

Titolo: Azioni multiple della somatostatina nella malattia neoplastica - Multiple actions of somatostatin in neoplastic disease

Codice: SST006

Autore Reubi e Laissue

Data: 1995

Rivista: Trends in Pharmacological Sciences 16 (3): 110-115

Argomento: somatostatina e suoi analoghi

Accesso libero: no

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)88992-0](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)88992-0)

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165614700889920>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/02/07/sst006-reubi-e-laissue-1995/>

Parole chiave: somatostatina, recettori, crescita cellulare, fattori di crescita, GH, IGF 1, EGF, TGF, angiogenesi, analoghi

Tumore: n/a

Traduzione: tradotto totalmente in modo fedele.

Punti di interesse

Questo studio è una revisione di quanto conosciuto sulla somatostatina al 1995. In sostanza gli autori affermano che

1) la somatostatina ha un'azione diretta sulle cellule tumorali esplicita tramite recettori specifici che già si sapeva essere 5. I 5 recettori esplicano azioni diverse attraverso l'attivazione di sequenze di reazioni biochimiche (vie di trasduzione del segnale) diverse. I recettori della somatostatina sono espressi in alta densità in un'ampia varietà di tumori umani. Tutti i sottotipi possono essere espressi dai tessuti neoplastici; un singolo tumore di solito esprime più di un sottotipo. Queste osservazioni suggeriscono l'esistenza di una complessa regolazione di diversi processi biochimici nei tumori.

2) la somatostatina ha un'azione indiretta sul tumore. Gli effetti indiretti della somatostatina sui tumori possono essere il risultato di cambiamenti di ormoni e di fattori di crescita. La somatostatina può inibire, attraverso i recettori della somatostatina, la secrezione fisiologica di numerosi ormoni e fattori di crescita nell'organismo, potenzialmente promotori della crescita tumorale. Infatti inibisce la secrezione dell'ormone della crescita (GH) e il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), la produzione di quest'ultimo essendo in parte GH-dipendente; la somatostatina può anche ridurre la concentrazione plasmatica di IGF-1 aumentando la quantità di proteine leganti l'IGF-1 (20). Inoltre, la somatostatina inibisce la secrezione di ormoni gastroenterici e pancreatici come gastrina e insulina. La somatostatina può anche interferire con il sistema del fattore di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita trasformante- α (TGF- α). Il trattamento con somatostatina può essere utile in questi casi dipendenti da ormoni e fattori di crescita, riducendo le rispettive concentrazioni di ormoni e fattori di crescita e, di conseguenza, inibendo la crescita del tumore.

Importantissima questa frase: "Studi, condotti dieci anni fa, su modelli di tumori animali hanno dimostrato che la somatostatina può influenzare la crescita di un tumore privo di recettori per la somatostatina ma dipendente da insulina, IGF-1 e corticosteroidi allo stesso modo in cui influenza la crescita di un insulinoma che esprime il recettore della somatostatina (6)." Della serie: che un tumore abbia o non abbia i recettori della somatostatina, può non essere rilevante per tutte le azioni indirette della somatostatina sulla crescita tumorale.

3) la somatostatina ha effetto sull'angiogenesi: La funzione della somatostatina nel sistema vascolare peritumorale può essere descritta in una certa misura come segue: negli stati normali e patologici, la somatostatina causa vasocostrizione, in particolare nell'intestino (32); pertanto, una maggiore densità del recettore può consentire una vasocostrizione ampia e rapida, con possibile conseguente ipossia locale e necrosi del tumore, o, in vasocostrizione più prolungata, effetti diretti contro la disseminazione metastatica del tumore. Oggi sappiamo anche qualcosa in più su come la somatostatina può direttamente inibire la neovascolarizzazione.

