

A szomatosztatin és szisztémás felszabadulásának jelentősége gyulladásos, fájdalommal járó és egyéb állapotokban

Tornai Balázs dr. ■ Hetényi Barbara dr. ■ Bátai István Zoárd dr. 

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Pécs

A szomatosztatin (SST) egy multifunkcionális, 14–28 aminosavból álló peptidhormon, amelyet először a hypothalamusban fedeztek fel, majd később egyéb szöveti struktúrákban is kimutattak. Hatását különböző receptorokon (SST1–5) keresztül fejti ki. Elsősorban inhibitorikus tulajdonsággal rendelkezik az endokrin és különböző idegrendszeri folyamatokban. Fiziológiai tulajdonsága és szerepe túlmutat a hormonok szabályozásán, részt vesz a gyulladásos jellegű idegrendszeri folyamatok (neurogén gyulladás) modulálásában, irányításában egyaránt. Neurogén gyulladás során a szenzoros neuronokból felszabaduló neuropeptidok – például a P-anyag és a kalcitonin génrel rokon peptid (CGRP) – gyulladásos reakciókat váltanak ki. A szomatosztatin gátolja a mediátorok felszabadulását és az ezekhez kapcsolódó gyulladásos folyamatokat is. Gyulladáscsökkentő hatása fontos klinikai jelentőséggel bír a neurológiai és gyulladásos betegségek (például Alzheimer-kór, migrén, krónikus fájdalom szindróma, neurodegeneratív kórképek stb.) kezelésében. Szintetikus származékai (például rheumatoid), szintén alkalmazhatók különböző klinikai állapotokban, továbbá neuroendokrin tumorok kezelésében (gátolják a túlzott hormontermelést és a tumor növekedését). Az utóbbi évek kutatási eredményei rávilágítottak a szomatosztatin jelentőségére a fájdalomérzékelés tekintetében is. A szomatosztatin és analógjai képesek csökkenteni a nociceptív ingerületátvitelt, így modulálják a fájdalomérzést, különösen krónikus és neuropathiás fájdalmak esetében. A szomatosztatin és analógjai potenciális terápiás célpontot jelentenek a neurogén és gyulladásos patofiziológiai folyamatok modulálásában, célpontként szolgálnak a fájdalomcsillapításban és a gyulladásos betegségek kezelésében.

Orv Hetil. 2025; 166(4): 123–129.

Kulcsszavak: szomatosztatin, neurogén peptidok, neurogén gyulladás, gyulladásos mediátorok, fájdalom, központi idegrendszer

The role of somatostatin and its systemic release in inflammatory, painful and other conditions

Somatostatin (SST) is a multifunctional peptide hormone of 14–28 amino acids, first discovered in the hypothalamus and later detected in other tissues, acting through different receptors (SST1–5). It has mainly inhibitory properties in endocrine and various nervous system processes. Its physiological properties and role go beyond the regulation of hormones, and it is involved in the modulation and regulation of neurogenic inflammation. During neurogenic inflammation, neuropeptides released from sensory neurons – such as substance P and the gene-related peptide calcitonin (CGRP) – trigger inflammatory responses. SST inhibits the release of these, other mediators and the associated inflammatory processes. The anti-inflammatory effect of SST has an important clinical relevance in the treatment of neurological and inflammatory diseases (*e.g.*, Alzheimer's disease, migraine, chronic pain syndrome, neurodegenerative disorders, etc.). Synthetic derivatives (*e.g.*, octreotide) can also be used in various clinical conditions, as well as in the treatment of neuroendocrine tumours (they inhibit excessive hormone production and tumour growth). Recent research has highlighted the importance of SST in pain perception. SST and its analogues are able to reduce nociceptive transmission and thus modulate pain sensation, especially in chronic and neuropathic pain. SST and its analogues represent a potential therapeutic target for modulating neurogenic and inflammatory pathophysiological processes, as a target for the treatment of pain and inflammatory diseases.

Keywords: somatostatin, neuropeptides, neuroinflammation, inflammatory mediators, pain, central nervous system

Tornai B, Hetényi B, Bátai IZ. [The role of somatostatin and its systemic release in inflammatory, painful and other conditions]. Orv Hetil. 2025; 166(4): 123–129.

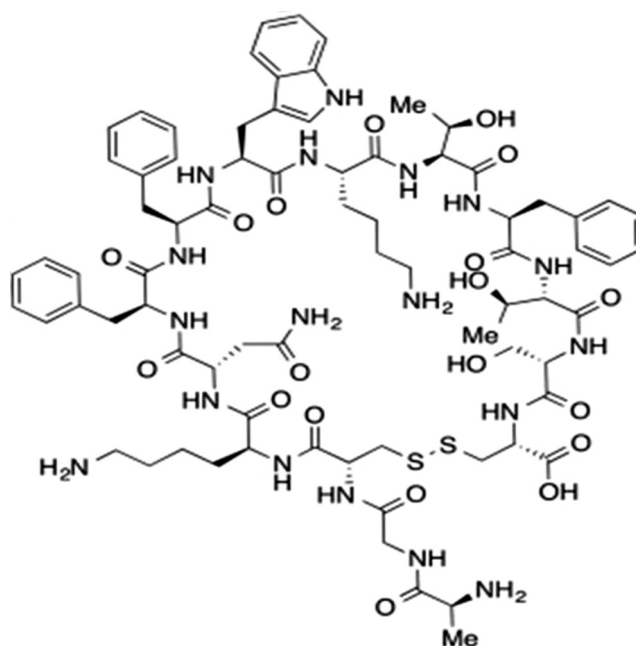
(Beérkezett: 2024. október 28.; elfogadva: 2024. november 26.)

