

Codice: SST001

Titolo: Meccanismi di azione antineoplastica degli analoghi della somatostatina - Mechanisms of Antineoplastic Action of somatostatin Analogs

Autore/i: Pollak M.N. and Schally A.V.

Data: 1998

Rivista: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 217(2):143-152

Argomento: SST

Accesso libero: si

DOI: [10.3181/00379727-217-44216](https://doi.org/10.3181/00379727-217-44216)

URL:

[https://www.mcgill.ca/pollak-lab/files/pollak-lab/mechanisms\\_of\\_antineoplastic\\_action\\_of\\_somatostatin\\_analogs\\_free\\_full\\_text.pdf](https://www.mcgill.ca/pollak-lab/files/pollak-lab/mechanisms_of_antineoplastic_action_of_somatostatin_analogs_free_full_text.pdf)

Parole chiave: somatostatina, analoghi, octreotide, GH, GHRH, recettori, apoptosi, fosforilazione, angiogenesi

Tumore: n/a

Traduzione: quasi totale, fedele, abbreviate minime parti per semplificare

Punti di interesse: attività antineoplastica della somatostatina e suoi analoghi in molti tumori (anche non neuroendocrini) per azione diretta (induce apoptosi) e indiretta per il blocco di altri ormoni (IGF-I) e inibizione angiogenesi. La perdita dei recettori per la somatostatina, o dei meccanismi di trasduzione del segnale scatenati dal legame recettore/ligando sono alla base dell'aumento dell'aggressività tumorale e della sua progressione.

## **TRADUZIONE**

### **Riassunto**

Negli ultimi dieci anni, in molti modelli tumorali è stata dimostrata un'impressionante attività antineoplastica degli analoghi della somatostatina. Ricerche più recenti hanno fornito informazioni sui meccanismi alla base delle azioni antiproliferative e di induzione dell'apoptosi di questi composti. Questi includono sia meccanismi "diretti" che sono sequele del legame degli analoghi della somatostatina ai recettori della somatostatina presenti sulle cellule neoplastiche e meccanismi "indiretti" correlati agli effetti degli analoghi della somatostatina sull'ospite. La sovraregolazione dell'attività della tirosina fosfatasi intracellulare innescata dal legame dei ligandi al recettore della somatostatina di tipo II ha ricevuto notevole attenzione come meccanismo diretto, non solo perché questa attività è l'opposto dell'attività della tirosin chinasi associata a molti recettori peptidici mitogeni, ma anche perché il recettore della somatostatina di tipo II è spesso espresso da comuni neoplasie umane, compreso il cancro al seno. La potenziale importanza dei meccanismi d'azione indiretti degli analoghi della somatostatina, come le alterazioni nella fisiologia del fattore di crescita insulino-simile dell'ospite, è sottolineata dall'attività antineoplastica in vivo di questi composti contro le neoplasie negative al recettore della somatostatina.

Sono già stati dimostrati l'efficacia clinica e un profilo di tossicità favorevole degli analoghi della somatostatina nel trattamento di condizioni relativamente rare come acromegalia e tumori neuroendocrini. I dati preclinici ora sono sufficienti per giustificare studi clinici controllati nel cancro al seno, alla prostata e al pancreas. Lo sviluppo di formulazioni mensili di deposito faciliterà la valutazione clinica degli analoghi della somatostatina per queste e altre indicazioni.

## **Contesto**

### **Sviluppo di terapie non citotossiche per il cancro**

Sebbene la chemioterapia citotossica sia molto efficace nella gestione di alcune neoplasie come il cancro ai testicoli, l'efficacia di questa modalità terapeutica nel trattamento di molte neoplasie comuni come quelle del polmone, della mammella, della prostata, dell'intestino, del pancreas e del rene è limitata. La "cura" della malattia metastatica macroscopica è estremamente rara e la palliazione dei sintomi delle neoplasie metastatiche mediante la chemioterapia può essere problematica poiché la tossicità del trattamento spesso mitiga qualsiasi miglioramento del cancro o è associata solo a piccoli miglioramenti nella sopravvivenza libera da malattia (per esempio nel caso del cancro al colon). Questa situazione non ha solo motivato i tentativi di sviluppare nuovi agenti citotossici, ma ha anche stimolato la ricerca sugli approcci innovativi non citotossici al trattamento del cancro (1-3).

