

INTERAÇÕES DOS MENSAGEIROS DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO E SEUS ANÁLOGOS NA TERAPÊUTICA ANTICANCERÍGENA.

Interactions between Hypotalamic-Hypofisary Hormones and its analogs in the anti-cancerigenous therapy

HAMAOU, Abrahan *
 MARINELLI, César Milton **
 BRUSCAGIM, Victor **
 ONOFRE, Maria Eugênia Simões **
 GIARDINI, Lúcia **
 BER ZYNGER, Szulim ***
 ANTONIAZZI, Maria ****

HAMAOU, A. et al. Interações dos Mensageiros do Eixo Hipotalâmico-Hipofisário e seus Análogos na Terapêutica Anticancerígena. Arq. med. ABC, 14(2): 69-71, 1991.

Resumo: Os trabalhos das duas últimas décadas, em particular do grupo de Schally (1), (2), permitem visualizar o sistema endócrino sob modulação de impulsos neuronais, via hipotálamo (3). O hipotálamo libera peptídios na circulação porta que irão modular as células da hipófise anterior. A terapêutica anticancerígena atual, consta da associação de diversos métodos, dentre eles a hormonioterapia, que visam ao máximo de ação terapêutica com o mínimo efeito colateral.

Embasados pelos trabalhos de diversos autores que estudam análogos dos hormônios hipotalâmicos e seu funcionamento, os autores descrevem o mecanismo de funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário, descrevem a ação do análogo triptolinerina e comentam o panorama atual da hormonioterapia.

Unitermos: Neoplasias, Hormonioterapia.

1. INTRODUÇÃO

O LHRH é um decapeptídeo liberado pelo hipotálamo que age sobre as células gonadotróficas da hipófise, induzindo a secreção de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo estimulante (FSH). Estudos iniciais com análogos potentes desta liberulina (LHRH), levaram à revisão de todo o mecanismo a nível intracelular deste peptídeo, pois apresentavam uma ação inibitória paradoxal, embora fossem agonistas.

Trabalhos de vários grupos, em especial de Knobil (5), revelaram que o LHRH é liberado em pulsos. Na mulher, a amplitude e frequência dos pulsos variam de acordo com a fase menstrual, possivelmente por modulação retroalimentar pelos estrógenos e progesterona (6). Na fase folicular, os pulsos ocorrem a cada 90 minutos, enquanto que na fase luteal, a cada 180 minutos. No homem, a pulsabilidade aparece basicamente a partir da puberdade, mas sem a periodicidade cíclica da mulher (7).

Sob a influência desta liberação pulsátil do LHRH, as células gonadotróficas da hipófise anterior secretam LH, FSH, permitindo a manutenção do trofismo das gônadas; testículos no homem, e ovários na mulher.

Com esta estimulação, os testículos liberam andrógenos, basicamente a testosterona, os folículos ovarianos secretam estrógenos e o corpo lúteo libera estrógeno e progesterona (8), (9). Por outro lado, a manutenção dos níveis constantes do LHRH no plasma leva à interrupção da secreção gonadotrófica que só volta a responder se for restabelecida a pulsabilidade da liberulina. A ausência de LH e FSH leva à involução gonadal.

Esta ação paradoxal inibidora do LHRH e de seus análogos, quando administrados de forma a manter o nível plasmático constante, foi brilhantemente vislumbrada como forma de induzir a involução das gônadas (10). Esta abordagem não teria os inconvenientes da ablação cirúrgica e nem os efeitos diversos da administração de hormônios endócrinos, especialmente dos andrógenos na mulher e dos estrógenos no homem (11).

2. ANÁLOGOS LHRH

Mais de três mil análogos foram sintetizados e testados. Destes, apenas sete têm interesse, e já estão em várias fases de estudos experimentais e clínicos. São a busarelina, a histrelina, o leuprolide, a lutrelina, a nafarelina, a triptolinerina e o zoladex. Os quatro primeiros são mono-peptídios. São semelhantes ao LHRH, mas sem a glicina no terminal N, a qual foi substituída pela etilamina. Os demais são decapeptídios. Todos apresentam substituições no sexto aminoácido da cadeia, que no caso do LHRH é a glicina (tabela 1) (12) (13).

