



SOMATOSTATİN ANALOGLARI İLE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI
CURRENT TREATMENT APPROACHES WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES

Ebru UZUNHİSARCIKLİ¹, Mükerrerem Betül YERER AYCAN¹

¹Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Somatostatin, hipotalamustan salgılanan ve hipofizden büyüme hormonu salımını inhibe eden bir nöropeptiddir. Somatostatinin yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı çeşitli somatostatin analogları geliştirilmiştir. Somatostatin analogları olan Oktreotid, Vapreotid, Lanreotid ve Pasireotid somatostatin reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan selektif etken maddelerdir. Bu analoglar, pankreatit, akromegali, özofagus varis kanamasının tedavisinde rutin olarak kullanılırken bazı kanser türlerinde ve nörodejeneratif hastalıklarda da faydalı olabileceklerine dair araştırmalar mevcuttur. Bu derleme, somatostatinin biyolojik fonksiyonlarına, reseptörlerine, analoglarına ve potansiyel terapötik kullanımına farmakolojik olarak güncel bir görüş sunmaktadır.

ABSTRACT

Somatostatin is a neuropeptide that is secreted from the hypothalamus and inhibits the release of growth hormone from the pituitary. Because of the short half-life of somatostatin, various somatostatin analogues have been developed. Octreotide, Vapreotide, Lanreotide and Pasireotide, which are somatostatin analogues, are selective active ingredients that bind to somatostatin receptors with high affinity. While these analogues have been routinely used in the treatment of pancreatitis, acromegaly, esophageal variceal bleeding, there are some researches on these analogues that may also be useful in some types of cancer and neurodegenerative diseases.

This review provides a pharmacologically current view of the biological functions, receptors, analogues and potential therapeutic uses of somatostatin.

Anahtar kelimeler: Antikanser, nörodejenerasyon, oktreotid, vapreotid.

Keywords: Anticancer, neurodegeneration, octreotide, vapreotide.

Makale Geliş Tarihi : 06.11.2019
Makale Kabul Tarihi: 09.06.2020

Corresponding Author: Arş. Gör. Ebru UZUNHİSARCIKLİ,
ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-7088-7490, Erciyes Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri
Telefon: 0352 2076666/ 28276
E-mail: eczebruozturk@gmail.com
Prof. Dr. Mükerrerem Betül YERER AYCAN ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-4503-8032

GİRİŞ

Somatostatin, hipotalamustan salgılanan ve hipofizden büyüme hormonu salımını inhibe eden, 14 amino asitten oluşan bir nöropeptiddir. Hipotalamustan salınan somatostatin "somatostatin-14" olarak da isimlendirilir. Gastrointestinal kanal çeperinde ve pankreastaki delta hücrelerinde "somatostatin-28" veya "intestinal somatostatin" adı verilen ve 28 amino asit içeren bir diğer türü bulunur. Somatostatin-14 ve 28 aynı etkileri oluştururlar (1). Somatostatin 14 ve 28, beyin her yerine dağılıp nörotransmitter olarak hareket eder. *In vitro* ve *in vivo* olarak nöronal dokudan salınabilirler ve hedef nöronlarda reseptörleri aracılığıyla adenilat siklaz veya iyon kanalları gibi ikincil mesajcı sistemlerin aktivitesini modüle edebilirler. G protein kenetli olan bu beş reseptör alt tipi, somatostatin reseptör 1-5 (SSTR1-SSTR5), nöronlar tarafından eksprese edilir (2-4). Farklı analoglar için farmakolojik seçicilikleri, doku dağılımları, düzenlemeleri ve hücre içi sinyal yolları ile farklılaşırlar. Somatostatin-14, tüm somatostatin reseptör alt tiplerine yüksek afinite ile bağlanır. Somatostatin tarafından aktive edilebilen birkaç ikincil mesajlaşma sistemi vardır. Bir sinyal yolağı, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini azaltan adenilat siklazı inhibe eden G-proteinlerinin aktivasyonunu içerir. Diğer sinyal mekanizmalarının nihai sonucu hücre içi Ca^{2+} seviyesindeki azalmadır ve hormon salımının inhibisyonuna yol açar (5,6). Somatostatin, çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenlemek için beyin, pankreas, bağırsak, hipofiz bezi, tiroid bezi, böbrek ve immün sistem gibi çeşitli hedefleri etkiler (7). Somatostatin, ekzokrin, endokrin, parakrin ve otokrin aktivitesine sahip düzenleyici inhibitör bir peptid olarak işlev gösterir (8). Etkileri arasında endok-