Rövidítések

CD = (complement deficiency) komplementhiány; CGRP = (gene-related peptide calcitonin) kalcitonin génrel rokon peptid; C-SOM = C-terminális SST; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; IL = interleukin; MCP1 = (monocyte chemoattractant protein 1) monocita kemoattraktáns protein-1; MPO = mieloperoxidáz; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; sCD40L = szolúbilis CD40-ligand; sP-szelektin = szolúbilis P-szelektin; SST = szomatosztatin; SST-LI = (somatostatatin-like activity) szomatosztatin-szerű aktivitás; sVCAM1 = szolúbilis vascularis sejtadhéziós molekula-1; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; tPA = (tissue plasminogen activator) szöveti plazminogénaktivátor; TRPV1 = tranziens receptorpotenciál vanilloid-1

A szomatosztatin (SST) egy endogén peptidhormon, amely fontos szerepet játszik a hormonális és a neuromodulációs folyamatok szabályozásában. Elsősorban a hypothalamusban termelődik, de számos egyéb szervben, így a hasnyálmirigyben és a gyomor-bél rendszerben is megtalálható. Hatása főleg a hormonok szekréciójának gátlására irányul. A szomatosztatint először sertés-hypothalamusból izolálták, 14 aminosavból álló polipeptidláncot tartalmazott. Gátolja a növekedési hormon felszabadulását az agyalapi mirigyből [1]. A különböző emlősfajokból izolált szomatosztatinról később bebizonyosodott, hogy aminosav-szekvenciájuk megegyezik. A szomatosztatin-szerű peptidok evolúciós szempontból közel állnak egymáshoz, és a gerincesek körében már kezdetektől fogva nagy fokú hasonlóságot mutatnak [2, 3] (1. ábra).

A biológiailag aktív, 14 és 28 aminosavból álló ciklikus neuropeptid a szervezet számos részén megtalálható [4]. Gátlólag hat több hormonra, például a hypophysis által termelt (például szomatotropin, prolaktin, tireotropin) és egyéb perifériás hormonok (inzulin, glükagon, gasztrin, szekretin, motilin,olecisztokinin) kiválasztására. Jelen van a GABA-erg interneuronok jelentős részében,



1. ábra

A szomatosztatin kémiai szerkezete

Forrás: Avendaño C, Menéndez JC. Medicinal chemistry of anticancer drugs (3rd ed.) Elsevier, Amsterdam, 2023

gátló neuromodulátorként hat a központi idegrendszer sejtjeire [5]. Hatását a Gi-fehérjéhez kapcsolódó receptorai (SST1–5) révén fejtí ki, melyek közül az SST1- és az SST4-receptoron gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatások mutatkoznak [6]. A plazmában 14 és 28 aminosavból álló láncok fordul elő. Molekuláris farmakológiai vizsgálatok igazolták, hogy az emberi SST14-molekulák erősen kötődnek az SST4-receptorokhoz [7, 8]. Feltételezhető, hogy a 14 aminosavból álló forma különösen fontos szerepet játszhat az endogén gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatások közvetítésében (1. táblázat).

1. táblázat | Az SST1–5-receptorok jellemző tulajdonsága

	SST1	SST2 (A–B)	SST3	SST4	SST5
Az aminosavak száma	391	369–356	418	388	364
Szomatosztatinreceptor-hatás (endocytosis)	Lassú	Gyors	Gyors	Lassú	Gyors
Receptorglikoziláció	+	+	+	–	+
Lanreotid/oktreotid kötődés	Gyenge	Erős	Moderált	Gyenge	Moderált
Agy	+	+	+	+	+
Vesék	+				
Hasnyálmirigy	+	+	+		+
Agyalapi mirigy					+
Szív					+

Forrás: Schonbrunn A. Somatostatin receptors. In: Lennarz WJ, Lane MD (eds) Encyclopedia of biological chemistry (2nd ed.). Elsevier, Amsterdam, 2013; és Rai U, et al. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: current view and potential applications. Pharmacol Ther. 2015; 152: 98–110.

