



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ»**

**ΚΟΚΚΑΛΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (Επιβλέπων)  
ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)  
ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)**

**ΛΑΡΙΣΑ, 2019**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**«THE GENETIC BASIS OF CACHEXIA IN CANCER»**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να αναγνωρίσω την συμβολή όλων όσων συνέβαλαν στην διεκπεραίωση αυτής της εργασίας και να τους ευχαριστήσω θερμά.

Καταρχάς, οφείλω να ευχαριστήσω την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της διπλωματικής. Πρωτίστως ευχαριστώ θερμά τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Δήμα, ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη της διπλωματικής, για την συνεργασία μας καθώς και την πολύτιμη βοήθεια του σε θέματα επίβλεψης και συμβουλευτικής καθώς και για τον χρόνο που αφιέρωσε. Στην συνέχεια ευχαριστώ την καθηγήτρια κ. Ασπασία Τσέζου και την επίκουρη καθηγήτρια κ. Βαρβάρα Τραχανά για τον χρόνο που αφιέρωσαν και την υπομονή που επέδειξαν.

Τέλος οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια και στους φίλους μου, που μου παρείχαν στήριξη και συμπαράσταση όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρκινική καχεξία είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μάζας σκελετικών μυών με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στον τομέα της κατανόησης της παθοφυσιολογίας και την μελέτη των μηχανισμών που οδηγούν στον καταβολισμό. Περιλαμβάνει διάφορους μεσολαβητές που προέρχονται από τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, που αλληλοεπιδρούν με τα κύτταρα του ξενιστή οδηγώντας σε ενδοκρινικές, μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, για την πρόκληση καταβολισμού στους σκελετικούς μυς και στον λιπώδη ιστό. Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναφορικά με την αιτιολογία και τις αναδυόμενες θεραπείες του συνδρόμου, υπό το πρίσμα της γενετικής βάσης αυτών.

## **ABSTRACT**

Cancer cachexia is a multifactorial syndrome characterized by constant loss of skeletal muscle mass with or without loss of adipose tissue. In recent years, important steps have been taken in the field of understanding pathophysiology and the study of the mechanisms that lead to catabolism. It includes several mediators coming from cancer cells and cells in the tumor microenvironment that interact with the host cells leading to endocrine, metabolic disorders as well as disorders of the central nervous system in order to induce catabolism in skeletal muscles and adipose tissue. The purpose of this thesis is a systematic review of the existing literature on the etiology and emerging therapies of the syndrome in the light of their genetic base.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ. 9.
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>σελ. 10.</b>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> : ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	σελ. 10.
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	σελ. 10.
1.2. ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	σελ. 10.
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> : ΚΑΧΕΞΙΑ.....	σελ. 14.
2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....	σελ. 14.
2.2 ΚΑΧΕΞΙΑ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	σελ. 16.
2.2.1. Ορισμός και στάδια καρκινικής καχεξίας.....	σελ. 16.
2.2.2. Επιδημιολογία καρκινικής καχεξίας.....	σελ. 17.
2.2.3. Αίτια καρκινικής καχεξίας.....	σελ. 19.
2.2.4. Επιπτώσεις καρκινικής καχεξίας.....	σελ. 21.
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>σελ. 24.</b>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> : ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ.....	σελ. 24.
3.1. ΒΑΣΙΚΑ ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ.....	σελ. 24.
3.1.1. Σύστημα ουβικουϊτίνη πρωτεασώματος (ubiquitin-proteasome pathway, UPP) .....	σελ. 24.
3.1.1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	σελ. 24.
3.1.1.2. MuRF1 ΚΑΙ MAFbx ΛΙΓΑΣΕΣ.....	σελ. 25.
3.1.1.3. TRAF6 ΛΙΓΑΣΗ.....	σελ. 26.
3.1.1.4. ΛΟΙΠΑ ΜΕΡΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	σελ. 27.
3.1.2. Οδός αυτοφαγίας – λυσοσώματος ( autophagy - lysosome pathway, ALP ) .....	σελ. 28.
3.1.2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	σελ. 28.
3.1.2.2. ΡΟΛΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ.....	σελ. 28.
3.1.2.3. ΑΙΤΙΟ Ή ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ;.....	σελ. 29.

3.2. ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ.....	σελ.30.
3.2.1. Σηματοδοτικό μονοπάτι IKK- NF-κB.....	σελ. 30.
3.2.2. Σηματοδοτικό μονοπάτι IGF-1/PI3K/Akt/mTOR.....	σελ. 31.
3.2.3. Σηματοδοτικό μονοπάτι JAK-STAT3.....	σελ. 33.
3.2.4. Οδός μυστατίνης.....	σελ. 34.
3.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ.....	σελ.36.
3.3.1. TNF-a.....	σελ. 36.
3.3.2. IL-6.....	σελ. 38.
3.3.3. Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (Transforming Growth Factor beta, TGF b) .....	σελ. 38.
3.3.4. Πεπτίδιο σχετιζόμενο με την παραθορμόνη (Parathyroid Hormone-Related Peptide PTH-rP) .....	σελ. 39.
3.3.5. Ιντερλευκίνη-15 (Interleukin-15 IL-15) .....	σελ. 39.
3.3.6. Γλυκορτικοειδή.....	σελ. 40.
3.3.7. Ιντερφερόνη-γ (IFN-g) .....	σελ. 40.
3.4. ΡΟΛΟΣ miRNA.....	σελ.41.
3.4.1. Δράση μέσω του συστήματος πρωτεασώματος ουβικουΐτίνης.....	σελ. 41.
3.4.2. Άλλες δράσεις.....	σελ. 42.
3.5. ΡΟΛΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	σελ. 44.
3.5.1. Προφλεγμονώδεις Κυτοκίνες.....	σελ. 45.
3.5.2. Σεροτονίνη - Σύστημα Μελανοκορτίνης.....	σελ. 45.
3.5.3. Γκρελίνη.....	σελ. 46.
3.6. ΡΟΛΟΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ.....	σελ. 48.
3.6.1. Συμβολή στην καρκινική καχεξία.....	σελ. 49.
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup> : ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	σελ. 52.
4.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ.....	σελ. 52.
4.2 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΜΑΤΙΣΜΑ.....	σελ. 58.
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 <sup>ο</sup> : ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ.....	σελ. 61.
5.1 ΙΔΑΝΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ.....	σελ. 61.
5.2 ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ.....	σελ. 62.

5.3 ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ $\beta$ (Transforming Growth Factor $\beta$ -TGF $\beta$ ).....σελ. 62.	
5.4 ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ (PTH-rP) .....σελ. 63.	
5.5 ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ ΜΥΪΚΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ.....σελ. 63.	
5.6 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ.....σελ. 65.	
5.7 MicroRNAs .....σελ. 66.	
5.8 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ.....σελ. 66.	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 <sup>ο</sup> : ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....σελ.68.	
6.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....σελ. 69.	
6.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗ.....σελ. 70.	
6.2.1 Ρυθμιστές της όρεξης.....σελ. 70.	
6.2.2 Αναβολικοί παράγοντες.....σελ. 73.	
6.2.3 Αναστολείς κυττοκινών.....σελ. 75.	
6.3 ΛΟΙΠΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....σελ. 77.	
6.4 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ.....σελ. 79.	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 <sup>ο</sup> : ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....σελ. 81.	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ. 85.	



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στους μισούς ογκολογικούς ασθενείς παρατηρείται ακούσια απώλεια σωματικού βάρους και ένας στους τρεις εμφανίζει καχεξία. Η καρκινική καχεξία είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μάζας σκελετικών μυών με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού. Επηρεάζει την ποιότητα ζωής και την αίσθηση αξιοπρέπειας του ασθενούς και αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή, καθώς σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά επιβίωσης. Παρά τη αναγνώριση της σοβαρότητας και της μεγάλης συχνότητας της καχεξίας, εξακολουθεί να υποδιαγιγνώσκεται από τους επαγγελματίες υγείας.

Αναφορικά με τη θεραπεία της, οι επιλογές επί του παρόντος είναι πρακτικά ανύπαρκτες, καθιστώντας επιβεβλημένη τη συνεχή προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας για την ανάπτυξη μιας θεραπευτικής αγωγής.

Αδιαμφισβήτητο είναι το γεγονός, ότι η επίτευξη αυτού του στόχου, προϋποθέτει την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και την μελέτη των μηχανισμών που οδηγούν στον καταβολισμό. Γι' αυτό το σκοπό, έχουν αναπτυχθεί αρκετά ζωικά μοντέλα για την μελέτη του νοσήματος, ενώ πολλές είναι και κλινικές μελέτες. Έτσι λοιπόν, αν οι γνώσεις μας δεν μπορούν να θεωρηθούν επαρκείς, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στον τομέα.

Σκοπός λοιπόν του συγκεκριμένου πονήματος, είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναφορικά με την αιτιολογία και τις αναδυόμενες θεραπείες του συνδρόμου, υπό το πρίσμα της γενετικής βάσης αυτών. Η σημασία του θέματος, προκύπτει από την ανάγκη κατανόησης των βαθύτερων αιτιών και παθογενετικών μηχανισμών της νόσου, οι οποίες έχουν ως βάση τους αλλαγές-διαφορές στην έκφραση, μεταγραφή και μετάφραση του γενετικού υλικού.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΚΑΡΚΙΝΟΣ

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, ο καρκίνος είναι μια ομάδα χρόνιων παθήσεων, που χαρακτηρίζονται από τη δημιουργία μη φυσιολογικών κυττάρων, τα οποία μπορούν να αναπτυχθούν έξω και πέρα από τα φυσιολογικά τους όρια και να εισβάλλουν σε άλλα παρακείμενα ή απομακρυσμένα όργανα του σώματος (WHO 2019).

Ο καρκίνος είναι παγκοσμίως η δεύτερη αιτία θανάτου και εκτιμάται ότι προκάλεσε 9,6 εκατομμύρια θανάτους το 2018 (WHO 2019). Οι συχνότεροι τύποι καρκίνου για τους άντρες είναι του πνεύμονα, του προστάτη, του παχέος εντέρου, του στομάχου και του ήπατος, ενώ στις γυναίκες είναι του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του τραχήλου της μήτρας και του θυρεοειδή (WCRF 2018).

## 1.2 ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Υπάρχουν περισσότεροι από 100 τύποι καρκίνου. Τα είδη καρκίνου συνήθως ονομάζονται από τα όργανα ή τους ιστούς όπου σχηματίζονται οι καρκίνοι. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του πνεύμονα ξεκινά στα κύτταρα του πνεύμονα και ο καρκίνος του μαστού στα κύτταρα του μαστικού αδένα. Οι καρκίνοι μπορούν επίσης να περιγραφούν από τον τύπο του κυττάρου απ' όπου προήλθαν, όπως ένα επιθηλιακό κύτταρο ή ένα πλακώδες κύτταρο. Σύμφωνα με τον Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Η.Π.Α (National Cancer Institute (NCI)) οι βασικότεροι τύποι καρκίνου βάση κυτταρικής προέλευσης είναι (NCI 2015):

### *1) Καρκινώματα*

Τα καρκινώματα είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου. Σχηματίζονται από επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία είναι τα κύτταρα που καλύπτουν τις εσωτερικές και εξωτερικές επιφάνειες του σώματος. Υπάρχουν πολλοί τύποι επιθηλιακών κυττάρων. Τα καρκινώματα που αρχίζουν σε διαφορετικούς τύπους επιθηλιακών κυττάρων έχουν συγκεκριμένα ονόματα:

- Το αδενοκαρκίνωμα είναι ένας καρκίνος που σχηματίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν υγρά ή βλέννα. Ιστοί με αυτόν τον τύπο επιθηλιακού κυττάρου καλούνται μερικές φορές αδενικοί ιστοί. Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη είναι αδενοκαρκινώματα.
- Το καρκίνωμα των βασικών κυττάρων είναι ένας καρκίνος που αρχίζει στο κατώτερο ή βασικό στρώμα της επιδερμίδας, το οποίο είναι το εξωτερικό στρώμα του δέρματος ενός ατόμου.
- Το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων είναι ένας καρκίνος που σχηματίζεται σε πλακώδη κύτταρα, τα οποία είναι επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται ακριβώς κάτω από την εξωτερική επιφάνεια του δέρματος. Τα πλακώδη κύτταρα επίσης υπάρχουν σε πολλά άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του στομάχου, των εντέρων, των πνευμόνων, της ουροδόχου κύστης και των νεφρών.
- Το καρκίνωμα εκ μεταβατικών κυττάρων είναι ένας καρκίνος που σχηματίζεται σε έναν τύπο επιθηλιακού ιστού που ονομάζεται μεταβατικό επιθήλιο ή ουροθήλιο. Αυτός ο ιστός, ο οποίος αποτελείται από πολλά στρώματα επιθηλιακών κυττάρων που μπορούν να πάρουν μεγαλύτερα και μικρότερα, βρίσκεται στις επενδύσεις της ουροδόχου κύστης, των ουρητήρων και μέρους των νεφρών (νεφρική πύελος) και μερικά άλλα όργανα. Μερικοί τύποι καρκίνου της ουροδόχου κύστης, των ουρητήρων και των νεφρών είναι καρκινώματα εκ μεταβατικών κυττάρων.

## 2) Σαρκώματα

Τα σαρκώματα είναι καρκίνοι που σχηματίζονται σε οστά και μαλακούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των μυών, του λιπώδους ιστού, των αιμοφόρων αγγείων, των λεμφαγγείων και του ινώδους ιστού (όπως οι τένοντες και οι σύνδεσμοι).

Το οστεοσάρκωμα είναι ο συνηθέστερος καρκίνος του οστού. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι σαρκώματος μαλακών ιστών είναι το λεομυοσάρκωμα, το σάρκωμα Kaposi, το κακοήθες ινώδες ιστιοκύττωμα και το λιποσάρκωμα.

## 3) Λευχαιμίες

Οι καρκίνοι που αρχίζουν στο μυελό των οστών ονομάζονται λευχαιμίες. Αυτοί οι καρκίνοι δεν σχηματίζουν συμπαγείς όγκους. Αντίθετα, μεγάλες ποσότητες

μη φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων συσσωρεύονται στο αίμα και στο μυελό των οστών, εκμηδενίζοντας τα φυσιολογικά κύτταρα του αίματος.

Υπάρχουν τέσσερις συνήθεις τύποι λευχαιμίας, οι οποίοι ομαδοποιούνται ανάλογα με το πόσο γρήγορα επιδεινώνεται η νόσος (οξεία ή χρόνια) και από τον τύπο των κυττάρων του αίματος που αρχίζει ο καρκίνος (λεμφοβλαστικός ή μυελοειδής).

#### 4) Λεμφώματα

Το λέμφωμα είναι καρκίνος που αρχίζει σε λεμφοκύτταρα (T κύτταρα ή B κύτταρα). Αυτά είναι λευκά αιμοσφαίρια που καταπολεμούν τις ασθένειες και αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Στο λέμφωμα, τα μη φυσιολογικά λεμφοκύτταρα συσσωρεύονται στους λεμφαδένες και τα λεμφαγγεία, καθώς και σε άλλα όργανα του σώματος. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι λεμφώματος:

- Λέμφωμα Hodgkin - Άτομα με αυτή την ασθένεια έχουν μη φυσιολογικά λεμφοκύτταρα που ονομάζονται κύτταρα Reed-Sternberg. Αυτά τα λεμφώματα συνήθως σχηματίζονται από τα B κύτταρα.
- Μη-Hodgkin λέμφωμα - Πρόκειται για μια μεγάλη ομάδα καρκίνων που αρχίζουν σε λεμφοκύτταρα. Οι καρκίνοι μπορούν να αναπτυχθούν γρήγορα ή αργά και μπορούν να σχηματιστούν από B κύτταρα ή T κύτταρα.

#### 5) Πολλαπλό μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ο καρκίνος που αρχίζει στα πλασματοκύτταρα, έναν άλλο τύπο ανοσοκυττάρων. Τα κύτταρα του μυελώματος, συσσωρεύονται στο μυελό των οστών και σχηματίζουν όγκους στα οστά σε όλο το σώμα.

#### 6) Μελάνωμα

Το μελάνωμα είναι ο καρκίνος που αρχίζει σε κύτταρα που γίνονται μελανοκύτταρα, τα οποία είναι εξειδικευμένα κύτταρα που δημιουργούν μελανίνη (η χρωστική ουσία που δίνει το χρώμα στο δέρμα). Τα περισσότερα μελάνωματα σχηματίζονται στο δέρμα, αλλά μπορούν επίσης να σχηματιστούν σε άλλους ιστούς, όπως το μάτι.

#### 7) Εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός

Υπάρχουν διάφοροι τύποι όγκων εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού. Αυτοί οι όγκοι ονομάζονται με βάση τον τύπο του κυττάρου στο οποίο σχηματίστηκαν και όπου ο όγκος δημιουργήθηκε για πρώτη φορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για παράδειγμα, ένας αστροκυτταρικός όγκος ξεκινά σε κύτταρα εγκεφάλου που ονομάζονται αστροκύτταρα.

#### 8) Άλλοι τύποι όγκων

- Οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων αρχίζουν στα κύτταρα που δημιουργούν τους γαμέτες.
- Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι σχηματίζονται από κύτταρα που απελευθερώνουν ορμόνες στο αίμα σε απόκριση ενός σήματος από το νευρικό σύστημα.
- Οι καρκινοειδείς όγκοι είναι ένας τύπος νευροενδοκρινικού όγκου. Είναι βραδέως αναπτυσσόμενοι όγκοι που συναντώνται συνήθως στο γαστρεντερικό σύστημα (συχνότερα στο ορθό και στο λεπτό έντερο). Οι καρκινοειδείς όγκοι μπορεί να εξαπλωθούν στο ήπαρ ή σε άλλες θέσεις του σώματος και μπορεί να εκκρίνουν ουσίες όπως η σεροτονίνη ή οι προσταγλανδίνες, προκαλώντας το καρκινοειδές σύνδρομο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: ΚΑΧΕΞΙΑ

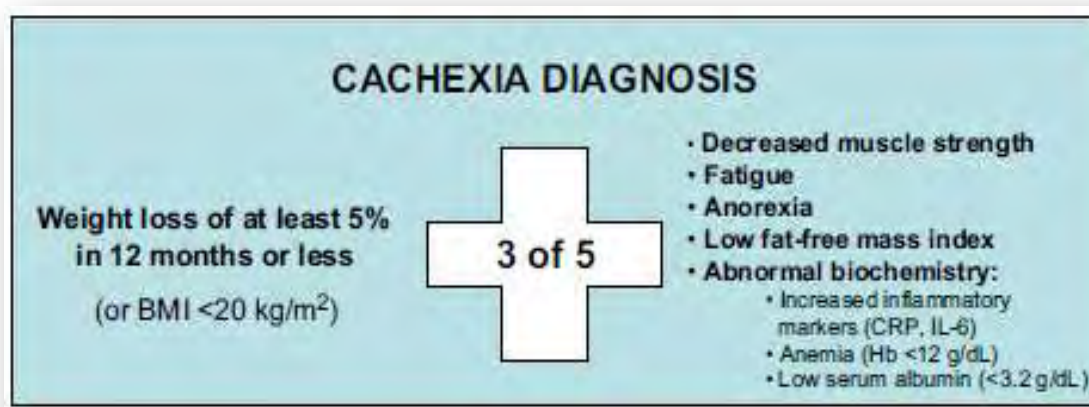
### 2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η καχεξία προέρχεται από τις λέξεις κακός + ἔξι < ἔχω. Μπορεί να οριστεί ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από σοβαρή απώλεια σωματικού βάρους, λιπώδους ιστού και μυϊκής μάζας, και αυξημένο πρωτεϊνικό καταβολισμό, λόγω υποκείμενης πάθησης (Muscaritoli et al. 2010).

Στα διαγνωστικά της κριτήρια περιλαμβάνονται, η απώλεια βάρους πάνω από 5% τους τελευταίους 12 μήνες ή δείκτης μάζας σώματος (BMI) < 20 kg/m<sup>2</sup> και ταυτόχρονη εμφάνιση τριών τουλάχιστον από το πέντε πιο κάτω συμπτώματα (Evans et al. 2008) (Σχήμα 1):

1. μειωμένη μυϊκή ισχύς
2. κόπωση
3. ανορεξία
4. χαμηλό δείκτη άλιπου μάζας (σαρκοπενία)
5. σε βιοχημικό έλεγχο
  - ο αυξημένους δείκτες φλεγμονής: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ιντερλευκίνη-6 (IL-6)
  - ο αναιμία (αιμοσφαιρίνη <12 g/dL)
  - ο χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού (<3.2 g/dL).

Σχήμα 1: Διαγνωστικά κριτήρια καχεξίας (Evans et al. 2008).



Τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης της καχεξίας είναι υψηλά και στις βιομηχανικές χώρες (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία) αυξάνεται. Σήμερα εκτιμάται ότι η καχεξία επηρεάζει περίπου 9 εκατομμύρια ασθενείς, που είναι περίπου το 1% όλων των ασθενών με οποιαδήποτε ασθένεια (Del Fabbro, Inui, and Strasser 2012; von Haehling and Anker 2010). Στις Ηνωμένες Πολιτείες μόνο, η καχεξία που προκύπτει από οποιαδήποτε ασθένεια εκτιμάται ότι επηρεάζει περισσότερα από 5 εκατομμύρια άτομα (Morley, Thomas, and Wilson 2006) (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Αριθμός ασθενών στις ΗΠΑ με καχεξία <sup>1</sup> (Morley et al. 2006)

Ασθένεια	Αριθμός ασθενών	Καχεξία (%)
AIDS	900.000	315.000 (35)
Καρκίνος	1.368.000	410.400 (30)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	16.000.000	3.200.000 (20)
Νεφρική ανεπάρκεια	375.000	150.000 (40)
Ρευματοειδή αρθρίτιδα	2.100.000	210.000 (10)
Καρδιακή ανεπάρκεια	4.800.000	960.000 (20)
Ασθενείς γηροκομείων	1.600.000	320.000 (20)

<sup>1</sup> Οι αριθμοί βασίζονται στις εκτιμώμενες συχνότητες της νόσου και στις βιβλιογραφικές εκτιμήσεις για την ακούσια απώλεια βάρους σε αυτές τις συνθήκες.

## **2.2 ΚΑΧΕΞΙΑ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

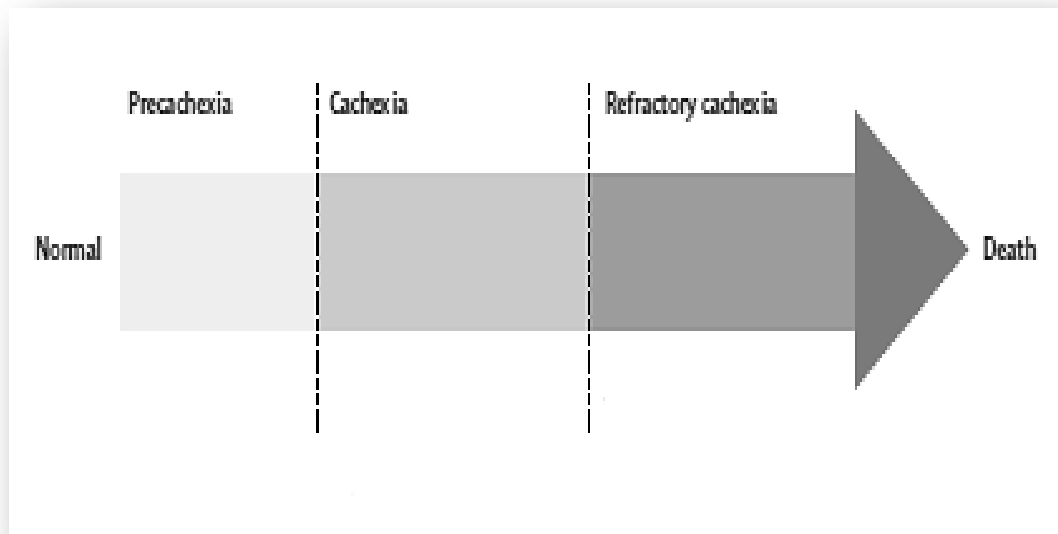
### **2.2.1 Ορισμός και στάδια καρκινικής καχεξίας**

Η καχεξία στους καρκινοπαθείς ορίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μάζας σκελετικών μυών (με ή χωρίς απώλεια μάζας λίπους) που δεν μπορεί πλήρως να αντιστραφεί με συμβατική διατροφική υποστήριξη και οδηγεί σε προοδευτική λειτουργική βλάβη. Παθοφυσιολογικά χαρακτηρίζεται από αρνητικό πρωτεϊνικό και ενεργειακό ισοζύγιο, λόγω ενός συνδυασμού μειωμένης πρόσληψης τροφής και μη φυσιολογικού μεταβολισμού (Fearon et al. 2011).

Μπορεί να διαχωριστεί σε τρία στάδια: την προκαχεξία, την καχεξία και την καχεξία τελικού σταδίου (Σχήμα 2). Δεν είναι απαραίτητο να διέλθουν όλοι οι ασθενείς και από τα τρία στάδια. Στην προκαχεξία εμφανίζεται απώλεια βάρους <5% και πρώιμα μεταβολικά και κλινικά σημεία, όπως ανορεξία και μειωμένη ανοχή γλυκόζης. Ο κίνδυνος εξέλιξης στο επόμενο στάδιο εξαρτάται από παράγοντες όπως ο τύπος του καρκίνου, η πρόσληψη τροφής και η αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας. Ασθενείς με απώλεια βάρους >5% τους τελευταίους 6 μήνες, ή BMI <20 και βαθμός απώλειας βάρους >2%, ή σαρκοπενία και βαθμός απώλειας βάρους >2% ταξινομούνται ως έχοντες καχεξία. Στο τρίτο στάδιο η καχεξία είναι κλινικά ανθεκτική, λόγω πολύ προχωρημένου καρκίνου ή καρκίνου σε καλπάζουσα μορφή που δεν ανταποκρίνεται στην αντικαρκινική θεραπεία. Χαρακτηρίζεται από έντονο καταβολισμό και προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο των τριών μηνών. Η αναστροφή της απώλειας βάρους φαίνεται να μην είναι πλέον δυνατή. Στο στάδιο αυτό η θρεπτική υποστήριξη και η αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης φαίνονται να είναι ανώφελα. Εδώ οι ειδικοί επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση κυρίως των συμπτωμάτων της νόσου όπως η ναυτία (Fearon et al. 2011).



**Σχήμα 2:** Στάδια καρκινικής καχεξίας (Fearon et al. 2011).

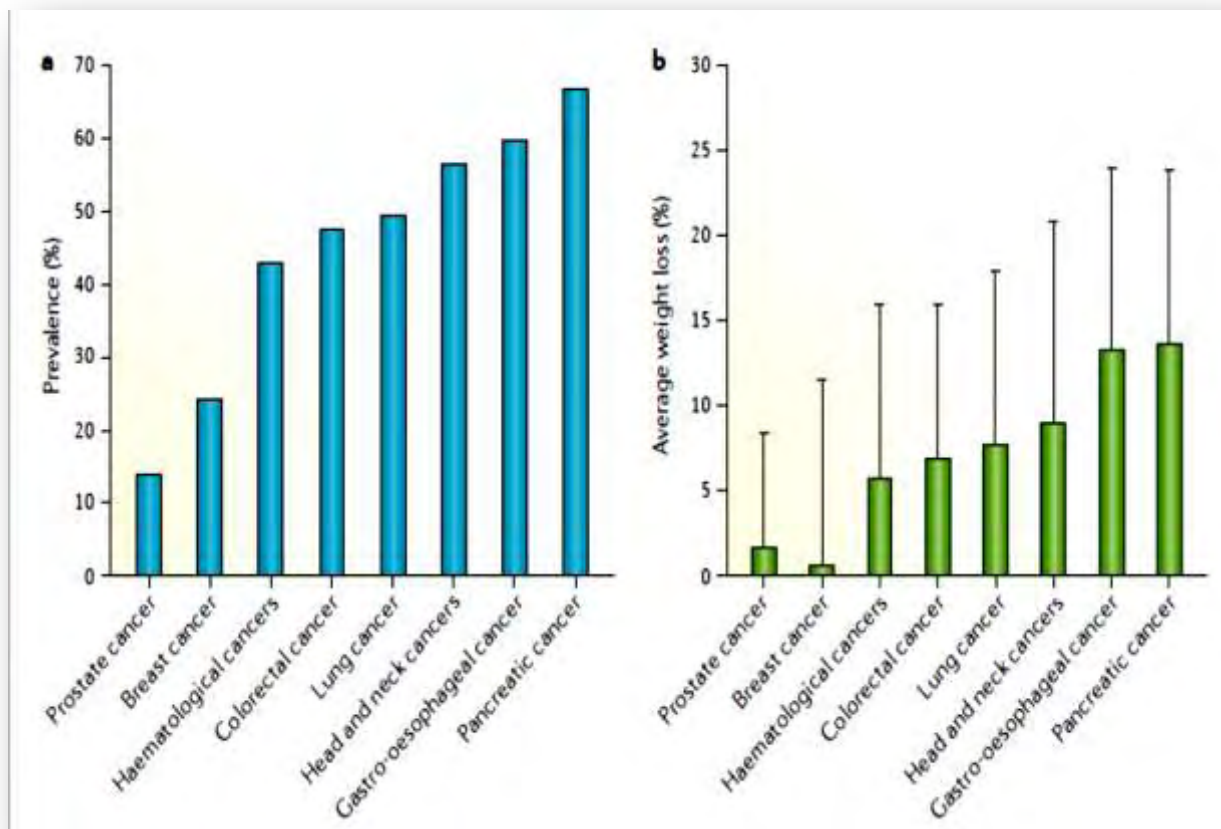


### **2.2.2 Επιδημιολογία καρκινικής καχεξίας**

Οι μισοί από όλους τους ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν απώλεια σωματικού βάρους και ένας στους τρεις χάνει πάνω από το 5% του σωματικού του βάρους, εμφανίζει δηλαδή καχεξία (Fearon et al. 2011; Tan and Fearon 2008).

Η μεγαλύτερη συχνότητα απώλειας βάρους έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, όπως στομάχου, παγκρέατος, πνεύμονα, παχέος εντέρου και κεφαλής και λαιμού (Σχήμα 3).

**Σχήμα 3:** Καρκινική καχεξία βάση εντόπισης όγκου. Ο επιπολασμός της καχεξίας (που ορίζεται ως > 5% απώλεια βάρους τους προηγούμενους 6 μήνες) βάση εντόπισης καρκίνου (γράφημα a) και το μέσο ποσοστό απώλειας βάρους και της διακύμανσής του (γραμμές σφάλματος) (γράφημα b) (Baracos et al. 2018).



Περίπου το 50% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα και το 85% των ασθενών με γαστρικό / παγκρεατικό καρκίνο μπορεί να εμφανίσει απώλεια βάρους, ενώ στον καρκίνο του μαστού και στην οξεία λευχαιμία το 30% των ασθενών. Το ένα τρίτο είχε απώλεια βάρους πάνω από 10% ενώ οποιαδήποτε απώλεια βάρους  $\leq 5\%$  συσχετίστηκε με φτωχότερη πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς απώλεια βάρους (Dewys et al. 1980; Del Fabbro et al. 2012).

Σε καρκίνο προχωρημένου σταδίου η εμφάνιση καχεξίας κυμαίνεται από 60% έως 80% και η απώλεια βάρους σε καρκινοπαθείς μπορεί να ανέλθει έως και στο 86% τις τελευταίες 1-2 εβδομάδες της ζωής (von Haehling and Anker 2010; Tan and Fearon 2008). Το σύνδρομο συμβάλει άμεσα στο 30% των θανάτων από καρκίνο ενώ

περισσότερο από το 50% των ασθενών με καρκίνο πεθαίνουν έχοντας εμφανίσει καχεξία (Del Fabbro et al. 2012; von Haehling and Anker 2010).

Παρά τα υψηλά ποσοστά εμφάνισή της, η καχεξία του καρκίνου εξακολουθεί να είναι ένα σύνδρομο που υποδιαγιγνώσκεται (Benner, Hirschl, and Abernethy 2013; von Haehling and Anker 2010). Επιπλέον, η καχεξία μπορεί να μην αναγνωρίζεται σε ορισμένες συνθήκες, όπως η παχυσαρκία. Υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν σημαντική μείωση μυϊκής μάζας ακόμη και κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου, που φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη επιβίωση (Fearon, Arends, and Baracos 2013).

### **2.2.3 Αίτια καρκινικής καχεξίας**

Η καχεξία θεωρείται ότι έχει τόσο πρωτογενή όσο και δευτερογενή αίτια. Η πρωταρχική αιτία σχετίζεται με μεταβολικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα ως απάντηση στην αλληλεπίδραση ξενιστή-όγκου, με πολύπλοκους υποκείμενους μηχανισμούς που δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι δευτερογενείς αιτίες είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην πρωτογενή καχεξία μέσω μειωμένης πρόσληψης τροφής.

Θεωρείται ότι πολλά από τα πρωταρχικά γεγονότα είναι πιθανόν να προκαλούνται μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος (Fearon et al. 2013; Suzuki et al. 2013). Το σωματικό βάρος και ο μεταβολισμός ελέγχονται από τον εγκέφαλο και η ενεργειακή ομοιόσταση εδραιώνεται στον οργανισμό μέσα από ένα σύστημα εξαιρετικά ρυθμιζόμενων ελέγχων. Συγκεκριμένοι πυρήνες του υποθαλάμου ενσωματώνουν γνωστικές, οπτικές και αισθητικές εισόδους, τα περιφερειακά σήματα υποδεικνύουν τα αποθέματα ενέργειας του σώματος, τη δραστηριότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Χάρη σε αυτούς τους ελέγχους ο οργανισμός μπορεί να αποθηκεύσει την ενέργεια με βέλτιστο τρόπο ή αντιστρόφως να κινητοποιήσει αποθέματα κάτω από κατάλληλες συνθήκες (Fearon et al. 2013).

Επίσης, ο υπερκαταβολισμός και ο υποαναβολισμός που σχετίζονται με την καχεξία φαίνεται ότι προκαλούνται από την αύξηση των συστημικών φλεγμονωδών παραγόντων και των καταβολικών παραγόντων και τη μείωση των αναβολικών μεσολαβητών που μπορούν να δράσουν εν μέρει μέσω του κεντρικού νευρικού

συστήματος και που επηρεάζουν μέσω άμεσων και έμμεσων μηχανισμών περιφερειακά όργανα-στόχους συμπεριλαμβανομένου του λιπώδους ιστού και μυϊκή μάζα (Fearon et al. 2013; Fearon, Glass, and Guttridge 2012).

Αναφορικά με τα δευτεροπαθή αίτια, η μειωμένη πρόσληψη τροφής στους ασθενείς με καρκίνο είναι πολυπαραγοντική (Πίνακας 2). Μπορεί να οφείλεται σε επιδράσεις της κακοήθειας όπως, απόφραξη του εντερικού σωλήνα, δυσαπορρόφηση και ανωμαλίες ηλεκτρολυτών. Μπορεί όμως, να είναι και αποτέλεσμα θεραπευτικών πράξεων. Οι χειρουργημένοι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε νηστεία για παρατεταμένες περιόδους μετά την επέμβαση, οδηγούμενοι σε περαιτέρω επιδείνωση της θρεπτικής τους κατάστασης (Suzuki et al. 2013) ενώ και οι χειρουργικές επεμβάσεις οδηγούν σε δυσαπορρόφηση, διαρροϊκές κενώσεις και ανωμαλίες υγρών και ηλεκτρολυτών. Η χημειοθεραπεία μεταξύ άλλων προκαλεί ανορεξία, ναυτία, εμέτους και διάρροια. Η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με ανορεξία, ξηροστομία, οδυνοφαγία, αλλαγές στη γεύση και ειλεό. Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στους έντονους πόνους που υφίστανται αυτοί οι ασθενείς, στην κατάθλιψη που πολλοί εμφανίζουν και στην μειωμένη διάθεση για λήψη τροφής (Mattox 2017).

**Πίνακας 2.** Επιπολασμός των δευτερογενών διατροφικών συμπτωμάτων σε ασθενείς σε κλινική καχεξίας (Del Fabbro et al. 2011).

Συμπτώματα που επηρεάζουν τη διατροφή	Αριθμός ασθενών (%)
<b>Πρόωρος κορεσμός</b>	94 (62%)
<b>Δυσκοιλιότητα</b>	78 (52%)
<b>Ναυτία ή έμετος</b>	67 (44%)
<b>Κατάθλιψη</b>	63 (42%)
<b>Δυσγευσία</b>	42 (28%)
<b>Δυσφαγία</b>	21 (14%)
<b>Ξηροστομία</b>	14 (9%)
<b>Μυκητίαση</b>	11 (7%)
<b>Οδονταλγία</b>	8 (5%)

#### 2.2.4 Επιπτώσεις καρκινικής καχεξίας

Δεδομένα έχουν δείξει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των σταδίων της καχεξίας στον καρκίνο και δεικτών όπως το συνολικό βάρος των συμπτωμάτων, η ποιότητα ζωής, η ανεκτικότητα στη χημειοθεραπεία και η επιβίωση. Όμως, ενώ οι προ-καχεκτικοί και καχεκτικοί ασθενείς συμπεριφέρθηκαν παρόμοια σε όλους τους παραπάνω δείκτες, αυτές οι δύο ομάδες ασθενών ήταν σημαντικά διαφορετικές από τους μη καχεκτικούς και τους ασθενείς με καχεξία τελικού σταδίου (Fearon et al. 2011, 2013).

Η καχεξία στον καρκίνο είναι μια πολύ σοβαρή επιπλοκή, καθώς η απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου συνδέεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία, λιγότερους ολοκληρωμένους κύκλους χημειοθεραπείας, μείωση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και μείωση των ποσοστών επιβίωσης (Andreyev et al. 1998; Ross et al. 2004; Suzuki et al. 2013). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, η μειωμένη επιβίωση σε ασθενείς με καρκινική καχεξία πιθανότατα οφείλεται σε μειωμένη ανοχή σε αντικαρκινικές θεραπείες και αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές (Fearon et al. 2013). Τα αρνητικά αποτελέσματα από την εμφάνιση καχεξία φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με μειωμένη θεραπεία (σε ένταση και αποτελεσματικότητα) και αυξημένη τοξικότητα, παρά με αλλοιώσεις στην αποτελεσματικότητα της ίδιας της θεραπείας. Οι ασθενείς με καρκίνο χωρίς απώλεια βάρους είχαν καλύτερες πιθανότητες επιβίωσης και μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία του καρκίνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια αποτελεσματική θεραπεία για καχεξία μπορεί να οδηγήσει σε πιο θετικά αποτελέσματα (Vaughan, Martin, and Lewandowski 2013).

Πολλές μελέτες έχουν δώσει ενδείξεις για τις συνέπειες της απώλειας βάρους στις αντικαρκινικές θεραπείες (Fearon et al. 2013). Έρευνα έδειξε απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5% πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας ως καθοριστικό σημείο για τον κίνδυνο κακής ανταπόκρισης στη θεραπεία και μείωσης της επιβίωσης (Dewys et al. 1980). Μια άλλη ειδική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έδειξε ότι τα άτομα με απώλεια βάρους απέτυχαν σε υψηλότερα ποσοστά να ολοκληρώσουν τουλάχιστον τρεις κύκλους χημειοθεραπείας και είχαν τελικά μειωμένη διάρκεια επιβίωσης (Ross et al. 2004; Tan and Fearon 2008). Επιπλέον, στους ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού και ταυτόχρονη απώλεια βάρους, οι δόσεις χημειοθεραπείας ήταν χαμηλότερες. Αυτοί οι ασθενείς

ανέπτυξαν πιο συχνή και σοβαρότερη τοξικότητα και έλαβαν κατά μέσο όρο ένα μήνα λιγότερη χημειοθεραπεία, αλλά και μειωμένη δόση (Andreyev et al. 1998).

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τη σχετιζόμενη υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, η καχεξία του καρκίνου θα πρέπει να λάβει πολύ μεγαλύτερη προσοχή στην κλινική πρακτική (Bennani-Baiti and Walsh 2009; Wheelwright et al. 2013).

Εκτός από την επίδρασή της στη φυσική κατάσταση του ασθενούς, η καρκινική καχεξία έχει αξιοσημείωτη ψυχολογική επίδραση που συμβάλλει περαιτέρω στη μείωση της ποιότητας ζωής τόσο των ασθενών όσο και των οικογενειών τους (Vaughan et al. 2013). Οι ασθενείς αυτοί φάνηκε να βιώνουν αγωνία, άγχος, κατάθλιψη και ανησυχίες για την εικόνα του σώματος τους (Del Fabbro et al. 2012; Fearon et al. 2011).

Η διατροφή και η διατροφική κατάσταση κατέχουν κεντρική θέση στην έννοια της υγείας και της ευημερίας για πολλούς ασθενείς και τις οικογένειες τους και η απώλεια βάρους και η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη μπορεί να οδηγήσει σε άγχος και αίσθημα απελπισίας (Radbruch L et al. 2010). Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θεωρούν την κακή όρεξη ως το πιο τρομακτικό σύμπτωμα που συναντούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου (Del Fabbro et al. 2012).

Η καχεξία εκτός από να προκαλέσει αρνητικά συναισθήματα, μπορεί να πυροδοτήσει και σημαντικά επικοινωνιακά προβλήματα μεταξύ ασθενών και των οικογενειών τους, καθώς και με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης (Del Fabbro et al. 2012; Oberholzer et al. 2013). Τα μέλη της οικογένειας φαίνεται να επιθυμούν μεγαλύτερο βαθμό επικοινωνίας με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης προκειμένου να κατανοήσουν καλύτερα τα υποκείμενα αίτια της απώλειας βάρους (Donohoe, Ryan, and Reynolds 2011). Επιπλέον, καθώς προχωράει η κακοήθεια, η σωματική δραστηριότητα μειώνεται λόγω της απώλειας μυϊκού ιστού και η κόπωση αυξάνεται. Ο ασθενής αδιαφορεί για το τι συμβαίνει γύρω του και οδηγείται στην απομόνωση (Fearon et al. 2013).

Έτσι, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η καχεξία είναι μια κατάσταση που έχει ιδιαίτερα δυσμενείς συνέπειες τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειές τους και για την καλύτερη υποστήριξη των ασθενών κατά την εξέλιξη της νόσου απαιτείται βελτιωμένη επικοινωνία με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με τα αίτια και τις συνέπειές της (Vaughan et al. 2013).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί, ότι η καχεξία οδηγεί σε αυξημένες εισαγωγές σε νοσοκομεία, αυξάνει τις ημέρες νοσηλείας ανά εισαγωγή και τελικά σε συνδυασμό με την παρεντερική διατροφή που συχνά απαιτείται σε ασθενείς τελικού σταδίου αυξάνει σημαντικά το κόστος νοσηλείας (Huhmann and Cunningham 2005).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

#### 3.1 ΒΑΣΙΚΑ ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

##### 3.1.1 Σύστημα ουβικουΐτίνη πρωτεασώματος (ubiquitin-proteasome pathway, UPP)

###### 3.1.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η ουβικουΐτίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη, που επηρεάζει τις πρωτεΐνες με πολλούς τρόπους: μπορεί να τις σηματοδοτεί για αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος, να μεταβάλλει την κυτταρική τους θέση, να επηρεάζει τη δραστηριότητά τους και να προάγει ή να προλαμβάνει αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών (Glickman and Ciechanover 2002; Mukhopadhyay and Riezman 2007; Schnell and Hicke 2003).

Η προσθήκη ουβικουΐτίνης σε μια πρωτεΐνη ονομάζεται ουβικουΐτίνωση. Η διαδικασία προσθήκης ουβικουΐτίνης σε μια πρωτεΐνη ξεκινά με τη σύνδεση μεταξύ ενός ένζυμου που ενεργοποιεί την ουβικουΐτίνη (E1, ένζυμο ενεργοποίησης της ουβικουΐτίνης) με μια ελεύθερη ουβικουΐτίνη. Η ενεργοποιημένη, πλέον, ουβικουΐτίνη μεταφέρεται σε ένα ένζυμο συζεύξεως ουβικουΐτίνης (E2). Μόλις συζευχθεί με ουβικουΐτίνη, το μόριο E2 δεσμεύει μία από τις πολλές λιγάσες ουβικουΐτίνης (E3). Το μόριο E3 είναι υπεύθυνο για τη δέσμευση με την πρωτεΐνη στόχο και τη μεταφορά της ουβικουΐτίνης από την E2 στην πρωτεΐνη στόχο (Nandi et al. 2006).

Υπάρχουν δύο ένζυμα E1 που κωδικοποιούνται από το γονιδίωμα των ανώτερων σπονδυλωτών (Schulman and Wade Harper 2009). Αντίθετα, περισσότερα



από τριάντα οκτώ ένζυμα E2 και περίπου 700 διαφορετικές λιγάσες E3 αναγνωρίζονται στον άνθρωπο (Ye and Rape 2009), με την οικογένεια SCF να είναι η μεγαλύτερη από τις λιγάσες E3.

