

Recent Studies on Anorexia and Tissue Wasting Induced by Cancer Cachexia

Eunbyul Yeom^{1,2*}¹School of Life Sciences, College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea²School of Life Sciences, BK21 FOUR KNU Creative BioResearch Group, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

Received January 28, 2022 / Revised February 28, 2022 / Accepted February 28, 2022

Cancer cachexia-anorexia is a multi-organ metabolic syndrome characterized by anorexia and weight loss. Generally, such symptoms are a serious problem in cancer patients, adversely affecting chemotherapy success and survival rate. Cachexia has been reported to accompany up to 80% of gastrointestinal cancers, such as pancreatic, lung, and colon cancer, though it is relatively rare in lymphoma or breast cancer patients. It is also known that cancer-induced anorexia occurs independently of chemotherapy, although decreased appetite due to chemotherapy is well reported. In terms of pathoflammatory cytokines that are excessively increased by tumor tissues. Since the mechanism of cancer cachexia is not yet fully understood, there are currently no therapeutic agents or diagnostic markers to treat it. A recently published study identified a substance secreted from cancer cells that induces cancer anorexia, and the molecular mechanism causing the eating disorder was discovered. An increase in the expression of this substance has been shown to be statistically correlated with the symptoms of cachexia in cancer patients, and it is therefore expected to be applicable in the diagnosis and development of therapeutic agents for cancer cachexia. This review article aims to provide an overview of the key molecular mechanisms of the anorexia and tissue wasting caused by cancer cachexia.

Key words : Anorexia, cancer cachexia, cytokines, tissue wasting, weight loss

서 론

암성 악액질 증후군(cancer cachexia-anorexia)은 암 발생으로 인해 나타나는 대표적인 이차질환으로 근육 및 지방 분해의 증가로 인한 지속적인 체중 감소와 영양학적 대사 불균형 등으로 인한 식욕부진을 초래하는 질환이다[4, 18, 20, 52, 57]. 특히, 암 환자에서 나타나는 심각한 식욕부진과 체중 감소는 항암치료 및 암 환자들의 생존율에 악영향을 미치는 대표적인 악액질 증상이다[2]. 암성 악액질로 유도되는 섭식장애와 체중 감소는 전체 암 환자의 10-20%의 직접적인 사망 원인으로 알려져 있다[50, 59]. 또한, 악액질은 암 환자의 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라 항암치료에 걸림돌로 작용하여 암 환자의 예후 관리 및 항암 병행치료를 위한 암성 악액질의 개선 및 진단의 필요성이 대두되고 있다[48]. 암성 악액질은 일반적으로 소화기계 암 환자의 80% 이상에서 동반되는 것으로 알려져 있으며, 림프종이나 유방암 환자에서는 상대적으로 드물게 나타난다[16, 49]. 일반적으로 악액질은 초기 식욕부진으로 시작되어 그 증상이 점점 심해져서 진행성 질환으로 불리기도 한다.

항암치료 등으로 인해 식욕이 떨어지기도 하지만 악액질에 의한 식욕부진은 항암치료와는 독립적으로도 발병한다고 알려져 있다[18, 20, 32]. 또한 악액질에 의한 섭식장애는 영양부족이나 굶주림과는 구별되며, 기초대사량의 증가, 지방 생성의 감소, 지방 분해 증가, 근육의 단백질 분해 증가 등의 암세포로 인한 비정상적인 대사 이상이 원인이 된다[26]. 그래서 아무리 영양 공급을 해줘도 체내에 축적되지 않고 빠져나가게 되고 증상이 회복되지 않게 되는 것이다. 악액질은 현재까지 암 조직 및 종양에 의해서 과도하게 증가되는 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)에 의한 정상 조직의 기능 저하가 주요한 원인으로 알려져 있다[51](Fig. 1). 종양이 성장하면서 종양 주변부의 염증 반응이 촉발되면서 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨(interleukin, IL)-6, IL-1 β 등의 염증성 사이토카인의 분비가 증가되며, 이들은 뇌신경계, 근육, 지방조직 등의 정상 조직에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[3, 43]. 특히, 염증성 사이토카인 이외의 암 조직에서 생산되어 분비되는 다양한 인자들이 암성 악액질에 관여되는 것이 최근 알려져 있다. TGF- β (transforming growth factor- β) 및 parathyroid-hormone related protein (PTHrP)는 암 모델에서 분비가 증가되며, 근육 조직의 감소 및 지방 대사의 불균형을 유도하여 체중 감소 및 악액질 표현형을 유도하는 것으로 확인된 바 있으며[27, 29, 54], PTHrP의 중성화 항체를 이용하여 암성 악액질이 완화되는 것이 보고되었다[28]. 악액질 환자에서 섭식장애와 체중 감소는 서로 별개의 병인 기전에 의해 조절되는 것으로 사료되지만, 섭식장애

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-5387, Fax : +82-53-955-5522

E-mail : yeb@knu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

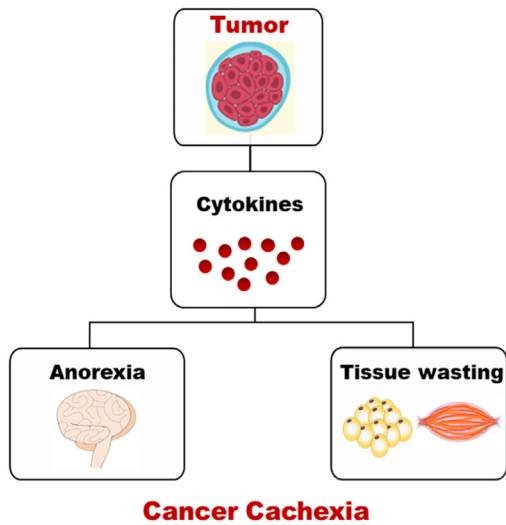


Fig. 1. Two symptoms of cancer cachexia are induced by the release of cytokines from tumor tissues.

