



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**SOMATOSTATINA: BIOQUÍMICA,
FISIOLOGÍA Y USO FARMACOLÓGICO**

Autor: Adrián Lumbreras Gavilanes

Tutor: Cesareo Roncero Romero

Convocatoria: Febrero 2017

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

La somatostatina fue originalmente identificada por Krulich y col. en 1968, y caracterizada por Brazeau y col. en 1973. La somatostatina humana (SST) (hormona inhibidora de la liberación de somatotropina,) se localizó en el hipotálamo por Pelletier y col. en 1977. Posteriormente la somatostatina se ha detectado en casi todos los sistemas de tejidos y órganos, terminal nervioso y células glandulares especializadas, en varios tamaños moleculares y actuando a través de subtipos de receptores (SSTR). Además de modular la función de los centros cerebrales superiores, esta hormona ejerce una influencia inhibidora sobre la hormona del órgano diana y las actividades secretoras exocrinas y la proliferación celular, mientras que favorece la apoptosis. Esta molécula es extremadamente versátil, funcionando como neurohormona, neurotransmisor, y una hormona que puede actuar de manera autocrina o paracrina ⁽¹⁾.

OBJETIVOS.

Con este trabajo se pretende realizar una descripción general de la molécula de somatostatina, explicando tanto su bioquímica como su fisiología y su posible utilidad terapéutica tanto de la molécula natural como de sus análogos. El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica acerca de la molécula, examinando las cuestiones más importantes relacionadas con la hormona: estructura química, biosíntesis, liberación-secreción y su regulación, circulación y metabolización, mecanismos de acción, receptor y vías de señalización, acciones y sus efectos en el metabolismo. Asimismo, se explicarán los análogos de la somatostatina y sus usos farmacológicos.

METODOLOGÍA.

Para la realización del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica basada en artículos encontrados en la base de datos PubMed (utilizando únicamente aquellos que estuviesen en inglés o castellano), así como de publicaciones de universidades. También se obtuvo información de agencias y asociaciones como la European Medicines Agency (EMA), y de revistas científicas como las que se encuentran en la biblioteca virtual *scielo*. Por último se consultaron páginas web así y libros de texto como se refleja en la bibliografía al final del trabajo.

RESULTADOS .

La **somatostatina** es un neuropéptido originalmente aislado del hipotálamo, que actúa como una sustancia inhibidora de la hormona del crecimiento (GH). Es un péptido multifuncional que se encuentra localizado en la mayoría de las regiones del cerebro así como en algunos órganos periféricos ⁽²⁾. La somatostatina consta de dos formas biológicamente activas: la SST-14, forma molecular que se identificó originalmente en el hipotálamo, y la SST-28, que fue aislada y caracterizada posteriormente.

La SST-14 es un péptido básico constituido por catorce aminoácidos, que presenta un puente disulfuro entre dos cisteínas situadas en la posición 3 y 14, lo que le confiere a la molécula una estructura cíclica estable. La SST-28, contiene la secuencia completa de la SST-14 en el extremo C-terminal y catorce aminoácidos más en el extremo N-terminal. Mediante modificaciones en la estructura cíclica, se ha podido identificar el centro activo de la molécula, que se encuentra situado entre los aminoácidos 7 y 10. Este descubrimiento ha permitido diseñar análogos de somatostatina más cortos y menos sensibles a la degradación enzimática.

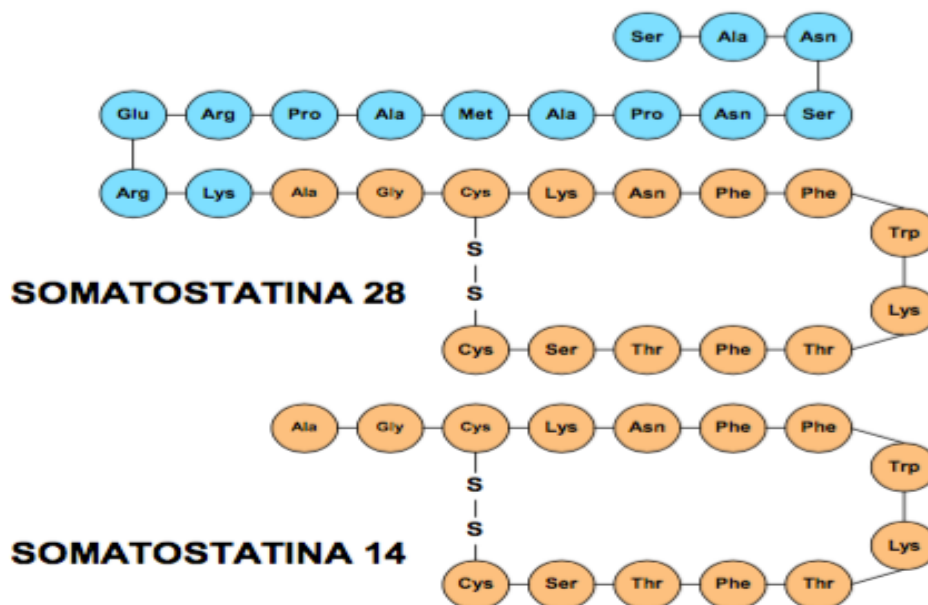


Figura 1. Estructura de la SST-14 y la SST-28⁽⁶⁾.

Biosíntesis.

La **biosíntesis** de esta hormona deriva de una molécula precursora, la prepro-SST, que es producto de un único gen y se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso, donde se va a escindir rápidamente, generando un péptido denominado pro-SST.

Esta molécula es hidrolizada por tres dominios distintos originando varios fragmentos sin actividad biológica y dos formas biológicamente activas, SST-14 y SST-28. La ruptura proteolítica de la pro-SST por el dominio dibásico (Arg/Lys) y el dominio monobásico (Arg) del extremo C-terminal generan SST-14 y SST-28, respectivamente.

Este procesamiento se realiza en el interior de las vesículas secretoras del aparato de Golgi, donde la hidrólisis se lleva a cabo por endoproteasas conversoras de propéptidos^(2,3).