Οι λιγάσες E3 αποτελούνται από τέσσερα διαφορετικά πρωτεϊνικά συστατικά που συντονίζουν τη δομή της πρωτεΐνης: 1) τον προσαρμογέα που ονομάζεται SKP1, 2) το τμήμα ικρίωματος που ονομάζεται Cullin-1 (CUL1), 3) την F-BOX που είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση υποστρώματος και 4) τα εξαρτήματα RBX1 ή RBX2 RING (Zheng et al. 2002). Η πρωτεΐνη F-BOX είναι υπεύθυνη για την ακριβή αναγνώριση του υποστρώματος και την εξειδίκευση των λιγάσεων SCF E3 μέσω της αναγνώρισης φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών-στόχων (Willems et al. 1999). Από την άλλη πλευρά, το CUL1-RBX1 / CUL1-RBX2 είναι υπεύθυνο για τη θεμελιώδη δράση της λιγάσης και καταλύει τη μετεγκατάσταση του ενζύμου ουβικουϊτίνης από το E2 στο υπόστρωμα (Wu et al. 2000).

Σε πολλά μοντέλα καχεξίας, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου, το σύστημα ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος θεωρείται θεμελιώδες για τη διαδικασία της μυϊκής ατροφίας (Asensi et al. 1994; Khal et al. 2005; Rom and Reznick 2016).

### **3.1.1.2 MuRF1 ΚΑΙ MAFbx ΛΙΓΑΣΕΣ**

Έχουν βρεθεί δυο E3 λιγάσες ειδικές για τον μυϊκό ιστό οι muscle-specific RING-finger 1 (MuRF1) and muscle atrophy F-box protein (MAFbx -γνωστή και ως atrogen-1). Το MuRF1 ουβικουϊτιλιώνει αρκετές δομικές πρωτεΐνες των μυών, όπως η τροπονίνη I (Kedar et al. 2004) και οι βαριές αλυσίδες της μυοσίνης (Clarke et al. 2007; Cohen et al. 2009; Fielitz et al. 2007; Polge et al. 2011). Η Atrogen-1 φαίνεται να εμπλέκεται σε διαδικασίες που σχετίζονται με την ανάπτυξη ή σε οδούς επιβίωσης. Προάγει την αποικοδόμηση της myoblast determination protein 1 (MyoD), που είναι βασικός παράγοντας μεταγραφής στο μυϊκό ιστό και του Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit F (eIF3f), που αποτελεί έναν σημαντικό ενεργοποιητή της πρωτεϊνικής σύνθεσης (Csibi et al. 2010; Tintignac et al. 2005). Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η Atrogen-1 αλληλοεπιδρά με τις πρωτεΐνες του σαρκωμεριδίου, συμπεριλαμβανομένων των μυοσίνη, δεσμίνη και βιμεντίνη, καθώς και με παράγοντες μεταγραφής, συστατικά του μεταφραστικού μηχανισμού, ένζυμα που εμπλέκονται στη γλυκόλυση και τη γλυκονεογένεση και με μιτοχονδριακές πρωτεΐνες

(Lokireddy et al. 2012). Βέβαια, το κατά πόσον αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την ουβικουΐτινωση αυτών των πρωτεϊνών δεν έχει αποδειχθεί.

Ωστόσο, παρά τις αναγνωρισμένες δράσεις αυτών των λιγάσεων E3 στην ατροφία, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν τη συμμετοχή τους στην προκαλούμενη από καρκίνο καχεξία. Στην πραγματικότητα, αν και υπάρχουν διαθέσιμα ποντίκια με απαλοιφή των MuRF1 και MAFbx, κανείς δεν έχει αποδείξει ότι αυτά προστατεύονται από την καχεξία του καρκίνου ακόμα και αν προστατεύονται από ορισμένες μορφές ατροφίας (Sandri 2016).

### 3.1.1.3 TRAF6 ΛΙΓΑΣΗ

Μία λιγάση E3 που βρέθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καχεξία του καρκίνου είναι το TRAF6 (Paul et al. 2010). Παρατηρήθηκε επίσης ότι το TRAF6 επάγεται σε μύες ασθενών με γαστρικό καρκίνο (Sun et al. 2012). Προκαλεί τη σύζευξη πολύ-ουβικουΐτινωμένων αλυσίδων που συνδέονται με Lys63 με πρωτεΐνες στόχους, δίνοντας το σήμα για την εξαρτώμενη από το πρωτεάσωμα αποικοδόμηση τους. Επίσης, οι πολύ-ουβικουΐτινωμένων αλυσίδες που συνδέονται με Lys63 συμμετέχουν στην ρύθμιση της αυτοφαγίας. Ποντικοί που στο μυϊκό ιστό έχει γίνει απαλοιφή TRAF6 έχουν λιγότερες πολύ-ουβικουΐτινωμένες πρωτεΐνες (Paul et al. 2012) και είναι ανθεκτικές στην απώλεια μυών που επάγεται από τον καρκίνο (Kumar, Bhatnagar, and Paul 2012; Paul et al. 2010, 2012). Η αναστολή του TRAF6 μειώνει την επαγωγή των Atrogin-1 και MuRF1, διατηρώντας έτσι τη μυϊκή μάζα, παρά την ύπαρξη καταβολικών συνθηκών. Επιπλέον, η μεσολαβούμενη TRAF6 ουβικουΐτινωση έχει επιπρόσθετες λειτουργίες στη ρύθμιση της ενδοκυττάριας σηματοδότησης και απαιτείται για τη βέλτιστη ενεργοποίηση των οδών JNK, AMPK, FoxO3 και NF-κB (Paul et al. 2012). Οι επιδράσεις στο FoxO3 και στο NF-κB μπορεί να εξηγήσουν γιατί τα Atrogin-1 και MuRF1 δεν είναι τόσο ισχυρά επαγόμενα σε ποντίκια με απαλοιφή του TRAF6. Είναι σημαντικό ότι ο ULK1, ένας κρίσιμος παράγοντας ενεργοποίησης της αυτοφαγίας, ουβικουΐτιλιώνεται από τον TRAF6 (Nazio et al. 2013), με αποτέλεσμα να σταθεροποιείται και ενισχύεται τη δραστηριότητα του, επάγοντας την αυτοφαγία. Επομένως, ο TRAF6 συντονίζει τα συστήματα αυτοφαγίας-λυσosώματος και ουβικουΐτινης-πρωτεασώματος σε πολλαπλά επίπεδα.

### 3.1.1.4 ΛΟΙΠΑ ΜΕΡΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το MUSA1 (Sartori et al. 2013), που ονομάστηκε προηγουμένως Fbxo30, και το Fbxo31 είναι δύο λιγάσες που ανήκουν στην οικογένεια SCF και αυξάνονται στους μύες μετά από νηστεία (Milan et al. 2015). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι αναλύσεις στους μύες των C-26 καχεκτικών ποντικών δείχνουν ισχυρή αύξηση αυτών των δύο λιγάσεων E3 (Cornwell et al. 2014; Judge et al. 2014). Εκτός από τα δεδομένα έκφρασής τους, τίποτα δεν είναι γνωστό για τον ρόλο τους στην απώλεια μυών που προκαλείται από τον καρκίνο.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι και αρκετές υπομονάδες του πρωτεασώματος έχουν βρεθεί μεταγραφικά αυξημένες κατά τη διάρκεια της καχεξίας του καρκίνου (Cornwell et al. 2014), αλλά η σημασία τους παραμένει άγνωστη.

Ένα νέο πεδίο έρευνας, όπου λίγα είναι γνωστά, είναι ο ρόλος της αποουβικουϊτίνωσης στην μυϊκή ατροφία. Η μεγαλύτερη τάξη αυτών των ενζύμων (deubiquitinating enzymes -DUBs) ονομάζονται ubiquitin-specific proteases (USPs) και μέχρι τώρα έχουν βρεθεί δύο (USP14 and USP19) που αυξάνονται σε καταβολικές διεργασίες, ανάμεσά τους και ο καρκίνος (Combaret et al. 2005; Gomes et al. 2001). Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η έκφραση του USP19 συσχετίζεται με την έκφραση του MuRF1 και του MAFbx / Atrogin-1 σε σκελετικούς μύες από ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και γαστρεντερικού συστήματος (Bédard et al. 2015). Ποντικοί knockout για το USP19 στο μυϊκό ιστό έχουν παραχθεί πρόσφατα και είναι μερικώς ανθεκτικοί στην απώλεια μυών κατά τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (Bédard et al. 2015). Ωστόσο, πολλά μένουν ακόμα να γίνουν για να καθοριστεί η σημασία των DUB στην καχεξία του καρκίνου.

Η λειτουργία του μονοπατιού πιστεύεται ότι αυξάνεται από κυτοκίνες, ορμόνες (όπως τα γλυκοκορτικοειδή), τη μυοστατίνη, την ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής Forkhead box O3 (FoxO) και nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) και αναστέλλεται από την ινσουλίνη και τον ινσουλινομιμητικό αυξητικό παράγοντα 1 (IGF-1) (Bodine et al. 2001; Bowen, Schuler, and Adams 2015; Lecker, Goldberg, and Mitch 2006)

### **3.1.2 Οδός αυτοφαγίας - λυσοσώματος (autophagy-lysosome pathway, ALP)**

#### **3.1.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Η αυτοφαγία είναι μια φυσιολογική κυτταρική διεργασία που είναι καλά συντηρημένη μεταξύ των ειδών. Χρησιμοποιείται από τους σκελετικούς μυς για την απομάκρυνση των πρωτεϊνών με λανθασμένη δομή και των κατεστραμμένων οργανιδίων και για την πρόληψη της δημιουργίας πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων (Neel, Lin, and Pessin 2013). Ωστόσο, η υπερβολική και ανώμαλη ενεργοποίηση αυτής της διαδικασίας κατά τη διάρκεια των καταβολικών καταστάσεων επηρεάζει την ομοιόσταση οδηγώντας σε υπερβολική αφαίρεση κυτταρικών συστατικών που απαιτούνται για την ομαλή λειτουργία του κυττάρου και επιδεινώνει την απώλεια μυών (Bonaldo and Sandri 2013; Pigna et al. 2016).

Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι αυτοφαγίας: η *μικρο-αυτοφαγία*, δηλαδή η άμεση παράδοση του φορτίου στα λυσοσώματα μέσω εγκόλπωσης της λυσοσωμικής μεμβράνης, η *αυτοφαγία* διαμεσολαβούμενη από πρωτεΐνες-μοριακούς συνοδούς (σαπερόνες), (chaperone-mediated autophagy, CMA), η οποία χαρακτηρίζεται από την εισαγωγή στα λυσοσώματα πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με εξειδικευμένα μόρια συνοδούς, και η *μακρο-αυτοφαγία*, ο μηχανισμός της οποίας είναι ο περισσότερο μελετημένο (Eliopoulos, Havaki, and Gorgoulis 2016). Στη μακρο-αυτοφαγία, το φορτίο διαχωρίζεται σε μεμβρανικά κυστίδια γνωστά ως αυτοφαγοσώματα, τα οποία σταδιακά σχηματίζονται λόγω της συνδυασμένης δράσης 15 περίπου πρωτεϊνών που σχετίζονται με την αυτοφαγία (autophagy-related proteins, ATG) (Rubinsztein, Shpilka, and Elazar 2012). Η διαδικασία της μακρο-αυτοφαγίας περιλαμβάνει τα εξής διακριτά στάδια: (i) επαγωγή, (ii) σχηματισμό φαγοφόρου, (iii) επιμήκυνση μεμβράνης για να σχηματιστούν αυτοφαγοσώματα και απομόνωση κυτταρικών συστατικών, (iv) σύντηξη αυτοφαγοσωμάτων-λυσοσωμάτων, (v) αποικοδόμηση απομονωμένων συστατικών και ανακύκλωση, (vi) εκ νέου βιογένεση των λυσοσωμάτων (Shyh-Chang 2017).

#### **3.1.2.2 ΡΟΛΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ**

Σε ζωικά μοντέλα καρκίνου αυξημένη αυτοφαγία έχει βρεθεί ότι υφίσταται σε στελέχη ποντικών που φέρουν όγκους Colon26 (C26), ηπάτωμα Yoshida AH-130 και καρκίνωμα πνεύμονα τύπο Lewis (LLC) (Chacon-Cabrera et al. 2014; Penna et al.

2013). Στον άνθρωπο, το σύστημα αυτοφαγίας-λυσόσωματος παρουσιάζει αυξημένη ενεργότητα στον σκελετικό μυ των ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου (Tardif et al. 2013), ενώ ο *beclin1*, ένας ενεργοποιητής αυτοφαγίας και ο *Atg5*, ένας σημαντικός παράγοντας του σχηματισμού φαγοφόρου, αυξάνονται σε ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια βάρους και μυών, λόγω καρκίνου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και του παγκρέατος (Neil Johns et al. 2014). Τέλος, σε μια ομάδα 95 ασθενών που έπασχαν από καρκίνο του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, διαπιστώθηκε αυξημένη μεταγραφή του *Gabarap* (Stephens et al. 2015), ενός παράγοντα που εμπλέκεται στην επιμήκυνση της μεμβράνης και στην σύντηξη του αυτοφαγοσώματος με το λυσόσωμα (Wang et al. 2015).

Πολλοί παράγοντες θεωρούνται μεσολαβητές της αυτοφαγίας, ανάμεσα τους η πρωτεϊνική κινάση B (Akt), η πρωτεΐνη-στόχος της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTOR), προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ενεργοποίηση του NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (Neel et al. 2013; Penna, Baccino, and Costelli 2014). Το Forkhead box O3 (FoxO3) εμπλέκεται στον έλεγχο της αυτοφαγίας μέσω της ρύθμισης της έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία (Neel et al. 2013).

### **3.1.2.3 ΑΙΤΙΟ Ή ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ;**

Είναι σημαντικό να αναφερθεί, πως αν και η αυτοφαγία ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια του καρκίνου, δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν είναι αιτία ή συνέπεια της καχεξίας, καθώς η επαγωγή της θα μπορούσε απλώς να είναι μια μεταβολική απάντηση στη φλεγμονή, την έλλειψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών που προκαλούνται από την ανάπτυξη όγκου, με σκοπό να διατηρηθεί η κυτταρική επιβίωση (Sandri 2016). Έχει διαπιστωθεί, ότι παρεμπόδιση της αυτοφαγίας, μέσω απαλοιφής του γονιδίου *Atg7* σε μοντέλα ποντικών καρκίνου του πνεύμονα, κατέστειλε τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, αλλά απέτυχε να εμποδίσει την απώλεια μυϊκού και λιπώδους ιστού (Karsli-Uzunbas et al. 2014). Στην πραγματικότητα, η εξάλειψη του *Atg7* από το μυϊκό ιστό προκάλεσε συσσώρευση του οξειδωτικού στρες στα μιτοχόνδρια των μυών, μυϊκό καταβολισμό και τελικά πρόωρο θάνατο (Carnio et al. 2014; Karsli-Uzunbas et al. 2014; Masiero et al. 2009). Συνεπώς, η αυτοφαγία είναι απαραίτητη για την επιβίωση και τη βέλτιστη μεταβολική λειτουργία των μυϊκών ινών. Υπό αυτό το πρίσμα, η επαγωγή της σε

ασθενείς με καρκίνο είναι πιο πιθανό να μην έχει μια ξεκάθαρη ατροφική δράση, αλλά να είναι μια προσαρμοστική απάντηση, μια συνέπεια δηλαδή της καχεξίας και όχι αίτιό της, με σκοπό την βελτίωση της μεταβολικής δυσλειτουργίας (Sandri 2016; Shyh-Chang 2017). Βέβαια, για να δοθεί μια ξεκάθαρη απάντηση απαιτείται επιπλέον έρευνα (Sandri 2016).

## **3.2 ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ**

### **3.2.1 Σηματοδοτικό μονοπάτι IKK- NF-κB**

Ο NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που υπάρχει σε πολυάριθμους κυτταρικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυϊκών ινών (Guttridge et al. 2000). Η ενεργοποίηση του μπορεί να γίνει από πολλές βιολογικές διεργασίες, που συχνά σχετίζονται με τη φλεγμονή (Hunter et al. 2002), αλλά και η ενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού ενισχύει τη φλεγμονή, προκαλώντας μια ανατροφοδότηση που απαιτεί αυστηρή ρύθμιση για την πρόληψη της ιστικής καταστροφής (Suzuki et al. 2013). Οι πρωτεΐνες NF-κB συνήθως βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, όπου σχηματίζουν σύμπλοκα με ανασταλτικές πρωτεΐνες γνωστές ως αναστολείς του NF-κB (IκBas) (Qian et al. 2017). Τις περισσότερες φορές, η ενεργοποίηση του NF-κB γίνεται μέσω φωσφορυλίωσης, ουβικουϊτίνωσης και αποδόμησης των IκBas από το πρωτεάσωμα, απελευθερώνοντας ενεργά διμερή NF-κB (Qian et al. 2017; Saccani et al. 2006). Πρωταρχικής σημασίας είναι η ενεργοποίηση της IκB κινάσης (IKK) (Karin 2006), που αποτελείται από δύο καταλυτικές υπομονάδες και μια ρυθμιστική. Το ενεργοποιημένο IKK φωσφορυλιώνει δύο NH<sub>2</sub>-τελικές σερίνες (σερίνη 32 και σερίνη 36) σε IκBa δεσμευμένες με NF-κB, οι οποίες μαρκάρονται για πολυουβικουϊτίνωση και αποικοδόμηση (Cai et al. 2004; Karin 2006; Qian et al. 2017). Τα ενεργοποιημένα διμερή NF-κB μεταφέρονται στον πυρήνα και συνδέονται με θέσεις δέσμευσης στο DNA, ρυθμίζοντας την μεταγραφή εκατοντάδων γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων κυτοκινών, χημοκινών και πολυάριθμα ένζυμα, όπως εκείνα που σχετίζονται με την αποικοδόμηση πρωτεϊνών από το UPP (Karin 2006; Li, Malhotra, and Kumar 2008; Qian et al. 2017; Saccani et al. 2006).

Μερικά στοιχεία που υποστηρίζουν την σημασία του μονοπατιού είναι το γεγονός ότι ποντικοί στους οποίους έχει εξαλειφθεί στους μύες το IKK (IKK

knockout mice) είναι ανθεκτικοί στην μυϊκή ατροφία και παρουσιάζουν υπερφωσφορυλίωση της Akt (Mourkioti et al. 2006). Η παρεμπόδιση της οδού μέσω υπερέκφρασης του καταστολέα, παρεμπόδισε την απώλεια μυϊκού όγκου σε ποντίκια που πάσχουν από καρκίνωμα πνεύμονα τύπου Lewis κατά 50% (Cai et al. 2004).

Θεωρείται, ότι η αυξημένη δραστηριότητα του NF-κB μπορεί να οδηγήσει σε καταβολισμό μυών μέσω τριών μηχανισμών: i) ρύθμιση έκφρασης πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην UPP, οι οποίες με τη σειρά τους καταστρέφουν μυϊκές πρωτεΐνες, ii) αύξηση της έκφρασης μεσολαβητών της φλεγμονής που προωθούν άμεσα ή έμμεσα την απώλεια μυών, iii) μπορεί να επηρεάζει αρνητικά τη μυοσύνθεση και άρα να μην επιτρέπει στον ατροφικό σκελετικό μυ να αναγεννηθεί (Li et al. 2008).

### **3.2.2 Σηματοδοτικό μονοπάτι IGF-1/PI3K/Akt/mTOR**

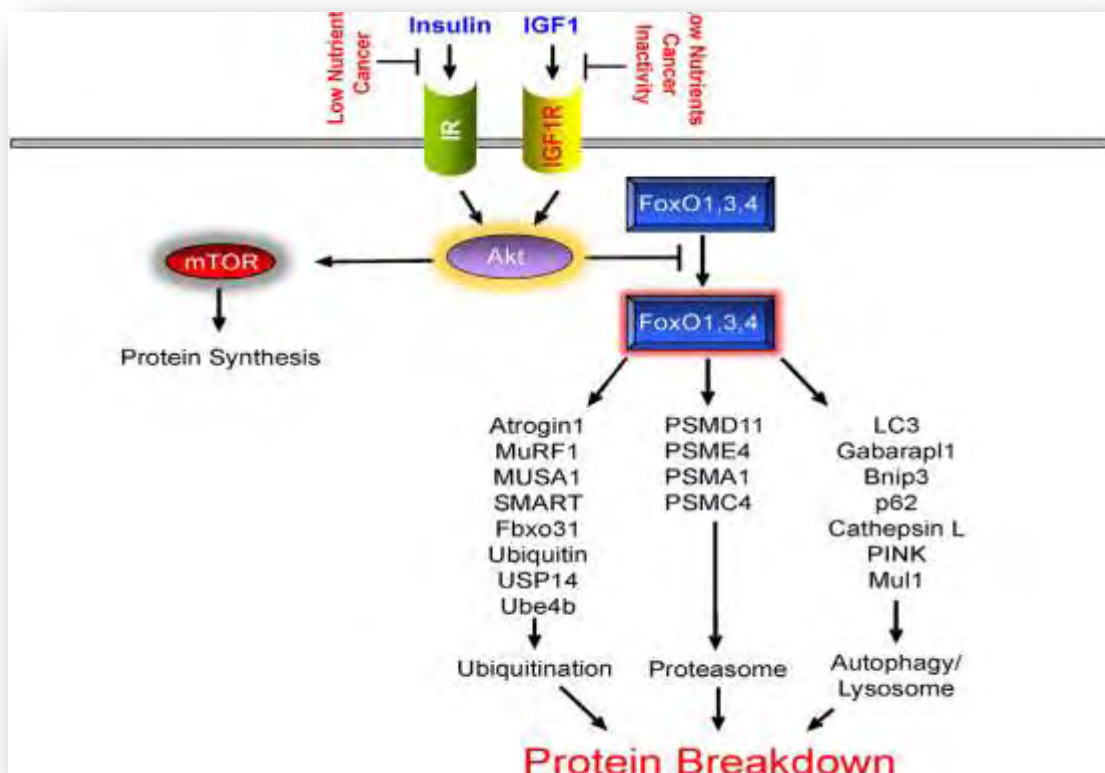
Στις μη διαιρούμενες μυϊκές ίνες, η οδός του ινσουλινο-μιμητικού αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) / φωσφατιδυλινοσιτόλης-3-κινάσης (PI3K) / Akt (επίσης γνωστό ως PKB - πρωτεϊνική κινάση B) / στόχος ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mammalian target of rapamycin, mTOR) προάγει τη πρωτεϊνοσύνθεση και αναστέλλει την αποδόμηση πρωτεϊνών. Ο IGF-1 ενεργοποιεί την σηματοδότηση insulin receptor substrate 1 (IRS1)-PI3K-Akt, και στη συνέχεια το Akt μπλοκάρει την καταστολή του mTOR, το οποίο με τη σειρά του ρυθμίζει τη μάζα των σκελετικών μυών μέσω δύο διαφορετικών συμπλόκων, που ονομάζονται mTORC1 και mTORC2 (Argilés et al. 2014).

Το mTORC1 ρυθμίζει αρκετές αναβολικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνικής σύνθεσης, της βιογένεσης των ριβοσωμάτων και των μιτοχονδρίων καθώς και καταβολικές διεργασίες όπως η αυτοφαγία (Zoncu, Efeyan, and Sabatini 2011). Οδηγεί στην φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της κινάσης p70 S6 (p70S6K) και την καταστολή της δράσης του παράγοντα 4E-BP1 (4E binding protein 1), προάγοντας την πρωτεϊνική σύνθεση (Egerman and Glass 2014; Fearon et al. 2012; Miyamoto et al. 2016). Φαίνεται ότι κατά την καρκινική καχεξία υφίσταται καταστολή του mTORC1, όπως εκτιμάται από τη μειωμένη φωσφορυλίωση τόσο των 4E-BP1 όσο και του p70S6K1, χωρίς κάποια αλλαγή στη φωσφορυλίωση της Akt, mTOR, υποδεικνύοντας ότι η σηματοδότηση του mTORC1 ενδέχεται να ελέγχεται από έναν άλλο μηχανισμό (Sakuma, Aoi, and Yamaguchi 2017).

Το mTORC2 φωσφορυλιώνει την Akt στη σερίνη 473, επιτρέποντας έτσι τη μέγιστη ενεργοποίηση της (Egerman and Glass 2014). Η Akt φωσφορυλιώνει και καταστέλλει την οικογένεια των παραγόντων μεταγραφής FoxO, προλαμβάνοντας τη μετατόπιση τους στον πυρήνα και την προώθηση της έκφραση των δύο E3 λιγασών MAFbx / atrogin-1 και MuRF1, καθώς και γονιδίων αυτοφαγίας (Costamagna et al. 2015).

Η μυοστατίνη και η ακτιβίνη καταστέλλουν την ενεργότητα της Akt, οδηγώντας στην αποδέσμευση του FoxO3 (Sartori et al 2014; Trendelenburg et al. 2009) και την έκφραση των γονιδίων MuRF-1, Atrogin-1 (ή MAFbx) και της αυτοφαγίας, συμβάλλοντας στην αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών.

**Σχήμα 5.** Οι πρωτεΐνες-στόχοι που ελέγχονται από τα γονίδια FoxO. Το σχήμα δείχνει τους στόχους των FoxOs που σχετίζονται με τα συστήματα ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος και αυτοφαγίας-λυσσωμάτων (Sandri 2016).



Ο IGF1 είναι γνωστό ότι προάγει την πρωτεΐνη Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC1- $\alpha$ ) (Latres et al. 2005), που είναι μια από τις λίγες πρωτεΐνες που αναγνωρίζεται για την πρόληψη της μυϊκής



ατροφίας καλύπτοντας την επίδραση της πρωτεΐνης FOXO στην Atrogin-1 (Sandri et al. 2006). Είναι πολύ σημαντικός ρυθμιστής της βιογένεσης των μιτοχονδρίων (Dorn, Vega, and Kelly 2015). Η γονιδιακή υπερέκφραση του PGC1-α σε ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη μείωση της διαμέτρου των μυϊκών ινών και ελάχιστη διέγερση των atrogenes από ό,τι σε ποντικούς ελέγχου, μέσω αναστολής της πρωτεΐνης FOXO (Sandri et al. 2006).

Μελέτες έδειξαν ότι οι αλλαγές στην κατάσταση οξειδοαναγωγής και η επαγωγή των ατροφικών παραγόντων, παράλληλα με την ενεργοποίηση των οδών αυτοφαγίας και την επακόλουθη μυϊκή αδυναμία θα μπορούσαν να επανέλθουν μέσω της αναγκαστικής υπερέκφρασης του Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) (Cannavino et al. 2014). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν το γεγονός ότι η αποκατάσταση της έκφρασης και του πυρηνικού εντοπισμού της PGC1-α μπορεί να καταργήσει την atrogen-1 περιορίζοντας την καρκινική καχεξία (Sukari et al. 2016).

### **3.2.3 Σηματοδοτικό μονοπάτι JAK-STAT3**

Το μονοπάτι Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) χρησιμοποιείται για την μετάδοση μιας πλειάδας σημάτων για την ανάπτυξη και την ομοιόσταση σε ζώα και ανθρώπους (Rawlings, Rosler, and Harrison 2004). Η δέσμευση ενός εξωκυττάριου συνδέτη οδηγεί σε ενεργοποίηση της οδού μέσω αλλαγών που επιτρέπουν στα ενδοκυττάρια JAKs να φωσφορυλιώνουν το ένα το άλλο. Τα φωσφορυλιωμένα JAKs φωσφορυλιώνουν τα STATs, που ενεργοποιημένα πλέον εισέρχονται στον πυρήνα και δεσμεύονται σε ειδικές αλληλουχίες ενισχυτών στα γονίδια στόχους, ρυθμίζοντας την έκφρασή τους (Harrison 2012). Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες TNFα, IL6 και IL1 ενεργοποιούν την οδό.

Στον καρκίνο έχει παρατηρηθεί αυξημένη φωσφορυλίωση του STAT3 στον μυϊκό ιστό, η έκταση της οποίας τείνει να αυξάνεται με την επιδείνωση της καχεξίας και η αναστολή του αναπληρώνει τη μυϊκή μάζα σε ποντικούς που φέρουν όγκο (Bonetto et al. 2012). Επιπλέον, η υπερέκφραση του STAT3 αρκεί για να προκαλέσει μυϊκή ατροφία και αύξηση της atrogen-1 (Silva et al. 2015). Αυξημένα επίπεδα STAT3 RNA έχουν παρατηρηθεί σε σκελετικούς μύες σε διάφορα μοντέλα καρκινικής καχεξίας, όπως colon-26 (C26), καρκίνωμα πνεύμονα τύπου Lewis

(LLC), μελανώματος B16 (Zimmers et al. 2016). Αυξημένη έκφραση γονιδίων που αλληλεπιδρούν με το STAT3 είναι επίσης εμφανής στους μύες C26 ποντικών (Zimmers et al. 2016).

Έχει αποδειχθεί ότι τα STAT3 knock out ποντίκια είναι ανθεκτικά στην καχεξία που προκαλείται από ορισμένους τύπους καρκίνου (Silva et al. 2015). Ο μηχανισμός αυτής της προστασίας περιλαμβάνει την STAT3-εξαρτώμενη ρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα CCAAT/enhancer binding protein delta (C / EBPδ) που ελέγχει την έκφραση της μυοστατίνης (Zhang et al. 2013).

Βέβαια, μια έρευνα έδειξε ότι η STAT3 μπλοκάρει την έκφραση του γονιδίου VPS34 (Yamada et al. 2012), που παράγει την Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) που απαιτείται για το σύμπλοκο αυτοφαγίας VPS34 PI3-kinase complex I (<https://www.uniprot.org/uniprot/P22543>), αναστέλλοντας έτσι την αυτοφαγία και τον εκφυλισμό των μυών (Yamada et al. 2012).

#### **3.2.4 Οδός μυοστατίνης**

Η μυοστατίνη είναι μια κυτοκίνη με αυτοκρινή/παρακρινή δράση που αναστέλλει την ανάπτυξη των σκελετικών μυών. Ανήκει στην υπερικογενεία του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού-β (TGF)-β και εκφράζεται κυρίως στις σκελετικές μυϊκές ίνες (Argilés et al. 2014; Cohen, Nathan, and Goldberg 2014; Han and Mitch 2011; Samant et al. 2017). Η μυοστατίνη δεσμεύεται με τον υποδοχέα ακτιβίνης A τύπου IIB (ActRIIB) στις μυϊκές μεμβράνες, με αποτέλεσμα τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα ακτιβίνης A τύπου IB, (Cohen et al. 2014; Elkina et al. 2011; Han and Mitch 2011). Στην συνέχεια, φωσφορυλιώνονται και ενεργοποιούνται οι μεταγραφικοί παράγοντες SMAD2 και SMAD3 και σχηματίζεται τριμερές σύμπλεγμα SMAD2 / 3 με SMAD4 (Elkina et al. 2011). Αυτό μετατοπίζεται στο πυρήνα, όπου ενεργοποιεί ή αναστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων στόχων, όπως αυτά που εμπλέκονται στη μυογένεση (Argilés et al. 2014; Costamagna et al. 2015; Elkina et al. 2011; Gumucio, Sugg, and Mendias 2015).

Η αναστολή της μυοστατίνης μπορεί να παρεμποδίσει και να αντιστρέψει την απώλεια σκελετικών μυών σε ζώα που φέρουν όγκο (Zhou et al. 2010). Η αναστολή της δράσης της οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση στα ζώα, ακόμη και χωρίς μείωση του όγκου ή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών (Benny Klimek et al. 2010; Busquets et al. 2012; Gallot et al. 2014; Murphy et al. 2011).

Ευρήματα από διάφορες ομάδες έχουν καταδείξει ότι ο εξαρτώμενος από τη μυοστατίνη καταβολισμός γίνεται μέσω ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής Smad2 / 3 και ότι η αναστολή τους είναι επαρκής για να προκαλέσει ανάπτυξη μυών (Sartori et al. 2009; Trendelenburg et al. 2009). Η μεσολαβούμενη από Smad2 / 3 επίδραση στη μυϊκή μάζα περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του Atrogin-1 (Lokireddy et al. 2011; Sartori et al. 2009; Trendelenburg et al. 2009; Winbanks et al. 2012). Η έκφραση του Smad3 σε ενήλικους μυς προκαλεί μυϊκή σπατάλη και αναστέλλει τη φωσφορυλίωση Akt / mTOR (Goodman et al. 2013; Winbanks et al. 2012). Ακόμη, βρέθηκε ότι η ενεργός Smad3 καταστέλλει την επαγόμενη από τη φολλιστατίνη μυϊκή αύξηση και την ενεργοποίηση του mTOR. Έχει αποδειχθεί, ότι η μυϊκή υπερτροφία που επάγεται από την αναστολή της μυοστατίνης, προκαλείται από την αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης που χρησιμοποιεί σηματοδότηση μέσω του άξονα Akt / mTOR (Amirouche et al. 2009; Hulmi et al. 2013; Rodriguez et al. 2011; Sartori et al. 2009; Trendelenburg et al. 2009; Winbanks et al. 2012). Ωστόσο, οι μηχανισμοί που συνδέουν το Smad2 / 3 με το μονοπάτι Akt απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση (Sandri 2016).

Επιπρόσθετα, η μυοστατίνη αναστέλλει την έκφραση της myoblast determination protein 1 (MyoD) σε μυϊκά βλαστικά κύτταρα και μυοβλάστες (Langley et al. 2002). Χωρίς ενεργοποίηση του MyoD, η μυϊκή αναγέννηση καταστέλλεται, επειδή οι μυοβλάστες δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν σε μυϊκές ίνες για να ανακατασκευάσουν τους τραυματισμένους μύες.

Οι οστικές και μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone and Morphogenetic Proteins - BMP) κυριαρχούν στο μονοπάτι της μυοστατίνης (Sartori et al. 2013; Winbanks et al. 2013). Το μονοπάτι της BMP ενεργοποιείται σε περιπτώσεις knockout της μυοστατίνης και είναι επαρκής, όταν προκαλείται, για την προώθηση της μυϊκής ανάπτυξης και για την αντιμετώπιση της απώλειας μυών, ακόμη και απουσία θρεπτικών συστατικών (Sartori et al. 2013; Winbanks et al. 2013). Το αν η αναστολή της σηματοδότησης της BMP διευκολύνει την εμφάνιση της καρκινικής καχεξίας και αν η ενεργοποίηση αυτής της οδού δύναται να αντισταθμίσει την απώλεια μυών είναι ένα κρίσιμο ερώτημα προς διερεύνηση (Sandri 2016).

Πρέπει να αναφερθεί ότι κάποιες μελέτες παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα. Σε αυτές βρέθηκε μείωση της Mstn σε συνθήκες που χαρακτηρίζονται από μειωμένη μάζα σκελετικών μυών, χωρίς συσχέτισμό μεταξύ επιπέδων Mstn και μυϊκής μάζας (Lakshman et al. 2009; Ratkevicius et al. 2011; Schafer et al. 2016;

Szulc et al. 2012). και σε ασθενείς με καρκίνο και απώλεια βάρους, οι Breitbart et al. (2013), παρατήρησαν μείωση της παραγωγής Mstn.

### **3.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ**

Υψηλά επίπεδα πολλαπλών προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (tumor necrosis factor alpha, TNFα), της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), έχουν βρεθεί σε πολλούς ασθενείς με καρκίνο και η αυξημένη έκφραση τους προκαλείται τόσο από παράγοντες του όγκου όσο και του ξενιστή (Miyamoto et al. 2016). Είναι σημαντικό, ότι η άνοδος αυτών των μεσολαβητών της φλεγμονής συνδυάζεται με ανεπαρκή αύξηση ή και μειωμένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η IL-10 (Aukrust et al. 1999).

#### **3.3.1 TNF-α**

Για τον TNF-α ο οποίος ονομάζεται και cachexin ή cachectin, υπάρχουν αρκετές πειραματικές αποδείξεις από προκλινικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στον καταβολισμό των μυών κατά τη διάρκεια της καχεξίας του καρκίνου (Li et al. 2018; Li and Reid 2017). Ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι με καχεξία λόγω καρκίνου παγκρέατος, δείχνουν σταθερή αύξηση των επιπέδων του TNF-α στον ορό (Karayiannakis et al. 2001). Η χορήγησή του οδηγεί σε αυξημένη αποικοδόμηση πρωτεϊνών σε καλλιεργημένα μυϊκά κύτταρα (Li and Reid 2017) και σε μυ αρουραίου (García-Martínez, López-Soriano, and Argilés 1993). Σε μοντέλα καχεξίας σε ποντικούς, ο TNF-α και η IL-1 δρουν συνεργικά για να μειώσουν τις μυϊκές πρωτεΐνες (Fong et al. 2017). Knockout ποντίκια για τον υποδοχέα του TNFα εμφάνισαν μειωμένο καταβολισμό μυών σε μοντέλα LLC, σε σύγκριση με ποντικούς ελέγχου, παρά τα ισοδύναμα επίπεδα του TNFα στο πλάσμα (Llovera et al. 1998).

Ο ρόλος του TNF-α στην απώλεια μυών κατά τη καχεξία είναι καλά μελετημένος (Argilés et al. 2009). Ο TNF-α, που απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, μπορεί να ενεργοποιήσει στους σκελετικούς μύες τη μεταγραφή του πυρηνικού παράγοντα NF-κB και να προάγει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών μέσω της μεταγραφής των λιγασών E3 MurF1 και Atrogin1 του συστήματος πρωτεασώματος – ουβικουΐτινης (Patel and Patel 2017; Sandri 2008).

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση TNF- $\alpha$ , τόσο η ελεύθερη όσο και η συζευγμένη ουβικουΐτινης, αλλά και τα επίπεδα mRNA της ουβικουΐτινης αυξήθηκαν στους μυς αρουραίων (García-Martínez, Agell, et al. 1993). Ο TNF- $\alpha$  προωθεί επίσης την δραστηριότητα του συμπλόκου exportin 1/chromosome maintenance region 1 (XPO1/CRM1) (Ouyang et al. 2013), το οποίο έχει συνδεθεί με την ενίσχυση της δραστηριότητας των κυτοκινών προαγωγής της Atrogin-1 όπως η ιντερλευκίνη-15 (Martínez-Hernández et al. 2012). Ακόμη η XPO1 οδηγεί στην έξοδο του PGC1- $\alpha$  από τον πυρήνα, που είναι μια από τις λίγες πρωτεΐνες που προλαμβάνει την μυϊκή ατροφία, απενεργοποιώντας την.

Ο TNF- $\alpha$  μπορεί επίσης να προωθήσει την απώλεια σωματικού βάρους μέσω της απώλειας λιπώδους ιστού με διέγερση της λιπόλυσης και αναστολή της λιπογένεσης (Patel and Patel 2017). Ακόμη, επηρεάζει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων καταστέλλοντας τη σύνθεση των απαραίτητων μεταγραφικών παραγόντων (Cawthorn et al. 2007; Sethi and Hotamisligil 1999). Καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για διάφορους παράγοντες πυρηνικής μεταγραφής που απαιτούνται για τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία του λιποκυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των Peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), retinoid X receptor alpha (RXR $\alpha$ ) and CCAAT enhancer binding protein alpha (C/EBP $\alpha$ ) (Sethi and Hotamisligil 1999).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με αύξηση της αποικοδόμησης των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών (Honors and Kinzig 2012). Σε αντοχή στην ινσουλίνη παρατηρείται μείωση της δραστηριότητας της PI3K, η οποία οδηγεί σε μειωμένη φωσφορυλίωση Akt και άρα αύξηση της atrogin-1 και MuRF-1, δύο σημαντικών συστατικών του UPP. Μέσα από αυτό η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να προκαλέσει καταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών (Lecker et al. 2006). Ο TNF- $\alpha$  μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και συμβάλλει στην ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη στον καρκίνο. Έχει προταθεί ότι η αύξηση του mRNA του TNF- $\alpha$  οδηγεί σε μείωση του mRNA του μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 (Glucose transporter type 4-GLUT4), που είναι καθοριστικός παράγοντας της ομοιόστασης της γλυκόζης, οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση (Noguchi et al. 1998).

Επιπρόσθετα, ο TNF- $\alpha$  προάγει την ανορεξία (Patton et al. 1987). Η αύξηση των επιπέδων TNF- $\alpha$  που προκαλείται από τον καρκίνο προάγει την παραγωγή της ορμόνης κορτικοεκλυτίνη (CRH), η οποία μειώνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής (Patel and Patel 2017).

Αξιοσημείωτο, είναι και το γεγονός, ότι ο TNF-α μπορεί να μπλοκάρει την μυογένεση περιορίζοντας την μεταγραφή του myoblast determination protein 1 (MyoD1) που ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών γνωστών ως μυογονικοί ρυθμιστικοί παράγοντες ( myogenic regulatory factors MRFs) (Guttridge et al. 2000) αλλά και να αποτρέπει τη φυσιολογική διαφοροποίηση των μυοβλαστών (Chen, Jin, and Li 2007; Miller et al. 1988).

### **3.3.2 IL-6**

Η IL-6 είναι μια κυτοκίνη με πλειοτροπικές δράσεις, όπως η επούλωση τραυμάτων, η αναγέννηση ιστών (Sommer et al. 2014; Tachibana et al. 2014; Yang et al. 2008), αλλά και η ογκογένεση, ο μυϊκός καταβολισμός και η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ (Taniguchi and Karin 2014; Wang, Grivennikov, and Karin 2013).

Τα καρκινικά μοντέλα ποντικών τύπου *ApcMin/+* και C26 εμφανίζουν εξαρτώμενη από την IL-6 απώλεια μυών (Bonetto et al. 2011, 2012; White et al. 2013). Η απώλεια μυών σε αυτά τα μοντέλα αντιστοιχεί σε αύξηση των σηματοδοτικών μονοπατιών STAT3 και NF-κB που συνδέονται με επαγωγή της αποικοδόμησης μέσω των συστημάτων της αυτοφαγίας και ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος (Narsale and Carson 2014). Μάλιστα, η συστηματική χορήγηση αντισωμάτων κατά του υποδοχέα της IL-6 σε *ApcMin/+* καταστέλει και τις δύο διεργασίες αποικοδόμησης (White et al. 2011). Εκτός όμως από την καταβολική της δράση η IL-6 προκαλεί και καταστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης στα μυϊκά κύτταρα, μέσω καταστολής του μονοπατιού IGF-1/PI3K/Akt (Egerman and Glass 2014; Suzuki et al. 2013; White et al. 2011). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι τα επίπεδα ορού της IL-6 συσχετίζονται με την απώλεια βάρους στους ασθενείς με καρκίνο και, κυρίως, με την επιβίωσή τους (Moses et al. 2009; Scott et al. 1996).

### **3.3.3 Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (Transforming Growth Factor beta, TGF b)**

Αποτελεί μια μεγάλη οικογένεια κυτοκινών που αποτελείται από 34 πρωτεΐνες που ρυθμίζουν πολλές κυτταρικών λειτουργίες. Πολλά μέλη της οικογένειας έχουν βρεθεί να προωθήσουν την απώλεια σκελετικών μυών (Chen, Colgan, et al. 2016). Ο ρόλος της μυστατίνης έχει ήδη αναλυθεί, αλλά φαίνεται πως και άλλα μέλη της

οικογένειας διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της καχεξίας του καρκίνου, όπως η Ακτιβίνη-A και ο TWEAK (TNF like weak inducer of apoptosis), που δεσμεύονται σε υποδοχείς ακτιβίνης τύπου I ή τύπου II σε σκελετικούς ιστούς μυς και ενεργοποιούν το Smad (Vanderveen, Fix, and Carson 2017). Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι η χορήγηση Ακτιβίνης-A σε ποντικούς χωρίς καρκίνο μπορεί να προκαλέσει καχεκτικό φαινότυπο μέσω της ενεργοποίησης των Smad2 / 3 (Chen, Walton, et al. 2016).

### **3.3.4 Πεπτίδιο σχετιζόμενο με την παραθορμόνη (Parathyroid Hormone-Related Peptide PTH-rP)**

Είναι γνωστό, ότι αρκετοί όγκοι προκαλούν υπερασβεστιαμία, μέσω έκκρισης PTHrP (Moseley et al. 1987). Φαίνεται όμως, ότι το PTHrP συσχετίζεται και με την καχεξία του καρκίνου. Στο μοντέλο καρκινικής καχεξίας LLC, φάνηκε ότι η PTHrP ενεργοποίησε άμεσα τη θερμογένεση στο λιπώδη ιστό μέσω αύξησης του mRNA της uncoupling protein 1 (Ucp1) (Kir et al. 2014, 2016). Ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου μπορεί να ενισχύει την καχεξία είναι η μεσολαβούμενη από PTHrP αύξηση της προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης IL-6 (Iguchi et al. 2001).

### **3.3.5 Ιντερλευκίνη-15 (Interleukin-15 IL-15)**

Εκτός από τον ρόλο της ως παράγοντας πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων (Grabstein et al. 1994), η ιντερλευκίνη-15 (IL-15) έχει σημαντικές μεταβολικές επιδράσεις τόσο στο λιπώδη ιστό όσο και στο σκελετικό μυ. Πράγματι, η IL-15 μειώνει τον λιπώδη ιστό αναστέλλοντας τόσο τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης όσο και την *de novo* λιπογένεση (Alvarez et al. 2002).

