

Titolo: Usi terapeutici della somatostatina e dei suoi analoghi: visione attuale e potenziali applicazioni - Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications

Codice: SST003

Autore Rai U. et al

Data: 2015

Rivista: Pharmacology & Therapeutics 152: 98-110

Argomento: SST

Accesso libero: no

DOI: [doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.007)

URL: [https://www.researchgate.net/publication/276066288\\_Therapeutic\\_uses\\_of\\_somatostatin\\_and\\_its\\_analogues\\_Current\\_view\\_and\\_potential\\_applications](https://www.researchgate.net/publication/276066288_Therapeutic_uses_of_somatostatin_and_its_analogues_Current_view_and_potential_applications)

276066288\_Therapeutic\_uses\_of\_somatostatin\_and\_its\_analogues\_Current\_view\_and\_potential\_applications

Parole chiave: somatostatina, analoghi, recettori, apoptosi, crescita cellulare, giunzioni gap, angiogenesi, fattori di crescita

Tumore: n/a

Traduzione: parziale, molto semplificata

Punti di interesse: La somatostatina è un ormone con attività antisecretiva e antiproliferativa e funziona da neurotrasmettitore. Si lega a cinque sottotipi di recettori transmembrana denominati SSTR 1-5. I recettori condividono il 39% -57% di omologia in sequenza. Gli SSTR sono ampiamente distribuiti in tutto il sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e in tutti i tessuti. Mentre tutti e cinque i sottotipi sono espressi nei tessuti umani normali, i sottotipi predominanti nei tessuti endocrini sono SSTR2 e SSTR5. La percentuale di espressione di un sottotipo di recettore può variare da tessuto a tessuto. I diversi recettori, una volta legati alla somatostatina innescano diverse reazioni. SSTR1 innesca effetti antisecretori sull'ormone della crescita, prolattina e calcitonina. SSTR2 inibisce anche la secrezione dell'ormone della crescita e quella di adrenocorticotropina, glucagone, insulina, interferone- $\gamma$  e acido gastrico. SSTR5 ha lo stesso effetto inibitorio sull'ormone della crescita, l'adrenocorticotropina, l'insulina e il peptide-1 simile al glucagone e inibisce la secrezione di amilasi. SSTR3 riduce la proliferazione cellulare e induce l'apoptosi cellulare. Le funzioni di SSTR4 rimangono in gran parte sconosciute, Sebbene vi siano somiglianze nelle vie di trasduzione del segnale, differenze nella distribuzione dei recettori, si traducono in azioni diverse effettuate da ciascun recettore.

L'espressione di SSTR dipende dal tipo di tumore, con alcuni che esprimono più sottotipi e con il tipo predominante che varia tra i tumori. SST e analoghi esercitano attività antitumorale direttamente attraverso il legame agli SSTR sulle cellule tumorali. Questo legame si traduce nell'inibizione della segnalazione del fattore di crescita che quindi si traduce nell'inibizione del ciclo cellulare e negli effetti del fattore di crescita, nonché in un effetto proapoptotico. Pertanto, gli effetti antitumorali diretti possono essere suddivisi in induzione dell'arresto del ciclo cellulare, inibizione dell'invasione cellulare e induzione dell'apoptosi.

Inoltre, la regolazione di questi percorsi dipende dal sottotipo SSTR attivato, dall'ambiente cellulare e dagli enzimi reclutati a valle. SST e i suoi analoghi esercitano un effetto antiproliferativo attraverso il ripristino delle giunzioni gap funzionali. Questi sono composti da connesine e l'espressione delle connesine è stata trovata alterata nella maggior parte delle cellule tumorali.

Le giunzioni gap sono essenziali per il mantenimento dello stato cellulare differenziato e per l'inibizione del contatto cellulare. Gli effetti indiretti della SST sulle cellule tumorali derivano dalle sue proprietà antiangiogeniche nonché dall'inibizione del rilascio e dagli effetti dei fattori di crescita e degli ormoni promotori della crescita. La crescita, l'invasione e le metastasi del tumore dipendono dall'angiogenesi del tumore. Inibendo l'angiogenesi, la SST e i suoi analoghi possono ritardare la crescita e lo sviluppo del tumore. Un certo numero di fattori angiogenici sono inibiti dalla SST. Questi fattori di crescita svolgono un ruolo vitale nell'angiogenesi stimolando la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce.

