

Received: 2012.12.15
Accepted: 2013.10.21
Published: 2013.12.31

Ogólnoustrojowe i miejscowe mechanizmy prowadzące do kacheksji w chorobach nowotworowych

Systemic and local mechanisms leading to cachexia in cancer

Kamil Grabiec, Marta Burchert, Marta Milewska, Maciej Błaszczyk, Katarzyna Grzelkowska-Kowalczyk

Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Kacheksja to wieloczynnikowy zespół zaniku mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej, powodujący postępującą utratę masy ciała, związany ze złym rokowaniem w chorobie nowotworowej. Badania przeprowadzone na zwierzęcych modelach doświadczalnych oraz obserwacje pacjentów wykazały udział czynników humoralnych wydzielanych przez komórki nowotworowe i tkanki chorego w regulacji procesów prowadzących do wyniszczenia organizmu. Kacheksji często towarzyszy anoreksja wywołana przewagą sygnałów hamujących apetyt w podwzgórzu, takich jak uwalnianie proopiomelanokortyny oraz anoreksygennym działaniem cytokin prozapalnych (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α). Kacheksji towarzyszą rozległe zmiany metaboliczne polegające na wzroście wydatkowania energii w spoczynku oraz zaburzeniach przemian węglowodanów, białek i lipidów. Wzrost ekspresji białek rozprzęgających fosforylację zwiększa termogenezę w mięśniach szkieletowych. Niedotlenienie tkanki nowotworowej z powodu jej rozrostu poza naczynia krwionośne aktywuje czynnik transkrypcyjny HIF-1, który nasila glikolizę, prowadzi do wzrostu zawartości mleczanu oraz aktywacji nieefektywnego energetycznie cyklu Cori. Utrata tkanki tłuszczowej następuje pod wpływem zwiększonej lipolizy wywołanej przez czynnik mobilizujący lipidy LMF i cytokiny prozapalne. Zmniejszenie masy mięśni szkieletowych w kacheksji jest spowodowane ograniczeniem syntezy białek na etapie inicjacji i elongacji translacji z jednoczesnym wzrostem ich degradacji za pośrednictwem proteolitycznych szlaków: ubikwitynozależnego i lizosomalowego. Głównymi mediatorami wyniszczenia mięśni szkieletowych w chorobie nowotworowej są: czynnik indukujący proteolizę (PIF), cytokiny prozapalne i angiotensyna II działające za pośrednictwem zwiększonego poziomu reaktywnych form tlenu (ROS) i jądrowego czynnika NF- κ B oraz glikokortykosteroidy aktywujące czynniki transkrypcyjne Foxo i miostatynę. Zrozumienie złożoności współdziałania czynników wytwarzanych przez nowotwór i organizm chorego może stanowić podstawę do opracowania skutecznych metod leczenia kacheksji w chorobie nowotworowej i innych stanach patologicznych.

Słowa kluczowe:

anoreksja • HIF-1 • kacheksja nowotworowa • LMF • PIF • utrata mięśni szkieletowych • utrata tkanki tłuszczowej

Summary

Cachexia is a multifactorial syndrome of atrophy of skeletal muscle and adipose tissue, resulting in progressive loss of body weight associated with low quality of life and poor prognosis in cancer. Studies on experimental animal models and observations on patients

have shown that the soluble factors secreted by tumor cells and tissues of the patient can participate in regulation of the wasting process. Cachexia is often accompanied by anorexia, which is caused by predominance of signals inhibiting appetite in the hypothalamus, such as release of proopiomelanocortin and anorexigenic action of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α). Cachexia is also accompanied by extensive metabolic changes consisting of increase of resting energy expenditure and disturbance of carbohydrate, protein and lipid metabolism. Increased expression of protein uncoupling phosphorylation leads to increased thermogenesis in skeletal muscle. Tumor tissue hypoxia caused by its growth beyond blood vessels activates the transcription factor HIF-1, which results in increase in glycolysis, and leads to lactic acid accumulation and activation of the energy inefficient Cori cycle. Loss of fat tissue is caused by increase of lipolysis induced by lipid-mobilizing factor (LMF) and proinflammatory cytokines. Skeletal muscle wasting in cachexia is caused by a reduction of protein synthesis at the stage of initiation and elongation of translation and the simultaneous increase of protein degradation via ubiquitin-dependent and lysosomal pathways. The main mediators of skeletal muscle wasting in cancer are proteolysis-inducing factor (PIF), proinflammatory cytokines, and angiotensin II acting through increased levels of reactive oxygen species (ROS) and nuclear factor NF- κ B activation, as well as glucocorticoid activated FOXO transcription factors and myostatin. Understanding of the complexity of the interaction of factors produced by the tumor and the patient's body may form the basis for the development of effective treatments for cachexia in cancer and other pathological conditions.

Key words: anorexia • HIF-1 • cancer cachexia • LMF • PIF • skeletal muscle wasting • adipose tissue wasting

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1085135>

Word count: 5207

Tables: –

Figures: 1

References: 86

Adres autorki: dr hab. Katarzyna Grzelkowska-Kowalczyk, prof. SGGW; Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa, Polska; e-mail: k_grzel_kow@poczta.fm

Wykaz skrótów: **a-MSH** – a-melanokortyna (a-melanocortin); **AMPK** – kinaza zależna od adenozylo-monofosforanu (AMP-activated protein kinases); **APP** – białka ostrej fazy (acute phase proteins); **APR** – odpowiedź ostrej fazy (acute-phase response); **ATGL** – lipaza triacyloglicerolowa swoista dla adipocytów (adipose triglyceride lipase); **C/EBP** – czynniki transkrypcyjne C/EBP, białka wiążące się z sekwencją CCAAT (CCAAT-enhancer-binding proteins); **CRP** – białko C-reaktywne (C reactive protein); **eIF** – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji (eukaryotic initiation factor); **Foxo** – czynniki transkrypcyjne z rodziny FOXO (forkhead box O); **HIF-1** – czynnik indukowany przez hipoksję (HIF1 – hypoxia inducible factor-1); **HSL** – lipaza zależna od hormonów (hormone-sensitive lipase); **IFN- γ** – interferon γ ; **IL** – interleukina; **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa; **LMF** – czynnik mobilizujący lipidy (lipid mobilizing factor); **LPL** – lipaza lipoproteinowa; **MIC-1** – cytokina hamująca makrofagi (macrophage inhibitory cytokine 1); **NF- κ B** – czynnik transkrypcji jądrowej kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NPY** – neuropeptyd Y; **PDH** – dehydrogenaza pirogronianowa; **PDHK** – kinaza dehydrogenazy pirogronianowej; **PI3K** – 3-kinaza fosfatydyloinozytolowa; **PIF** – czynnik indukujący proteolizę (proteolysis-inducing factor); **PKA** – kinaza białkowa A; **POMC** – proopiomelanokortyna; **PPAR** – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor); **SREBP** – białko wiążące się z elementem odpowiedzi na sterole (sterol regulatory element binding protein); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α ; **UCP** – białka rozprzęgające (uncoupling proteins); **ZAG** – cynkowa glikoproteina α_2 .

WPROWADZENIE: KACHEKSJA – DEFINICJA I OBJAWY

Kacheksja pochodzi z języka greckiego „*kakos*” i „*hexia*” – „zła kondycja”, wskazuje na związek ze złym rokowaniem i już dawno uznano ją za główną cechę wielu typów nowotworów. Kacheksja dotyczy dwóch trzecich wszystkich pacjentów chorych na raka i jest bezpośrednią przyczyną jednej piątej liczby zgonów związanych z chorobą nowotworową [66]. W 2008 r. Cachexia Consensus Conference zdefiniowała kacheksję jako „złożony zespół metaboliczny związany z podstawową chorobą i charakteryzujący się utratą mięśni z lub bez utraty masy tkanki tłuszczowej” [63].

Utrata masy jest ważnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka. Wykorzystując retrospektywną ocenę w wielośrodkowym badaniu ponad 3000 pacjentów z różnymi typami nowotworów, ustalono umiarkowaną lub poważną utratę masy u 30-70% pacjentów, uzależnioną od typu nowotworu, umiejscowienia guza, jego rozmiaru, stadium choroby, wieku pacjenta oraz typu leczenia [16]. Najczęściej występowanie utraty masy zaobserwowano u pacjentów z zaawansowanymi guzami żołądka, trzustki, płuc, jelita grubego, głowy oraz szyi. Pacjenci z nowotworami zaawansowanymi często tracą 10% lub więcej masy ciała. Istnieje mniejsze ryzyko utraty masy ciała u pacjentów z nowotworami piersi lub hematologicznymi. Dla każdego typu nowotworu czas przeżycia jest krótszy u pacjentów, którzy doświadczyli utraty masy, niż u tych, których masa nie uległa zmianie. U pacjentów zdiagnozowanych w początkowych stadiach kacheksji (< 5% ubytku masy ciała) znacznie lepszy jest czas przeżycia oraz wyniki leczenia chemioterapią [49].

U pacjentów z chorobą nowotworową masa ciała zmniejsza się ze względu na wyczerpywanie się zarówno masy tkanki tłuszczowej, jak i masy mięśni szkieletowych, podczas gdy przedział niemięśniowych białek jest względnie zachowany, co odróżnia kacheksję od głodzenia. Utrata masy obu tkanek może być rozległa, np. u chorych na raka płuc, którzy utracili 32% masy ciała sprzed choroby, może nastąpić ubytek 85% całkowitej ilości tkanki tłuszczowej, 75% masy mięśni szkieletowych oraz znaczący spadek zawartości składników mineralnych, co sugeruje ubytek kości [68]. Znaczna utrata masy mięśni szkieletowych częściowo wyjaśnia występowanie objawów, takich jak zmęczenie, osłabienie, niewydolność oddechowa, zła kondycja fizyczna, a to ogranicza zdolności do wykonywania czynności życia codziennego, interakcji społecznych, a także pogarsza jakość życia [21].

