

Titolo: Effetti antitumorali della somatostatina - Antitumor effects of somatostatin

Codice SST002

Autore: Pyronnet S. et al.

Data: 2008

Rivista: Molecular and Cellular Endocrinology, 286 (2008) 230–237

Argomento: SST

Accesso libero: si

DOI: 10.1016/j.mce.2008.02.002

URL:

https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00531996/file/PEER_stage2_10.1016%252Fj.mce.2008.02.002.pdf

Parole chiave: somatostatina, recettori, proliferazione, tumore, segnalazione, analoghi

Tumore:n/a

Traduzione: parziale, con parti semplificate

Riassunto

Dalla sua scoperta tre decenni fa come inibitore del rilascio di GH dalla ghiandola pituitaria, la somatostatina ha attirato molta attenzione a causa del suo ruolo funzionale nella regolazione di un'ampia varietà di funzioni fisiologiche nel cervello, ipofisi, pancreas, tratto gastrointestinale, ghiandole surrenali, tiroide, reni e sistema immunitario. Oltre al suo ruolo negativo nel controllo delle secrezioni endocrine ed esocrine, la somatostatina e i suoi analoghi esercitano anche effetti inibitori sulla proliferazione e sopravvivenza delle cellule normali e tumorali. Negli ultimi 15 anni, gli studi hanno iniziato a rivelare alcuni dei meccanismi molecolari alla base dell'attività antitumorale della somatostatina. Questa revisione copre le attuali conoscenze sull'effetto antitumorale della somatostatina e degli analoghi e discute le prospettive di nuove strategie cliniche basate sulla terapia di trasferimento genico del recettore della somatostatina sst2.

Introduzione

La somatostatina ha una vasta gamma di azioni biologiche che includono l'inibizione delle secrezioni esocrine ed endocrine, la motilità intestinale, la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e l'angiogenesi. I meccanismi mediante i quali i recettori della somatostatina trasducono i messaggi indotti dagli agonisti in risposte intracellulari in condizioni differenti e in cellule differenti sono complessi. Gli effetti biologici della somatostatina sono mediati da una famiglia di cinque recettori accoppiati alla G-proteina (GPCR) (sst1-sst5) con un alto grado di somiglianza di sequenza (39-57%) e che sono stati clonati all'inizio degli anni '90. Sono codificati da cinque geni separati, situati su cinque diversi cromosomi, privi di introni ad eccezione di sst2, che è alternativamente giuntato per generare due isoforme denominate sst2A e sst2B osservate principalmente nel ratto e nel topo. Si legano tutti a peptidi naturali, somatostatina 14, somatostatina 28 e cortistatina con un'affinità elevata simile (range nM). Solo sst5 mostra un'affinità 10 volte superiore per la somatostatina 28 (Patel, 1999) (GuillermetGuibert et al., 2005; Weckbecker et al., 2003). Poiché le somatostatine presenti in natura hanno una breve emivita in circolazione (1-3 min), i derivati sintetici sono stati progettati per produrre composti più stabili. Tra le molte centinaia di analoghi della somatostatina che sono stati sintetizzati, due analoghi sono di uso clinico comune per il trattamento di pazienti con acromegalia e tumori endocrini gastroenteropancreatici (GEP): octreotide e lanreotide. Un terzo, vapreotide (Sanvar®) che è stato ben caratterizzato in studi preclinici per il suo effetto negativo sulla proliferazione cellulare è in fase di sperimentazione clinica (GonzalezBarcena et al., 2003). Questi analoghi si legano preferenzialmente a sst2 e sst5, con un'affinità moderata per sst3 e una debolezza per sst1 e sst4 (Weckbecker et al., 2003). I recettori della somatostatina sono ampiamente distribuiti in molti tessuti che vanno dal sistema nervoso centrale al pancreas e all'intestino, e anche nell'ipofisi, nei reni, nella tiroide, nei polmoni e nelle cellule immunitarie (Weckbecker et al., 2003).

I recettori della somatostatina sono presenti anche in varie cellule tumorali. La maggior parte dei tumori esprime sst2, seguita da sst1, sst5 e sst3 mentre sst4 è espressa in una minoranza di tumori (Weckbecker et al., 2003; Reubi e Waser, 2003). I recettori della somatostatina attivano un'ampia varietà di segnali intracellulari indipendenti e indipendenti dalla proteina G, ciascun sottotipo di recettore è accoppiato a più vie di trasduzione intracellulare, ciascuna azione della somatostatina è mediata da vari recettori della somatostatina (GuillermetGuibert et al., 2005). Oltre all'espressione cellula specifica dei cinque sottotipi di recettori con diverse specifiche di accoppiamento del segnale, dati recenti hanno evidenziato che la diversità e la specificità del segnale, ottenute dall'attivazione selettiva delle molecole di segnalazione a valle, sono rese ancora più complesse a causa dell'endocitosi e del trasporto del recettore e della capacità dei recettori per formare complessi omo e / o eterooligomerici (Rocheville et al., 2000a, b; Pfeiffer et al., 2001; Sharif et al., 2007; Liu et al., 2005; Baragli et al., 2007).