Tra i vari agenti ormonali, una crescente attenzione viene rivolta agli analoghi della somatostatina (4-6). Ciò è in gran parte dovuto alla dimostrazione dell'attività antineoplastica di questi composti in una varietà di modelli sperimentali in vitro e in vivo (rivisti nei Rif. 4-6). Ulteriore interesse è dovuto alla recente descrizione di alcuni aspetti dei meccanismi molecolari alla base di questa attività antineoplastica (7-19). L'esperienza clinica con gli analoghi della somatostatina nel trattamento di condizioni come l'acromegalia e la sindrome carcinoide ha dimostrato che sono ben tollerati rispetto alle terapie antineoplastiche attualmente in uso (20). Pertanto, c'è molto interesse nello svolgimento di studi clinici controllati in appropriate coorti di pazienti per determinare se i risultati incoraggianti della ricerca preclinica si tradurranno o meno in attività antineoplastica clinicamente utile.

In questo articolo, discutiamo concetti recenti riguardanti i meccanismi di azione antineoplastica degli analoghi della somatostatina e riassumiamo il loro status di farmaci candidati per il trattamento di malattie neoplastiche non neuroendocrine.

### **Somatostatina e sviluppo di analoghi della somatostatina.**

La somatostatina è stata originariamente isolata dall'ipotalamo ovino e successivamente suino come sostanza che inibiva la secrezione dell'ormone della crescita (GH) da parte della ghiandola pituitaria (rivisto nei Rif. 21, 22). Successivamente è stato riconosciuto che la somatostatina è ampiamente espressa in molti organi e che la regolazione del rilascio di GH rappresenta una funzione specializzata della molecola di somatostatina che è sorta relativamente tardi nell'evoluzione. Da allora l'immunoreattività simile alla somatostatina è stata descritta in vertebrati, invertebrati, piante e persino in un protozoo (21,23). Ciò suggerisce la possibilità che le molecole simili alla somatostatina abbiano svolto un ruolo nella comunicazione intercellulare dall'evoluzione degli organismi multicellulari e che la somatostatina svolga un ruolo importante nella regolazione della proliferazione cellulare.

Gli effetti fisiologici della somatostatina sono prevalentemente inibitori. Le azioni antiproliferative sono visibili in molti tipi di cellule di organismi superiori. Studi recenti suggeriscono che queste azioni sono correlate all'induzione dell'apoptosi in alcuni casi (8). La somatostatina inibisce anche la secrezione esocrina in il sistema digerente, inibisce la secrezione endocrina di molti ormoni, modula la motilità biliare e gastrointestinale e ha ruoli aggiuntivi come neurotrasmettitore (21). L'espressione del gene che codifica per la somatostatina è diffusa nel sistema nervoso centrale e periferico e si trova anche nelle cellule neuroendocrine che si trovano nella maggior parte dei sistemi di organi. I ruoli fisiologici di queste cellule e della somatostatina che secernono in modo paracrino in organi come il seno, la prostata e il rene rimangono non completamente compresi. Lo sviluppo di modelli knock-out del gene della somatostatina e del gene del recettore della somatostatina è una strategia sperimentale che può essere utile per ulteriori indagini su questo problema.

Sono state identificate due forme molecolari di somatostatina, SST-14 e SST-28 (22, 24). Nei mammiferi, questi due peptidi sono codificati da un singolo gene che produce un peptide (preprosomatostatina) che viene successivamente scisso per generare SST-14 o SST-28. Nei

vertebrati inferiori, geni separati codificano SST-14 e SST-28 (25).