Skuteczne leczenie pacjentów z kacheksją wymaga zrozumienia mechanizmów prowadzących do stopniowej utraty tkanek oraz roli czynników nowotworowych i czynników pochodzących z organizmu chorego w procesie wyniszczania. W pracy omówiono złożoność współdziałania czynników wytwarzanych przez nowotwór oraz organizmu chorego, które mogą się przyczynić do odkrycia nowych sposobów leczenia kacheksji.

BILANS ENERGII W KACHEKSJI NOWOTWOROWEJ

Utrzymanie stałej masy ciała zależy od równowagi między pobieraniem energii i jej wydatkiem. Do utraty masy w wyniszczeniu nowotworowym przyczynia się zarówno zmniejszenie spożycia energii, jak i wzrost wydatku energetycznego.

Anoreksja – przyczyny i mechanizmy

Anoreksja, definiowana jako utrata chęci do jedzenia, jest częstym zjawiskiem wśród chorych na raka. Przedwczesne uczucie sytości, często zgłaszane przez chorych, pojawia się po przyjęciu nawet niewielkiej ilości pokarmu. Może to być spowodowane obecnością guza w przewodzie pokarmowym, który przeszkadza w transporcie treści pokarmowej lub zaburza wchłanianie substancji przez błonę śluzową.

Mimo że anoreksja często towarzyszy kacheksji, prawdopodobnie nie ma to związku przyczynowo-skutkowego. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że ograniczenie dawki pokarmowej (tzw. pair feeding) nie prowadzi do takiej utraty masy i nieprawidłowości metabolicznych, jakie są obserwowane u zwierząt z nowotworem. W rzeczywistości skład ciała w kacheksji przypomina raczej ten występujący w infekcjach i urazach, niż przy głodzeniu organizmu. Również zmiany składu ciała w kacheksji różnią się od stwierdzanych w anoreksji, gdzie utracie podlega głównie tkanka tłuszczowa i w niewielkim stopniu mięśnie [48], podczas gdy w kacheksji utrata obu tkanek jest równomierna.

Przeprowadzone badania ujawniły, że zmniejszone przyjmowanie pokarmu (>1500 kcal/dzień), jednocześnie z utratą masy ciała (10% lub większą) oraz ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna [stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w krwi – 10 mg/l lub wyższe] należą do najważniejszych parametrów identyfikujących chorych na raka z niekorzystnym rokowaniem, podczas gdy sam spadek masy nie jest prognostyczną zmienną [20]. Wyniki te sugerują, że anoreksja jest ważnym zjawiskiem w kacheksji, jednak nie jest bezpośrednio odpowiedzialna za utratę masy, głównie mięśni szkieletowych.

Anoreksja nowotworowa może być wynikiem braku równowagi między sygnałami oreksygennymi, takimi jak neuropeptyd Y (NPY) i sygnałami anoreksygennymi, takimi jak proopiomelanokortyna (POMC), z przewagą tych drugich [15]. Neurony NPY zwiększają impulsację przywspółczulną oraz zmniejszają wydatkowanie energii podczas spoczynku, natomiast POMC stymuluje aktywność współczulną i zwiększa poziom zużycia energii w spoczynku. U szczurów z doświadczalnie wywołanym mięsakiem, dopodwzgórzowe iniekcje NPY są mniej skuteczne w stymulacji pobierania pokarmu niż u zwierząt kontrolnych.

Poziom i uwalnianie NPY w jądrach przykomorowych podwzgórze są zmniejszone u szczurów z nowotworem, podczas gdy u zwierząt głodzonych wzrastają. U myszy

nowotwór MAC16 prowadzi do rozwoju kacheksji bez spadku spożycia pokarmu, ale równocześnie spożycie pokarmu nie wzrasta, aby zapobiec utracie masy ciała. U tych zwierząt ekspresja NPY jest regulowana właściwie w odpowiedzi na zmniejszenie tkanki tłuszczowej, co sugeruje, że produkty nowotworu mogą hamować transport, uwalnianie NPY lub zakłócać aktywność struktur podrzędnych wobec neuronów NPY [7]. U anorektycznych pacjentów chorych na raka, poziom NPY jest niższy niż u osób z grupy kontrolnej i koreluje ze stopniem anoreksji [30].

Podwzgórzowa melanokortyna (α -MSH), produkt POMC, jest zaangażowana w kontrolę prawidłowego przyjmowania pokarmu. α -MSH indukuje anoreksję przez aktywację dwóch różnych receptorów melanokortyny (Mc3r i Mc4r), które znajdują się w podwzgórzu oraz innych obszarach mózgu. Wydaje się, że zwiększona sygnalizacja melanokortyny w ośrodkowym układzie nerwowym jest zaangażowana w patogenezie nowotworowej anoreksji, ponieważ syntetyczny antagonisty Mc3r i Mc4r, podany do trzeciej komory mózgu anorektycznych szczurów z rakiem prostaty powoduje zwiększone spożycie pokarmu i znaczący wzrost masy ciała [80]. Kacheksja wywołana przez lipopolisacharydy lub wzrost guza ma bardziej łagodny przebieg u myszy z knock-outem genu Mc4r lub u myszy, którym podawano antagonistę Mc3r/Mc4r [44].

Uwalnianie substancji chemicznych przez komórki nowotworowe lub układ odpornościowy chorego również może być przyczyną anoreksji. Wiele cytokin, w tym IL-1 α , IL-1 β i IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) wykazują wpływ na apetyt. Cytokiny są transportowane przez barierę krew-mózg i współdziałając z luminalną powierzchnią komórek śródbłonki mózgu powodują uwalnianie substancji wpływających na apetyt [4]. Receptory TNF- α i IL-1 znajdują się w obszarach mózgu podlegających regulacji przez podwzgórze, które kontrolują przyjmowanie pokarmu. Anoreksja wywołana TNF- α i IL-6 może być blokowana przez inhibitory cyklooksigenazy, co sugeruje że prostaglandyny (PG), takie jak PGE2 są bezpośrednim mediatorem ograniczenia apetytu.

Od niedawna ze zjawiskiem anoreksji i utraty masy ciała u chorych na raka łączy się cytokinę hamującą makrofagi 1 (MIC-1), należąca do nadrodziny transformującego czynnika wzrostu- β [31]. U pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty stwierdzono bezpośredni związek między stężeniem MIC-1 w surowicy a utratą masy ciała, podczas gdy u myszy z przeszczepioną tkanką guza prostaty obserwowano znaczną utratę masy ciała i zmniejszenie spożycia pokarmu.

Wzrost wydatku energetycznego

Spoczynkowy wydatek energii stanowi około 70% całkowitej energii zużywanej przez osoby prowadzące siedzący tryb życia. Jedną z przyczyn zwiększonego spoczynkowego wydatku energii u niektórych pacjentów z nowotworem może być zwiększona termogeneza w brunatnej tkance

tłuszczowej i mięśniach szkieletowych. Pojedyncze badanie, w którym próbkę tkanki okołonadnerczowej poddano ocenie w mikroskopie świetlnym wykazało, że brunatna tkanka tłuszczowa jest obecna u 80% pacjentów z wyniszczeniem nowotworowym, w porównaniu z 13% w wiekowo odpowiadającej grupie kontrolnej [62]. Termogenne działanie brunatnej tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych wynika z obecności białek rozprzęgających (UCP), które pośredniczą w przenikaniu protonów przez wewnętrzną błonę mitochondrialną, osłabiając sprzężenie oddychania z fosforylacją ADP. Istnieją trzy białka UCP: UCP1, które można wykryć jedynie w brunatnej tkance tłuszczowej, UCP2 – obecne w większości tkanek oraz UCP3 – obecne w brunatnej tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych [54].

U myszy z wyniszczeniem nowotworowym poziom mRNA UCP1 w brunatnej tkance tłuszczowej jest znacznie wyższy niż poziom kontrolny, podczas gdy ekspresja UCP2 i UCP3 nie zmienia się w tkance tłuszczowej, ale ulega znacznemu zwiększeniu w mięśniach szkieletowych. Podobne wyniki uzyskano u szczurów z wyniszczeniem nowotworowym wywołanym eksperymentalnie [6]. Okazało się, że poziom mRNA dla UCP3 może być do pięciu razy wyższy w mięśniu prostym brzucha u chorych na raka z kacheksją, w porównaniu z grupą kontrolną oraz z pacjentami, którzy nie utracili masy ciała, co sugeruje, że przyrost mRNA dla UCP3 może zwiększać wydatkowanie energii oraz przyczyniać się do katabolizmu tkanki. Mechanizm wzrostu tego poziomu w mięśniach szkieletowych jest złożony. W szczurzym modelu kacheksji, wzrost UCP był związany z dwukrotnym wzrostem krążących kwasów tłuszczowych, natomiast redukcja hiperlipidemii kwasem nikotynowym zmniejszała ekspresję UCP3 w mięśniu płaszczkowatym, ale nie w mięśniu brzuchatym [11]. Prawdopodobnie niektóre cytokiny i czynniki nowotworowe mogą zwiększać poziom UCP zarówno w brunatnej tkance tłuszczowej, jak i w mięśniach szkieletowych.

