

Rola cytokin w indukcji i nasilaniu kacheksji nowotworowej

Monika Predecka, Teresa Małecka-Massalska

Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

W przebiegu choroby nowotworowej szczególnie trudnym problemem jest kacheksja określana jako wieloczynnikowy zespół zaniku mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej, który powoduje postępującą utratę masy ciała co stanowi zły czynnik rokowniczy w przebiegu choroby. Jako, że kacheksja nowotworowa dotyczy blisko dwóch trzecich wszystkich pacjentów chorych na raka i jest bezpośrednią przyczyną aż jednej piątej liczby zgonów ustalenie mechanizmów molekularnych i czynników zaangażowanych w indukcję i nasilenie tego stanu wydaje się być istotnym i pilnym zagadnieniem. Kacheksja nowotworowa charakteryzuje się zwiększoną proteolizą mięśni oraz nasiloną lipolizą dlatego w wielu przypadkach wiąże się ze zwiększoną odpowiedzią zapalną, w której pośredniczą cytokiny, takie jak interleukiny (IL-6 i IL-1), interferon- γ (INF- γ) oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α). Dlatego też, poznanie kompleksowości współdziałania cytokin prozapalnych, ich wpływu na regulację metabolizmu białkowego i tłuszczowego na poziomie molekularnym może stać się przyczynkiem do opracowania skutecznych strategii leczenia kacheksji.

Słowa kluczowe: kacheksja nowotworowa, TNF- α , IL-6, IL-1, INF- γ

Adres do korespondencji: dr n. biol. Monika Predecka
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka
ul. Radziwiłłowska 11 (Collegium Medicum), 20-080 Lublin,
tel. +48 81 448 60 80; e-mail: monika.predecka@umlub.pl

Liczba słów: 1944 Tabele: 0 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 28

Received: 08.10.2017

Accepted: 29.10.2017

Published: 29.12.2017

WPROWADZENIE

Kacheksja nowotworowa kwalifikowana jest do najczęściej występujących przyczyn zgonów pacjentów chorych na nowotwory złośliwe. W 2007 r. zespół ekspertów sformalizował następującą definicję: „Kacheksja jest złożonym zespołem metabolicznym związanym z chorobami podstawowymi i charakteryzuje się utratą mięśni z utratą lub bez utraty masy tłuszczowej” [1]. Ustalony kryterium diagnostyczne dla kacheksji to utrata masy ciała powyżej 5% lub utrata masy ciała powyżej 2% u osób szczupłych w zależności od aktualnego ciężaru ciała i wzrostu (wskaźnik masy ciała (BMI) $<20 \text{ kg/m}^2$) lub masy mięśni szkieletowych (sarkopenia) [2]. Istotna utrata masy ciała dotyczy przede wszystkim pacjentów z zaawansowanymi guzami trzustki, żołądka, jelita grubego, głowy i szyi stanowiąc niezwykle istotny czynnik rokowniczy w przebiegu choroby nowotworowej.

Kacheksja nowotworowa dotyczy blisko dwóch trzecich wszystkich pacjentów chorych na raka i jest bezpośrednią przyczyną ich jednej piątej liczby zgonów [3]. Ubytek masy ciała wykazuje w przebiegu procesu nowotworowego wykazuje ścisłą korelację z czasem przeżycia pacjentów. Pacjenci zdiagnozowani w początkowych stadiach kacheksji, przy ubytku masy ciała nie przekraczającym 5%, charakteryzują się lepszymi wynikami zastosowanego leczenia systemowego oraz dłuższym czasem przeżycia [4]. Międzynarodowy zespół ekspertów włączył BMI do kryteriów diagnostycznych stosowanych w celu klasyfikacji poziomu kacheksji nowotworowej [5]. Proponowany system przedstawia się następująco:

- stopień 0: Utrata masy ciała (ubytek $\pm 2,4\%$) z BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ (mediana przeżycia, 29 miesięcy)
- stopień 1: BMI 20 do 25 kg/m^2 i utrata masy ciała $\geq 2,4\%$ lub BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ i utrata masy ciała o 2,5% do 6% (mediana przeżycia, 14,6 miesięcy).
- stopień 2: BMI 20 do 28 kg/m^2 i utrata masy ciała 2,5% do 6%, lub BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$

i utrata masy ciała o 6% do 11% (mediana przeżycia, 10,8 miesiąca)

- stopień 3: BMI ≤ 20 kg/m² i utrata masy ciała $< 6\%$ lub BMI 20 do 28 kg/m² i utrata masy ciała o 6% do 11% lub BMI 22 do > 28 kg/m² i utrata masy ciała od 11% do 15% lub BMI ≤ 28 kg/m² i utrata wagi $> 15\%$ (mediana przeżycia, 7,6 miesięcy)
- stopień 4: BMI ≤ 20 kg/m² i stabilna masa ciała lub utrata 6% do 11% lub BMI ≤ 22 kg/m² utrata masy ciała o 11% do 15% lub BMI ≤ 28 kg/m² i utrata wagi $> 15\%$ (mediana przeżycia, 4,3 miesiąca).

Kacheksja nowotworowa charakteryzuje się zwiększoną proteolizą mięśniową i lipolizą i często związana jest ze zwiększoną odpowiedzią zapalną, w której pośredniczą cytokiny, takie jak interleukiny (IL-6 i IL-1) oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α). Te cytokiny zapalne aktywują szlaki ubikwityno-proteasomowe za pośrednictwem czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B, *nuclear factor - κ B*), prowadząc w ten sposób do degradacji białek w miocytach.

Aby leczenie pacjentów z kacheksją było skuteczne konieczne jest zrozumienie mechanizmów zarówno prowadzących do wyniszczenia jak i mechanizmów aktywowanych pod wpływem substancji, które mogą potencjalnie być zastosowane do zatrzymania lub spowolnienia procesów prowadzących do stopniowej utraty tkanek.

ROLA TNF- α

TNF- α jest cytokina zaangażowaną w progresję kacheksji nowotworowej. Wyniszczenie nowotworowe charakteryzuje się podniesionym poziomem TNF- α , który w przeszłości nazywany był kachektyną. Szczególnie interesującym jest udział tej cytokiny w procesie utraty szkieletowej tkanki mięśniowej. Ubytek masy mięśniowej wiąże się ze spadkiem siły, poziomu energii i niską jakością życia pacjenta. W miarę postępu zaniku mięśni pojawiają się trudności z poruszaniem się pacjenta oraz jego stan ogólny ulega znacznemu pogorszeniu co w konsekwencji rodzi potrzebę hospitalizacji nie związanej z terapią choroby podstawowej ale konsekwencją postępującej kacheksji mięśniowej. Procesy, których skutkiem jest zły stan pacjenta to obniżony poziom syntezy białek i jednoczesny wzrost ich degradacji. Uważa się, że TNF- α aktywuje ten wyniszczający proces metaboliczny [6].