Tanto la SST-14 como la SST-28 se encuentran ampliamente distribuidas por el organismo, sin embargo la presencia y abundancia de su expresión dependen del tejido. De esta forma, en el hipotálamo se produce hasta 4 veces más el péptido de 14 aminoácidos, mientras que en el intestino es mayoritaria la SST-28, existiendo otros tejidos como estómago, retina o islotes pancreáticos donde sólo está presente la isoforma corta, SST-14.

En conjunto, se encuentra extensamente expresada a lo largo del sistema nervioso central (SNC) y en gran parte de los tejidos periféricos, ejerciendo funciones generalmente de carácter inhibitorio sobre la secreción endocrina y exocrina, neuromodulación, motilidad gastrointestinal, sobre la función del sistema inmune o la función pancreática⁽⁴⁾.

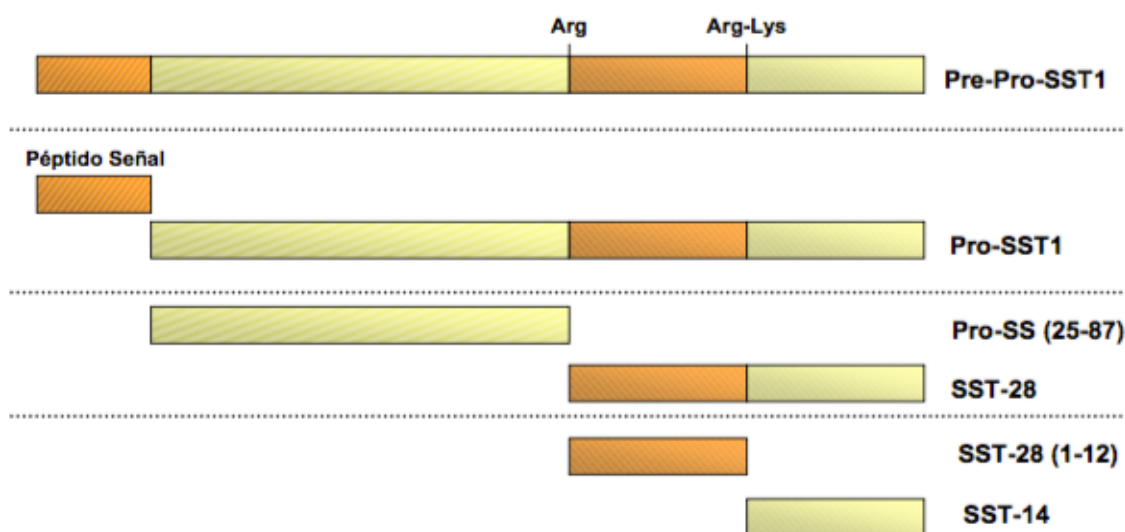


Figura 2. Estructura y maduración del precursor peptídico de la somatostatina⁽⁶⁾.

La **expresión del gen** de la SST está regulada por una gran variedad de moléculas de diversa naturaleza (glucosa, hormonas tiroideas, serotonina, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento similar a la insulina 1 IGF-1, etc). No se conoce el mecanismo molecular mediante el cual actúan pero sí que la activación de la transcripción está directamente mediada por el AMPc, vía CRE. Después de la estimulación de la enzima adenilato ciclasa (AC), inducida por vía receptor, se produce un aumento en los niveles de AMPc, que activan a una proteína quinasa (PKA), cuya subunidad catalítica de la será transportada al núcleo celular donde, junto al coactivador CBP (proteína de unión a CREB) se fosforila una proteína nuclear denominada CREB (proteína de unión a CRE). La proteína CREB fosforilada se une al elemento CRE del gen de la SST, estimulando su transcripción⁽⁵⁾. Asimismo, los agentes que regulan la transcripción génica pueden ejercer distintos efectos dependiendo del tejido en el que se exprese el gen.

Funciones.

La SST ejerce una **gran variedad de funciones** dado su amplio espectro de distribución en el organismo y dependiendo del nivel de actuación y su funcionalidad puede actuar como hormona, como neurotransmisor o como factor paracrino⁽⁴⁾.

- **Neurohormona:** la somatostatina es liberada desde el sistema porta hipotálamo-hipofisario e inhibe la secreción de hormonas pulsátiles anterohipofisarias.
- **Hormona periférica:** la somatostatina también es secretada por el aparato digestivo e inhibe las secreciones hormonales pancreáticas (insulina, glucagón).
- **Neurotransmisor:** la somatostatina ejerce una acción inhibitoria de la actividad de otras neuronas del sistema central y autónomo.
- **Factor Paracrino:** factor de regulación local de actividades secretorias a nivel del páncreas o de la proliferación celular. Ejerce sus actividades en numerosos puntos del tubo digestivo.

La gran distribución tanto de la somatostatina como de sus receptores justifica su amplio campo de acción, basado generalmente en el efecto inhibitorio que ejerce sobre numerosos tejidos diana.

Conocida inicialmente por ser un represor de la liberación de la GH, actualmente se sabe que la SST además ejerce un papel modulador en la secreción endocrina de múltiples tejidos⁽⁷⁾.

Así, en el *eje hipotálamo-hipofisario* es capaz de actuar sobre la liberación de prolactina (PRL), corticotropina (ACTH) y tirotropina (TSH). Las *funciones endocrinas* de la somatostatina también se extienden al tracto gastrointestinal inhibiendo la liberación de hormonas como la gastrina, secretina, colecistoquinina (CCK), ghrelina, motilina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido inhibidor gástrico (GIP), neurotensina o pepsina.

A nivel pancreático, actúa como un potente inhibidor de la liberación de hormonas como la insulina, el glucagón o el polipéptido pancreático, participando de este modo en la regulación de la homeostasis metabólica.

No obstante, a pesar de su clásica función inhibidora sobre diferentes hormonas, recientemente ha observado que la liberación de GH es dependiente, ya no sólo de la dosis, sino además de la especificidad de unión a receptores ⁽⁴⁾.