* Ex-Professor assistente da Disciplina de Farmacologia da FUABC

** Acadêmico da Faculdade de Medicina da FUABC

*** Professor titular da Disciplina de Farmacologia da FUABC e Professor assistente do Instituto de Ciências Básicas da USP

**** Pós graduanda do Instituto de Ciências Básicas da USP

TABELA 1

Tabela 1 — LHRH e seus análogos agonistas. O LHRH é também denominado GnRH e livalina. O D-6-Trp é denominado de triptoterina ou Decapeptyl R.

Nome Genérico				
LHRH	GLYy	Gly NH2	1	EV
1. Buserelina	D-Ser	E	Amida	100 SC,IN, DEPOT SC
2. Histrelina	D-His	E	Amida	100
3. Leuprolide	D-Leu	E	Amida	50 SC, IN
4. Lutrelina	D-Trp-Mleu	E	Amida	100
5. Nafarelina	D-Nat1			100 SC, IN, DEPOT SC
6. Triptoterina	D-Trp			100 IM
7. Zoladex	D-Ser	AzGly		50 SC, DEPOT SC

Tomar-se-á como peptídeo representativo dos decapeptídios a triptoterina, pois todos têm mecanismo de ação semelhante. A triptoterina é um decapeptídeo que apenas difere do LHRH natural por ter na sexta posição o aminoácido triptofano na forma destrógiro, ao invés da glicina, naturalmente levógiro. Esta única alteração torna este peptídeo análogo cerca de cem vezes mais potente que o natural. Enquanto a meia vida do LHRH está em torno de alguns minutos, a da triptoterina está por volta de oito horas. É evidente que a alteração permitiu uma maior resistência às enzimas de hidrólise e uma ligação mais duradoura com o receptor. A administração de triptoterina induz uma liberação aguda dos hormônios gonadotróficos, seguida de uma dessensibilização dos receptores hipofisários. Sua ação é semelhante à do LHRH natural, porém mais intensa e prolongada. A administração de nova dose de análogos no intervalo da dessensibilização dos receptores os mantém nesta condição.

Desta forma, a administração repetida, tanto de LHRH quanto dos análogos, mantém as condições de refratariedade dos receptores hipofisários, respeitando-se os intervalos apropriados. Orientando-se pela meia vida dos análogos, pode-se administrar uma ou duas doses diárias para manter esta condição indefinidamente. A produção dos análogos em forma galênica de liberação constante e gradual por mais de quatro semanas permite que a administração seja mensal. As formas de apresentação são o spray para inalação, a injeção parenteral e o implante subcutâneo (depot sc). A triptoterina é, por enquanto, a única a ter apresentação em forma de injeção intramuscular, tanto para administração diária como mensal (14) (15).

A dessensibilização dos receptores impede que os Gonadotrofos respondam a estímulos de liberação dos hormônios LH e FSH. Conseqüentemente, os níveis ativos destes hormônios caem abaixo do normal, deixando de estimular as gônadas, e estas por sua vez, deixam de secretar os hormônios sexuais esteróides, cujos níveis caem a valores de castração. Conseqüentemente, as células periféricas dependentes voltam ao estado de pré-estimulação hormonal. Isto se traduz pela involução de determinados tecidos, como testículos e próstata no homem, e ovários e endométrio na mulher (16), (17).

As administrações repetidas não têm, até o momento, mostrado antigenicidade importante (17), (18). Isto se explica pelo baixo peso molecular destes peptídios e as poucas alterações na fórmula do LHRH natural, embora deve-se estar atento a esta potencialidade.

Em resumo, os análogos LHRH levam a uma castração hipotalâmica reversível (18), (19) por dessensibilização dos receptores nas células gonadotróficas na hipófise anterior. Esta ação terapêutica abrange uma série de efeitos que são inerentes à castração e não adversos, são eles: impotência e ondas de calor.

3. TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

O câncer pode ser definido como uma moléstia com características de multiplicação e crescimento celular descontrolados, acoplados a uma diferenciação celular limitada ou aberrante, numa situação de imunoincompetência do organismo hospedeiro. Assim o tecido epitelial acinar da próstata pode apresentar, na malignização, aspectos histológicos que variam desde o bem diferenciado ao totalmente indiferenciado (20). Existe, atualmente, a tendência cada vez mais acentuada em considerar tais moléstias como sendo adquiridas (21), sobre uma base genética, e não apenas uma lesão loco-regional (22). Sob este prisma, firma-se o conceito de que o câncer evolui de clones sucessivos que sofrem alterações em seu material nuclear; as metástases poderão acontecer numa fase precoce do que previamente aceito.

As modalidades de terapêutica oncológica são: a cirurgia e radioterapia, a quimioterapia e hormonioterapia e imunoterapia e os agentes biológicos. Embora haja uma série de dificuldades, particularmente a nível de avaliação dos resultados, procura-se associar as diversas modalidades de tratamento no intuito de se obter o máximo de ação terapêutica e o mínimo de efeitos adversos (23), (24).

Dos onze principais cânceres, cinco a seis podem, ser classificados como hormoniodependentes. O câncer de mama (24), de próstata (35), de pâncreas (26), dos ovários (27) e o melanoma são suscetíveis de tratamento hormonal. Isto inclui mais de um terço de todos os novos casos diagnosticados a cada ano e de todos os óbitos anuais por câncer.

Estes dados refletem a importância da hormonioterapia na oncologia e explicam o enorme interesse traduzido em intensa pesquisa dos peptídios hipotalâmicos. Sua introdução na terapêutica ainda está insipiente, mas o volume de trabalhos já indica o início de uma nova geração de drogas reguladoras hormonais.

HAMAOU, A. et al. Interactions between Hypothalamic-Hypophysary Hormones and its analogs in the anti therapy. *Arq. med. ABC*, 14(2): 69-71, 1991.

Abstract: It is well known today that the Endocrine system is controlled by neuronal pulses, through the hypothalam, The hypothalam throws peptides into the porta circulation which takes them to the anterior hypophysis. Nowadays the hormoniotherapy is widely used as a treatment against various types of cancer such as melanoma, breast, prostatic and ovary cancer. Based on the articles of many others authors who have studied hypothalamic hormones analogues and their functioning, the authors describe how the hypothalamic hypophysary axis works, the action of the analogue triptoreline and make comments on the present situation of the hormoniotherapy.
Key Words: Neoplasms, hormone-therapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU, H.S. Os oncogenes e a etiologia do cancer. *Rev. Bras. Cancerol.*, 32(3):251-52, 1986.
2. ARNAUD, R.; LACHANCE, R.; KELLY, S.J.; BELANGER, A. Loss of luteinizing hormone bioactivity in patients with prostatic cancer treated with an LHRH antagonist and a pure antiandrogen. *Clin. Endocrinol.*, 24:21-30, 1986.
3. BECK, W.; WUTTKE, W. Diurnal variations of plasma luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin in boys and girls from birth to puberty. *J. Clin. Invest. Metab.*, 50:635-39, 1980.
4. BELCHETZ, P.E.; PLANT, T.M.; NAKAY, Y.; KEOGH, E.J.; KNOBIL, E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropic releasing hormone. *Science*, 202:631, 1978.
5. BERK, M.L.; FINKELSTEIN, J.A. Afferent projections to the preoptic area and hypothalamic regions in the rat brain. *Neuroscience*, 6:1601-24, 1981.
6. BOCCARDO, F.; DECENSI, A.; GUARNIERI, D. Long term results with a long-acting formulation of D-Trp-6-LHRH in patients with prostatic cancer: an italian prostatic cancer project (P.O.N.C.A.P.). *Study Prostate*, 11:243-55, 1987.
7. DURAND, J.C. Le traitement du cancer du sein en 1987. *Presse Med.*, 16:609-10, 1987.
8. HOLLANDER, V. Prostate Cancer: clinical trials of gonadotropin-releasing hormone analogs as an alternative to orchiectomy. *The Mount Sinai J. Med.*, 52:205-6, 1985.
9. JOUVE, M.; PALANGIE, T.; DORVAL, T. Cancer du sein metastase. Modalite d'association entre chimiotherapie et hormonotherapie. Resultats d'un essai controle. *Bull. Cancer*, 74:249-60, 1987.
10. KNOBIL, E. The neuroendocrine control of menstrual cycle. *Rec. Prog. Hormone Research*, 36:53-88, 1980.
11. KRAMER, S.H.; SPAHT, J.; BRENDLER, C.B.; GLENN, J.F.; PAULSON, D.F. Experiences with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J. Urol.*, 124:233-25, 1980.
12. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A.; LACHANCE, R.; GIGUERE, M. Long term treatment with luteinizing hormone

