

SANDOSTATIN: MECANISME FIZIOLOGICE DE ACȚIUNE, ASPECTE DE FARMACOLOGIE

R. Baloescu*

REZUMAT

Un peptid care inhibă eliberarea hormonului de creștere a fost descoperit întâmplător în timpul studiilor distribuției GH-RH în hipotalamusurile de șobolani. Acest peptid numit somatostatin s-a dovedit a fi un peptid ciclic constituit din 14 aminoacizi. Somatostatinul modulează neurotransmisia în S.N.C. (ca un neurotransmițător) și reglează eliberarea GH-ului (ca un neurohormon). Are de asemenea un rol reglator pe tractul gastrointestinal ca și pe pancrea exocrin și endocrin. Inhibă funcția celulelor imune activate.

Este prezentat mecanismul de acțiune al somatostatinului și receptorii somatostatin în țesutul normal și tumoral. Datorită biodegradării sale rapide somatostatinul nu poate fi utilizat ca medicament. Cercetările făcute în scopul de a obține un derivat stabil au dus la obținerea compusului SMS 201-995 cunoscut și sub denumirea de octreotid sau Sandostatin (Sandoz-Pharma; Novartis) care este utilizat terapeutic.

Cuvinte cheie: somatostatin, sandostatin, structura, acțiune, receptori, localizare tisulară, farmacodinamie.

Izolarea și caracterizarea hormonilor peptidici a fost în primii ani ai deceniului 70, o acțiune cu rezultate incerte.

Cercetările lui Brazeau și ale colaboratorilor la Institutul Salk pentru un GH-RH în extractele a mii de hipotalamusuri de oaie, a fost încoronată cu descoperirea în 1972 a unui GH-RH; un tetradecapeptid, care a fost desemnat cu termenul de Somatostatin (1).

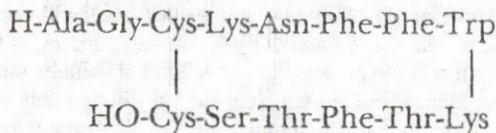


Fig. 1: Structura chimică a Somatostatinului

Somatostatinul este prezent și activ în hipotalamus, cortexul cerebral, anumiți neuroni ai sistemului nervos periferic senzitiv și autonom, insulele Langerhans, ansamblul tractului digestiv, medulosuprarenală, tiroidă și aparatul urinar (8).

Somatostatinul este capabil de a inhiba eliberarea GH-ului, TSH-ului și în anumite condiții, a ACTH-ului și PRL-ului. El inhibă de asemenea pancreasul endocrin: glucagonul (GLU), insulina (INS), polipeptidul pancreatic (PP) (4), majoritatea hormonilor gastrointestinali (motilina, GIP-ul,

ABSTRACT

Sandostatin: physiological mechanisms, pharmacological aspects

A peptide inhibiting the release of growth hormone was originally detected accidentally during studies of the distribution of growth hormone-releasing factor in the hypothalamus of rats. This peptide called somatostatin proved to be a cyclic peptide consisting of 14 amino acids. Somatostatin modulates neurotransmission in the central nervous system (as a neurotransmitter) and regulates the release of growth and thyrotropin (as a neurohormone). It also has a regulatory role in the gastrointestinal tract, as well as in the exocrine and endocrine pancreas.

It inhibits the function of activated immune cells.

It also presented the mechanism of action of somatostatin and somatostatin receptors in normal and tumoral tissue. Due to its biodegradation somatostatin cannot be used as a drug. The research for a more stable derivative lead to the discovery of SMS 201-995, also known as octreolide or Sandostatin (Sandoz-Pharma; Novartis), a compound which may be used therapeutically.

Key words: somatostatin, sandostatin, structure, action, receptors, tissue localization, pharmacodynamics.

VIP-ul, cholecistokina, secretina, gastrina (20), secrețiile pancreatice, motilitatea digestivă, fluxul sangvin mezenteric și absorbția alimentelor (21). În sfârșit, somatostatinul este capabil să inhibe eliberarea unor neurotransmițători (acetilcolina, noradrenalina și unele peptide), secreția calcitoninei și parathormonului. Ca urmare, somatostatinul ar putea avea un potențial terapeutic larg. Datorită timpului de înjumătățire plasmatic scurt, somatostatinul nu a putut fi utilizat terapeutic.

În căutarea unui analog eficace selectiv și cu acțiune de lungă durată a somatostatinului natural, pentru utilizarea terapeutică, următoarele criterii au fost considerate a fi esențiale:

1. activitate egală sau mai mare ca a hormonului natural;
2. durată mai lungă de acțiune;
3. stabilitate metabolică;
4. selectivitate crescută pentru inhibiția hormonului de creștere (GH)
5. structura care să permită sinteză.

Structura somatostatinului a fost publicată în 1973. În luna noiembrie al aceluiași an SANDOZ-PHARMA a realizat un colectiv cu scopul de a sintetiza și testa aproape 30 de noi analogi sintetici în fiecare an.

În februarie 1980, Bauer și colaboratorii au sintetizat un

* Dr. Rene Baloescu - doctor în Științe Medicale, medic primar endocrinolog, Institutul de Endocrinologie C.I. Parhon - București

analog al somatostatinelui cu numele de cod SMS 201-995, care în martie 1982 a fost suficient de bine analizat pentru a fi testat la om și a fost cunoscut sub denumirea octreotid sau Sandostatin.

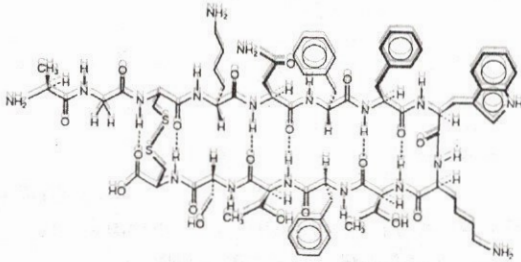


Fig. 2: O confirmare ipotetică a Sandostatinelui (structură tridimensională)

Mecanismul de acțiune al somatostatinelui

Prin distribuția sa anatomică largă, somatostatinelui acționează pe multiple situsuri țintă, incluzând creierul, intestinul, hipofiza, pancreasul endocrin și exocrin, suprarenalele, tiroida și rinichii. Aceste acțiuni sunt mediate prin receptori membranari cu mare afinitate care există, cu o densitate variată, în toate țesuturile. Receptorii somatostatinelui au fost localizați și în celulele tumorale hipofizare Gh₃ (24), Gh₃C₁ și celulele tumorale hipofizare AtT-20 (24) în insulinoomul de hamster și celulele insulare RINm5f (23) și liniile celulei leucemice umane (celula Jurkatt) și mielom (U266) (22). La nivel celular, etalarea vastă a acțiunilor biologice ale somatostatinelui poate fi clarificată în patru procese care sunt reglate de peptid, adică neurotransmisie, secreție glandulară, contractilitatea mușchiului neted și proliferarea celulei.

