

Titolo: Inibizione del fattore di crescita endoteliale vascolare da parte dell'octreotide nei pazienti con cancro al colon-retto - Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor by Octreotide in Colorectal Cancer Patients

Codice: SST004

Autore Cascinu et al

Data: 2001

Rivista: Cancer Investigation 19(1), 8–12

Argomento: somatostatina e analoghi (octreotide)

Accesso libero: no

DOI: doi.org/10.1081/CNV-100000069

URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/cnv-100000069?journalCode=icnv20>

Parole chiave: octreotide, angiogenesi, VEGF, cellule endoteliali, fattori di crescita, vascolarizzazione, colon retto

Tumore: tumore colon-retto

Traduzione: Tradotto solo le sezioni "Introduzione" e "Discussione". La traduzione è fedele al testo originario.

Punti di interesse: L'angiogenesi è quel processo grazie al quale avviene la migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali nel tumore, con formazione di nuovi vasi sanguinei che forniscono il nutrimento ai tumori in crescita e consentono la continuità delle cellule tumorali con il sistema vascolare ospite. Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) è essenziale per l'angiogenesi e per la crescita del cancro del colon-retto, quindi la sua inibizione può arrestare la crescita del tumore e diminuire il potenziale metastatico. I risultati del presente studio hanno mostrato che l'octreotide (analogo sintetico della somatostatina) ha ridotto in modo significativo le concentrazioni di VEGF nel siero e nei tessuti. L'effetto antiangiogenico dell'octreotide sembra essere esercitato interferendo direttamente con l'espressione del VEGF, piuttosto che indirettamente mediante un'inibizione dell'IGF-I, come era stato anche ipotizzato.

Riassunto

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) sembra essere essenziale per l'angiogenesi e per la crescita del cancro del colon-retto, quindi la sua inibizione può arrestare la crescita del tumore e diminuire il potenziale metastatico. È stato dimostrato che l'octreotide inibisce la crescita dei tumori del colon-retto in vitro e in vivo. Parte dell'attività antiproliferativa dell'octreotide potrebbe essere correlata alle sue proprietà antiangiogeniche. Gli effetti dell'octreotide sull'espressione del VEGF sono stati valutati in 35 pazienti con carcinoma del colon-retto operabile trattati con octreotide per 2 settimane prima dell'intervento chirurgico. L'espressione di VEGF nei tessuti e le concentrazioni sieriche di VEGF sono state determinate prima e dopo il trattamento con octreotide. C'è stata una riduzione statisticamente significativa nell'espressione di VEGF nei tessuti sia considerando la percentuale di cellule positive a VEGF (P = 0,006) che l'intensità della colorazione VEGF (P = 0,003). Una riduzione significativa simile è stata osservata nei valori sierici di VEGF (P = 0,03). Il presente studio

indica che l'octreotide inibisce l'espressione di VEGF nei pazienti con cancro del colon-retto e, inoltre, che l'espressione sierica di VEGF è correlata al VEGF tissutale, rappresentando un metodo sicuro per monitorare l'attività degli agenti antiangiogenici.

Introduzione

L'angiogenesi è un passaggio chiave nella crescita del tumore, nell'invasione e nelle metastasi (1). È stato dimostrato che vari fattori di crescita stimolano l'angiogenesi in condizioni fisiologiche e patologiche, comprese le malattie neoplastiche. Tra questi, il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) sembra giocare un ruolo cruciale nella proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali, fornendo nutrimento ai tumori in crescita e consentendo la continuità delle cellule tumorali con il sistema vascolare ospite (2). Studi recenti hanno mostrato un'associazione tra l'espressione di VEGF e l'aggressività del tumore nel cancro del colon (3-6). L'inibizione del VEGF può arrestare la crescita del tumore e diminuire il potenziale metastatico (7). Pertanto l'identificazione degli antagonisti del VEGF è di particolare interesse in quanto potrebbero rappresentare un nuovo trattamento adiuvante per rallentare la crescita del tumore (8).

Diversi studi preclinici hanno dimostrato che l'octreotide, un analogo della somatostatina, è in grado di inibire la crescita dei tumori del colon-retto in vitro e in vivo (9,10). Recentemente, abbiamo dimostrato che questo effetto potrebbe dipendere dall'effetto inibitorio sui fattori di crescita paracrini e / o autocrini come il fattore di crescita dell'insulina I (IGF-I) (11). Danesi et al hanno suggerito, tuttavia, che parte dell'attività antiproliferativa dell'octreotide potrebbe essere correlata alle sue proprietà antiangiogeniche (12).