Kísérletes eredmények

Az exogén szomatosztatin alkalmazása jelentős mértékben csökkentette a neurogén plazmaextravasációt patkányok hátsó mancsának bőrében [9, 10], és mérsékelte a szeptikus folyamatok súlyosságát, miközben javította a túlélési arányt [11–13]. A kísérleti eredmények és a funkcionális adatok egyértelműen igazolták, hogy az endogén szomatosztatin szenzoros idegi eredetű, valamint fontos szerepet játszik a szisztémás gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásokban. Állatkísérletes arthritis- [14], tüdőgyulladás- [15] és neuropathia-modellek [16] szerint a szomatosztatin az adott terület aktivált szenzoros idegeiből szabadul fel, eléri a szisztémás keringést, és erős gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatást fejt ki. Állatkísérletekben megfigyelték, hogy a kapszaicinérzékeny, peptiderg érzékelőrostok reziniferatoxin-előkezeléssel történő elpusztítása után elmaradt a plazma szomatosztatinszintjének emelkedése. Ezzel egyidejűleg a mieloperoxidáz (MPO)-aktivitás által jelzett neutrofil/makrofág emelkedés magasabbnak bizonyult, és a túlélési arány jelentősen romlott. A C-terminális SST (C-SOM) a jelenleg elérhető egyetlen, de viszonylag gyenge szomatosztatinreceptor-antagonista, amely mind az öt klónozott SST-receptoron hatva blokkolja azok működését. Állatkísérletes körülmények között, folyamatos óránkénti adagolásával szignifikánsan fokozta a szisztémás gyulladásos válasz szindróma által kiváltott MPO-szint-emelkedést a tüdőben (a reziniferatoxin-nal előkezelt csoporthoz hasonlóan), összevetve a fiziológiás sóoldattal kezelt szeptikus kontrollcsoport eredményeivel. A csökkenő túlélési arányt az SST-receptorok gyenge és nem szelektív blokkolásával magyarázták. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szomatosztatin az érzékelőidegekből szabadul fel, és protektív szerepet játszik a szisztémás gyulladásos reakciók esetén [17]. Állatkísérleti modellben mért eredmények alapján feltételezhető, hogy a szomatosztatin az aktivált szenzoros idegvégződésekből szabadul fel, amit a szövetkárosodás és a gyulladásos mediátorok váltanak ki, majd bekerül a szisztémás keringésbe. Laboratóriumi körülmények között, állatkísérletekben bizonyították, hogy ez a hatás a neurális szomatosztatin által közvetített endogén antinociceptív és gyulladáscsökkentő „szenzokrin” rendszer működésének az eredménye.

Humán klinikai vizsgálati eredmények

A szomatosztatin hatásmechanizmusa tekintetében valószínűsíthető, hogy a laboratóriumi folyamatokhoz hasonló mechanizmus lép fel humán környezetben is [18]. Humán vizsgálatok kimutatták, hogy mellkasi és ortopédiai műtétek következményeként megemelkedik a plazmában a „somatostatatin-like activity” (SST-LI) szintje. Általános érzéstelenítésben operált mellkassebészeti műtétnek 85–88%-os plazma-SST-LI-koncentráció-emelkedést mértek, közvetlenül a műtét befejezése után [19].

Ortopédiai műtéti beavatkozásoknál, teljescsípő-endo-protézis beültetésekor a plazma SST-LI-értéke mintegy 40, 66 és 80%-kal megemelkedett a bőrmetszést, az ízületi felszín kialakítását, valamint a bőr zárását (műtét befejezése) követően. Ezzel szemben végtagkirekesztés alatt elvégzett teljes és unicondylaris térdprotézisműtétek esetében nem változott a plazma SST-LI-értéke a szisztémás keringésben mérve, megerősítve azt a tényt, miszerint a szomatosztatin felszabadulása lokálisan, az érzőideg-végződésekből történik [19]. Számos korábbi, állatkísérletes adat [18, 20–22] alátámasztja, hogy a szenzoros idegek műtét közbeni stimulálása még mérsékelten invazív körülmények között is – mint például videoasszisztált mellkassebészeti beavatkozásokor – a szomatosztatin felszabadulását indukálhatja, ami a plazma SST-LI-szintjének emelkedését okozza. Korábbi klinikai, humán mérési adatok bizonyítják, hogy laparoszkópos cholecystectomy, inguinalis és abdominalis herniaműtétek után a szisztémás keringésben mérsékelten, de szignifikáns szinten (8–10%-kal) megemelkedett a plazma SST-LI-értéke [23].

Egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a gyulladásos reakció során, szeptikus betegek plazma-SST-LI-értéke a szepszisterápia megkezdése előtt, intenzív osztályos felvételtkor majdnem háromszor magasabb értéket mutatott. Ez a szint viszonylag stabil maradt az osztályos kezelés első 4 napja során, kizárólagos teljes parenteralis táplálás mellett [17].