Mechanizm wyniszczenia katalizowany przez TNF- α związany jest z aktywacją szlaków sygnałowych w komórkach, co powoduje odpowiedź komórkową o charakterze plejotropowym zależnym od rodzaju komórki. Odpowiedź komórkowa indukowana TNF- α na poziomie molekularnym może przebiegać trzema głównymi szlakami spośród których, NF- κ B odgrywa kluczową rolę w procesie degradacji białek związanej z kacheksją. Na tej drodze TNF- α aktywuje czynnik jądrowy kappa B (NF- κ B), który jest głównym mediatorem kontroli transkrypcji i pełni kluczową rolę w sygnalizacji komórkowej procesów katabolicznych [7]. Już w latach 90-tych XX wieku dowiedziano udziału TNF- α w gwałtownej aktywacji szlaku NF- κ B w komórkach mięśni szkieletowych, włączając w to miotubule będące w stadium różnicowania [8], jak również niezróżnicowane mioblasty [9]. Mechanizm działania TNF- α w takim przypadku wiąże się z aktywacją sarkolemalnego receptora typu 1-go dla TNF- α , który zaangażowany jest w proces regulacji degradacji białek [10]. W przypadku aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B istnieje kilka szlaków, których funkcjonowanie jest odmiennie i uzależnione od rodzaju czynnika stymulującego. Wyróżnia się 3 główne sposoby aktywacji NF- κ B: klasyczny, alternatywny i atypowy. Mechanizm klasycznej ścieżki aktywacji NF- κ B związany jest właśnie z odpowiedzią na stymulację prozapalną cytokinami min. TNF- α . U podstaw mechanizmu działania tej cytokiny prozapalnej w takim przypadku leży w procesie fosforylacji I κ B (białka inhibitorowe czynnika transkrypcyjnego NF- κ B) katalizowanym przez kinazy IKK (*I κ B Kinase*), a w dalszej kolejności degradacja ufosforylowanego i ubikwitylowanego białka inhibitorowego w proteasomie [11]. Kompleks kinazy IKK złożony jest z podjednostek katalitycznych: IKK α oraz IKK β , połączonych z podjednostką regulatorową IKK γ . Na drodze klasycznej aktywacji NF- κ B fosforylacja inhibitorów I κ B zależy przede wszystkim od aktywności kinazy IKK, która za pośrednictwem jednostki regulatorowej katalizuje translokację grupy fosforanowej na dwie reszty serynowe w pozycji 32 i 36 w przypadku podjednostki I κ B α natomiast w pozycji 19 i 23 w podjednostce I κ B β [11]. Efektem tych reakcji jest zmiana konformacji jednostek katalitycznych, co pozwala na przyłączenie się kompleksu ligazy ubikwitynowej i w konsekwencji degradację w proteasomie 26S. Skutkiem tych przemian jest uwolnienie aktywnego dimeru NF- κ B, który w dalszej kolejności przechodzi z cytoplazmy do jądra

komórkowego. NF- κ B wpływa na ekspresję genów, które regulują szlak UPP (*ubiquitin proteasome pathway*) i bez wątpienia promuje ubytek białek [12]. Aktywacja UPP jest wywołana przez stymulowaną TNF- α indukcją NF- κ B. Prowadzi to do degradacji większej części białek wewnątrzkomórkowych i odpowiada za regulowaną proteolizę, progresję cyklu komórkowego, regulację transkrypcji, i prezentację antygenów [7]. W pierwszym etapie białka muszą zostać przekierowane na drogę koniugacji z wieloma cząsteczkami ubikwityny zanim zostaną zdegradowane przez zaktywowany UPP. W procesie koniugacji, enzym E1 (*ubiquitin-activating enzyme*, enzym aktywujący ubikwitynę) aktywuje ubikwitynę, a następnie ubikwityna z enzymu E1 jest przenoszona przez enzym E2 na białko docelowe (transstryfikacja), przy czym w zależności od izoformy może to wymagać, ale nie musi, aktywności trzeciego enzymu E3. Jeśli E3 jest wymagany, to on właśnie decyduje o wyborze białka do ubikwitynacji.

Proces ten powtarza się, aż zostanie utworzony łańcuch poliubikwityny. Zmodyfikowane w ten sposób białko jest rozpoznawane przez proteasom i degradowane. Proteasom rozpoznaje wyłącznie wybrane ubikwitynowane białka. Na szlaku proteolizy występują trzy ligazy E3, które wykazują aktywność w procesie atrofii mięśni: E3 α , MAFbx/atrogen-1 (muscle atrophy F-box) oraz MURF1 (Muscle RING finger 1), które zostały zidentyfikowane ponad 10 lat temu jako ligazy ubikwityny E3 ukierunkowane na mięśnie, a ich transkrypcja nasiloną jest w mięśniach szkieletowych w warunkach indukujących atrofię [13]. Opisowany szlak degradacji białek, jak zostało stwierdzone, stymulowany był zarówno w przypadku badań przedklinicznych jak również u pacjentów z kachekcją nowotworową [14, 15]. Jako, że wzrost aktywności UPP występuje u pacjentów w fazie prekachektycznej można wnioskować, iż system ten jest zaangażowany w proces atrofii mięśni u pacjentów z kachekcją a także może pełnić kluczową rolę w progresji choroby [16]. W najbardziej ogólnym ujęciu można przyjąć, że TNF- α sprzyja degradacji białek poprzez bezpośredni wpływ na dojrzałe mięśnie.