Lo sviluppo di analoghi sintetici della somatostatina è stato necessario in considerazione delle numerose azioni della somatostatina e della sua breve emivita (22). È stato subito riconosciuto che la somatostatina naturale era difficile da usare a scopo terapeutico a causa della sua breve emivita sierica (-3 min) (3). Inoltre, c'era molto interesse nel determinare se gli analoghi potevano essere progettati per essere più selettivi rispetto a specifici effetti fisiologici, per esempio una soppressione preferenziale del rilascio dell'ormone della crescita rispetto all'inibizione della secrezione di insulina. I lavori precedenti riguardanti le relazioni struttura-funzione e lo sviluppo di analoghi della somatostatina sono stati esaminati (3, 5, 26). Un progresso importante è stato il design dell'octreotide (SMS 201995) di Bauer et al. Nel 1982 (27). Questo composto contiene la sequenza di amminoacidi 7-10 (Phe-Trp-Lys-Thr) della somatostatina nativa, precedentemente identificata come essenziale per l'attività biologica da Veber et al. (28). Questo composto è risultato essere circa 50 volte più potente dell'SST-14 nel sopprimere il rilascio di GH, ma era più debole rispetto alla soppressione del rilascio di insulina e glucagone. Molti altri analoghi come RC-160 sono stati successivamente sintetizzati (29, 30) e sottoposti a screening per la capacità di sopprimere il rilascio di GH o in alcuni casi per l'attività antineoplastica. La maggior parte degli studi riguardanti potenziali applicazioni in oncologia sono stati condotti utilizzando tre analoghi: octreotide, RC-160 e somatuline. Tuttavia, va sottolineato che mentre questi analoghi hanno più attività antineoplastica in vivo di molti altri esaminati fino ad oggi, non è stato stabilito che nessuno di loro rappresenti un analogo "ottimale" per l'uso clinico in oncologia.

Recentemente, cinque sottotipi di recettori della somatostatina, da SSTR1 a SSTR-5, sono stati clonati e caratterizzati funzionalmente (12-16, 18, 19, 31). Si legano tutti alla somatostatina-14 e alla somatostatina-28 con affinità simile ma mostrano grandi differenze nelle loro affinità per i vari analoghi della somatostatina (12, 18, 19). L'octreotide ha un'affinità molto bassa ( $IC_{50} > 1000 \text{ \AA}$ ) e RC-160 ha un'affinità bassa ( $IC_{50} > 150 \text{ \AA}$ ) per SSTR-1, ma entrambi hanno un'elevata affinità di legame per il sottotipo di recettore della somatostatina SSTR-2 (octreotide,  $IC_{50} = 0,32 \text{ nM}$ ; RC-160,  $IC_{50} = 0,10 \text{ nM}$ ) e può indurre una stimolazione dell'attività della tirosina fosfatasi e un'inibizione della proliferazione delle cellule che esprimono SSTR-2 (12, 18, 19).

Ciò implica la tirosina fosfatasi come trasduttore del segnale di inibizione della crescita. RC160 e octreotide mostrano anche affinità da moderate ad alte per SSTR-3 e SSTR-5 (12, 18). RC-160 ha una maggiore affinità per SSTR-4 rispetto all'octreotide (19). La via del fosfoinositide/calciò piuttosto che la via della fosfatasi è implicata nella trasduzione del segnale mediata da SSTR-5 (12, 18). La ricerca in corso sui ruoli di ciascuno dei cinque sottotipi di recettori della somatostatina nella mediazione degli effetti antineoplastici, insieme ai dati riguardanti l'attività agonista sottotipo-specifica di vari analoghi, possono identificare composti ottimali per applicazioni specifiche in oncologia (32).

È probabile che un importante determinante della specificità degli analoghi nel mimare determinate azioni della somatostatina rispetto ad altre (p. Es., Soppressione preferenziale o selettiva dell'ormone della crescita rispetto alla soppressione dell'insulina) sia correlata alla diversa affinità degli analoghi per i sottotipi di recettori della somatostatina e all'eterogeneità di profilo del recettore della somatostatina di varie cellule che sono bersagli dell'azione della somatostatina. Altri fattori, tra cui la farmacocinetica e la distribuzione tissutale degli analoghi della somatostatina, possono anche svolgere un ruolo a questo riguardo.