Vista la breve emivita della somatostatina sono stati prodotti diversi analoghi sintetici. Il primo messo in commercio è l'octreotide commercializzato come Sandostatin®. Successivamente è stato approvato il lanreotide con il nome commerciale Somatuline®. Sia l'octreotide che il lanreotide si legano principalmente a SSTR2, con un'affinità inferiore a SSTR3 e 5. Nel 2005 è stato approvato il vapreotide commercializzato come Sanvar®, con affinità di legame simili a SSTR2, 3 e 5 a lanreotide e octreotide ma con affinità moderata a SSTR4. L'ultimo agonista SST ad essere approvato nell'UE e negli Stati Uniti è il pasireotide che mostra elevate affinità per gli SSTR 1, 2, 3 e 5.

### **Riassunto (Abstract)**

**La somatostatina è un ormone tetradecapeptide ciclico endogeno che esercita molteplici attività biologiche attraverso cinque sottotipi di recettori ubiquitari distribuiti. Classificata come un ampio neuropeptide inibitorio, la somatostatina ha effetti anti-secretori, antiproliferativi e anti-angiogenici. L'uso clinico della somatostatina nativa è limitato da un'emivita molto breve (da 1 a 3 minuti) e dall'ampio spettro di risposte biologiche. Così sono stati sviluppati agonisti selettivi del recettore stabili. La maggior parte di questi agonisti terapeutici della somatostatina si lega fortemente a due dei cinque sottotipi di recettori, sebbene recentemente sia stato introdotto un agonista di più ampia affinità. Gli agonisti della somatostatina sono affermati nel trattamento dell'acromegalia con indicazioni recentemente approvate nella terapia dei tumori neuroendocrini. I potenziali usi terapeutici degli analoghi della somatostatina includono complicazioni diabetiche come retinopatia, nefropatia e obesità, dovute all'inibizione di IGF-1, VEGF insieme alla secrezione di insulina e agli effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Si possono anche considerare usi più ampi nella terapia antineoplastica e studi recenti hanno ulteriormente rivelato effetti antinfiammatori e anti-nocicettivi. Questa revisione fornisce una visione completa e attuale delle funzioni biologiche della somatostatina e dei potenziali usi terapeutici, informata dall'ampia gamma di progressi farmacologici riportati dall'ultima revisione pubblicata nel 2004 da P. Dasgupta. Viene spiegata la farmacologia dei recettori della somatostatina, vengono discussi gli usi attuali degli agonisti della somatostatina e viene esplorato il potenziale futuro delle applicazioni terapeutiche.**

### **Introduzione**

La somatostatina (SST) è un ormone tetradecapeptide ciclico endogeno. Di natura principalmente inibitoria, questo piccolo peptide ha effetti antisecretori e antiproliferativi e funziona come neurotrasmettitore. Originariamente isolata nell'ipotalamo ovino e scoperta come inibitore dell'ormone della crescita, la somatostatina è ora nota per avere funzioni diffuse nel corpo umano (Guillemin, 2008). Il peptide è secreto in tutto il sistema nervoso centrale, nel tratto

gastrointestinale, nella retina, nei neuroni periferici e nelle isole pancreatiche di Langerhans (Kumar & Grant, 2010). Attualmente utilizzata nell'acromegalia e nella terapia dei tumori neuroendocrini, la somatostatina e i suoi analoghi possiedono un grande potenziale terapeutico in nuove applicazioni cliniche, specialmente nell'infiammazione e nella nocicezione (Pinter et al., 2006), attività antitumorale (Pyronnet et al., 2008), obesità e diabete complicanze (Boehm & Lustig, 2002; Hernandez et al., 2014).

### 1.1. Panoramica dell'attività biologica della somatostatina

Le attività antisecretorie della somatostatina possono essere riassunte in:

Ipofisi: riduce la secrezione di GH e TSH;

Cervello: inibisce il rilascio di dopamina dal mesencefalo, norepinefrina, TRH e ormone di rilascio della corticotropina;

Pancreas: riduce la secrezione di insulina, glucagone e polipeptide pancreatico così come la secrezione di bicarbonato ed enzimi pancreatici

Tiroide: Riduce la secrezione di T3, T4 e calcitonina

Tratto gastrointestinale; riduce la secrezione di gastrina, secretina, motilina, acido gastrico, enteroglucagone, CCK, VIP, GIP, fattore intrinseco, pepsina, neurotensina, secrezione biliare, secrezione di fluidi del colon;

Ghiandole surrenali: inibisce la secrezione di aldosterone stimolata dall'angiotensina II e l'acetilcolina ha stimolato la secrezione di catecolamine midollari stimulate da acetilcolina.