Traduzione articolo

Riassunto

Il ruolo svolto dal neuropeptide somatostatina, noto anche come fattore di inibizione del rilascio della somatotropina (SRIF), nel cancro umano non è ben compreso. Recenti indagini sui recettori della somatostatina nei tessuti umani normali e neoplastici suggeriscono che l'azione è complessa e coinvolge meccanismi sia diretti che indiretti. In questo articolo, gli autori descrivono la varietà di meccanismi biologici coinvolti nella neoplasia associati alla somatostatina e illustrano il potenziale terapeutico e le attuali limitazioni degli analoghi della somatostatina.

I neuropeptidi influenzano la funzione di molti sistemi biologici, come il sistema nervoso centrale e periferico, il sistema endocrino, gastrointestinale, vascolare e immunitario. Tutti questi sistemi implicano processi regolatori complessi che comprendono la generazione, il rilascio e il metabolismo di peptidi e neuropeptidi, nonché l'espressione dei loro recettori. Questi processi sono orchestrati per mantenere l'omeostasi fisiologica del corpo e sono coinvolti in eventi patologici, come l'infiammazione. A tal fine, i sistemi di cui sopra sono ampiamente integrati, ma i confini tra questi sistemi non sono anatomicamente o funzionalmente ben delineati. Inoltre, le caratteristiche di ciascuno di questi sistemi possono variare tra i tessuti, gli organi e nelle diverse fasi di una malattia. La base molecolare per il coinvolgimento della somatostatina nei sistemi biologici è l'espressione diffusa di recettori per la somatostatina (sst), in molti organi e in varie condizioni patologiche. Si ritiene che la somatostatina influenzi la carcinogenesi, la crescita del tumore, la progressione e la diffusione del tumore, attraverso meccanismi diretti e indiretti.

Effetti diretti della somatostatina sulle neoplasie e sul loro sviluppo

Molti farmaci influenzano la crescita del tumore con un'azione diretta, solitamente tramite specifici recettori situati sul tumore. Questo sembra essere il caso anche per gli analoghi della somatostatina, come l'octreotide.

I recettori della somatostatina sono espressi in alta densità in un'ampia varietà di tumori umani (1, 2), compresa la maggior parte dei tumori di origine neuroendocrina (inclusi i tumori gastroenteropancreatici, Fig.11), tumori al seno, tumori cerebrali (tumori gliali e meningiomi), tumori renali (carcinomi a cellule renali) e linfomi. In generale, le caratteristiche farmacologiche dei recettori tumorali della somatostatina sono simili a quelle osservate nei tessuti bersaglio normali; mediano l'inibizione della secrezione ormonale indotta dalla somatostatina nei tumori neuroendocrini umani (3) e la crescita tumorale in diversi modelli tumorali animali (4-6). Sono state riviste le implicazioni cliniche della presenza di recettori per la somatostatina nei tumori sia a scopo diagnostico, prognostico che terapeutico (7).

Recentemente sono stati identificati cinque diversi sottotipi di recettori della somatostatina (sstr 1-5). Tutti sono strutturalmente correlati alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G. Hanno modelli di espressione distinti e spesso sovrapposti nei tessuti umani come il cervello, l'ipofisi, il tratto gastrointestinale, il pancreas e i reni. Studi farmacologici hanno dimostrato che tutti e cinque i sottotipi umani si legano alla somatostatina 18 e 28 con elevata affinità. Inoltre, i sottotipi 2, 3 e 5 legano octreotide e somatulina (BIM23014) con elevata affinità; i sottotipi 1 e 4 non legano questi composti. L'esistenza di diversi sottotipi suggerisce funzioni diverse, che possono essere mediate da distinti percorsi effettori. Sebbene questo aspetto non sia ancora del tutto chiarito, studi recenti hanno indicato che diversi sistemi di messaggeri secondari possono mediare l'azione della somatostatina. È possibile che più sistemi di messaggistica possano essere attivati contemporaneamente da un singolo sottotipo di recettore della somatostatina, ad esempio, sst4 (14).

