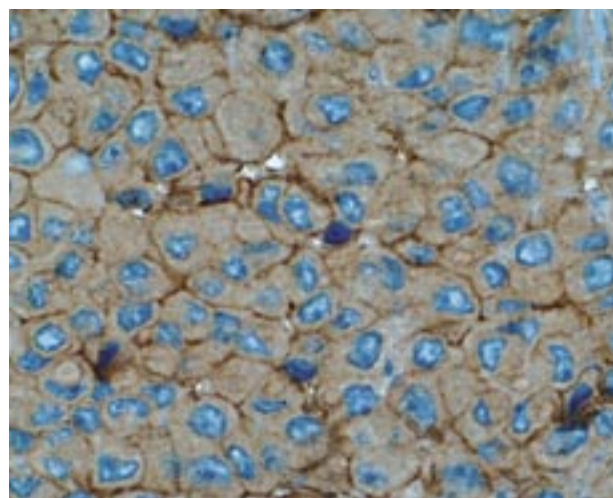




Receptory somatostatynowe - nowe możliwości w diagnostyce i terapii

Chciałbym zwrócić uwagę Szanownych Czytelników na dwie prace zamieszczone w bieżącym numerze „Endokrynologii Polskiej”. Obie dotyczą receptorów somatostatynowych (SSTR). Pierwsza z nich, autorstwa Zbigniewa Bartoszewicza i współautorów, donosi o otrzymaniu swoistych poliklonalnych przeciwciał skierowanych przeciw białkom receptorowym podtypów 2A i 5 receptorów somatostatynowych i zastosowaniu ich do immunohistochemicznej detekcji w gruczolakach somatotropowych przysadki. Druga praca, Jolanty Kunikowskiej i innych, przedstawia pierwszą w naszym kraju próbę leczenia nowotworu neuroendokrynnego (guza trzustki) za pomocą celowanej na receptory somatostatynowe terapii radioizotopowej z użyciem nowego analogu somatostatyny (sst) – oktreotatu sprzęganego z izotopami Itru (^{90}Y) oraz lutetu (^{177}Lu). Z chwilą odkrycia somatostatyny na początku lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, które było zresztą „ubocznym efektem” poszukiwania podwzgórzowego czynnika uwalniającego hormon wzrostu z przysadki, trudno było przewidzieć rolę, jaką odegra neurohormon w diagnostyce i terapii. Natywna sst ma zbyt krótki okres półtrwania, by mogła być wykorzystywana w terapii przewlekłych stanów chorobowych. Trudność ta została jednak usunięta z chwilą syntezy pierwszego długo działającego analogu sst – oktreotydu (Sandostatyn®), a następnie innych analogów tego neurohormonu. Dalszy ogromny postęp wiązał się ze sklonowaniem, w latach dziewięćdziesiątych, 5 podtypów receptorów somatostatynowych (oznacza się je obecnie symbolami SSTR1-5), kodowanych przez geny zlokalizowane w odrębnych chromosomach [1, 2]. Stwierdzono przy tym, że receptor SSTR2 występuje w dwóch wariantach „składania” (*splicing variants*) A i B. Pozwoliło to na ustalenie, poprzez które podtypy receptorów działają poszczególne analogi sst, a także na wyjaśnienie, dlaczego poszczególne analogi sst różnią się swoim działaniem. Ważne znaczenie dla planowania terapii oraz oceny wyników leczenia miało stwierdzenie, że stosowane rutynowo w leczeniu analogi sst, wymieniony już powyżej oktreotydu oraz lanreotydu (Somatuline®) mają silne powinowactwo do podtypu 2, słabsze do podtypów 5 i 3, a praktycznie nie oddziałują z podtypami

1 i 4 SSTR. Klonowanie receptorów sst umożliwiło wprowadzenie metod badania ich ekspresji w tkankach metodami biologii molekularnej (PCR, hybrydyzacja *in situ*) oraz wykrywania ich lokalizacji metodą immunohistochemiczną z użyciem swoistych przeciwciał [3, 4]. Metoda immunohistochemiczna badania receptorów sst ma wiele zalet w porównaniu z innymi sposobami ich wykrywania. Jest prostsza w wykonaniu i tańsza w porównaniu z metodami HIS lub PCR oraz może być wykonywana na skrawkach parafinowych, przygotowanych jak do rutynowego badania histopatologicznego. Umożliwia zbadanie, pod warunkiem dysponowania odpowiednimi przeciwciałami, ekspresji wszystkich podtypów receptorów sst. Ważną zaletą metody immunohistochemicznej jest możliwość uzyskania precyzyjnej informacji o lokalizacji danego receptora na poziomie komórkowym (ryc. 1). Uzasadnionym jest przypuszczenie, że efekt terapeutyczny jest uwarunkowany błonową lokalizacją receptorów. Jak każda metoda diagnostyczna, immunohistochemia receptorów sst ma także swoje ograniczenia. Najpoważniejszym z nich jest ograniczona dostępność materiału tkankowego, co w przypadku guzów przysadki ma miejsce dopiero po wykonaniu zabiegu operacyjnego. W przypadku guzów pozaprzy-