를 포함한 악액질의 원인과 기전은 아직까지 많은 부분이 알려져 있지 않았다. 이 논문에서는 최근 발표된 섭식장애의 기전을 포함하여 지금까지 밝혀진 악액질에 의한 체중 감소와 섭식장애의 연구내용들을 정리하였다.

본 론

악액질에 의한 섭식장애

식욕부진은 대부분의 암 환자에서 발생하는 악액질의 주요 증상 중 하나이다[1]. 악액질에 의한 섭식장애의 1차 원인은 종양 및 암 조직에서 분비되는 염증성 사이토카인의 증가이고, 또는 위장 기능의 변화, 저산소증, 종양에 의한 영양소의 변화, 말초 호르몬의 분비에 따른 음식 섭취의 변화 등이 원인이 될 수 있다[19]. 항암치료 등과 같은 화학요법 또한 섭식장애를 일으킬 수 있고, 이는 메스꺼움, 구토 및 미각 장애를 유발할 수 있지만 그 작용 기작은 아직 명확하게 알려져 있지 않다[24]. 이러한 주변 원인 외에도 식욕 부진의 주요한 원인은 다양한 신경 전달 물질 또는 신경 펩티드의 변화와 관련되어 있고 우울증, 통증 및 식욕 감소를 유발할 수 있다[19].

사이토카인은 종양 조직이나 면역계에서 방출되는 펩타이드 호르몬이다. TNF α , IL-1 및 IL-6과 같은 염증성 사이토카인은 종양에서 분비가 증가되는 것이 잘 알려져 있다[36, 37]. 연구결과에 따르면 이러한 사이토카인은 암 환자의 음식 섭취 감소의 직접적인 원인이 되고[25, 31, 38]. 특히 T 세포와 대식세포에서 분비되는 IL-1 (Interleukin-1)은 가장 강력한 식욕부진을 일으키는 인자들이다. IL-1은 식사의 섭취량, 기간 및 빈도를 감소시킬 수 있으며[33], IL-1 항체를 이용해 종양이 있는 마우스에서 음식 섭취량이 다시 회복되는 것을 확인하였다. 대식세포와 단핵구에 의해 생성된 TNF α 는 마우스의 종양에

서 증가하고 중추 및 말초 효과를 통해 식욕부진을 유도한다고 알려져 있다[41, 46].

최근에 새로운 유형의 사이토카인인 Dilp8/INSL3이 암 환자에서 식욕부진을 유발한다고 보고되었다[62]. 이 논문에서 INSL3의 포유류 상동체인 초파리 Dilp8 (Drosophila insulin like peptide 8)은 암 조직에서 유의적으로 발현 및 분비가 증가됨을 확인하였으며, 암 조직에서 유래된 Dilp8은 신경계에 존재하는 Lgr3 (Leucine-rich repeat G protein coupled receptor 3) 수용체에 결합하여 섭식행동을 조절하는 NUCB1 (nucleobindin 1)의 발현을 조절함으로써 먹이 섭취량을 유의적으로 감소시키는 것으로 확인되었다. 또한, 암세포를 이종이식한 마우스 암 모델에서 암 조직의 성장에 따라 초파리 Dilp8의 상동인자인 INSL3 (insulin like peptide 3)의 혈중 농도가 유의적으로 증가하는 것으로 확인되었으며, 이에 동반하여 먹이 섭취량이 감소하는 것으로 확인되었다. 특히, INSL3의 수용체인 LGR8 (leucine-rich repeat G protein coupled receptor 8)은 초파리 Lgr3의 상동인자로 섭식 및 대사 조절의 중추기관인 시상하부에서 다량 발현되어 암 조직 유래의 INSL3에 반응하는 것으로 나타났으며, 특히 시상하부 유래 포유류 세포주에 INSL3를 직접 처리할 경우, 섭식행동을 증가시키는 신경펩티드 Y (neuropeptide Y)의 발현은 억제하는 반면, 섭식행동을 억제하는 NUCB2 (nucleobindin 2)의 발현을 증가시키는 것으로 확인되었다[62]. 이러한 결과를 바탕으로 암세포 및 암 조직에서 과량 발현하여 분비되는 INSL3는 시상하부에 위치한 LGR8의 수용체를 통해 섭식조절 신경펩티드의 발현을 조절하여 암 환자에서 나타나는 섭식장애를 유발할 수 있는 것으로 확인되어, 혈중 INSL3의 농도는 암성 악액질의 진단과 더불어 암 환자의 섭식장애를 치료할 수 있는 새로운 분자 타겟으로 활용될 가능성이 높을 것으로 기대된다.