### **Espressione dei recettori della somatostatina da parte dei tessuti normali e neoplastici.**

Il primo passo nella mediazione di tutte le azioni degli analoghi della somatostatina, comprese le azioni antineoplastiche, comporta il legame dell'analogo a un recettore della somatostatina.

Un'azione antineoplastica di un analogo della somatostatina è classificata come "diretta" se è una conseguenza del legame dell'analogo ai recettori della somatostatina presenti sulle cellule neoplastiche, o "indiretta" se è una conseguenza del legame dell'analogo ai recettori della somatostatina presenti su cellule normali dell'ospite. Ad esempio, è stato proposto che l'effetto inibitorio dell'analogo della somatostatina octreotide su un sarcoma sperimentale privo dei recettori

della somatostatina, sensibile al fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) è una conseguenza della soppressione dell'asse GH-IGF-I ospite in seguito al legame dell'octreotide ai recettori della somatostatina dei somatotrofi ipofisari (33).

Gli studi iniziali riguardanti la distribuzione del recettore della somatostatina nei tessuti normali erano basati su saggi di legame competitivo utilizzando somatostatina radiomarcata o analoghi della somatostatina, o su tecniche radioautografiche. I siti di legame sono stati documentati in molti tessuti umani normali, inclusi ipofisi, cervello, intestino, pancreas e tessuto linfoide (rivisto in Rif. 14). Più recentemente, sono state intraprese ricerche per classificare i siti di legame della somatostatina rispetto al sottotipo di recettore. Tale lavoro è svolto grazie all'ibridazione dell'mRNA con sonde specifiche del sottotipo di recettore, ma è in corso un lavoro per sviluppare anticorpi che rilevano specificamente ciascuno dei cinque sottotipi di recettori noti a livello di proteina (15). Studi di localizzazione dei recettori della somatostatina su specifici tipi di cellule all'interno dei tessuti positivi ai recettori della somatostatina dimostrano l'eterogeneità di distribuzione. Ad esempio, nella prostata normale, ci sono prove che i recettori sono più abbondanti nei microvasi che nel tessuto ghiandolare (34, 35).

Precedenti studi di legame competitivo e autoradiografici, che dimostrano che i tumori neuroendocrini come adenomi ipofisari, tumori delle cellule insulari, feocromocitomi e tumori carcinoidi hanno abbondanti siti di legame della somatostatina ad alta affinità, sono stati confermati da dati più recenti sull'espressione genica (per esempio vedere Rif.36 ). L'espressione variabile degli mRNA dei sottotipi di recettori della somatostatina da parte di diverse linee cellulari di cancro del pancreas e del colon indica la potenziale importanza di una precisa caratterizzazione dei sottotipi di recettori nel tessuto tumorale prima della terapia con analoghi della somatostatina se si vogliono massimizzare gli effetti antineoplastici "diretti" (12, 18). Un recente rapporto di Buscail e collaboratori (37) fornisce dati che suggeriscono che almeno un sottogruppo significativo di tumori del pancreas e del colon-retto umani non esprime SSTR-2, che è il sottotipo di recettore principale per gli analoghi della somatostatina RC160 e octreotide.

Questi dati suggeriscono che se gli studi clinici dimostrano un'attività antineoplastica per questi tumori, i meccanismi diretti correlati a SSTR-2 sarebbero meno importanti dei meccanismi indiretti o dei meccanismi diretti correlati ad altri recettori della somatostatina. La linea di cellule pancreatiche umane MIAPaCa ben caratterizzata esprime SSTR-2, indicando che i profili dei recettori della somatostatina dei modelli di laboratorio comunemente usati possono riflettere imperfettamente i profili dei recettori presenti sul tessuto neoplastico umano primario.

È stato dimostrato che i tumori del sistema nervoso, inclusi astrocitomi e neuroblastomi, hanno siti di legame della somatostatina (38). Ciò non è inaspettato in considerazione della presenza e dei ruoli fisiologici noti dei recettori della somatostatina sulle cellule di origine di questi tumori.