Efectele somatostatinelui asupra contractiei mușchiului neted pot fi explicate prin modularea eliberării acetilcolinei, astfel încât ce rămâne de explicat în termeni moleculari este cum somatostatinelui acționează ca să modifice excitabilitatea celulei, procesul secretor și creșterea celulei.

Receptorul somatostatin, asemenea altor receptori hormonală favorizează 2 funcții: (1) recunoaște ligantul și se leagă cu mare afinitate și specificitate, și (2) generează un semnal transmembranar care evocă un răspuns biologic (Fig. 3).

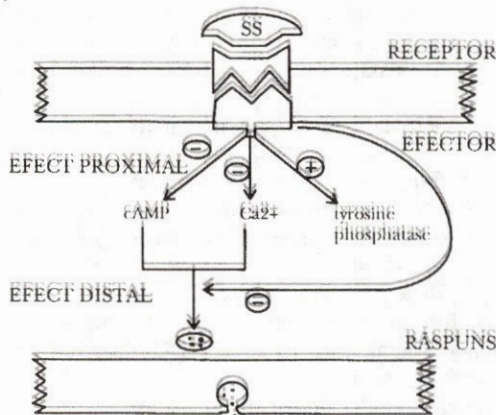


Fig. 3 Model schematic al acțiunii somatostatinelui

Patru sisteme de receptor legate de efector au fost identificate. Activarea receptorului este asociată cu o reducere promptă a doi mediatori intracelulari cheie, AMPc și Ca²⁺, dată de efectele legate de receptor asupra adenilcilazei și canalele ionice (K⁺, Ca²⁺). Schimbările în AMPc și Ca²⁺ au loc independent unul de altul. Dovezile disponibile nu sugerează un efect al somatostatinelui asupra diacilglicerol DAG sau formarea inositolfosfatului (IP₃). Aceste așa zise efecte proximale ajută să explice cauza acțiunii inhibitorii a somatostatinelui asupra secreției hormonului. Totuși, somatostatinelui, ca un număr de alți inhibitori de receptori (de ex. α₂-adrenergic, M₂-muscarinic) este de asemenea cunoscut că acționează la treapta distală a generării AMPc și intrării Ca²⁺. Astfel, secreția hormonului stimulată de AMPc, inoforii de Ca²⁺ (A23187, ionomycin), agonistul canalului de Ca²⁺ (BAY K 8644) sau Ca²⁺ extracelular în digitonină sau celulele permeabilizate electric în fiecare caz este blocat de somatostatin. Mai recent s-a demonstrat că somatostatinelui inhibă IP₃ și secreția ACTH-ului de DAG din celulele At-T-20 permeabilizate.

Aceste observații indică în mod clar că somatostatinelui, independent de orice efect asupra AMPc, Ca²⁺, sau intr-adevăr de orice alt mesager secundar cunoscut este capabil să inhibe secreția hormonului via acest efect distal.

Al patrulea sistem efector este o tirosinfosfatază recent demonstrată care este stimulată de activitatea receptorului somatostatin conducând la defosforilarea și inactivarea tirozinkinazei ca de exemplu receptorul EGF. O astfel de acțiune poate să explice acțiunile antiproliferative ale somatostatinelui.

Mecanismele moleculare implicate în comunicarea membranară au fost caracterizate prin patru căi legate de procesul secretor, care sunt schematic regăsite în figura 4.

În primă instanță, receptorul este cuplat negativ de adenilcilază via o GTP-binding, pertusis-toxin-senzitive substrat, o Gi care operează într-un circuit clasic G_s-G_i (Fig. 4A).

Un al doilea factor al receptorului somatostatin este o subgrupă a canalelor de K⁺, care sunt cuplate direct de receptor, încă o dată via a GTP-binding pertusis-toxic-senzitive protein, a putative G_k (Fig. 4B).

Activarea receptorului duce la o deschidere a canalelor de K⁺ eflux al ionilor de K⁺ dinspre interior spre exterior, hiperpolarizarea membranei, și o scădere secundară în Ca²⁺ intracelular datorită inhibiției depolarizării normale inducând influxul ionilor de Ca²⁺ via canale de Ca sensibil voltate.

În plus, la acest efect indirect în legătură cu intrarea Ca²⁺, studii recente au sugerat că receptorul somatostatinelui poate acționa direct pe canalele de Ca²⁺, dependent voltate să blocheze un curent de Ca²⁺, încă o dată via pertusis-toxin-senzitive un mecanism proteină G-dependent (Fig. 4C).

Efectele distale ale somatostatinelui se consideră a fi ținta via receptorul pe secreția exocitotică (Fig. 4D). Pe această bază a abilității proteinelor G de a regla secreția în mod independent a tuturor semnalelor intracelulare cunoscute, o clasă a proteinelor G au fost propuse că interacționează direct cu mecanismul exocitotic. Aceste proteine au fost numite G_e. Observația că somatostatinelui poate să inhibe secreția hormonului stimulată de calciu printr-un mecanism sensibil-toxina-pertussis, GTP-dependent, a sugerat existența proteinei G_e legată de receptorul somatostatin care inhibă secreția și/sau lângă situsul exocitotic.