중추신경계에서 종양은 신경전달물질과 신경펩티드의 변화를 일으켜 섭식행동에 영향을 주게 된다. 악액질에 의한 섭식장애를 일으키는 중요한 영역인 시상하부는 음식 섭취와 신체 에너지 소비를 모두 조절한다[35]. 시상하부의 중심에서 말초 신호는 음식 섭취를 촉진시키는 축을 통해 Neuropeptide Y (NPY) 및 Agouti-related protein (AgRP)과 같은 식욕부진 요인이나, 멜라닌 세포 자극 호르몬 α -MSH의 생성에 관여하는 pro-opiomelanocortin (POMC) 전구체와 같은 식욕부진 요인을 조절하게 된다[45]. 주요 식욕 자극 신경 펩티드인 NPY와 AgRP는 시상하부 중앙 용기 근처의 동일한 arcuate nucleus 뉴런에서 유래하고[61], NPY는 시냅스 후 Y1 및 Y5 수용체에 결합하여 AgRP를 분비시킨다[45]. Arcuate nucleus의 POMC 뉴런은 뇌실 주위와 시상하부 모두에 신경이 연결되어 있고, POMC는 시냅스 후 멜라노코르틴 수용체 4에 결합하여 식욕 억제를 일으킨다[56, 60]. 또한, 렙틴(leptin)은 POMC 뉴런의 유전자 발현을 활성화하고 NPY 발현을 억제하는 주요

식욕 억제 호르몬이다. 렙틴은 WAT (White Adipose Tissue)에 의해 생성되고 CRH (Corticotropin-releasing hormone)를 통해 식욕 부진 효과를 나타낸다[14, 44]. 그러나 현재까지 악액질에 의한 식욕부진의 원인으로 렙틴의 뚜렷한 역할은 알려지지 않았다. 보고에 의하면 암 악액질 환자의 혈중 렙틴 수치가 유의하게 감소했지만 이는 상대적으로 식욕이나 음식 섭취의 증가와 관련이 없다고 나타났다[17]. 최근 연구에서 식욕 억제 인자 Nesfatin-1이 악액질에 의한 식욕 부진을 유발하는데 관여한다는 것을 보여주었다[62]. Nucleobindin 2 (NUCB2) 전구체에서 생성된 82개의 아미노산으로 구성된 Nesfatin-1 펩타이드는 시상하부 영역에서 발견되어 포유류의 음식 섭취를 줄인다. NUCB2 전구체 단백질은 supraoptic nucleus, lateral hypothalamic area, arcuate nucleus, paraventricular nucleus와 parabrachial nucleus (PBN)를 포함한 시상하부 영역에서 발견된다. 최근 발견에서는 PBN 영역의 calcitonin 유전자와 관련된 peptide-positive neurons이 LLC 종양 이식 마우스에서 암 유발에 의한 식욕 억제에 기여한다는 것을 증명하였다[10]. 또한, 최근 연구의 초파리 시스템에서 NUCB1 (초파리의 NUCB2 상동체)의 식욕 부진 효과를 검증하고 뇌의 NUCB1 발현 뉴런이 정상 및 암 발생 조건에서 식욕 억제 조절에 관여한다고 제안하였다[62]. 그러나 Nesfatin-1 펩타이드 수용체의 존재와 그 자세한 기능은 아직 밝혀지지 않았다. 따라서 Nesfatin-1에 대한 수용체를 조사하고 Nesfatin-1이 암 악액질을 유발하는 정확한 기전을 밝히기 위해서는 추가 연구가 필요할 것이다.

악액질에 의한 근육조직의 손실

악액질에 의한 tissue wasting은 주로 골격근과 지방 조직에서 발생한다. 골격근은 신체의 움직임과 호흡을 포함한 다양한 생물학적 과정에 필수적인 기관이다. 근육 항상성을 유지하려면 단백질 합성과 분해 사이의 균형이 필요하며 단백질 합성의 감소 또는 과도한 분해는 근육 소모를 초래하게 된다[8]. 암에 의한 종양이 진행되게 되면, 동화작용 및 이화작용 시스템 네트워크를 조절하는 사이토카인 등의 물질들의 분비가 망가진다[11]. 기존 연구들에 따르면 동화 작용 인자인 insulin growth factor-1 (IGF-1)의 체내 순환 수준이 감소하고, 암 악액질 동물모델에서 인슐린 저항성이 발생한다고 나타났다[6, 13, 40]. 대조적으로, TNF- α [34] 및 IL-1 [7]과 같은 pro-cachexic 또는 pro-inflammatory factor의 생성이 증가하여 이화작용을 촉진하게 된다. 이러한 사이토카인들은 잘 알려진 두 가지 신호 전달 경로인 nuclear factor- κ B (NF- κ B)와 p38 MAPK 경로에 관여한다[22]. NF- κ B 경로에서 myostatin 또는 단백질 분해 유도 인자와 같은 염증 매개체는 ubiquitin ligases [muscle RING finger-containing protein 1 (MURF-1)과 muscle atrophy F-box protein]를 암호화하는 유전자의 전사 상향 조절을 유발하며, 이는 myofibrillar 단백질의 단백질 분해 및

단백질 합성 억제를 일으킨다[22]. 따라서 MURF-1의 상향 조절을 차단하여 NF- κ B를 억제하면 암 악액질 모델에서 근육조직의 wasting에 따른 체중감소가 유의하게 줄어든다[9]. p38 MAPK 경로에서 매개체는 p38 및 MAPK cascade를 활성화하여 caspases 활성을 증가시켜 세포자멸사를 유도한다고 알려져 있다[22].