Tuttavia, i recettori della somatostatina sono stati rilevati anche nei tumori derivanti da tessuti in cui la funzione fisiologica dei recettori della somatostatina è meno chiara, come quelli della mammella (39) e della prostata (34). Studi in vitro su varie linee cellulari di adenocarcinoma clonato hanno dimostrato che queste cellule neoplastiche mostrano recettori della somatostatina, sebbene a un livello molto inferiore rispetto ai tumori neuroendocrini (ad esempio, vedi Rif. 40). Mentre i test di legame eseguiti su tessuto neoplastico non neuroendocrino hanno dimostrato siti di legame della somatostatina, pochi studi fino ad oggi hanno esaminato la proporzione di questi siti che si trovano sulle cellule neoplastiche stesse, distinta dalle cellule stromali e vascolari non trasformate, o hanno definito la proporzione di legame attribuibile a ciascun sottotipo di recettore.

Ricerche più recenti hanno dimostrato che oltre il 50% dei tumori al seno mostra siti di legame della somatostatina. La loro abbondanza è sufficiente per consentire immagini in vivo di un'ampia percentuale di tumori mammari umani mediante radioscintigrafia dopo iniezione endovenosa di octreotide marcato con indio <sup>111</sup> (41). Tecniche di immagine simili con octreotide <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe sono state utilizzate per dimostrare i recettori della somatostatina in varie neoplasie umane tra cui linfomi, neuroblastomi e tumori polmonari (42, 43). Inoltre, le metastasi possono essere visualizzate mediante scintigrafia con octreotide radiomarcato (43). La scintigrafia può essere utile per determinare quali tumori possono rispondere tramite un meccanismo diretto al trattamento con

analoghi della somatostatina. In molti casi, uno scintigramma positivo con I In-DTPA-octreotide ha predetto una buona risposta al trattamento con octreotide (43). L'uso drammaticamente efficace degli analoghi della somatostatina nel timoma (44) fornisce prove separate dell'importanza della scintigrafia: l'uso clinico dell'octreotide per questa indicazione è stato tentato sulla base dell'evidenza scintigrafica dei siti di legame dell'octreotide. Se studi futuri dimostreranno in modo definitivo una relazione tra l'intensità del segnale ottenuto con la scintigrafia di analoghi della somatostatina e la risposta alla terapia, è possibile che la scintigrafia possa consentire la selezione del miglior analogo della somatostatina da utilizzare nel trattamento di un tumore specifico senza la necessità di biopsia. L'octreotide "In-DTPA-D-Phe" RC160 (45) e "In-DTPA-D-Phe" (43) sono stati utilizzati negli studi clinici, ma i singoli tumori umani non sono stati sottoposti a immagine sequenziale in vivo con questi composti per indagare il significato dei dati di laboratorio che suggeriscono che alcuni tumori umani, inclusi i tumori della mammella, del pancreas esocrino, della prostata e del colon, possono legare RC-160 con un'affinità maggiore rispetto all'octreotide (3, 12, 18, 45).

Esiste una considerevole eterogeneità tra e all'interno dei singoli tumori rispetto alla densità dei siti di legame del recettore della somatostatina. Inoltre, ci sono prove che suggeriscono che i recettori della somatostatina sono espressi preferenzialmente in tumori più differenziati rispetto a quelli più anaplastici. I tumori gliali ne rappresentano un esempio: i recettori della somatostatina non sono presenti nel glioblastoma multiforme, il tumore gliale più anaplastico, mentre sono relativamente abbondanti nei gliomi (46). Il cancro al seno può rappresentare un altro esempio: ci sono dati che suggeriscono livelli più elevati di legame della somatostatina nei tumori con prognosi più favorevole rispetto a quelli meno differenziati con recettori degli estrogeni negativi (47). Ciò suggerisce la possibilità che i recettori della somatostatina rappresentino i marcatori di differenziazione in alcune linee cellulari neoplastiche. Inoltre, la perdita di espressione dei recettori funzionali della somatostatina può essere funzionalmente implicata nel fenomeno clinicamente importante della progressione neoplastica. Se si presume che i recettori della somatostatina siano componenti di sistemi di controllo fisiologico che limitano la proliferazione, la perdita di recettori funzionali a causa di una mutazione delle cellule somatiche o di un evento epigenetico all'interno di una singola cellula neoplastica conferirebbe un vantaggio proliferativo a quella cellula e alla sua progenie. Ciò comporterebbe l'emergere e il predominio del clone negativo per il recettore della somatostatina che prolifera più rapidamente e contribuirebbe alla progressione neoplastica della neoplasia verso un fenotipo più aggressivo e meno differenziato. In questo contesto, i recettori della somatostatina e le proteine correlate coinvolte nella trasduzione del segnale della somatostatina dovrebbero essere considerati candidati geni soppressori tumorali. Un rapporto di un gene SSTR2 mutato nel carcinoma polmonare a piccole cellule umano è coerente con questa visione (48).