Poza wzmożonym katabolizmem białkowym w przebiegu kacheksji nowotworowej stwierdza się również, w porównaniu do pacjentów nowotworowych, u których nie występuje kacheksja, wzrost lipolizy związany ze wzrostem obrotu tak glicerolu jak również wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) [17]. Spośród wielu czynników modyfikujących metabo-

lizm lipidowy w kacheksji nowotworowej TNF- α jest jednym z bardziej interesujących. Wykazano eksperymentalnie, że TNF- α może indukować degradację lipidów w białej tkance tłuszczowej (WAT, *white adipose tissue*) poprzez hamowanie aktywności lipazy lipoproteiny (LPL, *lipoprotein lipase*) hydrolizującej kwasy tłuszczowe pochodzące z lipoprotein osocza, lub też przez hamowanie transkrypcji czy stymulację lipolizy samej w sobie [18]. Niemniej jednak dokładna rola TNF- α w przebiegu i nasilaniu kacheksji nowotworowej u ludzi pozostaje kwestią dyskusyjną. W niektórych badaniach wykazano obecność TNF- α w surowicy krwi 36,5% pacjentów z rakiem trzustki, u których poziom TNF- α w surowicy krwi był odwrotnie proporcjonalny do masy ciała, BMI (*Body Mass Index*) oraz poziomu białek i albuminy w surowicy [19]. W innych badaniach obejmujących pacjentów z zaawansowanym i terminalnym nowotworem nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy poziomem krążącego TNF- α a masą ciała i anoreksją [20].

ROLA INTERLEUKIN 6 I 1 ORAZ INTERFERONU - γ

Poza TNF- α interleukina-6 (IL-6) wydaje się być cytokiną uczestniczącą w rozwoju kacheksji w przebiegu różnych nowotworów. Szczególnie interesujący jest dwojaki udział IL-6 w metabolizmie białkowym obejmujący z jednej strony supresję syntezy białek a z drugiej aktywację różnych szlaków degradacji białek. Większość badań dostarczających danych o tych procesach opiera się na eksperymentach przeprowadzanych na gryzoniach, szczególnie na modelu mysim *Apc^{Min/+}* (myszy będące modelem raka jelita grubego, który wywołany jest punktową mutacją w genie APC (*Adenomatous polyposis coli*) – supresora nowotworzenia, gdzie dochodzi do rozwoju wielu polipów w jelicie, „Min” – *multiple intestinal neoplasia*) z implementowanym nowotworem jelita grubego linii C26, który powoduje rozwój kacheksji. W powyższym modelu kacheksji stwierdzono zależną od IL-6 utratę masy mięśniowej u myszy z kachekcją nowotworową [21]. Utrata mięśni w tym modelu odpowiada podniesieniu się poziomu sygnalizacji STAT-3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*) oraz NF- κ B, co pozostaje w ścisłym związku z indukcją proteosomalną degradacją białek zależną od ubikwityny. U myszy *Apc^{Min/+}* atropina 1-mięśniowa ligaza E3, ulega indukcji już przy 5% utraty masy ciała, niemniej jednak poziom klasycznego markera