Studi preliminari sull'espressione genica dei sottotipi di recettori della somatostatina in vari tumori umani (tumori ipofisari, carcinoidi, linfomi) hanno rivelato che tutti i sottotipi possono essere espressi dai tessuti neoplastici; un singolo tumore di solito esprime più di un sottotipo. Il sottotipo 2 è quello espresso più frequentemente, sebbene 1 e 5 siano anche relativamente abbondanti (15-17).

Queste osservazioni suggeriscono l'esistenza di una complessa regolazione di diversi processi biochimici nei tumori, che sarà svelata solo quando saranno definiti i ruoli esatti di tutti i sottotipi espressi nei vari tumori umani.

Nei modelli tumorali animali la somatostatina sembra anche svolgere un ruolo importante nella cancerogenesi (18,19). La progressione delle lesioni precancerose a malignità palese nella guancia buccale dei criceti mediante l'applicazione di dimetilbenzantracene (18) e nella vescica urinaria dei ratti da parte di una nitrosamina composto (19), è stato notevolmente ridotto, ritardato o addirittura invertito, dal trattamento con agonisti del recettore della somatostatina. Pertanto, la somatostatina può interferire con il processo di promozione del tumore; tuttavia, il meccanismo d'azione è sconosciuto, ma può comportare l'induzione, da parte della somatostatina, dell'apoptosi delle cellule displastiche nelle lesioni precancerose (19).

Effetto indiretto della somatostatina sulla crescita del tumore

Gli effetti indiretti della somatostatina sui tumori possono essere il risultato di cambiamenti di ormone e del fattore di crescita. La somatostatina può inibire, attraverso i recettori della

somatostatina, la secrezione fisiologica di numerosi ormoni e fattori di crescita nell'organismo, potenzialmente promotori della crescita tumorale (1, 7). Ad esempio, la somatostatina inibisce l'ormone della crescita (GH) e il fattore di crescita insulino-simile (IGF), la produzione di quest'ultimo essendo in parte GH-dipendente. La somatostatina può anche ridurre la concentrazione plasmatica di IGF-1 aumentando la quantità di proteine leganti l'IGF-1 (20). Inoltre, la somatostatina inibisce la secrezione di ormoni gastroenterici e pancreatici come gastrina e insulina. La somatostatina può anche interferire con il sistema del fattore di crescita epidermico (EGF) - fattore di crescita trasformante- α (TGF- α). Il trattamento di topi nudi portatori di innesti di carcinoma gastrico umano con analoghi della somatostatina determina una sottoregolazione dei siti di legame per l'EGF nel tumore (21).

La quantità di regolazione indiretta della crescita tumorale dipenderà molto dalla misura in cui un tumore dipende dagli ormoni o dai fattori di crescita per la sua proliferazione. I tumori della mammella, del polmone e della prostata dipendono dall'IGF-1 per la loro crescita (1, 22, 23), i carcinomi del colon-retto dipendono dalla gastrina e dall'IGF-1 (24, 25). Altri tumori, ad es. condrosarcomi, possono dipendere dall'insulina (1, 6), mentre la maggior parte delle neoplasie indifferenziate sono stimulate da EGF e TGF α . Il trattamento con somatostatina può essere utile in questi casi dipendenti da ormoni e fattori di crescita, riducendo le rispettive concentrazioni di ormoni e fattori di crescita e, di conseguenza, inibendo la crescita del tumore. Studi, condotti dieci anni fa, su modelli di tumori animali hanno dimostrato che la somatostatina può influenzare la crescita di un condrosarcoma (privi di recettori della somatostatina) dipendente da insulina IGF-1 e corticosteroide allo stesso modo in cui influenza la crescita di un insulinoma che esprime il recettore della somatostatina (6).