En cuanto a la acción que ejerce este péptido sobre *glándulas exocrinas* destaca su papel inhibidor sobre la glándula salivar o la mucosa intestinal, entre otros. Por otro lado, este péptido también posee la capacidad de regular procesos de neurotransmisión en el *SNC*, inhibiendo la liberación de dopamina o norepinefrina, causando así efectos sobre funciones sensoriales, locomotoras y cognitivas. De hecho, cambios en los niveles de somatostatina y sus receptores a este nivel están relacionados con enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer o el Parkinson. Más allá de su papel como neuromodulador y regulador de la función endocrina o exocrina, la somatostatina puede retrasar el vaciado gástrico tardío, acelerar el vaciado gástrico temprano y aumentar el tiempo de tránsito por el intestino delgado.

El sistema inmune también se encuentra regulado por la SST, controlando negativamente la respuesta secretora de basófilos, monocitos e inmunoglobulinas, y regulando la proliferación de linfocitos T y B, de un modo dosis-dependiente. Este tipo de regulación, también se ha observado en otros tejidos como el cardiovascular, donde la alta o baja concentración de somatostatina provoca una respuesta positiva o negativa de la contracción ventricular de cardiomiocitos.

Este péptido está despertando un especial interés, ya no sólo por su papel en condiciones fisiológicas normales, sino también en relación con procesos de regulación tumoral o en enfermedades de gran incidencia en la población. Debido a que la respuesta que genera es dependiente del tipo celular, del receptor y de la concentración a la que actúa, se hace visible el amplio abanico de posibilidades del papel que la SST puede desempeñar ⁽⁵⁾.

Receptores de somatostatina. Subtipos.

La somatostatina ejerce sus acciones biológicas, descritas anteriormente, mediante la interacción con receptores específicos de alta afinidad presentes en la membrana plasmática de las células diana. Estos receptores se acoplan a través de proteínas G a distintos sistemas efectores como la enzima AC, canales iónicos, fosfotirosina fosfatasas (PTPs), proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la bomba Na^+/H^+ ⁽⁴⁾.

Los **receptores de somatostatina**, pertenecen a la superfamilia de los GPCR (receptor acoplado a proteína G)⁽⁸⁾. Poseen siete dominios hidrofóbicos α -helicoidales transmembrana, de 20 a 25 aminoácidos de longitud, separados por bucles extra- e intracelulares de residuos hidrofílicos, con una secuencia N-terminal extracelular y una secuencia C-terminal intracelular⁽⁷⁾. Los genes que codifican los cinco subtipos de receptores de somatostatina están localizados en distintos cromosomas⁽¹⁰⁾. Se ha demostrado que una vez producida la activación de los receptores por la unión de su agonista, éstos se desensibilizan mediante la fosforilación de residuos de serina y treonina presentes en el dominio C-terminal intracelular del receptor, induciendo el desacoplamiento entre el receptor y las proteínas G. Esta fosforilación se lleva a cabo por miembros de la familia de quinasas de GPCRs (GRKs). La fosforilación del receptor y el posterior reclutamiento de proteínas citosólicas denominadas arrestinas producen el desacoplamiento entre el receptor y las proteínas G, y la consiguiente internación y posterior degradación del receptor. Todos los receptores, excepto el SSTR4, se desensibilizan mediante el mecanismo descrito anteriormente. Mediante estudios autorradiográficos, se han identificado 5 subtipos de receptores de la somatostatina, codificados como: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5⁽¹¹⁾. Esta diversidad de receptores explica la multiplicidad de acciones biológicas que se han observado para la somatostatina. Un mismo subtipo de receptor puede inducir respuestas biológicas distintas o bien una respuesta biológica puede implicar más de un subtipo de receptor.

Los subtipos de receptores 1 al 4 (SSTR1-4) se unen con alta afinidad tanto a la somatostatina 14 como a la somatostatina 28; sin embargo, el subtipo de receptor 5 (SSTR5) tiene mayor afinidad por la somatostatina 28.

Estos receptores se han identificado en un gran número de órganos: cerebro, hipófisis, páncreas, aparato digestivo, placenta. En la glándula pituitaria de un sujeto sano se encuentran los siguientes receptores: SSTR1, 2 y 5, y probablemente el 3⁽¹²⁾.

El receptor SSTR2 es el principal mediador de la inhibición de la secreción de la GH. La somatostatina se encuentra distribuida en la mayoría, pero no en todos los órganos

(sistema nervioso, intestino, páncreas, glándulas salivares, sistema excretor urinario, etc.)⁽⁸⁾.

Vías de señalización.

La amplia variedad de acciones que presenta la somatostatina, tanto a nivel del SNC como periférico, se puede resumir en dos efectos claves:

- Inhibición de la secreción.
- Inhibición de la proliferación celular.

Los **sistemas efectores** implicados en los efectos anti secretores de la SST incluyen:

- Inhibición de la enzima adenilato ciclasa (AC).
- Estimulación de los canales de K⁺ dependientes de voltaje.
- Inhibición de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje.
- Inhibición de la exocitosis, mediado por el acoplamiento de los receptores de somatostatina a vesículas de secreción.

En la inhibición de la proliferación celular están involucrados los siguientes efectores:

- Inhibición de la bomba Na⁺ /H⁺.
- Estimulación de una fosfotirosina fosfatasa (PTP) de membrana.

Para que se lleven a cabo todos estos efectos, se requiere que la somatostatina se una a su receptor, que se acopla con algún subtipo de proteína G ⁽⁹⁾.

La **adenilato ciclasa** es una enzima de la membrana plasmática que convierte el ATP en AMPc, un segundo mensajero que regula numerosas de funciones biológicas en la célula. La actividad de esta enzima está controlada por receptores estimuladores e inhibidores, a través de proteínas Gs y Gi, respectivamente.

El principal papel de las **proteínas G** es acoplar los receptores a los múltiples efectores regulados por la somatostatina. Estas proteínas G son heterotrómeros constituidos por una subunidad α , una subunidad β y una subunidad γ , codificadas por distintos genes. En base a la homología de la secuencia primaria de la subunidad α , se han clasificado las proteínas G en Gs, Gi/Go y Gq. Se ha demostrado que las proteínas $G\alpha_1$, $G\alpha_2$, $G\alpha_3$, $Go\alpha_1$ y $Go\alpha_2$ son sensibles a la toxina pertúsis (PTX), que bloquea la mayoría de las acciones de la somatostatina. Por lo tanto, las proteínas de la clase $G\alpha$ y/o $Go\alpha$ realizan un papel específico en la modulación de las acciones de la somatostatina en la célula. Los subtipos de receptor 2, 3 y 4 se acoplan eficientemente a las proteínas G sensibles a PTX.