Η IL-15 ασκεί επίσης σημαντικές επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, όπου συμπεριφέρεται ως αναβολική κυτοκίνη τόσο *in vitro* (Quinn et al. 2002) όσο και *in vivo* (Quinn, Haugk, and Grabstein 1995). Μπορεί να διεγείρει τα διαφοροποιημένα μυοκύτταρα και τις μυϊκές ίνες να συσσωρεύουν αυξημένες ποσότητες συστατικών πρωτεϊνών (Quinn et al. 1995) και η προσθήκη της σε μυϊκές κυτταρικές καλλιέργειες αυξάνει την έκφραση της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης (Quinn et al. 2002). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η IL-15 ασκεί τα αποτελέσματά της στα μυϊκά κύτταρα, μειώνοντας ταυτόχρονα τον ρυθμό αποικοδόμησης των πρωτεϊνών και αυξάνοντας

τον ρυθμό πολλαπλασιασμού (Quinn et al. 2002). Η δράση της φαίνεται να ασκείται μέσω μείωσης της δραστηριότητας της οδού ουμικουϊτίνης / πρωτεασώματος, που είναι η κύρια πρωτεολυτική οδός που ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της καχεξίας του καρκίνου (Carbó et al. 2000). Μάλιστα, η χορήγηση IL-15 σε καχεκτικά ζώα που φέρουν όγκους οδηγεί σε μείωση του καταβολισμού των μυών (Figueras et al. 2004).

Ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός δράσης είναι να εμφανίζει αντι-αποπτωτικές δράσεις στον σκελετικό μυ (Figueras et al. 2004), όπως συμβαίνει με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Berard et al. 2003; Hiromatsu et al. 2003; Matthys et al. 2002; Pelletier, Ratthé, and Girard 2002), καθώς η χορήγηση IL-15 σε ποντικούς που φέρουν όγκους μειώνει τα επίπεδα mRNA της πρωτεΐνης Bax που είναι μια προ-αποπτωτική πρωτεΐνη (Figueras et al. 2004).

Αξίζει τέλος να αναφερθεί, ότι ποντίκια με όγκους στα οποία χορηγήθηκε IL-15 βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα mRNA των υποδοχέων του TNF-α, χωρίς όμως να επηρεάζεται το mRNA του TNF-α, φανερώνοντας έναν ακόμα πιθανό ρόλο της κυττοκίνης στην καρκινική καχεξία (Figueras et al. 2004).

### **3.3.6 Γλυκορτικοειδή**

Η προωθούμενη από τον καρκίνο αύξηση των κυκλοφορούντων γλυκορτικοειδών (GC) έχει μελετηθεί πολύ καλά για τον ρόλο της στην προώθηση της απώλειας μυών μέσω της προαγωγής των E3 λιγασών atrogin-1 και MurF1 (Bodine and Furlow 2015). Ο υποδοχέας γλυκορτικοειδών (GR) θεωρείται υποχρεωτικός για την επαγόμενη από τα GC ατροφία, καθώς η μυϊκή επιλεκτική καταστροφή του GR (GR - / -) στα ποντίκια τα καθιστά ανθεκτικά στην ατροφία των μυών που προκαλείται από τα GC. Η μεσολαβούμενη από GR ενεργοποίηση πρωτεϊνών FOXO μπορεί να προάγει άμεσα τη μεταγραφή των λιγασών. Επιπρόσθετα, τα GC αναγνωρίζεται ότι αναστέλλουν την σηματοδότηση του μονοπατιού PI3 / Akt με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του FOXO και την αναστολή των οδών mTOR (Sukari et al. 2016).

### **3.3.7 Ιντερφερόνη-γ(IFN-g)**

Εδώ και πάνω από δυο δεκαετίες υπάρχουν ενδείξεις ότι η IFN-g μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκό καταβολισμό (Matthys et al. 1991). Αυτή η δράση θα μπορούσε



να εξηγηθεί από το γεγονός ότι, όπως και ο TNF- $\alpha$ , αυξάνει την έκφραση του NF- $\kappa$ B σε σκελετικούς μυς αρουραίου (Llovera et al. 1998) ευνοώντας τον καταβολισμό μέσω της αυξημένης δράσης του UPP. Σε μοντέλο ποντικού η χορήγηση TNF- $\alpha$  σε συνδυασμό με IFN-g οδήγησε σε σημαντική μείωση της έκφρασης της μυοσίνης στους μυς (Acharyya et al. 2004). Ταυτόχρονα, τα υψηλά επίπεδα της IFN-g συσχετίστηκαν με κακή πρόγνωση σε καρκινοπαθείς (Martín et al. 1999; Ravasco et al. 2007). Ωστόσο, αν και από μόνη της δεν επαρκεί για να προκαλέσει την ενεργοποίηση του καταβολισμού, είναι σε θέση να ενισχύσει την επίδραση άλλων παραγόντων, όπως ο TNF- $\alpha$  και άλλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες (Smith et al. 2007).

### **3.4 ΡΟΛΟΣ των miRNA**

Τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά μόρια RNAs, περίπου 22 νουκλεοτιδίων, που δεν κωδικοποιούν πεπτίδια. Βρίσκονται σε όλα τα ευκαρυωτικά κυττάρων και παίζουν σημαντικούς ρόλους σχεδόν σε όλα τα βιολογικά μονοπάτια. (Jansson and Lund 2012).

Το 2002 έγινε η πρώτη σύνδεση μεταξύ miRNA και καρκίνου, μελετώντας μια συχνά διαγραφείσα χρωμοσωμική περιοχή σε χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL, 13q14). Αυτή η περιοχή περιέχει 2 γονίδια miRNA, τα miR-15a και miR-16-1, των οποίων η διαγραφή προκαλεί την ανάπτυξη της CLL (Calin et al. 2002). Έκτοτε, έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες που έχουν συνδέσει miRNAs με πολλές καρκινικές διαδικασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός (Hwang and Mendell 2006), η απόπτωση (Jovanovic and Hengartner 2006), η μετάσταση και η διηθητικότητα (Baranwal and Alahari 2010).

#### **3.4.1 Δράση μέσω τους συστήματος πρωτεασώματος ουβικουΐτινης**

Η αποικοδόμηση της μυϊκής πρωτεΐνης στην καχεξία προκαλείται κυρίως από το σύστημα πρωτεασώματος ουβικουΐτινης, μέσω της ενεργοποίηση των E3 λιγασών, atrogenin-1 / MAFbx και MurF-1. Σε αυτό συμμετέχει το μονοπάτι των μεταγραφικών παραγόντων της οικογένειας Forkhead box (FoxO) μέσα από την επαγωγή της μεταγραφής των E3 λιγασών. Η οικογένεια FoxO αποτελείται από τρία γονίδια στον σκελετικό μυ τα FoxO1, FoxO3 και FoxO4 (Reed et al. 2011). Σε *in vivo* μελέτες η υπέρκφραση των πρωτεϊνών αυτών βρέθηκε επαρκής για την πρόκληση

ατροφίας στους σκελετικούς μύες. Επίσης, η αναστολή της μεταγραφικής δραστηριότητας του FoxO εμποδίζει την ατροφία των μυϊκών ινών κατά την καχεξία (Reed et al. 2011).

Οι Wada et al. (2011) κατέδειξαν ότι το miR-23a καταστέλλει τη μετάφραση των atrogen-1 / MAFbx και MurF-1. Η μελέτη τους έδειξε ότι η υπερέκφραση του miR-23a θα μπορούσε να προστατεύσει από τη μυϊκή ατροφία *in vitro* καθώς και να καταστείλει την ατροφία των σκελετικών μυών που προκαλείται από τα κυκλοφορούντα γλυκοκορτικοειδή. Υποστηρίζοντας αυτές τις μελέτες, μια άλλη ομάδα επέδειξε παρόμοια αποτελέσματα για την δράση του miR-23 έναντι της μυϊκής ατροφίας προκαλούμενης από atrogen-1 και murf-1 μέσω της εξασθένησης του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων T κυττάρων 3 (NFATc3) και της σηματοδότησης της καλσινευρίνης (Hudson et al. 2014).

Ο Xu et al. (2012) του επιβεβαίωσαν ότι το miRNA-486 μειώνει την έκφραση του FoxO1 και προάγει τη φωσφορυλίωση του FoxO1, καταστέλλοντας έτσι την έκφραση των E3 λιγασών. Εκτός από την *in vitro* εργασία, η ομάδα απέδειξε επίσης ότι η εισαγωγή του miR-486 στους μύες μέσω ηλεκτροδιάτρησης θα μπορούσε να μειώσει την έκφραση της λιγασής E-3 με αποτέλεσμα την ενίσχυση της μυϊκής μάζας.

Πρόσφατα, επίσης δείχθηκε ότι το miR-182 παίζει προληπτικό ρόλο κατά της μυϊκής ατροφίας μέσω της αναστολής της μεσολαβούμενης από FOXO3 ενεργοποίησης των atrogen-1 και MurF-1. Επιπρόσθετα, σε μοντέλα καρδιακής υπερτροφίας, η εξαναγκασμένη έκφραση του miR-19a / b δείχθηκε ότι επάγει υπερτροφία σε μυοκαρδιακά κύτταρα αρουραίου μέσω ταυτόχρονης αναστολής των atrogen-1 και MuRF-1 (Song et al. 2014).

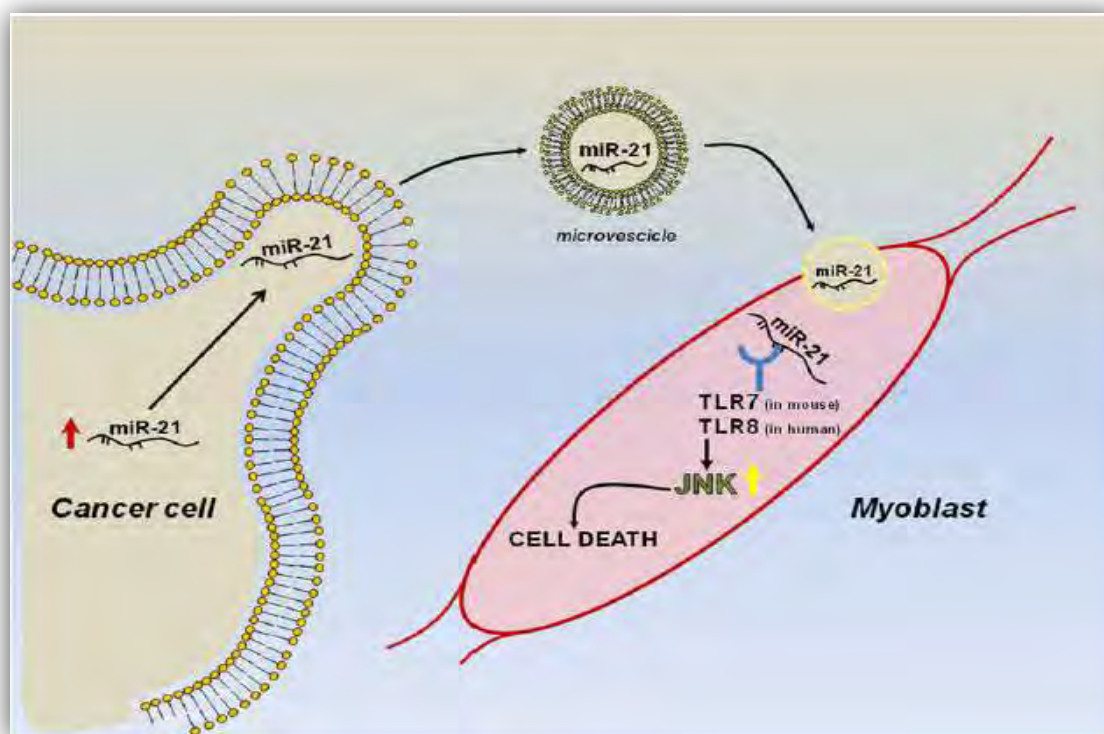
Τέλος και σε αντίθεση με τα miR που αναφέρονται πιο πάνω και λειτουργούν ανασταλτικά στην εμφάνιση καχεξίας, το miR-1 αναφέρεται να ενισχύει την ατροφία των μυών με ένα μηχανισμό που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του FOXO3 (Kukreti et al. 2013).

### **3.4.2 Άλλες δράσεις**

Το 2012, δείχθηκε ότι όγκοι εκκρίνουν miR-21 και miR-29a, που ήταν σε θέση να δεσμευτούν στον ανθρώπινο Toll like receptor 8 (TLR8) (TRL7 για τα ποντίκια), σε ανοσοκύτταρα, προκαλώντας την προμεταστατική μεσολαβούμενη από TLR φλεγμονώδη απόκριση (Fabbri et al. 2012). Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι η μυϊκή

καχεξία μπορεί να προκληθεί από ένα υψηλό επίπεδο αποβολής μικροκυστιδίων που περιέχουν miR-21 από πνευμονικά και παγκρεατικά καρκινικά κύτταρα. Αυτά συντήκονται με μυοβλάστες οδηγώντας τα στην απόπτωση. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από την έκφραση του TLR7 / 8 στους μυοβλάστες (He et al. 2014).

**Σχήμα 4.** Σχηματική απεικόνιση της δράσης του miR-21 στην καχεξία. (Acunzo and Croce 2015). TLR7, Toll-like receptor 7; TLR8, Toll-like receptor 8.



Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι τα miR-206 και miR-21 έχουν σημαντικό ρόλο στην ατροφία. Η ικανότητα τους να στοχεύουν τον παράγοντα μεταγραφής YY1 και τον παράγοντα εκκίνησης μετάφρασης eIF4E3 τα καθιστά σημαντικούς ρυθμιστές της απώλειας μυϊκής μάζας και της αδυναμίας των καταβολικών συνθηκών (Soares et al. 2014).

Υπάρχουν αρκετές επιπλέον μελέτες που δείχνουν τους κρίσιμους ρόλους των miRNAs στη ρύθμιση των γονιδίων μυϊκής ατροφίας. Σε μια μελέτη, η έγχυση φυσιολογικού ορού στο χοιρινό μυ οδήγησε στην ταυτοποίηση πέντε miRNAs (ssc-miR-146a-5p, ssc-miR-221-5p, ssc-miR-148b-3p, 215 και ssc-miR-192) τα οποία βρέθηκαν να έχουν κάποιο ρόλο στη ρύθμιση των γονιδίων απώλειας μυών (Zhang et al. 2015).

Είναι επίσης γνωστό, ότι τα miRNAs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταγραφής διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται σε βασικές πτυχές του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού. Μία μελέτη που αφορούσε ασθενείς με καχεξία, μελετήθηκε ο λιπώδης ιστός και το προφίλ των miRNA, έδειξε πέντε miRNAs με ειδικά πρότυπα έκφρασης. Η έκφραση των miR-483-5p / -23a / -744 / -99b μειώνεται και του miR-378 αυξάνεται σε ασθενείς με καχεξία. Το miR-378 εμπλέκεται στην εξαρτώμενη από κατεχολαμίνες λιπόλυση στα λιποκύτταρα και ρυθμίζει την έκφραση του βασικών λιπολυτικών πρωτεϊνών όπως LIPE, PLIN1 και PNPLa2 (Kulyté et al. 2014).

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις, τόσο σε καλλιεργημένα διαφοροποιημένα λιποκύτταρα όσο και σε τρωκτικά μοντέλα, ότι σε ένα χρόνια φλεγμονώδες περιβάλλον με υψηλή συγκέντρωση κυτοκίνης, κάτι που χαρακτηρίζει τον καρκίνο, αλλάζει το πρότυπο έκφρασης των miRNAs (Xie, Lim, and Lodish 2009).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι τα miRNAs καθιερώνονται σήμερα ως βασικά συστατικά των δικτύων σηματοδότησης που τροποποιούν τις φλεγμονώδεις διεργασίες (Boldin and Baltimore 2012), οδηγώντας σε φαινόμενα, όπως η καχεξία.

### **3.5 ΡΟΛΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Ένας βασικός παράγοντας στη φυσιολογική ρύθμιση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής, είναι ο υποθάλαμος, όπου συμβαίνει η επεξεργασία των περιφερειακών σημάτων. Μερικά από αυτά τα σήματα αναστέλλουν την πρόσληψη ενέργειας (όπως η λεπτίνη που προέρχεται από λιποκύτταρα), ενώ άλλα σήματα διεγείρουν την πρόσληψη ενέργειας (όπως η γκρελίνη που προέρχεται από το στομάχι). Όταν ένα ενεργειακό έλλειμμα σηματοδοτείται, για παράδειγμα στην πείνα, ενεργοποιούνται ορεξιογόνοι νευρώνες και αναστέλλονται οι ανορεξιογονικοί νευρώνες, με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη ενέργειας. Το αντίθετο συμβαίνει στη περίσσεια ενέργειας. Ο τοξοειδής πυρήνας (ARC) στον υποθάλαμο ενσωματώνει αυτές τις πληροφορίες για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (Suzuki et al. 2013). Στον καρκίνο, η φυσιολογική λειτουργία των περιοχών του εγκεφάλου που ελέγχουν την ενεργειακή ομοιόσταση διαταράσσεται (Molfino et al. 2015).

### **3.5.1 Προφλεγμονώδεις Κυτοκίνες**

Όπως έχει προαναφερθεί ο ρόλος των κυτοκινών στην εμφάνιση του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας είναι σημαντικό και καλά μελετημένος. Ένας σημαντικός τομέας επιρροής είναι αυτός του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς στοιχεία δείχνουν ότι η αυξημένη υποθαλαμική έκφραση και απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καχεξίας σε ογκολογικούς ασθενείς (Molfino et al. 2015). Σε πειραματικά μοντέλα ανορεξίας λόγω καρκίνου βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στον εγκέφαλο όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNFα) (Molfino et al. 2015). Η υποθαλαμική έκφραση του mRNA της ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και τα επίπεδα της IL-1 είναι σημαντικά αυξημένα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των αρουραίων που φέρουν ανορεξιογόνο όγκο και εμφανίζουν αντίστροφη συσχέτιση με την ενεργειακή πρόσληψη (Opava et al. 1995; Plata-Salamán, Piyin, and Gayle 1998). Η παρεμπόδιση των ενδοϋποθαλαμικών υποδοχέων της IL-1 ενισχύει την πρόσληψη τροφής σε ζωικά μοντέλα με ανορεξία λόγω καρκίνου (Laviano et al. 2000; Torelli et al. 1999). Ακόμη, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αλλάζουν την νευροχημεία του εγκεφάλου ενισχύοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών που μπορούν να επηρεάσουν τα νευρωνικά ανορεξιογόνα μονοπάτια όπως η σεροτονίνη (Yang et al. 1999).

### **3.5.2 Σεροτονίνη - Σύστημα Μελανοκορτίνης**

Η σεροτονίνη συμβάλλει στην ενεργειακή ισορροπία προωθώντας το αίσθημα του κορεσμού μέσω των επιδράσεών της στον υποθάλαμο (Meguid et al. 2000; Tecott 2007). Αυξημένα υποθαλαμικά επίπεδα σεροτονίνης έχουν συσχετιστεί με ανορεξία σε πειραματικά in vivo καρκινικά μοντέλα. Η σχέση μεταξύ της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης και της ανορεξίας επιβεβαιώνεται από την αποκατάσταση της πρόσληψης ενέργειας μετά την εκτομή του όγκου και την ομαλοποίηση της υποθαλαμικής συγκέντρωσης της σεροτονίνης και της έκφρασης του υποδοχέα της (Bláha et al. 1998; Makarenko et al. 2005). Αξίζει να αναφερθεί, ότι η ενδοϋποθαλαμική έγχυση του ανταγωνιστή σεροτονίνης mianserin βελτιώνει την πρόσληψη ενέργειας σε πειραματικό επίπεδο σε μοντέλα ανορεξίας (Laviano et al. 2000).

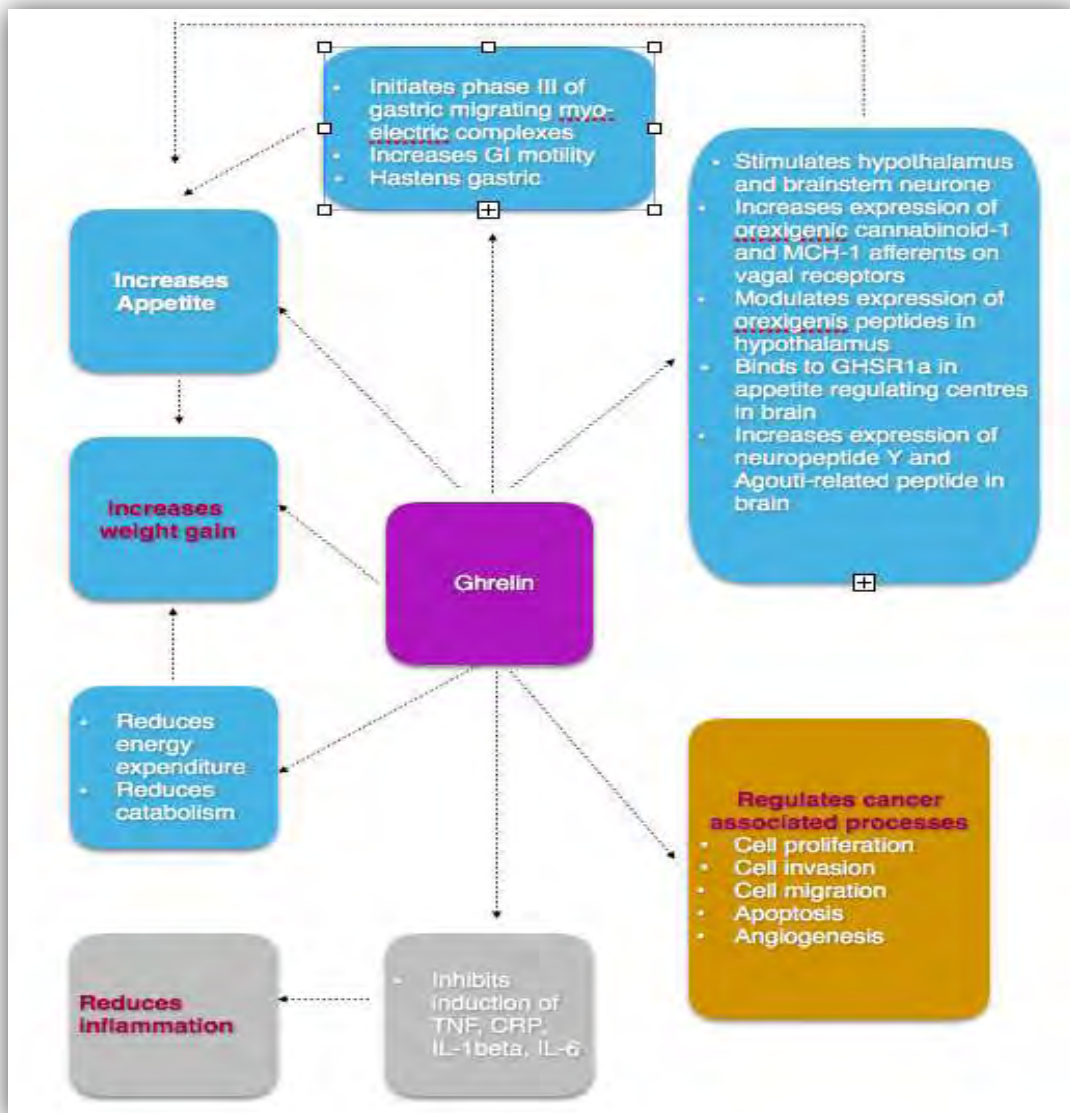
Το σύστημα μελανοκορτίνης είναι μια ομάδα από πεπτιδικές ορμόνες που περιλαμβάνει την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) και τις διάφορες μορφές της μελανοδιεγερτικής ορμόνης (MSH) και δρα μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων μελανοκορτίνης (MCR) (Gantz and Fong 2003). Το σύστημα μελανοκορτίνης διαμεσολαβεί στις ανορεξιογόνες δράσεις της σεροτονίνης, όπως αποδεικνύεται από την ενεργοποίηση του κεντρικού μονοπατιού της μελανοκαρτίνης μετά τη χορήγηση της φενφλουραμίνης, ενός αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Heisler 2002). Η MCR λειτουργεί μέσω πέντε υποδοχέων από τους οποίους οι δυο, MC3R και MC4R, εκφράζονται στον εγκέφαλο (Yoon and Baik 2015). Ενεργώντας στον υποθάλαμο, η  $\alpha$ -MSH καταστέλλει την όρεξη (Carlson 2012). Ενδογενής ανταγωνιστής της είναι η πρωτεΐνη Agouti-related protein (AgRP) (Yoon and Baik 2015), ένα νευροπεπτίδιο που συντίθεται μόνο σε κυτταρικά σώματα νευρώνων που περιέχουν το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και βρίσκονται στο κεντρικό τμήμα του τοξοειδούς πυρήνα στον υποθάλαμο από τους AgRP/NPY νευρώνες (Bäckberg et al. 2004). Η λειτουργία του συστήματος εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ σεροτονίνης και IL-1 εντός του τοξοειδούς πυρήνα. Οι καταβολικές καταστάσεις συσχετίζονται με αυξημένη υποθαλαμική έκφραση της IL-1 και ενισχυμένη απελευθέρωση σεροτονίνης. Οι συνέπειες είναι η αναστολή της νευρωνικής δραστηριότητας του NPY και η διακοπή της αναστολής των νευρώνων της μελανοκορτίνης, ενισχύοντας την απελευθέρωση  $\alpha$ -MSH και καταστέλοντας την απελευθέρωση του πεπτιδίου AgRP (Molfino et al. 2015).

### 3.5.3 Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα γκρελινεργικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα (Inui et al. 2004; Sakata and Sakai 2010). Αποτελεί ενδογενή συνδέτη του υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (GH) growth hormone secretagogue receptor 1a (GHSR1a) και ρυθμίζει αρκετές φυσιολογικές διεργασίες (Currow and Skipworth 2017). Η γκρελίνη ρυθμίζει διαδικασίες που σχετίζονται με τον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διήθησης, της κυτταρική μετανάστευση, της απόπτωση, της φλεγμονή και της αγγειογένεση (Chopin et al. 2012). Σε μοντέλα ποντικών η χορήγηση γκρελίνης αναστέλλει την επαγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνη-1 $\beta$  και ιντερλευκίνη-6 (DeBoer 2011), ασκώντας αντιφλεγμονώδη

δράση (Akamizu and Kangawa 2010). Διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην τόνωση της όρεξης και στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης μέσω δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και τους περιφερικούς ιστούς (Molfino, Gioia, and Muscaritoli 2013). Διεγείρει πολυάριθμους υποθαλαμικούς νευρώνες του εγκεφάλου (Lim et al. 2010). Αυξάνει την έκφραση ορεξιογόνων υποδοχέων, όπως κανναβινοειδούς-1 και Melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCH-1) (Burdyga et al. 2006) και την έκφραση του νευροπεπτιδίου Y και AgRP. Η μακροχρόνια χορήγηση γκρελίνης σε καχεκτικούς ασθενείς με καρκίνο αυξάνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος και μειώνει τον καταβολισμό (Himmerich and Sheldrick 2010; Lundholm et al. 2010). Η γκρελίνη διεγείρει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) (Khatib et al. 2014) και δεδομένου ότι η GH είναι αναβολική ορμόνη, υπό συνθήκες θερμιδικού περιορισμού τα αποθέματα πρωτεϊνών εξοικονομούνται σε βάρος των λιπών. Έτσι, η γκρελίνη παρουσιάζει αντι-καχεκτικές επιδράσεις τόσο μέσω της εξαρτώμενης από GH όσο και ανεξάρτητα από την GH μηχανισμών (Akamizu and Kangawa 2011). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η γκρελίνη έχει ιστοειδική δράση για τον μυϊκό ιστό μέσω της ενεργοποίησης αντι-ατροφικών μονοπατιών (Molfino et al. 2014). Παράλληλα, αποτρέπει την μείωση των επιπέδων IGF-1, ενισχύοντας την πρωτεϊνοσύνθεση και μειώνοντας την πρωτεόλυση (Ali, Chen, and Garcia 2013).

**Σχήμα 6.** Μηχανισμοί δράσης της γκρελίνης στην αύξηση της όρεξης και της αύξησης του σωματικού βάρους (Khatib et al. 2018).



### 3.6 ΡΟΛΟΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

Ο λιπώδης ιστός, παλαιότερα θεωρούνταν μια αδρανής αποθήκη λίπους του σώματος. Σήμερα όμως, θεωρείται ένα μεγάλο, πολυδιάστατο όργανο με σαφή οργάνωση και ανατομία (Cinti 2012), με ενδοκρινικές (συστηματική δράση) και παρακρινικές (τοπική δράση) λειτουργίες (Dahlman et al. 2012; Deng et al. 2016).

Το μεγαλύτερο συστατικό του λιπώδους ιστού είναι ο λευκός λιπώδης ιστός (white adipose tissue, WAT), που έχει σημαντικό ενδοκρινικό και παρακρινικό ρόλο



(Cinti 2012) και λειτουργεί ως αποθήκη ενέργειας, κυρίως με τη μορφή τριγλυκεριδίων (Trayhurn and Arch 2014). Σε αντίθεση με το WAT, ο φαιός λιπώδης ιστός (brown adipose tissue, BAT) έχει ως κύρια λειτουργία την κατανάλωση ενέργειας (Giralt and Villarroya 2013). Αυτά τα λιποκύτταρα περιέχουν φλεγμονώδη σταγονίδια λιπιδίων και καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ενέργειας μέσω οδών που σε μεγάλο βαθμό μεσολαβούνται από την πρωτεΐνη UCP1 (uncoupling protein 1) (Lean 1989; Townsend and Tseng 2014). Η UCP1 αποσυνδέει την οξειδωτική φωσφορυλίωση από την σύνθεση ATP στο εσωτερικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης για τη διάχυση της ενέργειας με τη μορφή της θερμότητας (Klingenberg and Huang 1999; Nicholls and Rial 1999), δηλαδή το ηλεκτροχημικό δυναμικό που παράγεται από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια του BAT, δεν χρησιμοποιείται για την φωσφορυλίωση του ADP σε ATP, αλλά για την παραγωγή θερμότητας (Porter 2017), με ένα μηχανισμό που ακόμα δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Πιο πρόσφατα, ένας ακόμα τύπος λιποκυττάρου το "brite" (Petrovic et al. 2010) ή "beige" (Ishibashi and Seale 2010) (καφέ σε λευκό) αναγνωρίστηκε. Αυτά βρίσκονται εντός του λευκού λιπώδους ιστού (Giralt and Villarroya 2013) αλλά εκφράζουν UCP1 και λειτουργούν όπως τα φαιά λιποκύτταρα (Petrovic et al. 2010). Θεωρείται ότι τα brite κύτταρα αναπτύσσονται από προϋπάρχων λευκό λιπώδη ιστό (Cinti 2012; Himms-Hagen et al. 2000). (Celi, Le, and Ni 2015). Τέλος, είναι σημαντικό ότι ο αριθμός των brite κυττάρων μπορεί να αυξηθεί ως απόκριση σε διάφορους διαμεσολαβητές και να αποτελέσει στόχο τόσο ενδοκρινικών όσο και παρακρινικών ερεθισμάτων.

### **3.6.1 Συμβολή στην καρκινική καχεξία**

Η απώλεια λιπώδους ιστού μπορεί να μην αποτελεί αναγκαιότητα για την κλινική διάγνωση της καρκινικής καχεξίας (Fearon et al. 2011) αλλά ο ρόλος του στην εμφάνιση της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

Η διάσπαση του λιπώδους ιστού (λιπόλυση) είναι η πιο εμφανής συμβολή του λιπώδους ιστού στην καρκινική καχεξία (Thompson et al. 1981). Η λιπόλυση προκύπτει ως απάντηση στο αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο λόγω ανορεξίας, αλλά και άλλων παθολογικών παραγόντων (Vaitkus and Celi 2017). Η ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL) και η λιπάση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού {adipose triglyceride lipase (ATGL)} είναι τα κύρια ένζυμα που συμβάλλουν στην διάσπαση των τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό. Έχει αναφερθεί αυξημένη έκφραση τόσο του

HSL mRNA όσο και της πρωτεΐνης σε ογκολογικούς ασθενείς με καχεξία σε σύγκριση με καρκινοπαθείς σταθερού βάρους (Agustsson et al. 2007; Cao et al. 2010; Thompson et al. 1993). Σχετικά με την ATGL σε μια μελέτη σε ποντικούς με έλλειψη ATGL, ο όγκος δεν προκάλεσε αυξημένη λιπόλυση και δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο βάρος και τη μάζα του λίπους μεταξύ του υγιών ποντικών και της ομάδας με όγκο. Ακόμη, η συντήρηση του λίπους σε ποντίκια με έλλειψη ATGL απέτρεψε την απώλεια μυών σε ζώα με όγκο (Das et al. 2011). Αξιοσημείωτο, είναι το γεγονός, ότι αν και σε ποντίκια με καχεξία αυξάνεται η πρωτεΐνη ATGL δεν συμβαίνει το ίδιο και με το mRNA της συγκεκριμένης πρωτεΐνης (Tsoli et al. 2014).

Η λιπόλυση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, τα οποία απορροφούνται από τους σκελετικούς μυς, οδηγώντας σε περίσσεια ενδομυϊκών ελεύθερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα πολλές βιοχημικές αλλαγές, όπως η έκφραση των E3 λιπασών Atrogin-1 και MuRF (Petruzzelli and Wagner 2016) που οδηγούν τους σκελετικούς μυς σε ατροφία (Bodine and Baehr 2014). Αυτό επιβεβαιώνεται και από τους Stephens et al. (2011) που έδειξαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στην έκταση της απώλειας σωματικού βάρους σε ασθενείς με καρκίνο και την ποσότητα συσώρευσης σταγονιδίων λιπιδίων μέσα στα κύτταρα των σκελετικών μυών.

Φυσιολογικά, η λιπόλυση οδηγεί σε αναβολισμό και αυξημένη πρόσληψη ενέργειας, μέσω ενεργοποίησης οδών όπως αυτή της λεπτίνης, η οποία παράγεται από το λιπώδη ιστό ανεξαρτήτως ηλικίας ή BMI (Ebadi and Mazurak 2015). Σε ασθενείς με απώλεια λιπώδους ιστού λόγω καρκινικής καχεξίας θα αναμενόταν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, η οποία θα πρέπει να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργοποίηση των ορεξιόγόνων μονοπατιών. Ωστόσο, αυτή η ανατροφοδότηση μπορεί να διαταραχθεί στον καρκίνο, οδηγώντας σε μια ανεπιθύμητη μείωση των οδών σηματοδότησης όπως του νευροπεπτίδιο Y (Chance, Balasubramaniam, and Fischer 1995).

Αρκετές μελέτες υπογραμμίζουν την αυξημένη δαπάνη ενέργειας κατά την ανάπαυση σε ζωικά μοντέλα καθώς και σε ανθρώπους που έχουν προσβληθεί από καρκινική καχεξία και υποδεικνύουν τον λιπώδη ιστό ως ένοχο (Falconer et al. 1994; Hyltander et al. 2000; Tsoli et al. 2012). Ο BAT και η brite αποθήκη λιπώδους ιστού εμφανίζονται να συνεισφέρουν στην καρκινική καχεξία μέσω αυξημένων δαπανών ενέργειας (Vaitkus and Celi 2017). Σε μια μελέτη, φάνηκε ότι η ενεργοποίηση του BAT (μέσω της αυξημένης έκφρασης UCP1) συνέβαλε στην ανάπτυξη καχεξίας σε ποντικούς που χορηγήθηκαν καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου που προκαλούν

καχεξία, ενώ σε ποντικούς που χορηγήθηκαν κύτταρα που δεν προκαλούν καχεξία δεν ήταν ενεργοποιημένος (Tsoli et al. 2012). Σε άλλη μελέτη, η δραστηριότητα του BAT, μετρούμενη σε ποζιτρονικό / αξονικό τομογράφο (PET/CT) σε ασθενείς με καρκίνο βρέθηκε να συσχετίζεται με το στάδιο του καρκίνου (Huang et al. 2011). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι σε πολλά μοντέλα καρκίνου σε ποντικούς βρέθηκε ότι ο λευκός λιπώδης ιστός μετατρέπεται σε φαιό. Αυτό αποδείχθηκε από την αυξημένη έκφραση του UCP1 mRNA και της πρωτεΐνης UCP1 (Kir et al. 2014; Petruzzelli et al. 2014). Είναι σημαντικό ότι παρατηρήθηκε ότι αυτή η μετατροπή συμβαίνει νωρίς στην εξέλιξη της καχεξίας, πριν από την ατροφία των σκελετικών μυών, γεγονός που υποδηλώνει, πως η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί να συμβαίνει πριν από την κλινικά εμφανή απώλεια του (Petruzzelli et al. 2014)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> : ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

### 4.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Το εύρημα ότι μόνο ένα ποσοστό ασθενών με καρκίνο αναπτύσσουν καχεξία οδήγησε στη διενεργεια μελετών με σκοπό την αναζήτηση γενετικών πολυμορφισμών που μπορεί να ευθύνονται για την διαφορετική επιρρέπεια στη νόσο (Tan et al. 2008). Είναι πιθανό να υπάρχουν γονοτύποι επιρρεπείς σε καχεξία καθώς και γονοτύποι που προσδίδουν ανθεκτικότητα απέναντι στη νόσο (N Johns et al. 2014). Το βασικό πλεονέκτημα μιας πλήρως οριοθετημένης κληρονομικής συνιστώσας στην εμφάνιση της καρκινικής καχεξίας είναι ο πρώιμος εντοπισμός και η πιθανή θεραπευτική παρέμβαση των ασθενών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο (N Johns et al. 2014).

Υπάρχουν τουλάχιστον 281 υποψήφιοι πολυμορφισμοί που συνδέονται με την καρκινική καχεξία, από τους οποίους τουλάχιστον για τους 80 έχει επιβεβαιωθεί η κλινική ή λειτουργική σημασία τους σε παραπάνω από μια μελέτη (N Johns et al. 2014) με κάποιους από αυτούς να φαντάζουν πιο πολλά υποσχόμενοι (N Johns et al. 2014; Tan et al. 2011).

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphism-SNPs) είναι μικρές αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή σε ένα συγκεκριμένο τμήμα της αλυσίδας του DNA μια βάση υποκαθίσταται από μια άλλη.

Το G αλληλίο του Toll-like receptor-1 (TLR-1) (-7202A/G) (rs5743551) έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή κυττοκινών (Pino-Yanes et al. 2010; Wurfel et al. 2008) και αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-kB (Wurfel et al. 2008).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της πρωτεΐνης του γονιδίου ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1) και των λευκών αιμοσφαιρίων έχει ως αποτέλεσμα την σταθερή προσκόλληση και μετανάστευση των δεύτερων στη βασική μεμβράνη των αγγείων. Το T αλληλίο του πολυμορφισμού rs5491 του γονιδίου όμως οδηγεί στην αντικατάσταση ενός αμινοξέος στο αμινοτελικό άκρο του δευτέρου εξονίου και την μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τα T-κύτταρα (Craig 2000). Αυτό οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του ICAM-1 της κυκλοφορίας και την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και μεταβολικού συνδρόμου (Hsu et al. 2010).

Το αλληλίο C του πολυμορφισμού rs6136 στο γονίδιο SELP που κωδικοποιεί την P-σελεκτίνη έχει βρεθεί ότι στα άτομα που το φέρουν προσδίδει μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καχεξίας (Tan et al. 2012), μέσω μείωσης των επιπέδων P-σελεκτίνης στον ορό (Miller et al. 2004; Volcik et al. 2006). Αν και ο ακριβής της ρόλος στη γένεση της καχεξίας παραμένει ακαθόριστος (Tan et al. 2012), είναι γνωστό, ότι σε ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις, οι συγκεντρώσεις της P-σελεκτίνης στο πλάσμα είναι υψηλές (Dunlop 1992). Θεωρείται ότι εμπλέκεται στην κινητοποίηση των ουδετεροφίλων και μακροφάγων σε φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Borges et al. 1997; Chen and Geng 2006). Πιστεύεται ότι μπορεί να έχει συστηματική δράση και να ρυθμίζει την κυτταρική πρόσφυση και ενδεχομένως την λειτουργία σηματοδοτικών μονοπατιών (Dunlop 1992; Tan et al. 2012). Η P-σελεκτίνη μπορεί επίσης να συμμετέχει στην ενδο-ογκική ρύθμιση της γένεσης της συστημικής φλεγμονής (Wagenmakers et al. 2006).

Μια κυτοκίνη που συμμετέχει στη παθογένεια της καρκινικής καχεξίας, όπως έχει και πιο πάνω αναφερθεί είναι ο TNF- $\alpha$ . Ο απλότυπος -308A (rs1800629) έχει συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση της νόσου, μικρότερο συνολικό χρόνο επιβίωσης και αυξημένη επιθετικότητα (Corrêa et al. 2011), πιθανώς μέσω της παρατηρούμενης αύξησης της μεταγραφής του γονιδίου του TNF $\alpha$ . Αντίθετα, τα αλληλία -863A (rs1800630) και -238A (rs361525) έχουν συνδεθεί με μειωμένη μεταγραφή του TNF $\alpha$  (Day et al. 1998; Kaluza et al. 2000; Sharma et al. 2006). Ένα ακόμη μελετημένο SNP σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου είναι το TNF- $\alpha$  -1031T/C. Οι ασθενείς που έφεραν τον γονότυπο CC είχαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση TNF- $\alpha$  στο πλάσμα συγκριτικά με τους φορείς γονότυπου CT και TT, και ταυτόχρονα διαπιστώθηκε ότι ο απλότυπος CC ή η παρουσία ενός αλληλόμορφου C είναι δυσμενείς παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο καχεξίας και φτωχότερης πρόγνωσης της νόσου σε σύγκριση με τους φορείς γονότυπου TT (Powrózek et al. 2018).

Η lymphotoxin alpha παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και συμμετέχει στην απόπτωση και την φλεγμονώδη απάντηση (Aggarwal, Eessalu, and Hass 1985). Το G αλληλίο του 252 A>G πολυμορφισμού (rs909253) έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα TNF- $\alpha$  (McArthur, Zhang, and Quasney 2002; Stüber et al. 1996) και οι ασθενείς που είναι A/A ομόζυγοι εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση σε καρκίνο πνεύμονα και στομάχου (Shimura et al. 1994, 1995).

Τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου IL1B έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκινικής καχεξίας. Οι πολυμορφισμοί -31C>T (rs1143627) και -511 C>T (rs16944) στον εκκινητή του γονιδίου οδηγούν σε αυξημένη μεταγραφή του γονιδίου και άρα υψηλότερα επίπεδα IL-1β (Wen et al. 2006). Έχουν συσχετιστεί με μειωμένη επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου (Graziano et al. 2005). Ένας ακόμη πολυμορφισμός, ο 3953 (rs1143634), οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα IL-1β (Hernandez-Guerrero et al. 2003). Το T αλληλίο θεωρείται βασικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καχεξίας σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου (Zhang et al. 2007). Ασθενείς με γονότυπο T/T και καρκίνο παγκρέατος εμφανίζουν μικρότερη επιβίωση (Barber et al. 2000).

Ο πολυμορφισμός -174 G>C (rs1800795) στο γονίδιο της ιντερλευκίνης 6 έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα ορού της ιντερλευκίνης 6 (Fishman et al. 1998).

Η ιντερλευκίνη 18 παράγεται από τα μακροφάγα και συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της οδηγεί σε ανοσολογική απάντηση και απελευθέρωση από T-κύτταρα και κύτταρα φυσικούς φονείς ιντερφερόνης-γ, που είναι σημαντική για την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Ασθενείς με το αλληλίο 105AA (rs549908) παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή ιντερλευκίνης 18 (Arimitsu et al. 2006).

Ο γονότυπος CC του rs7136446 του γονιδίου IGF-1 συνδέεται όχι μόνο με υψηλότερα επίπεδα IGF-1 (Verheus et al. 2008), αλλά και αυξημένη μυϊκή ισχύ και σωματικό λίπος (Huuskonen et al. 2011).

Το αλληλίο N363S (rs6195) του γονιδίου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, αυξάνει την ευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή, μέσω αυξημένης μεταγραφής του γονιδίου (Russcher et al. 2005).

Το C αλληλίο του πολυμορφισμού rs780094 του γονιδίου της πρωτεΐνης glucokinase regulatory protein (GKRP), που είναι βασικό ένζυμο μεταβολισμού της γλυκόζης (De La Iglesia et al. 1999; Van Schaftingen 1994), αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και συνδέεται με ινσουλινοαντίσταση (Li et al. 2013; Stančáková et al. 2012).

Η CNTF (ciliary neurotrophic factor) είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο CNTF και συμμετέχει στην ρύθμιση της όρεξης, οδηγώντας σε απώλεια βάρους μέσω μειωμένης πρόσληψης τροφής (N Johns et al. 2014). Ασθενείς που φέρουν το αλληλίο rs1800169 εμφανίζουν μεγαλύτερη μυϊκή ισχύ σε σχέση με

ασθενείς με το G αλληλίο (Roth et al. 2003), αλλά και υγιή άτομα με την μετάλλαξη εμφανίζουν αυξημένο βάρος (Heidema et al. 2010).

