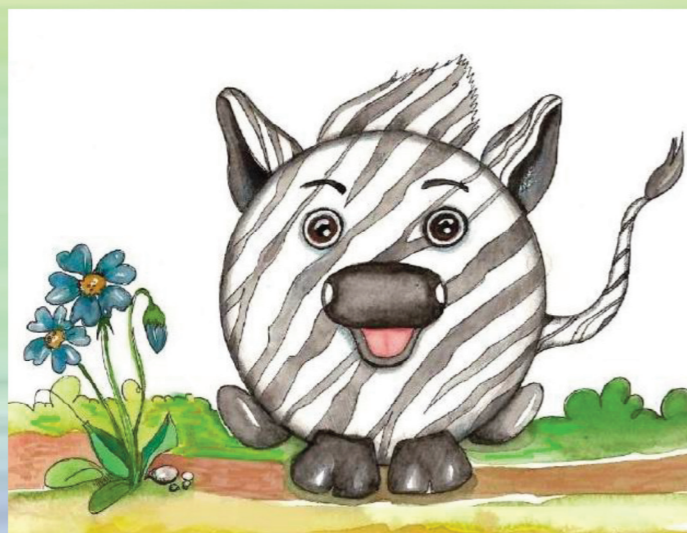


COME FUNZIONANO GLI ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA ?

Impariamo insieme



a
ZERBY ©

Prefazione di
Andrea Pamparana

*a mamma Clara
a mamma Miriam*

*a tutti i Colleghi amici che,
discorrendo con noi,
ci arricchiscono ogni giorno*

ai nostri Pazienti

Autori:

Letizia Boninsegna e Paola Agnese Cassandrini

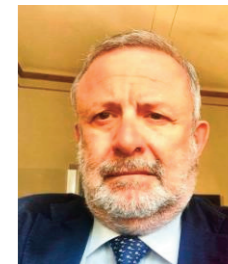
2022©Copyright – Boninsegna Letizia e Paola Agnese Cassandrini

Tutti i diritti riservati - All rights reserved

Ogni utilizzo di questa opera e dei personaggi rappresentati e dei loro nomi, ivi compresa la riproduzione, la pubblicazione, la diffusione, la traduzione, la modificazione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le fotocopie, nonché la memorizzazione elettronica e la creazione di opere derivate, sono riservati per tutti i Paesi.

Stampato a cura dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Verona (Italia), così come realizzata dagli Autori, per la distribuzione a titolo gratuito, esclusivamente a Pazienti e Sanitari, in formato fisico o digitale.

Impaginazione a cura di Chiara Segà



Prefazione a ZERBY

di Andrea Pamparana

Giornalista Scrittore

“Abbiamo un carcinoide. Si chiama Net, tumore neuroendocrino, meglio noto come Net o Nen. Va operato, poi vedremo il da farsi”.

E così fu, nel gennaio 2017. Sono stato operato, al colon, e poi, sulla base delle indicazioni della squadra che mi seguiva, e segue tuttora, ho iniziato le cure con quelli che ho imparato a conoscere come gli “analoghi della somatostatina”. Ogni mese di settembre faccio poi gli esami dei marcatori tumorali e la Pet con il Gallio, per verificare che quello che il mio chirurgo definì, uno “stronzetto”, non mi faccia

ulteriori scherzi. Dal marzo 2017 a oggi, ogni mese, il mio endocrinologo e ormai caro amico, Antonio Bianchi, mi inietta il famoso "analogo". Premessa: odio le punture e gli aghi in genere. Ma ringrazio la Provvidenza che ha dato la facoltà a scienziati in gamba di mettere a punto questi farmaci che sono la nostra salvezza. Così come ringrazio il Sistema Sanitario Nazionale che mi consente di non pagare nulla per questi pur inevitabilmente costosi medicinali.

Il libretto che avete per le mani e che vi accingete a compulsare, grazie all'amico "Zerby", ci consente di capire, ciò che peraltro già conosciamo. Ma dato che la conoscenza rende libera la coscienza, Zerby non si limita a renderci edotti sull'efficacia degli "analoghi", ma ci spiega in parole semplici e divertenti ed esaustive vignette, alcuni concetti fondamentali di questa malattia, fino a ieri poco conosciuta e quindi tardivamente diagnosticata, oggi molto più frequentemente affrontata grazie alle nuove

tecniche diagnostiche, vedi Pet con Gallio, ad esempio, e alle nuove abilità acquisite dai nostri medici, endocrinologi, oncologi, chirurghi, patologi, farmacologi.

La "somatostatina", un ormone, dunque. Zerby ci spiega con chiarezza cos'è, perché è fondamentale per il nostro organismo, e perché le nostre cellule talvolta fanno, scusate la terminologia, "un gran casino".

Ed eccoci alla nostra mensile iniezione. Credetemi, ormai non ci penso più, scatola sotto il braccio, così si scalda meglio ed è pronta per l'"uso", mostro con ardimento il mio gluteo all'amico endocrinologo che, chiacchierando del più e del meno, provvede alla bisogna. Zacchete! Ci vediamo il prossimo mese.

Certo, lo ammetto. Quando ti infili nel tubo col tuo Gallio che è andato in circolo, non puoi non avere momenti di apprensione. Speri sempre che il potente Gallio non si attacchi a qualche cellula, rivelando alla fine brutte sorprese. Zerby non si

tira indietro e ci spiega anche cosa avviene durante l'importante test diagnostico.

Zerby però è solo l'inizio di un racconto che si dipanerà attraverso altri personaggi, che ci aspettano per altre avventure. Tenete ben stretto questo opuscolo, consultatelo quando vi vengono dei dubbi. Meglio, molto meglio che “navigare” in modo incosciente sul web alla ricerca di risposte che nella maggior parte dei casi aumenteranno la nostra inevitabile ansia e ci lasceranno in una ignoranza dannosa. Ricordate, la “conoscenza” rende libera la “coscienza”.

Ciao Zerby, alla prossima!