En particular se ha demostrado que SSTR2 interacciona selectivamente con G_{i1} , G_{i2} , G_{i3} y G_{o2} , mientras que el SSTR3 interacciona con las proteínas G_{i1} y G_{i3} . Por ello, un subtipo de receptor es capaz de acoplarse a distintos sistemas efectores mediante su interacción con distintas proteínas G.

Con respecto a los subtipos SSTR1 y SSTR5 no está claro en sí están acoplados, o no, a proteínas G. La unión de la somatostatina a sus receptores induce la inhibición de la actividad AC y, por consiguiente, conduce a una reducción en los niveles intracelulares de AMPc. Como consecuencia de la reducción de AMPc, se produce una disminución de la activación de la PKA, acentuando así el efecto antisecretor de la somatostatina.

Los **canales de K^+** también se acoplan a los SSTR a través de una proteína G. Su activación conduce a la apertura del canal, induciendo la salida de K^+ desde el interior celular hasta el exterior. Esto provoca la hiperpolarización de la membrana plasmática y una reducción secundaria de los niveles intracelulares de Ca^{2+} , lo que produce la inactivación de la PKC, lo que conduce a la inhibición de los procesos secretores.

La acción hiperpolarizante de la somatostatina, se atribuye que existe una vía alternativa a través de la cual la somatostatina activa los canales de K^+ de manera indirecta mediante la fosfolipasa A2 (PLA2) que es una enzima activada por una proteína G_i . Además del efecto indirecto sobre la entrada de Ca^{2+} , el receptor de somatostatina puede inhibir directamente la entrada de este ión vía **canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje**. La somatostatina bloquea la entrada de Ca^{2+} mediante la unión a una proteína G sensible a PTX.

La PKA es capaz de fosforilar estos canales de Ca^{2+} , activándolos. Dado que la somatostatina provoca una disminución en los niveles intracelulares de AMPc, mediante la inhibición de la enzima AC lo que conduce a una menor activación de la PKA y el resultado final es la inhibición de los canales de Ca^{2+} .

La somatostatina también actúa sobre las **vesículas de secreción** bloqueando la secreción de hormonas mediante segundos mensajeros, como el AMPc, el inositol-trifosfato (IP3) o el diacilglicerol (DAG), o por la elevación de la concentración intracelular de Ca. Esto indica que la somatostatina es capaz de inhibir la secreción hormonal mediante un efecto distal sobre el proceso de exocitosis. Lo hace a través de la activación de una proteína fosfatasa dependiente de Ca^{2+} , denominada calcineurina.

A través del receptor SSTR1, la somatostatina es capaz de inhibir la **bomba Na^+ / H^+** , en células entéricas endocrinas, produciendo una acidificación del medio intracelular. Este efecto es independiente de proteínas G sensibles a PTX y conduce a la inhibición de

serina/treonina quinasas, con la consiguiente defosforilación e inactivación de los sustratos de dichas enzimas, que están implicados en acontecimientos mitogénicos tempranos.

La *cascada de las MAPK* es otra vía que está modulada por la somatostatina, a través de las PTPs que provocan la defosforilación e inactivación de tirosina quinasas, enzimas que modulan la cascada de las MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos). La activación de las PTPs inducida por somatostatina es sensible a PTX, lo que sugiere que está mediada por proteínas G. El SSTR2, inhibe la actividad de las MAPK y, por tanto, la proliferación celular. Sin embargo, el SSTR5 inhibe la actividad MAPK a través de la inhibición de la guanilato ciclasa, y por lo tanto, independientemente de PTP.

Por otro lado, se ha descrito que la activación de las MAPK, vía interacción con el receptor también es capaz de inhibir la proliferación celular. Así, en células CHO-K1, la activación del SSTR1 estimula las MAPK, dando lugar a la inhibición de la proliferación celular. Se atribuye este efecto a la activación del SSTR1, que daría lugar a la activación de una quinasa regulada por la señal extracelular (ERK), con participación de Ras, Raf-1 y SHP2, lo que incrementaría a su vez, la expresión de un inhibidor del ciclo celular llamado p21/WAF1, que sería el responsable de inhibir la proliferación celular.

Por consiguiente podemos deducir que según el subtipo receptor que se estimule y el tipo celular, puede producirse tanto activación como inhibición de la actividad MAPK induciendo, en cualquier caso, una inhibición de la proliferación celular dependiente de PTPs. Aparte de este efecto citostático de la somatostatina, han sugerido que también induce *apoptosis*. Esta señal citotóxica, mediada por la activación de los receptores, es traducida por SHP-1, cuya activación estará regulada por el pH intracelular (pH 6.5). Esta PTP se encargaría de la activación de p53 y Bax, proteínas que, a niveles elevados, inducen apoptosis.

