

Titolo: Inibizione dell'angiogenesi indotta sperimentalmente da parte di octreotide acetato, analogo sintetico della somatostatina (SMS 201-995) - Inhibition of Experimental Angiogenesis by the Somatostatin Analogue Octreotide Acetate (SMS 201-995)

Codice: SST005

Autore: Danesi et al 1997

Data: 1997

Rivista: Clinical Cancer Research 3(2):265-72

Argomento: somatostatina e suoi analoghi

Accesso libero: si

DOI: -

URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/3/2/265>

Parole chiave: somatostatina, analoghi, angiogenesi, octreotide

Tumore: -

Traduzione: tradotto solo la sezione "Introduzione" e "Discussione", fatto solo minime semplificazioni.

**Punti di interesse:** Il presente studio fornisce prove sostanziali che l'octreotide esercita un significativo effetto antiangiogenico in vitro e in vivo che potrebbe contribuire alla sua attività antiproliferativa. I risultati sono un ulteriore supporto sperimentale all'evidenza clinica dell'inibizione dell'angiogenesi da parte dell'octreotide. Oltre all'inibizione dell'afflusso di vasi sanguigni, una parte significativa dell'effetto antiproliferativo dell'octreotide dipende dalla sua capacità di influenzare la proliferazione cellulare attraverso il suo controllo di fattori di crescita come il fattore di crescita dei fibroblasti, il fattore di crescita epidermico e il fattore di crescita insulinico simile.

#### **Riassunto**

**Il presente studio indaga l'effetto dell'analogo della somatostatina octreotide acetato (SMS 201-995) sull'angiogenesi sperimentale in vitro e in vivo. L'octreotide ha ridotto la proliferazione delle cellule endoteliali umane HUV-EC-C (media, -45,8% rispetto ai controlli a 10 (-9) M; P <0,05) così come la densità della rete vascolare della membrana corio-allantoidea del pulcino (media, -35,7% rispetto ai controlli a 50 microgrammi; P <0,05). Inoltre, l'octreotide ha inibito significativamente la neovascolarizzazione della membrana corio-allantoidea di pollo da parte delle cellule mammarie MCF-10Aint-2 umane che secernono la proteina angiogenica FGF-3. La proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce da espianti dell'aorta di ratto sulla fibronectina è stata ridotta di octreotide 10 (-8) M (media, -32,6% rispetto ai controlli; P <0,05), e un effetto simile è stato prodotto sulle cellule che crescono da espianti coltivati in fibrina (media, -52,9% rispetto ai controlli; P <0,05). La somministrazione topica di octreotide 10 microgrammi / die per 6 giorni ha inibito la neovascolarizzazione della cornea di ratto indotta da AgNO<sub>3</sub> / KNO<sub>3</sub> (media, -50,6% rispetto ai controlli; P <0,05). Octreotide 40 microgrammi / die i.p è stato testato sull'angiogenesi nel mesentero di ratto in cui l'angiogenesi era stata stimolata 1) da iniezioni del composto 48/80**

**(un agente degranulante dei mastociti) o 2) da cellule MCF-10Aint-2. L'octreotide è stato in grado di ridurre l'entità della neovascolarizzazione in entrambi i casi. (media, -45,6 e -64,1%, rispettivamente, rispetto ai controlli; P <0,05 ). Questi dati forniscono la prova che l'octreotide è un inibitore dell'angiogenesi sperimentale in vitro e in vivo.**

## Introduzione

La somatostatina appartiene alla grande famiglia dei piccoli peptidi regolatori caratterizzati da un ampio spettro di azioni nel corpo umano, inclusa la regolazione della crescita cellulare (1). Dopo la storica scoperta dell'octreotide acetato (SMS 201-995), un analogo sintetico della somatostatina con emivita biologica notevolmente aumentata e attività di soppressione del GH (2), diversi studi si sono concentrati sul possibile effetto antiproliferativo di questo peptide visto che i recettori della somatostatina sono stati individuati in alcuni tumori umani (3).