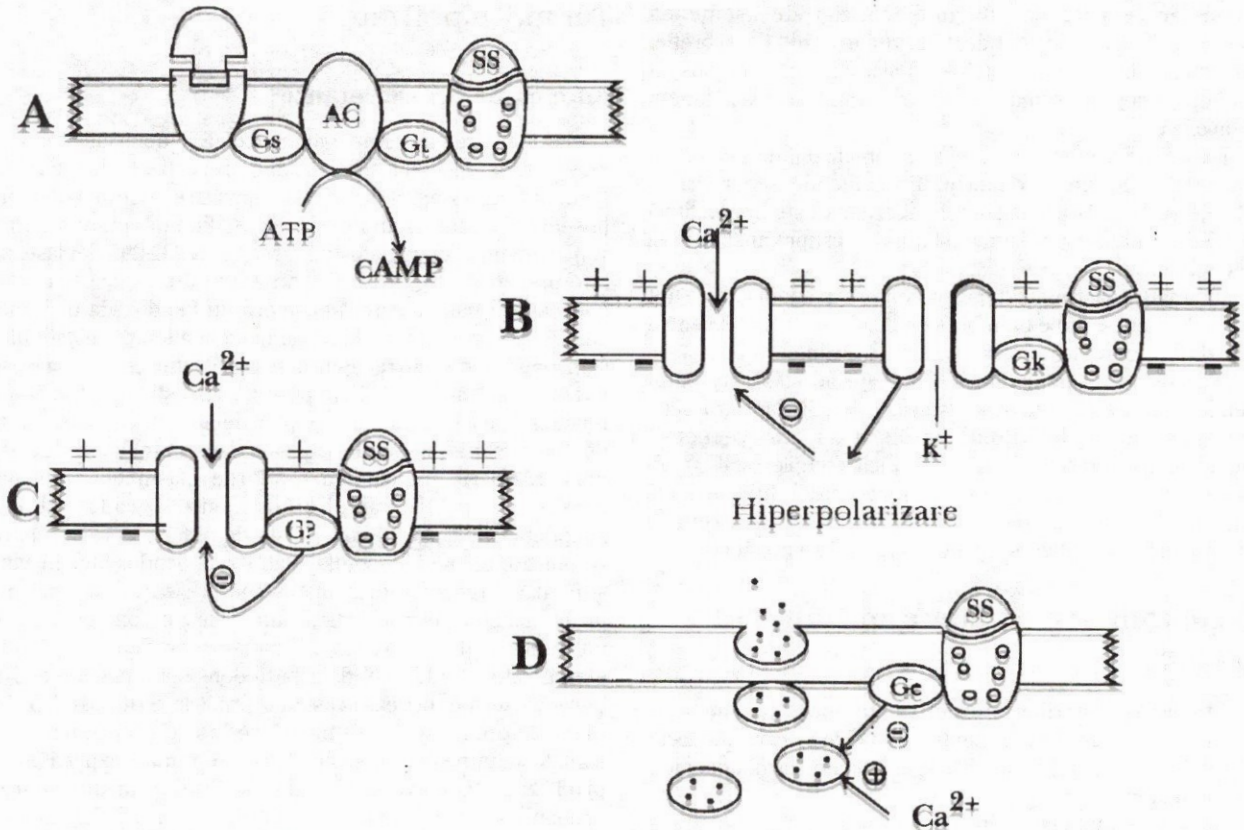


Fig. 4: Mecanisme moleculare de acțiune ale Somatostatinului

Poziția G_s , și dacă este implicată direct în procesul de fuziune membranară în exocitoza, sau dacă ca și alte proteine G participă la transducția semnalului pentru a genera un mesager secund până acum necunoscut care astfel acționează asupra granulei secretorii, rămâne să fie stabilit. Din această schemă este evident că receptorul somatostatin este legat de căi multiple de semnalizare în fiecare caz via toxina pertussis sensitiva, GTP-binding proteins (excepție pentru cuplarea la tirozin fosfatază unde o mediere a proteinei G este în mod curent necunoscută).

Receptorii somatostatinului

Se admite în general că efectele hormonilor peptidici se exercită prin intermediul receptorilor specifici situați fie pe membrana celulară, fie în interiorul celulei.

Somatostatinul este unul din aceste peptide ale cărui efecte multiple sunt mediate prin receptorii specifici situați pe suprafața celulară. Receptorii somatostatin au fost identificați de altfel la animalul de experiență și omul sănătos în majoritatea țesuturilor țintă somatostatin: sistem nervos, antehipofiza, pancreas endocrin și exocrin și tractusul gastro-intestinal.

Receptorii somatostatinului în țesuturile normale

La animalul de experiență s-a arătat că ar exista receptori somatostatin la nivelul principalelor situsuri de acțiune a somatostatinului, ca hipofiza, pancreasul endocrin și exocrin, tractusul gastro-intestinal și sistemul nervos central. În unele

cazuri studiile au arătat la fel pe țesut uman normal prelevat la autopsie.

Studii farmacologice care se întemeiază pe afinitatea receptorului pentru unii analogi ai somatostatinului sugerează că există probabil diferite subclase ale receptorilor somatostatin în diverse țesuturi (19).

În S.N.C. al șobolanului se observă o repartitie topografică foarte precisă a receptorilor somatostatin. Se localizează în mod esențial în regiunile corticale și în anumite părți ale sistemului limbic ca hipocampus, amigdala și septul. În plus, nucleii gri centrali și anumite aferențe senzoriale primare ca substanța gelatinoasă a măduvei spinării, conțin un număr semnificativ de receptori.

Prin leziuni experimentale la nivelul hipocampusului de șobolan s-a arătat că majoritatea receptorilor somatostatin par a se situa pe neuroni, situsuri compatibile cu un rol de neurotransmițător sau de neuromodulator somatostatin. Acești receptori au putut fi de asemenea detectați în creierul uman la nivelul majorității situsurilor menționate (cortex, hipocamp și amigdala). La om s-au găsit de asemenea numeroși receptori la nivelul nucleilor gri centrali și, de formă neprevăzută în cerebel. Este dificil actualmente de a ști ce tip de informație este transmisă prin receptorii somatostatin ai S.N.C.

Se crede totuși din ce în ce mai mult că la alte neuropeptide rolul somatostatinului este în mod simplu de a fi un "neuromodulator", adică peptidul poate, prin diverse mecanisme, să modifice informația transmisă de la un neuron la altul printr-un neurotransmițător (ca acetilcolina, GABA) sau printr-un alt neuropeptid.

La nivelul hipofizei de șobolan, cum s-ar putea aștepta receptorii somatostatin sunt localizați în antehipofiză, în

particular pe celulele somatotrope, dar de asemenea tirotrope și lactotrope unde intervin în inhibiția secreției hormonale, în particular Gh și TSH. La om s-au pus în evidență receptori somatostatin asigurând aceleași funcții în hipofiză.

Există, de asemenea, receptori somatostatin specifici în procesul endocrin și exocrin. Prezența de receptori în celulele A, B și D a insulelor Langerhans este compatibilă cu efectul inhibitor a somatostatatinului asupra insulinei și glucagonului.

În tractul gastrointestinal, receptorii somatostatin sunt dificili de identificat pe membranele celulare, probabil pentru că celulele care le conțin sunt mai puțin numeroase și repartizate de manieră difuză. Cu toate acestea s-au putut identifica la nivelul mucoasei gastrice de șobolan, în fracția citostatică a celulei. Rolul precis a acestor receptori somatostatin intracelulari nu este încă complet stabilit. Ei pot media unul din numeroasele efecte inhibitorii ale somatostatatinului pe tractul gastrointestinal, de exemplu inhibiția secreției diversilor hormoni gastrointestinali.

Receptorii somatostatin în tumorile umane

Studiul receptorilor prezenți în tumorile umane: este important în primul rând, pentru că permite caracterizarea biochimică a tumorilor în discuție, precum și diagnosticul lor histologic.

Metodele imunocitochimice și dozările radioimunologice au facilitat identificarea diferiților hormoni peptidici produși de aceste tumori.