### **Meccanismi d'azione diretti**

Sono stati compiuti notevoli progressi recenti nella caratterizzazione dei recettori ad alta affinità della somatostatina sulla superficie cellulare. Siti di legame specifici per la somatostatina sono stati descritti nel cervello e nel tessuto ipofisario circa 15 anni fa (49). Subito dopo è stata osservata eterogeneità dei siti di legame (50). Un lavoro più recente ha portato alla clonazione di cinque distinte molecole del recettore della somatostatina (esaminate nei Rif. 14, 19, 31). Le informazioni emergenti sulle vie di trasduzione del segnale collegate ai recettori della somatostatina sono fondamentali per comprendere i meccanismi di azione degli analoghi della somatostatina. La trasfezione di ciascuno dei cinque recettori della somatostatina umana clonati in linee cellulari bersaglio negative per il recettore della somatostatina ha determinato percorsi di trasduzione del segnale specifici associati ai singoli sottotipi di recettore della somatostatina.

Recentemente è stato dimostrato che le cellule CHO transfettate con SSTR3 rispondono a concentrazioni nanomolari di octreotide mediante sovraregolazione di p53 e successiva induzione di apoptosi (8). Questo lavoro implica che la presenza di un particolare sottotipo di recettore della somatostatina su una cellula neoplastica non indica necessariamente che la relativa via di trasduzione del segnale antiproliferativa o che induce l'apoptosi sia intatta. Si prevede che

l'octreotide sia inefficace nell'indurre l'apoptosi tramite SSTR3 nella percentuale significativa di tumori umani che hanno mutazioni nel gene p53.

La maggior parte dei ricercatori ora crede che tutti i recettori della somatostatina siano accoppiati negativamente all'adenil ciclasi (sebbene questo potrebbe non essere tramite le stesse proteine leganti GTP sensibili alla tossina della pertosse per tutti i recettori in tutti i tipi cellulari), portando a una diminuzione della concentrazione di AMP ciclico intracellulare dopo il legame del ligando.

Un'altra via di trasduzione del segnale associata a SSTR2 collega il legame del ligando alla sovraregolazione dell'attività della fosfoproteina fosfatasi (9, 12, 18). SSTR2 è anche collegato ai canali del potassio e del calcio della membrana cellulare in modo complesso in modo tale che il legame del ligando influenza la concentrazione intracellulare di questi ioni e la polarizzazione della membrana cellulare (14). Sono stati anche presentati i dati che collegano SSTR5 alla trasduzione del segnale correlata alla fosfolipasi (18).

L'attività della fosfoproteina fosfatasi associata a SSTR2 è considerata un'attività particolarmente interessante nel contesto degli effetti antineoplastici degli analoghi della somatostatina. Prima dei rapporti che collegavano questa attività alla trasduzione del segnale della somatostatina, è stato riconosciuto che il blocco della fosfoproteina fosfatasi da parte del vanadato stimolava la proliferazione cellulare (51). Tale blocco aumenta le conseguenze fisiologiche del legame di fattori di crescita come il fattore di crescita epidermico (EGF) e i fattori di crescita insulino-simili (IGF) ai recettori del mitogeno sulla superficie cellulare che utilizzano le vie di trasduzione del segnale della tirosin chinasi prevenendo la defosforilazione dei substrati fosforilati che servono come secondi messaggeri. Al contrario, la sovraregolazione dell'attività della fosfoproteina fosfatasi legata al recettore della somatostatina dovrebbe attenuare i segnali mitogeni favorendo la defosforilazione degli intermedi fosforilati dai recettori del mitogeno della classe della tirosin chinasi.