jakim jest MURF-1 nie ulega podniesieniu. W trakcie rozwoju i pogłębiania się stanu kachetycznego, gdy poziom IL-6 w surowicy krwi myszy był znacznie podwyższony, mechanizmy wyniszczenia niezależne od ATP, takie jak autofagia, również ulegały aktywacji i podnosiły poziom degradacji mięśni [22]. U kachetycznych myszy *Apc^{Min/+}* tak zależna od ubikwityny degradacja białek w proteasomie jak i autofagalna może być zahamowana podaniem przeciwciała IL-6R (IL-6Rab) [22]. Mechanizm działania IL-6 opiera się na wiązaniu tej cytokiny do receptora i w efekcie wywołuje powstawanie heterodimerów z dwoma receptorami gp130 co prowadzi do aktywacji dwóch kinaz Janus (JAK) przez transfosforylację. Zaktywowane kinazy JAK w dalszym przebiegu dokonują fosforylacji czynników sygnałowych i aktywatorów transkrypcji z rodziny białek STAT. Ten szlak sygnalizacyjny nazywany jest powszechnie szlakiem sygnałowym JAK/STAT i pozwala aktywnym białkom STAT na dimeryzację i translokację do jądra komórki gdzie aktywują transkrypcję genów związanych z procesami odpowiedzialnymi za stan zapalny, angiogenezę, przeżycie komórki, proliferację oraz transformację komórki związaną z procesem nowotworzenia [23].

Jak powszechnie wiadomo, wiele różnych tkanek i typów komórek może odpowiadać za wzrost krążącej IL-6 w przebiegu różnych typów nowotworów. Dowiedziono, że guzy nowotworowe są istotnym źródłem tej cytokiny. Wykazano, iż po usunięciu guza z ciała kachetycznego gryzonia następował wzrost masy ciała zwierzęcia skorelowany ze spadkiem poziomu krążącej IL-6 [24]. Pomimo wielu prowadzonych badań w dalszym ciągu brakuje jednoznacznych danych co do udziału IL-6 w przebiegu kacheksji nowotworowej u ludzi. Zrozumienie tych mechanizmów pozwoliłoby z pewnością pozycjonować IL-6 jako obiecujący cel terapeutyczny, który pozwoliłby zahamować rozwój kacheksji a może nawet całkowicie go zakończyć.

Interleukina 1 (IL-1), podobnie jak TNF- α , jest cytokina, która jak się postuluje, zaangażowana jest w rozwój anoreksji związanej z chorobą nowotworową, prawdopodobnie za pośrednictwem podnoszenia poziomu hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH – *corticotropin – releasing hormon*), neurotransmitera centralnego układu nerwowego, który hamuje pobieranie pokarmu jak również wyładowania w neuronach wrażliwych na glukozę co dodatkowo redukuje poziom pobierania pokarmu

[25]. Ponadto IL-1 jest silnie skorelowana z indukcją anoreksji w przebiegu nowotworu jako, że blokuje neuropeptyd Y (NPY) a co za tym idzie pobieranie pokarmu [26]. Stwierdzono, że kolejna cytokina prozapalna INF- α wywiera podobny wpływ na redukcję tkanki tłuszczowej jak TNF- α , jednak nie wykazano bezpośredniego wpływu tej cytokiny na poziom całkowitego białka [27]. TNF- α , IL-1, IL-6 oraz INF- γ i wykazują zdolność do hamowania ekspresji mRNA dla LPL a ponadto mogą bezpośrednio stymulować lipolizę, podczas gdy IL-6 samodzielnie nie może [28]. W świetle powyższego, można wnosić, że wpływ na indukcję, przebieg i nasilenie kacheksji nowotworowej ma raczej zespół synergistycznie działających cytokin, niż pojedyncze substancje co jedynie potwierdza fakt, że kacheksja jest wieloczynnikowym zespołem zaniku mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej, powodujący postępującą utratę masy ciała.