În timp ce cunoștințele noastre sunt importante asupra receptorilor steroidieni și pe diferiți receptori ai factorului de creștere prezenți în aceste tumori, se știu încă puține lucruri asupra receptorilor pentru peptidele mici reglatoare. În al doilea rând, aceasta poate să reprezinte o bază rațională pentru cercetarea noilor produși ale căror efecte vor fi mediate la nivel molecular prin acest tip de receptori. Receptorii somatostatin ai țesuturilor pot să medieze efectele somatostatin care le observăm în condiții fiziologice; adică inhibiția secreției hormonale; ei pot în mod egal să medieze funcțiile trofice ale somatostatatinului, în particular în relație cu creșterea tumorală.

Studiul acestor receptori poate permite a evalua eficacitatea terapeutică a analogilor somatostatin. Această strategie este deja utilizată; se pot de exemplu caracteriza receptorii steroizi în tumori de sân cu tratament hormonal. Această manieră de a testa receptorii somatostatin poate să permită adaptarea optimă de tratament caracteristicilor tumorii în chestiune.

Existența și incidența receptorilor somatostatin au fost evaluate în detaliu pe două tipuri de tumori particulare:

- 1) adenoamele hipofizare umane unde s-a studiat în mod particular adenoamele producătoare de GH și
- 2) tumori gastrointestinale relativ rare care produc hormoni ca: gastrinoamele, VIP-oamele, insulinoamele și tumori carcinoide.

Studiile asupra receptorilor care au fost practicate pe aceste tumori sunt în mod particulare interesante căci au arătat că aceste tumori reprezentau o bună indicație la tratament prin analog stabil somatostatin, SMS 201-995 (Sandostatine).

Tumori hipofizare

Adenoame Gh-secretante

La majoritatea acromegalilor există o densitate mare a receptorilor specifici somatostatin, repartizați de manieră omogenă în ansamblul tumorii hipofizare. Acești receptori posedă o înaltă afinitate și o specificitate mare pentru somatostatin căci somatostatatinul și SMS 201-995 deplasează complet radioligantul de situsuri de legare pentru concentrații nanomolare. Receptorii nu fac dovada nici unei afinități pentru analogii biologic inactivi au somatostatatinului semănând astfel cu receptorii somatostatin care se găsesc în țesuturile sănătoase. Este posibil ca acești receptori să fie funcționali căci, la un mare număr de acromegali, doze mici de Sandostatatin injectate pe cale subcutanată, reduc de manieră foarte importantă nivelurile plasmatiche anormal crescute de GH, ameliorând astfel gradat starea simptomatică a pacienților. Există de altfel o corelație între răspunsul GH-ului la somatostatin sau Sandostatatin in vivo și numărul receptorilor somatostatin prezenți în tumoră. La un număr mic de acromegali, tumorile nu comportă decât un număr redus de receptori somatostatin, cu o repartiție eterogenă în ciuda unei distribuții dense și omogene a GH-ului. Aceste tumori care răspund prost la SMS 201-995. Pe plan fiziopatologic, numărul redus a receptorilor la somatostatin pe care îl găsim în aceste tumori explică poate producția excesivă a GH-ului secundar la stimularea dezzechilibrată a celulelor somatotrope prin GRF. Invers, densitatea crescută de receptori în alt tip de tumori cu GH este poate urmarea unei creșteri a numărului de receptori somatostatin provocați, de exemplu, prin absența somatostatatinului hipotalamic endogen.

Adenoame nesecretante

Este vorba de un grup de tumori hipofizare slab individualizate. Cu toate că nu conțin în mod obișnuit GH, PRL, nici TSH, s-a arătat recent că ar conține adesea subunități α de hormoni glicoproteici. Pare posibil, și acest punct este interesant, de a distinge 2 grupe de adenoame nesecretante după conținutul lor în receptori somatostatin. În jur de 40% din aceste tumori conțin un număr semnificativ de receptori somatostatin în ciuda absenței GH-ului, PRL-ului și TSH-ului. Este important că noi studii ar putea determina dacă acești receptori sunt funcționali. Dacă această categorie de tumori se relevă sensibilă la somatostatin in vivo, se poate considera un tratament prin analogie de somatostatin.

Tumori endocrine gastro-entero-pancreatice

Numeroase tumori GEP secretante conțin receptori somatostatin fapt ce se poate apropia funcției a somatostatatinului care este de a inhiba majoritatea hormonilor gastrointestinali. Primul caz a acestui tip în care s-a pus în evidență o densitate tumorală mare de receptori somatostatin, ar privi o tumoră primitivă secretantă de GRF și metastazele sale hepatice. Aceste tumori care ar fi responsabile de o simptomatologie, ar fi deci situsurile probabile de o acțiune a SMS 201-995 care este capabil de a inhiba eficace secreția excesivă de GRF in vivo și chiar de a provoca o importantă diminuare a taliei tumorale la acest pacient.

S-a arătat că alte tumori gastrointestinale secretante,

tumorile carcinoide, gastrinoamele, VIP-oamele sau insulinoamele, ar poseda adesea numeroși receptori somatostatini localizați unic în insulele celulelor tumorale.

Prezența acestor receptori ne face să gândim că efectul benefic a SMS 201-995 la un mare număr din acești pacienți este datorat, cel puțin în parte, efectului direct al produsului asupra tumorii însăși.

S-a constatat o situație interesantă că toate metastazele tumorilor posedând receptori somatostatini erau în mod egal furnizate de acești receptori. Posibilitatea de a marca tumorile de manieră precisă și intensă cu ajutorul receptorilor somatostatini ar permite de altfel localizarea in vivo a micilor tumori utilizând radioliganți specifici somatostatini.

Cu titlu de comparație, trebuie să semnalăm că nu s-a descoperit nici un receptor somatostatin în adenocarcinoamele pancreatice exocrine nediferențiate, tumori care nu răspund favorabil la tratamentul SMS 201-995 (15).

Tumori cerebrale

S.N.C. reprezintă un alt organ țintă important pentru somatostatin. Efectiv localizarea neuronală a receptorilor somatostatini sugerează că peptidul ar putea să joace un rol în transmiterea neuronală. S-ar putea, deci, să ne așteptăm a găsi o densitate mare a receptorilor somatostatini în meduloblastoame și neuroblastoame, chiar dacă acești receptori lipsesc în neurinoame. Este interesant în același timp de a ști că se pot detecta receptori somatostatini într-un număr mare de cazuri de astrocitoame care sunt tumori cerebrale ne-neuronale derivate ale nevroglii.

Tumorile nediferențiate derivate ale nevroglii ca glioblastoamele nu posedă receptori somatostatini. Localizarea receptorilor somatostatini pe tumorile diferențiate derivate ale nevroglii sugerează că acești receptori pot să reprezinte marcări ai diferențierii tumorale (17).