최근 연구에서는 초파리 암 모델을 사용하여 인슐린 저항성의 메커니즘을 보여주었다[21, 30]. 초파리 악액질 모델에서 포유류 IGFBP의 초파리 상동체인 ImpL2의 발현이 종양 조직에서 증가하여 인슐린과 IGF-1 신호 전달을 모두 방해한다는 것을 보여주었다. 종양 조직에 의한 ImpL2의 분비는 근육, 지방 및 난소와 같은 말초 기관에서 인슐린 저항성을 직접 촉진하여 궁극적으로 systemic wasting을 유발시킨다. 더하여, C2C12 근육 세포가 IGFBP3에 직접 노출되면 근육 세포의 wasting이 유발되며 IGFBP3 녹다운 또는 IGFBP3 항체 중화에 의해 wasting 효과가 개선되는 것이 증명되었다[23].

TGF- β 슈퍼패밀리 구성원인 growth differentiation factor-15 (GDF15)는 최근 악액질의 조기 진단을 위한 바이오마커로 제시되고 있다[12, 15, 55]. GDF15 수용체의 항체를 통한 억제는 마우스에서 암 악액질을 완화시켰고, 이는 염증 성장 인자 GDF15의 새로운 기능을 시사한다[47]. 이 연구는 체내에 순환하는 GDF15 레벨과 악액질 사이의 상관관계를 제시했으며, GDF15으로 인한 체중 감소가 뇌간 뉴런에서 GDNF family receptor-A-like (GFRAL)-Ret proto-oncogene (RET) 신호 전달 복합체에 의해 매개된다는 것을 보여주었다[47]. 또한 이 연구는 GFRAL-RET 경로의 활성화가 지질 대사 및 지방 조직에 관여하는 유전자의 발현을 유도하고 GDF15 매개 체중 감소가 adipose triglyceride lipase 녹아웃 마우스에서 예방된다는 것을 보여주었다. 이러한 획기적인 연구는 GDF15-GFRAL 경로의 억제가 마우스 모델에서 악액질 치료를 위한 새로운 전략임을 보여주었다.

악액질에 의한 지방조직의 손실

암 악액질은 골격근 손실과 병행하여 지방 조직의 소모를 동반한다. 지방조직의 wasting은 세 가지 다른 과정을 통해 발생한다[5]. 첫째, 지방 분해 활성이 증가하여 높은 수준의 유리 지방산과 글리세롤이 방출된다. 이 과정은 지방 분해를 자극하고 지방 조직에서 lipid mobilization-promoting adipokine ZAG의 순환 레벨의 증가와 관련이 있는 hormone-sensitive lipase의 활성화와 관련이 있다[53]. 둘째, 트리아실글리세롤을 글리세롤과 지방산으로 분해하는 lipoprotein lipase의 활성 감소는 지질 흡수를 방해한다[5]. 마지막으로 WAT의 새로운 지방 생성은 암 악액질 환자 또는 생쥐에서 감소함에 따라 트리아실글리세롤 합성과 지질 침착이 감소한다[5]. WAT는 암 악액질이 진행되면서 갈색 지방 조직('browning'으로 불림)으로 변형되기도 한다. Browning 과정은 미토콘드리아

에서 UCP1 (uncoupling protein 1)의 높은 발현으로 인해 발생하며, 이는 ATP 합성에서 열 발생으로 전기화학적 구배를 전환한다[42]. 이로 인해 암 악액질 환자에서 흔하게 나타나는 지질 동원 및 에너지 소비가 증가한다. 종양 또는 면역 세포에서 유래하는 IL-6 및 PTHrP와 같은 여러 인자가 UCP1의 조절에 관여한다고 알려져 있다[28]. 종합하면 골격근 및 지방 조직의 소모 증상은 지방 분해를 자극하고 에너지 소비를 증가시켜 암 악액질에 기여하는 중요한 요소이다. 근육조직과 지방조직의 손실로 인해 나타나는 체중 감소는 악액질 표현형에 40% 이상 기여하지만 최근 연구에 따르면 뇌, 간, 췌장, 심장 및 내장과 같은 다른 조직들도 악액질 발달에 관여한다고 알려져 있다. 따라서 암 악액질은 여러 다양한 조직에 동시에 영향을 미치는 다기관 증후군으로도 알려져 있다.

악액질에 의한 섭식장애와 체중감소의 상관관계

암 악액질의 진행 과정은 체중 감소 지표에 따라 세 가지 임상 단계로 나눌 수 있다: 전악액질(pre-cachexia, <10% 체중 감소), 악액질(cachexia, ≥10% 체중 감소), 불응성 악액질(refractory cachexia) (Fig. 2). 악액질의 빈도, 침투성 및 중증도는 매우 다양하며 종양의 유형 및 단계에 따라 다르다. 초기 단계의 악액질의 진단 또는 치료를 위한 특정 바이오마커는 현재까지 확인되지 않았다. 암 발생에 의한 섭식장애와 체중감소는 독립적인 기전에 의해 조절되며, 암은 음식 섭취와 무관한 체중 감소 또는 소모성 표현형과 함께 악액질을 유발하게 된다. 암 환자에서 악액질의 단계를 분류화 하려는 시도를 하고는 있지만, 섭식장애와 체중 감소의 발생 순서를 포함하여 두 증상 사이의 관계에 대한 정보는 상당히 제한적인 상황이다.