Lo scopo di questo studio era di testare la capacità dell'octreotide di inibire l'espressione di VEGF nei pazienti con cancro del colon-retto.

Discussione

Studi sperimentali hanno dimostrato che la crescita del tumore e le metastasi dipendono dall'angiogenesi. L'aumento della vascolarizzazione può consentire non solo un aumento della crescita del tumore, ma anche una maggiore possibilità di embolizzazione del tumore (17). Si ipotizza quindi che l'inibizione dell'angiogenesi tumorale arresti la crescita del tumore e il potenziale metastatico avverso (2).

Il target principale della terapia antiangiogenica può essere rappresentato dalla proliferazione delle cellule endoteliali (2). Nei tessuti normali, le cellule endoteliali sono quiescenti, mentre nei tumori sono attivate e proliferano. Una strategia interessante potrebbe essere rappresentata dalla neutralizzazione o inibizione di peptidi angiogenici, come il VEGF, implicati nella stimolazione delle cellule endoteliali (8,18). Il VEGF è un importante regolatore dell'angiogenesi tumorale ed è espresso da una varietà di neoplasie umane; è espresso nelle cellule tumorali ma non nelle cellule endoteliali (3). Tuttavia, studi immunocistochimici hanno localizzato la proteina VEGF non solo nelle cellule tumorali ma anche nel sistema vascolare. Questa discrepanza suggerisce che il VEGF secreto dal tumore si accumula nelle cellule bersaglio, fornendo una base per esperimenti mirati al VEGF per inibire la vascolarizzazione del tumore.

È stato ipotizzato che l'uso di anticorpi neutralizzanti, molecole recettoriali solubili o vari composti inibitori naturali e sintetici possa bloccare l'attività del VEGF (2,8,18). L'octreotide, un analogo

della somatostatina, può inibire la crescita dei tumori del colon-retto in vitro e in vivo mediante diversi meccanismi d'azione (9,10). Recentemente, abbiamo dimostrato che l'octreotide riduce l'attività proliferativa dei tumori del colon-retto mediante un'inibizione di fattori di crescita come IGF-I (11).

Danesi et al hanno ipotizzato che gli effetti antiproliferativi dell'octreotide possano essere mediati anche da un'inibizione della proliferazione delle cellule vascolari comprese le cellule endoteliali (12). La soppressione della neo-vascolarizzazione da parte dell'octreotide in vivo potrebbe dipendere da un'inibizione dell'IGF-I come dimostrato da Mallet et al (19) o Grant et al (20), ma anche derivare da un'interferenza con fattori angiogenici paracrini. Poiché il VEGF svolge un ruolo cruciale nel controllo dell'angiogenesi nel cancro del colon-retto, era nostra intenzione valutare se l'octreotide influisce sull'espressione del VEGF nel siero e nei tessuti nei pazienti con cancro del colon-retto.

I risultati del presente studio hanno mostrato che l'octreotide ha ridotto in modo significativo le concentrazioni di VEGF nel siero e nei tessuti. Sembra suggerire che l'effetto antiangiogenico dell'octreotide possa essere esercitato interferendo direttamente con l'espressione del VEGF, piuttosto che indirettamente mediante un'inibizione dell'IGF-I. Inoltre, l'inibizione dell'angiogenesi potrebbe contribuire all'effetto antiproliferativo dell'octreotide nei tumori del colon-retto.

Un altro risultato interessante del nostro studio è la possibilità di monitorare gli agenti antiangiogenici in vivo mediante la determinazione del VEGF sierico rispetto all'espressione tissutale. I nostri dati mostrano una forte correlazione tra l'espressione di VEGF nel siero e nei tessuti nei pazienti con cancro del colon-retto, suggerendo che la determinazione del VEGF nel sangue può essere un marker surrogato utile e sicuro per studiare gli effetti degli inibitori del VEGF nei pazienti.

In conclusione, i risultati ottenuti nel presente studio indicano che l'octreotide è in grado di inibire l'espressione di VEGF nei pazienti con cancro al colon-retto. Lo sviluppo di analoghi più efficaci potrebbe portare in futuro allo sviluppo di una nuova strategia di trattamento adiuvante nei pazienti con cancro del colon-retto. Inoltre, i nostri dati indicano che l'espressione sierica di VEGF è correlata al VEGF tissutale e può rappresentare un metodo sicuro per monitorare l'attività degli agenti antiangiogenici.