În aceeași ordine de idei, date recente asupra tumorilor gliale arată o relație inversă între receptorii somatostatini și prezența markerilor de diferențiere redusă celulară ca receptori ai factorului de creștere epidermică (16). Aceste constatări sugerează ca somatostatini influențează nu numai funcția neuronală, dar de asemenea funcția glială a creierului normal. Se reflectă, de altfel, recent că somatostatini joacă un rol funcțional în nevroglii la nivel celular, mai puțin în unele regiuni ale creierului.

Este interesant, de asemenea, a nota prezența receptorilor somatostatini într-un alt tip de tumoră cerebrală ne-neuronală, meningiomul care ia naștere la nivelul foștei subțiri a leptomeningelui, arahnoida. Deși acest țesut până în prezent n-ar fi niciodată considerat supus acțiunii somatostatiniului, densitatea foarte importantă a receptorilor somatostatini pe care îi întâlnim în meningioame sugerează că acești receptori pot media un efect până acum redefinit al somatostatiniului în țesutul meningiomatos și de asemenea în arahnoida sănătoasă.

Tumori de sân

Nici un receptor somatostatin nu a fost găsit în cancerul de prostată, ovar sau endometru; din contră, și de manieră neașteptată s-a constatat că acești receptori ar fi prezenți în 10-15% în tumorile mamare (18). Ei se situează pe celulele

tumorale și nu se găsesc în țesutul mamar sănătos vecin. Un mare număr de tumori mamare conținând receptori somatostatini condensează marcări neuroendocrine și sunt destul de bine diferențiate. Este deci posibil că tumorile conținând receptori somatostatini corespund unei subclase neuroendocrine a cancerelor de sân. Este poate important de asemenea de a nota că în cancerul de sân, contrar a ceea ce se observă în tumorile GEP, receptori somatostatini sunt adesea repartizați de manieră neomogenă.

Se ignoră la ora actuală dacă creșterea tumorii este influențată prin administrarea cronică de SMS 201-995, cum s-a arătat recent pentru linia celulară MC-7 a cancerului de sân. O altă constatare prezintă de asemenea interes: rezultatele unui studiu preliminar sugerează că tumorile de sân conținând receptori somatostatini recidivează semnificativ mai puțin decât tumorile lipsite de acești receptori, ceea ce dă prezenței receptorilor somatostatini o semnificație prognostică.

Tumori pulmonare

Unele cancere pulmonare, mai ales carcinoamele cu celule mici, posedă de asemenea receptori somatostatini. Cum aceste tumori comporta adesea caractere neuroendocrine, aceste rezultate se înscriu în fondarea unei origini neuroendocrine al unui număr important de tumori conținând receptori somatostatini. În plus, s-a arătat recent că creșterea celulelor cancerului pulmonar cu celule mici ar fi inhibitate de analogi somatostatini.

Somatostatini și patogenia tumorală

Numeroase observații au arătat că somatostatini și analogii săi sunt capabili de a inhiba creșterea unui număr oarecare de tumori animale transplantabile în care s-au pus în evidență receptori somatostatini (10).

S-a observat, de asemenea, că somatostatini s-ar opune profilării celulare în țesuturi normale sensibile la somatostatini. Se poate gândi că, în țesuturile sănătoase ca și în tumori, receptorii somatostatini fac parte dintr-un important proces regulator de creștere: atât receptorii ai somatostatiniului, cât și somatostatini endogen (sau exogen) sunt disponibili, creșterea tisulară rămâne menținută sub un control relativ. Dacă, pentru un motiv oarecare, receptorii funcționali ai somatostatiniului sunt în număr redus sau devin defecti, absența efectului regulator al peptidului poate să fie la originea unei creșteri rapide a tumorii de o manieră nediferențiată și de natură malignă.

Un astfel de mecanism ar putea explica modul general de apariție al tumorilor conținând receptori somatostatini.

Concluzii și perspective

Posibilitatea de a măsura densitatea receptorilor specifici ai somatostatiniului și densitatea ridicată a acestor receptori în tumorile hipofizare, endocrine și cerebrale, au următoarele consecințe (Fig. 5)

- ele permit elaborarea unei noi clasificări histobiochimice a acestor tumori; se pot defini subclase bazându-se pe conținutul în receptori ai somatostatiniului, ca în cazurile de adenoame hipofizare. Prezența acestor receptori pare de

altfel a se observa în tumorile neuroendocrine diferențiate;
 ele sugerează că receptorii specifici somatostatin reprezintă baza moleculară a efectului terapeutic in vivo a SMS 201-995 în adenoamele hipofizare secretante de GH și în tumorile gastro-enteropancreatice (GEP) secretante. Determinarea densității receptorilor somatostatin în aceste tumori ar putea, în viitor, să se dovedească utile pentru a preciza efectul tratamentului prin Sandostatin

- ele pot să reprezinte un factor prognostic de recidivă
- ele pot să ne ajute să înțelegem patogenia tumorală
- ele pot să permită să extindem cunoștințele fundamentale privind efectul somatostatinului punând în evidență noi ținte ca nevroglia, meningele sau sânul
- ele sugerează că receptorii somatostatin posedă o valoare diagnostică ca markeri tumorali, în particular în micile tumori gastrointestinale endocrine și în metastaze.

