasopressin and oxytocin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system: in vitro studies. *Brain Res Bull* 2003;59:393-7
- [40] Janiaux E et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal pregnancies. *Am J Pathol* 2003;162:115-25
- [41] Wiktor H et al. Oxidative DNA damage in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. *Virchow Arch* 2004;445:74-8
- [42] Atamer Y et al. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals

- and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:60-6
- [43] Cagnacci A et al. Influences of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol* 1998;81:29-33
- [44] Escames G et al. Changes in iNOS activity, oxidative stress and melatonin levels in hypertensive patients treated with lacidipine. *J Hypertens* 2004;22:629-35
- [45] Cornelissen G et al. Chronobiologic approach to blood pressure during pregnancy and early extrauterine life. *Prog Clin Biol Res* 1990;341a:585-94
- [46] Nakamura Y et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001;30:29-33
- [47] Tranquilli AL et al. Circadian melatonin concentration rhythm is lost in pregnant women with altered blood pressure rhythm. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18:124-9
- [48] Peled N et al. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001;42:1208-10
- [49] Sharkey JT et al. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrin* 2009 Feb;94(2):421-7
- [50] Gitto E et al, "Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin", *J Pineal Res*, 2009 Mar;46(2):128-39