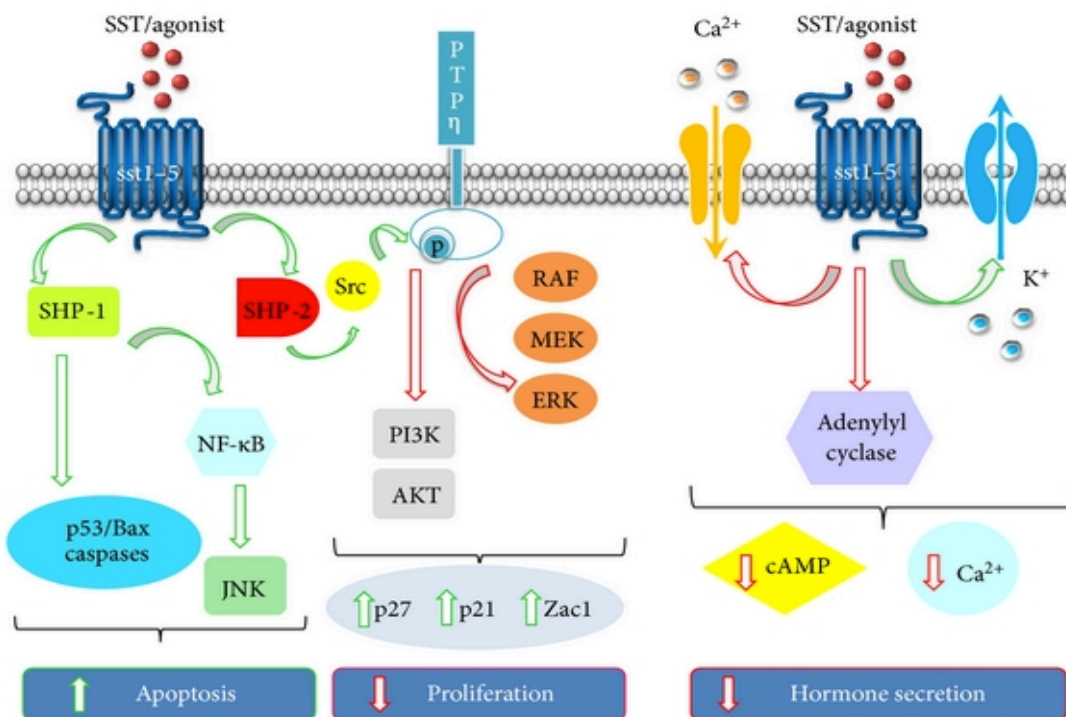


Figura 3. Receptores y vías de señalización de la somatostatina.

Uso farmacológico.

En cuanto a sus *aplicaciones terapéuticas*, actualmente las dos principales indicaciones de los análogos de la somatostatina son: la acromegalia y en el síndrome carcinoide de los tumores neuroendocrinos.

La **acromegalia** es un trastorno metabólico crónico con una prevalencia estimada de 40-125 casos por millón y una incidencia anual de tres a cuatro nuevos pacientes por millón. Afecta ambos sexos por igual y generalmente se desarrolla entre la cuarta y la quinta década de la vida, aunque puede ocurrir a cualquier edad. En la mayoría de los casos, la acromegalia es causada por la presencia de un tumor benigno en la glándula pituitaria, que secreta un exceso de hormona de crecimiento con un aumento concomitante en el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) por el hígado, dando como resultado una proliferación de hueso, cartílago y tejido blando⁽¹⁶⁾.

Como el inicio de los cambios físicos es insidioso, el diagnóstico puede demorarse hasta 10 años en algunos pacientes, lo cual tiene consecuencias nocivas para la salud y el bienestar del paciente. La mayoría de los pacientes que se encuentran en etapas avanzadas suelen presentar agrandamiento de las extremidades y modificación de rasgos. Una hipersecreción prolongada de GH e IGF-1 da como resultado múltiples

comorbilidades significativas, como por ejemplo: cardiovasculares, tolerancia a la glucosa y diabetes, hipertensión, problemas respiratorios y neoplasias colorrectales.

La tasa de mortalidad debido a acromegalia ha aumentado, con unas tasas de mortalidad estandarizadas en relación con la población general que osciló entre 1,3 y 1,9, que son más elevadas si están presentes co-morbilidades, particularmente enfermedades cardiovasculares. La carga clínica de la acromegalia se ve agravada por el deterioro sustancial de la calidad de vida. Además, los pacientes con acromegalia pueden experimentar problemas neurocognitivos y disfunción neuropsiquiátrica.

El diagnóstico y el tratamiento rápidos son críticos ya que la duración más larga de los síntomas sin tratar o controlar se asocia con complicaciones más severas. De hecho, en algunos pacientes cognitivos y psicosociales el deterioro puede ser irreversible. A pesar de la urgencia de diagnosticar y tratar, muchos pacientes con acromegalia todavía tienen enfermedad incontrolada y puede haber muchos más no diagnosticados.

Los análogos de la somatostatina son capaces de reducir de los niveles circulantes de GH e IGF-1, reducir el volumen tumoral, provocar una mejoría de los síntomas y comorbilidades, y reducir el riesgo de mortalidad. La mayoría de pacientes tratados con octreotido o lanreotida experimentan una notable mejoría de sus síntomas y son, en general, bien tolerados. Los efectos adversos suelen presentarse al inicio del tratamiento y remiten a los pocos días⁽¹⁸⁾.

Los *tumores carcinoides* son el tipo de tumores neuroendocrinos más frecuentes (aproximadamente el 55% de todos los NETs, tumores neuroendocrinos, diagnosticados) y pueden ser a menudo cancerígenos. Los tumores carcinoides son tumores de progresión lenta con un alto potencial de metástasis. Estos tumores están normalmente localizados en el tracto digestivo (estómago e intestino delgado) y en el pulmón, y están asociados con niveles elevados de serotonina y otras sustancias vasoactivas (prostaglandinas, bradiquinina, histamina). El 90% de los tumores carcinoides tienen presencia de receptores de la somatostatina y aproximadamente el 90% de los pacientes presentan metástasis, principalmente en el hígado. Un tercio de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales finalmente mueren, no por las consecuencias directas del crecimiento tumoral, sino por insuficiencia cardíaca⁽¹³⁾.

La mayoría de NETs se caracterizan por la sobreproducción de cantidades anormales de hormonas afectando de esta manera a diferentes funciones del organismo. Por ejemplo, la mayoría de tumores carcinoides secretores serotonina, pueden producir diarrea, dolor

abdominal y rubor cutáneo. La aparición de este trío de síntomas se conoce como el síndrome carcinoide.

El *síndrome carcinoide* también puede provocar broncoconstricción, alteraciones en corazón derecho, pérdida de apetito, pérdida de peso y sibilancia⁽¹⁴⁾. Es precisamente en este síndrome donde están indicados los análogos de somatostatina.

En cuanto al ***tratamiento farmacológico*** la somatostatina natural carece de utilidad práctica debido a que su semivida es muy corta (unos 2 minutos), por lo que se precisa de una infusión continua durante largos períodos de tiempo para mantener su acción y además produce un efecto rebote al cesar su administración⁽¹⁵⁾.

Estos hechos estimularon la investigación de compuestos análogos que fuesen capaces de soslayar los inconvenientes mencionados. Estos análogos se unen con gran afinidad a los receptores de la somatostatina a través de una proteína-G inhibitoria que suprime la actividad adenilato ciclasa y la secreción de la hormona del crecimiento.