Entra in campo



ZERBY ©

Per tutti i Pazienti con NET,
che devono gestire la terapia con analoghi della
somatostatina
e che hanno tante domande su come funzionano,
arriva Zerby © .

Zerby cercherà di spiegare come funziona l'analogo della
somatostatina,
nella diagnostica e nella terapia,
in modo semplice e ... figurato
per imprimere nella memoria i concetti fondamentali.

LE CELLULE

Il corpo umano è costituito da cellule.

La cellula è l'unità che costituisce tutti i tessuti e gli organi.

Ogni cellula è una unità singola, funzionante, capace di ottenere l'energia sufficiente per svolgere le proprie attività. Le cellule sono diverse e svolgono funzioni differenti a seconda degli organi o tessuti a cui appartengono.

Per esempio

Le cellule del fegato sono specializzate nella funzione depurativa, che caratterizza questo organo e sono diverse sia nell'aspetto sia nelle funzioni dalle cellule di altri organi, per esempio del muscolo o del polmone.

Le cellule però non sono unità isolate, ma comunicano e interagiscono tra loro per far funzionare perfettamente l'organo al quale appartengono ... e le cellule di ogni organo comunicano con le cellule di altri organi per far funzionare al meglio l'intero corpo umano.

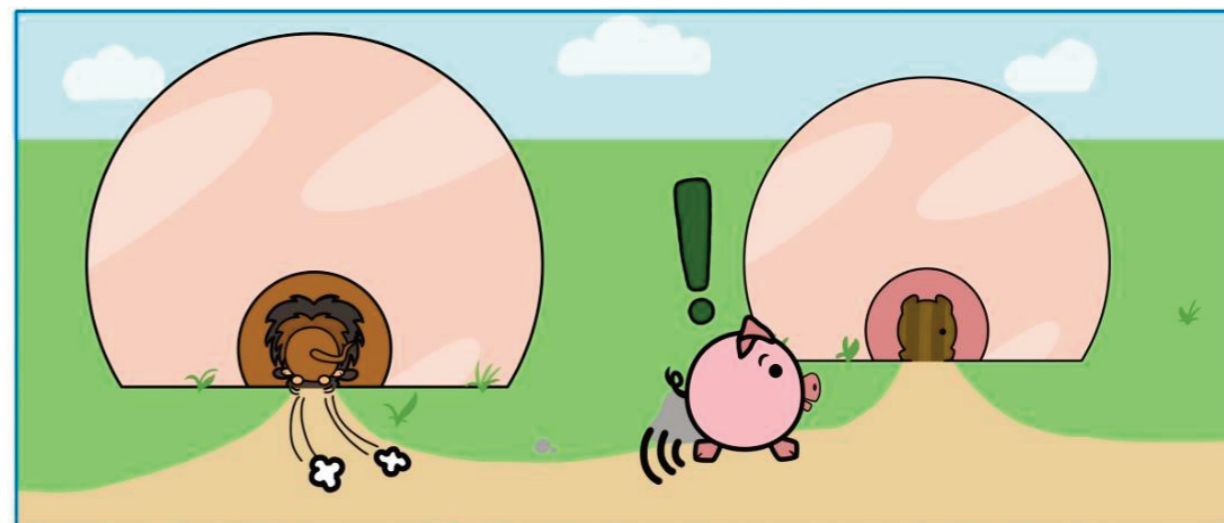
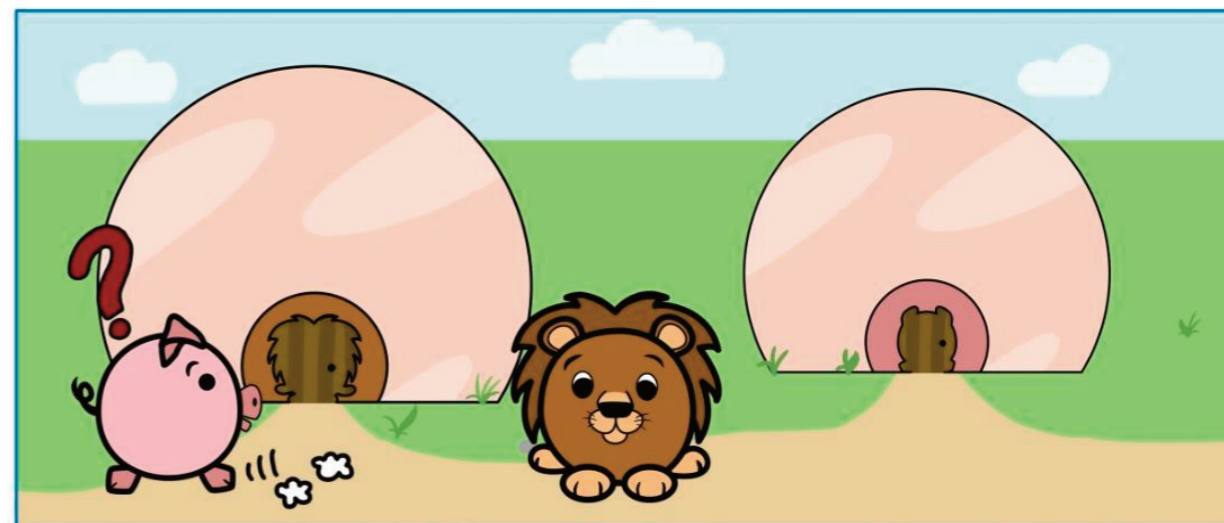
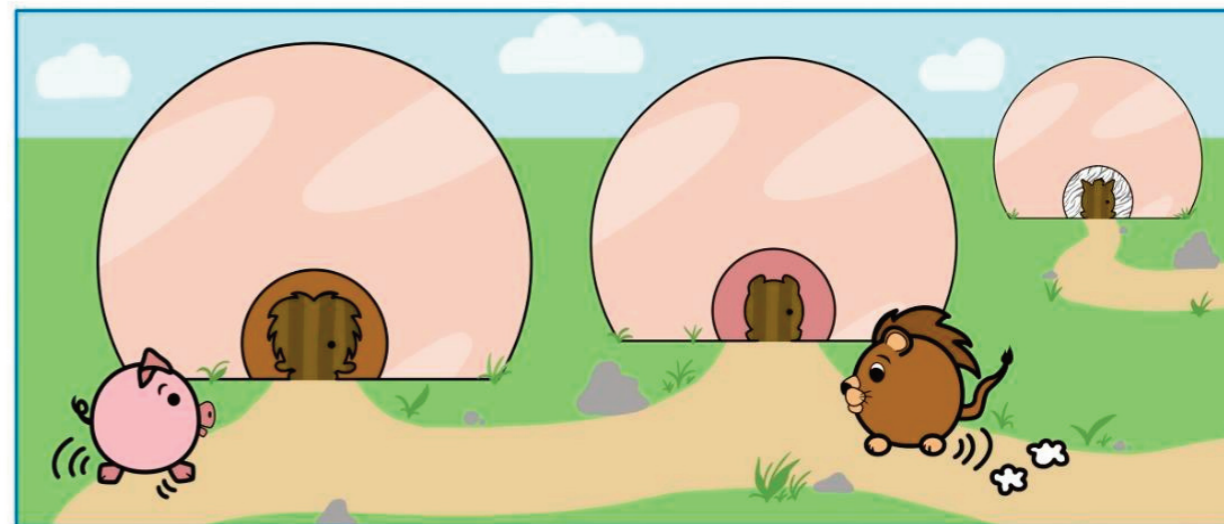
Come comunicano tra loro le cellule?