Ruolo immunomodulatorio della somatostatina in crescita del tumore

Il sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale nella crescita del tumore e vi sono prove considerevoli che dimostrano che i neuropeptidi possono interagire con il sistema immunitario. Esistono prove sostanziali dell'esistenza dell'innervazione peptidergica, in particolare somatostatinergica di organi linfoidi primari e secondari, indicando possibili interazioni tra il sistema immunitario e il sistema nervoso. Recentemente, utilizzando l'autoradiografia, è stato dimostrato che tutti i principali organi linfatici umani, ovvero timo, milza, linfonodi, tonsille e tessuti linfoidi associati all'intestino (GALT), esprimono i recettori della somatostatina (26, 27), così come i follicoli linfatici di nuova formazione in prossimità di tessuti infiammati o neoplastici (vedi Fig. 2). Pertanto, è probabile che le cellule linfoidi attivate nei normali organi linfatici e quelle nelle strutture linfoidi che sorgono vicino a neoplasie siano coinvolte nell'azione della somatostatina sul sistema immunitario. Una delle azioni consolidate della somatostatina sui tessuti linfatici è la sua inibizione della produzione di immunoglobuline e della proliferazione cellulare; tuttavia, sono stati descritti anche altri effetti, come l'inibizione dell'attività delle cellule natural killer (28).

L'attività dei peptidi regolatori è anche modulata dalle peptidasi. L'attivazione degli immunociti umani, ad esempio da parte dei fattori di necrosi tumorale (TNF), si traduce in una maggiore espressione delle endopeptidasi, che a loro volta possono controllare la risposta degli immunociti ai

neuropeptidi. È stato segnalato che la somatostatina deprime il rilascio di superossido dai monociti umani (29) e, quindi, può svolgere un ruolo nel metabolismo dei radicali dell'ossigeno e quindi nel danno tissutale immunologicamente mediato.

Nonostante la grande quantità di dati sperimentali che mostrano gli effetti della somatostatina sul sistema immunitario e identificando i recettori della somatostatina sulle cellule immunitarie in vitro, ci sono pochi dati clinici disponibili sull'effetto dell'applicazione cronica della somatostatina sul sistema immunitario dei pazienti con tumori (30). Pertanto, è difficile prevedere l'effetto clinico della somatostatina sulle neoplasie come risultato di i suoi effetti sul sistema immunitario.

Effetti della somatostatina sul sistema vascolare peritumorale

Alcuni dei fattori indiretti che possono influenzare la crescita del tumore, in particolare quelli relativi alla vascolarizzazione peritumorale dell'ospite, hanno ricevuto poca attenzione in letteratura, sebbene, oltre ai vasi di nuova formazione nella neoplasia stessa, questo sistema vascolare possa essere un fattore critico obiettivo per le terapie antitumorali.

Recentemente, il sistema vascolare peritumorale dell'ospite è emerso come possibile fulcro dell'azione della somatostatina nello sviluppo del tumore (31). La presenza di vene positive al recettore della somatostatina è stata identificata nella zona peritumorale di diversi tipi di neoplasie maligne, tra cui carcinoma del colon, carcinoma a piccole cellule del polmone, carcinoma mammario, carcinoma a cellule renali e linfoma maligno (31) (vedi Fig. 3). In una vasta serie di carcinomi al colon umani, è stata osservata un'alta densità di recettori della somatostatina nelle immediate vicinanze di tutti i tumori (0 - 2 cm); all'aumentare della distanza dai carcinomi (5-10 cm), la densità dei recettori vascolari nel colon diminuisce notevolmente, suggerendo un fenomeno locale legato alla presenza del tumore. La presenza di recettori della somatostatina su questo sistema vascolare sembra essere indipendente dalla presenza o dall'assenza di recettori della somatostatina nel tumore stesso. La funzione della somatostatina nel sistema vascolare peritumorale può essere descritta in una certa misura come segue: negli stati normali e patologici, la somatostatina causa vasocostrizione, in particolare nell'intestino (32); pertanto, una maggiore densità del recettore può consentire una vasocostrizione ampia e rapida, con possibile conseguente ipossia locale e necrosi del tumore, o, in vasocostrizione più prolungata, effetti diretti contro la disseminazione metastatica del tumore. Questo meccanismo può spiegare l'osservazione clinica occasionale di una marcata diminuzione delle dimensioni del tumore durante la terapia con octreotide in alcuni pazienti e può anche supportare dati recenti che mostrano che gli analoghi della somatostatina inibiscono lo sviluppo e la crescita del tumore epatico nel ratto (33, 34). Al contrario, tuttavia, l'ipossia può promuovere lo sviluppo di vasi sanguigni collaterali nei tessuti ischemici, per esempio, mediante induzione di un fattore di crescita endoteliale vascolare angiogenico (35). È possibile che i recettori della somatostatina espressi nei vasi sanguigni vicino a un tumore del colon possano persistere dopo la rimozione del tumore e forse portare alle ulcerazioni focali che sono state osservate nel sito di anastomosi dei pazienti dopo resezione intestinale per cancro del colon (36).