A klinikai eredmények egyértelműen igazolják, hogy a plazma SST-LI-szintje jelentősen és tartósan emelkedik súlyos szisztémás gyulladásos reakciók esetén. Ezt a növekedést több hagyományos laboratóriumi paraméter, valamint specifikus gyulladásos eredetű citokinmolekulák (IL6, IL8) és adhézis molekulák (sP-szelektin, sVCAM1, MCP1, sCD40L, tPA, P-anyag, Y-neuropeptid) is alátámasztják [17, 24, 25]. A gyulladás és hypoxia által kiváltott endothelialis diszfunkció, oxidatív stressz és az intravasculáris koaguláció hozzájárul a gyulladásos útvonalak további beindításához [26–30]. Valószínűsíthető, hogy a súlyos gyulladásos folyamatokra adott immunválasz során különféle gyulladásos mediátorok, mint például leukotriének, prosztaglandinok, bradikinin és egyéb gyulladásos citokinek termelődnek a szervezetben. Ezek a mediátorok képesek aktiválni, illetve érzékelni a peptiderg afferenseket, amelyekből szomatosztatin szabadul fel [10].

Korábbi kutatások szerint a discusherniát követő gyulladásos válaszban kiemelt szerepet játszik a proinflammatorikus TNF α , IL6 és IL8, valamint az antiinflammatorikus IL4 és IL10 citokinek [31]. Humán klinikai vizsgálati, mérési eredmények bizonyítják a scoliosis miatt végzett műtétek során a plazma SST-LI-szintjének jelentős megemelkedését, valószínűleg a beavatkozás során bekövetkező szövetkárosodás és fájdalomreakciók következtében. Ezzel szemben az elvégzett porckorongsérvműtétnek nem figyeltek meg hasonló plazma-SST-LI-szint-emelkedést. A scoliosisműtétnek tapasztalt

nagyobb mértékű szövetkárosodás és a jelentősebb fájdalom járulhatott hozzá a plazma SST-LI-szintjének jelentős növekedéséhez. Minél nagyobb volt a gerincoszlop korrekciójának mértéke (Cobb-szög), annál erősebb fájdalmat észlelhettek, ami a komplexebb sebészeti beavatkozás következményeként a vázizmok, ízületek és inak nagyobb sérülését, vongálódását, roncslását is okozhatta. A kialakuló gyulladásos folyamatok az érzékelőidegek aktiválódásához és fokozott szomatosztatin-felszabaduláshoz vezettek, amely a keringésbe kerülve mérhetően megemelte a plazma SST-LI-szintjét [32]. A műtéti beavatkozás során történt porckorongsérvtávolítás ezzel szemben jóval kisebb szövetkárosodást és érzékelőideg-stimulációt eredményezhetett [33].

A klinikai gyakorlatban alkalmazott különböző gyógyszerek közül több is rendelkezik az eredeti céljától eltérő, jelentős klinikai hatásokkal. E hatások felismerése kulcsfontosságú a nem várt mellékhatások elkerüléséhez, illetve a kedvező egyéb hatások kihasználásához [34]. A szomatosztatin gátolja az aktivitásfüggő nociceptorok működését, csökkenti a fájdalomérzetet és az érzékelést intrathecalis és epiduralis beadást követően [35], ezért is javasolták az opioid analgetikumok alternatívájaként kisebb sebészeti beavatkozásokat követően, valamint arthritis és neuropathiás megbetegedésekben [36, 37]. A hagyományos terápiás lehetőségeken túl a neuroendokrin daganatok kezelésében a peptidreceptor-endoradioterápia is jelentős szerepet játszik. A neuroendokrin daganatokra jellemző a szomatosztatin-receptorok kifejeződése, amelyek a ligand (szomatosztatin vagy annak analógjai) kötődése után internalizálódnak. E folyamat alapján lehetőség nyílik arra, hogy a szomatosztatin-analógokhoz kötött radioaktív izotópokat terápiás céllal alkalmazzák [38]. A szomatosztatin- és szomatosztatinanalóg-injekció beadása után jelentkezhetnek anafilaxiás tünetek, és bizonyos esetekben számolni kell sok előfordulásával [39–41].

Az elvégzett mérések és eredmények igazolják, hogy a plazma SST-LI-értéke szignifikánsan magasabb fiatal, egészséges kontrollcsoportban (24–27 év), mint idősebb populációban (47–73 év). Az SST-LI koncentrációja és az életkor között erős negatív korreláció mutatkozott [42]. A szomatosztatin életkorral összefüggő csökkenése lehet a specifikus hypothalamicus magokon belüli kisebb mértékű génexpresszió következménye, ahogyan azt korábban már rágcslókon kimutatták [43, 44].

Az ischaemiás szívbetegség vezető halálok világszerte, korai felismerése fontos tényező a sikeres gyógyuláshoz [45]. Az ischaemiás szívizomzat reperfúziós folyamata a coronariaszint beültetését követően kiválthatja a szomatosztatin szívizomból történő felszabadulását és plazmaszint-emelkedését, ami potenciális védőhatást jelenthet a szívkoronariás-betegségben. A koronarográfia előtt ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegekben a plazma SST-LI-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az életkorukkal megegyező egészséges kontrollokban. A plazma-SST-LI-értékek szignifikánsan csökkentek a