Η λιποπρωτεϊνική κινάση κατέχει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων (Mead, Irvine, and Ramji 2002). Ο πολυμορφισμός rs328 στο γονίδιο LPL οδηγεί στον σχηματισμό πρώιμου κωδικονίου λήξης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης (Groenemeijer et al. 1997; Kozaki et al. 1993) και ταυτόχρονα έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ιντελευκίνης 8 (Ak et al. 2007).

Η γλυκοπορωτεΐνη Zinc-α-2 (ZAG), σχετίζεται με την κινητοποίηση του λιπώδους ιστού (Bing et al. 2002). Ο γονότυπος rs4215 του γονιδίου έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία, με τα άτομα GG γονοτύπου να έχουν αυξημένη ευαισθησία στην παχυσαρκία σε σχέση με τα AA+AG άτομα (Zhu et al. 2012).

Η ρεισιστίνη είναι μια προ-φλεγμονώδης κυττοκίνη, που συμμετέχει στον μεταβολισμό μέσω εξασθένισης της δράσης της ινσουλίνης. Ο πολυμορφισμός -420 C>G(rs1862513) φαίνεται να συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ρεισιστίνης στον ορό (Cho et al. 2004; Osawa et al. 2007) και τα άτομα με γονότυπο G/G εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας (Norata et al. 2007). Η αυξημένη ρεισιστίνη πλάσματος έχει δείξει ότι συσχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (Degawa-Yamauchi et al. 2003; Kusminski et al. 2007; Nagaev et al. 2006; Osawa et al. 2007; Silswal et al. 2005).

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό και συμμετέχει σε μεταβολικές διεργασίες, όπως ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων (Díez and Iglesias 2003). Η αύξηση της έχει συνδεθεί με καχεξία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (McEntegart et al. 2007). Ο πολυμορφισμός 45 T>G(rs2241766) στο γονίδιο ADIPOQ που την κωδικοποιεί έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Άτομα με γονότυπο G/G έχει παρατηρηθεί ότι είναι πιο λεπτοί και με λιγότερο κοιλιακό λίπος (Loos et al. 2007).

Ο γονότυπος GG του πολυμορφισμού AKT1-rs1130233 φαίνεται να συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση και μικρότερο κίνδυνο καχεξίας, συγκριτικά με τον GA/AA σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος (Avan et al. 2014). Ενδέχεται το αλληλίο GA/AA να οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα της Akt1 και να μειώνει την αντιαποπτωτική δράση αυτού του κεντρικού ρυθμιστή της αποπτωτικής σηματοδότησης, καθώς ο λόγος φωσφορυλιωμένη Akt1 προς ολική Akt1 ήταν μικρότερος στην περίπτωση που γονότυπου GA/AA σε σχέση με το δείγμα του GG

γονότυπου (Avan et al. 2014). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ότι ο πολυμορφισμός AKT1-rs1130233 είναι ένας συνώνυμος πολυμορφισμός, δηλαδή η αλλαγή της βάσης στο DNA δεν μεταβάλλει το αμινοξύ που κωδικοποιείται λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα. Επειδή τα συνώνυμα Single-nucleotide polymorphism (SNP) δεν αλλάζουν τη σύνθεση του πρωτεϊνικού προϊόντος, έχουν σε μεγάλο βαθμό θεωρηθεί ότι δεν ασκούν καμία εμφανή επίδραση στη γονιδιακή λειτουργία ή το φαινότυπο (Avan et al. 2014). Ωστόσο, μελέτες για σιωπηρές μεταλλάξεις σε συνώνυμα κωδικόνια σε διάφορα γονίδια υποστηρίζουν ότι οι αλλαγές στο mRNA, μπορεί να επηρεάζουν την τελική πρωτεϊνική διαμόρφωση (Komar, Lesnik, and Reiss 1999).

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη για την ανεύρεση της σχέσης μεταξύ διαφόρων υποψηφίων πολυμορφισμών μιας θέσης και καρκινικής καχεξίας, με την συμμετοχή ασθενών από διάφορες χώρες, ανάμεσά τους και την Ελλάδα, πραγματοποιήθηκε το 2016 (Johns et al. 2017). Σε αυτή συμμετείχαν 1276 ασθενείς και μελετήθηκαν 62 υποψήφια γονίδια και 113 SNPs, που προέκυψαν μετά από ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας (N Johns et al. 2014; Tan et al. 2011).



**Πίνακας 3.** Γονίδια με πολυμορφισμούς στατιστικά συσχετιζόμενα με την καρκινική καχεξία σε ασθενείς που εμφάνισαν μόνο απώλεια βάρους (Johns et al. 2017).

% Weight loss	Gene	SNP	Risk allele	OR (95%CI)	Permutated <i>p</i>
5	GCKR	rs1647266	C	0.786 (0.664–0.931)	0.006
5	LEPR	rs1137100	G	0.781 (0.647–0.942)	0.012
5	GCKR	rs780106	C	0.802 (0.678–0.949)	0.012
5	SELP	rs6136	C	0.677 (0.504–0.908)	0.013
5	ACVR2B	rs2268757	C	1.219 (1.032–1.440)	0.035
5	TLR4	rs1554973	C	1.237 (1.013–1.510)	0.038
5	FOXO3	rs1935949	T	1.241 (1.033–1.491)	0.039
5	FOXO3	rs4946935	A	1.224 (1.019–1.470)	0.042
10	LEPR	rs1137100	G	0.665 (0.524–0.843)	0.001
10	SELP	rs6136	C	0.514 (0.345–0.766)	0.001
10	IGF1	rs35767	T	0.681 (0.510–0.910)	0.012
10	FOXO3	rs1935949	T	1.306 (1.047–1.630)	0.013
10	CPN1	rs11597390	A	1.237 (1.007–1.519)	0.027
10	LEPR	rs12409877	A	0.793 (0.639–0.984)	0.033
10	FOXO3	rs4946935	A	1.277 (1.023–1.594)	0.035
10	APOE	rs157580	G	1.239 (1.005–1.528)	0.047
10	FOXO1	rs2297627	C	0.793 (0.637–0.988)	0.049
15	SELP	rs6136	C	0.433 (0.247–0.757)	0.005
15	LEPR	rs5010905	C	1.551 (1.138–2.112)	0.007
15	IGF1	rs35767	T	0.626 (0.430–0.912)	0.010
15	LEPR	rs1137100	G	0.665 (0.486–0.909)	0.011
15	CPN1	rs11597390	A	1.312 (1.012–1.701)	0.040
15	CPN1	rs1049353	A	0.711 (0.514–0.984)	0.042
15	GHRL	rs42451	T	1.344 (1.012–1.785)	0.047

CPN1, Carboxypeptidase N polypeptide 1; FO, Forkhead box; LEPR, leptin receptor; OR, odds ratio; SELP, P-selectin; SNP, single nucleotide polymorphism.

Weight loss >5%, number affected: 633/1276 (49.6%); weight loss >10%, number affected: 382/1276 (29.9%); weight loss >15%; number affected: 199/1276 (15.6%).

Στον Πίνακα 3 αναγνωρίζονται 16 SNPs για τα οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με μοναδικό κριτήριο την απώλεια βάρους >5% (Johns et al. 2017). Αξίζει να τονιστεί ότι 3 από τα 16 SNPs βρίσκονται σε γονίδια FOXO. Εφτά από αυτά βρίσκονται σε πέντε γονίδια που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των μυών (IGF1, CPN1, FOXO1, FOXO3, και ACVR2B), τέσσερα βρίσκονται σε δύο γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού (LEPR και APOE), δύο εντοπίζονται σε γονίδια που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση (SELP και TLR4), δύο αφορούν ένα γονίδιο της κορτικοστεροειδικής σηματοδότησης (GCKR) και ένα εντοπίζεται σε ένα γονίδιο που ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής (GHRL) (Johns et al. 2017).

**Πίνακας 4.** Γονίδια με πολυμορφισμούς στατιστικά συσχετιζόμενα με την καρκινική καχεξία σε ασθενείς που εμφάνισαν απώλεια βάρους >2% και σαρκοπενία συγκριτικά με αυτούς που δεν εμφάνισαν (Johns et al. 2017).

Gene	SNP	Risk allele	OR (95%CI)	Permutated <i>p</i>
LEPR	rs12409877	A	0.674 (0.526–0.865)	0.002
ACVR2B	rs2268757	C	1.406 (1.126–1.757)	0.002
TNF	rs1799964	C	1.435 (1.093–1.885)	0.010
ACE	rs4291	T	1.313 (1.039–1.659)	0.025

LEPR, leptin receptor; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism; TNF, tumour necrosis factor.

WL >2% + LSMI. Number affected: 214/943 (22.7%).

Το δεύτερο σκέλος της έρευνας των Johns et al. (2017) έγινε με βάση την ταυτόχρονη παρουσία απώλειας βάρους >2% και της σαρκοπενίας, όπου βρέθηκαν 4 SNPs που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Δύο από αυτά σχετίζονται με τον μυϊκό μεταβολισμό σε δύο γονίδια (ACVR2B and ACE), ένα με τον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού σε ένα γονίδιο (LEPR) και ένα με την παραγωγή κυτοκινών σε ένα γονίδιο (TNF).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι 17 από τα 19 SNPs που εντοπίστηκαν στην έρευνα βρίσκονται σε ιντρόνια, 3' ή 5' αμετάφραστες περιοχές (Johns et al. 2017).

Τέλος, έγινε ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ των διαφόρων φαινοτύπων καχεξίας και των επιπέδων μεταγραφής των γονιδίων που συσχετίστηκαν με κάποιο καχεκτικό φαινότυπο. Βρέθηκε ότι η ιστοειδική για τον μυϊκό ιστό έκφραση των ACVR2B, FOXO1 και 3, GCKR, LEPR, και TLR4 σχετίζεται με διαφορετικά επίπεδα απώλειας βάρους ή σαρκοπενίας, με την σχέση να είναι επιβαρυντική. Βέβαια, αυτό δεν σημαίνει ότι και τα άλλα γονίδια δεν σχετίζονται με την εμφάνιση της καρκινικής καχεξίας, καθώς η δράση τους μπορεί να μην οφείλεται στην ιστοειδική τους έκφραση αλλά στην συστηματική τους κυκλοφορία.

## **4.2 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΜΑΤΙΣΜΑ**

Το εναλλακτικό μάτισμα είναι μια σημαντική μετα-μεταγραφική τροποποίηση, όπου από ένα μόριο mRNA παράγονται διαφορετικές ισομορφές ενός

γονιδίου από την συνένωση διαφορετικών εξονίων, οδηγώντας σε πρωτεϊνική ποικιλομορφία (Kornblihtt et al. 2013; Mironov, Fickett, and Gelfand 1999), με πάνω από το 90% των ανθρώπινων γονιδίων να υφίσταται αυτή την διαδικασία (Keren, Lev-Maor, and Ast 2010). Είναι μια ιστοειδική διαδικασία με τις διάφορες ισομορφές να διατελούν διαφορετικές εργασίες (Sekiyama, Suzuki, and Tsukahara 2012). Οι σκελετικοί μύες εμφανίζουν των μεγαλύτερο αριθμό εναλλακτικού ματίσματος εξονίων (Castle et al. 2008; Llorian and Smith 2011).

Οι μέχρι τώρα μελέτες εστίαζαν στην μελέτη της διαφορετικής έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την καρκινική καχεξία σε μεταγραφικό επίπεδο. Πρόσφατα όμως, μια μελέτη εστίασε στο διαφορετικό εναλλακτικό μάτισμα των γονιδίων (differentially expressed alternatively spliced genes - DASGs) που σχετίζονται με την νόσο (Narasimhan et al. 2018).

Βρέθηκαν πολλά DASGs, που σχετίζονται με διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως δομή και λειτουργία του μυϊκού ιστού (ENAH και ANKRD1), διαφοροποίηση του (MEF2C, IFRD1 και KCNQ5), ουβικουϊτίνωση (ANAPC1, UBB και UBC) (Narasimhan et al. 2018).

**Πίνακας 5.** Λειτουργία των DAGs (Narasimhan et al. 2018).

Function	Associated genes
<b>Muscle</b>	
Muscle structure and function	DAAM1, PFN2, TRPM7, TPM3, MYL6B, PDE4D, SLMAP, ANKRD1, ENAH
Skeletal muscle cell differentiation	IGF1, LEMD3, MEF2C, PAXBP1, CYR61, IFRD1, FLRT3, KCNQ5, ACVR2A, ROCK2
Extracellular matrix protein	ADAM10, ADAM32, COL18A1, COL20A1
Lipid Biosynthesis	INPP4B, PIGX, PLA2G2A, PLA2G15, SYNJ1, FABP4, FAR1, GK, B4GALT4, ST8SIA5
<b>Inflammation</b>	
Cytokine signalling and B cell activation	ADIPOR1, PTPN2, IL18, CLCF1, PPM1B, BCL6, PTPRC, TGFB2, CD47
Protein ubiquitination and proteolysis	UBE4B, UBE2B, USP45, PSMA5, HERC4, HUWE1, UBR5, UBA3, UBE2G2, FBXO11, USPL1, UBA6, UBLCP1
<b>Signalling pathways</b>	
Transcription factors	DNM1L, MAP2K5, MKLN1, NCF2, DEPDC1, ENAH, FYB, PIK3R1, JAK2, KIDINS220, NEDD9
Circadian rhythm	INPP5F, CDCA7
mRNA-splicing	QKI, SIK1, NCOR1
	CSTF3, SRSF10, SRSF3, SRSF4, SRSF5, SRSF6, TRA2A, CSTF1

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αν και πολλά από τα DASGs σχετίζονται με μηχανισμούς καλά μελετημένους για την καρκινική καχεξία, κάποια (π.χ DEPDC1) δεν είχαν ξανασυσχετιστεί με την νόσο (Narasimhan et al. 2018).

Αναφορικά με τους μηχανισμούς του ματίσματος, ο συχνότερος βρέθηκε πως είναι τα cassette exons (εναλλακτικά εξόνια), δηλαδή εξόνια που υπάρχουν σε κάποια

μετάγραφα του γονιδίου και σε κάποια όχι. Ο δεύτερος πιο κοινός μηχανισμός είναι η χρήση εναλλακτικών υποκινητών, δηλαδή η διαφορετική θέση έναρξης της μεταγραφής για τις διάφορες ισομορφές. Συχνή είναι επίσης, η λήξη της μεταγραφής σε διαφορετικά σημεία, με αποτέλεσμα την παραγωγή διαφορετικών ισομορφών (Narasimhan et al. 2018).

Τέλος, πρέπει να τονιστεί, ότι τα αποτελέσματα ενδέχεται να επηρεάζονται από SNPs στον υποκινητή, τον ενισχυτή, στα εξώνια ή θέσεις ματίσματος, καθώς αυτοί επηρεάζουν τα επίπεδα μεταγραφής και τις λειτουργίες των παραγόμενων πρωτεϊνών (N Johns et al. 2014).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Το 2011 οι Fearon et al. κατάφεραν να δώσουν έναν ευρέως αποδεκτό ορισμό για την καχεξία του καρκίνου, με βάση την απώλεια μυϊκής μάζας. Ωστόσο, η μέτρηση και παρακολούθηση της μυϊκής μάζας παραμένει πρόκληση στην καθημερινή κλινική πράξη. Η μυϊκή μάζα είναι εξαιρετικά μεταβλητή στον πληθυσμό και μια φυσιολογική μυϊκή ισχύς δεν αποκλείει μια προηγούμενη απώλεια μυϊκής μάζας. Επιπλέον, τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία για τη μέτρηση της μάζας του σκελετικού μυός, όπως η CT-σάρωση, η μέτρηση οστικής πυκνότητας (DEXA) και η βιοεμπέδηση (bioimpedance, BIA) περιορίζονται από την προσβασιμότητα, την επαναληψιμότητα, το κόστος και την ακτινοβολία (Loumaye and Thissen 2017). Η αναζήτηση βιοδεικτών επικεντρώνεται κυρίως στους μεσολαβητές της μυϊκής ατροφίας, αν και άλλα μόρια, μερικά από τα οποία απελευθερώνονται από τον μυ ή τον λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία, μπορεί να αποτελούν δυνητικούς βιοδείκτες (Loumaye and Thissen 2017).

### 5.1 ΙΔΑΝΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ

Η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης της καχεξίας του καρκίνου υποστηρίζει την αναζήτηση ενός βιοδείκτη που θα μπορούσε να αντανakλά τη διαδικασία ατροφίας των σκελετικών μυών. Οι κλινικές προοπτικές ενός τέτοιου δείκτη είναι πολλαπλές, καθώς θα μπορούσε να επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση, την αποτελεσματική θεραπεία, καθώς και την παρακολούθηση αυτής της θεραπείας. Ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να είναι δείκτης της απώλειας μυών και όχι δείκτης της σκελετικής μυϊκής μάζας, δεδομένης της μεταβλητότητάς της στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, πρέπει να είναι εξειδικευμένος στην σπατάλη των σκελετικών μυών και να επηρεάζεται ασθενώς από διεργασίες, όπως λοιμώξεις, ακινητοποίηση και αντικαρκινικές θεραπείες (Loumaye and Thissen 2017). Τέλος, η μέτρησή του πρέπει να χαρακτηρίζεται από αξιοπιστία, επαναληψιμότητα, χαμηλό κόστος και να γίνεται από τον ορό του αίματος του ασθενή, χωρίς να απαιτείται η λήψη μυϊκής βιοψίας.

## **5.2 ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ**

Στον άνθρωπο, η αύξηση του κυκλοφορούντος TNFα στην καρκινική καχεξία είναι αμφιλεγόμενη (Grim-Stieger et al. 2008; Pfitzenmaier et al. 2003) και τα επίπεδα του δεν σχετίζονται με την επιβίωση του καρκινοπαθούς (Suh et al. 2013). Επιπλέον, οι αντι-TNFα θεραπείες, όπως το infliximab, απέτυχαν να αποτρέψουν την απώλεια μυών (Jatoi et al. 2010). Συνεπώς, η χρήση του TNFα ως βιοδείκτη καχεξίας αμφισβητείται.

Η IL-6 απέχει αισθητά από τον ιδανικό βιοδείκτη της καρκινικής καχεξίας, καθώς η σύνδεση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων της και της απώλειας βάρους είναι μεταβλητή μεταξύ των μελετών (Kayacan et al. 2006; Lerner, Gyuris, et al. 2016; Lerner, Tao, et al. 2016; Penafuerte et al. 2016; Scheede-Bergdahl et al. 2012; Scott et al. 1996), αλλά αποτελεί έναν υποψήφιο βιοδείκτη της φλεγμονής που σχετίζεται με την καχεξία του καρκίνου και είναι ένας καλός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης (Grim-Stieger et al. 2008; Moses et al. 2009; Suh et al. 2013).

## **5.3 ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ β (Transforming Growth Factor β-TGFβ)**

Αρχικά, υψηλές συγκεντρώσεις ακτιβίνης A (ActA) σε καρκινοπαθείς έχουν συσχετιστεί με μειωμένη μυϊκή μάζα και λειτουργία (Loumaye et al. 2015). Επίσης, οι Lerner, Gyuris, et al. (2016) και οι Lerner, Tao, et al. (2016) βρήκαν μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ActA και άλιπου μάζας. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ActA είναι προγνωστικός παράγοντας κακής επιβίωσης σε διάφορους τύπους καρκίνου (Hoda et al. 2016; Loumaye et al. 2017; Terpos et al. 2012; Togashi et al. 2015). Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η ActA αποτελεί έναν πιθανό βιοδείκτη απώλειας μυών κατά τη διάρκεια της καχεξίας του καρκίνου.

Η μυοστατίνη (Mstn), παράγεται κυρίως από σκελετικούς μύες (McPherron, Lawler, and Lee 1997) και είναι αναμφίβολα αναστολέας της ανάπτυξης των σκελετικών μυών (Trendelenburg et al. 2009). Ωστόσο, ο ρόλος της στην ατροφία των μυών παραμένει ασαφής με αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων ερευνών (Breitbart et al. 2011; Gonzalez-Cadavid et al. 1998; Yarasheski et al. 2002). Lakshman et al. 2009; Ratkevicius et al. 2011; Schafer et al. 2016; Szulc et al. 2012,

Breitbart et al. (2013). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο ρόλος της Mstn στην ανάπτυξη καρκινικής καχεξία, χρήζει περαιτέρω διερευνησης ώστε να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης.

Ένας ακόμα πιθανός βιοδείκτης είναι ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού 15 (GDF-15), η κυκλοφορία του οποίου αυξάνεται σε ασθενείς με καρκίνο (Johnen et al. 2007). Οι Lerner, Tao, et al. (2016), παρατήρησαν ότι η θεραπεία ποντικών, που φέρουν ξενομοσχεύματα ανθρώπινων όγκων, με ένα αντίσωμα αντι-GDF-15, απέτρεψε την απώλεια βάρους, ιδιαίτερα των σκελετικών μυων και οδήγησε σε παρατεταμένη επιβίωση, χωρίς να επηρεάζεται η ανάπτυξη του όγκου (Lerner, Tao, et al. 2016). Σε ασθενείς με καρκίνο, φαίνεται ότι υπάρχει υψηλό επίπεδο κυκλοφορούντος GDF-15 που σχετίζεται με την απώλεια σωματικού βάρους (Lerner et al. 2015). Τέλος, τα υψηλά επίπεδά GDF-15 έχουν συσχετιστεί με βραχύτερη επιβίωση (Lerner, Gyuris, et al. 2016; Lerner, Tao, et al. 2016). Συνεπώς, ο GDF-15 καθίσταται πιθανώς βιοδείκτης της καχεξίας του καρκίνου και αξίζει περαιτέρω έρευνες (Loumaye and Thissen 2017).

#### **5.4 ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ (PTH-rP)**

Το PTH-rP είναι γνωστό ότι προκαλεί παρανεοπλασματική υπερασβεστιαμία. Όμως, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ασθενείς με καρκίνο και ανιχνεύσιμα επίπεδα PTH-rP εμφανίζουν χαμηλότερη άλιπο μάζα και υψηλότερη κατανάλωση ενέργειας ανάπαυσης, σε σύγκριση με ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (Kir et al. 2014). Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, είναι και μια άλλη μελέτη που απέδειξε, ότι η κυκλοφορία του PTH-rP είναι προγνωστική για την απώλεια σωματικού βάρους σε μια ομάδα ασθενών με καρκίνο (Hong et al. 2016). Αυτά τα πρόσφατα στοιχεία καθιστούν το PTH-rP ένα νέο υποψήφιο προς μελέτη βιοδείκτη της καχεξίας του καρκίνου (Loumaye and Thissen 2017).

#### **5.5 ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ ΜΥΪΚΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ**

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί με αντικείμενο την ανεύρεση ως βιοδείκτη της καχεξίας του καρκίνου, προϊόντα της αποικοδόμησης μυϊκών πρωτεϊνών που

απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της ατροφίας και αντανακλούν άμεσα την καταστροφή των μυϊκών ιστών (Nedergaard et al. 2013). Βασικός σκοπός αυτής της προσέγγισης είναι να βρεθεί μια ειδική πρωτεΐνη της ατροφίας των σκελετικών μυών που να μην επηρεάζεται από προϊόντα αποδόμησης μη μυϊκής προέλευσης.

Για αρκετές δεκαετίες, η 3-μεθυλιστιδίνη (3-methylhistidine (3MH)) είναι γνωστή ως δείκτης αποδόμησης μυϊκών πρωτεϊνών και επομένως ως βιοδείκτης της διαδικασίας απώλειας μυών. Η ακτίνη και η μυοσίνη, υφίστανται μετα-μεταφραστική μεθυλίωση συγκεκριμένων υπολειμμάτων ιστιδίνης (Young and Munro 1978). Κατά την πρωτεόλυση αυτών των πρωτεϊνών, αυτά τα υπολείμματα απελευθερώνονται στο αίμα και εκκρίνονται στα ούρα, χωρίς να ανακυκλώνονται για πρωτεϊνσύνθεση. Επομένως, η μέτρηση της 3MH στο πλάσμα ή στα ούρα θα μπορούσε να αντανακλά την καταστροφή της μυϊκής πρωτεΐνης. Το κύριο εμπόδιο στη χρήση αυτής της μεθόδου στην κλινική πρακτική είναι ότι πρέπει να γίνεται σε συλλογή ούρων 24ώρου μετά από 3 ημέρες χωρίς την βρώση κρέατος. Μια εναλλακτική λύση είναι η μέτρηση ενός δείκτη παραγωγής 3MH στα ούρα ή το πλάσμα μετά από χορήγηση από το στόμα ενός σταθερού ιχνηθέτη ισοτόπων 3MH (Young and Munro 1978). Ωστόσο, η εγκυρότητα αυτής της τεχνικής αμφισβητείται τα τελευταία χρόνια. (Young and Munro 1978). Για τους λόγους αυτούς, η 3MH δεν έχει διερευνηθεί περαιτέρω ως βιοδείκτης της καρκινικής καχεξίας.

Η τιτίνη, γνωστή και ως κονεκτίνη, είναι μια μεγάλη και άφθονη πρωτεΐνη των σκελετικών και του καρδιακού μυός (Sun et al. 2014). Η αποδόμηση από πρωτεάσες έχει σαν αποτέλεσμα θραύσματα τιτίνης να απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και να αποβάλλονται στα ούρα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι συγκεντρώσεις των θραυσμάτων τιτίνης στον ορό αντανακλούν την διαδικασία αποδόμησης (Rouillon et al. 2014; Sun et al. 2014). Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επαλήθευση της σχέσης αυτής (Loumaye and Thissen 2017).

Θραύσματα κολλαγόνου III και VI, τα οποία είναι συστατικά του σκελετικού μυός και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μπορεί να αντανακλούν την μυϊκή ατροφία. Είναι ενδιαφέρον ότι μπορούν να εντοπιστούν διαφορετικά θραύσματα κολλαγόνου λόγω της δράσης διαφορετικών πρωτεασών (Nedergaard et al. 2015). Τα κυκλοφορούντα θραύσματα κολλαγόνου VI αυξάνονται σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με υγιείς (Nedergaard et al. 2015). Επιπλέον, αλλαγές στα κυκλοφορούντα θραύσματα κολλαγόνου III και VI παρατηρούνται μετά από αερόβια άσκηση



(Fragala et al. 2014) ή ακινητοποίηση (Sun et al. 2015) αντίστοιχα. Περαιτέρω κλινικές έρευνες απαιτούνται για τον χαρακτηρισμό του είδους του θραύσματος κολλαγόνου που θα μπορούσε να αντανακλά μυϊκή απώλεια κατά τη διάρκεια της καχεξίας του καρκίνου (Loumaye and Thissen 2017).

Οι Arner et al. (2015), ταυτοποίησαν μείωση της κυκλοφορίας της καρνοσινικής διπεπτιδάση 1 (carnosine dipeptidase 1-CNDP1) σε δύο ομάδες ασθενών με καρκίνο. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ CNDP1, απώλειας βάρους, πιο προχωρημένου σταδίου ασθένειας και μειωμένης επιβίωσης. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες πριν θεωρηθεί το CNDP1 δείκτης της καχεξίας του καρκίνου.

Κάποιοι πιθανοί βιοδείκτες καχεξίας του καρκίνου έχουν εντοπιστεί στο σκελετικό μύ. Ανάμεσά τους είναι τα θραύσματα ακτίνης 14-kDa και τα επίπεδα της β-δυστρογλυκάνης, η χρήση των οποίων όμως χρήζει περαιτέρω έρευνας (Loumaye and Thissen 2017). Ακόμη, διεξάγονται πρωτεομικές μελέτες σε μύες, με σκοπό την ανάδειξη νέων πιθανών βιοδεικτών (Loumaye and Thissen 2017). Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί, ότι η χρήση τους περιορίζεται από την ανάγκη μιας επεμβατικής μυϊκής βιοψίας.

## **5.6 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ**

Η λεπτίνη του ορού παράγεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό και έχει αποδειχθεί ότι αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τη λιπώδη μάζα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των καρκινοπαθών, και θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αποτελεί δείκτης της μειωμένης μάζας λίπους κατά τη διάρκεια της καρκινικής καχεξίας (Ebadí and Mazurak 2015). Πράγματι, σε ορισμένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε σχετική υπολεπτιναιμία σε ασθενείς με καρκίνο (Diakowska et al. 2010; Huang et al. 2005; Mondello et al. 2014). Ωστόσο, η λεπτίνη είναι πιθανώς ένας όψιμος δείκτης της απώλεια λίπους και επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, καθιστώντας δύσκολη την ερμηνεία της συγκέντρωσης της (Loumaye and Thissen 2017).

Κατά τη λιπόλυση, ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids-FFA) και γλυκερόλη παράγονται από την αποικοδόμηση αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία (Agustsson, Rydén, Hoffstedt, Van Harmelen, et al. 2007). Υψηλά επίπεδα FFA και γλυκερόλης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με

καχεξία (Agustsson et al. 2012; Dahlman et al. 2010). Τόσο τα επίπεδα FFA όσο και τα επίπεδα γλυκερόλης συσχετίστηκαν θετικά με την απώλεια βάρους και αρνητικά με την ποσότητα σπλαχνικού λιπώδους ιστού (Agustsson et al. 2012). Βέβαια, περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν προκειμένου να συσχετιστούν τα επίπεδά τους στο πλάσμα με την καχεξία και την επιβίωση των καρκινοπαθών (Loumaye and Thissen 2017).

## **5.7 MicroRNAs**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το microRNAs ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε διάφορους τύπους ασθενειών, ανάμεσά τους και η καχεξία του καρκίνου. Είναι ένα υποσχόμενο πεδίο έρευνας όχι μόνο στον τομέα της θεραπείας και της πρόωξης διάγνωσης του καρκίνου, αλλά και της διάγνωσης της καρκινικής καχεξίας (Camargo et al. 2015).

Τα πιο πολλά υποσχόμενα στο πεδίο είναι το miR-486, που τα επίπεδά του στην κυκλοφορία έχουν βρεθεί μειωμένα σε ασθενείς με καρκίνο (Chen et al. 2014), περιορίζοντας ενδεχομένως την πρωτεϊνοσύνθεση (Hitachi, Nakatani, and Tsuchida 2014), και το miR-21, που η μυϊκή του έκφραση αυξάνεται σε παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε μυϊκή ατροφία (Soares et al. 2014) και μπορεί να οδηγεί με απόπτωση των μυοβλαστών (He et al. 2014).

Ωστόσο, πρόσθετες έρευνες είναι απαραίτητες για να διαπιστωθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η σχέση μεταξύ αλλαγών στα επίπεδα miRNA στους μύς ή στην κυκλοφορία και την καχεξία του καρκίνου ή την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο (Loumaye and Thissen 2017).

## **5.8 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

Η εμφάνιση καχεξίας και η ταχύτητα ανάπτυξης της ενδέχεται να αποδίδεται και σε γενετική προδιάθεση. Η επισήμανση τέτοιων γενετικών δεικτών θα μπορούσε να επιτρέψει τον εντοπισμό των ευπαθών ασθενών για ανάπτυξη καχεξίας ανεξάρτητα από το είδος και το στάδιο του καρκίνου.

Ανάμεσα στους υποψήφιους βιοδείκτες είναι πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν τις IL-6 και IL-10 και έχουν συσχετιστεί με τη συστηματική φλεγμονή, την επικράτηση της καχεξίας και την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο (Tan et al.

2008; Tan and Fearon 2010).. Οι Johns et al. (2017), μετά από αξιολόγηση πολυμορφισμών πολλών υποψηφίων γονιδίων που σχετίζονται με την καχεξία, σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με καρκίνο, εντόπισαν σε ασθενείς με απώλεια βάρους και χαμηλή μυϊκή μάζα ότι η έκφραση στον σκελετικό μυ variants γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα ακτιβίνης τύπου 2B [ACVR2B], τον υποδοχέα λεπτίνης [LEPR] και FOXO3 σχετίζεται σημαντικά με τη μυϊκή μάζα και την απώλεια βάρους (Johns et al. 2017).

Η αιτιολογία της καχεξίας του καρκίνου είναι πολυπαραγοντική και ως εκ τούτου πολλά μόρια είναι υποψήφιοι βιοδείκτες. Αρκετές μελέτες προσπαθούν να εντοπίσουν πρωτεΐνες, miRNAs και μεταβολίτες, που μόνα τους ή συνδυαστικά μπορεί να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες της καρκινικής καχεξίας. Είναι δεδομένο, πως μεγάλες κλινικές προοπτικές μελέτες θα χρειαστούν για να περιγράψουν ποιος είναι ο ισχυρότερος και αντιπροσωπευτικότερος βιοδείκτης.

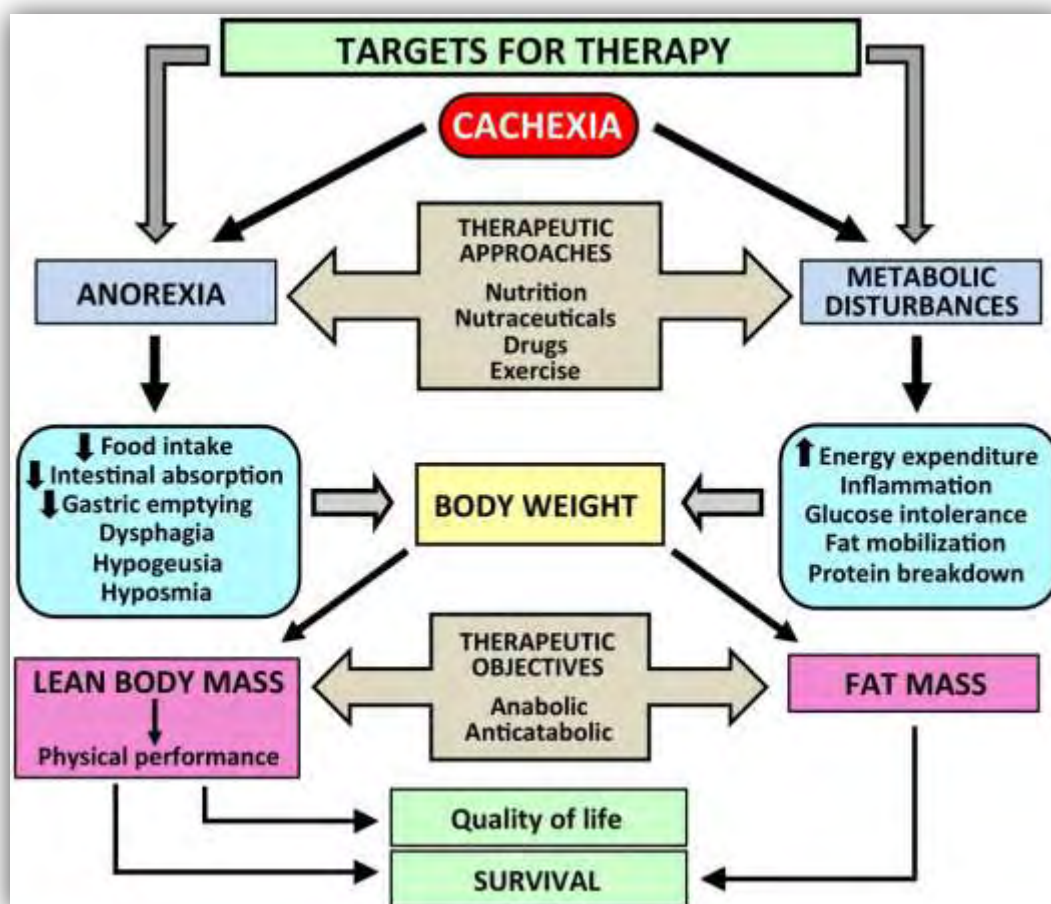
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>Ο</sup>: ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η στοχευμένη θεραπεία της καχεξίας βελτιώνει την επιβίωση των καρκινοπαθών, ακόμα και αν ο ίδιος ο καρκίνος συνεχίζει να αναπτύσσεται (Tseng et al. 2015; Zhou et al. 2010). Δυστυχώς, λόγω του πολυπαραγοντικού χαρακτηριστικά του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας δεν μπορεί να υπάρξει μονοθεραπεία. Αρκετές προσπάθειες με αύξηση της πρόσληψης θερμίδων ή της σωματικής δραστηριότητας, καθώς και μονοπαραγοντικές θεραπείες δεν οδήγησαν σε σημαντικά αποτελέσματα (Madeddu, Maccio, and Mantovani 2012). Αντίθετα, ένας συνδυασμός παρεμβάσεων φαίνεται να είναι το κλειδί για τη θεραπεία της, και αφορά την κατάλληλη αντικαρκινική θεραπεία, την φαρμακολογική υποστήριξη και τη διατροφική παρέμβαση συνδυαζόμενη με φυσική δραστηριότητα (Boddaert, Gerritsen, and Pinedo 2006; Mattox 2017). Πράγματι, η επιτυχής ανταπόκριση στην κατάλληλη ογκολογική θεραπεία θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων της καχεξίας. Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στην ογκολογική θεραπεία είναι συχνά εκείνοι που τα συμπτώματα της καρκινικής καχεξίας βαίνουν αυξανόμενα (Mattox 2017). Σημαντικό είναι ότι η θεραπεία της καρκινικής καχεξίας δεν θα πρέπει να γίνεται όταν φτάσει στο τελικό στάδιο, αλλά καθ' όλη τη διάρκεια της παρατεταμένης πορείας της νόσου, με σκοπό την πρόληψη και τον περιορισμό των συμπτωμάτων (Anderson, Albrecht, and Garcia 2017).

Δυστυχώς, η αξιολόγηση και η διαχείριση της καρκινικής καχεξίας παραμένει μια σημαντική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς και ποικίλλει σημαντικά στην κλινική πράξη (Shen et al. 2018). Αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα, γι' αυτό και η θέσπιση κατευθυντήριων γραμμών είναι περίπλοκο ζήτημα. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές κλινικές οδηγίες από τοπικούς, εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς, που συστήνουν αρκετές παρεμβάσεις φαρμακευτικές και μη (Jann Arends et al. 2017; August and Huhmann 2009), με την ποιότητα των οδηγιών να είναι εξαιρετικά ετερογενής, αλλά και το επίπεδο της αποδεικτικής ισχύος να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων πηγών (Shen et al. 2018). Η χρησιμότητα των κατευθυντήριων γραμμών εξαρτάται κυρίως από την ποιότητα, την αυστηρή μεθοδολογία και τη διαφάνεια της ανάπτυξης (Grol, Cluzeau, and Burgers 2003) και είναι σημαντικό να βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία υψηλής ποιότητας (Isaac et al. 2013; Khan et al.

2010). Δυστυχώς, παρά τη σημαντική βελτίωση, οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες εξακολουθούν να στερούνται ενοποιημένης βάσης τεκμηρίωσης για την παροχή συστάσεων υψηλής ποιότητας για την κλινική πράξη (Shen et al. 2018)

**Σχήμα 5.** Παθοφυσιολογία της καχεξίας του καρκίνου: στόχοι για τη θεραπεία (Argilés et al. 2017).



## 6.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Αν και τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες και αρκετά φάρμακα φαίνεται πως βοηθούν στην θεραπεία της νόσου, μόνο ένα έχει παρει έγκριση από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α (Food and Drug Administration-FDA) για την αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας, το medroxyprogesterone acetate (MPA) (Mendes et al. 2015). Είναι ένα προγεσταγόνο, που θεωρείται ότι βελτιώνει την όρεξη, συμβάλει στην πρόσληψη βάρους και την βελτίωση στην ποιότητα ζωής (Mattox 2017). Μειώνει τα επίπεδα των

προφλεγμονωδών κυτοκινών και η αύξηση της όρεξης φαίνεται να επέρχεται μέσω αυξημένης απελευθέρωσης του νευροπεπτιδίου Y από τον υποθάλαμο (Argilés, Anguera, and Stemmler 2013; Mantovani et al. 1995, 2001). Η χρήση του όμως περιορίζεται λόγω των παρενεργειών που εμφανίζονται, όπως η υπεργλυκαιμία, η στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες και ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Mattox 2017) ενώ ταυτόχρονα φαίνεται πως δεν αυξάνει την επιβίωση (Jatoi 2008). Παράλληλα, η αύξηση του βάρους οφείλεται στην αύξηση του λιπώδους ιστού και όχι του μυϊκού (Madeddu et al. 2009). Ένα άλλο προγεσταγόνο που έχει αναπτυχθεί, αλλά δεν έχει παρει έγκριση από τον FDA είναι το megestrol acetate (MA).

Το martine είναι ένα αλκαλοειδές που πρόσφατα πήρε έγκριση από τον China Food and Drug Administration (CFDA) για την πρόληψη και θεραπεία της καρκινικής καχεξίας. Είναι το κύριο ενεργό συστατικό του φυτού *Sophora flavescens* (Chen et al. 2019) που περιορίζει την απώλεια βάρους και μειώνει την προκαλούμενη από την χορήγηση κορτιζόνης ατροφία (Chen et al. 2019). Αν και ο τρόπος δράσης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, φαίνεται πως αναστέλλει την δράση των λιγασών MuRF1 και MAFbx και ενεργοποιεί το μονοπάτι του mTOR (Chen et al. 2019).

## **6.2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗ**

### **6.2.1 Ρυθμιστές της όρεξης**

Αρκετοί ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν μειωμένη όρεξη και άρα μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών ουσιών (Mattox 2017). Η ανορεξία αυτή, είναι αποτέλεσμα συμπτωμάτων της νόσου, όπως ναυτία και δυσφαγία, και μπορεί να σχετίζεται με την χημειοθεραπεία ή και να είναι δευτεροπαθής και να οφείλεται σε διάφορους κεντρικούς και περιφερικούς μηχανισμούς (Steinbach et al. 2009). Μια χρήσιμη ομάδα φαρμακευτικών παραγόντων επομένως, θεωρούνται οι ρυθμιστές της όρεξης.

Τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία μιας ποικιλίας συμπτωμάτων σε ασθενείς με καρκίνο, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας όρεξης. Φαίνεται, ότι βελτιώνουν την όρεξη και την ποιότητα ζωής (Yennurajalingam and Bruera 2014). Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση τους οδηγεί σε μυϊκό καταβολισμό και ανοσοκαταστολή, αναιρώντας το όποιο θεραπευτικό αποτέλεσμα (Mercadante, Fulfaro, and Casuccio 2001; Yennurajalingam and Bruera 2014).

Μια άλλη κατηγορία που έχει διερευνηθεί ως ρυθμιστής της όρεξης είναι τα κανναβοειδή (Abrams and Guzman 2015), που πιστεύεται ότι δρουν μέσω διαδικασιών που συνδέονται με τους υποδοχείς κανναβοειδών (Birdsall, Birdsall, and Tims 2016). Μια διπλή τυφλή μελέτη φάσης III, έδειξε ότι δεν βελτιώνουν την όρεξη, την ποιότητα ζωής και το βάρος (Strasser et al. 2006). Αυτό το εύρημα σε συνδυασμό με την ζάλη, σύγχυση με τα οποία έχουν συσχετιστεί (Strasser et al. 2006), έχει ως αποτέλεσμα να μην συστήνεται η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη (Jann Arends et al. 2017; Davis 2016).

Η ολανζαπίνη, ένα αντιψυχωσικό φάρμακο, αυξάνει την όρεξη και το βάρος. Στους ασθενείς χωρίς καρκίνο στους οποίους χορηγείται, μέσω αποκλεισμού των υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> (Davis et al. 2002). Με βάση αυτό το εύρημα, δοκιμάστηκε η συνχορήγησή του με MA σε ασθενείς με καρκίνο και φάνηκε, ότι ο συνδυασμός υπερσχύει της μονοθεραπείας με MA αναφορικά με την αύξηση του βάρους, την πρόσληψη τροφής και την ποιότητα ζωής (Navari and Brenner 2010). Η μιρταζαπίνη, ένα αντικαταθλιπτικό, που ανταγωνίζεται τους προσυναπτικούς α<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς και τους υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> (Davis et al. 2002), ενδέχεται να βελτιώνει την όρεξη και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκινική καχεξία (Riechelmann et al. 2010). Βέβαια, η χρήση τόσο της ολανζαπίνης, όσο και της μιρταζαπίνης απαιτεί επιπλέον έρευνα (Mattox 2017).

Γενικά, οι φαρμακολογικοί παράγοντες διεγείρουν την όρεξη και την αύξηση του σωματικού βάρους μέσω απόθεσης λιπώδους ιστού. Ωστόσο, οποιαδήποτε μελλοντική βέλτιστη θεραπεία πρέπει να είναι πολύπλευρη και όχι μόνο να στοχεύει στην αύξηση του σωματικού βάρους, αλλά και την αύξηση της μυϊκής μάζας και την ανακούφιση από ανεπιθύμητα συμπτώματα (Aapro et al. 2014; Anker, Coats, and Morley 2015; Macciò, Madeddu, and Mantovani 2012). Το Anamorelin είναι ένα ερευνητικό φάρμακο, για το οποίο έχουν διεξαχθεί τρεις διπλές τυφλές μελέτες φάσης III (ROMANA 1 ([NCT01387269](#)), ROMANA 2 ([NCT01387282](#)), ROMANA 3 ([NCT01395914](#))) και έχει αποδειχθεί πως βελτιώνει και τις τρεις αυτές παραμέτρους (Currow and Skipworth 2017). Πρόκειται για έναν από του στόματος αγωνιστή υποδοχέων γκρελίνης. Η χρήση του Anamorelin προσφέρει την δυνατότητα ταυτόχρονης στόχευσης διαφόρων οδών της καρκινικής καχεξίας, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, της σύστασης του σώματος, του μεταβολισμού

του λιπώδους ιστού, της ενεργειακής δαπάνης και της φλεγμονής (Zhang and Garcia 2015).

Έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο το Anamorelin να προάγει την ογκογένεση, καθώς έχει υποτεθεί ότι η γκρελίνη θα μπορούσε να προάγει καρκινογένεση μέσω της οδού GH / IGF-1 με αυτοκρινή / παρακρινική τρόπο (Jeffery, Herington, and Chopin 2003) και πολλές *in vitro* μελέτες προτείνουν ότι η γκρελίνη αυξάνεται στον καρκίνο (Sever, White, and Garcia 2016). Ωστόσο, τα διαθέσιμα *in vivo* στοιχεία καταδεικνύουν μηδενική ή αντίστροφη συσχέτιση της γκρελίνης με την πρόοδο των περισσότερων καρκίνων (Northrup et al. 2013; Sever et al. 2016). Επιπλέον, τα επίπεδα γκρελίνης είναι χαμηλά σε ασθενείς με καχεξία (Legakis et al. 2009). Μάλιστα, έχει φανεί πως ενδέχεται να εμφανίζει και αντικαρκινική δράση σε κάποιους τύπους καρκίνου, όπως τα non-Hodgkin λεμφώματα και το πολλαπλούν μυέλωμα (Garcia et al. 2015; Garcia, Friend, and Allen 2013). Κατά συνέπεια, η θεραπεία με αγωνιστή υποδοχέα γκρελίνης αναμένεται να είναι μια εφικτή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με καρκινική καχεξία (Mansson et al. 2016; Sever et al. 2016; Su et al. 2016), καθώς είναι ένας ασφαλής, καλά ανεκτός αναβολικός παράγοντας χωρίς τοξικότητα που περιορίζει τη δόση (Kawaguchi et al. 2015) και χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες άλλων αναβολικών φαρμάκων (Currew and Skipworth 2017).

Το *Rikkunshito (RKT)* είναι ένα βότανο που βελτιώνει τα συμπτώματα της καχεξίας του καρκίνου μέσω μηχανισμών σηματοδότησης εξαρτώμενων από την γκρελίνη, αλλά και ανεξάρτητων από αυτή (Takeda et al. 2012). Αυξάνει τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα σε ανθρώπους, ποντικούς (Matsumura et al. 2010) και σκύλους (Yanai et al. 2013). Βελτιώνει την όρεξη, την γαστροκινητικότητα (Fujitsuka et al. 2011), τη ναυτία και την καχεξία που σχετίζεται με τον καρκίνο ή τη χημειοθεραπεία (Ohnishi et al. 2017; Suzuki et al. 2013).

Ένας ακόμη ορεξιογόνος παράγοντας είναι το Z-505 hydrochloride (Z-505) και είναι αγωνιστής του υποδοχέα γκρελίνης growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHS-R1a). Βρέθηκε ότι μπορεί να βελτιώσει την όρεξη, να μειώσει την απώλεια μυών, να αποτρέψει την απώλεια βάρους και να αυξήσει αναβολικούς παράγοντες όπως η ινσουλίνη και ο IGF-1 (Yoshimura et al. 2017), χωρίς να αυξάνει τα επίπεδα καταβολικών παραγόντων όπως η IL-6 και η κορτικοστερόνη (Yoshimura et al. 2017). Ακόμη, βελτίωσε την επαγόμενη, από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σισπλατίνη και 5-FU, ανορεξία μέσω διέγερσης του GHSR1a,



υποδηλώνοντας τη χρησιμότητά του στην προστατευτική αντιμετώπιση της απώλειας της όρεξης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (Shiomi et al. 2018).

Το macimorelin είναι ένας ακόμα αγωνιστής των υποδοχέων γκρελίνης για το οποίο επί του παρόντος διεξάγεται έρευνα φάσης II σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για ασθενείς με καρκινική καχεξία (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614990>).

### **6.2.2 Αναβολικοί παράγοντες**

Το γεγονός ότι, η μυοστατίνη συνδεόμενη στον υποδοχέα της ActRIIB οδηγεί σε μείωση της μυοσύνθεσης και της μυϊκής διαφοροποίησης, οδήγησε στην ανάπτυξη του Bimagrumab (BYM338) ενός μονοκλωνικού αντισώματος κατά του ActRII. Έλεγχος σε ζωικά μοντέλα έδειξε ότι προκαλεί υπερτροφία του σκελετικού μύος και προλαμβάνει τον προκαλούμενο από γλυκοκορτικοειδή μυϊκό καταβολισμό (Lach-Trifilieff et al. 2014). Ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα που ανταγωνίζεται την μυοστατίνη είναι το REGN1033. Η χορήγησή του σε ποντίκια, οδήγησε σε αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης κατά περίπου κατά 20% και εμπόδισε την απώλεια μυϊκής μάζας που προκλήθηκε από την χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή την ακινητοποίηση κατά περίπου 80% (Latres et al. 2015). Το LY2495655 είναι ένα ακόμη μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της μυοστατίνης, που βρέθηκε πως αυξάνει την μυϊκή μάζα και βελτιώνει την μυϊκή ισχύ (Becker et al. 2015). Μια πρόσφατη μελέτη σε κυτταρικές σειρές και σε ζωικά μοντέλα καρκινικής καχεξίας, παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα από την χορήγηση του IMB0901 (2-((1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-4-yl) amino) butan-1-ol) (Liu et al. 2019). Εμφανίζει πλειοτροπική δράση, καθώς αναστέλλει ταυτόχρονα και την δραστηριότητα του υποκινητή της μυοστατίνης, μειώνοντας την έκφρασή της και το σηματοδοτικό μονοπάτι της μυοστατίνης (Liu et al. 2019). Συνδέθηκε με μείωση των επιπέδων των λιγασών Atrogen-1 και MuRF-1 και περιόρισε την απώλεια βάρους (Liu et al. 2019). Ο ActRIIB αφού συνδεθεί με την μυοστατίνη και προκειμένου να ενεργοποιήσει το μονοπάτι της, συνδέεται με τις activin-like kinases four (ALK4) και five (ALK5) (Ten Dijke and Hill 2004; Rebbapragada et al. 2003). Η χρήση των SB431542, GW788388, που είναι αναστολείς των υποδοχέων ALK4/5, φαίνεται πως περιορίζει την απώλεια βάρους και μυϊκής ισχύς μέσω μείωσης της Atrogen-1 (Levolger et al. 2019).

Η χορήγηση της αποακετυλάσης των ιστονών AR-42 σε μοντέλα καρκίνου C-26 και με καρκίνωμα πνεύμονα Lewis, οδήγησε σε διατήρηση του σωματικού βάρους, της μυϊκής μάζας και δύναμης. Ταυτόχρονα συνδέθηκε με αυξημένη επιβίωση και περιορισμό των καταβολικών μυϊκών μονοπατιών (Tseng et al. 2015). Βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα ορού της IL-6 και την ενδομυϊκή έκφραση του mRNA του υποδοχέα της IL-6 IL-6Ra. Παράλληλα, η χορήγησή του βρέθηκε ότι μειώνει τα ενδομυϊκά επίπεδα έκφρασης του mRNA των λιγασών Atrogin-1 και MuRF1 (Tseng et al. 2015).

Η φορμοτερόλη, ένας β2-αδρενεργικός αγωνιστής, βρέθηκε πως σε ζωικά μοντέλα βελτιώνει τα επίπεδα μυϊκής αναγέννησης και πρωτεϊνοσύνθεσης και ταυτόχρονα μειώνει τα επίπεδα πρωτεόλυσης (Ametller et al. 2011; Busquets et al. 2004). Μάλιστα, έχουν γίνει μελέτες όπου συνδυάζεται με megestrol acetate, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, (Greig et al. 2014) αναδεικνύοντας την σημασία της συνδυαστικής θεραπείας.

Η espidolol είναι ένας μη εκλεκτικός β ανταγωνιστής, που σε πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη φάνηκε πως βελτιώνει το σωματικό βάρος και τη μυϊκή ισχύ. Θεωρείται πως μειώνει την θερμογέννεση και τον καταβολισμό και αυξάνει τον αναβολισμό (Nixon et al. 1981).

Τα στεροειδή ανδρογόνα, όπως η τεστοστερόνη και τα ανάλογά της, βελτιώνουν την μυϊκή μάζα, αλλά η χρησιμότητά τους περιορίζεται από τις παρενέργειές τους, όπως οι διαταραχές συμπεριφοράς, η υπερπλασία του προστάτη και ο καρκίνος (Madeddu et al. 2015). Μια πολλά υποσχόμενη ομάδα φαρμάκων είναι οι εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέων ανδρογόνων (selective androgen receptor modulators- SARMs). Ένας από αυτούς, το enobosarm, φάνηκε σε μελέτες Ib πως βελτιώνει την μυϊκή μάζα και την ποιότητα ζωής (Dobs et al. 2013), και οι μελέτες φάσης III που ακολούθησαν (NCT01355484, NCT01355497) έδειξαν καλή ανεκτικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου και βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας (Crawford et al. 2014).

Η ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης προωθεί την μυϊκή ατροφία και εμποδίζει τον πρωτεϊνικό αναβολισμό. Η χορήγηση μεθορμίνης, ενός φαρμάκου κατά του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ζωικά μοντέλα καχεξίας, συνδέθηκε με αυξημένη πρόσληψη τροφής και επιβίωση (Ropelle et al. 2007). Ένας άλλος παράγοντας που μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, ο rosiglitazone, βρέθηκε ότι αποτρέπει την

απώλεια βάρους και τον πρωτεϊνικό καταβολισμό σε πειραματικά μοντέλα, μέσω μειωμένης έκφρασης των Atrogin1 και MuRF1 (Asp et al. 2010).

Μια καινοτόμα και επαναστατική μέθοδος για την καταπολέμηση της καρκινικής καχεξίας θα μπορούσε να είναι και η χρήση βλαστοκυττάρων για την αντικατάσταση του εκφυλισμένου μυϊκού ιστού, καθώς τα pluripotent βλαστοκύτταρα έχουν την δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε οποιοδήποτε κυτταρικό τύπο (Scott et al. 2013).

### **6.2.3 Αναστολείς κυττοκινών**

Οι αναστολείς κυττοκίνης ενδέχεται να είναι αποτελεσματικοί παράγοντες για τη θεραπεία της καρκινικής καχεξίας, μέσω ρύθμισης των καταβολικών φλεγμονωδών καταστάσεων που σχετίζονται με την ανορεξία και την απώλεια βάρους.

Αν και έχει αποδειχθεί ότι η θαλιδομίδη περιορίζει την παραγωγή TNFα και IL-6 (Gordon et al. 2005; Reid et al. 2012), τα μέχρι τώρα δεδομένα θεωρούνται ανεπαρκή για να υποστηρίξουν την χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη (Reid et al. 2012). Σε μελέτη συγχρόνησης με MA, τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενθαρρυντικά, τόσο για την αύξηση του βάρους, όσο και για την μείωση των IL-6 και TNF-a (Wen et al. 2013). Στις ανεπιθύμητες δράσεις της συμπεριλαμβάνονται η περιφερική νευροπάθεια, οι παραισθησίες, η υπνηλία και τα θρομβωτικά επεισόδια.

Η πεντοξυφυλλίνη, που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της περιφερικής αγγειοπάθειας, βρέθηκε ότι αναστέλλει την σύνθεση TNFα, μέσω αναστολής της μεταγραφής του γονιδίου του (Mattox 2017). Αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι ενθαρρυντικά (Goldberg et al. 1995), απαιτείται επιπλέον έρευνα για την αποσαφήνιση του ρόλου του στην καχεξία.

Η μελατονίνη, είναι μια ακόμη ουσία που η δράση της έχει μελετηθεί στην καρκινική καχεξία, καθώς ενδέχεται, να είναι αναστολέας των κυτοκινών (Del Fabbro et al. 2013). Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα (Andersen et al. 2016; Del Fabbro et al. 2013), και επιπλέον μελέτες πρέπει να διεξαχθούν πριν την χρήση του στην καθημερινή κλινική πράξη (Mattox 2017).

Οι αναστολείς κυκλοξυγενάσης 2 (cyclooxygenase-2-COX-2), μια κατηγορία μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, εμφανίζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Αν και επιπλέον μελέτες είναι απαραίτητες, τα πρώτα δεδομένα

δείχνουν πως αυξάνουν την ποιότητα ζωής και την μυϊκή ισχύ και μειώνουν τα επίπεδα TNF-a (Mantovani et al. 2010; Mondello et al. 2015). Σημαντικό είναι το γεγονός, πως η συγχορήγηση με προγεσταγόνα, αντιοξειδωτικούς παράγοντες μαζί με μια κατάλληλη διατροφή, εμφανίζει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα (Mantovani et al. 2006). Σε αυτή την κατηγορία ανήκει και το Celecoxib που σε κλινική μελέτη φάσης II βρέθηκε να αυξάνει την μυϊκή μάζα και την ποιότητα ζωής (Mantovani et al. 2010). Ένας ακόμα αναστολέας COX-2 που έχει δοκιμαστεί, σε συνδυασμό με τον αδρνεργικό μη εκλεκτικό β ανταγωνιστή προπρανολόλη, είναι το etodolac. Ο συνδυασμός ονομάζεται VT122 και φαίνεται πως προωθεί την αύξηση της μυϊκής μάζας (Bhattacharyya et al. 2013).

Το tocilizumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-6. Η διενέργεια κλινικών μελετών οδήγησε στο συμπέρασμα, ότι είναι ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο, καθώς η χρήση του συνδέθηκε με μειωμένη απώλεια μυϊκής μάζας, μειωμένα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα και αποκατάσταση των επιπέδων αλβουμίνης στο πλάσμα, χωρίς να επηρεάζεται ο πολλαπλασιασμός του όγκου (Ando et al. 2013, 2014; Hirata et al. 2013). Το ALD518 είναι ένα ακόμα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-6 (Bayliss et al. 2011) που έχει δοκιμαστεί σε μελέτη φάσης I και II και φάνηκε να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση της μυϊκής ισχύος του άνω άκρου και περιορίζει την αναιμία και την καχεξία (Schuster et al. 2010). Πιθανοί στόχοι δεν είναι μόνο η IL-6 και ο υποδοχέας της, αλλά και οι μεσολαβητές της δράσης της, όπως το μονοπάτι JAK/STAT3. Οι αναστολείς του μονοπατιού, όπως το ruxolitinib, φαίνεται πως αυξάνουν το βάρος (Mesa et al. 2015).

Το MABp1 είναι μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-1a. Αρκετές μελέτες φάσης I και II έχουν αξιολογήσει την ασφάλεια και την φαρμακοκινητική του (<http://www.xbiotech.com/clinical/clinical-trial-activity.html>) ενώ μια μελέτη φάσης III προσπαθεί να συγκρίνει την αποτελεσματικότητά του στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών συγκριτικά με την χορήγηση προγεσταγόνων (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767857?term=MABp1>). Μελέτες έχουν γίνει και για ένα πεπτίδιο, ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, το IP-1510. Μελέτη φάσης I/II έδειξε ότι ενδέχεται να βοηθάει στην πρόσληψη ή και σταθεροποίηση του βάρους, χωρίς σημαντικές παρενέργειες (Paspaliaris et al. 2011).

Ένα ακόμη πιθανό ανοσοτροποποιητικό φάρμακο είναι το OHR/AVR118. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη-νουκλεϊκό οξύ που θεωρείται πως έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες και στοχεύει τόσο τον TNF-α, όσο και την IL-6. Σε κλινική δοκιμή φάσης

II, η χορήγησή του συνδέθηκε με βελτίωση του μέσου σωματικού βάρους και του σωματικού λίπους και σταθεροποίηση της μυϊκής μάζας (Chasen, Hirschman, and Bhargava 2011).

Αν και ο TNF-a είναι μια σημαντική κυττοκίνη στην παθογένεση της καρκινικής καχεξίας και η χρήση αναστολέων του σε ζωικά μοντέλα είχε θετικά αποτελέσματα (Torelli et al. 1999), τα κλινικά δεδομένα είναι απογοητευτικά. Η χρήση του infliximab, ενός αντισώματος κατά του TNF-a, και του etanercept, μιας χμιαρικής πρωτεΐνης που συνδέεται με τον TNF-a και εμποδίζει την σύνδεσή του με τους υποδοχείς του, δεν φάνηκε να βελτιώνει την νόσο (Jatoi et al. 2001, 2007, 2010; Wiedenmann et al. 2008) σε μελέτες φάσης II.

### **6.3 ΛΟΙΠΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ**

Οι καρκινοπαθείς συχνά δεν λαμβάνουν τις απαραίτητες θερμίδες και υποσιτίζονται (Bonio et al. 2008). Η παροχή όμως, της επαρκούς διατροφής είναι ο βασικός άξονας της θεραπείας της καχεξίας και περιλαμβάνει τόσο την αύξηση της ποιότητας, όσο και της ποσότητας του φαγητού. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να εντάσσονται σε προγράμματα αξιολόγησης του διατροφικού κινδύνου (Dupuis et al. 2017) 25 έως 30 kcal/kg/ημέρα με 1,2 έως 1,5 g πρωτεΐνης/kg/ημέρα αποτελούν τον στόχο για τη συντήρηση ή την αποκατάσταση της σωματικής μάζας, αν και σε σοβαρές περιπτώσεις προτείνονται ακόμη μεγαλύτερες δόσεις πρωτεΐνης (Jann Arends et al. 2017; Bauer et al. 2013; Bozzetti 2015). Ένας διαιτολόγος-διατροφολόγος μπορεί να παρέχει εξατομικευμένες συμβουλές για την επίτευξη ενεργειακής και θρεπτικής ισορροπίας με βάση τις ενεργειακές ανάγκες, τον τρόπο ζωής, την κατάσταση της νόσου, την τρέχουσα πρόσληψη και τις διατροφικές προτιμήσεις του ασθενή (J. Arends et al. 2017).

Σημαντική θεωρείται η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής, όπως υγρά, ημιστερεά ή σκόνες που παρέχουν θρεπτικά συστατικά για τα άτομα που δεν είναι σε θέση να ικανοποιούν τις διατροφικές τους ανάγκες μέσω της διατροφής (Baracos et al. 2018). Μάλιστα, η θερμιδική αναπλήρωση πρέπει να γίνεται με βάση την υπόθεση ότι οι ανάγκες του ασθενή είναι ίδιες με αυτές ενός υγιούς ατόμου (Jann Arends et al. 2017). Αναφορικά με την χορήγηση λιπαρών οξέων, αν και ο ρόλος του δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, οι πιο πρόσφατες έρευνες προκρίνουν την χρήση τους (Sadeghi et al. 2018). Μάλιστα, η χορήγηση του ω-3

λιπαρού οξέως εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) συνδέεται με βελτίωση της ποιότητας ζωής και της σωματικής δραστηριότητας (Van Der Meij et al. 2012; Sánchez-Lara et al. 2014). Θεωρείται πως τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και ταυτόχρονα προάγουν την πρωτεϊνσύνθεση μέσω ενεργοποίησης του mTOR (Fetterman and Zdanowicz 2009; Smith et al. 2011).

Όσον αφορά την χορήγηση αμινοξέων, την μεγαλύτερη αναβολική δράση εμφανίζουν η λευκίνη, η ισολευκίνη και η βαλίνη, (Dodd and Tee 2012) με την λευκίνη να ενισχύει την πρωτεϊνσύνθεση μέσω ενεργοποίησης του mTORC1 (Adegoke, Abdullahi, and Tavaajohi-Fini 2012; Dodd and Tee 2012). Ένα ακόμα χρήσιμο αμινοξύ ενδέχεται να είναι και ο μεταβολίτης της λευκίνης b-hydroxy-b-methylbutyrate (HMB), που φαίνεται πως μειώνει την πρωτεόλυση και την φλεγμονή και ταυτόχρονα αυξάνει την πρωτεϊνσύνθεση (Fitschen et al. 2013; Zanchi et al. 2011). Αρκετές μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η αργινίνη και η κιτροουλίνη διεγείρουν τη σύνθεση μυϊκών πρωτεϊνών, επίσης μέσω της οδού mTORC1. Επιπλέον, η αργινίνη ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης και ως εκ τούτου ενδέχεται να δρα και με έναν ακόμα τρόπο στην προώθηση του αναβολισμού (Buijs et al. 2012). Χρήσιμη ενδέχεται να είναι και η από του στόματος χορήγηση L-carnitine, καθώς φαίνεται πως σταθεροποιεί το σωματικό βάρος, αυξάνει την όρεξη, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και μειώνει τον μυϊκό καταβολισμό (Ringseis, Keller, and Eder 2013). Βέβαια, για να αυξηθεί η πρωτεϊνσύνθεση, πρέπει όλα τα απαραίτητα αμινοξέα να είναι παρόντα, ώστε να αποφευχθούν ανισσοροπίες (Wilson et al. 2010).

Σε ορισμένα περιστατικά χορηγείται εντερική διατροφή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας, ή αν αυτά δεν είναι δυνατά χορηγείται παρεντερική διατροφή. Ωστόσο, λόγω των υψηλότερων ποσοστών επιπλοκών, όπως οι λοιμώξεις (Bosaeus 2008), συνίσταται η χρήση τους μόνο για εκείνους που αδυνατούν να καταπιούν ή / και να απορροφούν τα κατάλληλα θρεπτικά συστατικά για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (August and Huhmann 2009).

Αν και αρκετοί ασθενείς, ειδικά τελικού σταδίου μπορεί να μην έχουν το κίνητρο ή την ικανότητα να ασκηθούν (Wasley et al. 2018), θα πρέπει να υποστηρίζεται η σωματική άσκηση όλων των ασθενών, σε ασφαλή πάντα πλαίσια (Jann Arends et al. 2017; MacDonald et al. 2003), καθώς τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια άσκηση βελτιώνουν την μυϊκή ισχύ (Stene et al. 2013) και μειώνουν την ινσουλινοαντίσταση (Gould et al. 2013). Ενδεικτικό είναι το γεγονός, ότι η αερόβια άσκηση έχει συνδεθεί με μείωση της συστηματικής φλεγμονής (Santos et al. 2012)

και η αναερόβια με μειωμένη πρωτεόλυση και αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση (Glover and Phillips 2010; Murton and Greenhaff 2013), μέσω ενεργοποίησης του mTOR (Miyazaki and Esser 2009).

Ταυτόχρονα, επιβάλλεται οι συνυπάρχουσες αιτίες που συνηγορούν στην απώλεια βάρους, όπως ο πόνος, η ναυτία, ο εμετός, οι ενδοκρινικές διαταραχές, η κατάθλιψη (Baracos et al. 2018), που είναι επιδεκτικές σε αποτελεσματική θεραπεία, να αντιμετωπίζονται, σύμφωνα πάντα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (Textbook 2015).

## **6.4 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ**

Ένας από τους τομείς στους οποίους δεν υπάρχει συναίνεση επί του παρόντος αφορά τα κριτήρια εισόδου των ασθενών σε τέτοιες δοκιμές. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την είσοδο ασθενών που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο της νόσου. Ταυτόχρονα, η συμμετοχή ασθενών τελικού σταδίου μειώνει τις πιθανότητες θεραπευτικής επιτυχίας (Garcia 2017). Παράλληλα, δεν έχουν βρεθεί ως τώρα κατάλληλοι βιοδείκτες που θα μπορούσα να προβλέψουν την ανταπόκριση ενός ασθενή σε μια θεραπεία (Garcia 2017). Ένα ακόμα σημείο που πρέπει να διαλευκανθεί είναι αν τα συνοδά συμπτώματα των ασθενών πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη (Garcia 2017).

Σε αντίθεση με την ανάπτυξη θεραπειών για άλλες παθήσεις, στις οποίες υπάρχει ένα καθορισμένο ρυθμιστικό πλαίσιο, για την καρκινική καχεξία ο παγκόσμιος οργανισμός φαρμάκων δεν έχει καθορίσει σαφείς παραμέτρους σχετικά με την αποτελεσματικότητα, το μέγεθος του δείγματος ή άλλα πρότυπα μέτρα φροντίδας των ασθενών για να χρησιμοποιηθούν σε μια μελέτη (Garcia 2017). Σημαντικό είναι το γεγονός, πως αν και η διατροφική υποστήριξη (Mochamat et al. 2017) και η φυσική δραστηριότητα (J. Arends et al. 2017) συστήνονται, συχνά δεν εφαρμόζονται στις διάφορες μελέτες (Albizu-Rivera et al. 2016). Αυτό αναγκάζει κάθε κλινικό πρόγραμμα να εφαρμόσει διαφορετικές στρατηγικές αυξάνοντας το κόστος, και δεδομένου ότι κάθε πρόγραμμα υιοθετεί ένα διαφορετικό πλαίσιο, είναι πολύ δύσκολο να συγκριθούν τα αποτελέσματα των διαφόρων δοκιμών.

Ένα άλλο ζητούμενο, αφορά το ποια είναι τα προσδοκόμενα αποτελέσματα. Οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν στην λειτουργικότητα και την μυϊκή μάζα του

ασθενή και όχι στην αύξηση της επιβίωσης. Σε αυτό έρχεται να προστεθεί το γεγονός ότι υπάρχει διαφωνία σχετικά με τον πλέον αξιόπιστο τρόπο μέτρησης τόσο της μυϊκής ισχύς όσο και της μυϊκής μάζας (Garcia 2017).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καχεξία στους καρκινοπαθείς ορίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μάζας σκελετικών μυών (με ή χωρίς απώλεια μάζας λίπους) που δεν μπορεί πλήρως να αντιστραφεί με συμβατική διατροφική υποστήριξη και οδηγεί σε προοδευτική λειτουργική βλάβη. Αποτελεί μια ιδιαίτερα συχνή και πολύ σοβαρή επιπλοκή, καθώς συνδέεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία, λιγότερους ολοκληρωμένους κύκλους χημειοθεραπείας, μείωση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και μείωση των ποσοστών επιβίωσης. Ταυτόχρονα, αυξάνει το ψυχολογικό βάρος των ασθενών και των οικείων τους και ανεβάζει το κόστος νοσηλείας των ασθενών επιβαρύνοντας τα συστήματα υγείας.

Τα βασικά καταβολικά συστήματα του κυττάρου θεωρούνται το σύστημα ουβικουϊτίνη πρωτεασώματος και η Οδός αυτοφαγίας – λυσοσώματος. Αναφορικά με το πρώτο, οι περισσότερες μελέτες αφορούν τις λιγάσες MuRF1 ΚΑΙ MAFbx. Αν και είναι λιγάσες ειδικές για τον μυϊκό ιστό και έχει βρεθεί ότι ουβικουϊτιλιώνουν αρκετές δομικές πρωτεΐνες των μυών, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν τη συμμετοχή τους στην προκαλούμενη από καρκίνο καχεξία. Μία λιγάση E3 που βρέθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καχεξία του καρκίνου είναι το TRAF6 και συντονίζει τα συστήματα αυτοφαγίας-λυσοσώματος και ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος σε πολλαπλά επίπεδα. Σχετικά πρόσφατα, το ενδιαφέρον έχει στραφεί εκτός από τις λιγάσες και στα άλλα μέρη του συστήματος, όπως οι υπομονάδες του πρωτεασώματος και τα ένζυμα αποουβικουϊτίνωσης. Αναφορικά με την οδό της αυτοφαγίας, παρουσιάζει αυξημένη ενεργότητα στον σκελετικό μυ των ασθενών με καρκίνο και διάφοροι μεσολαβητές της αυξάνονται σε ασθενείς που παρουσιάζουν απώλεια βάρους και μυών λόγω καρκίνου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι η αύξηση αυτή, μπορεί να μην επάγει τον καταβολισμό, αλλά αντιθέτως, να συμβάλει στην επιβίωση και τη βέλτιστη μεταβολική λειτουργία των μυϊκών ινών.

Έχει βρεθεί, ότι η εμφάνιση καρκινικής καχεξίας, συνδέεται με αλλαγές σε αρκετά σηματοδοτικά μονοπάτια του σχετίζονται με τον μυϊκό ιστό. Αρχικά, παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα του NF-κB, που προάγει τον καταβολισμό μέσω ρύθμισης της έκφρασης πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην UPP, μέσω αύξησης

της φλεγμονής και μέσω καταστολής της μυοσύνθεσης. Επιπρόσθετα, υφίσταται καταστολή του mTORC1, ενός συμπλόκου που προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση, ενδεχομένως μέσω ενός μηχανισμού διαφορετικού από αυτό του mTOR. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη φωσφορυλίωση και έκφραση του STAT3 στον μυϊκό ιστό, που προάγει την μυϊκή ατροφία και αυξάνει την λιγάζση της atrogin-1. Αναφορικά με την οδό της μυοστατίνης, τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Αν και ορισμένες μελέτες την συνδέουν με αυξημένη αποδόμηση μυϊκού ιστού και μειωμένη μυϊκή αναγέννηση, άλλες όχι μόνο δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ επιπέδων Mstn και μυϊκής μάζας, αλλά παρατήρησαν και μείωσή της σε ασθενείς με καρκίνο και απώλεια βάρους.

Ένας τομέας όπου έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες και ήταν από τους πρώτους που αναγνωρίστηκε ο ρόλος τους στην εμφάνιση της καχεξίας σε ογκολογικούς ασθενείς είναι αυτός των κυττοκινών. Πολύ σημαντική θεωρείται η δράση του TNF-α ο οποίος ονομάζεται και cachexin. Εμφανίζει πολυεπίπεδη δράση, καθώς αναστέλει την μυογέννεση και την λιπογέννεση, προωθεί την λιπόλυση και τον μυϊκό καταβολισμό μέσω ενεργοποίησης της μεταγραφής του πυρηνικού παράγοντα NF-κB και την προαγωγή του συστήματος πρωτεασώματος-ουβικουϊτίνης. Και άλλες κυττοκίνες έχουν συνδεθεί με την καρκινική καχεξία, όπως η IL-6, η IL-15 και τα Γλυκορτικοειδή.

Ένας τομέας που έχει κερδίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας τα τελευταία χρόνια είναι αυτός των microRNAs, τα οποία έχουν συνδεθεί και με την καχεξία των καρκινοπαθών. Κάποια από αυτά έχουν συνδεθεί με την πρόκληση μυϊκού καταβολισμού. Τα miR-206 και miR-21 στοχεύουν τον παράγοντα μεταγραφής YY1 και τον παράγοντα εκκίνησης μετάφρασης eIF4E3 επηρεάζοντας την απώλεια μυϊκής μάζας. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι κάποια καρκινικά κύτταρα αποβάλλουν μικροκυτίδια που περιέχουν miR-21 που συντήκονται με μυοβλάστες οδηγώντας τους στην απόπτωση. Ακόμη, το miR-1 ενισχύει την ατροφία των μυών μέσω ενεργοποίησης του FOXO3. Το πιο ενδιαφέρον όμως γεγονός είναι ότι έχουν βρεθεί microRNAs που ασκούν προστατευτική δράση! Το miR-23a καταστέλλει τη μετάφραση των atrogin-1 και MurF-1 και προστατεύει από τη μυϊκή ατροφία που προκαλείται από τα κυκλοφορούντα γλυκοκορτικοειδή. Ταυτόχρονα, το miRNA-486 μειώνει την έκφραση του FoxO1 και προάγει τη φωσφορυλίωση του FoxO1, καταστέλλοντας έτσι την έκφραση των E3 λιγασών. Παράλληλα, το miR-182 παίζει

προληπτικό ρόλο κατά της μυϊκής ατροφίας μέσω της αναστολής της μεσολαβούμενης από FOXO3 ενεργοποίησης των atrogin-1 και MuRF-1.

Αν και η καρκινική καχεξία σχετίζεται κυρίως με την απώλεια μυϊκής μάζας, παρά λίπους, αρκετές είναι και οι αλλαγές που υφίσταται ο λιπώδης ιστός κατά την διάρκεια εγκατάστασης του συνδρόμου. Παρατηρείται αύξηση των ενζύμων της λιπόλυσης (HSL και ATGL) και αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, τα οποία απορροφούνται από τους σκελετικούς μυς, οδηγώντας σε περίσσεια ενδομυϊκών ελεύθερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα την έκφραση των E3 λιγασών Atrogin-1 και MuRF. Επιπρόσθετα, φαίνεται πως ο κύριος υπεύθυνος για την αυξημένη δαπάνη ενέργειας ανάπαυσης που παρατηρείται σε καρκινοπαθείς που πάσχουν από καχεξία, είναι ο λιπώδης ιστός.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η καχεξία των ογκολογικών ασθενών είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, το οποίο δεν οφείλεται μόνο στον αυξημένο καταβολισμό, αλλά και στην μειωμένη πρόσληψη τροφής. Αυτή, αν και μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες όπως η απόφραξη του εντερικού σωλήνα και η δυσαπορρόφηση ή και να είναι αποτέλεσμα θεραπευτικών πράξεων, σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με παθοφυσιολογικές αλλαγές στα κέντρα του ΚΝΣ που ενέχονται στην ρύθμιση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Βασικό γεγονός είναι η αυξημένη υποθαλαμική έκφραση της IL-1 και ενισχυμένη απελευθέρωση σεροτονίνης, που ενισχύουν την απελευθέρωση του καταστολέα της όρεξης α-MSH και περιορίζουν την απελευθέρωση του ορεξιογόνου πεπτιδίου AgRP.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, παρουσιάζει το γεγονός, ότι η καρκινική καχεξία δεν οφείλεται μόνο σε επίκτητες αλλαγές στην λειτουργία του κυττάρου και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ υγιών και καρκινικών κυττάρων, καθώς έχει βρεθεί πλειάδα γενετικών πολυμορφισμών που ασκούν είτε επιβαρυντική είτε και προστατευτική δράση. Οι πολυμορφισμοί αυτοί αφορούν κυρίως γονίδια που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των μυών και του λιπώδους ιστού, την παραγωγή κυττοκινών και την εν γένει ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, καθώς και γονίδια FOXO. Αντιπροσωπευτικά δείγματα είναι πολυμορφισμοί των γονιδίων SELP, TNF- $\alpha$ , IL1B, LPL.

Η κατανόηση των μηχανισμών εμφάνισης μίας νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντικό γεγονός, καθώς αναδεικνύει πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, αν και η κατανόηση μας για την νόσο έχει προχωρήσει, οι θεραπευτικές επιλογές είναι σχεδόν ανύπαρκτες. Το μόνο εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο είναι το

προγεσταγόνο MPA, το οποίο όμως απέχει αισθητά από το να αποτελέσει ένα ιδανικό φάρμακο, καθώς όχι μόνο εμφανίζει αρκετές παρενέργειες, αλλά δεν έχει δείξει και αύξηση της επιβίωσης. Αρκετοί πιθανοί φαρμακευτικοί παράγοντες εμφανίζουν ενθαρρυντικά προκλινικά δεδομένα και για αρκετούς έχουν διεξαχθεί και κλινικές μελέτες. Ίσως το πιο πολλά υποσχόμενο, αλλά και καλύτερα μελετημένο επί του παρόντος ερευνητικό φάρμακο να είναι το Anamorelin, ένας από του στόματος αγωνιστή υποδοχέων γκρελίνης. Η χρήση προσφέρει την δυνατότητα ταυτόχρονης στόχευσης διαφόρων οδών της καρκινικής καχεξίας, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού, της ενεργειακής δαπάνης και της φλεγμονής.

Συμπερασματικά, αν και η καρκινική καχεξία είναι ένα ιδιαίτερα συχνό σύνδρομο, μόλις πρόσφατα άρχισαν να γίνονται κατανοητοί οι μηχανισμοί εγκατάστασής της και συνεχώς ανακλύπουν νέα πεδία ενδιαφέροντος. Είναι δεδομένο, ότι διερεύνηση αυτή πρέπει να συνεχιστεί, αλλά αυτό που κατέχει την μεγαλύτερη σημασία για τον άμεσα ενδιαφερόμενο, τον ασθενή, είναι η ανεύρεση θεραπευτικής αγωγής. Οι μελέτες για την εύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι άμεση ανάγκη να εντατικοποιηθούν και να γίνουν πολυκεντρικές. Τέλος σημαντική κρίνεται και η δημιουργία ενός κεντρικού κανονιστικού πλαισίου που θα διέπει τις κλινικές δοκιμές ώστε να σταματήσουν να εμφανίζονται σημαντικές διαφορές στη μεθοδολογία που δυσχεραίνουν την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

## BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

- Aapro, M., J. Arends, F. Bozzetti, Ken Fearon, S. M. Grunberg, J. Herrstedt, J. Hopkinson, N. Jacquelin-Ravel, A. Jatoi, S. Kaasa, and F. Strasser. 2014. "Early Recognition of Malnutrition and Cachexia in the Cancer Patient: A Position Paper of a European School of Oncology Task Force." *Annals of Oncology*.
- Abrams, D. I. and M. Guzman. 2015. "Cannabis in Cancer Care." *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.
- Acharyya, Swarnali, Katherine J. Ladner, Lori L. Nelsen, Jeffrey Damrauer, Peter J. Reiser, Steven Swoap, and Denis C. Guttridge. 2004. "Cancer Cachexia Is Regulated by Selective Targeting of Skeletal Muscle Gene Products." *Journal of Clinical Investigation*.
- Acunzo, Mario and Carlo M. Croce. 2015. "MicroRNA in Cancer and Cachexia—A Mini-Review." *Journal of Infectious Diseases* 212(suppl 1):S74–77.
- Adegoke, Olasunkanmi A. J., Abdikarim Abdullahi, and Pegah Tavajohi-Fini. 2012. "mTORC1 and the Regulation of Skeletal Muscle Anabolism and Mass." *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*.
- Aggarwal, Bharat B., Thomas E. Eessalu, and Philip E. Hass. 1985. "Characterization of Receptors for Human Tumour Necrosis Factor and Their Regulation by  $\gamma$ -Interferon." *Nature*.
- Agustsson, Thorhallur, Mikael Rydén, Johan Hoffstedt, Vanessa van Harmelen, Andrea Dicker, Jurga Laurencikiene, Bengt Isaksson, Johan Permert, and Peter Arner. 2007. "Mechanism of Increased Lipolysis in Cancer Cachexia." *Cancer Research* 67(11):5531–37.
- Ak, Koray, Selim Isbir, Atike Tekeli, Arzu Ergen, Nazan Atalan, Selami Dogan, Ali Civelek, and Sinan Arsan. 2007. "Presence of Lipoprotein Lipase S447X Stop Codon Affects the Magnitude of Interleukin 8 Release after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

- Akamizu, Takashi and Kenji Kangawa. 2010. "Ghrelin for Cachexia." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Akamizu, Takashi and Kenji Kangawa. 2011. "Therapeutic Applications of Ghrelin to Cachexia Utilizing Its Appetite-Stimulating Effect." *Peptides*.
- Albizu-Rivera, Alexandra, Diane G. Portman, Sarah Thirlwell, Shirley N. Codada, and Kristine A. Donovan. 2016. "Implementation of NCCN Palliative Care Guidelines by Member Institutions." *Supportive Care in Cancer*.
- Ali, Sumbul, Ji An Chen, and Jose M. Garcia. 2013. "Clinical Development of Ghrelin Axis-Derived Molecules for Cancer Cachexia Treatment." *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.
- Alvarez, Belén, Neus Carbó, Joaquín López-Soriano, Rolf H. Drivdahl, Sílvia Busquets, Francisco J. López-Soriano, Josep M. Argilés, and Le Bris S. Quinn. 2002. "Effects of Interleukin-15 (IL-15) on Adipose Tissue Mass in Rodent Obesity Models: Evidence for Direct IL-15 Action on Adipose Tissue." *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*.
- Ametller, Elisabet, Sílvia Busquets, Gemma Fuster, Maria T. Figueras, Mireia Olivan, Cibely Cristine Fontes de Oliveira, Josep M. Argilés, and Francisco J. López Soriano. 2011. "Formoterol May Activate Rat Muscle Regeneration During Cancer Cachexia." *Insciences Journal*.
- Amirouche, Adel, Anne Cécile Durieux, Sébastien Banzet, Nathalie Koulmann, Régis Bonnefoy, Catherine Mouret, Xavier Bigard, André Peinnequin, and Damien Freyssenet. 2009. "Down-Regulation of Akt/Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway in Response to Myostatin Overexpression in Skeletal Muscle." *Endocrinology*.
- Andersen, Lars Peter Holst, Ismail Gögenur, Jacob Rosenberg, and Russel J. Reiter. 2016. "The Safety of Melatonin in Humans." *Clinical Drug Investigation*.
- Anderson, Lindsey J., Eliette D. Albrecht, and Jose M. Garcia. 2017. "Update on Management of Cancer-Related Cachexia." *Current Oncology Reports*.
- Ando, Katsutoshi, Fumiyuki Takahashi, Motoyasu Kato, Norihiro Kaneko, Tokuhide Doi, Yuichiro Ohe, Fumiaki Koizumi, Kazuto Nishio, and Kazuhisa Takahashi.

2014. “Tocilizumab, a Proposed Therapy for the Cachexia of Interleukin6-Expressing Lung Cancer.” *PLoS ONE*.
- Ando, Katsutoshi, Fumiyuki Takahashi, Shinji Motojima, Kei Nakashima, Norihiro Kaneko, Kazuei Hoshi, and Kazuhisa Takahashi. 2013. “Possible Role for Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, in Treating Cancer Cachexia.” *Journal of Clinical Oncology*.
- Andreyev, H. J. N., A. R. Norman, J. Oates, and D. Cunningham. 1998. “Why Do Patients with Weight Loss Have a Worse Outcome When Undergoing Chemotherapy for Gastrointestinal Malignancies?” *European Journal of Cancer* 34(4):503–9.
- Anker, Stefan D., Andrew J. S. Coats, and John E. Morley. 2015. “Evidence for Partial Pharmaceutical Reversal of the Cancer Anorexia–Cachexia Syndrome: The Case of Anamorelin.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Anon. n.d. “A Phase III Study of Xilonix in Patients With Advanced Colorectal Cancer (XCITE).” Retrieved (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767857?term=MABp1).
- Anon. n.d. “Late Stage Cancer Treatment of Colorectal Cancer Oncology.” Retrieved September 3, 2019b (http://www.xbiotech.com/clinical/clinical-trial-activity.html).
- Anon. n.d. “Pilot Clinical Trial of Repeated Doses of Macimorelin to Assess Safety and Efficacy in Patients With Cancer Cachexia.” Retrieved (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614990).
- Arends, J., V. Baracos, H. Bertz, F. Bozzetti, P. C. Calder, N. E. P. Deutz, N. Erickson, A. Laviano, M. P. Lisanti, D. N. Lobo, D. C. McMillan, M. Muscaritoli, J. Ockenga, M. Pirlich, F. Strasser, M. de van der Schueren, A. Van Gossum, P. Vaupel, and A. Weimann. 2017. “ESPEN Expert Group Recommendations for Action against Cancer-Related Malnutrition.” *Clinical Nutrition*.
- Arends, Jann, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Ken Fearon, Elisabeth Hütterer, Elizabeth Isenring, Stein

- Kaasa, Zeljko Krznaric, Barry Laird, Maria Larsson, Alessandro Laviano, Stefan Mühlebach, Maurizio Muscaritoli, Line Oldervoll, Paula Ravasco, Tora Solheim, Florian Strasser, Marian de van der Schueren, and Jean Charles Preiser. 2017. "ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients." *Clinical Nutrition*.
- Argilés, Josep M., Anna Anguera, and Britta Stemmler. 2013. "A New Look at an Old Drug for the Treatment of Cancer Cachexia: Megestrol Acetate." *Clinical Nutrition*.
- Argilés, Josep M., Sílvia Busquets, Britta Stemmler, and Francisco J. López-Soriano. 2014. "Cancer Cachexia: Understanding the Molecular Basis." *Nature Reviews Cancer*.
- Argilés, Josep M., Sílvia Busquets, Miriam Toledo, and Francisco J. López-Soriano. 2009. "The Role of Cytokines in Cancer Cachexia." *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.
- Argilés, Josep M., Francisco Javier López-Soriano, Britta Stemmler, and Sílvia Busquets. 2017. "Novel Targeted Therapies for Cancer Cachexia." *Biochemical Journal*.
- Arimitsu, Junsuke, Toru Hirano, Shinji Higa, Mari Kawai, Tetsuji Naka, Atsushi Ogata, Yoshihito Shima, Minoru Fujimoto, Tomoki Yamadori, Keisuke Hagiwara, Tomoharu Ohgawara, Yusuke Kuwabara, Ichiro Kawase, and Toshio Tanaka. 2006. "IL-18 Gene Polymorphisms Affect IL-18 Production Capability by Monocytes." *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Arner, Peter, Frauke Henjes, Jochen M. Schwenk, Spyros Darmanis, Ingrid Dahlman, Britt Marie Iresjö, Peter Naredi, Thorhallur Agustsson, Kent Lundholm, Peter Nilsson, and Mikael Rydén. 2015. "Circulating Carnosine Dipeptidase 1 Associates with Weight Loss and Poor Prognosis in Gastrointestinal Cancer." *PLoS ONE*.
- Asensi, Miguel, José M. Estrela, Marc Ferrara, Daniel Larbaud, and Didier Attaix. 1994. "Increased ATP-Ubiquitin-Dependent Proteolysis in Skeletal Muscles of Tumor-Bearing Rats." *Cancer Research*.
- Asp, Michelle L., Min Tian, Angela A. Wendel, and Martha A. Belury. 2010.