In alternativa, come è stato suggerito per la sostanza P (37), la somatostatina può regolare l'entità dell'infiammazione peritumorale. Le vene peritumorali, i principali vasi drenanti del tumore, sono

coinvolte nel controllo dello stravasamento di plasma, in particolare della fibrina e dei globuli bianchi. associato a infiammazione, generazione di tumori stromali, flusso sanguigno nel tumore, formazione locale di trombi e crescita e propagazione del tumore.

Infine, l'elevata espressione dei recettori della somatostatina nelle vene peritumorali può essere vista come una difesa dell'ospite contro l'angiogenesi tumorale, poiché quest'ultima può essere inibita dagli analoghi della somatostatina (38).

Molti neuropeptidi, o peptidi generati da endotelio e tessuti danneggiati, sono noti per regolare la funzione e la proliferazione vascolare (39). Tuttavia, la potenza di questi peptidi nel regolare le funzioni vascolari può variare tra il tipo vascolare (arteria, vena, capillare) e il diametro del vaso, forse in relazione alla densità dei recettori e ai diversi tipi di peptidasi associate alla membrana (39). Questo può essere critico per la generazione di risposte specifiche per tessuto e peptide in letti vascolari specializzati. In questo contesto, è importante ricordare che la rete neovascolare nei tumori non è normale, manca di un pattern di ramificazione ordinato e di componenti come i nervi o la muscolatura, cioè componenti potenzialmente critici per l'azione della somatostatina. Tuttavia, i peptidi e i loro recettori possono rappresentare un nuovo gruppo di sostanze che influenzano la preesistente vascolarizzazione peritumorale dell'ospite, e forse anche l'angiogenesi tumorale, oltre al gran numero di fattori umorali già definiti (40).

Implicazioni terapeutiche

La progressione del tumore, l'invasione del tumore e lo sviluppo della malattia metastatica sono le cause principali di morte nella maggior parte dei pazienti affetti da cancro. Pertanto, quando si valutano i vari target della terapia antitumorale, è importante conoscere il pattern di danno ai tumori umani causato da: (1) azione diretta degli agenti sulle cellule neoplastiche e su altri elementi neoplastici come il sistema vascolare neoplastico; o (2) azione indiretta sui fattori dell'ospite, come sul sistema vascolare non neoplastico nel letto tumorale, sui fattori di crescita prodotti dall'ospite e sui meccanismi di difesa immunologica o possibilmente neurale.

Nel corpo umano esiste una base molecolare per influenze polivalenti complesse sullo sviluppo, la crescita e la disseminazione del tumore, da parte della somatostatina (Fig. 4). Ad oggi non è chiaro se le diverse azioni della somatostatina siano controllate centralmente, ad esempio dal sistema nervoso centrale, o se ciascun sistema sia ampiamente indipendente dagli altri.