### **Meccanismi d'azione indiretti**

Le prime prove che gli analoghi della somatostatina potrebbero inibire la proliferazione di neoplasie negative al recettore della somatostatina sono venute dalla dimostrazione di Reubi che l'octreotide era un potente inibitore del condrosarcoma di Swarm, una neoplasia sperimentale privo di siti di legame della somatostatina (33). Queste cellule di condrosarcoma hanno abbondanti recettori IGF-I ed è stato proposto che questa inibizione della crescita sia mediata indirettamente attraverso l'inibizione indotta da octreotide della secrezione di GH ipofisaria, che a sua volta porta alla riduzione dell'espressione di IGF-I epatico GH-dipendente.

Successivamente, sono state presentate prove considerevoli a sostegno dell'opinione che l'asse dell'ormone della crescita-IGF-I abbia un'influenza importante sul comportamento biologico di molte neoplasie comuni. Molti tipi di cellule neoplastiche mostrano recettori IGF-I e rispondono mitogenicamente ai fattori di crescita simili all'insulina presenti nel loro microambiente (52, 53). Studi in vivo hanno dimostrato che un anticorpo bloccante diretto contro il recettore IGF-I riduce la proliferazione di alcune neoplasie IGF-responsive (54). Ulteriori prove provengono da esperimenti con topi omozigoti per la mutazione recessiva "lit" del recettore dell'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH) (55, 56). Questi animali sono carenti di IGF-I e le cellule di cancro al seno umano inoculate in ospiti immunodeficienti "lit/lit" mostrano una crescita significativamente ridotta rispetto alle cellule inoculate negli ospiti di controllo IGF-I-forniti (57). In un sistema sperimentale separato (58, 59), è stato dimostrato che sia la crescita locale che il comportamento metastatico dei sarcomi sensibili all'IGF-I sono ridotti dall'ipofisectomia e ripristinati dalla somministrazione dell'ormone della crescita. Queste linee di evidenza supportano l'ipotesi che il comportamento aggressivo di alcune neoplasie possa essere ridotto prendendo di mira l'asse GH-IGF-I ospite. Le strategie farmacologiche proposte a tal fine includono non solo l'uso di analoghi della somatostatina (60), ma anche antagonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (61), antagonisti dell'ormone della crescita (62), proteine leganti l'IGF (63) e IGF-I antagonisti (64). Tuttavia, al momento, solo gli analoghi della somatostatina sono disponibili per gli studi clinici.

L'effetto soppressivo dell'octreotide sui livelli sierici di IGF-I può essere correlato all'inibizione diretta dell'espressione genica dell'IGF-I nonché alla soppressione del GH con conseguente

riduzione dell'espressione dell'IGF-I GH-dipendente nel fegato (1,65). L'azione soppressiva diretta rimane caratterizzata in modo incompleto ed è possibile che il farmaco sopprima l'espressione di IGF-I paracrina e autocrina così come i livelli di IGF-I in circolazione. Sebbene sia prevedibile che le neoplasie che secernono i ligandi per il recettore IGF-I in modo autocrino sarebbero minimamente influenzate dalla riduzione dell'espressione di IGF-I da parte dei tessuti ospiti, i dati sperimentali citati suggeriscono che almeno un sottoinsieme di neoplasie lo fa e cioè dipendono dalle fonti di IGF prodotte dall'ospite.