Ci sono molti modi, uno di questi è l'utilizzo di **ormoni**.

In vignetta

Pensiamo alla cellula come una unità abitativa, per esempio una casa sferica, che risulta singola e indipendente, ma che possiede delle porte per entrarvi.

Queste porte possono essere valicate solo da specifiche molecole, come gli ormoni, che possono entrare nella cellula e lavorare al suo interno.



GLI ORMONI

Gli ormoni sono proteine o, in alcuni casi, steroidi e sono i MESSAGGERI che circolano nel nostro sangue, portando le istruzioni di lavoro alle cellule.

Per esempio

L'ormone della crescita, tra le altre funzioni, porta le istruzioni alle cellule scheletriche stimolando l'accrescimento osseo; l'insulina è invece un ormone che consente alle cellule di utilizzare gli zuccheri nel sangue, permettendo alla cellula di funzionare attivamente e di lavorare al meglio.

Ogni ormone porta il proprio messaggio solo alle cellule che possono rispondere ai suoi ordini.

Per poter fare questo devono poter riconoscere la cellula giusta.

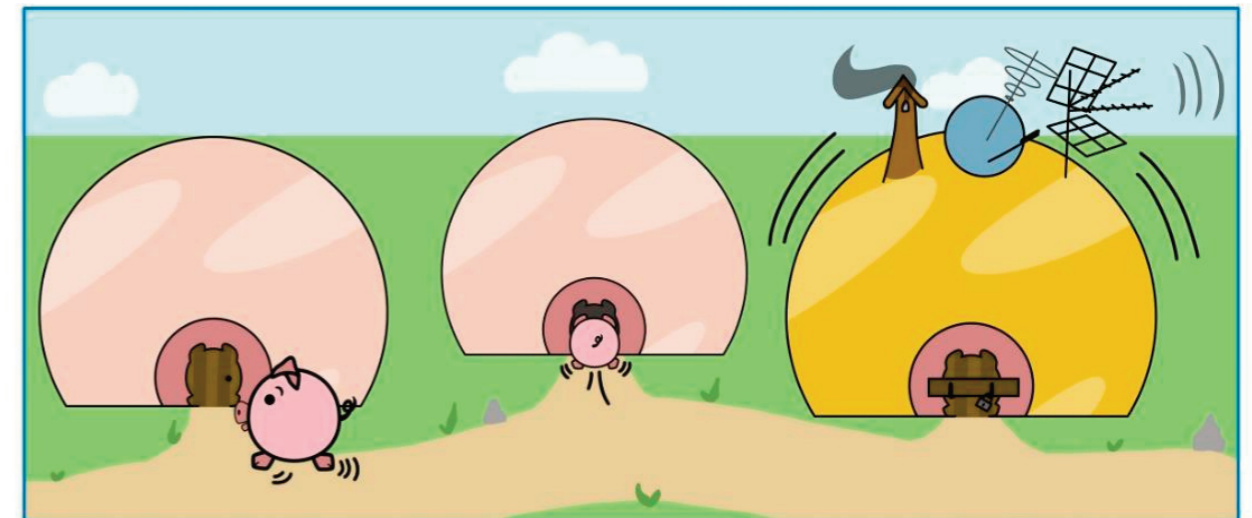
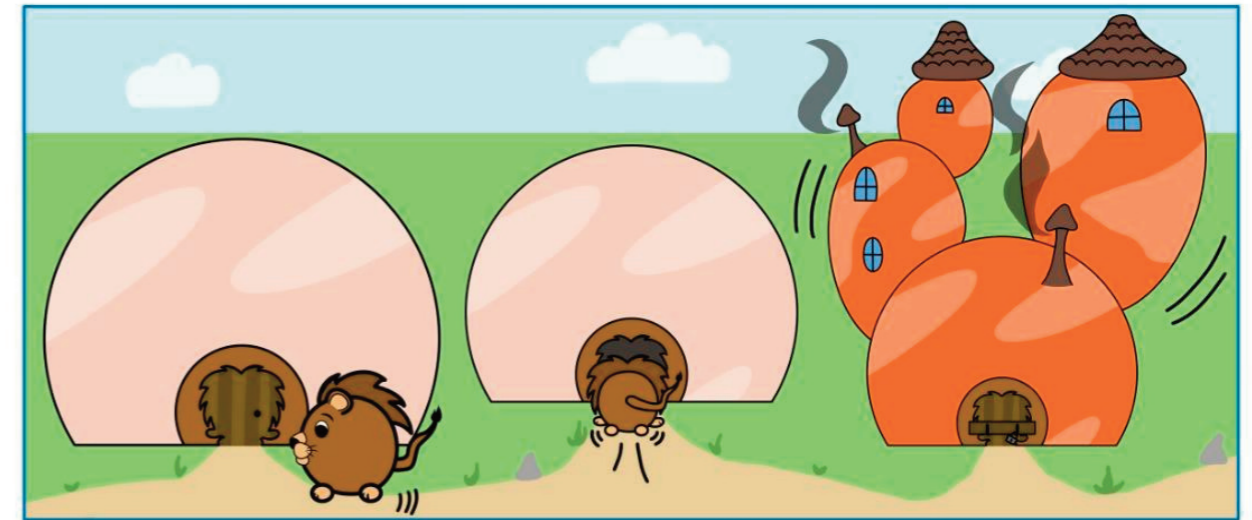
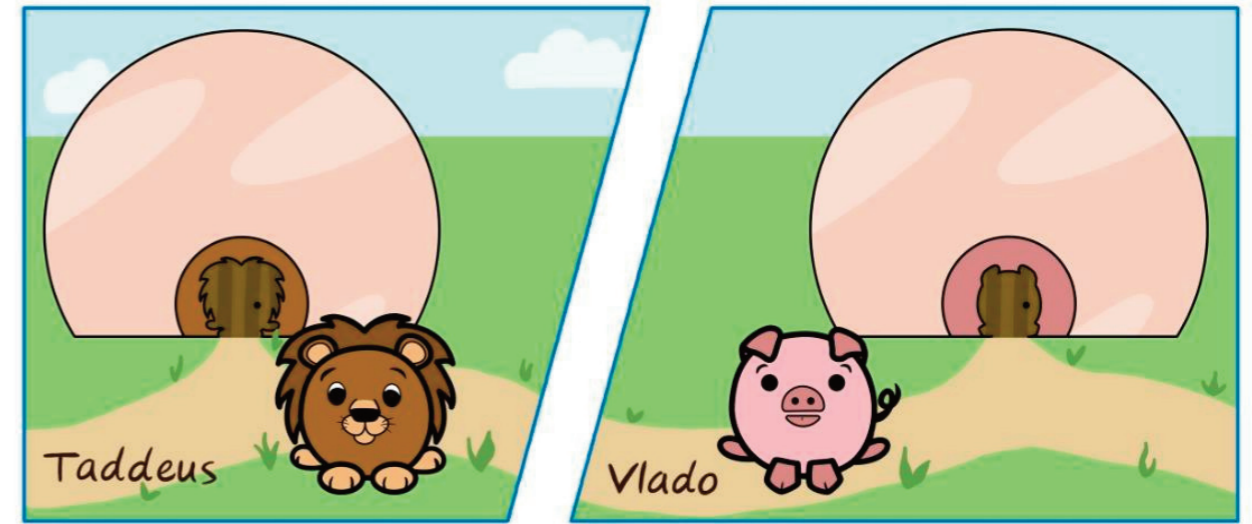
Il riconoscimento tra cellula ed ormone avviene attraverso un "RECETTORE specifico".