2. Azioni antitumorali di analoghi della somatostatina

Gli analoghi della somatostatina mostrano attività antineoplastica in una varietà di modelli sperimentali in vivo e in vitro (Schally, 1988; Pollak e Schally, 1998; Weckbecker et al., 1993). Inibiscono la crescita di varie linee cellulari tumorali, come quelle di origine gastrica, polmonare, coloretta, prostatica, ovarica, renale, cerebrale o tiroidea (Keri et al., 1996; Weckbecker et al., 1993; Froidevaux e Eberle, 2002 ; Schally et al., 2004).

Diversi rapporti suggeriscono che nei tumori umani, il trattamento con l'analogo della somatostatina può essere efficace nel controllo della crescita del tumore. L'octreotide e il lanreotide sono usati clinicamente per controllare i sintomi ormonali degli adenomi ipofisari. Riducono o normalizzano i livelli eccessivi di ormone della crescita e di fattore di crescita insulino-simile (IGF 1) associati all'acromegalia (BenShlomo e Melmed, 2003). Inoltre, la terapia con l'analogo della somatostatina è associata alla riduzione del tumore nel 37-82% dei pazienti che ricevono l'analogo della somatostatina come terapia medica primaria (Bevan, 2005; Melmed et al., 2005; Cozzi et al., 2003; Maiza et al., 2007). L'efficacia degli analoghi sulla crescita tumorale è attribuita a sst2 e sst5 la cui espressione predomina negli adenomi secernenti l'ormone della crescita (Jaquet et al., 2000). Dati recenti argomentano a favore di una dissociazione tra effetti antiproliferativi e antisecretori degli analoghi della somatostatina, il loro effetto antitumorale si verifica indipendentemente dal loro effetto antiormonale (Cozzi et al., 2006; Maiza et al., 2007). I pazienti acromegalici resistenti agli analoghi della somatostatina possono presentare una riduzione del tumore senza normalizzazione ormonale, la prima è correlata a un'elevata espressione di sst5 o sst3 (Resmini et al., 2007; Casarini et al., 2006). In colture primarie di adenomi ipofisari non funzionanti, gli agonisti selettivi di sst2 inibiscono la secrezione ormonale senza influenzare la proliferazione cellulare, mentre un agonista selettivo di sst1 inibisce l'attività secretoria e la vitalità cellulare e gli agonisti selettivi di sst5 promuovono la vitalità cellulare (Zatelli et al., 2004). Al contrario, in colture primarie di carcinoma midollare della tiroide di tumori sensibili al lanreotide in termini di secrezione, la vitalità cellulare non è influenzata dagli analoghi della somatostatina. D'altra parte, nel gruppo resistente al lanreotide, la vitalità cellulare è inibita da agonisti selettivi di lanreotide e sst2 (Zatelli et al., 2006). Presi insieme, questi risultati sostengono a favore di diversi recettori / vie di segnalazione che mediano gli effetti anti-secretori e antitumorali della somatostatina e degli analoghi e indicano che l'effetto antiproliferativo degli analoghi della somatostatina può dipendere dal profilo del recettore della somatostatina tumorale ma anche dalla specifica segnalazione intracellulare della cellula bersaglio.

Sia l'octreotide che il lanreotide hanno una potente attività contro i tumori endocrini gastroenteropancreatici (GEP) (Aparicio et al., 2001; Oberg, 2001). Inibiscono la secrezione di ormoni e fattori di crescita da parte delle cellule tumorali e controllano i sintomi correlati agli ormoni. Raramente è stato osservato un restringimento del tumore, ma è stato riportato che gli analoghi della somatostatina inducono la stabilizzazione del volume del tumore nel 10-45% dei pazienti (Arnold et al., 2000; Oberg, 2004). In un gruppo di pazienti con tumori carcinoidi dell'intestino medio avanzato e malattia progressiva, è stato recentemente riportato che la formula

ad alto dosaggio di octreotide stabilizza la produzione di ormoni e la crescita del tumore nel 75% dei pazienti (Welin et al., 2004). Questi effetti possono essere attribuibili a sst2 che è il sottotipo espresso più frequentemente e / o sst5, sst1 e sst3 che sono anche espressi (Reubi e Waser, 2003; O'Toole et al., 2006). Recentemente è stata segnalata una regressione completa di lunga data del carcinoma epatocellulare dopo il trattamento con octreotide seguito da lanreotide analogo della somatostatina. Tuttavia, i sottotipi di recettori della somatostatina espressi in questo tumore non sono stati caratterizzati (Rahmi et al., 2007).