Gli studi clinici iniziali sulla soppressione dell'asse GH-IGF-I da parte di analoghi della somatostatina si sono concentrati sulla soppressione della secrezione anormalmente elevata dell'ormone della crescita che è caratteristica dell'acromegalia. Gli analoghi della somatostatina hanno dimostrato di essere efficaci soppressori della secrezione di GH in una proporzione considerevole di acromegalici (20). Nel contesto attuale, tuttavia, la sfida è sopprimere la normale secrezione di GH. Ciò richiede generalmente una dose maggiore di analogo della somatostatina rispetto a quella necessaria per sopprimere la secrezione di GH anormalmente elevata osservata nell'acromegalia. La differenza nella risposta alle dosi non è sorprendente, poiché solo nella situazione non acromegalica ci sarà una risposta fisiologica per opporsi all'azione dell'analogo della somatostatina sulla secrezione di GH. Tali risposte potrebbero includere una maggiore secrezione di GHRH da parte dei neuroni ipotalamici o una maggiore reattività a GHRH da parte dei somatotrofi. Sia gli studi clinici (60) che quelli sperimentali (66) suggeriscono che anche il trattamento con una dose elevata di analogo della somatostatina sopprime generalmente i livelli sierici di IGF-I in soggetti non acromegalici solo di circa il 30%, una riduzione assoluta molto inferiore a quella del trattamento dell'acromegalia. Questa riduzione può essere migliorata nei sistemi sperimentali mediante la co-somministrazione di tamoxifene (66). È possibile che la co-somministrazione di antagonisti GHRH (61) possa aumentare ulteriormente la soppressione dell'asse GH-IGF-I. È stato osservato che gli analoghi della somatostatina stimolano la secrezione di alcune proteine leganti l'IGF, un'azione che è stata proposta per attenuare la bioattività dell'IGF-I indipendentemente dall'effetto soppressivo degli analoghi sui livelli di IGF-I (67-69). Sebbene gli effetti sullo sviluppo dell'inattivazione del gene IGF-I siano noti per essere molto più gravi (70) di quelli associati alla mutazione Lit (55,56), il deficit di GH e IGF-I indotto dalla terapia cronica con octreotide negli adulti per la sindrome carcinoide non è stato osservato che, un trattamento a lungo termine, provochi una sindrome da carenza clinicamente significativa.

È stato proposto che gli analoghi della somatostatina possano agire indirettamente come agenti antineoplastici inibendo l'angiogenesi (71, 72). Certamente, l'antiangiogenesi ha dimostrato di essere un promettente approccio terapeutico (73). Poiché i vasi peritumorali mostrano recettori della somatostatina (35) e la neovascolarizzazione è potenziata dall'IGF-I (74), l'inibizione dell'angiogenesi stessa potrebbe essere dovuta a azioni dirette e / o indirette degli analoghi della somatostatina sulle cellule non trasformate che comprendono la microvascolarizzazione del tessuto neoplastico.

Una via diretta attraverso la quale gli analoghi della somatostatina possono indurre l'apoptosi tramite l'interazione con SSTR3 è già stata esaminata sopra. Degno di nota in questo contesto è anche il fatto che l'IGF-I è riconosciuto come un potente fattore antiapoptotico (75-77). Pertanto, gli effetti inibitori degli analoghi della somatostatina sull'espressione genica dell'IGF-I possono potenziare la loro azione "diretta" di induzione dell'apoptosi e contribuire agli effetti apoptotici di questi composti osservati nei sistemi sperimentali (78-81).

Recenti rapporti epidemiologici (82, 82a) sollevano la possibilità di un'indicazione di analoghi della somatostatina nella prevenzione del cancro per alcuni individui. È noto che esiste una notevole eterogeneità nei livelli sierici di IGF tra adulti normali (83). Uno studio prospettico in cieco ha documentato un rischio di cancro al seno in premenopausa 3,6 volte maggiore nelle persone con livelli di IGF-I più alti rispetto al terzile più basso (82). Anche il rischio di cancro alla prostata sembra essere positivamente correlato ai livelli di IGF-I (82a). Se queste osservazioni saranno

confermate, la possibilità di interventi per ridurre il rischio correlato a livelli elevati di IGF-I meriterà attenzione e gli analoghi della somatostatina saranno ovvi candidati a questo riguardo.