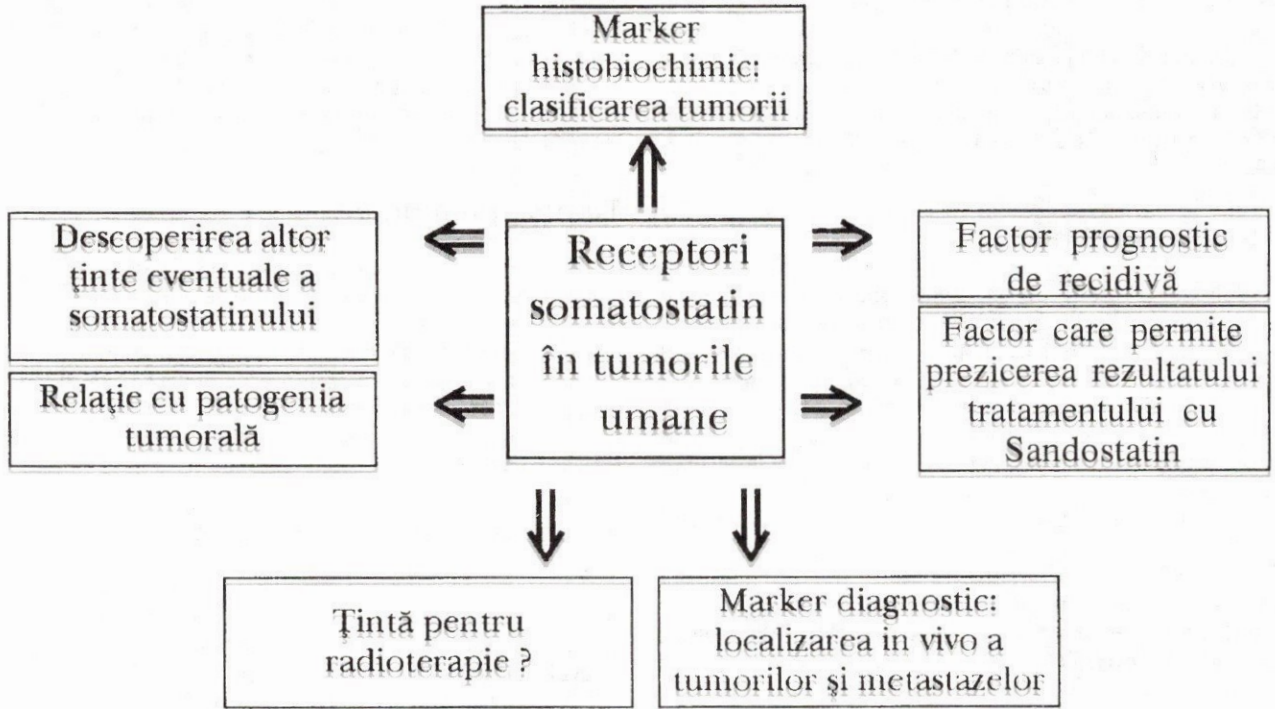


Fig. 5 Consecințele rezultate din măsurarea densității receptorilor somatostatinali

Krenning a arătat de altfel că metodele scintigrafice ar permite să depistăm in vivo unele tumori conținând receptori somatostatin (ca tumorile GEP și meningioamele) ca și metastazele lor, după detecția receptorilor somatostatin ai tumorii printr-un analog specific a somatostatinului marcat prin I¹²⁵. Această metodă diagnostică nouă și eficientă nu permite numai de a confirma rezultatele studiilor in vitro precedente purtate pe receptorii tumorali ai somatostatinului, dar arată, de asemenea, vastul câmp de aplicație clinică a analogilor hormonilor peptidici în general.

Farmacocinetica Sandostatinului

Timpul de înjumătățire a somatostatinului de la 2 la 3 minute și observația unui salt exagerat a secreției GH-ului, după administrarea intravenoasă, fac această substanță necorespunzătoare pentru uz clinic pe termen lung. Sandostatinul, care are durată de acțiune mai lungă decât somatostatinul și este mult mai activ în inhibarea eliberării hormonului la modelele pe animal are un timp de înjumătățire mai lung decât compusul natural.

Farmacologia Sandostatinului a fost investigată la

voluntarii sănătoși după administrarea de doze diferite de Sandostatin intravenos (i.v.) și subcutanat (s.c.).

Ambele căi de administrare au fost bine tolerate și incidența efectelor secundare a fost mică.

Biodisponibilitatea este similară pe ambele căi. Toleranța locală și sistemică a Sandostatinului este bună, Sandostatinul se absoarbe rapid și complet după injecția s.c. Timpul de înjumătățire a Sandostatinului este aproximativ 1,5 h după administrare s.c. și i.v. și deci de 30 de ori mai lung ca acela al somatostatinului.

De asemenea, s-a observat că după administrare i.v. există două dispoziții a timpilor de înjumătățire, unul scurt (faza α) în jurul a 10 minute și unul mai lung (faza β) în jurul a 1,5 h.

După perfuzia i.v. timpul de înjumătățire a fost în jur de 41 la 58 minute și timpul de înjumătățire crește odată cu creșterea vitezelor de perfuzare.

În contrast, volumul de distribuție (0,27 l/kg greutate corporală) pare să scadă cu creșterea vitezelor de perfuzie așa cum se întâmplă și cu clearance-ul care variază între 148/240 ml/min.

În același studiu, după o singură injecție s.c. de 50 și 100 μg Sandostatin respectiv peak-ul plasmatic al

Somatostatinului a fost atins după 15-30 minute și timpul de înjumătățire a fost 113 min., de 2-3 ori mai lung decât acela găsit după perfuzia i.v. Kallivretakis a studiat farmacocinetica Sandostatinului la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență renală severă. Rezultatele indică faptul că, în tulburări renale severe, clearance-ul plasmatic al Sandostatinului este semnificativ redus (la 50%) reflectând prezența unei componente renale în farmacocinetica acestei substanțe.

La șobolan după injectare i.v., 25% din doza de Sandostatin a fost găsită neschimbată în urină și deloc în fecale. În conductul biliar canulat al șobolanului 73% din medicament a putut fi găsit în bilă.

Din aceste rezultate putem să concluzionăm că Sandostatinul este excretat mai cu seamă în bilă și distrus de flora bacteriană în timpul trecerii prin tractul intestinal.

Acțiunile endocrine ale Sandostatinului

Efectele Sandostatinului sunt similare cu acelea ale somatostatinului natural.

Într-un studiu, profilul hormonal în timpul administrării Sandostatinului a fost investigat la voluntari sănătoși folosind arginina, ingestia de alimente sau stimularea prin exercițiu. O injecție subcutanată de 50 sau 100 μg a abolit complet efectul stimulator al argininei (0,5 g/kg/30 min) asupra GH-ului și insulinei. Totuși, 3h după injectare un răspuns normal al insulinei la arginină s-a observat în timp ce GH-ul continuă să fie inhibat. Creșterile GH-ului determinate de exercițiile fizice au fost inhibitate în același mod, ca și creșterile moderate de GH și glucagon induse de un prânz mixt și de un prânz bogat în proteine. Alt studiu cu subiecții sănătoși a arătat că o perfuzie 2h/i.v. și 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ de Sandostatin a dus, comparativ cu placebo, 72% și respectiv 83% inhibiția eliberării GH-ului stimulată de arginină.

Eliberarea insulinei și glucagonului a fost redusă cu 43% și respectiv 38% în timpul unei perfuzii cu 100 $\mu\text{g}/\text{h}$ Sandostatin. Eliberarea GH-ului a fost semnificativ inhibată pentru o oră după ce perfuzia a fost oprită. După injecția s.c., eliberarea GH-ului a fost inhibată 89% și respectiv 82% în timp ce secreția insulinei a fost inhibată 80% după 15 min., dar nu complet după 3h.

Au existat, de asemenea, o inhibiție a peptidului C, cortizonului și gastrinei, dar nici o modificare a glucagonului, prolactinei sau aldosteronului.