In entrambi i casi, un'attivazione sinergica di tutti i sistemi potrebbe teoricamente provocare una significativa inibizione del tumore da parte della somatostatina e degli analoghi della somatostatina. Tuttavia, gli studi clinici riportati che utilizzano questi analoghi per il trattamento di diversi tipi di tumore, inclusi i tumori della mammella, del polmone, del pancreas o dei carcinoidi, sono stati generalmente deludenti (7, 22, 41). Sebbene molti sintomi clinici correlati alla produzione di ormoni da parte di tumori neuroendocrini maligni (ad es. Sindrome carcinoide con vampate di calore, diarrea, broncocostrizione e insufficienza cardiaca destra) possano essere notevolmente alleviati dalla terapia con analoghi della somatostatina, una significativa riduzione del volume dei tumori, che riflette un'azione antiproliferativa della somatostatina, è stato notato solo in pochi casi

(42). Dovrebbero essere esplorate spiegazioni per l'effetto terapeutico relativamente debole della somatostatina sui tumori umani come osservato in questi studi preliminari.

In primo luogo, è possibile che non tutti gli effetti della somatostatina nel corpo finiscano per provocare l'inibizione della crescita del tumore. In rare situazioni, sono state segnalate proprietà di stimolazione della crescita tumorale degli analoghi della somatostatina (43, 44). Inibizione da somatostatina di fattori che inibire la crescita del tumore, o gli effetti immunologici della somatostatina che determinano una progressione accelerata del tumore, o il potenziamento paradossale dell'angiogenesi del tumore da ipossia indotta dalla somatostatina, sono possibili alternative (35).

Resta da determinare se sia possibile separare le azioni di inibizione della crescita e di stimolazione della crescita della somatostatina adattando analoghi sottotipo-specifici. Uno studio iniziale ha suggerito che piccole modifiche strutturali della somatostatina erano sufficienti per produrre composti selettivi per sottotipi (selettività di legame fino a 30000 volte) (45); tuttavia, rapporti successivi non hanno potuto confermare tale selettività (46).

In secondo luogo, le modalità di applicazione della somatostatina (dose, regime, tipi di analoghi) utilizzate negli studi clinici preliminari possono essere inadeguate, soprattutto se si considerano i molteplici siti di azione. Alcuni studi hanno scoperto che alcuni agenti, come l'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante, devono essere somministrati in un regime molto preciso, in questo caso in modo intermittente, per ottenere risposte terapeutiche ottimali. Tali considerazioni generali possono essere applicate alla somatostatina. Inoltre, l'efficacia ottimale della somatostatina può differire tra i vari target, ad es. tra il sistema endocrino, immunitario e neurovascolare e il tumore stesso. Hofland e colleghi (5) hanno recentemente dimostrato che utilizzando l'octreotide nel modello di tumore ipofisario produttore prolattina di ratto, per inibire la crescita delle cellule neoplastiche è necessaria una densità maggiore di recettori della somatostatina rispetto a quella necessaria per inibire la secrezione di prolattina. Inoltre, diverse concentrazioni locali di somatostatina endogena possono svolgere un ruolo nell'efficacia terapeutica degli analoghi. Ci sono buone prove che l'alta espressione dei recettori della somatostatina dentro e intorno alle neoplasie non è sempre accompagnata da corrispondenti grandi quantità di somatostatina endogena (47).

Pertanto, i sistemi con un numero elevato di siti di legame non occupati possono rappresentare bersagli particolarmente adatti per la terapia con somatostatina. Inoltre, fattori come lo stato ormonale del paziente o farmaci selezionati (cioè corticosteroidi) possono alterare l'efficacia terapeutica della somatostatina.

Infine, va ricordato che possono essere necessarie dosi più elevate di analoghi della somatostatina per esercitare effetti indiretti piuttosto che diretti su un tumore. Pertanto, per ottimizzare le possibilità di successo della terapia con somatostatina in oncologia, devono essere prese in considerazione le molteplici vie coinvolte nell'azione della somatostatina.