최근 연구에서 초파리와 포유류 시스템을 이용하여 새로운 암 악액질의 식욕억제 기전을 밝혔을 뿐만 아니라 악액질 발생과정시 섭식장애가 체중감소 증상보다 선행된다는 것을 발견하였다[62](Fig. 2). 초파리 암 모델에서 종양 유전자 yki의 과발현은 섭식장애 표현형이 5일째부터 일찍 시작되는 것으로 나타났으며, 이는 대부분의 암 환자가 전악액질(pre-cachexia) 단계에서부터 식욕 부진을 나타내는 것과 일치한다. 반면

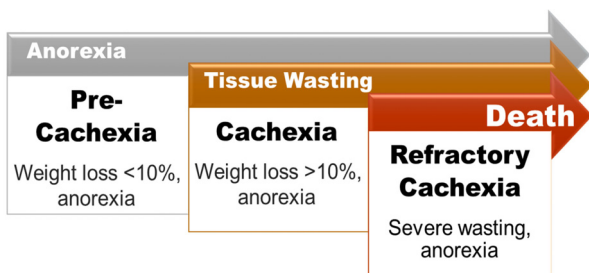


Fig. 2. Cancer cachexia can be categorized into three stages depending on the degree of weight loss. Anorexia occurs from early stages prior to the onset of tissue wasting.

장기들의 wasting 표현형은 섭식장애 표현형보다 늦은 15~20 일째에 나타나는 것을 발견하였다. 이러한 사실은 초파리 암 모델 뿐만 아니라 마우스 암 모델을 사용하여 검증하였다. C26 종양을 보유한 마우스 암 모델에서도 확인한 결과 INSL3 분비에 의한 식욕부진이 11일째에 시작되었지만 이 기간 동안 체중 변화는 관찰되지 않았다. 체중 및 근육/지방 위축 확인을 위한 마커들의 변화는 종양 세포 이식 후 2-3주에 발생하였으며, 이는 마우스 암 모델에서도 wasting 과정 이전에 식욕부진이 발생함을 시사하였다. 따라서, 초파리 모델에서 Dilp8의 억제가 암 악액질에 의한 근육/지방조직 손실 표현형을 완화시키지는 못하지만, Dilp8 억제가 악액질로 인한 식욕 부진 표현형을 회복시켜 Dilp8과 ImpL2가 각각 식욕억제와 체중감소를 조절하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 강조하였다.

새로운 암 악액질의 식욕부진을 담당하는 요인으로서 INSL3/Dilp8 발견의 중요성은 최근 논평에서도 거론되었으며[58], 악액질의 식욕억제를 유발하는 뇌의 새로운 종양 유래 인자의 발견을 강조하였다. 이전 연구는 진행성 또는 전이성 단계에서 암 유발 악액질에 초점을 맞추었다면, INSL3가 초기 단계에서 기능한다는 이 발견은 암 환자들에서 비자발적인 체중 감소가 발생함에 앞서 섭식장애를 나타낼 수 있음을 시사한다. 또한, 최근 증거에 따르면 pre-metastatic niche formation 과 같은 암에 의해 유발될 수 있는 다른 과정들이 전이성 질환으로 진행되기 전 암의 초기 단계에서 발생한다고 알려져 있다[39]. 따라서 초기 단계에서 일어나는 식욕부진 또는 기타 효과와 관련된 종양 유래 인자를 표적으로 하는 것은 암 악액질을 예방하거나 치료하는 데 도움이 될 것이다.

결론

이 논문에서 암 악액질의 주요 증상인 섭식장애와 근육/지방조직의 손실로 인한 체중감소의 주요 기전들에 대해서 논의하였다. 악액질의 기본 메커니즘에 대한 10년 이상의 연구에도 불구하고 이러한 악액질의 진단 또는 치료를 위한 특정 바이오마커는 여전히 알려지지 않았다. 이런 상황에서 최근 암 환자 섭식장애의 새로운 병인 기전 규명은 매우 의미가 있다. 암 조직에서 분비되는 INSL3를 타겟으로 악액질-섭식장애 진단과 치료 원천기술 개발 연구를 통해 암 환자의 항암치료 효능 증대에 활용될 수 있을 것이다. 또한, 현재까지 악액질을 진단하기 위한 분자 마커의 개발이 전무한 실정에서 INSL3가 암조직의 성장에 따라 발현 및 분비량이 증가되는 것으로 확인되었기 때문에, 이는 암성 악액질 및 암의 병기 판단을 위한 분자 진단 마커로 활용 가능할 것으로 예상되며 이를 바탕으로 악액질 치료를 위한 치료제 개발의 타겟으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 더불어, 악액질 뿐만 아니라 INSL3 펩타이드를 이용한 식욕억제제 개발을 통한 새로운 비만-대사 질환 치료 전략으로도 활용될 가능성이 있다고 사료된다. 암