I Recettori sono come delle "porte" attraverso le quali l'ormone può entrare nella cellula e svolgere la sua funzione.

Tuttavia, l'ormone può entrare e consegnare le istruzioni alla cellula **SOLO** passando attraverso la **PORTA GIUSTA** (il recettore), che riconosce la forma dell'ormone, lo fa entrare e poi si chiude.

In vignetta

- **Taddeus**® rappresenta l'ormone della crescita e può passare solo attraverso la **porta che riconosce la sua forma**. Entra nella cellula e le consegna l'ordine di crescere.
- **Vlado**® interpreta l'insulina e, quando arriva, entra dalla **sua** porta e permette alla cellula di usare lo zucchero circolante nel sangue consentendole di accendere l'energia e lavorare al massimo.



LA SOMATOSTATINA

La somatostatina è un ormone particolare per il quale solo alcune cellule hanno i recettori. Quando la Somatostatina trova la cellula col SUO RECETTORE ovvero con la PORTA GIUSTA, entra nella cellula e la porta SI CHIUDE.

Da questo momento in poi la cellula risulta già occupata e **dalla porta non potrà più entrare nessuno**, finché la somatostatina non avrà terminato il suo compito e libererà la cellula.

Per esempio

La Somatostatina ha una durata (detta emivita) di circa 3 minuti. Questo significa che per almeno 3 minuti un'altra Somatostatina che dovesse presentarsi davanti alla cellula troverebbe la porta ancora chiusa, perché la cellula è ancora occupata.

Una volta entrata nella cellula la Somatostatina comunica vari messaggi e ordini. Gli ordini più importanti nel nostro caso sono tre: -1) Ridurre la secrezione -2) Ridurre la proliferazione o crescita -3) "Spegnere" la cellula e, se nel caso, farla morire.

Perché ci interessa tutto questo?

Perché i Tumori Neuroendocrini (NET o meglio NEN) sono formati da **CELLULE ricche di RECETTORI per la SOMATOSTATINA**.

In altri termini le cellule dei tumori neuroendocrini hanno la porta per far entrare la Somatostatina, che consegna quei tre ordini di cui abbiamo appena parlato:

- 1-Non lavorare
- 2-Mettiti a dormire
- 3-Muori

OCTREOTIDE® E

ANALOGHI A LENTO RILASCIO

Abbiamo appena visto che la Somatostatina è l'ormone che potrebbe aiutarci contro i Tumori Neuroendocrini.

In pratica

Un tumore è costituito da **cellule malate**. Se riesco a colpire e distruggere queste cellule riesco a sconfiggere il tumore. Le cellule del Tumore Neuroendocrino, a differenza di quelle di altri tumori, hanno le porte di entrata (Recettori) per la somatostatina.

Quindi posso usare la somatostatina per colpire il tumore.