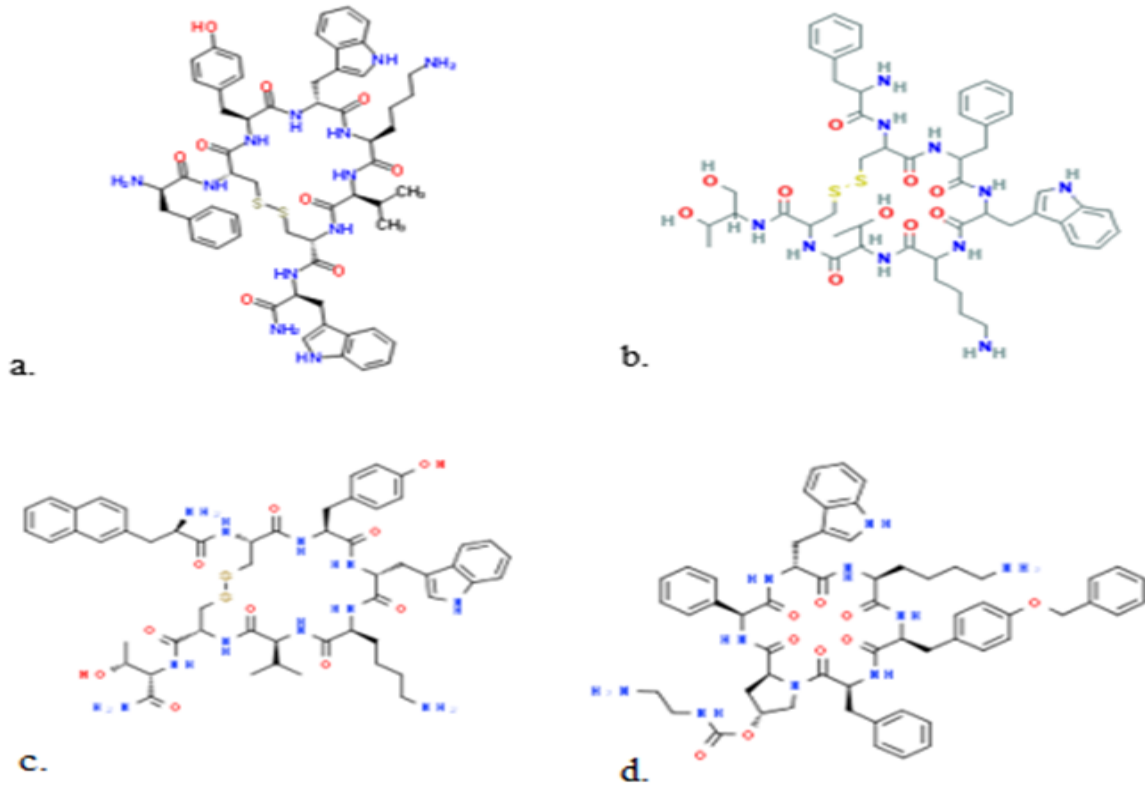
rin ve ekzokrin sekresyonların inhibisyonu, sinir iletiminin modülasyonu, motor ve kognitif işlevlerin sürdürülmesi, bağırsak motilitesinin inhibisyonu, besin maddelerinin ve iyonların emilimi, vasküler kontraktilete ve hücre proliferasyonu vardır. Merkezi sinir sistemi ve birçok dokuda yaygın olarak bulunan yüksek afiniteli plazma membran reseptörleri, somatostatinin biyolojik etkilerine aracılık etmektedir (7, 8). Glukoza bağlı somatostatin salgılanması hem membrana bağlı hem de bağımsız yollar içerir. Glukozun neden olduğu elektriksel aktivite, somatostatin salımını tetiklemesine rağmen, glukoz ayrıca, cAMP'ye bağımlı olarak somatostatinin ekzositozu uyarımı yoluyla somatostatin salgılanmasını uyarır. cAMP'nin hücre içi uygulaması, konsantrasyona bağlı bir somatostatin ekzositoz uyarımı ve sitoplazmik $[Ca^{2+}]$ yükselmesine neden olur (9).