sztentbeültetés nélküli betegekben az azonnali és a 2 órával a beavatkozás után történt mérések szerint, az életkorral megegyező kontrollokéihoz képest. Sztentbehelyezés eseteiben a plazma SST-LI-szintje szignifikánsan megemelkedett 24 órával, valamint 2 órával később a kezdeti időponthoz képest [42]. A tranziens receptorpotenciál vanilloid-1 (TRPV1) kapszaicinreceptorok a szív-ellátó peptiderg szenzoros idegeken helyezkednek el, és aktiválhatók/szenzibilizálhatók a szövetkárosodás és gyulladás során felszabaduló anyagok, mint például protonok és prosztaglandinok által. Ezeknek az idegeknek az ingerlése a szenzoros neuropeptidek, köztük a szomatosztatin felszabadulását idézheti elő, amelyek a reperfúziós folyamatok alatt a szisztémás keringésbe kerülnek. A koszorúér-sztent beültetése – mint az ischaemiás szívbetegség kezelésének egyik módszere – reperfúziós folyamatokat vált ki, amelyek potenciálisan myocardialis microinflammációhoz vezethetnek.

Az SST-analógok alkalmazása biztonságos és hatékony terápiás lehetőséget jelent a legtöbb, vörösvérsejt-transzfúzióra szoruló beteg számára, gastrointestinalis angiodysplasiából eredő vérzés eseteiben. A kezelés különösen hatékonyan bizonyult a vékonybélben és a vastagbélben elhelyezkedő angiodysplasiás elváltozások során. Az eredmények alapján az oktreotidterápia hatásosabbnak tűnt, mint a lanreotid alkalmazása [46]. Az SST-analógok alkalmazása a neuroendokrin tumorok, például a hasnyálmirigy-daganatok eseteiben számos előnnyel járhat. A neuroendokrin malignitásban szenvedő SARS-CoV-2-pozitív betegek kezelése során viszonylag kedvező eredmények mutatkoztak, minimális volt az intenzív osztályos ellátásra szoruló aránya, még a meglévő jelentős kockázati tényezők ellenére is [47, 48]. A neuroinflammatio folyamataiban, idegrendszeri betegségekben – mint például a sclerosis multiplex és az Alzheimer-betegség – a szomatosztatinnak a neuroinflammatio szabályozásában játszott szerepe felhasználható olyan terápiás stratégiákhoz, amelyek célja a központi idegrendszer túlzott immunaktiváció okozta károsodásának korlátozása [49].

A szomatosztatin daganatellenes tulajdonságokkal is rendelkezik. Az angiogenezis gátlásának és a növekedési faktorok felszabadulásának elfojtási képessége korlátoz-

2. táblázat | Az oktreotid „off-label” alkalmazása

Az oktreotid „off-label” alkalmazása				
Chylothorax	Kemoterápia/ AIDS/ileostoma okozta diarrhoea	'Dumping' szindróma	Panc- reasfis- tula	Congenitalis hyperinsuli- naemia

AIDS = szerzett immunhiányos tünetegyüttes

Forrás: Lamberts SW, et al. Octreotide. N Engl J Med. 1996; 334: 246–254.; Tylor et al. Pediatric Advisory Committee; Notice of meeting. Food and Drug Administration 2007; Van Albada ME, et al. Somatostatin receptors in congenital hyperinsulinism: Biology to bedside. Front Endocrinol. 2022; 13: 921357.

hatja bizonyos daganatok, különösen a neuroendokrin és a gastrointestinalis tumorok progresszióját. Tüdőprotektív lélegeztetés során a hörgővádék csökkentésére alkalmazott oktreotid hatékonynak bizonyult a tüdőrákos betegek tüneti kezelésében [50, 51]. Az SST-analógok „off-label” (indikáción túli) felhasználása széles körű (2. táblázat).

Következtetés

A központi idegrendszer az endokrin és immunrendszerrel együtt centrális szerepet tölt be számos élettani és patológias folyamat irányításában. A folyamatok fő szabályozói a neuropeptidok, a hormonok és a különböző citokinek, amelyek együttesen szerepet játszanak a szervezet egyensúlyának fenntartásában, a homeosztázis biztosításában [52]. A neuroimmun és neuroendokrin kapcsolatok különösen fontosak a homeosztatisz folyamatok fenntartásában, valamint a gyulladás, a fájdalomérzékelés (nociceptio) és a sebgyógyulások során.