악액질 증후군은 항암치료 등과 같은 화학 요법과 독립적으로 발생하지만 화학 요법이 섭식장애를 포함한 악액질 발달을 촉진할 수 있다는 증거가 있다. 그러나 악액질의 섭식장애 증상에 대한 화학요법의 효과를 뒷받침하는 분자 메커니즘은 아직 많이 알려져 있지 않은 실정이다. 따라서 INSL3 및 IGFBP와 같은 알려진 종양 유래 인자가 화학 요법에 의한 악액질 발생에 관여하는지 분석하는 것도 흥미로운 것이다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H. and Inui, A. 2013. Control of food intake and muscle wasting in cachexia. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45**, 2179-2185.
- Argiles, J. M., Anker, S. D., Evans, W. J., Morley, J. E., Fearon, K. C., Strasser, F., Muscaritoli, M. and Baracos, V. E. 2010. Consensus on cachexia definitions. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **11**, 229-230.
- Argiles, J. M., Busquets, S., Toledo, M. and Lopez-Soriano, F. J. 2009. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* **3**, 263-268.
- Argiles, J. M., Fontes-Oliveira, C. C., Toledo, M., Lopez-Soriano, F. J. and Busquets, S. 2014. Cachexia: a problem of energetic inefficiency. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **5**, 279-286.
- Argiles, J. M., Lopez-Soriano, J., Almendro, V., Busquets, S. and Lopez-Soriano, F. J. 2005. Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: a link with obesity? *Med. Res. Rev.* **25**, 49-65.
- Asp, M. L., Tian, M., Wendel, A. A. and Belury, M. A. 2010. Evidence for the contribution of insulin resistance to the development of cachexia in tumor-bearing mice. *Int. J. Cancer* **126**, 756-763.
- Baltgalvis, K. A., Berger, F. G., Pena, M. M., Davis, J. M., Muga, S. J. and Carson, J. A. 2008. Interleukin-6 and cachexia in ApcMin/+ mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **294**, R393-401.
- Bonaldo, P. and Sandri, M. 2013. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis. Model. Mech.* **6**, 25-39.
- Cai, D., Frantz, J. D., Tawa, Jr. N. E., Melendez, P. A., Oh, B. C., Lidov, H. G., Hasselgren, P. O., Frontera, W. R., Lee, J., Glass, D. J. and Shoelson, S. E. 2004. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* **119**, 285-298.
- Campos, C. A., Bowen, A. J., Han, S., Wisse, B. E., Palmiter, R. D. and Schwartz, M. W. 2017. Cancer-induced anorexia and malaise are mediated by CGRP neurons in the parabrachial nucleus. *Nat. Neurosci.* **20**, 934-942.
- Cohen, S., Nathan, J. A. and Goldberg, A. L. 2015. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **14**, 58-74.
- Coll, A. P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., Tadross, J. A., Cimino, I., Yang, M., Welsh, P., Virtue, S., Goldspink, D. A., Miedzybrodzka, E. L., Konopka, A. R., Esponda, R. R., Huang, J. T., Tung, Y. C. L., Rodriguez-Cuenca, S., Tomaz, R. A., Harding, H. P., Melvin, A., Yeo, G. S. H., Preiss, D., Vidal-Puig, A., Vallier, L., Nair, K. S., Wareham, N. J., Ron, D., Gribble, F. M., Reimann, F., Sattar, N., Savage, D. B., Allan, B. B. and O'Rahilly, S. 2020. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* **578**, 444-448.
- Costelli, P., Muscaritoli, M., Bossola, M., Penna, F., Reffo, P., Bonetto, A., Busquets, S., Bonelli, G., Lopez-Soriano, F. J., Doglietto, G. B., Argiles, J. M., Baccino, F. M. and Rossi Fanelli, F. 2006. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **291**, R674-683.
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdan, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., Cone, R. D. and Low, M. J. 2001. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* **411**, 480-484.
- Day, E. A., Ford, R. J., Smith, B. K., Mohammadi-Shemirani, P., Morrow, M. R., Gutgesell, R. M., Lu, R., Raphenya, A. R., Kabiri, M., McArthur, A. G., McInnes, N., Hess, S., Pare, G., Gerstein, H. C. and Steinberg, G. R. 2019. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat. Metab.* **1**, 1202-1208.
- Dewys, W. D., Begg, C., Lavin, P. T., Band, P. R., Bennett, J. M., Bertino, J. R., Cohen, M. H., Douglass Jr., H. O., Engstrom, P. F., Ezdinli, E. Z., Horton, J., Johnson, G. J., Moertel, C. G., Oken, M. M., Perlia, C., Rosenbaum, C., Silverstein, M. N., Skeel, R. T., Sponzo, R. W. and Tormey, D. C. 1980. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Med.* **69**, 491-497.
- Engineer, D. R. and Garcia, J. M. 2012. Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int. J. Pept.* **2012**, 287457.
- Evans, W. J., Morley, J. E., Argiles, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W. E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R. and Anker, S. D. 2008. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* **27**, 793-799.
- Ezeoke, C. C. and Morley, J. E. 2015. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **6**, 287-302.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaesus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S. and Baracos, V. E. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* **12**, 489-495.
- Figuroa-Clavevega, A. and Bilder, D. 2015. Malignant dro-