Doğal somatostatin peptidlerinin kısa yarılanma ömrü nedeniyle daha uzun etkili olan birçok somatostatin peptid analogu sentezlenmiştir (7). Vapreotid, Oktreotid ve Lanreotid siklik oktapeptid yapıda; Pasireotid, siklik heksapeptid yapıdadır (2, 10). Somatostatin analoglarının kimyasal yapısı, Şekil 1'de gösterilmiştir (11).

Bu derlemede, somatostatinin biyolojik fonksiyonlarına, reseptörlerine, analoglarına ve potansiyel terapötik kullanımına farmakolojik olarak güncel bir görüş sunulması amaçlanmaktadır.

Somatostatin Analogları**Vapreotid**

Vapreotid, spesifik olarak sst2 reseptörüne daha zayıf bir şekilde de sst3, sst4, sst5 reseptörüne bağlanan güçlü bir somatostatin analogudur (6,12). Vapreotid'in intraserebroventriküler enjeksiyon uygulanması ile yapı-



Şekil 1. Somatostatin analoglarının kimyasal yapısı
a. Vapreotid, b. Oktreotid, c. Lanreotid, d. Pasireotid

lan çalışma kan beyin bariyerini geçtiğini göstermiştir (13). Vapreotid, ana hormondan daha yüksek metabolik stabiliteye sahip bir somatostatin analogudur. Vücutta sitokrom p450 3A4 (CYP3A4) enzimi ile metabolize edilir. Vapreotid, safrada %76 oranında elimine edilir, kalan kısım böbreklerden atılır. Vapreotid, sirozlu karaciğer hastalarında görülen özofagus varis kanamasının tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca analjezik amaçlı, AIDS ile ilişkili diyare hastalarının tedavisinde ve gastrointestinal tümörlerde antineoplastik ajan olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Splanknik kan akışını azaltır, büyüme hormonu salımını inhibe eder, peptidlerin ve vazoaktif bileşiklerin nöroendokrin tümörlerden salımını inhibe eder. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte analjezik etkisini P maddesi antagonisti olması ve taşikinin NK1 reseptör antagonisti olarak etki göstermesi ile sağladığı tespit edilmiştir. Doğrudan ve dolaylı antineoplastik etkilerini büyüme hormonunun salgılanmasını inhibe ederek ve insülin ile gastrointestinal hormonların salımını düzenleyen diğer peptidleri inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Vapreotid'in yan etkilerinin baş ağrısı, yorgunluk, diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısı olduğu bildirilmiştir (6,7,14, 15).

Oktreotid

Oktreotid, esas olarak sst2 reseptörüne bağlanarak doğal hormon somatostatini taklit eden farmakolojik özelliklere sahip uzun etkili bir analogdur. Oktreotid, metastatik karsinoid tümörlerle ve vazoaktif intestinal peptid salgılayan adenomlarla ilişkili semptomları tedavi etmekte kullanılır. Oktreotid, akromegali hastalarında büyüme hormonu ve IGF-1 (somatomedin C) seviyelerini normaleştirebilir. Oktreotid'in yaygın olarak bildirilen yan etkileri, kardiyak iletim bozukluğu, safra kesesi çamuru ve hiperglisemidir (2, 16, 17).