Occhio: inibisce la produzione di VEGF.

Come neurotrasmettitore, la somatostatina ha effetti sulla cognizione, sull'attività locomotoria, sulle funzioni sensoriali e autonome mediati dall'inibizione del rilascio di dopamina, norepinefrina, ormone di rilascio della tiroide (TRH) e altri trasmettitori minori. Nel tratto gastrointestinale la somatostatina inibisce la secrezione esocrina, lo svuotamento gastrico e la contrazione della cistifellea mentre inibisce la secrezione di insulina e del glucagone dal pancreas.

### 1.2. Via di secrezione e isoforme della somatostatina

Inizialmente secreta come precursore di 116 amminoacidi, la preprosomatostatina viene convertita mediante scissione endoproteolitica in prosomatostatina, che viene quindi ulteriormente trasformata in due forme attive, somatostatina-28 (SST-28) e somatostatina-14 (SST-14). SST-14 è l'isoforma originariamente caratterizzata (Brazeau et al., 1973). SST-28 è stata successivamente scoperta come una sequenza SST-14 estesa al terminale amminico (N-terminale) (van der Hoek et al., 2005) (Fig. 1). La distribuzione delle due isoforme attive è simile, anche se una forma generalmente predomina sull'altra in diverse parti del corpo. Nei neuroni enterici e nei nervi periferici, SST-14 è prominente mentre SST-28 è la forma predominante nella retina e nelle cellule della mucosa intestinale (Hernandez et al., 2005).

La somatostatina ha un'emivita estremamente breve di 1–3 min, essendo rapidamente degradata dalle peptidasi ubiquitarie distribuite nel plasma e nei tessuti (Benuck & Marks, 1976). Di conseguenza i livelli circolanti di somatostatina sono bassi a 14–32,5 pg / ml (Peeters et al., 1981; Penman et al., 1981; Tsuda et al., 1981; Vasquez et al., 1982; Skamene & Patel, 1984; Shoelson et al., 1986; Gyr et al., 1987; Ensink et al., 1989).

La mancanza di specifiche recettoriali della somatostatina nativa, una breve emivita e la necessità di iniezione diretta nel sito di azione desiderato ha motivato la scoperta e il perfezionamento di composti con selettività recettoriale e maggiore stabilità metabolica. Sono stati sintetizzati sia agonisti peptidici che non peptidici (Sezione 2.4).

## 2. Recettori della somatostatina

### 2.1. Sottotipi di recettori della somatostatina

La somatostatina si lega a cinque sottotipi di recettori transmembrana accoppiati alla proteina G (SSTR1–5) (Patel, 1999a). I recettori sono lunghi 364–418 amminoacidi e condividono il 39% - 57% di omologia in sequenza. Tutti possiedono sette domini transmembrana  $\alpha$ -elicoidali altamente conservati, con la maggior parte delle divergenze che si verificano nei domini N-terminale extracellulare e carbossilico intracellulare (C-terminale). SSTR1, 3, 4 e 5 hanno solo sottotipi singoli, mentre esistono due varianti spliced per SSTR2, chiamate SSTR2A e SSTR2B. Gli SSTR da 1 a 4 legano SST-14 e SST-28 con un'affinità elevata, mentre SSTR5 mostra un'affinità di legame 5-10 volte superiore per SST-28.

### 2.2. Distribuzione dei recettori della somatostatina

Mentre tutti e cinque i sottotipi sono espressi nei tessuti umani normali, i sottotipi predominanti nei tessuti endocrini sono SSTR2 e SSTR5. Gli SSTR sono ampiamente distribuiti in tutto il sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. (Patel, 1999a; Lamberts et al., 2002; Barnett, 2003). SSTR1 innesca effetti antisecretori sull'ormone della crescita, prolattina e calcitonina. SSTR2 inibisce anche la secrezione dell'ormone della crescita e quella di adrenocorticotropina, glucagone, insulina, interferone- $\gamma$  e acido gastrico. SSTR5 ha lo stesso effetto inibitorio sull'ormone della crescita, l'adrenocorticotropina, l'insulina e il peptide-1 simile al glucagone e inibisce la secrezione di amilasi. SSTR3 riduce la proliferazione cellulare e induce l'apoptosi cellulare. Le funzioni di SSTR4 rimangono in gran parte sconosciute (Gromada et al., 2001a; Cervia et al., 2002; Chisholm & Greenberg, 2002; Hannon et al., 2002; Strowski et al., 2002, 2003; Zatelli et al., 2002; Cejvan et al., 2003; Weckbecker et al., 2003).