- releasing hormone agonists and maintenance of serum testosterone to castration concentrations. *Br. Med. J.*, 291:369-70, 1985.
13. MEAKIN, J.L.; KEOGH, E.J.; MARTIN, C.E. Human anti-luteinizing hormone releasing hormone antibodies in patients treated with synthetic luteinizing hormone. *Steril.*, 43:811-13, 1985.
14. NETTER, A.; BLACKER, C.; WAHL, P.; SCHOLLER, R. Etudes sur la physiologie de l'hormone folliculostimulante FSH: action sur la cellule granulense ovarienne. *Bull. Acad. Natle Med.*, 171:371-77, 1978.
15. PARMAR II; NICOLL, J.; STOCKDALE, A. Advanced ovarian carcinoma: response to the agonist D-Trp-6-LHRH. *Cancer Treat. Reports*, 69:1341, 1985.
16. PAZ-BOUZA, J.I.; REDDING, T.W.; SCHALLY, A.V. Treatment of nitrosamine induced pancreatic tumors in hamsters with analogs of somatotastin and luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84:1112-6, 1987.
17. PILICORI, M.; FLAMINGI, C. GnRH agonists and antagonists: Current clinical status. *Drugs*, 35:63-82, 1988.
18. ROGER, M.; DUCHIER, J.; LAHLOU, N.; SCHALLY, A.V. Traitement des cancers prostatiques par administration periodique d'une preparation a liberation programme de D-Trp-6-LHRH. *Ann. Urol.*, 20:109-112, 1986.
19. SANDOW, J. Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin. Endocrinol.*, 18:571-92, 1983.
20. SANTEN, R.J.; MANNI, A.; HARVEY, H. Gonadotropic releasing hormone (GnRH) analogs for the treatment of breast and prostatic carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 7:129-145, 1986.
21. SCHALLY, A.V.; COY, D.J.; MEYERS, C.A. Hypothalamic Regulatory Hormones. *Ann. Rev. Biochem.*, 47:89-128, 1978.
22. SCHALLY, A.V.; REDDING, T.W.; COMARU-SCHALLY, A.M. Potencial use of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone in the treatment of hormone sensitive neoplasms. *Cancer Treat. Rep.*, 68:281-89, 1984.
23. SCHALLY, A.V.; AIMURA, A.; KASTIN, A.J. The gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates the secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. *Science*, 173:1036-38, 1971.
24. SCHALLY, A.V.; COY, D.H.; ARIMURA, A. LH-RH agonists and antagonists. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 18:318-24, 1980.
25. SHIBASAKI III, M.F.S. Effect of estradiol on the pituitary response to intravenous stimulation with luteinizing hormone-releasing in menopausal women. *Fertil. Steril.*, 46:385-91, 1986.
26. STEEL, G.G.; PECKHAM, M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of activity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5:85-91, 1979.
27. ZORN, J.R.; TANGER, C.; ROGER, M.; GRENIER, J.; COMARU-SCHALLY, A.M.; SCHALLY, A.V. Therapeutic hypogonadism induced by a delayed-released preparations of microcapsules of D-Trp-6-Luteinizing Hormone-Releasing Hormone. A preliminary study in eight women with endometriosis. *Int. J. Ferti.*, 31:11-27, 1986.

Recebido em: 09/09/91.

Aprovado em: 01/11/91.