Lanreotid

Lanreotid, sst2 ve sst5 reseptörleri aracılığıyla beyinde büyüme hormonu salımını inhibe eden uzun etkili bir somatostatin analogudur. Lanreotid cAMP'yi baskılayarak ve Ca²⁺ aracılı depolarizasyonu inhibisyonu ve membranın hiperpolarizasyonuna yol açan K⁺ ve Ca²⁺ gibi iyon akımlarının aktivasyonu ile antisekretuar etkilerini gösterir. Sst reseptörlerinin aktivasyonu ile tümör büyümesini ve tümör anjiyogenezini destekleyen maddelerin üretimini durdurarak hücre siklusunun durmasını sağlar ya da apoptozu indükleyerek antiproliferatif etkilerini gösterir. Lanreotid, nöroendokrin tümörlerin, özellikle karsinoid sendromun neden olduğu semptomların tedavisinin yanı sıra akromegali tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Lanreotid'in yan etkileri, diyare, safra kesesi taşı ve hipertansiyondur (7,16, 18).

Pasireotid

Pasireotid, somatostatin benzeri aktiviteye sahip, sentetik, uzun etkili bir analogdur. Pasireotid'in SSTR bağlanma profili, diğer somatostatin analoglarından farklıdır. Pasireotid, somatostatin reseptörleri 1, 3 ve 5 için çok daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahip iken somatostatin reseptörü 2'ye daha düşük bir afinite ile bağlanır. Somatostatin reseptörlerinin aktivasyonu, ACTH salgısının inhibisyonuna neden olur ve Cushing sendromu hastalarında azalmış kortizol salgılanmasıyla sonuçlandığı için tedavide kullanılır. Pasireotid'in yan etkileri,

safra kesesi taşı, kronik yorgunluk, hipoglisemi, artmış serum alanin aminotransferaz, bulantı ve kusmadır (19,20).

Somatostatin analogları pankreatit, akromegali ve özofagus varis kanamasının tedavisinde rutin olarak kullanılır. Bunun dışında bazı kanser türlerinde ve nörodegeneratif hastalıklarda da faydalı olabileceklerine dair araştırmalar mevcuttur.

Somatostatinin Nörodegeneratif Hastalıklardaki Rolü

Beyindeki somatostatinerjik sistemler, çeşitli fizyolojik ve patolojik nöronal fonksiyon için gereklidir ve nörodegeneratif hastalıklarda rol oynamaktadır. Hipokampus ve amigdalanın internöronlarında, somatostatin bulunmaktadır ve sıklıkla gama aminobutirik asit (GABA) ile birlikte salınır. Postsinaptik ve presinaptik potasyum akımlarının artırılması ve kalsiyum iyonu iletkenliğinin azaltılması sayesinde, somatostatin sistemi uyarıcı sinaptik iletimin inhibisyonunda önemli bir yere sahiptir. Hipokampus ve amigdala, ilişkisel hafıza oluşumunun önemli unsurları olduğu için, somatostatin, ilgili beyin alanlarının fonksiyonunu modüle ederek bilişsel ve duygusal işlemlerde yer alır (21-23). Bazı hayvan çalışmaları, somatostatin seviyesi ile bellek performansı arasındaki korelasyonu göstermiş ve somatostatinin, kazanıma doza bağlı katılımını kanıtlamıştır (24, 25). Serebral korteks ve beyin omurilik sıvısındaki düşük somatostatin seviyeleri, alzheimer hastalarının tipik bir özelliğidir ve somatostatin, aynı zamanda, Aβ'yi degrade eden neprilisin enzim aktivitesinin bir düzenleyicisidir (21).

Alzheimer hastalığında (AH) somatostatinin azalma seviyesi demans derecesi ile korelasyon gösterir. Bu nöropeptidin kullanımının, tek başına veya asetilkolin ile birlikte AH için etkili bir nörotransmitter replasman tedavisinin geliştirilmesinde mantıklı bir adım olacağı düşünülmektedir. Doğal olarak oluşan somatostatin-14, kısa yarılanma ömrü nedeniyle uygun olmadığı için kimyasal olarak kararlı olan ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip somatostatin analoglarının bu amaçla kullanımını araştırılabilir (26).