- “Evidence for the Contribution of Insulin Resistance to the Development of Cachexia in Tumor-Bearing Mice.” *International Journal of Cancer*.
- August, David Allen and Maureen B. Huhmann. 2009. “A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy during Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation.” *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.
- Aukrust, Pål, Thor Ueland, Egil Lien, Klaus Bendtzen, Fredrik Müller, Arne K. Andreassen, Ingvild Nordøy, Halfdan Aass, Terje Espevik, Svein Simonsen, Stig S. Frøland, and Lars Gullestad. 1999. “Cytokine Network in Congestive Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.” *American Journal of Cardiology*.
- Avan, Abolfazl, Amir Avan, Tessa Y. S. Le Large, Andrea Mambrini, Niccola Funel, Mina Maftouh, Majid Ghayour-Mobarhan, Maurizio Cantore, Ugo Boggi, Godefridus J. Peters, Paola Pacetti, and Elisa Giovannetti. 2014. “AKT1 and SELP Polymorphisms Predict the Risk of Developing Cachexia in Pancreatic Cancer Patients.” *PLoS ONE*.
- Bäckberg, M., N. Madjid, S. .. Ögren, and B. Meister. 2004. “Down-Regulated Expression of Agouti-Related Protein (AGRP) mRNA in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of Hyperphagic and Obese Tub/Tub Mice.” *Molecular Brain Research* 125(1–2):129–39.
- Baracos, Vickie E., Lisa Martin, Murray Korc, Denis C. Guttridge, and Kenneth C. H. Fearon. 2018. “Cancer-Associated Cachexia.” *Nature Reviews Disease Primers* 4:17105.
- Baranwal, Somesh and Suresh K. Alahari. 2010. “MiRNA Control of Tumor Cell Invasion and Metastasis.” *International Journal of Cancer* 126(6):NA-NA.
- Barber, M. D., J. J. Powell, S. F. Lynch, K. C. H. Fearon, and J. A. Ross. 2000. “A Polymorphism of the Interleukin-1 $\beta$  Gene Influences Survival in Pancreatic Cancer.” *British Journal of Cancer*.
- Bauer, Jürgen, Gianni Biolo, Tommy Cederholm, Matteo Cesari, Alfonso J. Cruz-Jentoft, John E. Morley, Stuart Phillips, Cornel Sieber, Peter Stehle, Daniel Teta,

- Renuka Visvanathan, Elena Volpi, and Yves Boirie. 2013. "Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper from the Prot-Age Study Group." *Journal of the American Medical Directors Association*.
- Bayliss, Trevor J., Jeff T. Smith, Michael Schuster, Konstantin H. Dragnev, and James R. Rigas. 2011. "A Humanized Anti-IL-6 Antibody (ALD518) in Non-Small Cell Lung Cancer." *Expert Opinion on Biological Therapy*.
- Becker, Clemens, Stephen R. Lord, Stephanie A. Studenski, Stuart J. Warden, Roger A. Fielding, Christopher P. Recknor, Marc C. Hochberg, Serge L. Ferrari, Hubert Blain, Ellen F. Binder, Yves Rolland, Serge Poiraudou, Charles T. Benson, Stephen L. Myers, Leijun Hu, Qasim I. Ahmad, Kelli R. Pacuch, Elisa V. Gomez, and Olivier Benichou. 2015. "Myostatin Antibody (LY2495655) in Older Weak Fallers: A Proof-of-Concept, Randomised, Phase 2 Trial." *The Lancet Diabetes and Endocrinology*.
- Bédard, Nathalie, Samer Jammoul, Tamara Moore, Linda Wykes, Patricia L. Hallauer, Kenneth E. M. Hastings, Cynthia Stretch, Vickie Baracos, Stéphanie Chevalier, Marie Plourde, Erin Coyne, and Simon S. Wing. 2015. "Inactivation of the Ubiquitin-Specific Protease 19 Deubiquitinating Enzyme Protects against Muscle Wasting." *FASEB Journal*.
- Bennani-Baiti, N. and D. Walsh. 2009. "What Is Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome? A Historical Perspective." *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 39(3):257–62.
- Benner, A., Bradford R. Hirsch, and Amy P. Abernethy. 2013. "MASCC 2013 Abstracts: Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) Is under-Recognized among Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MNSCLC)." *Supportive Care in Cancer* 21(1):1–301.
- Benny Klimek, Margaret E., Tufan Aydogdu, Majik J. Link, Marianne Pons, Leonidas G. Koniaris, and Teresa A. Zimmers. 2010. "Acute Inhibition of Myostatin-Family Proteins Preserves Skeletal Muscle in Mouse Models of Cancer Cachexia." *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Berard, Marion, Katja Brandt, Silvia Bulfone-Paus, and David F. Tough. 2003. "IL-

- 15 Promotes the Survival of Naive and Memory Phenotype CD8 + T Cells .” *The Journal of Immunology*.
- Bhattacharyya, G. S., H. Malhotra, A. Ranade, S. Bondarde, G. Biswas, T. Shahid, S. Basu, and N. Bascomb. 2013. “Phase II Study Evaluating Safety and Efficacy of Co-Administering Propranolol and Etodolac for Treating Cancer Cachexia in Geriatric Patients.” *Journal of Geriatric Oncology*.
- Bing, C., S. T. Russell, E. E. Beckett, P. Collins, S. Taylor, R. Barraclough, M. J. Tisdale, and G. Williams. 2002. “Expression of Uncoupling Proteins-1, -2 and -3 mRNA Is Induced by an Adenocarcinoma-Derived Lipid-Mobilizing Factor.” *British Journal of Cancer*.
- Birdsall, Shauna M., Timothy C. Birdsall, and Lucas A. Tims. 2016. “The Use of Medical Marijuana in Cancer.” *Current Oncology Reports*.
- Bláha, V., Z. J. Yang, M. M. Meguid, J. K. Chai, A. Oler, and Z. Zadák. 1998. “Ventromedial Nucleus of Hypothalamus Is Related to the Development of Cancer-Induced Anorexia: In Vivo Microdialysis Study.” *Acta Medica (Hradec Kralove)* 41(1):3–11.
- Boddaert, Manon S. A., Winald R. Gerritsen, and Herbert M. Pinedo. 2006. “On Our Way to Targeted Therapy for Cachexia in Cancer?” *Current Opinion in Oncology*.
- Bodine, S. C., E. Latres, S. Baumhueter, V. K. M. Lai, L. Nunez, B. A. Clarke, W. T. Poueymirou, F. J. Panaro, Erqian Na, K. Dharmarajan, Z. Q. Pan, D. M. Valenzuela, T. M. Dechiara, T. N. Stitt, G. D. Yancopoulos, and D. J. Glass. 2001. “Identification of Ubiquitin Ligases Required for Skeletal Muscle Atrophy.” *Science*.
- Bodine, Sue C. and Leslie M. Baehr. 2014. “Skeletal Muscle Atrophy and the E3 Ubiquitin Ligases MuRF1 and MAFbx/Atrogin-1.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 307(6):E469–84.
- Bodine, Sue C. and J. David Furlow. 2015. “Glucocorticoids and Skeletal Muscle.” *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
- Boldin, Mark and David Baltimore. 2012. “MicroRNAs, New Effectors and

- Regulators of NF- $\kappa$ B.” *Immunological Reviews* 246:205–20.
- Bonaldo, Paolo and Marco Sandri. 2013. “Cellular and Molecular Mechanisms of Muscle Atrophy.” *DMM Disease Models and Mechanisms*.
- Bonetto, Andrea, Tufan Aydogdu, Xiaoling Jin, Zongxiu Zhang, Rui Zhan, Leopold Puzis, Leonidas G. Koniaris, and Teresa A. Zimmers. 2012. “JAK/STAT3 Pathway Inhibition Blocks Skeletal Muscle Wasting Downstream of IL-6 and in Experimental Cancer Cachexia.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Bonetto, Andrea, Tufan Aydogdu, Noelia Kunzevitzky, Denis C. Guttridge, Sawsan Khuri, Leonidas G. Koniaris, and Teresa A. Zimmers. 2011. “STAT3 Activation in Skeletal Muscle Links Muscle Wasting and the Acute Phase Response in Cancer Cachexia.” *PLoS ONE*.
- Borges, E., R. Eytner, T. Moll, M. Steegmaier, M. A. Campbell, K. Ley, H. Mossmann, and D. Vestweber. 1997. “The P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 Is Important for Recruitment of Neutrophils into Inflamed Mouse Peritoneum.” *Blood*.
- Bosaeus, Ingvar. 2008. “Nutritional Support in Multimodal Therapy for Cancer Cachexia.” *Supportive Care in Cancer*.
- Bovio, G., R. Bettaglio, G. Bonetti, D. Miotti, and P. Verni. 2008. “Evaluation of Nutritional Status and Dietary Intake in Patients with Advanced Cancer on Palliative Care.” *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*.
- Bowen, T. Scott, Gerhard Schuler, and Volker Adams. 2015. “Skeletal Muscle Wasting in Cachexia and Sarcopenia: Molecular Pathophysiology and Impact of Exercise Training.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 6(3):197–207.
- Bozzetti, Federico. 2015. “Tailoring the Nutritional Regimen in the Elderly Cancer Patient.” *Nutrition*.
- Breitbart, Astrid, Mannix Auger-Messier, Jeffery D. Molkenin, and Joerg Heineke. 2011. “Myostatin from the Heart: Local and Systemic Actions in Cardiac Failure and Muscle Wasting.” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.

- Breitbart, Astrid, Gesine M. Scharf, David Duncker, Christian Widera, Jens Gottlieb, Arndt Vogel, Sebastian Schmidt, Gudrun Brandes, Hans Gert Heuft, Ralf Lichtinghagen, Tibor Kempf, Kai C. Wollert, Johann Bauersachs, and Joerg Heineke. 2013. "Highly Specific Detection of Myostatin Prodomain by an Immunoradiometric Sandwich Assay in Serum of Healthy Individuals and Patients." *PLoS ONE*.
- Buijs, N., J. Luttikhoud, A. P. J. Houdijk, and P. A. M. van Leeuwen. 2012. "The Role of a Disturbed Arginine/NO Metabolism in the Onset of Cancer Cachexia: A Working Hypothesis." *Current Medicinal Chemistry*.
- Burdyga, Galina, Andrea Varro, Rod Dimaline, David G. Thompson, and Graham J. Dockray. 2006. "Ghrelin Receptors in Rat and Human Nodose Ganglia: Putative Role in Regulating CB-1 and MCH Receptor Abundance." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*.
- Busquets, Sílvia, Maria T. Figueras, Gemma Fuster, Vanessa Almendro, Rodrigo Moore-Carrasco, Elisabet Ametller, Josep M. Argilés, and Francisco J. López-Soriano. 2004. "Anticachectic Effects of Formoterol: A Drug for Potential Treatment of Muscle Wasting." *Cancer Research*.
- Busquets, Sílvia, Míriam Toledo, Marcel Orpí, David Massa, Maria Porta, Eva Capdevila, Núria Padilla, Valentina Frailis, Francisco J. López-Soriano, H. Q. Han, and Josep M. Argilés. 2012. "Myostatin Blockage Using ActRIIB Antagonism in Mice Bearing the Lewis Lung Carcinoma Results in the Improvement of Muscle Wasting and Physical Performance." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Cai, Dongsheng, J. Daniel Frantz, Nicholas E. Tawa, Peter A. Melendez, Byung-Chul Oh, Hart G. W. Lidov, Per-Olof Hasselgren, Walter R. Frontera, Jongsoo Lee, David J. Glass, and Steven E. Shoelson. 2004. "IKKbeta/NF-KappaB Activation Causes Severe Muscle Wasting in Mice." *Cell*.
- Calin, G. A., C. D. Dumitru, M. Shimizu, R. Bichi, S. Zupo, E. Noch, H. Aldler, S. Rattan, M. Keating, K. Rai, L. Rassenti, T. Kipps, M. Negrini, F. Bullrich, and C. M. Croce. 2002. "Nonlinear Partial Differential Equations and Applications: Frequent Deletions and down-Regulation of Micro- RNA Genes MiR15 and

- MiR16 at 13q14 in Chronic Lymphocytic Leukemia.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(24):15524–29.
- Cannavino, Jessica, Lorenza Brocca, Marco Sandri, Roberto Bottinelli, and Maria Antonietta Pellegrino. 2014. “PGC1- $\alpha$  over-Expression Prevents Metabolic Alterations and Soleus Muscle Atrophy in Hindlimb Unloaded Mice.” *Journal of Physiology*.
- Cao, Dong-xing, Guo-hao Wu, Zi-ang Yang, Bo Zhang, Yi Jiang, Yu-song Han, Guo-dong He, Qiu-lin Zhuang, Yan-fu Wang, Zhong-lin Huang, and Qiu-lei Xi. 2010. “Role of B1-Adrenoceptor in Increased Lipolysis in Cancer Cachexia.” *Cancer Science* 101(7):1639–45.
- Carbó, N., J. López-Soriano, P. Costelli, S. Busquets, B. Alvarez, F. M. Baccino, L. S. Quinn, F. J. López-Soriano, and J. M. Argilés. 2000. “Interleukin-15 Antagonizes Muscle Protein Waste in Tumour-Bearing Rats.” *British Journal of Cancer*.
- Carlson, Neil R. 2012. *Physiology of Behavior, 11th Edition*.
- Carnio, Silvia, Francesca LoVerso, Martin Andres Baraibar, Emanuela Longa, Muzamil Majid Khan, Manuela Maffei, Markus Reischl, Monica Canepari, Stefan Loeffler, Helmut Kern, Bert Blaauw, Bertrand Friguet, Roberto Bottinelli, Rüdiger Rudolf, and Marco Sandri. 2014. “Autophagy Impairment in Muscle Induces Neuromuscular Junction Degeneration and Precocious Aging.” *Cell Reports* 8(5):1509–21.
- Castle, John C., Chaolin Zhang, Jyoti K. Shah, Amit V. Kulkarni, Auinash Kalsotra, Thomas A. Cooper, and Jason M. Johnson. 2008. “Expression of 24,426 Human Alternative Splicing Events and Predicted Cis Regulation in 48 Tissues and Cell Lines.” *Nature Genetics*.
- Cawthorn, W. P., F. Heyd, K. Hegyi, and J. K. Sethi. 2007. “Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibits Adipogenesis via a  $\beta$ -Catenin/TCF4(TCF7L2)-Dependent Pathway.” *Cell Death and Differentiation*.
- Celi, Francesco S., Trang N. Le, and Bin Ni. 2015. “Physiology and Relevance of Human Adaptive Thermogenesis Response.” *Trends in Endocrinology &*

*Metabolism* 26(5):238–47.

- Chacon-Cabrera, Alba, Clara Femoselle, Alejandro J. Urtreger, Mercè Mateu-Jimenez, Miriam J. Diament, Elisa D. Ba. de Kier Joffé, Marco Sandri, and Esther Barreiro. 2014. “Pharmacological Strategies in Lung Cancer-Induced Cachexia: Effects on Muscle Proteolysis, Autophagy, Structure, and Weakness.” *Journal of Cellular Physiology*.
- Chance, William T., Ambikaipakan Balasubramaniam, and Josef E. Fischer. 1995. “Neuropeptide Y and the Development of Cancer Anorexia.” *Annals of Surgery* 221(5):579–89.
- Chasen, Martin, Shalom Z. Hirschman, and Ravi Bhargava. 2011. “Phase II Study of the Novel Peptide-Nucleic Acid OHR118 in the Management of Cancer-Related Anorexia/Cachexia.” *Journal of the American Medical Directors Association*.
- Chen, Daohong, Chirayu P. Goswami, Riesa M. Burnett, Manjushree Anjanappa, Poornima Bhat-Nakshatri, William Muller, and Harikrishna Nakshatri. 2014. “Cancer Affects MicroRNA Expression, Release, and Function in Cardiac and Skeletal Muscle.” *Cancer Research*.
- Chen, Justin L., Timothy D. Colgan, Kelly L. Walton, Paul Gregorevic, and Craig A. Harrison. 2016. “The TGF- $\beta$  Signalling Network in Muscle Development, Adaptation and Disease.” in *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
- Chen, Justin L., Kelly L. Walton, Hongwei Qian, Timothy D. Colgan, Adam Hagg, Matthew J. Watt, Craig A. Harrison, and Paul Gregorevic. 2016. “Differential Effects of IL6 and Activin A in the Development of Cancer-Associated Cachexia.” *Cancer Research*.
- Chen, Li, Linlin Chen, Lili Wan, Yan Huo, Jinlu Huang, Jie Li, Jin Lu, Bo Xin, Quanjun Yang, and Cheng Guo. 2019. “Matrine Improves Skeletal Muscle Atrophy by Inhibiting E3 Ubiquitin Ligases and Activating the Akt/MTOR/FoxO3 $\alpha$  Signaling Pathway in C2C12 Myotubes and Mice.” *Oncology Reports* 42(2):479–94.
- Chen, Ming and Jian Guo Geng. 2006. “P-Selectin Mediates Adhesion of Leukocytes, Platelets, and Cancer Cells in Inflammation, Thrombosis, and Cancer Growth

- and Metastasis.” *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*.
- Chen, Shuen-Ei, Bingwen Jin, and Yi-Ping Li. 2007. “TNF- $\alpha$  Regulates Myogenesis and Muscle Regeneration by Activating P38 MAPK.” *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.
- Cho, Y. M., B. S. Youn, S. S. Chung, K. W. Kim, H. K. Lee, K. Y. Yu, H. J. Park, H. D. Shin, and K. S. Park. 2004. “Common Genetic Polymorphisms in the Promoter of Resistin Gene Are Major Determinants of Plasma Resistin Concentrations in Humans.” *Diabetologia*.
- Chopin, Lisa K., Inge Seim, Carina M. Walpole, and Adrian C. Herington. 2012. “The Ghrelin Axis-Does It Have an Appetite for Cancer Progression?” *Endocrine Reviews*.
- Cinti, S. 2012. “The Adipose Organ at a Glance.” *Disease Models & Mechanisms* 5(5):588–94.
- Clarke, Brian A., Doreen Drujan, Monte S. Willis, Leon O. Murphy, Richard A. Corpina, Elena Burova, Sergey V. Rakhilin, Trevor N. Stitt, Cam Patterson, Esther Latres, and David J. Glass. 2007. “The E3 Ligase MuRF1 Degrades Myosin Heavy Chain Protein in Dexamethasone-Treated Skeletal Muscle.” *Cell Metabolism*.
- Cohen, Shenhav, Jeffrey J. Brault, Steven P. Gygi, David J. Glass, David M. Valenzuela, Carlos Gartner, Esther Latres, and Alfred L. Goldberg. 2009. “During Muscle Atrophy, Thick, but Not Thin, Filament Components Are Degraded by MuRF1-Dependent Ubiquitylation.” *Journal of Cell Biology*.
- Cohen, Shenhav, James A. Nathan, and Alfred L. Goldberg. 2014. “Muscle Wasting in Disease: Molecular Mechanisms and Promising Therapies.” *Nature Reviews Drug Discovery*.
- Combaret, Lydie, Olasunkanmi A. J. Adegoke, Nathalie Bedard, Vickie Baracos, Didier Attaix, and Simon S. Wing. 2005. “USP19 Is a Ubiquitin-Specific Protease Regulated in Rat Skeletal Muscle during Catabolic States.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Cornwell, Evangeline W., Azadeh Mirbod, Chia Ling Wu, Susan C. Kandarian, and



- Robert W. Jackman. 2014. "C26 Cancer-Induced Muscle Wasting Is IKKb-Dependent and NF-KappaB-Independent." *PLoS ONE*.
- Corrêa, Geftter Thiago Batista, Gabriela Alencar Bandeira, Bruna Gonalves Cavalcanti, Carlos Alberto De Carvalho Fraga, Erivelton Pereira Dos Santos, Thiago Fonseca Silva, Ricardo Santiago Gomez, André Luiz Sena Guimarães, and Alfredo Maurício Batista De Paula. 2011. "Association of -308 TNF- $\alpha$  Promoter Polymorphism with Clinical Aggressiveness in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *Oral Oncology*.
- Costamagna, Domiziana, Paola Costelli, Maurilio Sampaolesi, and Fabio Penna. 2015. "Role of Inflammation in Muscle Homeostasis and Myogenesis." *Mediators of Inflammation*.
- Craig, A. 2000. "A Functional Analysis of a Natural Variant of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1Kilifi)." *Human Molecular Genetics*.
- Crawford, Jeffrey, Mary Ann Johnston, Ryan P. Taylor, James T. Dalton, and Mitchell S. Steiner. 2014. "Enobosarm and Lean Body Mass in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 32(15\_suppl):9618–9618.
- Csibi, Alfredo, Karen Cornille, Marie Pierre Leibovitch, Anne Poupon, Lionel A. Tintignac, Anthony M. J. Sanchez, and Serge A. Leibovitch. 2010. "The Translation Regulatory Subunit Eif3f Controls the Kinase-Dependent MTOR Signaling Required for Muscle Differentiation and Hypertrophy in Mouse." *PLoS ONE*.
- Currow, David C. and Richard JE Skipworth. 2017. "The Emerging Role of Anamorelin Hydrochloride in the Management of Patients with Cancer Anorexia-Cachexia." *Future Oncology* 13(20):1767–83.
- Dahlman, Ingrid, Manuela Elsen, Norbert Tennagels, Marcus Korn, Barbara Brockmann, Henrike Sell, Juergen Eckel, and Peter Arner. 2012. "Functional Annotation of the Human Fat Cell Secretome." *Archives of Physiology and Biochemistry* 118(3):84–91.
- Das, S. K., S. Eder, S. Schauer, C. Diwoy, H. Temmel, B. Guertl, G. Gorkiewicz, K.

- P. Tamilarasan, P. Kumari, M. Trauner, R. Zimmermann, P. Vesely, G. Haemmerle, R. Zechner, and G. Hoefler. 2011. "Adipose Triglyceride Lipase Contributes to Cancer-Associated Cachexia." *Science* 333(6039):233–38.
- Davis, Mellar P. 2016. "Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence." *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.
- Davis, Mellar P., Elias Khawam, Leo Pozuelo, and Ruth Lagman. 2002. "Management of Symptoms Associated with Advanced Cancer: Olanzapine and Mirtazapine." *Expert Review of Anticancer Therapy*.
- Day, C. P., J. Grove, A. K. Daly, M. W. Stewart, P. J. Avery, and M. Walker. 1998. "Tumour Necrosis Factor-Alpha Gene Promoter Polymorphism and Decreased Insulin Resistance." *Diabetologia*.
- DeBoer, Mark D. 2011. "Ghrelin and Cachexia: Will Treatment with GHSR-1a Agonists Make a Difference for Patients Suffering from Chronic Wasting Syndromes?" *Molecular and Cellular Endocrinology*.
- Degawa-Yamauchi, Mikako, Jason E. Bovenkerk, Beth Elisa Juliar, William Watson, Kimberly Kerr, Rosemarie Jones, Qihong Zhu, and Robert V. Considine. 2003. "Serum Resistin (FIZZ3) Protein Is Increased in Obese Humans." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
- Deng, Tuo, Christopher J. Lyon, Stephen Bergin, Michael A. Caligiuri, and Willa A. Hsueh. 2016. "Obesity, Inflammation, and Cancer." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 11(1):421–49.
- Dewys, William D., Colin Begg, Philip T. Lavin, Pierre R. Band, John M. Bennett, Joseph R. Bertino, Martin H. Cohen, Harold O. Douglass, Paul F. Engstrom, Ediz Z. Ezdinli, John Horton, Gerhard J. Johnson, Charles G. Moertel, Martin M. Oken, Charles Perlia, Charles Rosenbaum, Murray N. Silverstein, Roland T. Skeel, Robert W. Sponzo, and Douglass C. Tormey. 1980. "Prognostic Effect of Weight Loss Prior Tochemotherapy in Cancer Patients." *The American Journal of Medicine* 69(4):491–97.
- Díez, Juan J. and Pedro Iglesias. 2003. "The Role of the Novel Adipocyte-Derived

- Hormone Adiponectin in Human Disease.” *European Journal of Endocrinology*.
- Ten Dijke, Peter and Caroline S. Hill. 2004. “New Insights into TGF- $\beta$ -Smad Signalling.” *Trends in Biochemical Sciences*.
- Dobs, Adrian S., Ralph V. Boccia, Christopher C. Croot, Nashat Y. Gabrail, James T. Dalton, Michael L. Hancock, Mary A. Johnston, and Mitchell S. Steiner. 2013. “Effects of Enobosarm on Muscle Wasting and Physical Function in Patients with Cancer: A Double-Blind, Randomised Controlled Phase 2 Trial.” *The Lancet Oncology*.
- Dodd, Kayleigh M. and Andrew R. Tee. 2012. “Leucine and mTORC1: A Complex Relationship.” *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*.
- Donohoe, Claire L., Aoife M. Ryan, and John V Reynolds. 2011. “Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications.” *Gastroenterology Research and Practice* 2011:601434.
- Dorn, Gerald W., Rick B. Vega, and Daniel P. Kelly. 2015. “Mitochondrial Biogenesis and Dynamics in the Developing and Diseased Heart.” *Genes and Development*.
- Dunlop, L. C. 1992. “Characterization of GMP-140 (P-Selectin) as a Circulating Plasma Protein.” *Journal of Experimental Medicine*.
- Dupuis, Marine, Elisabetta Kuczewski, Laurent Villeneuve, Sylvie Bin-Dorel, Max Haine, Claire Falandry, Thomas Gilbert, Guillaume Passot, Olivier Glehen, and Marc Bonnefoy. 2017. “Age Nutrition Chirurgie (ANC) Study: Impact of a Geriatric Intervention on the Screening and Management of Undernutrition in Elderly Patients Operated on for Colon Cancer, a Stepped Wedge Controlled Trial.” *BMC Geriatrics*.
- Ebadi, Maryam and Vera C. Mazurak. 2015. “Potential Biomarkers of Fat Loss as a Feature of Cancer Cachexia.” *Mediators of Inflammation* 2015:1–8.
- Egerman, Marc A. and David J. Glass. 2014. “Signaling Pathways Controlling Skeletal Muscle Mass.” *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*.

- Eliopoulos, Aristides G., Sophia Havaki, and Vassilis G. Gorgoulis. 2016. "DNA Damage Response and Autophagy: A Meaningful Partnership." *Frontiers in Genetics*.
- Elkina, Yulia, Stephan von Haehling, Stefan D. Anker, and Jochen Springer. 2011. "The Role of Myostatin in Muscle Wasting: An Overview." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Evans, William J., John E. Morley, Josep Argilés, Connie Bales, Vickie Baracos, Denis Guttridge, Aminah Jatoi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Herbert Lochs, Giovanni Mantovani, Daniel Marks, William E. Mitch, Maurizio Muscaritoli, Armine Najand, Piotr Ponikowski, Filippo Rossi Fanelli, Morrie Schambelan, Annemie Schols, Michael Schuster, David Thomas, Robert Wolfe, and Stefan D. Anker. 2008. "Cachexia: A New Definition." *Clinical Nutrition* 27(6):793–99.
- Fabbri, M., A. Paone, F. Calore, R. Galli, E. Gaudio, R. Santhanam, F. Lovat, P. Fadda, C. Mao, G. J. Nuovo, N. Zanesi, M. Crawford, G. H. Ozer, D. Wernicke, H. Alder, M. A. Caligiuri, P. Nana-Sinkam, D. Perrotti, and C. M. Croce. 2012. "MicroRNAs Bind to Toll-like Receptors to Induce Prometastatic Inflammatory Response." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(31):E2110–16.
- Del Fabbro, Egidio, Rony Dev, David Hui, Lynn Palmer, and Eduardo Bruera. 2013. "Effects of Melatonin on Appetite and Other Symptoms in Patients with Advanced Cancer and Cachexia: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial." *Journal of Clinical Oncology*.
- Del Fabbro, Egidio, David Hui, Shalini Dalal, Rony Dev, Zohra I. Nooruddin, Zohra Noorhuddin, and Eduardo Bruera. 2011. "Clinical Outcomes and Contributors to Weight Loss in a Cancer Cachexia Clinic." *Journal of Palliative Medicine* 14(9):1004–8.
- Del Fabbro, Egidio, Akio Inui, and Florian Strasser. 2012. "Impact of Cancer Cachexia." Pp. 25–40 in *Cancer Cachexia*. Tarporley: Springer Healthcare Ltd.
- Falconer, J. Stuart, Kenneth C. H. Fearon, Claire E. Plester, James A. Ross, and David C. Carter. 1994. "Cytokines, the Acute-Phase Response, and Resting Energy Expenditure in Cachectic Patients with Pancreatic Cancer." *Annals of Surgery*

219(4):325–31.

- Fearon, Kenneth, Jann Arends, and Vickie Baracos. 2013. “Understanding the Mechanisms and Treatment Options in Cancer Cachexia.” *Nature Reviews Clinical Oncology* 10(2):90–99.
- Fearon, Kenneth C. H., David J. Glass, and Denis C. Guttridge. 2012. “Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways.” *Cell Metabolism*.
- Fearon, Kenneth, Florian Strasser, Stefan D. Anker, Ingvar Bosaeus, Eduardo Bruera, Robin L. Fainsinger, Aminah Jatoui, Charles Loprinzi, Neil MacDonald, Giovanni Mantovani, Mellar Davis, Maurizio Muscaritoli, Faith Ottery, Lukas Radbruch, Paula Ravasco, Declan Walsh, Andrew Wilcock, Stein Kaasa, and Vickie E. Baracos. 2011. “Definition and Classification of Cancer Cachexia: An International Consensus.” *The Lancet Oncology* 12(5):489–95.
- Fetterman, James W. and Martin M. Zdanowicz. 2009. “Therapeutic Potential of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Disease.” *American Journal of Health-System Pharmacy*.
- Fielitz, Jens, Mi Sung Kim, John M. Shelton, Shuaib Latif, Jeffrey A. Spencer, David J. Glass, James A. Richardson, Rhonda Bassel-Duby, and Eric N. Olson. 2007. “Myosin Accumulation and Striated Muscle Myopathy Result from the Loss of Muscle RING Finger 1 and 3.” *Journal of Clinical Investigation*.
- Figueras, Maite, Silvia Busquets, Neus Carbó, Esther Barreiro, Vanessa Almendro, Josep M. Argilés, and Francisco J. López-Soriano. 2004. “Interleukin-15 Is Able to Suppress the Increased DNA Fragmentation Associated with Muscle Wasting in Tumour-Bearing Rats.” *FEBS Letters*.
- Fishman, Daniel, Gary Faulds, Rachel Jeffey, Vidya Mohamed-Ali, John S. Yudkin, Steve Humphries, and Patricia Woo. 1998. “The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 Transcription and Plasma IL-6 Levels, and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis.” *Journal of Clinical Investigation*.
- Fitschen, Peter J., Gabriel J. Wilson, Jacob M. Wilson, and Kenneth R. Wilund. 2013. “Efficacy of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate Supplementation in Elderly and

Clinical Populations.” *Nutrition*.

Fong, Y., L. L. Moldawer, M. Marano, H. Wei, A. Barber, K. Manogue, K. J. Tracey, G. Kuo, D. A. Fischman, A. Cerami, and al. et. 2017. “Cachectin/TNF or IL-1 Alpha Induces Cachexia with Redistribution of Body Proteins.” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.

Fragala, Maren S., Adam R. Jajtner, Kyle S. Beyer, Jeremy R. Townsend, Nadia S. Emerson, Tyler C. Scanlon, Leonardo P. Oliveira, Jay R. Hoffman, and Jeffrey R. Stout. 2014. “Biomarkers of Muscle Quality: N-Terminal Propeptide of Type III Procollagen and C-Terminal Agrin Fragment Responses to Resistance Exercise Training in Older Adults.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.

Fujitsuka, N., A. Asakawa, Y. Uezono, K. Minami, T. Yamaguchi, A. Nijima, T. Yada, Y. Maejima, U. Sedbazar, T. Sakai, T. Hattori, Y. Kase, and A. Inui. 2011. “Potentiation of Ghrelin Signaling Attenuates Cancer Anorexia-Cachexia and Prolongs Survival.” *Translational Psychiatry*.

Gallot, Yann S., Anne Cécile Durieux, Josiane Castells, Marine M. Desgeorges, Barbara Vernus, Léa Plantureux, Didier Rémond, Vanessa E. Jahnke, Etienne Lefai, Dominique Dardevet, Georges Nemoz, Laurent Schaeffer, Anne Bonnieu, and Damien G. Freyssenet. 2014. “Myostatin Gene Inactivation Prevents Skeletal Muscle Wasting in Cancer.” *Cancer Research*.

Gantz, Ira and Tung M. Fong. 2003. “The Melanocortin System.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 284(3):E468–74.

García-Martínez, Cèlia, Neus Agell, Marta Llovera, Francisco J. López-Soriano, and Josep M. Argilés. 1993. “Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Increases the Ubiquitination of Rat Skeletal Muscle Proteins.” *FEBS Letters*.

García-Martínez, Cèlia, Francisco J. López-Soriano, and Josep M. Argilés. 1993. “Acute Treatment with Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Induces Changes in Protein Metabolism in Rat Skeletal Muscle.” *Molecular and Cellular Biochemistry*.

Garcia, Jose M. 2017. “What Is next after Anamorelin?” *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 11(4):266–71.

- Garcia, José M., Ralph V. Boccia, Charles D. Graham, Ying Yan, Elizabeth Manning Duus, Suzan Allen, and John Friend. 2015. "Anamorelin for Patients with Cancer Cachexia: An Integrated Analysis of Two Phase 2, Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Trials." *The Lancet Oncology*.
- Garcia, José M., John Friend, and Suzan Allen. 2013. "Therapeutic Potential of Anamorelin, a Novel, Oral Ghrelin Mimetic, in Patients with Cancer-Related Cachexia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover, Pilot Study." *Supportive Care in Cancer*.
- Giralt, Marta and Francesc Villarroya. 2013. "White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions?" *Endocrinology* 154(9):2992–3000.
- Glickman, Michael H. and Aaron Ciechanover. 2002. "The Ubiquitin-Proteasome Proteolytic Pathway: Destruction for the Sake of Construction." *Physiological Reviews*.
- Glover, Elisa I. and Stuart M. Phillips. 2010. "Resistance Exercise and Appropriate Nutrition to Counteract Muscle Wasting and Promote Muscle Hypertrophy." *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.
- Goldberg, Richard M., Charles L. Loprinzi, James A. Mailliard, Judith R. O'Fallon, James E. Krook, Chirantan Ghosh, Robert D. Hestorff, Sandra Fong Chong, Nicholas F. Reuter, and Thomas G. Shanahan. 1995. "Pentoxifylline for Treatment of Cancer Anorexia and Cachexia? A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Journal of Clinical Oncology*.
- Gomes, M. D., S. H. Lecker, R. T. Jagoe, A. Navon, and A. L. Goldberg. 2001. "Atrogin-1, a Muscle-Specific F-Box Protein Highly Expressed during Muscle Atrophy." *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Gonzalez-Cadavid, N. F., W. E. Taylor, K. Yarasheski, I. Sinha-Hikim, K. Ma, S. Ezzat, R. Shen, R. Lalani, S. Asa, M. Mamita, G. Nair, S. Arver, and S. Bhasin. 1998. "Organization of the Human Myostatin Gene and Expression in Healthy Men and HIV-Infected Men with Muscle Wasting." *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Goodman, Craig A., Rachel M. McNally, F. Michael Hoffmann, and Troy A.

- Hornberger. 2013. "Smad3 Induces Atrogin-1, Inhibits MTOR and Protein Synthesis, and Promotes Muscle Atrophy In Vivo." *Molecular Endocrinology*.
- Gordon, J. N., T. M. Trebble, R. D. Ellis, H. D. Duncan, T. Johns, and P. M. Goggin. 2005. "Thalidomide in the Treatment of Cancer Cachexia: A Randomised Placebo Controlled Trial." *Gut*.
- Gould, Douglas W., Ian Lahart, Amtul R. Carmichael, Yiannis Koutedakis, and George S. Metsios. 2013. "Cancer Cachexia Prevention via Physical Exercise: Molecular Mechanisms." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Grabstein, Kenneth H., June Eisenman, Kurt Shanebeck, Charles Rauch, Subhashini Srinivasan, Victor Fung, Courtney Beers, Jane Richardson, Michael A. Schoenborn, Mino Ahdieh, Lisabeth Johnson, Mark R. Alderson, James D. Watson, Dirk M. Anderson, and Judith G. Giri. 1994. "Cloning of a T Cell Growth Factor That Interacts with the  $\beta$  Chain of the Interleukin-2 Receptor." *Science*.
- Graziano, Francesco, Annamaria Ruzzo, Daniele Santini, Bostjan Humar, Giuseppe Tonini, Vincenzo Catalano, Rossana Berardi, Francesca Pizzagalli, Federica Arduini, Italo Bearzi, Mario Scartozzi, Stefano Cascinu, Enrica Testa, Rita Ficarelli, and Mauro Magnani. 2005. "Prognostic Role of Interleukin-1 $\beta$  Gene and Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms in Patients with Advanced Gastric Cancer." *Journal of Clinical Oncology*.
- Greig, C. A., N. Johns, C. Gray, A. MacDonald, N. A. Stephens, R. J. E. Skipworth, M. Fallon, L. Wall, G. M. Fox, and K. C. H. Fearon. 2014. "Phase I/II Trial of Formoterol Fumarate Combined with Megestrol Acetate in Cachectic Patients with Advanced Malignancy." *Supportive Care in Cancer*.
- Grim-Stieger, M., M. Keilani, R. M. Mader, C. Marosi, M. Schmidinger, C. C. Zielinski, V. Fialka-Moser, and R. Crevenna. 2008. "Serum Levels of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-6 and Their Correlation with Body Mass Index, Weight Loss, Appetite and Survival Rate - Preliminary Data of Viennese Outpatients with Metastatic Cancer during Palliative Chemotherapy." *European Journal of Cancer Care*.
- Groenemeijer, Björn E., Michael D. Hallman, Paul W. A. Reymer, Eric Gagné, Jan



- Albert Kuivenhoven, Taco Bruin, Hans Jansen, Kong I. Lie, Albert V. G. Brusckhe, Eric Boerwinkle, Michael R. Hayden, and John J. P. Kastelein. 1997. "Genetic Variant Showing a Positive Interaction with  $\beta$ -Blocking Agents with a Beneficial Influence on Lipoprotein Lipase Activity, HDL Cholesterol, and Triglyceride Levels in Coronary Artery Disease Patients: The Ser447- Stop Substitution in the Lipoprotei." *Circulation*.
- Grol, R., F. A. Cluzeau, and J. S. Burgers. 2003. "Clinical Practice Guidelines: Towards Better Quality Guidelines and Increased International Collaboration." *British Journal of Cancer*.
- Gumucio, Jonathan P., Kristoffer B. Sugg, and Christopher L. Mendias. 2015. "TGF- $\beta$  Superfamily Signaling in Muscle and Tendon Adaptation to Resistance Exercise." *Exercise and Sport Sciences Reviews*.
- Guttridge, D. C., M. W. Mayo, L. V. Madrid, C. Y. Wang, and Jr Baldwin. 2000. "NF-KB-Induced Loss of MyoD Messenger RNA: Possible Role in Muscle Decay and Cachexia." *Science*.
- von Haehling, Stephan and Stefan D. Anker. 2010. "Cachexia as a Major Underestimated and Unmet Medical Need: Facts and Numbers." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 1(1):1–5.
- Han, H. Q. and William E. Mitch. 2011. "Targeting the Myostatin Signaling Pathway to Treat Muscle Wasting Diseases." *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.
- Harrison, Douglas A. 2012. "The Jak/STAT Pathway." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4(3):a011205.
- He, W. A., F. Calore, P. Londhe, A. Canella, D. C. Guttridge, and C. M. Croce. 2014. "Microvesicles Containing MiRNAs Promote Muscle Cell Death in Cancer Cachexia via TLR7." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(12):4525–29.
- Heidema, A. Geert, Ping Wang, Caroline T. M. van Rossum, Edith J. M. Feskens, Jolanda M. A. Boer, Freek G. Bouwman, Pieter van't Veer, and Edwin C. M. Mariman. 2010. "Sex-Specific Effects of CNTF, IL6 and UCP2 Polymorphisms

on Weight Gain.” *Physiology and Behavior*.

Hernandez-Guerrero, C., F. Monzon-Bordonaba, L. Jimenez-Zamudio, R. Ahued-Ahued, F. Arechavaleta-Velasco, J. F. Strauss, and Felipe Vadillo-Ortega. 2003. “In-Vitro Secretion of Proinflammatory Cytokines by Human Amniochorion Carrying Hyper-Responsive Gene Polymorphisms of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-1 $\beta$ .” *Molecular Human Reproduction*.

Himmerich, Hubertus and Abigail Sheldrick. 2010. “TNF- $\alpha$ ; and Ghrelin: Opposite Effects on Immune System, Metabolism and Mental Health.” *Protein & Peptide Letters*.

Himms-Hagen, J., A. Melnyk, M. C. Zingaretti, E. Ceresi, G. Barbatelli, and S. Cinti. 2000. “Multilocular Fat Cells in WAT of CL-316243-Treated Rats Derive Directly from White Adipocytes.” *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 279(3):C670–81.

Hirata, Haruhiko, Satoshi Tetsumoto, Takashi Kijima, Hiroshi Kida, Toru Kumagai, Ryo Takahashi, Yasushi Otani, Koji Inoue, Hanako Kuhara, Kazuki Shimada, Izumi Nagatomo, Yoshito Takeda, Sho Goya, Kazuyuki Yoshizaki, Ichiro Kawase, Isao Tachibana, Tadamitsu Kishimoto, and Atsushi Kumanogoh. 2013. “Favorable Responses to Tocilizumab in Two Patients with Cancer-Related Cachexia.” *Journal of Pain and Symptom Management*.

Hiromatsu, Takashi, Toshiki Yajima, Tetsuya Matsuguchi, Hitoshi Nishimura, Worawidh Wajjwalku, Toshiyuki Arai, Yuji Nimura, and Yasunobu Yoshikai. 2003. “Overexpression of Interleukin-15 Protects against Escherichia Coli – Induced Shock Accompanied by Inhibition of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Apoptosis.” *The Journal of Infectious Diseases*.

Hitachi, Keisuke, Masashi Nakatani, and Kunihiro Tsuchida. 2014. “Myostatin Signaling Regulates Akt Activity via the Regulation of MiR-486 Expression.” *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*.

Hoda, Mir Alireza, Anita Rozsas, Elisabeth Lang, Thomas Klikovits, Zoltan Lohinai, Szilvia Torok, Judit Berta, Matyas Bendek, Walter Berger, Balazs Hegedus, Walter Klepetko, Ferenc Renyi-Vamos, Michael Grusch, Balazs Dome, and Viktoria Laszlo. 2016. “High Circulating Activin A Level Is Associated with

Tumor Progression and Predicts Poor Prognosis in Lung Adenocarcinoma.” *Oncotarget*.

Hong, Namki, Hye Jin Yoon, Yong Ho Lee, Hye Ryun Kim, Byung Wan Lee, Yumie Rhee, Eun Seok Kang, Bong Soo Cha, and Hyun Chul Lee. 2016. “Serum PTHrP Predicts Weight Loss in Cancer Patients Independent of Hypercalcemia, Inflammation, and Tumor Burden.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

Honors, Mary A. and Kimberly P. Kinzig. 2012. “The Role of Insulin Resistance in the Development of Muscle Wasting during Cancer Cachexia.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.

Hsu, Lung An, Chi Jen Chang, Semon Wu, Ming Sheng Teng, Hsin Hua Chou, Hsien Hsun Chang, Pi Yueh Chang, and Yu Lin Ko. 2010. “Association between Functional Variants of the ICAM1 and CRP Genes and Metabolic Syndrome in Taiwanese Subjects.” *Metabolism: Clinical and Experimental*.

Huang, Yung-Cheng, Tai-Been Chen, Chien-Chin Hsu, Shau-Hsuan Li, Pei-Wen Wang, Bi-Fang Lee, Ching-Yuan Kuo, and Nan-Tsing Chiu. 2011. “The Relationship between Brown Adipose Tissue Activity and Neoplastic Status: An 18F-FDG PET/CT Study in the Tropics.” *Lipids in Health and Disease* 10(1):238.

Hudson, Matthew B., Myra E. Woodworth-Hobbs, Bin Zheng, Jill A. Rahnert, Mitsi A. Blount, Jennifer L. Gooch, Charles D. Searles, and S. Russ Price. 2014. “MiR-23a Is Decreased during Muscle Atrophy by a Mechanism That Includes Calcineurin Signaling and Exosome-Mediated Export.” *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 306(6):C551–58.

Huhmann, Maureen B. and Regina S. Cunningham. 2005. “Importance of Nutritional Screening in Treatment of Cancer-Related Weight Loss.” *The Lancet. Oncology* 6(5):334–43.