Większość komórek nowotworowych wykorzystuje glikolizę jako główny szlak metaboliczny wytwarzania ATP. Jednym z proponowanych mechanizmów tego zjawiska jest dysfunkcja mitochondriów, ponieważ mitochondrialne DNA koduje 13 elementów łańcucha oddechowego i jest prawdopodobne, że mutacje mogłyby powodować nieprawidłowości w oddychaniu komórkowym [13]. Rzeczywiście, komórki z zakłóceniami procesu oddychania, z delecjami w mitochondrialnym DNA wykazują zwiększoną zależność od glikolizy, zwiększenie aktywności NADPH, aktywację szlaku przetrwania Akt, oporność na leki przeciwnowotworowe oraz zwiększoną przeżywalność w warunkach niedotlenienia [51]. Inne mechanizmy uwzględniają wpływ niedotlenienia guza spowodowany jego rozrostem poza naczynia krwionośne (ryc. 1). Hipoksja aktywuje czynnik transkrypcyjny HIF-1 (czynnik indukowany niedotlenieniem 1), który zwiększa transkrypcję komórkowych transporterów glukozy GLUT-1 i co najmniej jednej izoformy wszystkich podstawowych enzymów glikolizy [86]. Ponadto HIF-1 aktywuje kinazę dehydrogenazy pirogronianowej (PDHK), która fosforyluje i inaktywuje kompleks dehydrogenazy pirogronianowej

wej (PDH), przekształcającej pirogronian w acetylo-CoA w mitochondriach [35]. Skutkiem powyższych zmian jest gromadzenie pirogronianu, który następnie jest przekształcany w mleczan przez dehydrogenazę mleczanową (LDH) [10]. Konwersja glukozy do kwasu mlekowego jest procesem niewydajnym energetycznie i oznacza, że wzrost nowotworu wymaga 40 razy więcej glukozy, niż gdyby była ona w pełni utleniana w cyklu kwasów tricarbonsowych. Ponadto w wątrobie chorego zachodzi przemiana mleczanu w glukozę, co jest kolejnym nieefektywnym energetycznie procesem, znanym jako cykl Cori, który wymaga 6 moli ATP do wygenerowania 1 mola glukozy z 2 moli kwasu mlekowego. Cykl Cori u pacjentów z nowotworem może być przyczyną dodatkowych strat energii, nawet do 300 kcal/dzień. Stwierdzono, że poziom mleczanu w tkance nowotworowej koreluje pozytywnie z prawdopodobieństwem przerzutów oraz negatywnie z czasem przeżycia pacjenta [75]. Do nasilenia glukoneogenezy u chorych na raka przyczyniają się również inne substancje, np. glicerol uwalniany w wyniku hydrolizy triacylogliceroli w tkance tłuszczowej oraz aminokwasy pochodzące z rozpadu białek miofibrylarnych w mięśniach szkieletowych. Ponadto wzrost wytwarzania glukozy w wątrobie jest częściowo spowodowany brakiem hamowania glukoneogenezy przez insulinę [83].

STAN ZAPALNY I ODPOWIEDŹ OSTREJ FAZY

Spoczynkowy wydatek energii w chorobie nowotworowej jest znacznie wyższy u osób z podwyższoną odpowiedzią ostrej fazy (acute-phase response, APR). Odpowiedź ostrej fazy to wiele zmian zachodzących w syntezie białek wątroby, polegających na zmniejszeniu wytwarzania albumin na korzyść syntezy białek ostrej fazy (APP), takich jak CRP, fibrynogen, makroglobulina 2 oraz antytrypsyna α -1, w odpowiedzi na uraz, zapalenie lub zakażenie. Istnieje związek między odpowiedzią ostrej fazy i utratą masy ciała w nowotworach płuc i przewodu pokarmowego [47]. Odróżnia to utratę masy ciała związaną z chorobą nowotworową od spowodowanej głodem. W przypadku raka trzustki podwyższony poziom APP wiąże się z krótszym czasem przeżycia.

Cytokiny prozapalne związane z chorobą nowotworową, zwłaszcza TNF- α , IL-1 i IL-6, są najważniejsze dla indukcji APR [66]. Nie jest pewne czy wytwarzanie cytokin jest pochodzenia nowotworowego, czy odpowiadają za nią komórki układu odpornościowego gospodarza. Wykazano, że stężenia IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α są znacząco podwyższone w tkance guza. Martignoni i wsp. sugerują, że nadekspresja IL-6 w kachektycznych pacjentów z nowotworem trzustki jest związana ze zdolnością komórek nowotworowych wytwarzających IL-6 do wywoływania nadekspresji IL-6 w leukocytach pacjenta [45]. Badania na modelach nowotworów u gryzoni wykazały ogólnoustrojowy wzrost wytwarzania cytokin prozapalnych, który koreluje z utratą masy ciała. Mysi model wyniszczenia nowotworowego związany z uogólnionym zapaleniem sugeruje, że istnieje wzajemne oddziaływanie między IL-1 β i IL-6 w mikrośrodku guza, co prowadzi do zwiększenia wydzielania

tych cytokin. Zmniejszenie aktywności IFN- γ za pomocą przeciwciał monoklonalnych jednak cofa kacheksję w mysim nowotworze płuc Lewisa [82].

Dokładny mechanizm łączący kacheksję i APR nie jest znany. Prawdopodobnie długotrwała wątrobowa synteza składników ostrej fazy i zwiększony wychwyty aminokwasów przez wątrobę, mogą spowodować redystrybucję tych związków uwalnianych z mięśni szkieletowych, niszczone podczas APR. Rzeczywiście, wytworzenie 1 g fibrynogenu, jednego z ważniejszych białek ostrej fazy, wymaga rozkładu 2,6 g białek mięśniowych [66].

CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE MASĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ W KACHEKSJI

Kwasy tłuszczowe są magazynowane w tkance tłuszczowej jako triacyloglicerole i stanowią 90% zapasów energetycznych u dorosłego człowieka. Enzym lipaza lipoproteinowa (LPL) uwalnia kwasy tłuszczowe z lipoprotein osocza, a te transportowane są do komórek tłuszczowych i służą do syntezy triacylogliceroli. Lipoliza jest wywoływana przez hormony, takie jak adrenalina, glukagon i hormon adrenokortykotropowy (ACTH), w procesie zależnym od cAMP i kinazy białkowej A (PKA), która aktywuje lipazę zależną od hormonów (HSL), główny enzym w konwersji triacylogliceroli do kwasów tłuszczowych i glicerolu. Niedawno opisano inny enzym, lipazę triacylogliceroli tkanki tłuszczowej (ATGL), która swoiście uwalnia długłańcuchowe kwasy tłuszczowe z triacylogliceroli. U ludzi ATGL ma mniejsze znaczenie niż HSL w regulacji lipolizy indukowanej katecholaminami, ale obie lipazy regulują podstawową lipolizę [59].

Utrata tkanki tłuszczowej w kacheksji następuje przede wszystkim z powodu zwiększonej lipolizy, ponieważ istnieje zwiększony obrót glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych, w porównaniu do osób zdrowych lub chorych na raka, ale niewykazujących utraty masy ciała. Stężenia glicerolu, kwasów tłuszczowych i triacylogliceroli w osoczu mierzone na czczo są znacznie wyższe u pacjentów z chorobą nowotworową i kacheksją, niż u pacjentów, którzy zachowali stabilną masę ciała, ponadto takie osoby wykazują większą wrażliwość na lipolityczne działanie adrenaliny. W adipocytach pacjentów z wyniszczeniem poziom mRNA i białka HSL jest podwyższony, odpowiednio o 50 i 100%, pomimo braku zmian poziomu mRNA i białka LPL, chociaż stężenia triacylogliceroli i kwasów tłuszczowych w surowicy są dwukrotnie wyższe, niż u kontroli [67].

U myszy z wyniszczeniem nowotworowym adipocyty są obkurczone i niejednorodne pod względem wielkości, następuje również zwłóknienie w białej tkance tłuszczowej. Ponadto dochodzi do delipidacji adipocytów oraz zmiany konformacji ich błony komórkowej, a w mitochondriach występuje większa liczba grzebieni. Zaobserwowano także znaczną redukcję poziomu zarówno mRNA, jak i białek adipogennych czynników transkrypcyjnych, takich jak C/EBP α i β , PPAR γ oraz SREBP-1c, podczas gdy poziom UCP2 wzrasta [6]. Zmiany te wskazują na zaburzenia nie tylko funkcji maga-

zynowania lipidów w adipocytach, ale również w różnicowaniu tych komórek podczas kacheksji.

Czynnik mobilizujący lipidy – LMF

Costa i Holland jako pierwsi zauważyli, że metabolizm nowotworu sam w sobie nie jest przyczyną zaniku tkanki tłuszczowej. Dalsze badania wykazały, że surowica pochodząca od myszy z chłoniakiem, po wstrzyknięciu zdrowym myszom powoduje szybką mobilizację lipidów [14].

Wykorzystując techniki chromatograficzne [71] z mysiego nowotworu MAC16 wywołującego kacheksję i z moczu ludzi chorych na raka, u których nastąpiła utrata masy ciała wyizolowano materiał o masie cząsteczkowej 43 kDa i sekwencji aminokwasowej identycznej do znanego już białka, cynkowej glikoproteiny α_2 (ZAG). Oczyszczanie czynnika wykazało, że jest to białko odporne na temperaturę, o masie cząsteczkowej 5 kDa, chociaż badania sugerowały wymóg agregacji do wyższej masy cząsteczkowej, do uzyskania aktywności. LMF o masie cząsteczkowej 70-75 kDa, przekształcany przez trypsynę w niskocząsteczkowy nadal aktywny materiał, wyizolowano z płynu puchlinowego od pacjentów z nowotworami wątroby oraz od myszy z mięsakiem [46]. Materiał ten, nazwany toksohormonem L, po wstrzyknięciu myszom wywoływał anoreksję.