În stomacul și pancreasul de șobolan izolat perfuzat, precum și în celulele G antrale de șobolan, Sandostatinul este un antagonist competitiv în eliberarea gastrinei. La doze mari totuși, Sandostatinul pare să crească eliberarea gastrinei imunoreactive implicând ambii receptori sau concurând efecte directe/indirecte.

La voluntarii sănătoși eliberarea GH-ului indusă de somn a fost inhibată 85% în timpul de 5h de perfuzie i.v. a 100 μg Sandostatin (199). La 12 subiecți sănătoși peak-ul GH-ului în timpul somnului a fost 11,1 ng/ml în timpul administrării s.c. de Sandostatin 50 și 100 μg .

Ca răspuns la hipoglicemia indusă insulinic după administrarea Sandostatinului a rezultat o profundă și selectivă supresie a GH-ului fără să afecteze răspunsurile ACTH-ului și cortizolului.

S-a observat, de asemenea, o reducere marcată a eliberării TSH-ului ca răspuns la TRH i.v., și răspunsul PRL

a fost modificat.

Răspunsul LH-ului la LHRH n-a avut un peak și răspunsul la FSH nu a fost afectat (3).

Sandostatinul, la o doză mare inhibă răspunsul GH-ului la hipoglicemia indusă insulinic (între 6,7 \pm 0,36 și 8,08 \pm 0,49 mg/ml) nu a avut efect semnificativ asupra secreției hipofizei posterioare de vasopresină sau oxitocină (78).

Efecte pe funcția gastrointestinală

Secreția acidului gastric

Având la bază un calcul molar, Sandostatinul este de 10 ori mai activ ca somatostatinul în inhibarea secreției de acid gastric și ambii au un efect inhibitor mai mare asupra cantității de acid secretat comparativ cu efectul pe care îl au asupra volumului secreției în timpul stimulării pentagastrinei (25, 26).

O singură injecție s.c. de 100 μg Sandostatin produce o inhibiție a secreției de acid gastric care durează mai mult de 5h. Această inhibiție pare să fie dependentă de doză. Sandostatinul s-a dovedit a fi inhibitor puternic al funcției celulelor parietale în timpul zilei. El prelungește durata creșterilor postprandiale a pH-ului intragatric, dar nu crește aciditatea medie nocturnă intragastrică mai sus de pH=3. Efectul de scădere a pH-ului nocturn intragastric ar putea fi determinat de întârzierea evacuării gastrice.

Sandostatinul previne ulcerarea gastroduodenală într-un procent mare de cazuri, după cum s-a dovedit în diverse modele experimentale prin mecanisme citoprotective și/sau prin inhibiția secreției acidului gastric. Doze mai mici de Sandostatin au efecte similare folositoare pe ulcerarea duodenală probabil datorită unui timp de înjumătățire biologic mai lung ca al compusului natural.

Secreția pancreatică și biliară

Sandostatinul pare să fie un inhibitor puternic a secreției enzimei pancreatice stimulată de secretină și CCK. Aceste efecte inhibitor scade cu timpul. Efectele puternice inhibitorii asupra secreției exocrine a enzimelor pancreatice, producând inhibiția eliberării de amilază și tripsină în procent de 75%, ar putea fi un dezavantaj în administrarea pe termen lung a somatostatinului. Somatostatinul natural inhibă funcția vezicii biliare. Astfel, o inhibiție combinată a funcției vezicii biliare și a secreției enzimelor pancreatice ar putea să influențeze în sens negativ absorbția digestivă.

Motilitatea gastrointestinală și secreția

Inhibarea contracției vezicii biliare de către Somatostatin după stimularea directă cu CCK și indirectă prin glucoză hipertona este bine stabilită.

În mod similar, secreția enzimelor pancreatice, efectul inhibitor al Sandostatinului asupra contracției vezicii biliare indusă de CCK au dispărut după 6 zile de tratament, probabil datorită desensibilizării organului țintă.

Sandostatinul are efecte diferite asupra motilității gastrice și intestinale. Accelerează evacuarea gastrică, dar prelungește timpul tranzitului intestinal. Astfel, o singură injecție de 50 μg Sandostatin a dus la voluntarii normali la accelerarea evacuării gastrice (37,2 \pm 3,3 min. în timpul

studiului v.s. $23,3 \pm 3,4$ după injectarea Sandostatinului) și, de asemenea, la o prelungire a timpului tranzitului de la gură la caecum de la $57,3 \pm 9,4$ min. (control) la $203,6 \pm 14,7$ min după Sandostatin.

Sandostatinul s-a dovedit a fi mai activ decât somatostatinul natural în reducerea fluxului sangvin al mucoasei intestinale, pentru o perioadă în mod substanțial mai lungă. Sandostatinul scade fluxul sangvin al mucoasei colonului evaluată prin tehnică cu Xe^{133} . Tratamentul cu Sandostatin în hemoragiile superioare gastrointestinale severe și acute a rezultat în încetarea sângerării pentru 24h.

Sandostatinul are, de asemenea, efecte in vitro asupra transportului ionilor intestinali. Sandostatinul, ca și somatostatinul natural, are efecte antiselectorii, dar Sandostatinul este mult mai activ decât somatostatinul natural, probabil datorită afinității mai mari a acestuia pentru legarea de receptori. Totuși, efectele antiselectorii ale Sandostatinului diferă de cele ale agoniștilor α_2 .

Efecte ale Sandostatinului pe SNC

Sandostatinul a fost descoperit inițial în țesutul hipotalamic, dar este evident că are, de asemenea, o funcție în SNC ca transmițător sau modulator al activității neuronale.

Reubi și colaboratorii au arătat că există două tipuri diferite de receptor somatostatin (14) la șobolani de asemenea în cortexul creierului uman (19). Studii autoradiografice ale creierului uman sugerează în mod special un număr mare a locurilor de legătură în cortexul cerebral și în hipocamp. Alterări ale conținutului de somatostatin în diferite părți ale creierului uman au fost observate în demența Alzheimer (o scădere în conținut a somatostatinului în cortex) și în coreea Huntington (o creștere în somatostatin în diverse părți ale creierului).

Concentrația somatostatinului s-a dovedit a fi redusă la peste 50% în zonele creierului pacienților cu boala Alzheimer.

Thiol-cysteamina scade selectiv și rapid concentrația somatostatinului și induce up-regulation receptorilor din creier ai somatostatinului. Florio și colaboratorii au raportat că administrarea cisteaminei induce pierderea memoriei și că tratamentul cu Sandostatin a anulat acest efect la șobolan. Aceasta susține evidența că somatostatinul din creier este implicat în modularea funcțiilor cognitive.