El desarrollo de estos nuevos fármacos se realizó en distintas etapas:

1. En una primera etapa se identificó la longitud mínima de la molécula natural que posee los efectos biológicos.
2. La segunda etapa consistió en la sustitución de diferentes aminoácidos con el objetivo de obtener súper agonistas.

El conocimiento del sitio activo ha permitido precisar la secuencia mínima activa.

Existen algunos hexapéptidos (Seglitide), pero son los análogos octapéptidos (octreotido y lanreótida) los que han sido ampliamente estudiados y utilizados en terapéutica.

La somatostatina 14 posee un puente disulfuro interno entre las cisteínas 3 y 14 de la molécula. La comparación de las actividades biológicas de los análogos lineales o ciclados ha demostrado que la conformación en bucle por el puente disulfuro interno permite obtener una eficacia máxima.

Una estrategia complementaria con la finalidad de prolongar la semivida plasmática ha sido desarrollar análogos con resistencia a las peptidasas. Esto se ha conseguido por la sustitución de un aminoácido de la serie D en N-terminal por un aminoácido hidroxilado o amidado en C-terminal. De esta manera, el octreotido y la lanreótida tienen las características idóneas de semivida más prolongada y actividad biológica aumentada respecto a la somatostatina 14.

Los análogos de la somatostatina y la somatostatina obtienen sus efectos biológicos por la

activación de los receptores de somatostatina (SSTR).

Los análogos de la somatostatina tienen un espectro más estrecho de actividad sobre los receptores que la somatostatina lo que les permite tener una alta especificidad en la supresión de la hormona del crecimiento. Octreotido y lanreótida tienen una alta afinidad por los subtipos de receptores 2 y 5, con una afinidad 10 veces superior por el subtipo 2 que por el subtipo 5.

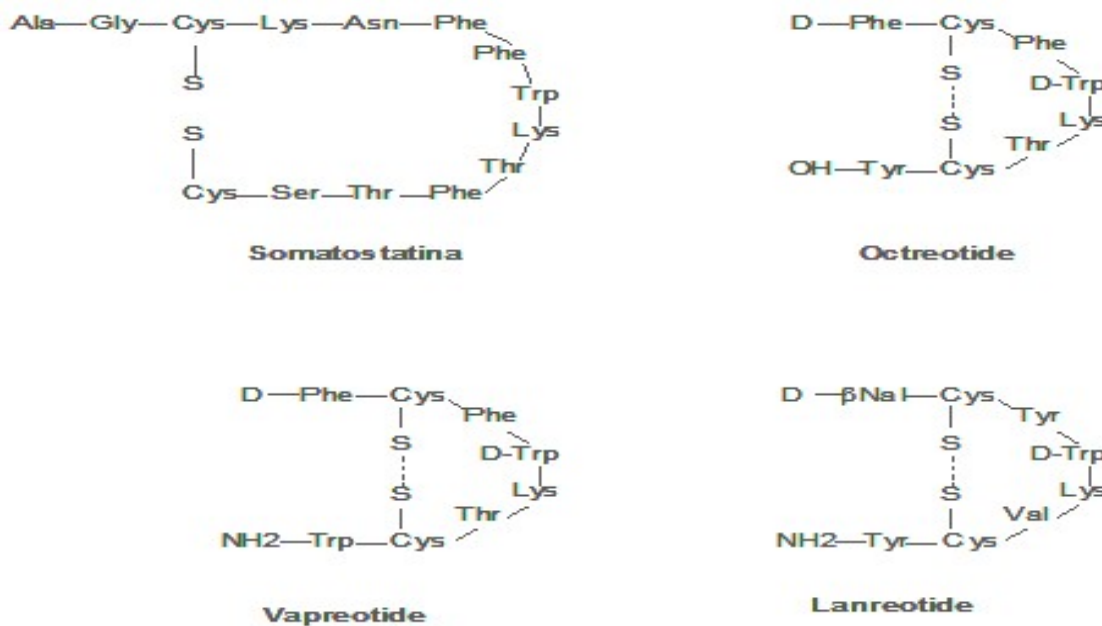


Figura 4. Secuencia de aminoácidos de la SST 14 y análogos⁽²²⁾.

OCTREOTIDO.

El octreotido es uno de los análogos de la somatostatina más extensamente utilizado y estudiado. Se une con mayor afinidad a dos subtipos de receptores: el SSTR2 (principal mediador de la inhibición de la secreción de la GH) y el SSTR5.

Actualmente puede administrarse de dos formas:

La primera es en *solución*, la cual se administra por vía subcutánea 3 o 4 veces al día, siendo mucho más efectiva cuando se administra a través de una infusión continua. La dosis necesaria se individualiza en función de la respuesta clínica y bioquímica de cada paciente, suele oscilar entre 300 y 1500 µg/día.

La segunda es una formulación de *liberación prolongada* (Octreotide LAR) diseñada para su administración por vía intramuscular una vez cada 4 semanas. Está compuesto por una matriz de polímero biodegradable, que libera el octreotido en dos fases. En una

primera fase, se observa un pico inicial de concentración sérica de fármaco de una hora tras la administración, provocado por la liberación del octreotido localizado en la superficie de las microesferas. En una segunda fase, las concentraciones descienden hasta las 12 horas y se mantienen bajas hasta 7 días después de la inyección; entonces los niveles aumentan y se obtiene una meseta el día 14. Esta meseta de concentraciones se mantiene estable hasta el día 35 al 60 y entonces disminuye regularmente.

Las concentraciones alcanzan el estado de equilibrio estacionario en pacientes con acromegalia después de 3 administraciones intramusculares de octreotide LAR en intervalos de 4 semanas.

Esta formulación está indicada para el tratamiento de la acromegalia en pacientes que se encuentran controlados a través de la administración de la solución de octreotido por vía subcutánea, o en los que la cirugía, radioterapia o la terapia con agonistas dopaminérgicos es inapropiada o inefectiva. Al igual que la solución subcutánea, la dosis de octreotide LAR se individualiza en función de la respuesta clínica y bioquímica, existiendo actualmente cuatro formulaciones con diferente contenido del péptido (10, 20, 30 o 40 mg de octreotido).