LMF wywołuje lipolizę za pośrednictwem cAMP przez stymulację cykazy adenylanowej i, ostatecznie, aktywację HSL (ryc. 1). Badania *in vivo* wykazały, że LMF zmniejsza masę ciała u myszy typu dzikiego z 42% redukcją tłuszczu ciała oraz u myszy ob/ob z 19% redukcją tłuszczu ciała, bez wpływu na zawartość wody w organizmie, masę beztłuszczową, przyjmowanie jedzenia i wody [25]. Czynnikiem ten stymuluje cyklazę adenylanową w tkance tłuszczowej u myszy przez receptory β_3 -adrenergiczne [58]. Badania *in vitro* wykazały, że LMF bezpośrednio zwiększa ekspresję UCP1 w hodowli pierwotnej adipocytów oraz ekspresję UCP2 w mysich miotubach, w mechanizmie zależnym od β_3 -receptorów. LMF zwiększa również ekspresję UCP2 w komórkach nowotworowych za pośrednictwem β_3 -receptorów.

LMF działa przez β -receptor, nie jest zatem zaskakujące, że wykazuje on zdolność do stymulacji syntezy białek w mysich miotubach w procesie zależnym od cAMP oraz zmniejsza degradację białek [28]. Wiadomo, że związki o działaniu agonistycznym do receptorów β -adrenergicznych, odwracają wyniszczenie mięśni u szczurów z nowotworem zmniejszając rozpad białek i nasilając ich syntezę. Wyniki te sugerują, że LMF może chronić mięśnie szkieletowe przed kacheksją i wyjaśniają, dlaczego utrata tkanki tłuszczowej poprzedza utratę białka mięśniowego u chorych z wyniszczeniem nowotworowym [3].

Lipolityczne działanie cytokin prozapalnych

Są dowody, że TNF- α hamuje transkrypcję LPL, co może zapobiegać pobieraniu przez adipocyty kwasów tłuszczowych z lipoprotein osocza, w celu magazynowania w tkan-

ce tłuszczowej, co powoduje wzrost związków lipidowych w krążeniu. Badania na ludzkich adipocytach izolowanych od pacjentów nie wykazały jednak zmniejszenia poziomu mRNA LPL ani spadku aktywności enzymu [67]. TNF- α stymuluje lipolizę w adipocytach, chociaż w przeciwieństwie do LMF, który wykazuje szybkie działanie, działanie cytokiny pojawia się po dłuższej (6-12-godzinnej) inkubacji. W lipolitycznym działaniu TNF- α w ludzkich adipocytach pośredniczy kinaza ERK i wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP [84].

TNF- α indukuje wydzielanie IL-6 oraz wykazuje synergizm z tą cytokiną w wielu jej działaniach. TNF- α , IL-1, IL-6 i IFN- γ przejawiają zdolność do hamowania ekspresji mRNA LPL, ponadto TNF- α , IL-1 i IFN- γ mogą bezpośrednio stymulować lipolizę, podczas gdy IL-6 nie może. Jest jednak mało prawdopodobne, aby spadek LPL powodował wyczerpywanie lipidów komórkowych, obserwowane w wyniszczeniu nowotworowym, prawdopodobnie główną przyczyną tego zjawiska jest wzrost ekspresji i aktywności HSL [3].

CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE MASĘ TKANKI MIĘŚNIOWEJ W KACHEKSJI

U dorosłych zdrowych osobników masa mięśniowa pozostaje na względnie stałym poziomie, jednak w wyniszczeniu nowotworowym dochodzi do zaniku mięśni, który może być spowodowany zmniejszoną syntezą białka, zwiększoną degradacją lub kombinacją obu tych procesów.

Synteza białek w mięśniach szkieletowych podlega regulacji głównie w fazie inicjacji translacji, złożonym procesie angażującym co najmniej 13 czynników inicjujących, w którym istnieją dwa „punkty kontrolne”. Pierwszy z nich polega na wiązaniu metionilo-tRNA (met-tRNA) z rybosomalną podjednostką 40S w sposób zależny od GTP i jest regulowany przez eukariotyczny czynnik inicjacji 2 (eIF2). Odtworzenie GTP po hydrolizie do GDP może być zahamowane przez fosforylację podjednostki α czynnika eIF2, co prowadzi do zahamowania inicjacji translacji [26]. W drugim ważnym etapie kontrolnym inicjacji translacji pośredniczy triada czynników eIF4F, która rekrutuje podjednostkę rybosomalną 40S do mRNA przez rozpoznanie struktury czapeczki 5' (m^7 GpppX) [53]. Kompleks eIF4F składa się z trzech podjednostek: eIF4E, która wiąże 5'-mRNA, eIF4A – helikazy RNA zależnej od ATP oraz eIF4G – białka rusztowania służącego do montażu eIF4E i eIF4A w kompleksie eIF4F. eIF4E jest głównym czynnikiem regulującym, a jego stężenie eIF4E podlega kontroli przez białka wiążące (4E-BP), a ściślej, stopień ich fosforylacji: hipofosforylacja 4E-BP blokuje tworzenie kompleksu eIF4F, ponieważ białko wiążące w tej postaci konkuruje z eIF4G w wiązaniu eIF4E. Fosforylacja przynajmniej dwóch białek wiążących 4E-BP1 i 4E-BP2 jest regulowana przez szlak transdukcji sygnału zawierający kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) oraz kinazę mTOR [52].

Synteza białek jest zmniejszona w zwierzęcych modelach wyniszczenia nowotworowego, a potencjalnym mechanizmem tego zjawiska są zmiany fosforylacji czynników inicjacji translacji. W mięśniach brzuchatym myszy

z nowotworem MAC16 i utratą masy ciała przekraczającą 16% masy początkowej, wykazano aktywację (autofosforylację) kinazy PKR fosforyzującej eIF2 α oraz wzrost fosforylacji tego czynnika [19]. U pacjentów z nowotworem przełyku i żołądka oraz kacheksją, zarówno poziom ufosforylowanej postaci PKR jak i ufosforylowanej podjednostki eIF2 α są znacznie podwyższone, w porównaniu z grupą kontrolną [18]. Wzrost fosforylacji eIF2 α jest, co najmniej częściowo, odpowiedzialny za ubytek białek miofibrylarnych, ponieważ istnieje liniowa zależność między ekspresją miozyny i fosforylacją eIF2 α .

Utrata masy ciała u myszy z rakiem MAC16 jest również związana ze wzrastającą ilością czynnika eIF4E związanego z 4E-BP1 w mięśniu brzuchatym łydki, z powodu hipofosforylacji 4E-BP1 i zmniejszenia stężenia aktywnego kompleksu eIF4G-eIF4E [17]. Może się to przyczyniać do osłabienia syntezy białka, podobnie jak zmniejszenie fosforylacji mTOR i p70^{S6k}. Ponadto dochodzi do pięciokrotnego wzrostu fosforylacji eEF2 (eukaryotic elongation factor 2), co redukuje syntezę białek poprzez wpływ na elongację translacji.

Degradacja białek w mięśniach szkieletowych odbywa się poprzez trzy główne szlaki proteolityczne. Są to:

- system lizosomalny, obejmujący cysteinowe proteazy, katepsyny B, H i L oraz proteazę asparaginianową, katepsynę D, odpowiedzialny głównie za degradację zewnątrzkomórkowych białek i receptorów komórkowych,
- system aktywowany wapniem, do którego należą kalpajny I i II, które są zaangażowane głównie w uszkodzenia tkanek, martwicę i autolizę oraz
- ścieżka ubikwityna-proteasom, zależna od ATP, biorąca udział w demontażu i degradacji mięśniowych miofibrilli [24].

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych nowotworów z wyniszczeniem oraz na pacjentach z kacheksją wykazały, że ścieżka ubikwityna-proteasom odgrywa dominującą rolę w degradacji białek miofibrylarnych, zwłaszcza gdy utrata masy ciała przewyższa 10% masy początkowej [34]. Ostatnie badania [42] sugerują, że czynnik transkrypcyjny Foxo3 kontroluje zarówno szlak ubikwityna-proteasom, jak i szlak lizosomalny w mięśniach, ale kontrola ta odbywa się poprzez inny mechanizm. U pacjentów z niewielką utratą masy ciała (2,9% początkowej wartości), biopsje mięśni nie wykazały zmian w elementach składowych szlaku ubikwityna-proteasom, ale zwiększoną ekspresję mRNA dla katepsyny B [29]. Prawie połowę białek mięśniowych stanowią białka miofibrylarne, które podczas zaniku mięśni są degradowane szybciej od pozostałych. Łańcuch ciężki miozyny jest selektywnie rozpoznawany przez szlak ubikwityna-proteasom w stanach kacheksji, podczas gdy poziom innych podstawowych białek miofibrylarnych, takich jak troponina T, tropomiozyna (postaci α i β) oraz α -aktyna sarkomeru pozostaje niezmienny [1].

Myszy Apc Min/+ są modelem raka jelita grubego, wywołanym punktową mutacją w genie APC (gen pełni funkcję supresora nowotworu), w którym dochodzi do rozwoju

licznych polipów w jelicie („Min” - multiple intestinal neoplasia) i który powoduje rozwój kacheksji. Wykorzystując ten model doświadczalny White i wsp. wykazali, że w początkowej fazie kacheksji dochodzi do zmniejszenia syntezy białek miofibrylarnych i nasilenia proteolizy zależnej od ATP, podczas gdy aktywacja degradacji białek niezależnej od ATP pojawia się w późniejszych etapach choroby [78].