Beş somatostatin reseptör alt tipinin tümü, beyinde, bellek işlemlerinde yer alan alanlarda yüksek düzeyde yaygın şekilde eksprese edilir, ancak sst1 reseptörü için yeterli veri yoktur. CA1 hipokampal alanındaki sst2 reseptör ifadesi çok yüksektir (21). Gen eksikliği olan farelerle yapılan deneyler, bu reseptörün karmaşık modülatör rolünü göstermiştir: mekansal öğrenme, sst2 reseptörüne sahip olmayan farelerde edimsel koşullanma şeklindeki öğrenmenin bozulduğu durumlarda kolaylaştırılmıştır. Bu değişikliklere artmış glutamaterjik geçiş eşlik etmiştir (27). Bazı yeni verilere göre, nöronal silia üzerinde eksprese edilen sst3 reseptörü, nesne tanıma hafızasında çok önemli bir rol oynar. Bu etkinin CA1 hipokampal bölgesinde adenilat siklaz aracılı uzun süreli potansiyalizasyon artışı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Sst4 reseptörü ifadesi neokorteks ve hipokampuste nispeten yoğundur. Sst4 reseptörü agonistleri ile yapılan farmakolojik çalışmalar, hafızanın doza bağımlı bir şekilde geliştirildiğini ve sst4 ile sst2 reseptörlerinin fonksiyonel bir etkileşimi olduğunu göstermiştir. Beyindeki sst5 dağılımı, diğer reseptörlerden farklıdır: çok yüksek sst5 benzeri immünoreaktiv-

te, bazal ön beyinde ve talamusta çok yüksek olarak ölçülebilir ve bu reseptör alt tipinin diğer somatostatin reseptörleri ile karşılaştırıldığında farklı işlevi olduğunu düşündüren hipokampus ve hipotalamusta oldukça düşüktür (21, 28-30).

Somatostatinin Kanserdeki Rolü

Somatostatin analoglarının kanser tedavisinde bazı tümörlerin tedavisinde faydalı ve nispeten toksik olmayan bir adjuvan tedavi sağlayabileceği düşünülmektedir (8). Peptid reseptörlerinin insan kanserlerinin *in vivo* hedeflenmesi için başarıyla kullanılabilirliği bilinmektedir. Hedefleme için moleküler temel, peptid reseptörlerinin belirli tümörlerde büyük miktarlarda eksprese edilebileceği *in vitro* gözlemine dayanır (6).

Antitümör aktivite, hedef hücreler üzerindeki G-protein bağlı reseptörler ve tümör hücreleri üzerindeki SSTR'ler yoluyla meydana gelir (31). Somatostatin sst1, sst4 ve sst5, MAP kinaz yolağını modüle eder ve G1 hücre döngüsünün durmasını uyarır. Sst3 ve sst2, sırasıyla p53'e bağımlı ve bağımsız mekanizmalar tarafından apoptozu teşvik eder (7). Somatostatinin antitümör aktivitesindeki direkt etkileri arasında protein fosfatazların aktivasyonu ve hücre içi tirozin fosfatazın aktivasyonu yer alır. Ayrıca endonükleaz aktivasyonu ve protein-53-Bax indüksiyonu ile kanser hücrelerinde apoptoz gerçekleşir. Somatostatin, siklik adenosin monofosfat ve kalsiyum üretiminin inhibisyonu yoluyla mitojenik hormonların, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin inhibisyonu aracılığıyla direkt olarak antitümör aktivite gösterir (31).