El octreotido posee unas propiedades farmacodinámicas cualitativamente similares a las de la somatostatina natural. Así mismo, las propiedades farmacodinámicas de la formulación de liberación prolongada de octreotido no parecen diferir cualitativamente de las obtenidas por la solución administrada por vía subcutánea.

LANREÓTIDA.

La lanreótida es otro octapéptido cíclico análogo de la somatostatina de semivida biológica más prolongada que la hormona natural.

La estructura de la lanreótida es similar a la del octreotide. Está compuesta por ocho aminoácidos ciclados por un puente disulfuro entre las dos cisteínas.

La acción inhibitoria específica de la lanreótida es debida a su afinidad selectiva por los receptores de somatostatina de tipo 2 (SSTR2) y 5 (SSTR5).

Actualmente se presenta en tres formas galénicas de administración:

- Solución de lanreótida: se administra por vía subcutánea 3 o 4 veces al día.
- Microesferas: con un contenido de péptido de 30 o 60 mg, que se administran por vía intramuscular en intervalos de 7, 10 o 14 días.
- Autogel: con un contenido de péptido de 60, 90 o 120 mg, que se administra por vía subcutánea profunda cada 4 semanas.

La administración por vía subcutánea de la *solución* de lanreótida es comparable a la utilizada con el octreotido, siendo también el tratamiento más efectivo al administrarse mediante una infusión continua. La solución es rápidamente absorbida tras la administración subcutánea a la dosis de 7, 21 y 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$, obteniendo un valor de biodisponibilidad absoluta del 83%. Las concentraciones máximas se alcanzan entre 20 y 50 minutos después de la administración, mostrando valores más altos al aumentar la dosis.

Las *microesferas* son una formulación de liberación prolongada, en la que el péptido se encuentra encapsulado en un polímero perfectamente biocompatible, biodegradable y que permite una liberación del principio activo durante varios días. Tras su administración se observan dos procesos de liberación del péptido al igual que ocurría con el octreotido. La biodisponibilidad absoluta es del 46%.

El *Autogel* también es una preparación de liberación controlada. Consiste en la mezcla de lanreótida en forma de acetato y agua para inyección. La hidratación del péptido conlleva a la formación de un gel que permite la liberación sostenida del principio activo durante semanas. Se administra por vía subcutánea profunda mediante el uso de jeringas precargadas. Tras su administración se alcanza la concentración máxima sobre las 15 horas, seguido por un descenso progresivo de las concentraciones plasmáticas, manteniendo la concentración de lanreótida por encima de 1 ng/ml durante aproximadamente 4 semanas. La biodisponibilidad absoluta para esta formulación es incompleta con un valor que oscila entre el 60 al 70% ⁽¹⁷⁾.

La semivida aparente plasmática es de aproximadamente 5 días y 28 días tras la administración de las microesferas y el Autogel, respectivamente. Estos valores tan elevados de la semivida observados respecto al valor tras la administración intravenosa de la solución de la lanreótida, pueden ser explicados por el hecho de que la absorción desde ambas formulaciones (microesferas y Autogel) es muy lenta, mucho más lenta que la eliminación, y por tanto, el proceso limitante es la absorción. Por este motivo, al utilizar formulaciones de acción prolongada la semivida de la fase terminal es representativa del proceso de absorción en lugar del proceso de eliminación. Este fenómeno se conoce como "flip-flop".

Al igual que el octreotido, la lanreótida posee las propiedades farmacodinámicas similares a las de la somatostatina natural, siendo la disminución de la secreción de la hormona del crecimiento una de sus principales acciones y por eso es utilizada en el

tratamiento de la acromegalia, la cual es una enfermedad heterogénea, por este motivo algunos pacientes son menos susceptibles al tratamiento con lanreótida que otros, y algunos pacientes no se ven afectados por el tratamiento, por lo que se ha de individualizar en función de la respuesta de cada paciente al tratamiento⁽¹⁵⁾.

Efectividad en el tratamiento tras administración de análogos de somatostatina.

La efectividad del tratamiento de la **acromegalia** está ligada al número de receptores de somatostatina de las células tumorales y al tipo de terapia. De esta manera, las infusiones continuas son más potentes en la reducción de los niveles de GH que la misma dosis administrada en varias inyecciones diarias. Por este motivo, se han desarrollado diferentes formulaciones que permiten obtener niveles de lanreótida terapéuticos durante periodos de tiempo prolongados (microesferas y Autogel), mejorando la eficacia del tratamiento y evitando los inconvenientes de las inyecciones continuadas.

Se ha demostrado que la lanreótida administrada en forma de microesferas dos veces al mes es tan eficaz como la administración de la solución del péptido por vía subcutánea 3 veces al día. También se ha comprobado que lanreotide Autogel es como mínimo tan eficaz y bien tolerado como las microesferas de 30 mg en el tratamiento de la acromegalia, con la ventaja de poderse administrar cada 28 días.

Las microesferas de 30 mg administradas intramuscularmente cada 7 o 14 días permiten controlar los niveles de GH y de IGF-I, obteniendo además una mejora de los síntomas clínicos asociados a la acromegalia.

Por su parte el octreotide ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de la acromegalia. Del 50 al 80% de los pacientes responde al tratamiento diario subcutáneo con octreotide, sin observarse desensibilización en los tratamientos prolongados, ni efecto rebote al retirar el tratamiento. El tratamiento con octreotide mejora varios síntomas clínicos: disminución de la transpiración, descenso o desaparición de los ronquidos, disminución del peso corporal, disminución del volumen de las manos, mejora en la función cardiovascular y en la hipertensión, disminuye la masa del ventrículo izquierdo si existe hipertrofia ventricular izquierda. En los pacientes con respuesta parcial al octreotide se obtiene una mejora en los síntomas clínicos, y en una minoría de los pacientes se observa una completa resistencia al tratamiento con octreotide^(17, 18).