Tuttavia, la Somatostatina, che circola **naturalmente** nel sangue, è pochissima e dura pochi minuti (emivita di circa 3 minuti). Non sarebbe quindi efficace come terapia.

Dobbiamo pertanto usare degli "ormoni artificiali", che chiamiamo **ANALOGHI della SOMATOSTATINA** e sono:

- l'**Octreotide®**, che dura circa 90 minuti.
- **gli Analoghi a lento rilascio (Sandostatina® o Lanreotide®)** che funzionano fino a 28 giorni.

Una volta entrati nella cellula tumorale **trasmettono gli ordini** che ci servono e svolgono la loro **funzione terapeutica**:

- 1- la cellula si mette a dormire ... alcune cellule possono anche morire.
→ In questo caso si rallenta la crescita del tumore.

2- la cellula smette anche di lavorare.

→ L'ordine alla cellula di "smettere di lavorare" torna utile per curare o controllare eventuali sintomi causati dal Tumore Neuroendocrino.

Ovvero: alcuni Tumori Neuroendocrini sono funzionanti, come per esempio i NET ileali, i così detti "carcinoidi".

"Funzionanti" significa che le cellule tumorali producono e liberano sostanze che causano sintomi specifici (per esempio malessere generale, diarrea, palpitazioni, crisi asmatiche et sim. come nella così detta "Sindrome da Carcinoide"). In questo caso l'analogo della Somatostatina si può utilizzare per ordinare alle cellule tumorali di non produrre le sostanze che possono essere causa di malessere e quindi si curano i sintomi.

In vignetta

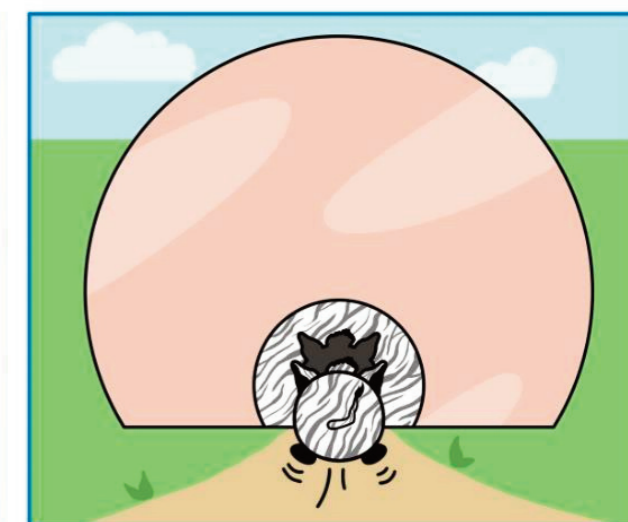
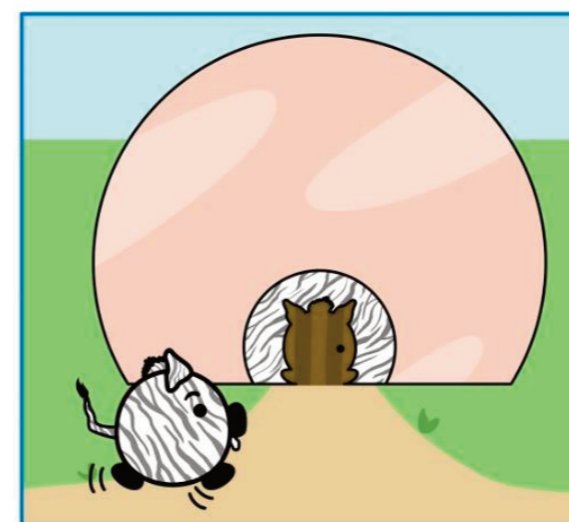
Conosciamo Zerby[®].

Zerby rappresenta l'analogo della somatostatina in generale e, come tutti gli ormoni, riconosce SOLO le cellule con i Recettori giusti per lui.

Nel suo caso sono le cellule del Tumore Neuroendocrino, che hanno la **porta di ingresso** che riconosce la forma di Zerby e lo lascia entrare.

Poi la porta si chiude.

Una volta entrato, Zerby trasmette gli ordini e la cellula smette di funzionare e si mette a dormire.



LA PET CON GALLIO 68 (Ga68-PET)

La PET con Gallio 68 è l'indagine principe per studiare i Tumori Neuroendocrini.

Abbiamo visto che le cellule dei Tumori Neuroendocrini hanno sulla loro superficie i recettori per la Somatostatina e i suoi Analoghi.

Ma facciamo un ragionamento un po' diverso...

→ Possiamo cercare un Tumore Neuroendocrino utilizzando l'analogo della Somatostatina? ... Sì.

Per fare questo devo rendere l'analogo tracciabile o, meglio, visibile.

In pratica

Se riesco ad utilizzare un analogo della somatostatina **visibile**, vedrò quando andrà a legarsi ai recettori per la somatostatina che ci sono sulle cellule del Tumore Neuroendocrino. Questo mi permetterà di localizzare il tumore.

Si utilizza una molecola base dall'Octreotide® e le si attacca un Radionuclide, il Gallio 68, che emette radiazioni, **visibili alla PET**.

Pertanto la PET con Gallio68 permette di:

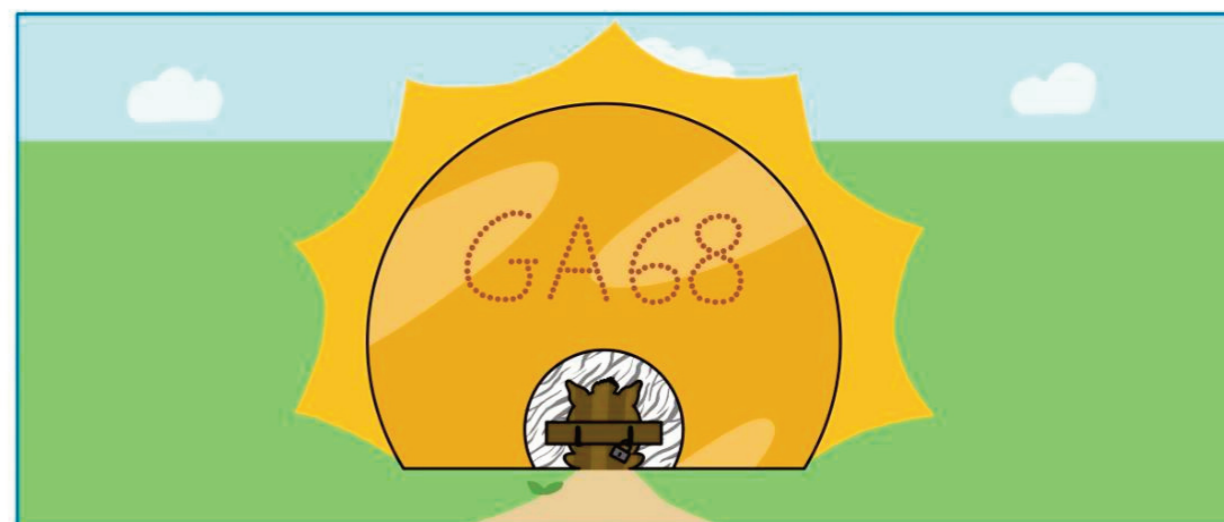
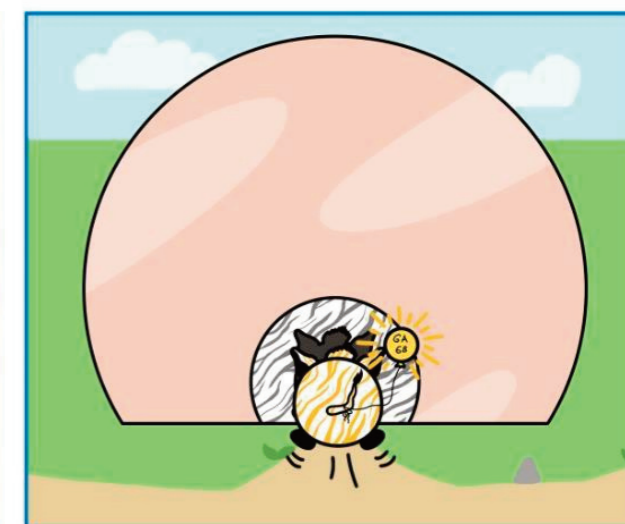
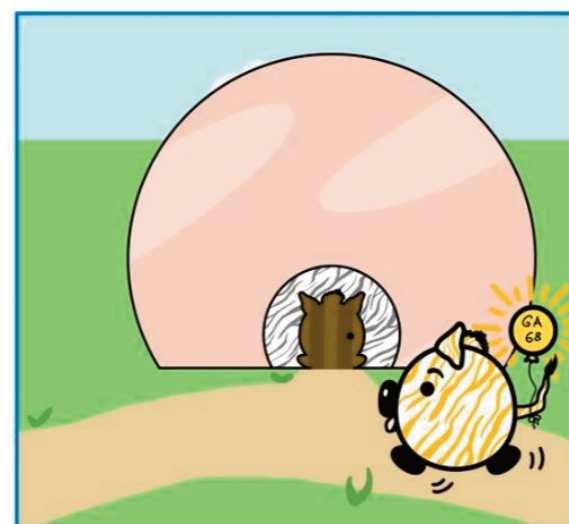
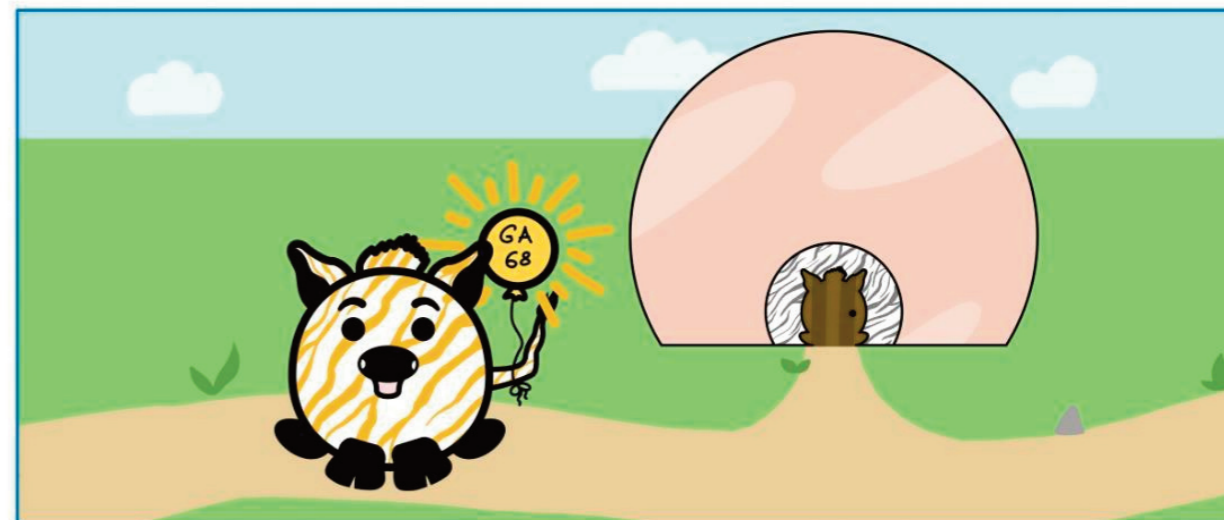
- Localizzare il tumore e confermarne la natura Neuroendocrina
- Capire se ci sono metastasi (Stadiazione di malattia)

In vignetta

Il nostro Zerby®.

Zerby è l'analogo della somatostatina ma questa volta gli è stato attaccato sulla coda un palloncino luminoso al Gallio68 (Zerby-Ga68).

In questo modo, quando troverà la sua porta (recettore) sulla cellula Neuroendocrina, entrerà nella cellula **rendendola luminosa** e visibile a tutti.



Nota Bene

La PET con Gallio68 è diagnostica solo se i recettori per la Somatostatina non sono già stati utilizzati.