W wyniszczeniu mięśni szkieletowych, oprócz szlaku ubikwityna-proteasom, może odgrywać rolę apoptoza komórek mięśniowych. Ishiko i wsp. zaproponowali dwa mechanizmy ubytku tkanki mięśniowej podczas wzrostu guza: apoptoza we wczesnych stadiach i metaboliczne nieprawidłowości w późnym stadium [27]. Zwiększoną aktywność kaspaz: 1, 3, 6, 8 i 9 zaobserwowano w mięśniu brzuchatym łydki myszy z wyniszczeniem spowodowanym nowotworem MAC16 [5]. W mięśniach szkieletowych szczurów z nowotworem wątroby Yoshida AH-130, u myszy z rakiem płuc Lewisa [74] i u królików z nowotworem UX2 [27] odnotowano zwiększoną fragmentację DNA, co wskazuje na apoptozę. Ponadto ekspresja Bax, białka promującego apoptozę, była wyższa we wczesnych fazach utraty masy ciała. W przeciwieństwie do obserwacji u zwierząt doświadczalnych z wyniszczeniem nowotworowym, wstępne badania nie dostarczyły dowodów na wzrost apoptozy w mięśniach szkieletowych u pacjentów z nowotworem żołądka [8]. Inne badania wykorzystujące biopsję mięśni u chorych z utratą masy ciała z nowotworem górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazały jednak 3-krotny wzrost fragmentacji mięśniowego DNA związany ze zwiększoną fragmentacją polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i zmniejszeniem zawartości białka MyoD, w porównaniu z grupą kontrolną [12].

Czynnik indukujący proteolizę - PIF

PIF jest siarczanowaną glikoproteiną o masie cząsteczkowej 24 kDa, pierwszy raz wyizolowaną z nowotworu MAC16 wywołującego kacheksję [69]. Substancja ta była obecna w moczu pacjentów z utratą masy w wielu typach nowotworów, w tym trzustki, płuc, piersi, jajnika, odbytnicy, jelita grubego i wątroby, ale nie występowała w moczu pacjentów ze stabilną masą ciała. Badania nad PIF wytwarzanym przez linię komórkową MAC16 wykazały, że około 85% cząsteczki ma strukturę węglowodanu z krótkim centralnym łańcuchem polipeptydowym (2-4 kDa) i resztami fosforanowymi, które mogą być dołączone do polipeptydu lub krótkiego łańcucha oligosacharydowego [70].

Dożylnie podanie PIF izolowanego z guza MAC16 lub z moczu kachektycznych pacjentów z rakiem trzustki spowodowało natychmiastowy i głęboki ubytek masy ciała u myszy, sięgający nawet ~10% utraty masy ciała w ciągu 24 godzin [69]. Wystąpiła swoista redukcja masy mięśnia brzuchatego łydki (o 64%) i mięśnia płaszczkowatego (o 17%), ale nie serca lub nerek oraz wzrost masy wątroby (o 10%). Wpływ na mięśnie szkieletowe był związany ze zmniejszeniem syntezy białek (o 50%) oraz wzrostem

degradacji białek (o 50%). PIF powodował swoisty wzrost poziomu mRNA ubikwityny, E2_{14k} i podjednostki C9 proteasomu w mięśniu brzuchatym rydki [43], co sugeruje, że w degradacji białka pośredniczy zwiększona aktywność szlaku ubikwityna-proteasom. Jak się okazało, PIF hamuje również syntezę białek i stymuluje degradację białek bezpośrednio w izolowanych mysich miotubach. Efekty te są całkowicie znoszone w transfekowanych miotubach z mutacją w genie białka hamującego IκBα, w których nie dochodzi do uwolnienia i jądrowej akumulacji czynnika jądrowego κB (NF-κB) [81]. Sugeruje to, że w aktywacji szlaku ubikwityna-proteasom zależnej od PIF pośredniczy czynnik transkrypcyjny NF-κB. Aktywacja NF-κB przez PIF angażuje kaskady sygnałowe obejmujące tworzenie reaktywnych form tlenu (ROS) [56]. Sugeruje się, że PIF powoduje przejściowe zwiększenie tworzenia ROS dzięki aktywacji oksydazy NADPH przez kwas arachidonowy (AA), uwalniany z fosfolipidów błonowych (PL) w reakcji katalizowanej przez fosfolipazę A₂ (PLA₂). Kinaza białkowa C (PKC) odgrywa istotną rolę w aktywacji oksydazy NADPH i okazała się niezbędna w ekspresji szlaku ubikwityna-proteasomy indukowanej PIF przez aktywację NF-κB [64].

Receptor PIF zidentyfikowano w mięśniach szkieletowych i wątrobie, ale nie w tkance tłuszczowej i nerkach [72]. Surowica skierowana przeciwko N-końcowemu fragmentowi receptora blokuje działanie PIF *in vitro*, a także zanik mięśni w modelu wyniszczenia z MAC16 przez osłabianie zmniejszania syntezy białek i wzrostu degradacji białek. Oprócz bezpośredniego wpływu na mięśnie szkieletowe, PIF może również działać pośrednio poprzez indukcję wytwarzania cytokin w wątrobie. Linia ludzkich komórek śródbłonka naczyń wątroby i linia śródbłonka żyły pępowinowej reagują uwalnianiem IL-6 i IL-8 na ludzki rekombinowany PIF [77], co może się przyczynić do wywołania odpowiedzi ostrej fazy w kacheksji. W obserwowanym działaniu pośredniczą ścieżki transkrypcyjne NF-κB i STAT3. W ludzkich komórkach Kupffera i monocytach PIF pobudza wytwarzanie TNF-α, IL-6 i IL-8 [76]. PIF może również wywoływać degradację syndekanu w komórkach śródbłonka żył, co sugeruje związek tego czynnika z tworzeniem przerzutów.

Cytokiny prozapalne w kacheksji mięśniowej

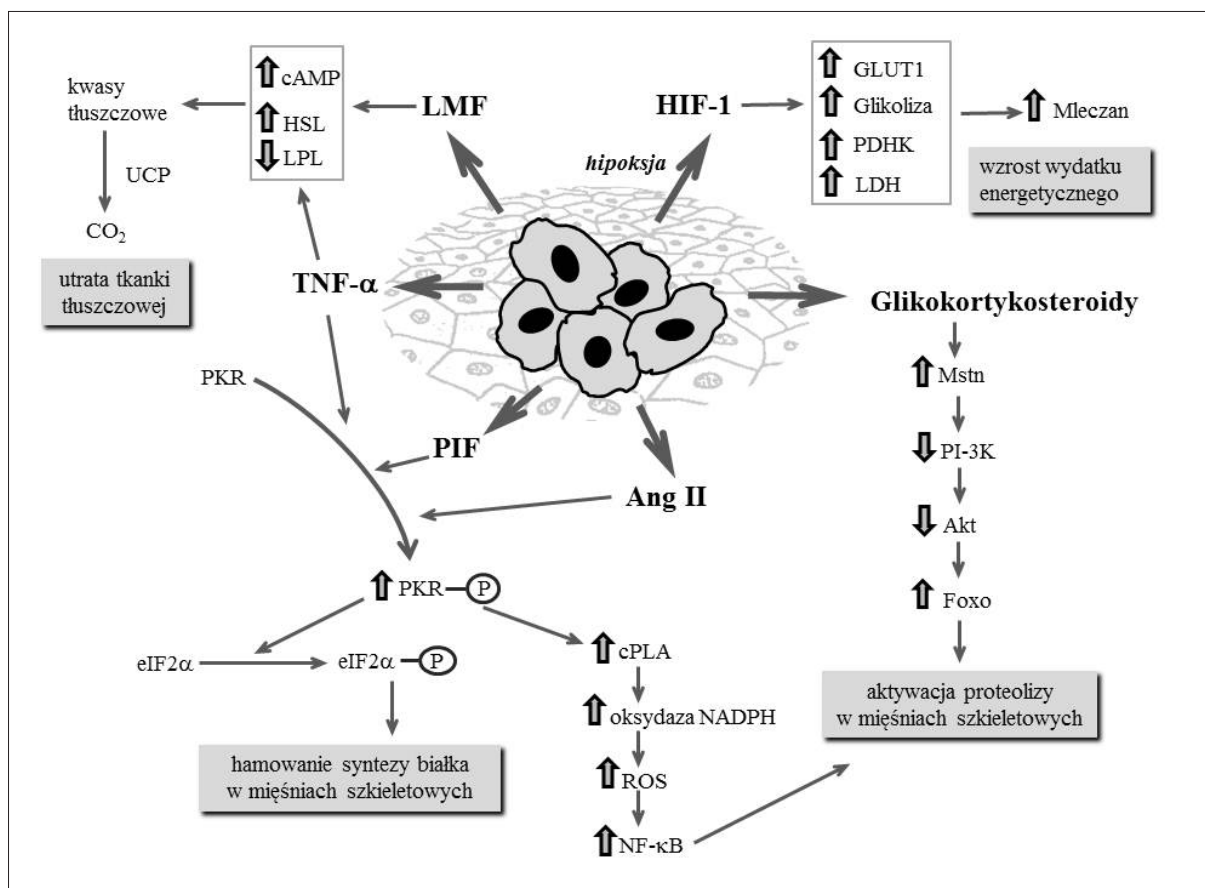
Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że TNF-α odgrywa rolę w utracie masy mięśni w wyniszczeniu nowotworowym, chociaż jego rola u ludzi jest bardziej wątpliwa. U chomika chińskiego przeszczep komórek jajnika transfekowanych ludzkim genem na TNF-α powodował zespół przypominający kacheksję, z postępującym wyniszczeniem, jadłowstrętem i przedwczesną śmiercią [50]. Transplantacja raka płuc Lewisa myszom z wadą receptora typu I dla TNF-α wywołała zmniejszenie utraty masy mięśni szkieletowych, w porównaniu do myszy typu dzikiego, mimo że poziom TNF-α w surowicy był taki sam w obu grupach [40]. Niszczenie mięśni u myszy typu dzikiego było związane ze wzrostem szybkości cząstkowej degradacji białka, co nie było widoczne u transgenicznych zwie-

rząt, jednak w żadnej grupie nie nastąpiła zmiana w syntezie białek. Podobnie jak PIF, TNF-α wywołuje degradację mięśni przez tworzenie ROS i aktywację NF-κB, co prowadzi do indukcji szlaku ubikwityna-proteasom. Wykazano, że TNF-α powoduje wzrost ekspresji transkryptów ubikwityny o wielkości 1,2 i 2,4 kb oraz ligazy ubikwitynowej atrogina 1/MAFbx w mięśniach szkieletowych. Pośredniczy w tym kinaza białkowa p38MAPK, która jest aktywowana przez ROS [38] i ma zasadnicze znaczenie dla ekspresji genów swoistych dla tkanki mięśniowej [33].