En cuanto al **síndrome carcinoide** la experiencia clínica del uso de análogos de somatostatina es elevada, de hecho el octreotide de acción corta fue el primer agente

bioterapéutico usado para el control exitoso de los síntomas asociados con tumores carcinoides, pero requiere administración a largo plazo de múltiples inyecciones diarias. Posteriormente se demostró que el octreotide LAR tenía una eficacia similar a la formulación de acción corta en el tratamiento del síndrome carcinoide una vez que se alcanzaron las concentraciones de octreotide en estado estacionario, por tanto Octreotide LAR eliminó la necesidad de inyecciones diarias, aunque los síntomas de ruptura todavía requieren tratamiento con su formulación de acción corta. Los datos agrupados de los estudios de octreotido en este tipo de tumores indican que un porcentaje elevado de los pacientes experimentan resolución de diarrea o ruborización con tratamiento con octreotido. Lanreótido, por su parte, también ha demostrado una eficacia comparable con el octreotido en la mejora de los rubores y la diarrea en pacientes con síndrome carcinoide, proporcionando un alivio de los síntomas en hasta un 80% de los pacientes⁽²⁰⁾.

Seguridad y tolerabilidad.

La experiencia clínica, nos dicen que el octreotido tiene una asociación bien establecida de su perfil de seguridad. Los efectos adversos asociados con lanreotida son generalmente similares a las observadas con octreotido. Las quejas relacionadas con el aparato digestivo son efectos secundarios frecuentes, de leve a moderada en gravedad y atribuibles a la secreción reducida de enzimas digestivas. La secreción alterada de colecistoquinina puede conducir a anomalías en el sistema biliar. Hasta un tercio de pacientes con acromegalia pueden desarrollar sedimento biliar, microlitiasis o cálculos biliares, mientras que casi la mitad de los pacientes con tumores carcinoides avanzados están en riesgo de desarrollar cálculos biliares, mientras reciben terapia crónica.

En pacientes con acromegalia tratados con octreotido, la prolongación del intervalo QT en electrocardiograma se ha observado con síntomas clínicos de bradicardia, mientras que con lanreotida apenas se produce.

También se puede alterar la homeostasis de la glucosa, aunque las respuestas individuales en términos de tolerancia a la glucosa varían ampliamente. Se recomienda controlar estrictamente los niveles de glucosa en sangre⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES.

Los análogos de somatostatina de primera generación son eficaces en el tratamiento de

acromegalia y control de síntomas en síndrome carcinoide, con un perfil de seguridad favorable en más de 25 años de experiencia clínica con octreotido. Un creciente grupo de evidencias clínicas apoya la actividad antitumoral de los análogos de la somatostatina, reduciendo la masa tumoral en acromegalia y ralentizando el crecimiento tumoral. Si este efecto antitumoral se traduce en un beneficio de supervivencia, serán necesarios ensayos controlados en un mayor número de pacientes con tumor carcinoide.

A pesar de estos impresionantes datos, todavía algunos pacientes con acromegalia permanecen incontrolados ya sea con octreotido o lanreotida.

Los análogos de la somatostatina de primera generación continúan evolucionando con el desarrollo e introducción de nuevas formulaciones que prometen mejoras en la calidad de vida del paciente⁽²¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Barnett, P. (2003). Somatostatin and Somatostatin Receptor Physiology. *Endocrine*, 20(3), pp.255-264.
2. Nelson, D., Nelson, D., Lehninger, A. and Cox, M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*. 1st ed. New York: W.H. Freeman.
3. Themedicalbiochemistrypage.org. (2016). *Hormonas Peptídicas y Receptores*. <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/peptide-hormones-sp.php#pancreas>.
4. Patel, Y. (1999). Somatostatin and Its Receptor Family. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20(3), pp.157-198.
5. Chanclón García, B. (2013). Papel de la somatostatina, cortistatina y ghrelina en la desregulación celular y molecular del páncreas endocrino en situaciones metabólicas normales y extremas como la obesidad y la diabetes. *Universidad de Córdoba*, pp.6 - 10.
6. Cendrós Carreras, J. (2006). *ESTUDIO FARMACOCINETICO DE ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA*. 1st ed. Barcelona.
7. Jacome Roca, A. (2005). *Fisiología endocrina*. 3rd ed. Colombia, p.73.
8. Guidetopharmacology.org. (2016). *Somatostatin receptors | Introduction | BPS/IUPHAR Guide to PHARMACOLOGY*. Disponible en: <http://www.guidetopharmacology.org/>
9. Piñol Jiménez, F. (2009). *Hormonas y neuropéptidos gastrointestinales*. 1st ed. La Habana, Cuba: Frank W. Castro López.

10. Cuevas-Ramos, D. and Fleseriu, M. (2016). [online] Jme.endocrinology-journals.org. Disponible en:
<http://jme.endocrinology-journals.org/content/52/3/R223/F3.expansion.html>.
11. Hofland, L. and Lamberts, S. (1996). Somatostatin receptors and disease: Role of receptor subtypes. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 10(1), pp.163-176.
12. Ben-Shlomo, A., Liu, N. and Melmed, S. (2016). Somatostatin and dopamine receptor regulation of pituitary somatotroph adenomas. *Pituitary*.
13. Marazuela Azpíroz, M. and Ignacio Bernabeu Morón, E. (2007). Tratamiento farmacológico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: análogos de somatostatina. *Endocrinología y Nutrición*, 54, pp.44-50.
14. Ortega, E., Mestrón, A. and Webb, S. (2001). Utilidad de los análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y tumores hipofisarios no productores de GH. *Endocrinología y Nutrición*, 48(5), pp.140-148.
15. Quintana, J. (2005). Terapia de tumores neuroendocrinos con análogos de somatostatina. *Medwave*, 2005(4).
16. Medlineplus.gov. (2016). *Acromegalia: MedlinePlus enciclopedia médica*. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000321.htm> [Accessed 27 Nov. 2016].
17. Öberg, K. and Lamberts, S. (2016). Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocrine-Related Cancer*, 23(12), pp.R551-R566.
18. Paragliola, R., Corsello, S. and Salvatori, R. (2016). Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*.
19. Spain, V. (2016). *Somatostatina*. Vademecum.es. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-somatostatina-h01cb01>.
20. Janson, E. (2014). Treatment with somatostatin analogues may delay progression of neuroendocrine tumours. *Acta Oncologica*, 53(10), pp.1283-1283.
21. Öberg, K. and Lamberts, S. (2016). Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocrine-Related Cancer*.