- sophila tumors interrupt insulin signaling to induce cachexia-like wasting. *Dev. Cell* **33**, 47-55.
22. Glass, D. J. 2010. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **13**, 225-229.
 23. Huang, X., Huang, Z., Yang, J., Xu, Y., Sun, J., Zheng, Q., Wei, C., Song, W. and Yuan, Z. 2016. Pancreatic cancer cell-derived IGFBP-3 contributes to muscle wasting. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **35**, 46.
 24. Imai, H., Soeda, H., Komine, K., Otsuka, K. and Shibata, H. 2013. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat. Care.* **12**, 38.
 25. Inui, A. 2001. Cytokines and sickness behavior: implications from knockout animal models. *Trends. Immunol.* **22**, 469-473.
 26. Inui, A. 2002. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J. Clin.* **52**, 72-91.
 27. Johnen, H., Lin, S., Kuffner, T., Brown, D. A., Tsai, V. W., Bauskin, A. R., Wu, L., Pankhurst, G., Jiang, L., Junankar, S., Hunter, M., Fairlie, W. D., Lee, N. J., Enriquez, R. F., Baldock, P. A., Corey, E., Apple, F. S., Murakami, M. M., Lin, E. J., Wang, C., During, M. J., Sainsbury, A., Herzog, H. and Breit, S. N. 2007. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat. Med.* **13**, 1333-1340.
 28. Kir, S., Komaba, H., Garcia, A. P., Konstantinos, P. E., Wei, L., Beate, L., Richard, A. H. and Bruce, M. S. 2016. PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab.* **23**, 315-323.
 29. Kir, S., White, J. P., Kleiner, S., Kazak, L., Cohen, P., Baracos, V. E. and Spiegelman, B. M. 2014. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* **513**, 100-104.
 30. Kwon, Y., Song, W., Droujinine, I. A., Hu, Y., Asara, J. M. and Perrimon, N. 2015. Systemic organ wasting induced by localized expression of the secreted insulin/IGF antagonist ImpL2. *Dev. Cell* **33**, 36-46.
 31. Langhans, W. and Hrupka, B. 1999. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides* **33**, 415-424.
 32. Laviano, A., Inui, A., Marks, D. L., Meguid, M. M., Pichard, C., Rossi Fanelli, F. and Seelaender, M. 2008. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **295**, E1000-1008.
 33. Laviano, A., Meguid, M. M., Yang, Z. J., Gleason, J. R., Cangiano, C. and Rossi Fanelli, F. 1996. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* **12**, 706-710.
 34. Mantovani, G., Maccio, A., Mura, L., Massa, E., Mudu, M. C., Mulas, C., Lusso, M. R., Madeddu, C. and Dessi, A. 2000. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J. Mol. Med (Berl)*. **78**, 554-561.
 35. Martinez-Sanchez, N., Alvarez, C. V., Ferno, J., Nogueiras, R., Dieguez, C. and Lopez, M. 2014. Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **28**, 703-712.
 36. Matthys, P. and Billiau, A. 1997. Cytokines and cachexia. *Nutrition* **13**, 763-770.
 37. Noguchi, Y., Yoshikawa, T., Matsumoto, A., Svaninger, G. and Gelin, J. 1996. Are cytokines possible mediators of cancer cachexia? *Surg. Today* **26**, 467-475.
 38. Patra, S. K. and Arora, S. 2012. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome. *Clin. Chim. Acta.* **413**, 1025-1034.
 39. Peinado, H., Zhang, H., Matei, I. R., Costa-Silva, B., Hoshino, A., Rodrigues, G., Psaila, B., Kaplan, R. N., Bromberg, J. F., Kang, Y., Bissell, M. J., Cox, T. R., Giaccia, A. J., Erler, J. T., Hiratsuka, S., Ghajar, C. M. and Lyden, D. 2017. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat. Rev. Cancer* **17**, 302-317.
 40. Penna, F., Bonetto, A., Muscaritoli, M., Costamagna, D., Minero, V. G., Bonelli, G., Rossi Fanelli, F., Baccino, F. M. and Costelli, P. 2010. Muscle atrophy in experimental cancer cachexia: is the IGF-1 signaling pathway involved? *Int. J. Cancer* **127**, 1706-1717.
 41. Powrozek, T., Mlak, R., Brzozowska, A., Mazurek, M., Golebiowski, P. and Malecka-Massalska, T. 2018. Relationship between TNF-alpha -1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF-alpha, and risk of cachexia in head and neck cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **144**, 1423-1434.
 42. Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M. and Spiegelman, B. M. 1998. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* **92**, 829-839.
 43. Scheede-Bergdahl, C., Watt, H. L., Trutschnigg, B., Kilgour, R. D., Haggarty, A., Lucar, E. and Vigano, A. 2012. Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia? *Clin. Nutr.* **31**, 85-88.
 44. Schwartz, M. W., Dallman, M. F. and Woods, S. C. 1995. Hypothalamic response to starvation: implications for the study of wasting disorders. *Am. J. Physiol.* **269**, R949-957.
 45. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J. and Baskin, D. G. 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* **404**, 661-671.
 46. Siddiqui, R. A. and Williams, J. F. 1990. Tentative identification of the toxohormones of cancer cachexia: roles of vasopressin, prostaglandin E2 and cachectin-TNF. *Biochem. Int.* **20**, 787-797.
 47. Suriben, R., Chen, M., Higbee, J., Oeffinger, J., Ventura, R., Li, B., Mondal, K., Gao, Z., Ayupova, D., Taskar, P., Li, D., Starck, S. R., Chen, H. H., McEntee, M., Katewa, S. D., Phung, V., Wang, M., Kekatpure, A., Lakshminarasimhan, D., White, A., Olland, A., Haldankar, R., Solloway, M. J., Hsu, J. Y., Wang, Y., Tang, J., Lindhout, D. A. and Allan, B. B. 2020. Antibody-mediated inhibition of GDF15-GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice. *Nat. Med.* **26**, 1264-1270.
 48. Tazi, E. and Errihani, H. 2010. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J. Palliat. Care* **16**, 129-137.
 49. Teunissen, S. C., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H. C., Voest, E. E. and de Graeff, A. 2007. Symptom prevalence