Somatostatinin tümör büyümesi üzerindeki dolaylı etkileri, büyümeyi teşvik eden hormonların salgılanmasının ve çeşitli kanser türlerinin büyümesini uyarıcı büyüme faktörlerinin inhibe edilmesinin bir sonucu olabilir. Somatostatin ve analogları sst5 aracılığıyla insülinin ve sst2 aracılığıyla gastrin ve glukagon gibi tümör büyümesinin düzenlenmesi ile ilişkili pankreatik ve gastrointestinal hormonların salınımını inhibe ederler (7). Somatostatin ve analogları, dolaylı olarak, anjiyogenezin inhibisyonu ile tümör gelişimini ve metastazı da kontrol edebilir (32).

Somatostatin analogları, *in vitro* ve *in vivo* olarak anjiyogenezini inhibe eder. Somatostatin, endotel hücre büyümesini ve monosit göç istilasını inhibe ederek antianjiyogenez bir faktör olarak hareket edebilir ve sst2, sst3 veya sst5 bu etkilerde rol oynayabilir. İnsan primer kolorektal karsinomunda, küçük hücreli akciğer karsinomunda, meme karsinomu, renal hücreli karsinomda ve malign lenfomada, somatostatin ve reseptörlerinin tümör içinde aşırı ekspresyonu olduğu belirtilmektedir (33-35).

SONUÇ

Literatürden elde edilen veriler, somatostatin ve analoglarının, büyümeyi inhibe edici etkisine somatostatin reseptörlerinin dahil olabileceği ve somatostatin reseptörlerini eksprese eden tümörlerin bu analoglar ile tedavisi için uygun olabileceğini göstermektedir. Somatostatinin nörodejeneratif hastalıklarda ve bazı kanser türlerinde potansiyel terapötik etkisinin olabileceği literatürde yer alan çalışmalarda tespit edilmiştir ve bu derlemede belirtilmiştir. Bu derleme ile somatostatinin biyolojik fonksiyonları, reseptörleri, analogları ve po-

tansiyel terapötik kullanımlarının farmakolojik olarak değerlendirilmesi gelecek çalışmalara ışık tutabilmesi açısından önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. Prof. Dr. Levent Üstünes, Gemaş Yayıncılık, 2019, Erişim tarihi: 24.09.2019
2. Perez J, Hoyer D. Co-expression of somatostatin SSTR-3 and SSTR-4 receptor messenger RNAs in the rat brain. *Neuroscience* 1995; 64(1): 241-253.
3. Bell GI, Reisine T. Molecular biology of somatostatin receptors. *Trends Neurosci* 1993; 16: 34-38.
4. Raynor K, Wang HL, Dichter M, Reisine T. Subtypes of brain somatostatin receptors couple to multiple cellular effector systems. *Mol Pharmacol* 1991; 40(2): 248-253.
5. Ludvigsen E, Stridsberg M, Taylor JE, et al. Subtype selective interactions of somatostatin and somatostatin analogs with sst 1, sst 2, and sst 5 in BON-1 cells. *Medical Oncology* 2004; 21(3): 285-295.
6. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrine reviews* 2003; 24(4): 389-427.
7. Ferjoux G, Bousquet C, Cordelier P, et al. Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris* 2000; 94(3): 205-210.
8. Evers BM, Parekh D, Townsend Jr CM, Thompson JC. Somatostatin and analogues in the treatment of cancer. A review. *Ann Surg* 1991; 213(3):190.
9. Denwood G, Tarasov A, Salehi A, et al. Glucose stimulates somatostatin secretion in pancreatic δ -cells by cAMP-dependent intracellular Ca^{2+} release. *J Gen Physiol* 2019; 151(9):1094-1115.
10. Hoyer D, Lübbers H, Bruns C. Molecular pharmacology of somatostatin receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 350(5):441-453.
11. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5293243.html?rid=0b49e106-fb90-4ecf-a94a-db6ced7a679d>, Erişim tarihi: 13.10.2019
12. Rai U, Thrimawithana TR, Valery C, Young SA. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: current view and potential applications. *Pharmacol Ther* 2015; 152:98-110.
13. Banks WA, Schally AV, Barrera CM, et al. Permeability of the murine blood-brain barrier to some octapeptide analogs of somatostatin. *PNAS* 1990; 87(17):6762-6766.
14. Fortune BE, Jackson J, Leonard J, Trotter JF. Vapreotide: a somatostatin analog for the treatment of acute variceal bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(14):2337-2342.
15. Beltrutti DP, Moessinger S, Varrassi G. The epidural and intrathecal administration of somatostatin-release inhibiting factor: Native and synthetic analogues. *Curr Rev Pain* 2000; 4(1):82-90.
16. Hannon JP, Nunn C, Stolz B, et al. Drug design at peptide receptors. *J Mol Neurosci* 2002; 18(1-2):15-27.
17. Kéri G, Schwab R, Szokoloczi O, Szüts T, Szolcsanyi J. TT-232: An anti-tumour and anti-inflammatory peptide therapeutic in clinical development. *Int J*