Hulmi, Juha J., Bernardo M. Oliveira, Mika Silvennoinen, Willem M. H. Hoogaars, Hongqiang Ma, Philippe Pierre, Arja Pasternack, Heikki Kainulainen, and Olli Ritvos. 2013. “Muscle Protein Synthesis, MTORC1/MAPK/Hippo Signaling, and Capillary Density Are Altered by Blocking of Myostatin and Activins.”

- HUNTER, R. BRIDGE, ERIC J. STEVENSON, ALAN KONCAREVIC, HEATHER MITCHELL-FELTON, DAVID A. ESSIG, and SUSAN C. KANDARIAN. 2002. "Activation of an Alternative NF-KB Pathway in Skeletal Muscle during Disuse Atrophy." *The FASEB Journal*.
- Huuskonen, Antti, Jani Lappalainen, Niku Oksala, Matti Santtila, Keijo Häkkinen, Heikki Kyröläinen, and Mustafa Atalay. 2011. "Common Genetic Variation in the IGF1 Associates with Maximal Force Output." *Medicine and Science in Sports and Exercise*.
- Hwang, H. W. and J. T. Mendell. 2006. "MicroRNAs in Cell Proliferation, Cell Death, and Tumorigenesis." *British Journal of Cancer* 94(6):776–80.
- Hyltander, A., P. Daneryd, R. Sandström, U. Körner, and K. Lundholm. 2000. "Beta-Adrenoceptor Activity and Resting Energy Metabolism in Weight Losing Cancer Patients." *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 36(3):330–34.
- Iguchi, Haruo, Etsuro Onuma, Koh Sato, Kanji Sato, and Etsuro Ogata. 2001. "Involvement of Parathyroid Hormone-Related Protein in Experimental Cachexia Induced by a Human Lung Cancer-Derived Cell Line Established from a Bone Metastasis Specimen." *International Journal of Cancer*.
- Inui, Akio, Akihiro Asakawa, Cyril Y. Bowers, Giovanni Mantovani, Alessandro Laviano, Michael M. Meguid, and Mineko Fujimiya. 2004. "Ghrelin, Appetite, and Gastric Motility: The Emerging Role of the Stomach as an Endocrine Organ." *FASEB Journal*.
- Isaac, Andre, Michael Saginur, Lisa Hartling, and Joan L. Robinson. 2013. "Quality of Reporting and Evidence in American Academy of Pediatrics Guidelines." *Pediatrics*.
- Ishibashi, J. and P. Seale. 2010. "Beige Can Be Slimming." *Science* 328(5982):1113–14.
- Jansson, Martin D. and Anders H. Lund. 2012. "MicroRNA and Cancer." *Molecular Oncology* 6(6):590–610.
- Jatoi, Aminah. 2008. "Weight Loss in Patients with Advanced Cancer: Effects,

Causes, and Potential Management.” *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.

Jatoi, Aminah, Shaker R. Dakhil, Phuong L. Nguyen, Jeff A. Sloan, John W. Kugler, Kendrith M. Rowland, Gamini S. Soori, Donald B. Wender, Tom R. Fitch, Paul J. Novotny, and Charles L. Loprinzi. 2007. “A Placebo-Controlled Double Blind Trial of Etanercept for the Cancer Anorexia/Weight Loss Syndrome: Results from NOOC1 from the North Central Cancer Treatment Group.” *Cancer*.

Jatoi, Aminah, Charles L. Loprinzi, Jeff A. Sloan, George G. Klee, and Harold E. Windschitl. 2001. “Neuropeptide Y, Leptin, and Cholecystokinin 8 in Patients with Advanced Cancer and Anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Exploratory Investigation.” *Cancer*.

Jatoi, Aminah, Howard L. Ritter, Amylou Dueck, Phuong L. Nguyen, Daniel A. Nikcevich, Ronnie F. Luyun, Bassam I. Mattar, and Charles L. Loprinzi. 2010. “A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of Infliximab for Cancer-Associated Weight Loss in Elderly and/or Poor Performance Non-Small Cell Lung Cancer Patients (N01C9).” *Lung Cancer*.

Jeffery, Penny L., Adrian C. Herington, and Lisa K. Chopin. 2003. “The Potential Autocrine/Paracrine Roles of Ghrelin and Its Receptor in Hormone-Dependent Cancer.” *Cytokine and Growth Factor Reviews*.

Johnen, Heiko, Shu Lin, Tamara Kuffner, David A. Brown, Vicky Wang Wei Tsai, Asne R. Bauskin, Liyun Wu, Greg Pankhurst, Lele Jiang, Simon Junankar, Mark Hunter, W. Douglas Fairlie, Nicola J. Lee, Ronaldo F. Enriquez, Paul A. Baldock, Eva Corey, Fred S. Apple, Maryann M. Murakami, En Ju Lin, Chuansong Wang, Matthew J. During, Amanda Sainsbury, Herbert Herzog, and Samuel N. Breit. 2007. “Tumor-Induced Anorexia and Weight Loss Are Mediated by the TGF- $\beta$  Superfamily Cytokine MIC-1.” *Nature Medicine*.

Johns, N, B. H. Tan, M. MacMillan, T. S. Solheim, J. A. Ross, V. E. Baracos, S. Damaraju, and K. C. H. Fearon. 2014. “Genetic Basis of Interindividual Susceptibility to Cancer Cachexia: Selection of Potential Candidate Gene Polymorphisms for Association Studies.” *Journal of Genetics* 93(3):893–916.

Johns, Neil, Shinji Hatakeyama, Nathan A. Stephens, Martin Degen, Simone Degen,

- Wilfried Frieauff, Christian Lambert, James A. Ross, Ronenn Roubenoff, David J. Glass, Carsten Jacobi, and Kenneth C. H. Fearon. 2014. “Clinical Classification of Cancer Cachexia: Phenotypic Correlates in Human Skeletal Muscle.” *PLoS ONE*.
- Johns, Neil, Cynthia Stretch, Benjamin H. L. Tan, Tora S. Solheim, Sveinung Sørhaug, Nathan A. Stephens, Ioannis Gioulbasanis, Richard J. E. Skipworth, D. A. Christophe. Deans, Antonio Vigano, James A. Ross, Oliver F. Bathe, Michel L. Tremblay, Stein Kaasa, Florian Strasser, Bruno Gagnon, Vickie E. Baracos, Sambasivarao Damaraju, and Kenneth C. H. Fearon. 2017. “New Genetic Signatures Associated with Cancer Cachexia as Defined by Low Skeletal Muscle Index and Weight Loss.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Jovanovic, M. and M. O. Hengartner. 2006. “MiRNAs and Apoptosis: RNAs to Die For.” *Oncogene* 25(46):6176–87.
- Judge, Sarah M., Chia Ling Wu, Adam W. Beharry, Brandon M. Roberts, Leonardo F. Ferreira, Susan C. Kandarian, and Andrew R. Judge. 2014. “Genome-Wide Identification of FoxO-Dependent Gene Networks in Skeletal Muscle during C26 Cancer Cachexia.” *BMC Cancer*.
- Kaluza, Wiebke, Esther Reuss, Rosula Hug, Peter R. Galle, Elisabeth Maerker-Hermann, Thomas Hoehler, Sabine Grossmann, and Rudolph E. Schopf. 2000. “Different Transcriptional Activity and in Vitro TNF- $\alpha$  Production in Psoriasis Patients Carrying the TNF- $\alpha$  238A Promoter Polymorphism.” *Journal of Investigative Dermatology*.
- Karayiannakis, A. J., K. N. Syrigos, A. Polychronidis, M. Pitiakoudis, A. Bounovas, and K. Simopoulos. 2001. “Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Nutritional Status in Pancreatic Cancer Patients.” *Anticancer Research*.
- Karin, Michael. 2006. “Nuclear Factor-KB in Cancer Development and Progression.” *Nature*.
- Karsli-Uzunbas, Gizem, Jessie Yanxiang Guo, Sandy Price, Xin Teng, Saurabh V Laddha, Sinan Khor, Nada Y. Kalaany, Tyler Jacks, Chang S. Chan, Joshua D. Rabinowitz, and Eileen White. 2014. “Autophagy Is Required for Glucose Homeostasis and Lung Tumor Maintenance.” *Cancer Discovery* 4(8):914–27.

- Kawaguchi, Makiko, Ai Kanemaru, Tsuyoshi Fukushima, Koji Yamamoto, Hiroyuki Tanaka, Yukihiko Haruyama, Hiroshi Itoh, Nobuhiro Matsumoto, Kenji Kangawa, Masamitsu Nakazato, and Hiroaki Kataoka. 2015. "Ghrelin Administration Suppresses Inflammation-Associated Colorectal Carcinogenesis in Mice." *Cancer Science*.
- Kayacan, Oya, Demet Karnak, Sumru Beder, Emine Güllü, Hüseyin Tutkak, Filiz Çay Şenler, and Deniz Köksal. 2006. "Impact of TNF- $\alpha$  and IL-6 Levels on Development of Cachexia in Newly Diagnosed NSCLC Patients." *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*.
- Kedar, V., H. McDonough, R. Arya, H. H. Li, H. A. Rockman, and C. Patterson. 2004. "Muscle-Specific RING Finger 1 Is a Bona Fide Ubiquitin Ligase That Degrades Cardiac Troponin I." *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Keren, Hadas, Galit Lev-Maor, and Gil Ast. 2010. "Alternative Splicing and Evolution: Diversification, Exon Definition and Function." *Nature Reviews Genetics*.
- Khal, J., A. V. Hine, K. C. H. Fearon, C. H. C. Dejong, and M. J. Tisdale. 2005. "Increased Expression of Proteasome Subunits in Skeletal Muscle of Cancer Patients with Weight Loss." *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*.
- Khan, Abdur Rahman, Sobia Khan, Valerie Zimmerman, Larry M. Baddour, and Imad M. Tleyjeh. 2010. "Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines." *Clinical Infectious Diseases* 51(10):1147–56.
- Khatib, Mahalaqua Nazli, Abhay Gaidhane, Shilpa Gaidhane, and Zahiruddin Syed Quazi. 2018. "Ghrelin as a Promising Therapeutic Option for Cancer Cachexia." *Cellular Physiology and Biochemistry*.
- Khatib, Nazli, Shilpa Gaidhane, Abhay M. Gaidhane, Padama Simkhada, Dilip Gode, and Quazi Syed Zahiruddin. 2014. "Ghrelin: Ghrelin as a Regulatory Peptide in Growth Hormone Secretion." *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.

- Kir, Serkan, Hirotaka Komaba, Ana P. Garcia, Konstantinos P. Economopoulos, Wei Liu, Beate Lanske, Richard A. Hodin, and Bruce M. Spiegelman. 2016. "PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer." *Cell Metabolism*.
- Kir, Serkan, James P. White, Sandra Kleiner, Lawrence Kazak, Paul Cohen, Vickie E. Baracos, and Bruce M. Spiegelman. 2014. "Tumour-Derived PTH-Related Protein Triggers Adipose Tissue Browning and Cancer Cachexia." *Nature* 513(7516):100–104.
- Klingenberg, M. and S. G. Huang. 1999. "Structure and Function of the Uncoupling Protein from Brown Adipose Tissue." *Biochimica et Biophysica Acta* 1415(2):271–96.
- Komar, Anton A., Thierry Lesnik, and Claude Reiss. 1999. "Synonymous Codon Substitutions Affect Ribosome Traffic and Protein Folding during in Vitro Translation." *FEBS Letters*.
- Kornblihtt, Alberto R., Ignacio E. Schor, Mariano Alló, Gwendal Dujardin, Ezequiel Petrillo, and Manuel J. Muñoz. 2013. "Alternative Splicing: A Pivotal Step between Eukaryotic Transcription and Translation." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
- Kozaki, K., T. Gotoda, M. Kawamura, H. Shimano, Y. Yazaki, Y. Ouchi, H. Orimo, and N. Yamada. 1993. "Mutational Analysis of Human Lipoprotein Lipase by Carboxy-Terminal Truncation." *Journal of Lipid Research*.
- Kukreti, Himani, Kottaiswamy Amuthavalli, Arigela Harikumar, Sushmitha Sathiyamoorthy, Peng Zhao Feng, Rengaraj Anantharaj, Suan Liang Kelvin Tan, Sudarsanareddy Lokireddy, Sabeera Bonala, Sandhya Sriram, Craig McFarlane, Ravi Kambadur, and Mridula Sharma. 2013. "Muscle-Specific MicroRNA1 (MiR1) Targets Heat Shock Protein 70 (HSP70) during Dexamethasone-Mediated Atrophy." *Journal of Biological Chemistry* 288(9):6663–78.
- Kulyté, Agné, Silvia Lorente-Cebrián, Hui Gao, Niklas Mejhert, Thorhallur Agustsson, Peter Arner, Mikael Rydén, and Ingrid Dahlman. 2014. "MicroRNA Profiling Links MiR-378 to Enhanced Adipocyte Lipolysis in Human Cancer Cachexia." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*



306(3):E267–74.

Kumar, Ashok, Shephali Bhatnagar, and Pradyut K. Paul. 2012. “TWEAK and TRAF6 Regulate Skeletal Muscle Atrophy.” *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.

Kusminski, Christine M., Nancy F. Da Silva, Steven J. Creely, Ffolliott M. Fisher, Alison L. Harte, Adam R. Baker, Sudhesh Kumar, and Philip G. McTernan. 2007. “The in Vitro Effects of Resistin on the Innate Immune Signaling Pathway in Isolated Human Subcutaneous Adipocytes.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

De La Iglesia, N ria, Maria Veiga-Da-Cunha, Emile Van Schaftingen, Joan J. Guinovart, and Juan C. Ferrer. 1999. “Glucokinase Regulatory Protein Is Essential for the Proper Subcellular Localisation of Liver Glucokinase.” *FEBS Letters*.

Lach-Trifilieff, E., G. C. Minetti, K. Sheppard, C. Ibebunjo, J. N. Feige, S. Hartmann, S. Brachat, H. Rivet, C. Koelbing, F. Morvan, S. Hatakeyama, and D. J. Glass. 2014. “An Antibody Blocking Activin Type II Receptors Induces Strong Skeletal Muscle Hypertrophy and Protects from Atrophy.” *Molecular and Cellular Biology*.

Lakshman, Kishore M., Shalender Bhasin, Christopher Corcoran, Lisa A. Collins-Racie, Lioudmila Tchistiakova, S. Bradley Forlow, Katie St. Ledger, Michael E. Burczynski, Andrew J. Dorner, and Edward R. LaVallie. 2009. “Measurement of Myostatin Concentrations in Human Serum: Circulating Concentrations in Young and Older Men and Effects of Testosterone Administration.” *Molecular and Cellular Endocrinology*.

Langley, Brett, Mark Thomas, Amy Bishop, Mridula Sharma, Stewart Gilmour, and Ravi Kambadur. 2002. “Myostatin Inhibits Myoblast Differentiation by Down-Regulating MyoD Expression.” *Journal of Biological Chemistry*.

Latres, Esther, Ami R. Amini, Ashley A. Amini, Jennifer Griffiths, Francis J. Martin, Yi Wei, Chieh Lin Hsin, George D. Yancopoulos, and David J. Glass. 2005. “Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Inversely Regulates Atrophy-Induced Genes via the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt/Mammalian Target of

- Rapamycin (PI3K/Akt/MTOR) Pathway.” *Journal of Biological Chemistry*.
- Latres, Esther, Jeffrey Pangilinan, Lawrence Miloscio, Roy Bauerlein, Erqian Na, Terra B. Potocky, Ying Huang, Mark Eckersdorff, Ashique Rafique, Jason Mastaitis, Calvin Lin, Andrew J. Murphy, George D. Yancopoulos, Jesper Gromada, and Trevor Stitt. 2015. “Myostatin Blockade with a Fully Human Monoclonal Antibody Induces Muscle Hypertrophy and Reverses Muscle Atrophy in Young and Aged Mice.” *Skeletal Muscle*.
- Laviano, A., J. R. Gleason, M. M. Meguid, Z. J. Yang, C. Cangiano, and F. Rossi Fanelli. 2000. “Effects of Intra-VMN Mianserin and IL-1ra on Meal Number in Anorectic Tumor-Bearing Rats.” *Journal of Investigative Medicine : The Official Publication of the American Federation for Clinical Research* 48(1):40–48.
- Lean, M. E. 1989. “Brown Adipose Tissue in Humans.” *The Proceedings of the Nutrition Society* 48(2):243–56.
- Lecker, Stewart H., Alfred L. Goldberg, and William E. Mitch. 2006. “Protein Degradation by the Ubiquitin–Proteasome Pathway in Normal and Disease States.” *Journal of the American Society of Nephrology*.
- Legakis, Ioannis, John Stathopoulos, Timos Matzouridis, and George P. Stathopoulos. 2009. “Decreased Plasma Ghrelin Levels in Patients with Advanced Cancer and Weight Loss in Comparison to Healthy Individuals.” *Anticancer Research*.
- Lerner, Lorena, Jenó Gyuris, Richard Nicoletti, James Gifford, Brian Krieger, and Aminah Jatoi. 2016. “Growth Differentiating Factor-15 (GDF-15): A Potential Biomarker and Therapeutic Target for Cancer-Associated Weight Loss.” *Oncology Letters* 12(5):4219–23.
- Lerner, Lorena, Teresa G. Hayes, Nianjun Tao, Brian Krieger, Bin Feng, Zhenhua Wu, Richard Nicoletti, M. Isabel Chiu, Jenó Gyuris, and Jose M. Garcia. 2015. “Plasma Growth Differentiation Factor 15 Is Associated with Weight Loss and Mortality in Cancer Patients.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Lerner, Lorena, Julie Tao, Qing Liu, Richard Nicoletti, Bin Feng, Brian Krieger, Elizabeth Mazsa, Zakir Siddiquee, Ruoji Wang, Lucia Huang, Luhua Shen, Jie Lin, Antonio Vigano, M. Isabel Chiu, Zhigang Weng, William Winston, Solly

- Weiler, and Jenó Gyuris. 2016. "MAP3K11/GDF15 Axis Is a Critical Driver of Cancer Cachexia." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Levolger, S., E. A. C. Wiemer, J. L. A. van Vugt, S. A. Huisman, M. G. van Vledder, S. van Damme-van Engel, G. Ambagtsheer, J. N. M. IJzermans, and R. W. F. de Bruin. 2019. "Inhibition of Activin-like Kinase 4/5 Attenuates Cancer Cachexia Associated Muscle Wasting." *Scientific Reports* 9(1):9826.
- Li, Hong, Shweta Malhotra, and Ashok Kumar. 2008. "Nuclear Factor-Kappa B Signaling in Skeletal Muscle Atrophy." *Journal of Molecular Medicine*.
- Li, Hong, Rongjuan Xu, Xin Peng, Yaqiong Wang, and Tao Wang. 2013. "Association of Glucokinase Regulatory Protein Polymorphism with Type 2 Diabetes and Fasting Plasma Glucose: A Meta-Analysis." *Molecular Biology Reports*.
- Li, Yi-Ping and Micheal B. Reid. 2017. "NF-KB Mediates the Protein Loss Induced by TNF- $\alpha$  in Differentiated Skeletal Muscle Myotubes." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.
- Li, Yi-ping, Robert J. Schwartz, Ian D. Waddell, Brian R. Holloway, and Michael B. Reid. 2018. "Skeletal Muscle Myocytes Undergo Protein Loss and Reactive Oxygen-Mediated NF-KB Activation in Response to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ." *The FASEB Journal*.
- Lim, Chung Thong, Blerina Kola, Márta Korbonits, and Ashley B. Grossman. 2010. "Ghrelin's Role as a Major Regulator of Appetite and Its Other Functions in Neuroendocrinology." *Progress in Brain Research*.
- Liu, Dong, Xinran Qiao, Zhijuan Ge, Yue Shang, Yi Li, Wendie Wang, Minghua Chen, Shuyi Si, and Shu Zhen Chen. 2019. "IMB0901 Inhibits Muscle Atrophy Induced by Cancer Cachexia through MSTN Signaling Pathway." *Skeletal Muscle*.
- Llorian, Miriam and Christopher W. J. Smith. 2011. "Decoding Muscle Alternative Splicing." *Current Opinion in Genetics and Development*.
- Llovera, Marta, Neus Carbó, Joaquín López-Soriano, Cèlia García-Martínez, Sílvia Busquets, Belén Alvarez, Neus Agell, Paola Costelli, Francisco J. López-

- Soriano, Antonio Celada, and Josep M. Argilés. 1998. "Different Cytokines Modulate Ubiquitin Gene Expression in Rat Skeletal Muscle." *Cancer Letters*.
- Lokireddy, Sudarsanareddy, Xiaojia Ge, Huoming Zhang, Siu Kwan Sze, Ravi Kambadur, Craig McFarlane, and Mridula Sharma. 2011. "Myostatin Induces Degradation of Sarcomeric Proteins through a Smad3 Signaling Mechanism during Skeletal Muscle Wasting." *Molecular Endocrinology*.
- Lokireddy, Sudarsanareddy, Isuru Wijerupage Wijesoma, Siu Kwan Sze, Craig McFarlane, Ravi Kambadur, and Mridula Sharma. 2012. "Identification of Atrogin-1-Targeted Proteins during the Myostatin-Induced Skeletal Muscle Wasting." *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.
- Loos, Ruth J. F., Stéphanie Ruchat, Tuomo Rankinen, Angelo Tremblay, Louis Pérusse, and Claude Bouchard. 2007. "Adiponectin and Adiponectin Receptor Gene Variants in Relation to Resting Metabolic Rate, Respiratory Quotient, and Adiposity-Related Phenotypes in the Québec Family Study." *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Loumaye, Audrey, Marie De Barys, Maxime Nachit, Pascale Lause, Lena Frateur, Aline Van Maanen, Pierre Trefois, Damien Gruson, and Jean Paul Thissen. 2015. "Role of Activin A and Myostatin in Human Cancer Cachexia." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
- Loumaye, Audrey, Marie de Barys, Maxime Nachit, Pascale Lause, Aline van Maanen, Pierre Trefois, Damien Gruson, and Jean Paul Thissen. 2017. "Circulating Activin A Predicts Survival in Cancer Patients." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Loumaye, Audrey and Jean Paul Thissen. 2017. "Biomarkers of Cancer Cachexia." *Clinical Biochemistry*.
- Lundholm, Kent, Lena Gunnebo, Ulla Körner, Britt Marie Iresjö, Cecilia Engström, Anders Hyltander, Ulrika Smedh, and Ingvar Bosaeus. 2010. "Effects by Daily Long Term Provision of Ghrelin to Unselected Weight-Losing Cancer Patients: A Randomized Double-Blind Study." *Cancer*.
- Macciò, Antonio, Clelia Madeddu, and Giovanni Mantovani. 2012. "Current

- Pharmacotherapy Options for Cancer Anorexia and Cachexia.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.
- MacDonald, Neil, Alexandra M. Easson, Vera C. Mazurak, Geoffrey P. Dunn, and Vickie E. Baracos. 2003. “Understanding and Managing Cancer Cachexia.” *Journal of the American College of Surgeons*.
- Madeddu, Clelia, Antonio Maccio, and Giovanni Mantovani. 2012. “Multitargeted Treatment of Cancer Cachexia.” *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Oncogenesis*.
- Madeddu, Clelia, Antonio Macciò, Filomena Panzone, Francesca Maria Tanca, and Giovanni Mantovani. 2009. “Medroxyprogesterone Acetate in the Management of Cancer Cachexia.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.
- Madeddu, Clelia, Giovanni Mantovani, Giulia Gramignano, and Antonio Macciò. 2015. “Advances in Pharmacologic Strategies for Cancer Cachexia.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16(14):2163–77.
- Makarenko, Irina G., Michael M. Meguid, Louis Gatto, Chung Chen, Eduardo J. B. Ramos, Carolina G. Goncalves, and Michael V. Ugrumov. 2005. “Normalization of Hypothalamic Serotonin (5-HT<sub>1B</sub>) Receptor and NPY in Cancer Anorexia after Tumor Resection: An Immunocytochemical Study.” *Neuroscience Letters* 383(3):322–27.
- Mansson, Jéssica V., Fernanda D. Alves, Andréia Biolo, and Gabriela C. Souza. 2016. “Use of Ghrelin in Cachexia Syndrome: A Systematic Review of Clinical Trials.” *Nutrition Reviews*.
- Mantovani, G., A. Macció, A. Bianchi, L. Curreli, M. Ghiani, M. C. Santona, and G. S. Del Giacco. 1995. “Megestrol Acetate in Neoplastic Anorexia/Cachexia: Clinical Evaluation and Comparison with Cytokine Levels in Patients with Head and Neck Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy.” *International Journal of Clinical & Laboratory Research*.
- Mantovani, G., A. Macciò, E. Massa, and C. Madeddu. 2001. “Managing Cancer-Related Anorexia/Cachexia.” *Drugs*.
- Mantovani, Giovanni, Antonio Macciò, Clelia Madeddu, Giulia Gramignano, Maria Rita Lusso, Roberto Serpe, Elena Massa, Giorgio Astara, and Laura Deiana.

2006. “A Phase II Study with Antioxidants, Both in the Diet and Supplemented, Pharmacnutritional Support, Progestagen, and Anti-Cyclooxygenase-2 Showing Efficacy and Safety in Patients with Cancer-Related Anorexia/Cachexia and Oxidative Stress.” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*.
- Mantovani, Giovanni, Antonio MacCioè, Clelia Madeddu, Roberto Serpe, Giorgia Antoni, Elena Massa, Mariele Dessì, and Filomena Panzone. 2010. “Phase II Nonrandomized Study of the Efficacy and Safety of COX-2 Inhibitor Celecoxib on Patients with Cancer Cachexia.” *Journal of Molecular Medicine*.
- Martín, Francisco, Francisco Santolaria, Norberto Batista, Antonio Milena, Emilio González-Reimers, María J. Brito, and Juana Oramas. 1999. “Cytokine Levels (IL-6 and IFN- $\gamma$ ), Acute Phase Response and Nutritional Status as Prognostic Factors in Lung Cancer.” *Cytokine*.
- Martínez-Hernández, Pedro L., Ángel Hernanz-Macías, Carmen Gómez-Candela, Cristina Grande-Aragón, Jaime Feliu-Batlle, Javier Castro-Carpeño, Isabel Martínez-Muñoz, Laura Zurita-Rosa, Marta Villarino-Sanz, Concepción Prados-Sánchez, and Joaquín Sánchez García-Girón. 2012. “Serum Interleukin-15 Levels in Cancer Patients with Cachexia.” *Oncology Reports*.
- Masiero, Eva, Lisa Agatea, Cristina Mammucari, Bert Blaauw, Emanuele Loro, Masaaki Komatsu, Daniel Metzger, Carlo Reggiani, Stefano Schiaffino, and Marco Sandri. 2009. “Autophagy Is Required to Maintain Muscle Mass.” *Cell Metabolism* 10(6):507–15.
- Matsumura, Tomoaki, Makoto Arai, Yutaka Yonemitsu, Daisuke Maruoka, Takeshi Tanaka, Takuto Suzuki, Masaharu Yoshikawa, Fumio Imazeki, and Osamu Yokosuka. 2010. “The Traditional Japanese Medicine Rikkunshito Increases the Plasma Level of Ghrelin in Humans and Mice.” *Journal of Gastroenterology*.
- Matthys, Patrick, H. Dooms, P. Rottiers, T. Mitera, L. Overbergh, G. Leclercq, A. Billiau, and J. Grooten. 2002. “Induction of IL-15 by TCR/CD3 Aggregation Depends on IFN- $\gamma$  and Protects against Apoptosis of Immature Thymocytes in Vivo.” *Clinical and Experimental Immunology*.
- Matthys, Patrick, Roger Dukmans, Paul Proost, Jo Van Damme, Hubertine Heremans, Halina Sobis, and Alfons Billiau. 1991. “Severe Cachexia in Mice Inoculated

- with Interferon-  $\gamma$ - producing Tumor Cells.” *International Journal of Cancer*.
- Mattox, Todd W. 2017. “Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment.” *Nutrition in Clinical Practice* 32(5):599–606.
- McArthur, Jennifer A., Qing Zhang, and Michael W. Quasney. 2002. “Association between the A/A Genotype at the Lymphotoxin-Alpha+250 Site and Increased Mortality in Children with Positive Blood Cultures.” *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 3(4):341–44.
- McEntegart, Margaret B., Bonaventure Awede, Mark C. Petrie, Naveed Sattar, Francis G. Dunn, Niall G. MacFarlane, and John J. V McMurray. 2007. “Increase in Serum Adiponectin Concentration in Patients with Heart Failure and Cachexia: Relationship with Leptin, Other Cytokines, and B-Type Natriuretic Peptide.” *European Heart Journal*.
- McPherron, Alexandra C., Ann M. Lawler, and Se Jin Lee. 1997. “Regulation of Skeletal Muscle Mass in Mice by a New TGF- $\beta$  Superfamily Member.” *Nature*.
- Mead, James R., Scott A. Irvine, and Dipak P. Ramji. 2002. “Lipoprotein Lipase: Structure, Function, Regulation, and Role in Disease.” *Journal of Molecular Medicine*.
- Meguid, M. M., S. O. Fetissov, M. Varma, T. Sato, L. Zhang, A. Laviano, and F. Rossi-Fanelli. 2000. “Hypothalamic Dopamine and Serotonin in the Regulation of Food Intake.” *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 16(10):843–57.
- Van Der Meij, B. S., J. A. E. Langius, M. D. Spreeuwenberg, S. M. Slootmaker, M. A. Paul, E. F. Smit, and P. A. M. Van Leeuwen. 2012. “Oral Nutritional Supplements Containing N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Affect Quality of Life and Functional Status in Lung Cancer Patients during Multimodality Treatment: An RCT.” *European Journal of Clinical Nutrition*.
- Mendes, Maria Carolina S., Gustavo D. Pimentel, Felipe O. Costa, and José B. C. Carneiro. 2015. “Molecular and Neuroendocrine Mechanisms of Cancer Cachexia.” *Journal of Endocrinology*.
- Mercadante, Sebastiano, Fabio Fulfaro, and Alessandra Casuccio. 2001. “The Use of

Corticosteroids in Home Palliative Care.” *Supportive Care in Cancer*.

Mesa, Ruben A., Srdan Verstovsek, Vikas Gupta, John O. Mascarenhas, Ehab Atallah, Timothy Burn, William Sun, Victor Sandor, and Jason Gotlib. 2015. “Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients with Myelofibrosis from COMFORT-I.” *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*.

Milan, Giulia, Vanina Romanello, Francesca Pescatore, Andrea Armani, Ji Hye Paik, Laura Frasson, Anke Seydel, Jinghui Zhao, Reimar Abraham, Alfred L. Goldberg, Bert Blaauw, Ronald A. DePinho, and Marco Sandri. 2015. “Regulation of Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System by the FoxO Transcriptional Network during Muscle Atrophy.” *Nature Communications*.

Miller, Michelle A., Sally M. Kerry, Yanbin Dong, Pasquale Strazzullo, and Francesco P. Cappuccio. 2004. “Association between the Thr715Pro P-Selectin Gene Polymorphism and Soluble P-Selectin Levels in a Multiethnic Population in South London.” *Thrombosis and Haemostasis*.

Miller, S. C., H. Ito, H. M. Blau, and F. M. Torti. 1988. “Tumor Necrosis Factor Inhibits Human Myogenesis in Vitro.” *Molecular and Cellular Biology*.

Mironov, Andrey A., James Wildon Fickett, and Mikhail S. Gelfand. 1999. “Frequent Alternative Splicing of Human Genes.” *Genome Research*.

Miyamoto, Yuji, Diana L. Hanna, Wu Zhang, Hideo Baba, and Heinz Josef Lenz. 2016. “Molecular Pathways: Cachexia Signaling - A Targeted Approach to Cancer Treatment.” *Clinical Cancer Research*.

Miyazaki, Mitsunori and Karyn A. Esser. 2009. “Cellular Mechanisms Regulating Protein Synthesis and Skeletal Muscle Hypertrophy in Animals.” *Journal of Applied Physiology*.

Mochamat, Henning Cuhls, Milka Marinova, Stein Kaasa, Christiane Stieber, Rupert Conrad, Lukas Radbruch, and Martin Mücke. 2017. “A Systematic Review on the Role of Vitamins, Minerals, Proteins, and Other Supplements for the Treatment of Cachexia in Cancer: A European Palliative Care Research Centre Cachexia Project.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.



- Molfino, Alessio, Alessandra Formiconi, Filippo Rossi Fanelli, and Maurizio Muscaritoli. 2014. "Ghrelin: From Discovery to Cancer Cachexia Therapy." *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.
- Molfino, Alessio, Gianfranco Gioia, Filippo Rossi Fanelli, and Alessandro Laviano. 2015. "Contribution of Neuroinflammation to the Pathogenesis of Cancer Cachexia." *Mediators of Inflammation* 2015:1–7.
- Molfino, Alessio, Gianfranco Gioia, and Maurizio Muscaritoli. 2013. "The Hunger Hormone Ghrelin in Cachexia." *Expert Opinion on Biological Therapy*.
- Mondello, Patrizia, Michael Mian, Carmela Aloisi, Fausto Famà, Stefania Mondello, and Vincenzo Pitini. 2015. "Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options." *Nutrition and Cancer*.
- Morley, John E., David R. Thomas, and Margaret-Mary G. Wilson. 2006. "Cachexia: Pathophysiology and Clinical Relevance." *The American Journal of Clinical Nutrition* 83(4):735–43.
- Moseley, J. M., M. Kubota, H. Diefenbach-Jagger, R. E. Wettenhall, B. E. Kemp, L. J. Suva, C. P. Rodda, P. R. Ebeling, P. J. Hudson, and J. D. Zajac. 1987. "Parathyroid Hormone-Related Protein Purified from a Human Lung Cancer Cell Line." *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Moses, Alastair G. W., Jean Maingay, Kathryn Sangster, Kenneth C. H. Fearon, and James A. Ross. 2009. "Pro-Inflammatory Cytokine Release by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Relationship to Acute Phase Response and Survival." *Oncology Reports*.
- Mourkioti, Foteini, Paschalis Kratsios, Tom Luedde, Yao Hua Song, Patrick Delafontaine, Raffaella Adami, Valeria Parente, Roberto Bottinelli, Manolis Pasparakis, and Nadia Rosenthal. 2006. "Targeted Ablation of IKK2 Improves Skeletal Muscle Strength, Maintains Mass, and Promotes Regeneration." *Journal of Clinical Investigation*.
- Mukhopadhyay, Debdyuti and Howard Riezman. 2007. "Proteasome-Independent Functions of Ubiquitin in Endocytosis and Signaling." *Science*.
- Murphy, Kate T., Annabel Chee, Ben G. Gleeson, Timur Naim, Kristy Swiderski,

- René Koopman, and Gordon S. Lynch. 2011. “Antibody-Directed Myostatin Inhibition Enhances Muscle Mass and Function in Tumor-Bearing Mice.” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.
- Murton, A. J. and P. L. Greenhaff. 2013. “Resistance Exercise and the Mechanisms of Muscle Mass Regulation in Humans: Acute Effects on Muscle Protein Turnover and the Gaps in Our Understanding of Chronic Resistance Exercise Training Adaptation.” *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*.
- Muscaritoli, M., S. D. Anker, J. Argilés, Z. Aversa, J. M. Bauer, G. Biolo, Y. Boirie, I. Bosaeus, T. Cederholm, P. Costelli, K. C. Fearon, A. Laviano, M. Maggio, F. Rossi Fanelli, S. M. Schneider, A. Schols, and C. C. Sieber. 2010. “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.’” *Clinical Nutrition* 29(2):154–59.
- Nagaev, Ivan, Maria Bokarewa, Andrej Tarkowski, and Ulf Smith. 2006. “Human Resistin Is a Systemic Immune-Derived Proinflammatory Cytokine Targeting Both Leukocytes and Adipocytes.” *PLoS ONE*.
- Nandi, Dipankar, Pankaj Tahiliani, Anujith Kumar, and Dilip Chandu. 2006. “The Ubiquitin-Proteasome System.” *Journal of Biosciences* 31(1):137–55.
- Narasimhan, Ashok, Russell Greiner, Oliver F. Bathe, Vickie Baracos, and Sambasivarao Damaraju. 2018. “Differentially Expressed Alternatively Spliced Genes in Skeletal Muscle from Cancer Patients with Cachexia.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Narsale, Aditi A. and James A. Carson. 2014. “Role of Interleukin-6 in Cachexia: Therapeutic Implications.” *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.
- Navari, Rudolph M. and Marie C. Brenner. 2010. “Treatment of Cancer-Related Anorexia with Olanzapine and Megestrol Acetate: A Randomized Trial.” *Supportive Care in Cancer*.
- Nazio, Francesca, Flavie Strappazon, Manuela Antonioli, Pamela Bielli, Valentina

- Cianfanelli, Matteo Bordi, Christine Gretzmeier, Joern Dengjel, Mauro Piacentini, Gian Maria Fimia, and Francesco Cecconi. 2013. “MTOR Inhibits Autophagy by Controlling ULK1 Ubiquitylation, Self-Association and Function through AMBRA1 and TRAF6.” *Nature Cell Biology*.
- NCI. 2015. “What Is Cancer?” *National Cancer Institute*. Retrieved April 11, 2019 (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#types>).
- Nedergaard, Anders, Ulrik Dalgas, Hanne Primdahl, Jørgen Johansen, Jens Overgaard, Kristian Overgaard, Kim Henriksen, Morten Asser Karsdal, and Simon Lønbro. 2015. “Collagen Fragment Biomarkers as Serological Biomarkers of Lean Body Mass – a Biomarker Pilot Study from the Dahanca25b Cohort and Matched Controls.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Nedergaard, Anders, Morten A. Karsdal, Shu Sun, and Kim Henriksen. 2013. “Serological Muscle Loss Biomarkers: An Overview of Current Concepts and Future Possibilities.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Neel, Brian A., Yuxi Lin, and Jeffrey E. Pessin. 2013. “Skeletal Muscle Autophagy: A New Metabolic Regulator.” *Trends in Endocrinology and Metabolism*.
- Nicholls, D. G. and E. Rial. 1999. “A History of the First Uncoupling Protein, UCP1.” *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 31(5):399–406.
- Nixon, Daniel W., David H. Lawson, Maurice Schwarz, Steve Heymsfield, Raiender Chawla, Thomas H. Cartwright, Daniel Rudman, Joseph Ansley, and Maurice Schwarz. 1981. “Hyperalimentionation of the Cancer Patient with Protein-Calorie Undernutrition.” *Cancer Research*.
- Noguchi, Yoshikazu, Takaki Yoshikawa, Doulet Marat, Chiharu Doi, Tatsuo Makino, Kuniyasu Fukuzawa, Akira Tsuburaya, Shinobu Satoh, Takaaki Ito, and Shizuo Mitsuse. 1998. “Insulin Resistance in Cancer Patients Is Associated with Enhanced Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Expression in Skeletal Muscle.” *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Norata, G. D., M. Ongari, K. Garlaschelli, G. Tibolla, L. Grigore, S. Raselli, S. Vettoretti, I. Baragetti, D. Noto, A. B. Cefalù, G. Buccianti, M. Averna, and A. L. Catapano. 2007. “Effect of the -420C/G Variant of the Resistin Gene

Promoter on Metabolic Syndrome, Obesity, Myocardial Infarction and Kidney Dysfunction.” *Journal of Internal Medicine*.

Northrup, R., K. Kuroda, E. Manning Duus, S. Routt Barnes, L. Cheatham, T. Wiley, and C. Pietra. 2013. “Effect of Ghrelin and Anamorelin (ONO-7643), a Selective Ghrelin Receptor Agonist, on Tumor Growth in a Lung Cancer Mouse Xenograft Model.” *Supportive Care in Cancer*.

Oberholzer, Rolf, Jane B. Hopkinson, Kim Baumann, Aurelius Omlin, Stein Kaasa, Kenneth C. Fearon, and Florian Strasser. 2013. “Psychosocial Effects of Cancer Cachexia: A Systematic Literature Search and Qualitative Analysis.” *Journal of Pain and Symptom Management* 46(1):77–95.

Ohnishi, Shunsuke, Hidemichi Watari, Maki Kanno, Yoko Ohba, Satoshi Takeuchi, Tempei Miyaji, Shunsuke Oyamada, Eiji Nomura, Hidenori Kato, Toru Sugiyama, Masahiro Asaka, Noriaki Sakuragi, Takuhiro Yamaguchi, Yasuhito Uezono, and Satoru Iwase. 2017. “Additive Effect of Rikkunshito, an Herbal Medicine, on Chemotherapy-Induced Nausea, Vomiting, and Anorexia in Uterine Cervical or Corpus Cancer Patients Treated with Cisplatin and Paclitaxel: Results of a Randomized Phase II Study (JORTC KMP-02).” *Journal of Gynecologic Oncology*.

Opara, E. I., A. Laviano, M. M. Meguid, and Z. J. Yang. 1995. “Correlation between Food Intake and CSF IL-1 Alpha in Anorectic Tumor Bearing Rats.” *Neuroreport* 6(5):750–52.

Osawa, Haruhiko, Yasuharu Tabara, Ryuichi Kawamoto, Jun Ohashi, Masaaki Ochi, Hiroshi Onuma, Wataru Nishida, Kazuya Yamada, Jun Nakura, Katsuhiko Kohara, Tetsuro Miki, and Hideichi Makino. 2007. “Plasma Resistin, Associated with Single Nucleotide Polymorphism -420, Is Correlated with Insulin Resistance, Lower HDL Cholesterol, and High-Sensitivity C-Reactive Protein in the Japanese General Population.” *Diabetes Care*.

Ouyang, Suidong, Hung Hsuchou, Abba J. Kastin, and Weihong Pan. 2013. “TNF Stimulates Nuclear Export and Secretion of IL-15 by Acting on CRM1 and ARF6.” *PLoS ONE*.