A neuropeptidok egyre jelentősebb szerepet töltenek be az élettani folyamatok szabályozásának megismerésében. A test perifériás részein elhelyezkedő szenzoros idegvégződésekből szabadulnak fel különböző ingerek (például szöveti sérülés okozta gyulladásos vagy gyulladáscsökkentő hatásokra), illetve a fájdalomérzékelés (nociceptív), vagy a fájdalomcsillapító (antinociceptív) mechanizmusok aktiválásakor [10, 35, 53, 54]. Az idegrendszer szoros kapcsolatban áll az immun- és endokrin rendszerekkel, ezek együttműködése elengedhetetlen a szervezet megfelelő válaszreakcióinak és egyensúlyának fenntartásában [55]. A szomatosztatin jelen van a perifériás szenzoros idegrendszerben, a szenzoros, a szimpatikus afferens idegekben egyaránt. Gátló hatást képes kifejteni a gyulladásos folyamatokra és azok neuronális elemeire [56–59]. A szomatosztatin egyrészt a szenzoros idegvégzések prejunkcionális receptorain keresztül fejt ki hatását [20, 21], mely a receptorokból proinflammatorikus neuropeptidok felszabadítása révén (szenzoros efferens funkció) valósul meg, másrészt posztjunkcionálisan is van gátló hatása. Ennek eredményeképpen a vasodilatatio csökkenése, továbbá az immunsejtek és a gyulladásos sejtek funkciójának szabályozása [22] valósul meg. A szomatosztatin széles körű gátló hatása az öt különböző Gi-fehérje-kapcsolt receptoron keresztül teljesedik ki (SST1–SST5) [10, 11]. Az SST1- és SST4-receptornak köszönhetően hatása a gyulladásgátló és fájdalomcsökkentő reakciókban érvényesül [60, 61]. Gyulladásos betegségek esetében a szomatosztatin és analógjai terápiás potenciállal rendelkeznek például a Crohn-betegség, a rheumatoid arthritis és más autoimmun állapotok kezelésében [62, 63]. A szomatosztatin a gyulladások kiváltó citokinek szintjének csökkentésével és az immunsejtek aktivációjának elfojtásával segít a gyulladásos válasz mérséklésében. A neuropeptidokkal és immunsejtekkel való kölcsönhatásán keresztül, a gyulladás modulálása révén ígéretes klinikai alkalmazással

kecsegtet mind a gyulladásos, autoimmun, mind a malignus állapotok kezelésében [49, 64].

Megállapítható, hogy a szomatosztatin neuroendokrin szerepe a gyulladás és a fájdalomreakciók szabályozásában jelentős, és klinikai érdeklődésre tarthat számot. A hormon hatékonyan csökkenti a gyulladásos folyamatokat azáltal, hogy gátolja a proinflammatorikus citokinek felszabadulását és az immunsejtek aktivációját. Emellett a szomatosztatin és analógjai képesek modulálni a fájdalomérzést, különösen a krónikus és neuropathias fájdalom tekintetében, a nociceptív ingerületátvitel gátlása révén. Ezek a tulajdonságok együttesen teszik a szomatosztatint ígéretes terápiás lehetőséggé a gyulladásos betegségek és a fájdalom-szindrómák kezelésében. A biztató eredmények ellenére még sok kutatásra van szükség e komplex folyamatok teljes funkcionális és terápiás potenciáljának feltárásában.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden szerző részt vett az irodalomkutatásban és a közlemény elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1983; 179: 77–79.
- [2] Benoit R, Böhlen P, Brazeau P, et al. Isolation and characterization of rat pancreatic somatostatin. *Endocrinology* 1980; 107: 2127–2129.
- [3] Spiess J, Rivier JE, Rodkey JA, et al. Isolation and characterization of somatostatin from pigeon pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 2974–2978.
- [4] Brazeau P. Somatostatin: a peptide with unexpected physiologic activities. *Am J Med.* 1986; 81: 8–13.
- [5] Schmechel DE, Vickrey BG, Fitzpatrick D, et al. GABAergic neurons of mammalian cerebral cortex: widespread subclass defined by somatostatin content. *Neurosci Lett.* 1984; 47: 227–232.
- [6] Szolcsányi J, Bölskei K, Szabó Á, et al. Analgesic effect of TT-232, a heptapeptide somatostatin analogue, in acute pain models of the rat and the mouse and in streptozotocin-induced diabetic mechanical allodynia. *Eur J Pharmacol.* 2004; 498: 103–109.
- [7] Yamada Y, Kagimoto S, Kubota A, et al. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and a fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 195: 844–852.
- [8] Demchyshyn LL, Srikant CB, Sunahara RK, et al. Cloning and expression of a human somatostatin-14-selective receptor variant (somatostatin receptor 4) located on chromosome 20. *Mol Pharmacol.* 1993; 43: 894–901.
- [9] Pintér E, Helyes Z, Németh J, et al. Pharmacological characterization of the somatostatin analogue TT-232: effects on neurogenic and non-neurogenic inflammation and neuropathic hyper-