1. Evans WJ, Morley JE, Argilés J i wsp.: Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-9.
2. Kenneth Fearon, MD, Florian Strasser, MD, Stefan D Anker, MD wsp.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet, Oncology* 2011;Volume 12:No. 5,489-495.
3. Stephens N.A., Skipworth R.J., Fearon K.C.: Cachexia, survival and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2: 267-274.
4. Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J i wsp.: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia/anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-159.
5. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I i wsp.: Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33:90-9.
6. D.W. Gould, I. Lahart, A.R. Carmichael, i wsp.: Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2013;4:111-124.
7. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001;2: 269-272.
8. Y.-P. Li, C.M. Atkins, J.D. Sweatt i wsp.: Mitochondriamediate tumor necrosis factor- α /NF- κ B signaling in skeletal muscle myotubes. *Antioxid Redox Signal* 1999;1:97-104.
9. D.C. Guttridge, C. Albenese, J.Y. Reuther i wsp.: NF- κ B controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5785-5799.
10. A.S. Johansson, M. Erlanson, P. Lenner i wsp.: Late side-effects are common after treatment of Hodgkin's disease. Muscular atrophy following radiotherapy is a neglected risk. *Lakartidningen* 1998;95:44-47.
11. Perkins ND.: Integrating cell-signaling pathways with NF- κ B and IKK function. *Mol Cell Biol* 2007;8:49-62.
12. Y.-P. Li, M.B. Reid: NF- κ B mediates the protein loss induced by TNF- α in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am J Phys Regul Integr Comp Phys* 2000; 279:R1165-R170.
13. L. de Palma, M. Marinelli, M. Pavan i wsp.: Ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx in human skeletal muscle atrophy. *Joint Bone Spine* 2007;75:53-57.
14. J. Khal, S.M.Wyke, S.T. Russell i wsp.: Expression of the ubiquitin-proteasome pathway and muscle loss in experimental cancer cachexia. *Br J Cancer* 2005;93:774-780.

15. J. Khal, A.V. Hine, K.C.H. Fearon i wsp.: Increased expression of proteasome subunits in skeletal muscle of cancer patients with weight loss. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:2196–2206.
16. M. Bossola, M. Muscaritoli, P. Costelli i wsp.: Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. *Ann Surg* 2003;237:384–389.
17. Shaw JH, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann Surg* 1987;205:368–376.
18. Michael J. Tisdale. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev* 2008;89: 381–410.doi:10.1152/physrev.00016.
19. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A i wsp.: Serum levels of tumor necrosis factor- α and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2001;21:1355–1358.
20. Mader S, Lee H, Pause A i wsp.: The translation initiation factor eIF 4E binds to a common motif shared by the translation factor eIF-4E gamma and the translational repressors 4Ebinding proteins. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 4990–4997.
21. White JP, Puppa MJ, Gao S i wsp.: Muscle mTORC1 suppression by IL-6 during cancer cachexia: a role for AMPK. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* May 15 2013;304(10):E1042–52.
22. White JP, Baynes JW, Welle SL i wsp.: The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. *PLoS one* 2011; 6(9):e24650. Research Support, N.I.H., Extramural.
23. James A. Carson, Kristen A. Baltgalvis. Interleukin-6 as a Key Regulator of Muscle Mass Turing Cachexia. *Exerc Sport Sci Rev* 2010 October ;38(4):168–176. doi:10.1097/JES.0b013e3181f44f11.
24. Strassmann G, Fong M, Kenney JS i wsp.: Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 1992;89:1681–4.
25. Josep M. Argiles, Sylvia Busquets i wsp.: Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:401–406, DOI: 10.1097/01.mco.0000078983.18774.cc
26. Plata-Salaman CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition* 2000;16:1009–1012.
27. M. J. Tisdale: Biology of cachexia. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; vol. 89, no. 23: 1763–1773.
28. Kamil Grabiec, Marta Burchert, Marta Milewska i wsp.: Ogólnoustrojowe i miejscowe mechanizmy prowadzące do kacheksji w chorobach nowotworowych Systemic and local mechanisms leading to cachexia in cancer. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2013;67:1397-1409