L'octreotide inibisce la crescita del tumore in vitro, incluso le linee cellulari di carcinoma mammario ZR-75-1 (4) e la carcinosi peritoneale del colon (5). Parte di questo effetto potrebbe dipendere dall'attività inibitoria sui fattori di crescita paracrini e / o autocrini, compreso il fattore di crescita epidermico (EGF) (6), il fattore di crescita dei fibroblasti basale (bFGF) (7), il fattore di crescita simile all'insulina di tipo 1 (IGF1) (8), e sull'aumentata produzione della proteina regolatrice IGF (9). L'inibizione dei fattori di crescita potrebbe dipendere dalla presenza di specifici recettori della somatostatina (10). La crescita dei vasi sanguigni indotta dal tumore è il risultato dell'aumentata secrezione paracrina dei peptidi dell'angiogenesi, tra cui bFGF e IGF-I (11), e l'octreotide potrebbe essere un farmaco candidato per la soppressione dell'angiogenesi in considerazione della sua inibizione del fattore di crescita.

L'attività antiangiogenica dell'octreotide è stata precedentemente dimostrata nella membrana corioallantoidea di pollo (CAM) (12, 13). Inoltre, il trattamento con octreotide è stato in grado di ridurre la progressione della neovascolarizzazione associata a grave retinopatia proliferativa nei pazienti diabetici (14). Il fenomeno dello sviluppo di nuove vasi comprende una complessa serie di eventi, i cui meccanismi regolatori non sono ancora del tutto compresi. Lo scopo del presente studio era di testare l'octreotide su modelli di neovascolarizzazione in vitro e in vivo per caratterizzare il suo effetto antiangiogenico.

## DISCUSSIONE

La comprensione dell'angiogenesi si è notevolmente ampliata negli ultimi due decenni grazie allo sviluppo di modelli in vivo e in vitro per studiare questo processo. È stato dimostrato che una varietà di citochine e fattori di crescita inducono la formazione di nuovi vasi sanguigni in vivo e la migliore conoscenza dei meccanismi che regolano l'angiogenesi ha creato importanti opportunità per sviluppare nuove terapie per il trattamento del cancro.

È ormai ben noto che l'apporto vascolare è un requisito essenziale per la crescita di tumori maligni e lo sviluppo di metastasi (24). Prima della vascolarizzazione, il tasso di crescita dei tumori è lineare e limitato e la crescita rapida inizia solo dopo lo sviluppo di un apporto vascolare appropriato (25). Una caratteristica distintiva delle cellule tumorali è la loro capacità di stimolare la crescita continua di nuovi vasi sanguigni dall'ospite: questa caratteristica è un importante fattore di trasformazione neoplastica (26). L'angiogenesi è soggetta a una regolazione complessa e multifattoriale; in vivo, le cellule endoteliali quiescenti e quelle della muscolatura liscia sono stimulate a proliferare da fattori angiogenici secreti dalle cellule tumorali o rilasciati dalla matrice extracellulare (26). Un elenco parziale di questi fattori include membri della famiglia del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), EGF / fattore di crescita trasformante  $\alpha$ , fattore di crescita derivato dalle piastrine, IGF-I, fattore di crescita trasformante  $\beta$  e il fattore di crescita endoteliale vascolare, uno dei peptidi angiogenici più attivi (25, 26).

Un trattamento che impedirebbe alle cellule vascolari di rispondere agli stimoli angiogenici sembra essere un approccio razionale; infatti, quasi tutti gli inibitori dell'angiogenesi sinora caratterizzati appartengono a questa classe di agenti anti-endoteliali (15, 26,27).

Un altro motivo che rende questo approccio il più fattibile è che il sistema vascolare del tumore mostra un fenotipo notevolmente diverso dall'endotelio quiescente perché esposto a una moltitudine di fattori angiogenici rilasciati dal tessuto maligno (26). Tuttavia, l'endotelio nello stroma tumorale è composto da una popolazione cellulare non trasformata che potrebbe essere più facile da prendere di mira, rispetto alle cellule maligne genotipicamente e fenotipicamente instabili.

I dati ottenuti nel presente studio indicano che l'octreotide è stato in grado di inibire la proliferazione di cellule vascolari in vitro, compresa la linea cellulare HUV-EC-C, nonché le cellule endoteliali e muscolari lisce provenienti da espunti dell'aorta di ratto. Inoltre l'attività inibitoria dell'octreotide sui modelli in vivo di angiogenesi dimostra che l'octreotide è stato in grado di ridurre la crescita delle cellule endoteliali e muscolari lisce, dimostrando che l'analogo della somatostatina era efficace su entrambi i tipi di cellule che rappresentano la normale popolazione dei vasi sanguigni.