### 2.3. Meccanismi di segnalazione del recettore della somatostatina

Tutti gli SSTR sono accoppiati alla proteina  $G_i$  sensibile alla tossina della pertosse e inibiscono l'adenil ciclasi, diminuendo così i livelli di AMP ciclico (Patel et al., 1994). Sebbene vi siano somiglianze nelle vie di trasduzione del segnale, differenze nella distribuzione si traducono in azioni diverse effettuate da ciascun recettore. L'endocitosi e il traffico dei complessi recettore-ligando modulano ulteriormente la segnalazione SSTR (Hofl e & Lamberts, 2003). L'effetto antisecretorio della SST deriva dall'inibizione dell'esocitosi.

### 2.4. Analoghi della somatostatina

Il primo agonista sintetico della SST ad essere approvato dalla FDA è stato l'octapeptide octreotide (SMS 201-995), commercializzato come Sandostatin®. L'octreotide è disponibile sia nella formulazione convenzionale che in quella a rilascio modificato (Sandostatin LAR®), approvate rispettivamente nel 1988 e nel 1998. Sandostatin LAR® contiene octreotide distribuito all'interno di microsferi polimeriche (Sandostatin, 2000), attualmente approvato nel trattamento dell'acromegalia e dei tumori ormono-dipendenti, in particolare quelli associati alla secrezione del fattore di rilascio dell'ormone della crescita e del peptide intestinale vasoattivo, o glucagonomi, gastrinomi, e insulinomi (Sandostatin, 2000).

Successivamente è stato approvato l'octapeptide, lanreotide (BIM 23014), con il nome commerciale Somatuline®. Inizialmente autorizzato per il trattamento dell'acromegalia, l'approvazione in Europa è stata estesa per il trattamento dei sintomi associati ai tumori neuroendocrini (Ipsen, 2015).

Lanreotide è commercializzato come formulazione di idrogel a lento rilascio, con il nome

commerciale Lanreotide Autogel® o Somatuline Depot® a seconda dei paesi (Valéry et al., 2003; Ipsen, 2015). Questa formulazione è stata approvata dalla FDA nel 2014 per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) per migliorare la sopravvivenza libera da progressione. Sia l'octreotide che il lanreotide si legano principalmente a SSTR2, con un'affinità inferiore a SSTR3 e 5. Rispetto alla somatostatina, entrambi mostrano un'emivita notevolmente estesa di 1-2 ore. Nel 2005, il vapreotide (RC160) commercializzato come Sanvar®, un analogo della SST con affinità di legame simili a SSTR2, 3 e 5 a lanreotide e octreotide ma con affinità moderata a SSTR4 (Patel, 1999b) è stato approvato per il trattamento della varice esofagea acuta sanguinamento secondario a ipertensione portale (Patch & Burroughs, 2002). L'ultimo agonista SST ad essere approvato nell'UE e negli Stati Uniti è il pasireotide (SOM-230, dicembre 2012). Questo cicloesapeptide mostra elevate affinità per gli SSTR 1, 2, 3 e 5 (Hasskarl et al., 2011). Commercializzato da Novartis con il nome commerciale Signifor®, il pasireotide è autorizzato per il trattamento di pazienti con malattia di Cushing. Signifor® è disponibile come iniezione sottocutanea.

Più recentemente, è stato segnalato un nuovo agonista della somatostatina tetradecapeptide in cui il ponte disolfuro è stato sostituito da un doppio legame carbonio-carbonio. Questo peptide possiede una maggiore flessibilità conformazionale rispetto alla stessa SST e mantiene la selettività contro gli SSTR 1 e 5 (Martin-Gago et al., 2014).

## 7. Potenziale utilizzo nel trattamento di vari tipi di tumore

### 7.1. Espressione dei recettori della somatostatina da parte delle cellule tumorali

L'espressione di SSTR dipende dal tipo di tumore, con alcuni che esprimono più sottotipi e con il tipo predominante che varia tra i tumori (Chalabi et al., 2014). I tumori che possono essere presi di mira dalla SST e dai suoi analoghi includono adenomi ipofisari, GEP-NET, paragangliomi, carcinoidi, tumori della mammella, linfomi maligni e tumori polmonari a piccole cellule, tra gli altri (de Herder et al., 2003; Fischer et al., 2008).