Paspaliaris, Vasilis, Richard DeAndrea, John Wood, Argyris Tsouvelekas, and Demos

- Bouros. 2011. "Phase I/II Study of IP-1510 a Novel Interleukin-1 Receptor Antagonist in the Management of Cancer-Related Cachexia." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2:261.
- Patel, Hetal J. and Bhoomika M. Patel. 2017. "TNF- $\alpha$  and Cancer Cachexia: Molecular Insights and Clinical Implications." *Life Sciences*.
- Patton, J. S., P. M. Peters, J. McCabe, D. Crase, S. Hansen, A. B. Chen, and D. Liggitt. 1987. "Development of Partial Tolerance to the Gastrointestinal Effects of High Doses of Recombinant Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Rodents." *Journal of Clinical Investigation*.
- Paul, P. K., S. Bhatnagar, V. Mishra, S. Srivastava, B. G. Darnay, Y. Choi, and A. Kumar. 2012. "The E3 Ubiquitin Ligase TRAF6 Intercedes in Starvation-Induced Skeletal Muscle Atrophy through Multiple Mechanisms." *Molecular and Cellular Biology*.
- Paul, Pradyut K., Sanjay K. Gupta, Shephali Bhatnagar, Siva K. Panguluri, Bryant G. Darnay, Yongwon Choi, and Ashok Kumar. 2010. "Targeted Ablation of TRAF6 Inhibits Skeletal Muscle Wasting in Mice." *Journal of Cell Biology*.
- Pelletier, Martin, Claude Ratthé, and Denis Girard. 2002. "Mechanisms Involved in Interleukin-15-Induced Suppression of Human Neutrophil Apoptosis: Role of the Anti-Apoptotic Mcl-1 Protein and Several Kinases Including Janus Kinase-2, P38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Extracellular Signal-Regulated Kinases." *FEBS Letters*.
- Penafuerte, Claudia A., Bruno Gagnon, Jacinthe Sirois, Jessica Murphy, Neil Macdonald, and Michel L. Tremblay. 2016. "Identification of Neutrophil-Derived Proteases and Angiotensin II as Biomarkers of Cancer Cachexia." *British Journal of Cancer*.
- Penna, Fabio, Francesco M. Baccino, and Paola Costelli. 2014. "Coming Back: Autophagy in Cachexia." *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 17(3):241–46.
- Penna, Fabio, Domiziana Costamagna, Fabrizio Pin, Andrea Camperi, Alessandro Fanzani, Elena M. Chiarpotto, Gabriella Cavallini, Gabriella Bonelli, Francesco

- M. Baccino, and Paola Costelli. 2013. “Autophagic Degradation Contributes to Muscle Wasting in Cancer Cachexia.” *American Journal of Pathology*.
- Petrovic, Natasa, Tomas B. Walden, Irina G. Shabalina, James A. Timmons, Barbara Cannon, and Jan Nedergaard. 2010. “Chronic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) Activation of Epididymally Derived White Adipocyte Cultures Reveals a Population of Thermogenically Competent, UCP1-Containing Adipocytes Molecularly Distinct from Classic Brown Adipocytes.” *Journal of Biological Chemistry* 285(10):7153–64.
- Petruzzelli, Michele, Martina Schweiger, Renate Schreiber, Ramon Campos-Olivas, Maria Tsoli, John Allen, Michael Swarbrick, Stefan Rose-John, Mercedes Rincon, Graham Robertson, Rudolf Zechner, and Erwin F. Wagner. 2014. “A Switch from White to Brown Fat Increases Energy Expenditure in Cancer-Associated Cachexia.” *Cell Metabolism* 20(3):433–47.
- Petruzzelli, Michele and Erwin F. Wagner. 2016. “Mechanisms of Metabolic Dysfunction in Cancer-Associated Cachexia.” *Genes & Development* 30(5):489–501.
- Pfitzenmaier, Jesco, Robert Vessella, Celestia S. Higano, Jennifer L. Noteboom, David Wallace, and Eva Corey. 2003. “Elevation of Cytokine Levels in Cachectic Patients with Prostate Carcinoma.” *Cancer*.
- Pigna, Eva, Emanuele Berardi, Paola Aulino, Emanuele Rizzuto, Sandra Zampieri, Ugo Carraro, Helmut Kern, Stefano Merigliano, Mario Gruppo, Mathias Mericskay, Zhenlin Li, Marco Rocchi, Rosario Barone, Filippo Macaluso, Valentina Di Felice, Sergio Adamo, Dario Coletti, and Viviana Moresi. 2016. “Aerobic Exercise and Pharmacological Treatments Counteract Cachexia by Modulating Autophagy in Colon Cancer.” *Scientific Reports*.
- Pino-Yanes, Maria, Almudena Corrales, Milena Casula, Jesús Blanco, Arturo Muriel, Elena Espinosa, Miguel García-Bello, Antoni Torres, Miguel Ferrer, Elizabeth Zavala, Jesús Villar, and Carlos Flores. 2010. “Common Variants of TLR1 Associate with Organ Dysfunction and Sustained Pro-Inflammatory Responses during Sepsis.” *PLoS ONE*.
- Plata-Salamán, Carlos R., Sergey E. Ilyin, and Dave Gayle. 1998. “Brain Cytokine

- MRNAs in Anorectic Rats Bearing Prostate Adenocarcinoma Tumor Cells.” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 275(2):R566–73.
- Polge, Cécile, Anne-Elisabeth Heng, Marianne Jarzaguët, Sophie Ventadour, Agnès Claustre, Lydie Combaret, Daniel Béchet, Mariette Matondo, Sandrine Uttenweiler-Joseph, Bernard Monsarrat, Didier Attaix, and Daniel Taillandier. 2011. “Muscle Actin Is Polyubiquitinated in Vitro and in Vivo and Targeted for Breakdown by the E3 Ligase MuRF1 .” *The FASEB Journal*.
- Porter, Craig. 2017. “Quantification of UCP1 Function in Human Brown Adipose Tissue.” *Adipocyte*.
- Powrózek, Tomasz, Radosław Mlak, Anna Brzozowska, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, and Teresa Małecka-Massalska. 2018. “Relationship between TNF- $\alpha$  –1031T/C Gene Polymorphism, Plasma Level of TNF- $\alpha$ , and Risk of Cachexia in Head and Neck Cancer Patients.” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 144(8):1423–34.
- Qian, Cuijuan, Xiaoying Chen, Yongxiao Qi, Sheng Zhong, Xinyan Gao, Wenjun Zheng, Zhixiang Mao, and Jun Yao. 2017. “Sporamin Induces Apoptosis and Inhibits NF-KB Activation in Human Pancreatic Cancer Cells.” *Tumor Biology* 39(7):101042831770691.
- Quinn, Le Bris S., Barbara G. Anderson, Rolf H. Drivdahl, Belén Alvarez, and Josep M. Argilés. 2002. “Overexpression of Interleukin-15 Induces Skeletal Muscle Hypertrophy in Vitro: Implications for Treatment of Muscle Wasting Disorders.” *Experimental Cell Research*.
- Quinn, Lebris S., Kathleen L. Haugk, and Kenneth H. Grabstein. 1995. “Interleukin-15: A Novel Anabolic Cytokine for Skeletal Muscle.” *Endocrinology*.
- Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, and K. Aachen Fearon. 2010. “Clinical Practice Guidelines on Cancer Cachexia in Advanced Cancer Patients | Literature Watch | Cancer Cachexia.” Retrieved April 11, 2019 (<http://www.epcrc.org/getpublication2.php?id=ternkkdsszelxevzgtkb>).
- Ratkevicius, A., A. Joyson, I. Selmer, T. Dhanani, C. Grierson, A. M. Tommasi, A.

- DeVries, P. Rauchhaus, D. Crowther, S. Alesci, P. Yaworsky, F. Gilbert, T. W. Redpath, J. Brady, K. C. H. Fearon, D. M. Reid, C. A. Greig, and H. Wackerhage. 2011. "Serum Concentrations of Myostatin and Myostatin-Interacting Proteins Do Not Differ between Young and Sarcopenic Elderly Men." *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*.
- Ravasco, Paula, Isabel Monteiro-Grillo, and Maria Camilo. 2007. "How Relevant Are Cytokines in Colorectal Cancer Wasting?" *Cancer Journal*.
- Rawlings, Jason S., Kristin M. Rosler, and Douglas A. Harrison. 2004. "The JAK/STAT Signaling Pathway." *Journal of Cell Science* 117(Pt 8):1281–83.
- Rebbapragada, A., H. Benchabane, J. L. Wrana, A. J. Celeste, and L. Attisano. 2003. "Myostatin Signals through a Transforming Growth Factor -Like Signaling Pathway To Block Adipogenesis." *Molecular and Cellular Biology*.
- Reed, Sarah, Pooja B Sandesara, Sarah Judge (Senf, and Andrew Judge. 2011. "Inhibition of FoxO Transcriptional Activity Prevents Muscle Fiber Atrophy during Cachexia and Induces Hypertrophy." *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 26:987–1000.
- Reid, Joanne, Moyra Mills, Marie Cantwell, Chris R. Cardwell, Liam J. Murray, and Michael Donnelly. 2012. "Thalidomide for Managing Cancer Cachexia." *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Riechelmann, Rachel P., Debika Burman, Ian F. Tannock, Gary Rodin, and Camilla Zimmermann. 2010. "Phase II Trial of Mirtazapine Cancer-Related Cachexia and Anorexia." *American Journal of Hospice Palliative Medicine*.
- Ringseis, Robert, Janine Keller, and Klaus Eder. 2013. "Mechanisms Underlying the Anti-Wasting Effect of l-Carnitine Supplementation under Pathologic Conditions: Evidence from Experimental and Clinical Studies." *European Journal of Nutrition*.
- Rodriguez, Julie, Barbara Vernus, Mylène Toubiana, Elodie Jublanc, Lionel Tintignac, Serge Leibovitch, and Anne Bonnieu. 2011. "Myostatin Inactivation



- Increases Myotube Size through Regulation of Translational Initiation Machinery.” *Journal of Cellular Biochemistry*.
- Rom, Oren and Abraham Z. Reznick. 2016. “The Role of E3 Ubiquitin-Ligases MuRF-1 and MAFbx in Loss of Skeletal Muscle Mass.” *Free Radical Biology and Medicine*.
- Ropelle, Eduardo R., José R. Pauli, Karina G. Zecchin, Mirian Ueno, Cláudio T. De Souza, Joseane Morari, Marcel C. Faria, Lício A. Velloso, Mario J. A. Saad, and José B. C. Carvalheira. 2007. “A Central Role for Neuronal Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase in Cancer-Induced Anorexia.” *Endocrinology*.
- Ross, P. J., S. Ashley, A. Norton, K. Priest, J. S. Waters, T. Eisen, I. E. Smith, and M. E. R. O'Brien. 2004. “Do Patients with Weight Loss Have a Worse Outcome When Undergoing Chemotherapy for Lung Cancers?” *British Journal of Cancer* 90(10):1905–11.
- Roth, S. M., M. A. Schragar, M. R. Lee, E. J. Metter, B. F. Hurley, and R. E. Ferrell. 2003. “Interleukin-6 (IL6) Genotype Is Associated With Fat-Free Mass in Men But Not Women.” *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*.
- Rouillon, Jeremy, Aleksandar Zocevic, Thibaut Leger, Camille Garcia, Jean Michel Camadro, Bjarne Udd, Brenda Wong, Laurent Servais, Thomas Voit, and Fedor Svinartchouk. 2014. “Proteomics Profiling of Urine Reveals Specific Titin Fragments as Biomarkers of Duchenne Muscular Dystrophy.” *Neuromuscular Disorders*.
- Rubinsztein, David C., Tomer Shpilka, and Zvulun Elazar. 2012. “Mechanisms of Autophagosome Biogenesis.” *Current Biology*.
- Russcher, Henk, Pauline Smit, Erica L. T. Van Den Akker, Elisabeth F. C. Van Rossum, Albert O. Brinkmann, Frank H. De Jong, Steven W. J. Lamberts, and Jan W. Koper. 2005. “Two Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Directly Affect Glucocorticoid-Regulated Gene Expression.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

- Saccani, Alessandra, Tiziana Schioppa, Chiara Porta, Subhra K. Biswas, Manuela Nebuloni, Luca Vago, Barbara Bottazzi, Mario P. Colombo, Alberto Mantovani, and Antonio Sica. 2006. "P50 Nuclear Factor-KB Overexpression in Tumor-Associated Macrophages Inhibits M1 Inflammatory Responses and Antitumor Resistance." *Cancer Research*.
- Sadeghi, Mohammadamin, Mahsa Keshavarz-Fathi, Vickie Baracos, Jann Arends, Maryam Mahmoudi, and Nima Rezaei. 2018. "Cancer Cachexia: Diagnosis, Assessment, and Treatment." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 127:91–104.
- Sakata, Ichiro and Takafumi Sakai. 2010. "Ghrelin Cells in the Gastrointestinal Tract." *International Journal of Peptides*.
- Sakuma, Kunihiro, Wataru Aoi, and Akihiko Yamaguchi. 2017. "Molecular Mechanism of Sarcopenia and Cachexia: Recent Research Advances." *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*.
- Samant, Sadhana A., Abhinav Kanwal, Vinodkumar B. Pillai, Riyue Bao, and Mahesh P. Gupta. 2017. "The Histone Deacetylase SIRT6 Blocks Myostatin Expression and Development of Muscle Atrophy." *Scientific Reports*.
- Sánchez-Lara, Karla, Jenny G. Turcott, Eva Juárez-Hernández, Carolina Nuñez-Valencia, Geraldine Villanueva, Patricia Guevara, Martha De la Torre-Vallejo, Alejandro Mohar, and Oscar Arrieta. 2014. "Effects of an Oral Nutritional Supplement Containing Eicosapentaenoic Acid on Nutritional and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: RANDOMISED Trial." *Clinical Nutrition*.
- Sandri, M., J. Lin, C. Handschin, W. Yang, Z. P. Arany, S. H. Lecker, A. L. Goldberg, and B. M. Spiegelman. 2006. "PGC-1 Protects Skeletal Muscle from Atrophy by Suppressing FoxO3 Action and Atrophy-Specific Gene Transcription." *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Sandri, Marco. 2008. "Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy." *Physiology*.
- Sandri, Marco. 2016. "Protein Breakdown in Cancer Cachexia." *Seminars in Cell and Developmental Biology*.

- Santos, R. V. T., V. A. R. Viana, R. A. Boscolo, V. G. Marques, M. G. Santana, F. S. Lira, S. Tufik, and M. T. de Mello. 2012. "Moderate Exercise Training Modulates Cytokine Profile and Sleep in Elderly People." *Cytokine*.
- Sartori, Roberta, Paul Gregorevic, and Marco Sandri. 2014. "TGF $\beta$  and BMP Signaling in Skeletal Muscle: Potential Significance for Muscle-Related Disease." *Trends in Endocrinology and Metabolism*.
- Sartori, Roberta, Giulia Milan, Maria Patron, Cristina Mammucari, Bert Blaauw, Reimar Abraham, and Marco Sandri. 2009. "Smad2 and 3 Transcription Factors Control Muscle Mass in Adulthood." *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.
- Sartori, Roberta, Elija Schirwis, Bert Blaauw, Sergia Bortolanza, Jinghui Zhao, Elena Enzo, Amalia Stantzou, Etienne Mouisel, Luana Toniolo, Arnaud Ferry, Sigmar Stricker, Alfred L. Goldberg, Sirio Dupont, Stefano Piccolo, Helge Amthor, and Marco Sandri. 2013. "BMP Signaling Controls Muscle Mass." *Nature Genetics*.
- Schafer, Marissa J., Elizabeth J. Atkinson, Patrick M. Vanderboom, Brian Kotajarvi, Thomas A. White, Matthew M. Moore, Charles J. Bruce, Kevin L. Greason, Rakesh M. Suri, Sundeep Khosla, Jordan D. Miller, H. Robert Bergen, and Nathan K. LeBrasseur. 2016. "Quantification of GDF11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease." *Cell Metabolism*.
- Van Schaftingen, E. 1994. "Short-Term Regulation of Glucokinase." *Diabetologia*.
- Scheede-Bergdahl, Celena, Heather L. Watt, Barbara Trutschnigg, Robert D. Kilgour, Allison Haggarty, Enriqueta Lucar, and Antonio Vigano. 2012. "Is IL-6 the Best pro-Inflammatory Biomarker of Clinical Outcomes of Cancer Cachexia?" *Clinical Nutrition*.
- Schnell, Joshua D. and Linda Hicke. 2003. "Non-Traditional Functions of Ubiquitin and Ubiquitin-Binding Proteins." *Journal of Biological Chemistry*.
- Schulman, Brenda A. and J. Wade Harper. 2009. "Ubiquitin-like Protein Activation by E1 Enzymes: The Apex for Downstream Signalling Pathways." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
- Schuster, M., J. R. Rigas, S. V. Orlov, B. Milovanovic, K. Prabhash, J. T. Smith, and

- and the ALD518 study group. 2010. “ALD518, a Humanized Anti-IL-6 Antibody, Treats Anemia in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 28(15\_suppl):7631–7631.
- Scott, H. R., D. C. McMillan, A. Crilly, C. S. McArdle, and R. Milroy. 1996. “The Relationship between Weight Loss and Interleukin 6 in Non-Small-Cell Lung Cancer.” *British Journal of Cancer*.
- Scott, Ian C., Wendy Tomlinson, Andrew Walding, Beverley Isherwood, and Iain G. Dougall. 2013. “Large-Scale Isolation of Human Skeletal Muscle Satellite Cells from Post-Mortem Tissue and Development of Quantitative Assays to Evaluate Modulators of Myogenesis.” *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Sekiyama, Yoshiharu, Hitoshi Suzuki, and Toshifumi Tsukahara. 2012. “Functional Gene Expression Analysis of Tissue-Specific Isoforms of Mef2c.” *Cellular and Molecular Neurobiology*.
- Sethi, Jaswinder K. and Gökhan S. Hotamisligil. 1999. “The Role of TNF $\alpha$  in Adipocyte Metabolism.” *Seminars in Cell and Developmental Biology*.
- Sever, Sakine, Donna L. White, and José M. Garcia. 2016. “Is There an Effect of Ghrelin/Ghrelin Analogs on Cancer? A Systematic Review.” *Endocrine-Related Cancer*.
- Sharma, Shilpy, Amit Sharma, Sarvesh Kumar, Surendra K. Sharma, and Balaram Ghosh. 2006. “Association of TNF Haplotypes with Asthma, Serum IgE Levels, and Correlation with Serum TNF- $\alpha$  Levels.” *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*.
- Shen, Wang Qin, Liang Yao, Xiao qin Wang, Yan Hu, and Zhao Xiang Bian. 2018. “Quality Assessment of Cancer Cachexia Clinical Practice Guidelines.” *Cancer Treatment Reviews*.
- Shimura, Tatsuo, Masao Hagihara, Kentaro Takebe, Batmunkh Munkhbat, Tatsuro Odaka, Harufumi Kato, Yukio Nagamachi, and Kimiyoshi Tsuji. 1994. “The Study of Tumor Necrosis Factor Beta Gene Polymorphism in Lung Cancer Patients.” *Cancer*.

- Shimura, Tatsuo, Masao Hagihara, Kentaro Takebe, Batmunkh Munkhbat, Kyoji Ogoshi, Dd Toshio Mitomi, Yukio Nagamachi, and Kimiyoshi Tsuji. 1995. "10.5- kb Homozygote of Tumor Necrosis Factor- beta Gene Is Associated with a Better Prognosis in Gastric Cancer Patients." *Cancer*.
- Shiomi, Yoshihiro, Yuta Ohira, Makoto Yoshimura, Tomoko Ozaki, Mineo Takei, and Takao Tanaka. 2018. "Z-505 Hydrochloride Ameliorates Chemotherapy-Induced Anorexia in Rodents via Activation of the Ghrelin Receptor, GHSR1a." *European Journal of Pharmacology*.
- Shyh-Chang, Ng. 2017. "Metabolic Changes During Cancer Cachexia Pathogenesis." Pp. 233–49 in *Translational Research in Breast Cancer*. Springer, Singapore.
- Silswal, Nirupama, Anil K. Singh, Battu Aruna, Sangita Mukhopadhyay, Sudip Ghosh, and Nasreen Z. Ehtesham. 2005. "Human Resistin Stimulates the Pro-Inflammatory Cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in Macrophages by NF-KB-Dependent Pathway." *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Silva, Kleiton Augusto Santos, Jiangling Dong, Yanjun Dong, Yanlan Dong, Nestor Schor, David J. Tweardy, Liping Zhang, and William E. Mitch. 2015. "Inhibition of Stat3 Activation Suppresses Caspase-3 and the Ubiquitin-Proteasome System, Leading to Preservation of Muscle Mass in Cancer Cachexia." *Journal of Biological Chemistry*.
- Smith, Gordon I., Philip Atherton, Dominic N. Reeds, B. Selma Mohammed, Debbie Rankin, Michael J. Rennie, and Bettina Mittendorfer. 2011. "Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Increases the Rate of Muscle Protein Synthesis in Older Adults: A Randomized Controlled Trial." *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Smith, Melissa a, Jennifer S. Moylan, Jeffrey D. Smith, Wei Li, and Michael B. Reid. 2007. "IFN-Gamma Does Not Mimic the Catabolic Effects of TNF-Alpha." *American Journal of Physiology. Cell Physiology*.
- Soares, Ricardo José, Stefano Cagnin, Francesco Chemello, Matteo Silvestrin, Antonio Musaro, Cristiano De Pitta, Gerolamo Lanfranchi, and Marco Sandri. 2014. "Involvement of MicroRNAs in the Regulation of Muscle Wasting during Catabolic Conditions." *Journal of Biological Chemistry* 289(32):21909–25.

- Sommer, Jan, Erika Engelowski, Paul Baran, Christoph Garbers, Doreen M. Floss, and Jürgen Scheller. 2014. "Interleukin-6, but Not the Interleukin-6 Receptor Plays a Role in Recovery from Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis." *International Journal of Molecular Medicine*.
- Song, Dong Woo, Jae Yong Ryu, Jin Ock Kim, Eun Jeong Kwon, and Do Han Kim. 2014. "The *MiR-19a/b* Family Positively Regulates Cardiomyocyte Hypertrophy by Targeting Atrogin-1 and MuRF-1." *Biochemical Journal* 457(1):151–62.
- Stančáková, Alena, Mete Civelek, Niyas K. Saleem, Pasi Soininen, Antti J. Kangas, Henna Cederberg, Jussi Paananen, Jussi Pihlajamäki, Lori L. Bonnycastle, Mario A. Morken, Michael Boehnke, Päivi Pajukanta, Aldons J. Lusis, Francis S. Collins, Johanna Kuusisto, Mika Ala-Korpela, and Markku Laakso. 2012. "Hyperglycemia and a Common Variant of GCKR Are Associated with the Levels of Eight Amino Acids in 9,369 Finnish Men." *Diabetes*.
- Steinbach, Silke, Thomas Hummel, Christina Böhner, Sabina Berktold, Walter Hundt, Monika Kriner, Petra Heinrich, Harald Sommer, Claus Hanusch, Anita Prechtel, Burghart Schmidt, Ingo Bauerfeind, Katharina Seck, Volker R. Jacobs, Barbara Schmalfeldt, and Nadia Harbeck. 2009. "Qualitative and Quantitative Assessment of Taste and Smell Changes in Patients Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer or Gynecologic Malignancies." *Journal of Clinical Oncology*.
- Stene, G. B., J. L. Helbostad, T. R. Balstad, I. I. Riphagen, S. Kaasa, and L. M. Oldervoll. 2013. "Effect of Physical Exercise on Muscle Mass and Strength in Cancer Patients during Treatment-A Systematic Review." *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.
- Stephens, Nathan A., Richard J. E. Skipworth, Iain J. Gallagher, Carolyn A. Greig, Denis C. Guttridge, James A. Ross, and Kenneth C. H. Fearon. 2015. "Evaluating Potential Biomarkers of Cachexia and Survival in Skeletal Muscle of Upper Gastrointestinal Cancer Patients." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Stephens, Nathan A., Richard J. E. Skipworth, Alisdair J. MacDonald, Carolyn A. Greig, James A. Ross, and Kenneth C. H. Fearon. 2011. "Intramyocellular Lipid Droplets Increase with Progression of Cachexia in Cancer Patients." *Journal of*

*Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2(2):111–17.

Strasser, Florian, Diana Luftner, Kurt Possinger, Gernot Ernst, Thomas Ruhstaller, Winfried Meissner, You-Dschun Ko, Martin Schnelle, Marcus Reif, Thomas Cerny, and Thomas Cerny. 2006. “Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group.” *Journal of Clinical Oncology* 24(21):3394–3400.

Stüber, Frank, Marc Petersen, Frank Bokelmann, and Ulrich Schade. 1996. “A Genomic Polymorphism within the Tumor Necrosis Factor Locus Influences Plasma Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Concentrations and Outcome of Patients with Severe Sepsis.” *Critical Care Medicine*.

Su, Jianhua, Jin Geng, Jisheng Bao, Yin Tang, Menglan Liu, Haibin Yu, Yi Han, Wei Huang, and Suming Zhou. 2016. “Two Ghrelin Receptor Agonists for Adults with Malnutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Nutrition Journal*.

Suh, Sang Yeon, Youn Seon Choi, Chang Hwan Yeom, Sang Mi Kwak, Ho Min Yoon, Dae Gyun Kim, Su Jin Koh, Jeanno Park, Myung Ah Lee, Yong Joo Lee, Ah Ram Seo, Hong Yup Ahn, and Eunji Yim. 2013. “Interleukin-6 but Not Tumour Necrosis Factor-Alpha Predicts Survival in Patients with Advanced Cancer.” *Supportive Care in Cancer*.

Sukari, Ammar, Irfana Muqbil, Ramzi M. Mohammad, Philip A. Philip, and Asfar S. Azmi. 2016. “F-BOX Proteins in Cancer Cachexia and Muscle Wasting: Emerging Regulators and Therapeutic Opportunities.” *Seminars in Cancer Biology*.

Sun, S., K. Henriksen, M. A. Karsdal, G. Armbrecht, D. L. Belavý, D. Felsenberg, J. Rittweger, Y. Wang, Q. Zheng, and A. F. Nedergaard. 2014. “Measurement of a MMP-2 Degraded Titin Fragment in Serum Reflects Changes in Muscle Turnover Induced by Atrophy.” *Experimental Gerontology*.

Sun, Shu, Kim Henriksen, Morten A. Karsdal, Inger Byrjalsen, Jörn Rittweger, Gabriele Armbrecht, Daniel L. Belavy, Dieter Felsenberg, and Anders F. Nedergaard. 2015. “Collagen Type III and VI Turnover in Response to Long-

- Term Immobilization.” *PLoS ONE*.
- Sun, Yuan Shui, Zai Yuan Ye, Zhen Yuan Qian, Xiao Dong Xu, and Jun Feng Hu. 2012. “Expression of TRAF6 and Ubiquitin mRNA in Skeletal Muscle of Gastric Cancer Patients.” *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*.
- Suzuki, Hajime, Akihiro Asakawa, Haruka Amitani, Norifumi Nakamura, and Akio Inui. 2013. “Cancer Cachexia—Pathophysiology and Management.” *Journal of Gastroenterology* 48(5):574–94.
- Szulc, P., L. C. Hofbauer, M. Rauner, C. Goettsch, R. Chapurlat, and M. Schoppet. 2012. “Serum Myostatin Levels Are Negatively Associated with Abdominal Aortic Calcification in Older Men: The STRAMBO Study.” *European Journal of Endocrinology*.
- Tachibana, Shingo, Xiuying Zhang, Kazushige Ito, Yoshihiro Ota, Andrew M. Cameron, George M. Williams, and Zhaoli Sun. 2014. “Interleukin-6 Is Required for Cell Cycle Arrest and Activation of DNA Repair Enzymes after Partial Hepatectomy in Mice.” *Cell and Bioscience*.
- Takeda, Hiroshi, Shuichi Muto, Koji Nakagawa, Shunsuke Ohnishi, Chiharu Sadakane, Yayoi Saegusa, Miwa Nahata, Tomohisa Hattori, and Masahiro Asaka. 2012. “Rikkunshito as a Ghrelin Enhancer.” in *Methods in Enzymology*.
- Tan, B. H. L., D. A. C. Deans, R. J. E. Skipworth, J. A. Ross, and K. C. H. Fearon. 2008. “Biomarkers for Cancer Cachexia: Is There Also a Genetic Component to Cachexia?” *Supportive Care in Cancer*.
- Tan, Benjamin H. L. and Kenneth C. H. Fearon. 2008. “Cachexia: Prevalence and Impact in Medicine.” *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 11(4):400–407.
- Tan, Benjamin H. L. and Kenneth C. H. Fearon. 2010. “Cytokine Gene Polymorphisms and Susceptibility to Cachexia.” *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.
- Tan, Benjamin H. L., Torill Fladvad, Theodore P. Braun, Antonio Vigano, Florian Strasser, D. A. Christophe. Deans, Richard J. E. Skipworth, Tora S. Solheim,



- Sambasivarao Damaraju, James A. Ross, Stein Kaasa, Daniel L. Marks, Vickie E. Baracos, Frank Skorpen, and Kenneth C. H. Fearon. 2012. "P-Selectin Genotype Is Associated with the Development of Cancer Cachexia." *EMBO Molecular Medicine*.
- Tan, Benjamin H. L., James A. Ross, Stein Kaasa, Frank Skorpen, and Kenneth C. H. Fearon. 2011. "Identification of Possible Genetic Polymorphisms Involved in Cancer Cachexia: A Systematic Review." *Journal of Genetics*.
- Taniguchi, Koji and Michael Karin. 2014. "IL-6 and Related Cytokines as the Critical Lynchpins between Inflammation and Cancer." *Seminars in Immunology*.
- Tardif, Nicolas, Maria Klaude, Lars Lundell, Anders Thorell, and Olav Rooyackers. 2013. "Autophagic-Lysosomal Pathway Is the Main Proteolytic System Modified in the Skeletal Muscle of Esophageal Cancer Patients1-3." *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Tecott, Laurence H. 2007. "Serotonin and the Orchestration of Energy Balance." *Cell Metabolism* 6(5):352–61.
- Terpos, E., E. Kastritis, D. Christoulas, M. Gkatzamanidou, E. Eleutherakis-Papaiakovou, N. Kanellias, A. Papatheodorou, and M. A. Dimopoulos. 2012. "Circulating Activin-A Is Elevated in Patients with Advanced Multiple Myeloma and Correlates with Extensive Bone Involvement and Inferior Survival; No Alterations Post-Lenalidomide and Dexamethasone Therapy." *Annals of Oncology*.
- Textbook, Oxford. 2015. *Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th Ed.*
- Thompson, M. P., S. T. Cooper, B. R. Parry, and J. A. Tuckey. 1993. "Increased Expression of the mRNA for Hormone-Sensitive Lipase in Adipose Tissue of Cancer Patients." *Biochimica et Biophysica Acta* 1180(3):236–42.
- Thompson, M. P., J. E. Koons, E. T. Tan, and M. R. Grigor. 1981. "Modified Lipoprotein Lipase Activities, Rates of Lipogenesis, and Lipolysis as Factors Leading to Lipid Depletion in C57BL Mice Bearing the Preputial Gland Tumor, ESR-586." *Cancer Research* 41(8):3228–32.
- Tintignac, Lionel A., Julie Lagirand, Sabrina Batonnet, Valentina Sirri, Marie Pierre

- Leibovitch, and Serge A. Leibovitch. 2005. "Degradation of MyoD Mediated by the SCF (MAFbx) Ubiquitin Ligase." *Journal of Biological Chemistry*.
- Togashi, Yosuke, Akihiro Kogita, Hiroki Sakamoto, Hidetoshi Hayashi, Masato Terashima, Marco A. de Velasco, Kazuko Sakai, Yoshihiko Fujita, Shuta Tomida, Masayuki Kitano, Kiyotaka Okuno, Masatoshi Kudo, and Kazuto Nishio. 2015. "Activin Signal Promotes Cancer Progression and Is Involved in Cachexia in a Subset of Pancreatic Cancer." *Cancer Letters*.
- Torelli, Giovanni F., Michael M. Meguid, Lyle L. Moldawer, Carl K. Edwards, Hyune-Ju Kim, Janna L. Carter, Alessandro Laviano, and Filippo Rossi Fanelli. 1999. "Use of Recombinant Human Soluble TNF Receptor in Anorectic Tumor-Bearing Rats." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 277(3):R850–55.
- Townsend, Kristy L. and Yu-Hua Tseng. 2014. "Brown Fat Fuel Utilization and Thermogenesis." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 25(4):168–77.
- Trayhurn, Paul and Jonathan R. S. Arch. 2014. "New Physiological Aspects of Brown Adipose Tissue." *Current Obesity Reports* 3(4):414–21.
- Trendelenburg, Anne Ulrike, Angelika Meyer, Daisy Rohner, Joseph Boyle, Shinji Hatakeyama, and David J. Glass. 2009. "Myostatin Reduces Akt/TORC1/P70S6K Signaling, Inhibiting Myoblast Differentiation and Myotube Size." *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.
- Tseng, Yu Chou, Samuel K. Kulp, I. Lu Lai, En Chi Hsu, Wei A. He, David E. Frankhouser, Pearly S. Yan, Xiaokui Mo, Mark Bloomston, Gregory B. Lesinski, Guido Marcucci, Denis C. Guttridge, Tanios Bekaii-Saab, and Ching Shih Chen. 2015. "Preclinical Investigation of the Novel Histone Deacetylase Inhibitor AR-42 in the Treatment of Cancer-Induced Cachexia." *Journal of the National Cancer Institute*.
- Tsoli, M., M. Moore, D. Burg, A. Painter, R. Taylor, S. H. Lockie, N. Turner, A. Warren, G. Cooney, B. Oldfield, S. Clarke, and G. Robertson. 2012. "Activation of Thermogenesis in Brown Adipose Tissue and Dysregulated Lipid Metabolism Associated with Cancer Cachexia in Mice." *Cancer Research* 72(17):4372–82.

- Tsoli, Maria, Martina Schweiger, Anne S. Vanniasinghe, Arran Painter, Rudolf Zechner, Stephen Clarke, and Graham Robertson. 2014. "Depletion of White Adipose Tissue in Cancer Cachexia Syndrome Is Associated with Inflammatory Signaling and Disrupted Circadian Regulation" edited by H. S. Randeve. *PLoS ONE* 9(3):e92966.
- Vaitkus, Janina A. and Francesco S. Celi. 2017. "The Role of Adipose Tissue in Cancer-Associated Cachexia." *Experimental Biology and Medicine* 242(5):473–81.
- Vanderveen, Brandon N., Dennis K. Fix, and James A. Carson. 2017. "Disrupted Skeletal Muscle Mitochondrial Dynamics, Mitophagy, and Biogenesis during Cancer Cachexia: A Role for Inflammation." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Vaughan, Vanessa C., Peter Martin, and Paul A. Lewandowski. 2013. "Cancer Cachexia: Impact, Mechanisms and Emerging Treatments." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4(2):95–109.
- Verheus, Martijn, James D. McKay, Rudolf Kaaks, Federico Canzian, Carine Biessy, Mattias Johansson, Diederick E. Grobbee, Petra H. M. Peeters, and Carla H. Van Gils. 2008. "Common Genetic Variation in the IGF-1 Gene, Serum IGF-I Levels and Breast Density." *Breast Cancer Research and Treatment*.
- Volcik, Kelly A., Christie M. Ballantyne, Josef Coresh, Aaron R. Folsom, Kenneth K. Wu, and Eric Boerwinkle. 2006. "P-Selectin Thr715Pro Polymorphism Predicts P-Selectin Levels but Not Risk of Incident Coronary Heart Disease or Ischemic Stroke in a Cohort of 14 595 Participants: The Atherosclerosis Risk In Communities Study." *Atherosclerosis*.
- Wada, Shogo, Yoshio Kato, Mitsuharu Okutsu, Shigeru Miyaki, Katsuhiko Suzuki, Zhen Yan, Stefano Schiaffino, Hiroshi Asahara, Takashi Ushida, and Takayuki Akimoto. 2011. "Translational Suppression of Atrophic Regulators by MicroRNA-23a Integrates Resistance to Skeletal Muscle Atrophy." *Journal of Biological Chemistry* 286(44):38456–65.
- Wagenmakers, Anton J. M., Natal A. W. van Riel, Michael P. Frenneaux, and Paul M. Stewart. 2006. "Integration of the Metabolic and Cardiovascular Effects of

- Exercise.” *Essays In Biochemistry*.
- Wang, Hanzhi, Hui-Qiao Sun, Xiaohui Zhu, Li Zhang, Joseph Albanesi, Beth Levine, and Helen Yin. 2015. “GABARAPs Regulate PI4P-Dependent Autophagosome:Lysosome Fusion.” *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Wang, Kepeng, Sergei I. Grivennikov, and Michael Karin. 2013. “Implications of Anti-Cytokine Therapy in Colorectal Cancer and Autoimmune Diseases.” *Annals of the Rheumatic Diseases*.
- Wasley, David, Nichola Gale, Sioned Roberts, Karianne Backx, Annmarie Nelson, Robert van Deursen, and Anthony Byrne. 2018. “Patients with Established Cancer Cachexia Lack the Motivation and Self-Efficacy to Undertake Regular Structured Exercise.” *Psycho-Oncology*.
- WCRF. 2018. “Worldwide Cancer Data | World Cancer Research Fund.” Retrieved June 2, 2019 (<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>).
- Wen, Ai Qing, Jun Wang, Kai Feng, Pei Fang Zhu, Zheng Guo Wang, and Jian Xin Jiang. 2006. “Effects of Haplotypes in the Interleukin 1 $\beta$  Promoter on Lipopolysaccharide-Induced Interleukin 1 $\beta$  Expression.” *Shock*.
- Wen, Hong Sheng, Xu Li, Yu Zhu Cao, Cui Cui Zhang, Fang Yang, Yu Ming Shi, and Li Ming Peng. 2013. “Clinical Studies on the Treatment of Cancer Cachexia with Megestrol Acetate plus Thalidomide.” *Chemotherapy*.
- Wheelwright, Sally, Anne-Sophie Darlington, Jane B. Hopkinson, Deborah Fitzsimmons, Alice White, and Colin D. Johnson. 2013. “A Systematic Review of Health-Related Quality of Life Instruments in Patients with Cancer Cachexia.” *Supportive Care in Cancer* 21(9):2625–36.
- White, James P., John W. Baynes, Stephen L. Welle, Matthew C. Kostek, Lydia E. Matesic, Shuichi Sato, and James A. Carson. 2011. “The Regulation of Skeletal Muscle Protein Turnover during the Progression of Cancer Cachexia in the Apc Min/+ Mouse.” *PLoS ONE*.
- White, James P., Melissa J. Puppa, Song Gao, Shuichi Sato, Stephen L. Welle, and

- James A. Carson. 2013. "Muscle mTORC1 Suppression by IL-6 during Cancer Cachexia: A Role for AMPK." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- WHO. 2019. "What Is Cancer?" *World Health Organization (WHO)*. Retrieved April 11, 2019 (<https://www.who.int/cancer/en/>).
- Wiedenmann, Bertram, Peter Malfertheiner, Helmut Friess, Paul Ritch, James Arseneau, Giovanni Mantovani, Francesco Caprioni, Eric Van Cutsem, Dirk Richel, Mark DeWitte, Ming Qi, Don Robinson, Bob Zhong, Carla De Boer, J. D. Lu, Uma Prabhakar, Robert Corringham, and Daniel Von Hoff. 2008. "A Multicenter, Phase II Study of Infliximab plus Gemcitabine in Pancreatic Cancer Cachexia." *Journal of Supportive Oncology*.
- Willems, Andrew R., Theo Goh, Lorne Taylor, Igor Chernushevich, Andrej Shevchenko, and Mike Tyers. 1999. "SCF Ubiquitin Protein Ligases and Phosphorylation-Dependent Proteolysis." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*.
- Wilson, Fiona A., Agus Suryawan, Maria C. Gazzaneo, Renán A. Orellana, Hanh V. Nguyen, and Teresa A. Davis. 2010. "Stimulation of Muscle Protein Synthesis by Prolonged Parenteral Infusion of Leucine Is Dependent on Amino Acid Availability in Neonatal Pigs." *The Journal of Nutrition*.
- Winbanks, Catherine E., Justin L. Chen, Hongwei Qian, Yingying Liu, Bianca C. Bernardo, Claudia Beyer, Kevin I. Watt, Rachel E. Thomson, Timothy Connor, Bradley J. Turner, Julie R. McMullen, Lars Larsson, Sean L. McGee, Craig A. Harrison, and Paul Gregorevic. 2013. "The Bone Morphogenetic Protein Axis Is a Positive Regulator of Skeletal Muscle Mass." *Journal of Cell Biology*.
- Winbanks, Catherine E., Kate L. Weeks, Rachel E. Thomson, Patricio V. Sepulveda, Claudia Beyer, Hongwei Qian, Justin L. Chen, Allen M. Allen, Graeme I. Lancaster, Mark A. Febbraio, Craig A. Harrison, Julie R. McMullen, Jeffrey S. Chamberlain, and Paul Gregorevic. 2012. "Follistatin-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy Is Regulated by Smad3 and mTOR Independently of Myostatin." *Journal of Cell Biology*.
- Wu, K., S. Y. Fuchs, A. Chen, P. Tan, C. Gomez, Z. 'e. Ronai, and Z. Q. Pan. 2000.

“The SCFHOS/Beta -TRCP-ROC1 E3 Ubiquitin Ligase Utilizes Two Distinct Domains within CUL1 for Substrate Targeting and Ubiquitin Ligation.” *Molecular and Cellular Biology*.

Wurfel, Mark M., Anthony C. Gordon, Tarah D. Holden, Frank Radella, Jeanna Strout, Osamu Kajikawa, John T. Ruzinski, Gail Rona, R. Anthony Black, Seth Stratton, Gail P. Jarvik, Adeline M. Hajjar, Deborah A. Nickerson, Mark Rieder, Jonathan Sevransky, James P. Maloney, Marc Moss, Greg Martin, Carl Shanholtz, Joe G. N. Garcia, Li Gao, Roy Brower, Kathleen C. Barnes, Keith R. Walley, James A. Russell, and Thomas R. Martin. 2008. “Toll-like Receptor 1 Polymorphisms Affect Innate Immune Responses and Outcomes in Sepsis.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

Xie, H., B. Lim, and H. F. Lodish. 2009. “MicroRNAs Induced During Adipogenesis That Accelerate Fat Cell Development Are Downregulated in Obesity.” *Diabetes* 58(5):1050–57.

Xu, Jing, Rongshan Li, Biruh Workeneh, Yanlan Dong, Xiaonan Wang, and Zhaoyong Hu. 2012. “Transcription Factor FoxO1, the Dominant Mediator of Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease, Is Inhibited by MicroRNA-486.” *Kidney International* 82(4):401–11.

Yamada, Eijiro, Claire C. Bastie, Hiroshi Koga, Yichen Wang, Ana Maria Cuervo, and Jeffrey E. Pessin. 2012. “Mouse Skeletal Muscle Fiber-Type-Specific Macroautophagy and Muscle Wasting Are Regulated by a Fyn/STAT3/Vps34 Signaling Pathway.” *Cell Reports*.

Yanai, Mitsuhiro, Erito Mochiki, Atsushi Ogawa, Hiroki Morita, Yoshitaka Toyomasu, Kyoichi Ogata, Yuichi Tabe, Hiroyuki Ando, Tetsuro Ohno, Takayuki Asao, Tohru Aomori, Yukiyoishi Fujita, and Hiroyuki Kuwano. 2013. “Intragastric Administration of Rikkunshito Stimulates Upper Gastrointestinal Motility and Gastric Emptying in Conscious Dogs.” *Journal of Gastroenterology*.

Yang, Yongqing, Dapeng Ju, Mingtao Zhang, and Gongshe Yang. 2008. “Interleukin-6 Stimulates Lipolysis in Porcine Adipocytes.” *Endocrine*.

Yang, Zhong-Jin, Vladimir Blaha, Michael M. Meguid, Alessandro Laviano, Albert

- Oler, and Zdenek Zadak. 1999. "Interleukin-1 $\alpha$  Injection Into Ventromedial Hypothalamic Nucleus of Normal Rats Depresses Food Intake and Increases Release of Dopamine and Serotonin." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 62(1):61–65.
- Yarasheski, K. E., S. Bhasin, I. Sinha-Hikim, J. Pak-Loduca, and N. F. Gonzalez-Cadavid. 2002. "Serum Myostatin-Immunoreactive Protein Is Increased in 60-92 Year Old Women and Men with Muscle Wasting." *The Journal of Nutrition, Health & Aging*.
- Ye, Yihong and Michael Rape. 2009. "Building Ubiquitin Chains: E2 Enzymes at Work." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
- Yennurajalingam, Sriram and Eduardo Bruera. 2014. "Role of Corticosteroids for Fatigue in Advanced Incurable Cancer: Is It a 'wonder Drug' or 'Deal with the Devil.'" *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*.
- Yoon, Ye Ran and Ja-Hyun Baik. 2015. "Melanocortin 4 Receptor and Dopamine D2 Receptor Expression in Brain Areas Involved in Food Intake." *Endocrinology and Metabolism* 30(4):576.
- Yoshimura, Makoto, Yoshihiro Shiomi, Yuta Ohira, Mineo Takei, and Takao Tanaka. 2017. "Z-505 Hydrochloride, an Orally Active Ghrelin Agonist, Attenuates the Progression of Cancer Cachexia via Anabolic Hormones in Colon 26 Tumor-Bearing Mice." *European Journal of Pharmacology*.
- Young, V. R. and H. N. Munro. 1978. "Ntau-Methylhistidine (3-Methylhistidine) and Muscle Protein Turnover: An Overview." *Federation Proceedings*.
- Zanchi, Nelo Eidy, Frederico Gerlinger-Romero, Lucas Guimarães-Ferreira, Mário Alves De Siqueira Filho, Vitor Felitti, Fabio Santos Lira, Marília Seelaender, and Antonio Herbert Lancha. 2011. "HMB Supplementation: Clinical and Athletic Performance-Related Effects and Mechanisms of Action." *Amino Acids*.
- Zhang, Dianliang, Hongmei Zheng, Yanbing Zhou, Xingming Tang, Baojun Yu, and Jieshou Li. 2007. "Association of IL-1beta Gene Polymorphism with Cachexia from Locally Advanced Gastric Cancer." *BMC Cancer*.
- Zhang, Hongjie and Jose M. Garcia. 2015. "Anamorelin Hydrochloride for the

Treatment of Cancer-Anorexia-Cachexia in NSCLC.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.

Zhang, Jing, Shu-Lin Fu, Yan Liu, Yu-Lan Liu, and Wen-Jun Wang. 2015. “Analysis of MicroRNA Expression Profiles in Weaned Pig Skeletal Muscle after Lipopolysaccharide Challenge.” *International Journal of Molecular Sciences* 16(9):22438–55.

Zhang, Liping, Jenny Pan, Yanjun Dong, David J. Tweardy, Yanlan Dong, Giacomo Garibotto, and William E. Mitch. 2013. “Stat3 Activation Links a C/EBP $\delta$  to Myostatin Pathway to Stimulate Loss of Muscle Mass.” *Cell Metabolism*.

Zheng, Ning, Brenda A. Schulman, Langzhou Song, Julie J. Miller, Philip D. Jeffrey, Ping Wang, Claire Chu, Deanna M. Koepp, Stephen J. Elledge, Michele Pagano, Ronald C. Conaway, Joan W. Conaway, J. Wade Harper, and Nikola P. Pavletich. 2002. “Structure of the Cull1-Rbx1-Skp1-F BoxSkp2 SCF Ubiquitin Ligase Complex.” *Nature*.

Zhou, Xiaolan, Jin Lin Wang, John Lu, Yanping Song, Keith S. Kwak, Qingsheng Jiao, Robert Rosenfeld, Qing Chen, Thomas Boone, W. Scott Simonet, David L. Lacey, Alfred L. Goldberg, and H. Q. Han. 2010. “Reversal of Cancer Cachexia and Muscle Wasting by ActRIIB Antagonism Leads to Prolonged Survival.” *Cell*.

Zhu, Hui Juan, Cai Xia Dong, Hui Pan, Xiao Chuan Ping, Nai Shi Li, Yu Fei Dai, Lin Jie Wang, Hong Bo Yang, Wei Gang Zhao, and Feng Ying Gong. 2012. “Rs4215 SNP in Zinc-A2-Glycoprotein Gene Is Associated with Obesity in Chinese North Han Population.” *Gene*.

Zimmers, Teresa A., Melissa L. Fishel, and Andrea Bonetto. 2016. “STAT3 in the Systemic Inflammation of Cancer Cachexia.” *Seminars in Cell and Developmental Biology*.

Zoncu, Roberto, Alejo Efeyan, and David M. Sabatini. 2011. “MTOR: From Growth Signal Integration to Cancer, Diabetes and Ageing.” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.