Zanik mięśni jest wyraźny u myszy transgenicznych z nadekspresją IL-6, może być całkowicie zablockowany przez przeciwciała rozpoznające receptor IL-6 i jest związany z podwyższonym poziomem mRNA katepsyn (B i L) oraz ubikwityny [73]. W przeprowadzonych niedawno badaniach z wykorzystaniem myszy Apc^{Min/+}, ustalonego modelu raka jelita grubego i wyniszczenia, podanie przeciwciał swoistych receptora IL-6 zapobiegało utracie masy oraz tłumilo degradację białek, bez wpływu na syntezę białek mięśniowych lub sygnalizację związaną z IGF-1 [78]. Badania *in vitro* na mysich miotubach wykazały, że IL-6 skraca czas półtrwania długowiecznych białek przez zwiększoną aktywność proteasomu 26S oraz katepsyn B i L. Sugeruje to, że IL-6 zwiększa degradację białek w mięśniach aktywując zarówno nielizosomalne (ubikwityna-proteasom) jak i lizosomalne (katepsyny) szlaki proteolityczne.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są substancjami pomocniczymi w leczeniu kacheksji ze względu na ich korzystny wpływ na apetyt i dobre samopoczucie, jednak ich stosowanie w końcowym stadium choroby powinno być ograniczone do kilku tygodni, z powodu zdolności do wywoływania zaniku mięśni szkieletowych, przede wszystkim we włóknach mięśniowych typu II. W działaniu glikokortykosteroidów na mięśnie pośredniczy wzrost aktywności szlaku ubikwityna-proteasom [23], ale odbywa się to raczej poprzez czynniki transkrypcyjne Foxo, niż przez NF-κB [61]. Myszy transgeniczne ze swoistą nadekspresją Foxo-1 w mięśniach szkieletowych ważyły mniej od myszy kontrolnych i miały mniejszą masę mięśni szkieletowych, ze stratą zarówno włókien typu I i II [32]. Wystąpiła zwiększona ekspresja jednej z ligaz układu ubikwityna-proteasom, atroginy 1 oraz zwiększona ekspresja lizosomalnej proteiny, katepsyny L. Hamowanie ekspresji Foxo-1 z wykorzystaniem oligonukleotydów RNA prowadzi do wzrostu masy mięśni szkieletowych u kachektycznych myszy i zwiększenia poziomu miogenowego czynnika transkrypcyjnego MyoD [39]. Natomiast aktywny czynnik Foxo-3 stymuluje lizosomalną proteolizę przez zmniejszenie aktywności ścieżki sygnałowej IGF-1/PI3K/Akt w mechanizmach zależnych od mTOR i od transkrypcji. Glikokortykosteroidy wywołują aktywację Foxo przez zmniejszenie aktywności ścieżki PI3K/Akt, co zapobiega fosforylacji Foxo, która umożliwia jego uwolnienie do cytosolu. Aktywacja Akt wywołuje gwałtowny i znaczny przerost mięśni *in vivo*, wraz z aktywacją ścieżki synte-



Ryc. 1. Mechanizmy oddziaływania wybranych czynników humoralnych w kacheksji nowotworowej. Strzałki umieszczone przy nazwach elementów przekazywania oznaczają odpowiednio wzrost lub spadek ich aktywności/poziomu. Skróty: **Akt** – kinaza białkowa B; **Ang II** – angiotensyna II; **cAMP** – cykliczny adenylozomonofosforan; **cPLA** – cytoplazmatyczna fosfolipaza A; **eIF2 α** – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 2a; **Foxo** – czynniki transkrypcyjne z rodziny FOXO; **GLUT1** – transporter glukozy 1; **HIF-1** – czynnik indukowany przez hipoksję; **HSL** – lipaza zależna od hormonów; **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa; **LMF** – czynnik mobilizujący lipidy; **LPL** – lipaza lipoproteinowa; **Mstn** – miostatyna; **NF- κ B** – czynnik transkrypcji jądrowej kappa B; **PDHK** – kinaza dehydrogenazy pirogronianowej; **PI-3K** – 3-kinaza fosfatydyloinozytolowa; **PIF** – czynnik indukujący proteolizę; **PKR** – kinaza białkowa R; **ROS** – reaktywne formy tlenu; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α ; **UCP** – białka rozprężające

zy białka Akt/p70^{S6k} [36]. Wykazano, że IGF-I osłabia zanik mięśni wywołany przez deksametazon zarówno poprzez ścieżkę PI3K/Akt/Foxo, jak i ścieżkę PI3K/Akt/mTOR [37].

Zanik mięśni wywołany glikokortykosteroidami może być związany ze wzrostem wewnątrzmięśniowej ekspresji miostatyny, a delekcja genu miostatyny zapobiega zanikowi mięśni indukowanemu glikokortykosteroidami [22]. Miostatyna zmniejsza ekspresję genów miogennych *MyoD* i *pax3*, podczas gdy związane z ubikwityną ligazy: atrogina 1, MuRF1 i E2_{14k} ulegają pobudzeniu. Czynnik ten może hamować fosforylację Akt, zwiększając tym samym poziom aktywnego Foxo1, ale nie ma wpływu na NF- κ B.

Zhou i wsp. wykorzystując zwierzęce modele doświadczalne wykazali związek między rozwojem kacheksji nowotworowej i aktywacją receptora aktywiny (ActRIIB), głównego białka warunkującego sygnalizację miostatyny [85]. Blokowanie ActRIIB doprowadziło do regeneracji

masy mięśni szkieletowych i serca. Odkrycie to wskazuje na istotną rolę ścieżki sygnałowej zależnej od ActRIIB w indukcji wyniszczenia mięśni i może być wykorzystane w rozwoju terapii przeciwko kacheksji.

Lokireddy i wsp. niedawno dowiedli, że miostatyna jest obficie wydzielana do pożywki inkubacyjnej kultur komórek raka okrężnicy. Traktowanie różnicujących miotub linii C2C12 pożywką uwarunkowaną pochodzącą z hodowli komórek raka okrężnicy linii C26 skutkuje atrofią miotub spowodowaną aktywacją mięśniowoswoistej ligazy E3, atroginy 1, MuRF1 i, w następstwie, wzmocnieniem aktywności ścieżki ubikwitynowo-proteasomowej oraz stymulacją autofagii z udziałem lizosomów. Ponadto pożywka z hodowli komórek nowotworowych C26 stymulowała szlak sygnałowy ActRIIB/Smad, NF- κ B oraz obniżała aktywność ścieżki IGF-I/PI3K/Akt. Obecność związków o działaniu antagonistycznym do miostatyny (postaci rozpuszczalnej receptora – sActRIIB, SB431542 – inhibitora Smad2/3 lub BAY 11-7085 – inhibitora NF- κ B) zapo-

biegała wyniszczeniu komórek mięśniowych indukowanym pożywką uwarunkowaną z hodowli komórek C26, co potwierdza, że miostatyna jest ważnym czynnikiem odpowiadającym za rozwój kacheksji nowotworowej [41].

Angiotensyna II

Hipoteza dotycząca katabolicznego oddziaływania angiotensyny II na mięśnie szkieletowe pochodzi z badań na pacjentach z zastoinową niewydolnością serca, u których leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) powoduje wzrost masy tłuszczu podskórnego i masy mięśniowej [2]. Podawanie angiotensyny II szczerom powodowało znaczny spadek masy ciała, z utratą beztłuszczowej masy ciała jako głównym objawem [9]. Przypisano to przyspieszonemu rozpadowi białka, a badania *in vitro* na mysich miotubach wykazały, że angiotensyna II bezpośrednio wywołuje katabolizm białek mięśniowych poprzez wzrost aktywności i ekspresji szlaku ubikwityna-proteasom [60]. W innych badaniach *in vitro* angiotensyna II hamowała również syntezę białek w mysich miotubach [57].