### 7.2. Effetti diretti della somatostatina sulle cellule tumorali

SST e analoghi esercitano attività antitumorale direttamente attraverso il legame agli SSTR sulle cellule tumorali. Questo legame si traduce nell'inibizione della segnalazione del fattore di crescita che quindi si traduce nell'inibizione del ciclo cellulare e negli effetti del fattore di crescita, nonché in un effetto proapoptotico. Pertanto, gli effetti antitumorali diretti possono essere suddivisi in induzione dell'arresto del ciclo cellulare, inibizione dell'invasione cellulare e induzione dell'apoptosi (Pyronnet et al., 2008).

Inoltre, la regolazione di questi percorsi dipende dal sottotipo SSTR attivato, dall'ambiente cellulare e dagli enzimi reclutati a valle. SST e i suoi analoghi esercitano un effetto antiproliferativo attraverso il ripristino delle giunzioni dei gap funzionali. Questi sono composti da connesine e l'espressione della connessione è stata trovata alterata nella maggior parte delle cellule tumorali. Le giunzioni di gap sono essenziali per il mantenimento dello stato cellulare differenziato e per l'inibizione del contatto cellulare (Lahlou et al., 2005).

È stato dimostrato che la SST ha effetti anti-migratori e anti-invasivi su varie cellule tumorali (Benali et al., 2000; Pola et al., 2003; Cattaneo et al., 2006). Il tipo di cellula, il modello di espressione del sottotipo SSTR, l'accoppiamento effettore SSTR e la cascata di segnali coinvolti nelle cellule bersaglio determinano i meccanismi molecolari coinvolti in questi effetti.

La SST e i suoi analoghi possono indurre l'apoptosi attraverso due vie principali, la via estrinseca che è innescata dai recettori della morte e la via intrinseca o mitocondriale. Solo gli SSTR 2 e 3

sono in grado di mediare questi eventi (Sharma et al., 1996; Teijeiro et al., 2002; Guillermet et al., 2003; Guillermet-Guibert et al., 2006).

### 7.3. Effetti indiretti della somatostatina sulle cellule tumorali

Gli effetti indiretti della SST sulle cellule tumorali derivano dalle sue proprietà antiangiogeniche nonché dall'inibizione del rilascio e dagli effetti dei fattori di crescita e degli ormoni promotori della crescita.

La crescita, l'invasione e le metastasi del tumore dipendono dall'angiogenesi del tumore. Inibendo l'angiogenesi, la SST e i suoi analoghi possono ritardare la crescita e lo sviluppo del tumore. SSTR2 nei tumori è coinvolto nella sovraregolazione dell'espressione della trombospodina-1, che è un potente fattore anti-angiogenico nel cancro del pancreas (Laklai et al., 2009).

Un certo numero di fattori angiogenici come VEGF, PDGF, IGF-1 sono inibiti dalla SST. Questi fattori di crescita svolgono un ruolo vitale nell'angiogenesi stimolando la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce. Questi sono secreti sia dalle cellule tumorali che dalle cellule dello stroma. Quindi l'inibizione della loro secrezione e delle loro azioni è una parte cruciale dell'effetto anti-angiogenico della SST.

La SST sopprime la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali e dei monociti (che secernono fattori pro-angiogenici). Gli SSTR 2, 3 e 5 sono espressi sulle cellule endoteliali e mediano questo effetto antiangiogenico indiretto della SST (Florio et al., 2003; Arena et al., 2005).

### 8. Considerazioni conclusive

La SST sembra essere una panacea moderna. Pur avendo ruoli stabiliti nel trattamento dell'acromegalia, esiste un potenziale per l'uso come pre-trattamento prima dell'intervento chirurgico o in combinazione con altri trattamenti.

Sebbene alcuni analoghi della SST siano stati ora approvati per l'uso in tumori gastroenteropancreatici neuroendocrini, rimane un potenziale per l'uso in altre forme di cancro sia per gli analoghi della SST esistenti che per analoghi modificati con più ampie affinità recettoriali. Gli analoghi della SST possono anche avere un ruolo come adiuvanti nella terapia del cancro, aggiungendosi all'attuale armamentario.

Tuttavia, più lavoro che chiarisca il ruolo preciso di ciascun sottotipo di SSTR guiderebbe la progettazione di analoghi futuri a seconda del sito di azione e dell'effetto terapeutico desiderato.