- in patients with incurable cancer: a systematic review. *J. Pain Symptom Manage.* **34**, 94-104.
50. Tisdale, M. J. 2002. Cachexia in cancer patients. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 862-871.
 51. Tisdale, M. J. 2008. Catabolic mediators of cancer cachexia. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **2**, 256-261.
 52. Tisdale, M. J. 2009. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol. Rev.* **89**, 381-410.
 53. Torti, F. M., Dieckmann, B., Beutler, B., Cerami, A. and Ringold, G. M. 1985. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an *in vitro* model of cachexia. *Science* **229**, 867-869.
 54. Tsai, V. W., Husaini, Y., Manandhar, R., Lee-Ng, K. K., Zhang, H. P., Harriott, K., Jiang, L., Lin, S., Sainsbury, A., Brown, D. A. and Breit, S. N. 2012. Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the TGF-beta family cytokine MIC-1/GDF15. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **3**, 239-243.
 55. Tsai, V. W., Lin, S., Brown, D. A., Salis, A. and Breit, S. N. 2016. Anorexia-cachexia and obesity treatment may be two sides of the same coin: role of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15. *Int. J. Obes (Lond)*. **40**, 193-197.
 56. Turton, M. D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S. A., Edwards, C. M., Meeran, K., Choi, S. J., Taylor, G. M., Heath, M. M., Lambert, P. D., Wilding, J. P., Smith, D. M., Ghatei, M. A., Herbert, J. and Bloom, S. R. 1996. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* **379**, 69-72.
 57. Wagner, E. F. and Petruzzelli, M. 2015. Cancer metabolism: A waste of insulin interference. *Nature* **521**, 430-431.
 58. Wang, G., Zhang, H. and Lyden, D. 2021. Tumour-regulated anorexia preceding cachexia. *Nat. Cell. Biol.* **23**, 111-113.
 59. Warren, S. 1932. The immediate causes of death in cancer. *Am. J. Med. Sci.* **184**, 610-615.
 60. Woods, S. C., Schwartz, M. W., Baskin, D. G. and Seeley, R. J. 2000. Food intake and the regulation of body weight. *Annu. Rev. Psychol.* **51**, 255-277.
 61. Woods, S. C., Seeley, R. J., Porte Jr, D. and Schwartz, M. W. 1998. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* **280**, 1378-1383.
 62. Yeom, E., Shin, H., Yoo, W., Jun, E., Kim, S., Hong, S. H., Kwon, D. W., Ryu, T. H., Suh, J. M., Kim, S. C., Lee, K. S. and Yu, K. 2021. Tumour-derived Dilp8/INSL3 induces cancer anorexia by regulating feeding neuropeptides via Lgr3/8 in the brain. *Nat. Cell. Biol.* **23**, 172-183.

초록 : 암 악액질의 주요 병인 기전 및 최근 연구 동향

염은별^{1,2*}

(¹경북대학교 생명과학부, ²경북대학교 BK21 Four 첨단복합 생명과학 교육연구단)

암 악액질은 암으로 인한 다기관 대사성 질환으로 식욕부진과 체중 감소가 주요 증상이다. 일반적으로 암 환자의 식욕부진과 체중감소는 항암화학요법 치료와 암 환자의 생존율에 악영향을 미치는 심각한 문제이다. 암 악액질은 일반적으로 췌장암, 폐암, 결장암 등 소화기관 암 환자의 약 80%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며, 림프종이나 유방암 환자에서는 비교적 드물다. 암 악액질에 의한 식욕부진은 화학요법에 의해서도 일어나지만, 화학요법과는 독립적으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 암 악액질의 발병기전으로는 종양 조직에 의해 과도하게 증가되는 염증성 사이토카인에 의한 정상 조직 기능의 저하가 주요 원인이다. 암 악액질의 메커니즘은 아직 완전히 이해되지 않았기 때문에 현재 악액질을 치료할 치료제나 진단 바이오마커가 없는 실정이다. 최근 발표된 연구에서는 암세포에서 분비되는 물질이 악액질에 의한 식욕억제를 일으키는 것이 확인되었고 그 분자생물학적 기전이 밝혀졌다. 이 물질의 발현 및 분비 증가는 암 환자의 악액질 증상과 통계적으로 상관관계가 있는 것으로 밝혀져 암악액질 진단 및 치료제 개발에 활용될 것으로 기대된다. 이 논문에서는 암 악액질의 주요증상인 섭식장애와 체중감소의 이해를 돕고자 알려진 원인과 분자 기전들의 내용을 소개하겠다.