3. Meccanismi molecolari coinvolti negli effetti antitumorali della somatostatina

3.1. Effetti antitumorali indiretti della somatostatina

L'effetto della somatostatina sulla crescita del tumore può essere il risultato di effetti indiretti attraverso la soppressione della sintesi e / o la secrezione di fattori di crescita e ormoni promotori della crescita. Ad esempio, gli analoghi della somatostatina sopprimono l'asse GH-IGF1 mediante meccanismi sia centrali che periferici. Inibiscono il rilascio di GH ipofisario (tramite sst2 e sst5) e inibiscono la produzione indotta da GH di IGF1 epatico tramite l'attivazione mediata da sst2 e / o sst3 (Murray et al., 2004).

La somatostatina e gli analoghi possono anche controllare indirettamente lo sviluppo del tumore e le metastasi mediante l'inibizione dell'angiogenesi. L'angiogenesi tumorale è essenziale per la crescita, l'invasione e le metastasi del tumore. Diversi risultati sperimentali indicano che gli analoghi della somatostatina inibiscono l'angiogenesi in vitro e in vivo (Murray et al., 2004). La sovraespressione dei recettori della somatostatina SSTR2 (con elevata affinità per l'octreotide) in tessuto vascolare peritumorale è stata segnalata nei carcinomi primari del colon-retto umani, nel carcinoma polmonare a piccole cellule, nel cancro della mammella, nel carcinoma renale e nel linfoma maligno. Questa espressione di SSTR2 nei tessuti perivascolari, sembra essere indipendente dall'espressione del recettore nel tumore stesso. Inoltre, i recettori sst2 sono stati rilevati mediante colorazione immunistochemica e scintigrafia in vivo nei vasi angiogenici proliferanti dell'endotelio vascolare umano mentre i vasi non proliferativi mancano di sst2 (Watson et al., 2001). La somatostatina e gli analoghi inibiscono la proliferazione delle cellule endoteliali nel modello di proliferazione delle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC), il modello di angiogenesi della vena placentare umana (HPVAM) e il modello di membrana corioallantoica di pollo (CAM) (Woltering, 2003).

Questa inibizione può derivare da una sovraregolazione di sst2 e sst5 durante il passaggio angiogenico dall'endotelio a riposo a quello proliferante (Adams et al., 2005). Tuttavia, possono essere coinvolti altri sst come sst3 (Florio et al., 2003). A livello molecolare, questo effetto deriva dall'inibizione mediata dalla somatostatina dell'attività della MAP chinasi e dell'attività dell'ossido nitrico sintasi (Florio et al., 2003; Arena et al., 2005). La somatostatina inibisce anche l'invasione delle cellule endoteliali e la migrazione dei monociti e questi effetti sono correlati al suo effetto antiangiogenico (Albini et al., 1999). Gli analoghi della somatostatina esercitano anche azioni antiangiogeniche attraverso un'ampia inibizione sia del rilascio che dell'effetto dei fattori angiogenici, tra cui VEGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine, IGF1 e fattore di crescita di base dei fibroblasti. Questi fattori di crescita sono secreti dalle cellule tumorali e dalle cellule dello stroma e stimolano la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce, processi importanti nell'angiogenesi. In vari modelli cellulari umani come linee cellulari di glioma, cellule epiteliali pigmentate retiniche o adenoma ipofisario non funzionante, la somatostatina o analoghi inibiscono la sintesi di VEGF a livello di proteine e mRNA (Mentlein et al., 2001; Sall et al., 2004; Zatelli et al., 2007). L'octreotide inibisce l'espressione tumorale del VEGF e il livello sierico di VEGF nei pazienti con cancro del colon-retto (Cascinu et al., 2001).

3.2. Effetti diretti della somatostatina sulle cellule tumorali

La somatostatina e i suoi analoghi possono controllare negativamente la crescita e la diffusione del cancro interagendo con specifici recettori della membrana delle cellule tumorali. Dopo l'attivazione, i recettori della somatostatina reclutano diversi adattatori / enzimi di membrana e attivano / inibiscono i bersagli citoplasmatici, che a loro volta avviano una grande varietà di percorsi di trasduzione del segnale che guidano diverse attività antitumorali.