- Pept Res Ther 2005; 11(1):3-15.
18. Mazziotti G, Giustina, A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary* 2010; 13 (1):60-67.
 19. McKeage K. Pasireotide in acromegaly: a review. *Drugs* 2015; 75(9):1039-1048.
 20. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286(1-2):69-74.
 21. Borbély É, Scheich B, Helyes Z. Neuropeptides in learning and memory. *Neuropeptides* 2013; 47 (6):439-450.
 22. Baraban SC, Tallent MK. Interneuron diversity series: interneuronal neuropeptides-endogenous regulators of neuronal excitability. *Trends Neurosci* 2004; 27:135-142.
 23. McDonald AJ, Mascagni F. Immunohistochemical characterization of somatostatin containing interneurons in the rat basolateral amygdala. *Brain Res* 2002; 943:237-244.
 24. Vécsei L, Bollok I, Telegdy G. Intracerebroventricular somatostatin attenuates electroconvulsive shock-induced amnesia in rats. *Peptides* 1983; 4:293-295.
 25. Nakagawasa O, Hozumi S, Tan-No K, et al. Immunohistochemical fluorescence intensity reduction of brain somatostatin in the impairment of learning and memory-related behaviour induced by olfactory bulbectomy. *Behav Brain Res* 2003; 142:63-67.
 26. Wilson RS, Martin EM. New intrathecal drugs in Alzheimer's disease and psychometric testing. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 531(1):180-186.
 27. Dutar P, Vaillend C, Viollet C, et al. Spatial learning and synaptic hippocampal plasticity in type 2 somatostatin receptor knock-out mice. *Neuroscience* 2002; 112:455-466.
 28. Einstein EB, Patterson CA, Hon BJ, et al. Somatostatin signaling in neuronal cilia is critical for object recognition memory. *J Neurosci* 2010; 30:4306-4314.
 29. Epelbaum J, Guillou JL, Gastambide F, et al. Somatostatin, Alzheimer's disease and cognition: an old story coming of age? *Prog Neurobiol* 2009; 89:153-161.
 30. Stroth T, Kreienkamp HJ, Beaudet A. Immunohistochemical distribution of the somatostatin receptor subtype 5 in the adult rat brain: predominant expression in the basal forebrain. *J Comp Neurol* 1999; 412:69-82.
 31. Keskin O, Yalcin S. A review of the use of somatostatin analogs in oncology. *Onco Targets Ther* 2013; 6:471.
 32. Woltering EA, Watson JC, Alperin-Lea RC, et al. Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanisms of action. *Invest New Drugs* 1997; 15:77-86.
 33. Reubi JC, Horisberger U, Laissue J. High density of somatostatin receptors in veins surrounding human cancer tissue: role in tumor-host interaction? *Int J Cancer* 1994; 56:681-688.
 34. Weckbecker G, Raulf F, Stolz B, Bruns C. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacol Therapeut* 1993; 60(2):245-264.
 35. Froidevaux S, Eberle AN. Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. *J Pept Sci* 66 (3):161-183.