I risultati di questo studio suggeriscono che l'inibizione dell'attività di un fattore angiogenico paracrino appartenente alla famiglia FGF rappresenta, almeno in parte, il meccanismo cellulare mediante il quale l'octreotide esercita i suoi effetti sulla crescita dei vasi sanguigni in vivo. I modelli tumorali di neovascolarizzazione non sono stati inclusi nel presente studio a causa del possibile effetto inibitorio dell'octreotide sulla crescita del tumore. A questo proposito, non esiste ancora un metodo affidabile per distinguere l'effetto di un farmaco sull'apporto di vasi sanguigni da quello sulla proliferazione delle cellule tumorali. Tuttavia, i presenti risultati forniscono la prova che l'octreotide ha ridotto la crescita dei vasi sanguigni guidata non solo da FGF-3 ma anche da molteplici fattori rilasciati in varie condizioni sperimentali in vivo. Questo risultato è importante perché si trova che un gran numero di peptidi promuove la crescita dei vasi sanguigni in vitro e in vivo e la famiglia FGF rappresenta solo una parte di questi fattori (24).

I meccanismi di trasduzione del segnale postrecettore coinvolti nell'effetto antiangiogenico dell'octreotide sono stati studiati nel CAM da Patel et al (28). Questi meccanismi portano a dedurre che l'effetto antiangiogenico predominante mostrato dagli analoghi della somatostatina potrebbe dipendere dalla prevalenza del recettore sst2 sulle cellule vascolari, una scoperta che è stata dimostrata in precedenza nello stroma tumorale (1).

L'unica evidenza clinica finora disponibile sul possibile effetto antiangiogenico dell'octreotide è stata fornita dallo studio di Mallet et al. (14) in soggetti affetti da retinopatia diabetica proliferativa resistente alla fotocoagulazione. I pazienti sono stati trattati con octreotide per una durata media della terapia di 15 mesi e il monitoraggio del GH ha dimostrato un progressivo calo dei livelli ormonali nel tempo, fino a una riduzione del 57% rispetto al basale. La retinopatia proliferativa è stata stabilizzata in due pazienti e l'acuità visiva è migliorata in tutti loro. I risultati del presente studio forniscono un ulteriore supporto sperimentale all'evidenza clinica dell'inibizione dell'angiogenesi da parte dell'octreotide e rafforzano la connessione tra molecole ligandi del recettore SSTR2 e il controllo della neovascolarizzazione. Vale la pena ricordare che l'ipofisectomia medica ottenuta dal trattamento con analoghi della somatostatina che preferiscono l'sst2 è in grado di ridurre la secrezione di IGF attraverso l'effetto soppressivo sul GH (1). L'osservazione clinica di Mallet et al. (14) ha ricevuto un supporto sostanziale dall'evidenza che l'IGF-I è un fattore di crescita per le cellule endoteliali retiniche umane in coltura e che gli effetti mitogenici di IGF-I e bFGF in vitro sono inibiti dall'octreotide (30).

È stato suggerito che l'attività terapeutica dell'octreotide sulla crescita tumorale in vivo dipenda almeno in parte dal suo effetto sullo sviluppo dei vasi sanguigni. Questa ipotesi si è basata sulla scoperta che l'octreotide inibisce l'angiogenesi nella membrana coriolantoidea del pollo (CAM) (12,13), un modello che soffre di limitazioni intrinseche. Il presente studio fornisce prove sostanziali che l'octreotide esercita un significativo effetto antiangiogenico in vitro e in vivo che potrebbe contribuire alla sua attività antiproliferativa in vivo. Va sottolineato, tuttavia, che oltre all'inibizione dell'afflusso di vasi sanguigni, una parte significativa dell'effetto antiproliferativo dell'octreotide dipende dalla sua capacità di influenzare la proliferazione cellulare attraverso i

controllo (mediato da recettori) di fattori di crescita come bFGF, EGF, IGF-I e gastrina (6-8, 31). Oltre a questo, l'octreotide ha potenziato gli effetti antitumorali del tamoxifene o dell'ovariectomia nel cancro mammario indotto dal cancerogeno chimico 7, 12-dimetilbenz-antracene nei ratti; l'effetto dell'octreotide era più evidente nel ridurre il tasso di ricrescita del tumore dopo l'ovariectomia e nell'aumentare il tasso di risposta del tumore quando combinato con il tamoxifene (32).

In conclusione, i risultati ottenuti nel presente studio indicano che l'octreotide, analogo della somatostatina, è in grado di inibire la crescita dei vasi sanguigni in una varietà di condizioni sperimentali e fornisce ulteriori prove che l'effetto antiproliferativo dell'octreotide sui modelli tumorali in vivo può essere almeno mediato in parte, per il suo effetto soppressivo sull'apporto di vasi sanguigni.