Somatostatinul este de asemenea implicat în reglarea locală a transmisiei dopaminergice și joacă un rol în reglarea eliberării dopaminei în striatumul controlateral. În creierul de șobolan, Sandostatinul se leagă de receptorii opioizi cu o afinitate în jur de 200 de ori mai mare decât somatostatinul.

Experimentele electrofiziologice in vitro indică că peptidul antagonizează efectele excitatorii ale derivatului stabil de ancefalină. Ca și naloxonul, Sandostatinul antagonizează efectele analgezice și midriatice ale morfinei la șoarece.

Foote și Niemrich, precum și Peterson și colaboratorii au descoperit că Sandostatinul, în plus față de somatostatin poate de asemenea să reducă activitatea antagonistului specific opioidului nalaxon. Bazele moleculare pentru acest fenomen rămân neclare. Datele raportate sugerează că Sandostatinul are acțiuni antagoniste opioide care pot fi selective pentru receptorii μ .

Efecte diverse

Somatostatinul natural s-a dovedit a fi citoprotectiv când este folosit în tratamentul leziunii ficatului indusă de galactozamină. Este surprinzător că Sandostatinul nu a reușit să influențeze leziunea ficatului indusă de galactozamină la șobolani chiar și la o doză cunoscută că suprimă secreția hormonului pentru 24h la om. În prezent, cauzele pentru efectele diferite ale somatostatinului și analogilor săi asupra leziunii ficatului indusă de galactozamina este neclară.

La câini, somatostatinul produce o diureză apoasă moderată inhibând acțiunea tubulară renală a ADH-ului. Sandostatinul crește diureza la doze mai mici decât hormonul nativ. Un efect antitrofic al Sandostatinului a fost observat la șobolani tratați cu omeprazol. Sandostatinul reduce proliferarea celulei G și are un efect antitrofic, dar lent asupra mucoasei gastrice. Același efect a fost raportat la un pacient cu sindrom Zollinger-Ellison.

Somatostatinul exercită o acțiune antiproliferativă pe timocite activate de șobolan și pe linia umană a celulelor T. Unele linii umane de celule limfoide poartă receptori pentru somatostatin. Deși rolul acestor receptori asupra celulelor limfoblastice în reglarea sau dereglarea imună rămân obscure, aceste linii de celule pot fi instrumente utile pentru elucidarea precisă a caracteristicilor și funcțiilor receptorilor somatostatinului, din punct de vedere al interacțiunilor immuno-neuro-endocrine. Aceste acțiuni variate ale Sandostatinului, împreună cu activitatea, stabilitatea și selectivitatea sa, au condus la numeroase încercări clinice.

BIBLIOGRAFIE

1. Brazeau P., Vale W., Burgus R.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone, *Science*, 179:77-79 (1973)
2. Bauer W., Briner U., Doepfner W.: SMS 201-995: A very potent and selective octopeptide analogue of somatostatin with prolonged action, *Life Sci* 31:1133 (1982)
3. Dunne M.J., Lightman L.: The vasopressin and oxytocin response to hypoglycemia: Effect of the somatostatin analogue 201-995, *J. Endocr. Invest.* 8, supplement 3, 134 Abstract No P 138 (1985)
4. Koekker D.J., Ruch W., Chideckel E., Palmer J.: Somatostatin hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science* 184:482-484 (1974)
5. Kutz K., Nuesch E., Rosenthaler J.: Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand. J. Gastroent.* 21, supplement 119, 65-72 (1986)
6. Myren J., Linnestad P., Stave R., Nanssen L.E.: The effect of the somatostatin analogue on the liver injury following single injections of carbon tetrachloride in mice. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 64 (Suppl) 73 Abstr. No 258 (1986)
7. Peterson L.J., Hirning L.D., Pelton J.T., Hruby V.J.: A comparasio of the opioid antagonist properties of novel somatostatin analogs in vitro. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 28, 165-57 (1985)
8. Prevevic G.M., Wurzbarger M.I., Balint Peric L., Hardiman P.: Effects of the somatostatin analogue, octreotide, in polycystic ovary syndrome. *Metab. Clin. Experimental* 41 (Suppl 2) 76-79 (1992)

9. **Reyl F.J., Lewin M.J.M.:** Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 76; 987 (1982)
10. **Reubi J.C.:** Acta endocr. 109:108 (1985)
11. **Reubi J.C.:** New specific radioligand for one subpopulation of brain somatostatin receptors *Life Sci.* 36: 1829 (1985)
12. **Reubi J.C., Cortes R., Maurer R., Probst A., Palacios J.M.:** Neuroscience 18:329 (1986)
13. **Reubi J.C., Hacki W.H., Lamberts S.W.J.:** Clin. Endocr. Metab. 65:1127 (1987)
14. **Reubi J.C., Heitz P.U., Landolt A.M.:** J. Clin. Endocr. Metab 65:65 (1987)
15. **Reubi J.C., Horisberger U., Essed C.E., Jeekel J.:** Gastroenterology 95:760 (1988)
16. **Reubi J.C., Horisberger U., Lang W., Koper J.W., Ammer J.:** Pathol 134:337 (1989)
17. **Reubi J.C., Lang W., Maurer R., Koper J.W.:** Cancer Res. 47:5758 (1987)
18. **Reubi J.C., Maurer R., Von Werder K., Torhorst J.:** Cancer Res.: 47:551 (1987)
19. **Reubi J.C., Probst A., Cortes R., Palacios J.M.:** Brain Res., 406:391 (1987)
20. **Schusdziarra V.:** Somatostatin-physiological and pathophysiological aspects, *Scand. J. Gastroenterol.* 82: 69-84 (1983)
21. **Schusdziarra V., Ippe, Harris V., Dobbs R.E.:** Studies of the physiology and pathophysiology of the pancreatic D cell. *Metabolism* 27 (Suppl 1): 1227-1232 (1978)
22. **Sreedharan S.P., Kodama K.T., Peterson K.E.:** Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 264: 942-952 (1989)
23. **Sullivan S.J., Schonbrunn A.:** Distribution of somatostatin receptors in RINm5f insulinoma cells. *Endocrinology* 122:1137-1145 (1988)
24. **Thermos K., Reisine T.:** Somatostatin receptors subtypes in the clonal anterior pituitary cell lines AtT-20 and Gh3. *Mol. Pharmacol.* 33:370-377 (1988)
25. **Whitehouse I., Beglinger C., Fried M.:** The effect of an octapeptide somatostatin analogue (SMS 201-995) and somatostatin-14 (SST-14) on pentagastrin-simulated gastric acid secretion: A comparative study in man. *Hepato-Gastroenteral.* 31, 227-29 (1984)
26. **Whitehouse I., Belinger C., Ruttimann G.:** Inhibition of pentagastrin-stimulated acid secretion after subcutaneous administration of (a) new somatostatin analogue. *Gut* 27, 141-46 (1986)