Angiotensyna II wywołuje aktywację kinazy PKR, spadek syntezy białek i wzrost degradacji białek przez szlak ubikwityna-proteasom [19]. Wiele mechanizmów wzbudzanych przez angiotensynę II w aktywacji szlaku ubikwityna-proteasom jest takich samych jak pod wpływem PIF, np. tworzenie ROS w wyniku aktywacji kinazy PKC i oksydazy NADPH, co prowadzi do stymulacji NF- κ B [56]. Wykazano, że IGF-I osłabia aktywację PKR pod wpływem angiotensyny II przez ekspresję PP1, która defosforyluje PKR, zapobiegając aktywacji NF- κ B i indukcji szlaku ubi-

kwityna-proteasom, a także zmniejszając fosforylację eIF2 w podjednostce α , i zapobiegając obniżeniu syntezy białka [55]. Badania *in vivo* sugerują, że IGF-I blokuje zwiększoną degradację białka indukowaną przez angiotensynę II w mięśniach szkieletowych poprzez alternatywną sygnalizację z udziałem Akt/mTOR/p70^{S6k} [65]. Wyniki te wskazują na dwa szlaki sygnałowe w indukcji ścieżki ubikwityna-proteasom, regulowane przez glikokortykoidy oraz PIF, TNF- α i angiotensynę II (ryc. 1).

PODSUMOWANIE

W ostatniej dekadzie nastąpił znaczny postęp w zrozumieniu mechanizmów prowadzących do utraty masy tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych w wyniszczeniu nowotworowym, ale to dopiero początek rozwoju strategii terapeutycznych. Jest nadzieja, że zostaną odkryte nowe sposoby blokowania ścieżek sygnałowych, aktywowanych w niszczeniu tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych. Mimo że wyniszczenie jest przyczyną śmierci nawet 22% pacjentów z rakiem, postęp w tej dziedzinie nadal jest powolny. Wynika to przede wszystkim z niewystarczającej liczby modeli doświadczalnych i złożoności mechanizmów. Wyniszczenie występuje nie tylko w chorobie nowotworowej, ale również w posocznicy, cukrzycy, ciężkich urazach, niewydolności nerek prowadzącej do kwasicy metabolicznej, w atrofii poodnerwieniowej i związanej z nieważkością. Istnieją podobieństwa w mechanizmach powodujących utratę masy tkanek, szczególnie mięśniowej, w tych warunkach i u chorych na raka. Opracowanie nowych sposobów leczenia kacheksji nowotworowej mogą być zatem skuteczne również w innych stanach patologicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Acharyya S., Butchbach M.E., Sahenk Z., Wang H., Saji M., Carathers M., Ringel M.D., Skipworth R.J., Fearon K.C., Hollingsworth M.A., Muscarella P., Burghes A.H., Rafel-Fortney J.A., Guttridge D.C.: Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell*, 2005; 8: 421-432
- [2] Adigun A.O., Ajayi A.A.: The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric induces in congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia. *Eur. J. Heart Fail.*, 2001; 3: 359-363
- [3] Agustsson T., Ryden M., Hoffstedt J., van Harmelen V., Dicker A., Laurenckiene J., Isaksson B., Permert J., Arner P.: Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res.*, 2007; 67: 5531-5537
- [4] Banks W.A.: Anorectic effects of calculating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*, 2001; 17: 434-437
- [5] Belizario J.E., Lorite M.J., Tisdale M.J.: Cleavage of caspases-1,-3,-6,-8 and -9 substrates by proteases in skeletal muscle from mice undergoing cancer cachexia. *Br. J. Cancer*, 2001; 84: 1135-1140
- [6] Bing C., Russell S., Becket E., Pope M., Tisdale M. J., Trayhurn P., Jenkins J.R.: Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. *Br. J. Cancer*, 2006; 95: 1028-1037
- [7] Bing C., Taylor S., Tisdale M.J., Williams G.: Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide Y. *J. Neurochem.*, 2001; 79: 1004-1012
- [8] Bossola M., Mirabella M., Ricci E., Costelli P., Pacelli F., Tortorelli A.P., Muscaritoli M., Fanelli F.R., Baccino F.M., Tonali P.A., Doglietto G.B.: Skeletal muscle apoptosis is not increased in gastric cancer patients with mild-moderate weight loss. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2006; 38: 1561-1570
- [9] Brink M., Price S.R., Chrast J., Bailey J.L., Anwar A., Mitch W.E., Delafontaine P.: Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 2001; 142: 1489-1496
- [10] Bui T., Thompson C.B.: Cancer's sweet tooth. *Cancer Cell*, 2006; 9: 419-420
- [11] Busquets S., Carbo N., Almendro V., Figueras M., Lopez-Soriano F.J., Argiles J.M.: Hyperlipemia: a role in regulating UCP3 gene expression in skeletal muscle during cancer cachexia? *FEBS. Lett.*, 2001; 505: 255-258
- [12] Busquets S., Deans C., Figueras M., Moore-Carrasco R., Lopez-Soriano F.J., Fearon K.C., Argiles J.M.: Apoptosis is present in skeletal muscle of cachectic gastro-intestinal cancer patients. *Clin. Nutr.*, 2007; 26: 614-618
- [13] Copeland W.C., Wachsman J.T., Johnson F.M., Penta J.S.: Mitochondrial DNA alterations in cancer. *Cancer Invest.*, 2002; 20: 557-569

- [14] Costa G., Holland J.F.: Effects of Krebs-2 carcinoma on the lipid metabolism of male Swiss mice. *Cancer Res.*, 1962; 22: 1081-1083
- [15] Davis M.P., Dreicer R., Walsh D., Lagman R., LeGrand S.B.: Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 1510-1517
- [16] Donohoe C.L., Ryan A.M., Reynolds J.V.: Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2011; 2011: 601434
- [17] Eley H.L., Russell S.T., Tisdale M.J.: Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem. J.*, 2007; 407: 113-120
- [18] Eley H.L., Skipworth R.J., Deans D.A., Fearon K.C., Tisdale M.J.: Increased expression of phosphorylated forms of RNA-dependent protein kinase (PKR) and eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α) may signal muscle atrophy in weight-losing cancer patients. *Br. J. Cancer*, 2008; 98: 443-449
- [19] Eley H.L., Tisdale M.J.: Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 7087-7097
- [20] Fearon K.C., Voss A.S., Hustend D.S.: Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006; 83: 1345-1350
- [21] Fouladiun M., Körner U., Gunnebo L., Sixt-Ammilon P., Bosaeus I., Lundholm K.: Daily physical-rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 6379-6385
- [22] Gilson H., Schakman O., Combaret L., Lause P., Grobet L., Attaix D., Ketelslegers J.M., Thissen J.P.: Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology*, 2007; 148: 452-460
- [23] Hasselgren P.O.: Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1999; 2: 201-205
- [24] Hasselgren P.O., Wray C., Mammen J.: Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 290: 1-10
- [25] Henderson J.T., Mullen B.J., Roder J.C.: Physiological effects of CNTF-induced wasting. *Cytokine*, 1996; 8: 784-793
- [26] Iadevaia V., Wang X., Yoa Z., Foster L.J., Proud C.G.: Evaluation of mTOR-regulated mRNA translation. *Methods Mol. Biol.*, 2012; 821: 171-185
- [27] Ishiko O., Sumi T., Hirai K., Honda K., Nakata S., Yoshida H., Ogita S.: Apoptosis of muscle cells causes weight loss prior to impairment of DNA synthesis in tumor-bearing rabbits. *Jpn. J. Cancer Res.*, 2001; 92: 30-35
- [28] Islam-Ali B.S., Tisdale M.J.: Effect of a tumour-produced lipid mobilizing factor on protein synthesis and degradation. *Br. J. Cancer*, 2001; 84: 1648-1655
- [29] Jagoe R.T., Redfern C.P., Roberts R.G., Gibson G.J., Goodship T.H.: Skeletal muscle mRNA levels for cathepsins B but not components of the ubiquitin-proteasome pathway, are increased in patients with lung cancer referred for thoractomy. *Clin. Sci.*, 2002; 102: 353-361
- [30] Jatoti A., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Klee G.G., Windschitl H.E.: Neuropeptide Y, leptin and cholecystokinin 8 in patients with advanced cancer and anorexia. *Cancer*, 2001; 92: 629-637
- [31] Johnen H., Lin S., Kuffner T., Brown D.A., Tsai V.W., Bauskin A.R., Wu L., Pankhurst G., Jiang L., Junankar S., Hunter M., Fairlee W.D., Lee N.J., Enriquez R.F., Baldoch P.A., Corey E., Apple F.S., Murakami M.A., Lin E.J., Wang C., Durning M.J., Sainsbury A., Herzog H., Breit S.N.: Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF- β superfamily cytokine MIC-1. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1333-1340
- [32] Kaemi Y., Miura S., Suzuki M., Kai Y., Mizukami J., Taniguchi T., Mochida K., Hata T., Matsuda J., Aburatani H., Nishino I., Ezaki O.: Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fibre genes, and impaired glycemic control. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 41114-41123
- [33] Keren A., Tamir Y., Bengal E.: The p38MAPK signaling pathway: a major regulator of skeletal muscle development. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2006; 252: 224-230
- [34] Khal J., Hine A.V., Fearon K.C., Dejong C.H., Tisdale M.J.: Increased expression of proteasome subunits in skeletal muscle of cancer patients with weight loss. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005; 37: 2196-2206
- [35] Kim J.W., Tchernyshov I., Semenza G.L., Dang C.V.: HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.*, 2006; 3: 177-185
- [36] Lai K.M., Gonzalez M., Poueymirou W.T., Kline W.O., Na E., Zlotchenko E., Stitt T.N., Economides A.N., Yancopoulos G.D., Glass D.J.: Conditional activation of Akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy. *Mol. Cell Biol.*, 2004; 24: 9295-9304
- [37] Latres L., Amini A.R., Amini A.A., Griffiths J., Martin F.J., Wei Y., Lin H.C., Yancopoulos G.D., Glass D.J.: Insulin-like growth factor I (IGF-I) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 2737-2744
- [38] Li Y.P., Reid M.B.: NF- κ B mediates the protein loss induced by TNF- α in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000; 279: R1165-R1170
- [39] Liu C.M., Yang Z., Liu C.W., Wang R., Tien P., Dale R., Sun L.Q.: Effect of RNA oligonucleotide targeting Foxo-1 on muscle growth in normal and cancer cachexia mice. *Cancer Gene Therapy*, 2007; 14: 945-952
- [40] Llovera M., Garcia-Martinez C., Lopez-Soriano J., Agell N., Lopez-Soriano F.J., Garcia I., Argiles J.M.: Protein turnover in skeletal muscle of tumour-bearing transgenic mice overexpressing the soluble TNF receptor-1. *Cancer Lett.*, 1998; 130: 19-27
- [41] Lokireddy S., Wijesoma I.W., Bonala S., Wei M., Sze S.K., McFarlane C., Kambadur R., Sharma M.: Myostatin is a novel tumoral factor that induces cancer cachexia. *Biochem. J.*, 2012; 446: 23-36
- [42] Lorite M.J., Smith H.J., Arnold J.A., Morris A., Thompson M.G., Tisdale M.J.: Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis inducing factor (PIF). *Br. J. Cancer*, 2001; 85: 297-302
- [43] Mammucari C., Milan G., Romanello V., Masiero E., Rudolf R., Del Piccolo P., Burden S.J., Di Lisi R., Sandri C., Zhao J., Goldberg A.L., Schiaffino S., Sandri M.: Foxo3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo. *Cell Metab.*, 2007; 6: 458-471
- [44] Marks D.L., Ling N., Cone R.D.: Role of central melanocortin system in cachexia. *Cancer Res.*, 2001; 61: 1432-1438
- [45] Martignoni M.E., Kunze P., Hildebrandt W., Künzli B., Berberat P., Giese T., Klötters O., Hammer J., Büchler M.W., Giese N.A., Friess H.: Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 5802-5808
- [46] McKeown D.J., Brown D.J., Kelly A., Wallace A.M., McMillan D.C.: The relationship between circulatory concentrations of C-reactive protein, inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 2004; 91: 1993-1995
- [47] McMillan D.C., Scott H.R., Watson W.S., Preston T., Milroy R., McArdle C.S.: Longitudinal study of body cell mass depletion and the inflammatory response in cancer patients. *Nutr. Cancer*, 1998; 31: 101-105