Ovvero: i Recettori devono essere liberi.

L'Analogo si lega al Recettore, cioè utilizza la sua porta per entrare nella cellula, la porta rimane chiusa per il tempo di durata di azione dell'ormone.

Quando si sta eseguendo una terapia con gli Analoghi, in particolare con gli Analoghi a lento rilascio (Sandostatina® o Lanreotide®), ci si deve assicurare di eseguire la PET con Gallio68 a distanza di almeno 15-20 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco.

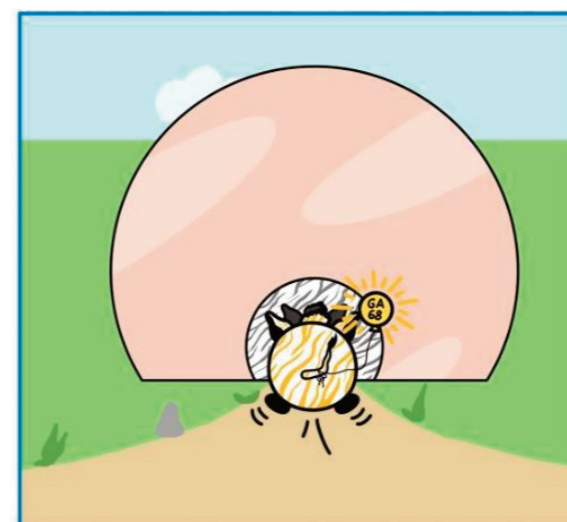
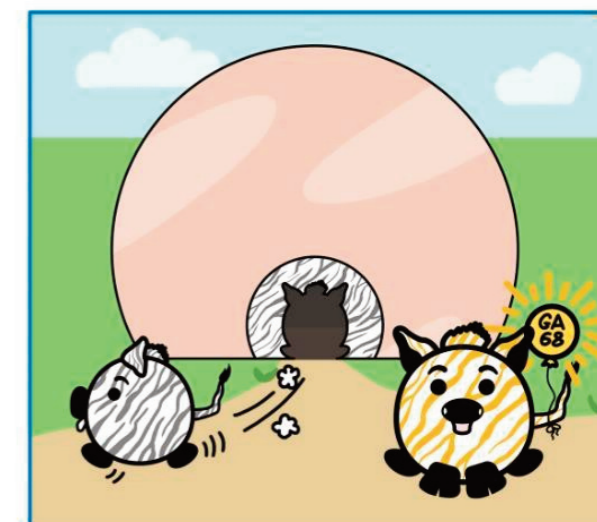
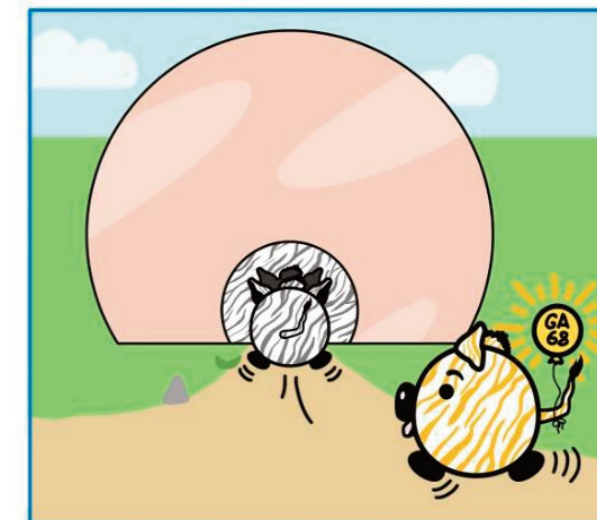
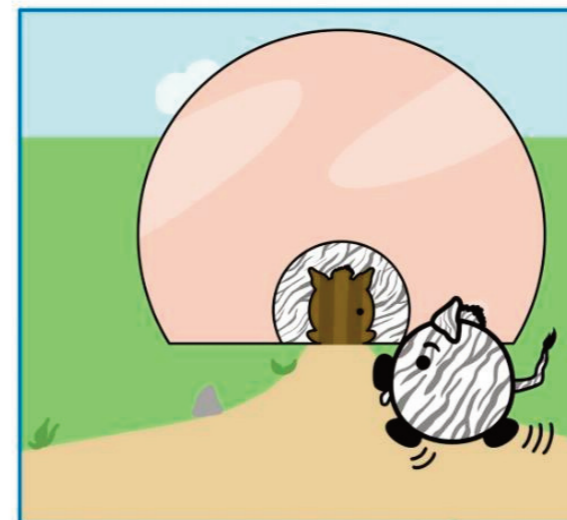
In questo modo l'Analogo avrà terminato il suo compito terapeutico e lascerà i recettori e la cellula liberi, in attesa della nuova somministrazione di farmaco.

Quindi si dovrà sospendere la terapia per tempo, altrimenti l'analogo radiomarcato con Gallio68 non potrà legarsi ai recettori e la PET non sarà diagnostica.

In vignetta

- Zerby è l'analogo della somatostatina, arriva alla cellula neuroendocrina, entra attraverso la sua porta, che poi **si chiude**. Una volta entrato trasmette i suoi messaggi e "spegne" la cellula e le sue funzioni.
- Subito dopo arriva Zerby con il palloncino luminoso al Ga68 (Zerby-Ga68), ma trova la porta chiusa perché la cellula è già occupata.

Solamente quando il primo Zerby avrà finito la sua missione e libererà la cellula allora potrà entrare Zerby-Ga68 e illuminare il tutto.



LA TERAPIA RADIORECETTORIALE (PRRT)

La Terapia RadioRecettoriale (Peptide Receptor RadioNuclide Therapy – P.R.R.T.) è una terapia per i tumori Neuroendocrini MIRATA e MOLTO EFFICACE.