Gli effetti antitumorali diretti della somatostatina includono il blocco della produzione autocrina / paracrina di ormone / fattore di crescita che promuove la crescita, inibizione dei segnali mitogenici mediati dal fattore di crescita, inibizione dell'invasione cellulare e induzione dell'apoptosi.

3.2.1. Induzione dell'arresto del ciclo cellulare da parte della somatostatina

I cinque recettori possono mediare l'arresto della crescita cellulare avviando diversi percorsi di trasduzione del segnale. Tuttavia, questi percorsi sono regolati in modo diverso (attivati o inibiti) a seconda del sottotipo SSTr, dell'enzima reclutato a valle e dell'ambiente cellulare. Alcuni di questi percorsi sono stati identificati. È stato dimostrato che un altro meccanismo è coinvolto nell'inibizione della crescita cellulare indotta dalla somatostatina: il ripristino delle giunzioni di gap funzionali. Le giunzioni di gap sono composte da connesine e sono fondamentali per il mantenimento dello stato differenziato e l'inibizione del contatto cellulare. Coerentemente, l'espressione della connesina è alterata nella maggior parte delle cellule tumorali. Nelle cellule di cancro del pancreas, sst2 induce la formazione di giunzioni di gap funzionali (Lahlou et al., 2005).

3.2.2. Inibizione dell'invasione cellulare da parte della somatostatina

La somatostatina è un potente agente antimigrativo e anti-invasivo per varie cellule tumorali tra cui cancro del pancreas, neuroblastoma e cellule di glioma (Benali et al., 2000; Cattaneo et al., 2006; Pola et al., 2003). Tuttavia, i meccanismi molecolari coinvolti in questi effetti sono anche specifici del tipo cellulare e dipendono dal pattern di espressione di sst, dall'accoppiamento ligando-sst e dalla cascata di segnali coinvolti nelle cellule bersaglio.

3.2.3. Induzione dell'apoptosi da parte della somatostatina

La somatostatina e gli analoghi possono promuovere l'apoptosi nelle cellule normali e tumorali regolando le due vie principali del segnale, la via estrinseca delle cellule (innescata dai recettori della morte) e la via intrinseca delle cellule (chiamata anche via mitocondriale). L'apoptosi indotta dalla somatostatina può essere segnalata tramite sst3 e sst2.

6. Conclusione

I dati provenienti da studi preclinici e clinici forniscono prove che la somatostatina esercita effetti antitumorali e che il complesso ligando recettore della somatostatina funziona come un soppressore del tumore attraverso meccanismi autocrini / paracrini in alcuni tumori. La risposta biologica alla somatostatina e agli analoghi dipende da vari fattori tra cui la distribuzione e il livello di espressione dei sottotipi di recettori della somatostatina nelle cellule tumorali e dello stroma, il trasporto e lo smistamento intracellulare dei sottotipi di recettori, l'espressione di molecole selettive della via di segnalazione del recettore della somatostatina.

La carenza di segnalazione della somatostatina come risultato della down-regolazione del recettore e / o del ligando e / o delle molecole di segnalazione associate può contribuire alla deregolamentazione della crescita cellulare ed essere rilevante nel corso dello sviluppo del tumore. Il ruolo inibitorio della somatostatina nella regolazione della proliferazione cellulare e della progressione del tumore è enfatizzato dalla recente dimostrazione che il gene della somatostatina è silenziato nell'88% dei tumori del colon a causa dell'ipermetilazione del promotore (Mori et al., 2006).

L'alta incidenza e l'alta densità di sst2 nei tumori endocrini spiega il successo degli analoghi

specifici di sst2 nella diagnosi e nel trattamento di questi tumori. Tuttavia, vengono espressi anche sst1 così come sst5 e sst3 e il ruolo di questi recettori sembra essere di crescente importanza. Al momento, un'intensa ricerca è focalizzata sullo sviluppo di nuovi analoghi peptidici e non peptidici della somatostatina, agonisti selettivi per ciascun sottotipo di recettore o analoghi della pansomatostatina con profilo di legame simile a quello del peptide naturale. Questi composti probabilmente miglioreranno la diagnosi e il trattamento dei tumori, che esprimono recettori della somatostatina diversi da sst2. Inoltre, nuove strategie basate sul trasferimento del gene del recettore sst2 alla crescita del tumore bersaglio e all'angiogenesi potrebbero essere di interesse terapeutico per il trattamento dei tumori pancreatici non resecabili.