- algia. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2002; 366: 142–150.
- [10] Pintér E, Helyes Z, Szolcsányi J. Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception. Pharmacol Ther. 2006; 112: 440–456.
- [11] Zhu TJ, Dong GR, Huang GQ, et al. The effects of somatostatin on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in lipopolysaccharide-induced septic shock: experiment with rats. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007; 87: 345–347. [Chinese]
- [12] Zhang YS, Zhao GH, Ding L, et al. Effect of treatment with somatostatin on sepsis in rats. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2004; 16: 364–365. [Chinese]
- [13] Arias-Díaz J, Vara E, Torres-Melero J, et al. Local production of oxygen free radicals and nitric oxide in rat diaphragm during sepsis: effects of pentoxifylline and somatostatin. Eur J Surg. 1997; 163: 619–625.
- [14] Helyes Z, Szabó Á, Németh J, et al. Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. Arthritis Rheum. 2004; 50: 1677–1685.
- [15] Helyes Z, Elekes K, Németh J, et al. Role of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in endotoxin-induced airway inflammation in the mouse. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 292: L1173–L1181.
- [16] Bölcskei K, Helyes Z, Szabó Á, et al. Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. Pain 2005; 117: 368–376.
- [17] Suto B, Szitter I, Bagoly T, et al. Plasma somatostatin-like immunoreactivity increases in the plasma of septic patients and rats with systemic inflammatory reaction: experimental evidence for its sensory origin and protective role. Peptides (NY) 2014; 54: 49–57.
- [18] Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. Neuropeptides 2004; 38: 377–384.
- [19] Sütő B, Bagoly T, Börzsei R, et al. Surgery and sepsis increase somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma. Peptides (NY) 2010; 31: 1208–1212.
- [20] Szolcsányi J, Helyes Z, Oroszi G, et al. Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve. Br J Pharmacol. 1998; 123: 936–942.
- [21] Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Z, et al. Systemic anti-inflammatory effect induced by counter-irritation through a local release of somatostatin from nociceptors. Br J Pharmacol. 1998; 125: 916–922.
- [22] Thán M, Németh J, Szilvássy Z, et al. Systemic anti-inflammatory effect of somatostatin released from capsaicin-sensitive vagal and sciatic sensory fibres of the rat and guinea-pig. Eur J Pharmacol. 2000; 399: 251–258.
- [23] Antal A, Németh J, Szolcsányi J, et al. Abdominal surgery performed under general anesthesia increases somatostatin-like immunoreactivity in human serum. Neuroimmunomodulation 2008; 15: 153–156.
- [24] Fehér E. Changes in neuropeptide Y and substance P immunoreactive nerve fibres and immunocompetent cells in hepatitis. [Neuropeptid Y és P anyag immunreaktív idegrostok és immunkompetens sejtek változása hepatitisben.] Orv Hetil. 2015; 156: 1892–1897. [Hungarian]
- [25] Fehér E, Altdorfer K. Neuroimmunomodulation in the mucosa of the alimentary tract. [Neuroimmunomoduláció az emésztőcsatorna nyálkahártyájában.] Orv Hetil. 2020; 161: 1436–1440. [Hungarian]
- [26] Sinay L, Kürthy M, Horváth S, et al. Ischaemic postconditioning reduces peroxide formation, cytokine expression and leukocyte activation in reperfusion injury after abdominal aortic surgery in rat model. Clin Hemorheol Microcirc. 2008; 40: 133–142.
- [27] Lantos J, Csontos C, Mühl D, et al. A comparative study of oxidative stress parameters in critically ill patients. [Oxidatív stressz paraméterek összehasonlító vizsgálata intenzív betegellátást igénylő kórképekben.] Magy Seb. 2011; 64: 153. [Hungarian]
- [28] Lantos J, Csontos C, Mühl D, et al. Changes in leukocyte surface markers during treatment of critically ill patients. Br J Surg. 2010; 97: S76–S77.
- [29] Molnár T, Sütő B, Biri B, et al. Methylarginine metabolism is different in acute and chronic hypoxia: 12AP1-3. Eur J Anaesthesiol. 2013; 30: 181.
- [30] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. J Leukoc Biol. 2008; 83: 536–545.
- [31] Dénes K, Arányi Z, Csillik A, et al. Serum biomarkers in acute low back pain and sciatica. [Szérumbiomarkerek akut lumbalis-lumbosacralis fájdalomban.] Orv Hetil. 2020; 161: 483–490. [Hungarian]
- [32] Sütő B, Kolumbán B, Szabó É, et al. Plasma somatostatin levels increase during scoliosis surgery, but not herniated disc operations: results of a pilot study. Biomedicine 2023; 11: 2154.
- [33] Barczewska M, Juranek J, Wojtkiewicz J. Origins and neurochemical characteristics of porcine intervertebral disc sympathetic innervation: a preliminary report. J Mol Neurosci. 2017; 63: 50–57.
- [34] Szabó Z, Szentkirályi É, Kovács T, et al. Antibacterial effect of local anaesthetics. [Helyi érzéstelenítők antibakteriális hatása.] Orv Hetil. 2021; 162: 171–176. [Hungarian]
- [35] Carlton SM, Du J, Davidson E, et al. Somatostatin receptors on peripheral primary afferent terminals: Inhibition of sensitized nociceptors. Pain 2001; 90: 233–244.
- [36] Abdel-Magid AF. Treating pain with somatostatin receptor subtype 4 agonists. ACS Med Chem Lett. 2015; 6: 110–111.
- [37] Silveri F, Morosini P, Brecciaroli D, et al. Intra-articular injection of somatostatin in knee osteoarthritis: clinical results and IGF-1 serum levels. Int J Clin Pharmacol Res. 1994; 14: 79–85.
- [38] Reismann P, Kender Z, Dabasi G, et al. Somatostatin receptor endoradiotherapy of neuroendocrine tumors: experience in Hungarian patients. [Neuroendokrin daganatok szomatostatin-receptor-endoradioterápiája: hazai betegeken szerzett tapasztalatok.] Orv Hetil. 2011; 152: 392–397. [Hungarian]
- [39] Shengbo F, Xiaoying Z, Yueyang L, et al. Anaphylaxis due to somatostatin and its analogue in a pediatric patient. Adv Drug React J. 2019; 21: 303–304. [Chinese]
- [40] Li Q, Miao L, Rongrong W, et al. Anaphylactic shock due to somatostatin for injection. Adv Drug React J. 2014; 16: 180–182. [Chinese]
- [41] Sütő B, Domokos K. Perioperative aspects of anaphylaxis. [Az anafilaxia perioperatív vonatkozásai.] Orv Hetil. 2023; 164: 871–877. [Hungarian]
- [42] Sütő B, Kun J, Bagoly T, et al. Plasma somatostatin levels are lower in patients with coronary stenosis and significantly increase after stent implantation. J Clin Med. 2024; 13: 4727.
- [43] Hoffman GE, Sladek JR Jr. Age-related changes in dopamine, LHRH and somatostatin in the rat hypothalamus. Neurobiol Aging 1980; 1: 27–37.
- [44] Sonntag WE, Boyd RL, Booze RM. Somatostatin gene expression in hypothalamus and cortex of aging male rats. Neurobiol Aging 1990; 11: 409–416.
- [45] Papp-Zipernovszky O, Rafael B, Teleki S, et al. Complex assessment of health literacy among patients living with ischemic heart disease. [Az egészségértés komplex felmérése ischaemiás szívbetegség körében.] Orv Hetil. 2024; 165: 1166–1175. [Hungarian]
- [46] Goltstein LC, Grooteman KV, Rocco A, et al. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021; 6: 922–932.