Si definisce Radio-Recettoriale perché:

- 1-Utilizza un Radiofarmaco, che emette radiazioni beta
- 2-Utilizza i Recettori per la Somatostatina, presenti sulle cellule tumorali

Il Radiofarmaco viene costruito con una molecola dall'Octreotide® alla quale si attacca un atomo radioattivo (radionuclide), che può essere il Lutezio¹⁷⁷ o l'Yttrio⁹⁰ e che emettono radiazioni beta.

In questo modo ottengo un analogo della somatostatina radioattivo.

In pratica

L'analogo della somatostatina andrà a legarsi ai recettori della somatostatina entrando SOLO nelle cellule del tumore Neuroendocrino.

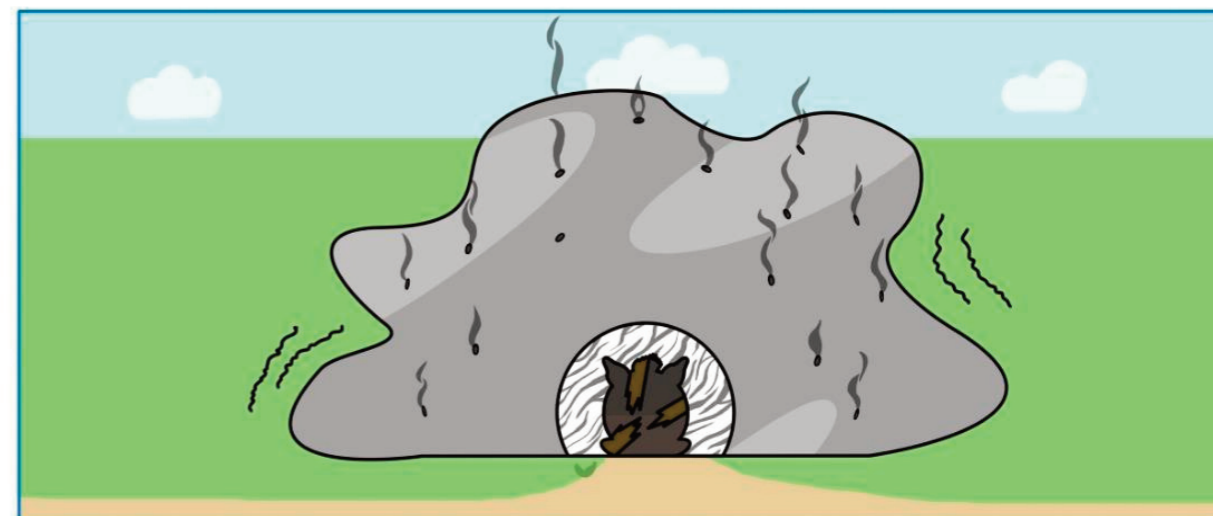
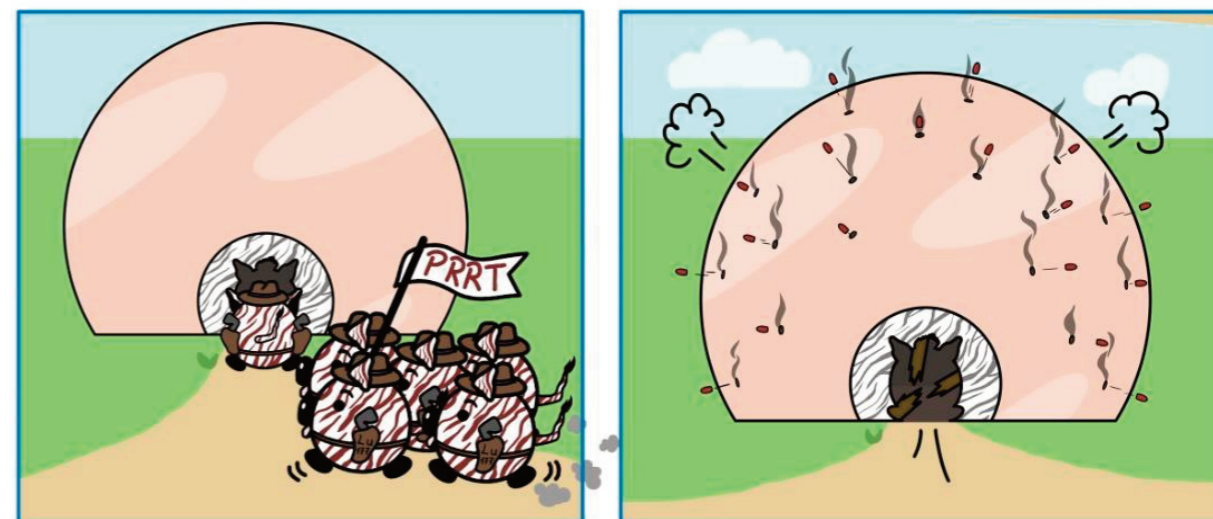
Ma questa volta l'analogo porta con sé un atomo radioattivo, che emette radiazioni beta e, una volta dentro la cellula, la danneggerà irrimediabilmente.

Otteniamo così una terapia mirata alle sole cellule del tumore Neuroendocrino e molto efficace.

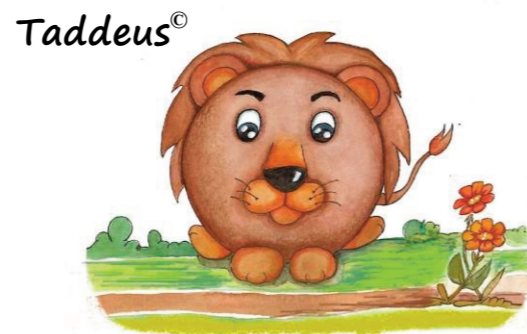
In vignetta

Zerby questa volta è armato perché il radionuclide lo ha reso potente e combattivo. Il Radiofarmaco contiene tanti Zerby armati, che vanno all'assalto delle cellule tumorali, entrano e le distruggono.

Vittoria!



Zerby & Co.



Zerby e i suoi amici
Vi aspettano per la prossima avventura



Con Markus proveremo a spiegare la Serotonina
e la "crisi da Carcinoide" nei NET dell'ileo.