Rycina 1
Gruczolak somatotropowy u chorego z akromegalią. Odczyn immunohistochemiczny z użyciem poliklonalnego przeciwciała anty-SSTR2A (SS-800). Widoczna głównie błonowa lokalizacja receptorów. Pow. 600x.

sadkowych możliwe jest także wykorzystanie materiału z biopsji aspiracyjnej. Badanie receptorów sst metodą immunohistochemiczną w gruczolakach przysadki i innych guzach neuroendokrynych ma szansę wejść do arsenału rutynowych badań diagnostycznych w naszym kraju; uzyskanie własnych swoistych przeciwciał dla białek receptorowych SSTR2A i SSTR5 przez zespół autorów publikowanej w tym numerze pracy stanowi ważny krok w tym kierunku.

Metodą badania receptorów sst, która weszła już do rutynowych procedur diagnostycznych, jest scyntygrafia receptorowa. Metoda ta, w której stosuje się pochodną oktreotydu sprzężoną z radioizotopem, umożliwia nie tylko ocenę ekspresji receptorów sst w warunkach *in vivo* (jakkolwiek w praktyce ograniczoną do podtypu SSTR2), lecz także pozwala uzyskać precyzyjną informację o rozmieszczeniu ognisk nowotworowych w przypadkach nowotworów neuroendokrynych wykazujących zwiększoną ekspresję receptorów SSTR2. Zwiększona ekspresja receptorów SSTR2 w większości guzów neuroendokrynych stanowi podstawę nowatorskich metod tzw. radioterapii i chemioterapii celowanej na receptory – *receptor-targeted radio- and chemotherapy* [5, 6]. Metody te polegają na łączeniu cząsteczki analogu sst z radionuklidem emitującym promieniowanie o dużej energii a zarazem małym zasięgu lub z cytostatykiem. Jeśli nowotwór wykazuje wzmożoną ekspresję odpowiedniego podtypu receptora sst, tak spreparowane cząsteczki analogu sst rozpoznają i łączą się z receptorami na powierzchni komórek nowotworowych, a zarazem je wybiórczo niszczą za pomocą swego radioaktywnego bądź cytotoksycznego komponentu. Praca Kunikowskiej i wsp. przedstawia próbę zastosowania najnowszej wersji radioterapii celowanej na receptory sst, z użyciem nowego analogu sst – oktre-

otatu oraz radioizotopu lutetu (^{177}Lu), który ma bardzo korzystne parametry dla tej właśnie metody leczenia. Szersze wdrożenie radioterapii celowanej na receptory w naszym kraju będzie miało ogromne znaczenie dla polepszenia wyników leczenia nowotworów złośliwych. Nie trudno też zauważyć, że znajdujemy się dopiero na początku drogi w bardzo obiecującym kierunku. Zastosowanie ligandów o zwiększonym powinowactwie do innych podtypów receptorów sst, a także ligandów oddziałujących z receptorami dla innych neurohormonów (np. bombezyny lub naczynioaktywnego peptydu jelitowego – VIP) przypuszczalnie pozwoli w przyszłości znacznie rozszerzyć zakres stosowalności tej bardzo obiecującej metody leczniczej.

Marek Pawlikowski

*Zakład Endokrynologii Doświadczalnej
i Diagnostyki Hormonalnej Instytutu Endokrynologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

Piśmiennictwo

- 1 Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front. Neuroendocrinol* 1999; 20: 157-198.
- 2 Pawlikowski M. Receptory somatostatynowe – implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. *Endokrynol Pol* 1999; 50 (supl. 1 do z. 4):122-126.
- 3 Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Laissue J, Hippkin RW, Schonbrunn A. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor SSTR2A in human tumors. *Am J Pathol* 1998; 153: 233-245.
- 4 Pawlikowski M, Pisarek H, Kunert-Radek J, Radek A. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes in "clinically nonfunctioning" pituitary adenomas. *Endocrine Pathol* 2003; 14: 231-238.
- 5 Reubi JC. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 51-56.
- 6 Szepeshazi K, Schally AV, Nagy A, Wagner BW, Bajo AM, Halmos G. Preclinical evaluation of therapeutic effects of targeted cytotoxic analogs of somatostatin and bombesin on human gastric carcinomas. *Cancer* 2003; 98: 1401-1410.