- [47] Walsh E, Ravindiran A, Paramore J, et al. The impact of COVID-19 on endocrine treatments from a neuroendocrine (NET) patient perspective: homecare and self-injection. *Endocr Abstracts* 2021; 77: 36.
- [48] Szabó É, Kopjár E, Rumi L, et al. Changes in time to initial physician contact and cancer stage distribution during the COVID-19 pandemic in patients with head and neck squamous cell carcinoma at a large Hungarian Cancer Center. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 2570.
- [49] Kumar U. Somatostatin and somatostatin receptors in tumour biology. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 436.
- [50] Bhandari S, Sostin O, Shah A, et al. Octreotide as a novel agent for the management of bronchorrhea in mechanically ventilated patients: a case series and review of literature. *Respir Med Case Rep.* 2023; 45: 101891.
- [51] Bogár L, Domokos K, Csontos Cs, et al. The impact of pneumoperitoneum on mean expiratory flow rate: observational insights from patients with healthy lungs. *Diagnostics* 2024; 14: 2375.
- [52] Pintér E, Helyes Z, Németh J, et al. Somatostatin as an anti-inflammatory neuropeptide. From physiological basis to drug development. *NeuroImmune Biol.* 2009; 8: 121–134.
- [53] Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Z, et al. Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutic implications. *Curr Top Med Chem.* 2011; 11: 2253–2263.
- [54] Heinzlmann A, Köves K. Clinical importance of adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). [Az adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) klinikai jelentősége.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1300–1310. [Hungarian]
- [55] Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021; 11: e01960.
- [56] Ten Bokum AM, Hofland LJ, van Hagen PM. Somatostatin and somatostatin receptors in the immune system: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2000; 11: 161–176.
- [57] Selmer I, Schindler M, Allen JP, et al. Advances in understanding neuronal somatostatin receptors. *Regul Pept.* 2000; 90: 1–18.
- [58] Helyes Z, Pintér E, Németh J, et al. Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents* 2003; 2: 191–218.
- [59] McDougall JJ. Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: 220.
- [60] Sándor K, Elekes K, Szabó Á, et al. Analgesic effects of the somatostatin sst4 receptor selective agonist J-2156 in acute and chronic pain models. *Eur J Pharmacol.* 2006; 539: 71–75.
- [61] Helyes Z, Pintér E, Sándor K, et al. Impaired defense mechanism against inflammation, hyperalgesia, and airway hyperreactivity in somatostatin 4 receptor gene-deleted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 13088–13093.
- [62] Rakoczy I, Ocetek M, Wiatr M, et al. Non-necrotizing inflammatory granulomas (n-ngs) in the course of inflammatory bowel disease – immunology and clinical manifestation of intestinal and respiratory N-NGS. *Wiad Lek.* 2020; 73: 1545–1553.
- [63] Anzola-Fuentes LK, Chianelli M, Galli F, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis and secondary Sjögren's syndrome treated with infliximab: a pilot study. *EJNMMI Res.* 2016; 6: 49.
- [64] Aslam M, Idrees H, Ferdinándy P, et al. Somatostatin primes endothelial cells for agonist-induced hyperpermeability and angiogenesis in vitro. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3098.

(Bátai István Zoárd dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: istvanzbatai@gmail.com)

„Nihil non acerbum prius quam maturum fuit.”
(Míg meg nem érik, minden fanyar.)