- [48] Moley J.F, Aamodt R., Rumble W., Kaye W., Norton J.A.: Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1987; 11: 219-222
- [49] Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J., Aversa Z., Bauer J.M., Biolo G., Boirie Y., Bosaeus I., Cederholm T., Costelli P., Fearon K.C., Laviano A., Maggio M., Rossi Fanelli F., Schneider S.M., Schols A., Sieber C.C.: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia; joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin. Nutr.*, 2010; 29: 154-159
- [50] Oliff A., Defeo-Jones D., Boyer M., Martinez D., Kiefer D., Vuocolo G., Wolfe A., Socher S.H.: Tumours secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell*, 1987; 50: 555-563
- [51] Pelicano H., Xu R.H., Du M., Feng L., Sasaki R., Carew J.S., Hu Y., Ramdas L., Hu L., Keating M.J., Zhang W., Plunkett W., Huang P.: Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. *J. Cell Biol.*, 2006; 175: 913-923
- [52] Proud C.G.: eIF2 and the control of cell physiology. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2005; 16: 3-12
- [53] Proud C.G.: Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. *Biochem. J.*, 2007; 403: 217-234
- [54] Qualliotine-Mann D., Agwu D.E., Ellenberg M.D., McCall C.E., McPhail L.C.: Phosphatidic acid and diacylglycerol synergize in a cell-free system for activation of NADPH oxidase from human neutrophils. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 23843-23849
- [55] Russell S.T., Eley H., Tisdale M.J.: Mechanism of attenuation of angiotensin-II-induced protein degradation by insulin-like growth factor-I (IGF-I). *Cell Signal*, 2007; 19: 1583-1595
- [56] Russell S.T., Eley H., Tisdale M.J.: Role of reactive oxygen species in protein degradation in murine myotubes induced by proteolysis-inducing factor and angiotensin II. *Cell Signal*, 2007; 19: 1797-1806
- [57] Russell S.T., Sanders P.M., Tisdale M.J.: Angiotensin II directly inhibits protein synthesis in murine myotubes. *Cancer Lett.*, 2006; 231: 290-294
- [58] Russell S.T., Zimmerman T.P., Domin B.A., Tisdale M.J.: Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc- α_2 -B-glycoprotein. *Biochem. Biophys. Acta*, 2004; 1636: 59-68
- [59] Ryden M., Jocken J., van Harmelen V., Dicker A., Hoffstedt J., Wiren M., Blomqvist L., Mairal A., Langin D., Blaak E., Arner P.: Comparative studies on the role of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase in human fat cell lipolysis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E1847-E1855
- [60] Sanders P.M., Russell S.T., Tisdale M.J.: Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br. J. Cancer*, 2005; 93: 425-434
- [61] Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Pichard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker S.H., Goldberg A.L.: Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, 2004; 117: 399-412
- [62] Shellock F.G., Riedinger M.S., Fishbein M.C.: Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1986; 111: 82-85
- [63] Siren P.M., Siren M.J.: Systemic zinc redistribution and dyshomeostasis in cancer cachexia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010; 1: 23-33
- [64] Smith H.J., Wyke S.M., Tisdale M.J.: Role of protein kinase C and NF- κ B in proteolysis-inducing factor-induced proteasome expression in C2C12 myotubes. *Br. J. Cancer*, 2004; 90: 1850-1857
- [65] Song Y.H., Li Y., Du J., Mitch W.E., Rosenthal N., Delafontaine P.: Muscle-specific expression of IGF-I blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 451-458
- [66] Stephens N.A., Skipworth R.J., Fearon K.C.: Cachexia, survival and the acute phase response. *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, 2008; 2: 267-274
- [67] Thompson M.P., Cooper S.T., Parry B.R., Tuckey J.A.: Increased expression of the mRNA for hormone-sensitive lipase in adipose tissue of cancer patients. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993; 1180: 236-242
- [68] Tisdale M.J.: Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol. Rev.*, 2009; 89: 381-410
- [69] Todorov P., Cariuk P., McDevitt T., Coles B., Fearon K., Tisdale M.: Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature*, 1996; 379: 739-742
- [70] Todorov P.T., Deacon M., Tisdale M.J.: Structural analysis of a tumor-produced sulfated glycoprotein capable of initiating muscle protein degradation. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 12279-12288
- [71] Todorov P.T., McDevitt T.M., Meyer D.J., Ueyama H., Ohkubo I., Tisdale M.J.: Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res.*, 1998; 58: 2353-2358
- [72] Todorov P.T., Wyke S.M., Tisdale M.J.: Identification and characterization of a membrane receptor for proteolysis-inducing factor on skeletal muscle. *Cancer Res.*, 2007; 67: 11419-11427
- [73] Tsujinaka T., Fujita J., Ebisui C., Yano M., Kominami E., Suzuki K., Tanaka K., Katsume A., Ohsugi Y., Shiozaki M., Monden M.: Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 244-249
- [74] Van Royen M., Carbo N., Busquets S., Alvarez B., Quinn L.S., Lopez-Soriano F.J., Argiles J.M.: DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumour growth: a link with cancer cachexia? *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 270: 533-537
- [75] Walenta S., Wetterling M., Lehrke M., Schwickert G., SundfØr K., Rofstad E.K., Mueller-Klieser W.: High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res.*, 2000; 60: 916-921
- [76] Watchorn T.M., Dowidar N., Dejong C.H., Waddell I.D., Garden O.J., Ross J.A.: The cachectic mediator proteolysis inducing factor activates NF- κ B and STAT3 in human Kupffer cells and monocytes. *Int. J. Oncol.*, 2005; 27: 1105-1111
- [77] Watchorn T.M., Waddell I., Ross J.A.: Proteolysis-inducing factor differentially influences transcriptional regulation in endothelial subtypes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002; 282: E763-E769
- [78] White J.P., Baynes J.W., Welle S.L., Kostek M.C., Matesic L.E., Sato S., Carson J.A.: The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc^{Min/+} mouse. *PLoS One*, 2011; 6: e24650
- [79] Wigmore S.J., Plester C.E., Richardson R.A., Fearon K.C.: Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 1997; 75: 106-109
- [80] Wisse B.E., Frayo R.S., Schwartz M.W., Cummings D.E.: Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology*, 2001; 14: 3292-3301
- [81] Wyke S.M., Tisdale M.J.: NF- κ B mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br. J. Cancer*, 2005; 92: 711-721
- [82] Yasumoto K., Mukaida N., Harada A., Kuno K., Akiyama M., Nakashima E., Fujioka N., Mai M., Kasahara T., Fujimoto-Ouchi K., Mori K., Tanaka Y., Matsushima K.: Molecular analysis of the cytokine network involved in cachexia in colon 26 adenocarcinoma-bearing mice. *Cancer Res.*, 1995; 55: 921-927

[83] Yoshikawa T., Noguchi Y., Doi C., Makino T., Nomura K.: Insulin resistance in patients with cancer: relationships with tumor site, tumor stage, body weight loss, acute-phase response and energy expenditure. *Nutrition*, 2001; 17: 590-593

[84] Zhang H.H., Halbleib M., Ahmad F., Manganiello V.C., Greenberg A.S.: Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*, 2002; 51: 2929-2935

[85] Zhou X., Wang J.L., Lu J., Song Y., Kwak K.S., Jiao Q.: Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell*, 2010; 142: 531-543

[86] Zu X.L., Guppy M.: Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 313: 459-465

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.