



Association between cancer metabolism and muscle atrophy

Yeonju Seo¹ · Ju-Ock Nam^{1,2}

암 대사와 근위축의 연관성

서연주¹ · 남주옥^{1,2}

Received: 3 November 2022 / Accepted: 1 December 2022 / Published Online: 31 December 2022
© The Korean Society for Applied Biological Chemistry 2022

Abstract Skeletal muscle accounts for about 40-50% of body weight and is an important tissue that performs various functions, such as maintaining posture, supporting soft tissues, maintaining body temperature, and respiration. Cancer, which occurs widely around the world, causes cancer cachexia accompanied by muscular atrophy, which reduces the effectiveness of anticancer drugs and greatly reduces the quality of life and survival rate of cancer patients. Therefore, research to improve cancer cachexia is ongoing. However, there are few studies on the link between cancer and muscle atrophy. Cancer cells exhibit distinct microenvironment and metabolism from tumor cells, including tumor-associated macrophages (TAM), tumor-associated neutrophils (TAN), and insulin resistance due to the Warburg effect. Therefore, we summarize the microenvironment and metabolic characteristics of cancer cells, and the molecular mechanisms of muscle atrophy that can be affected by cytokine and insulin resistance. In addition, this suggests the possibility of improving cancer cachexia of substances affecting TAM, TAN, and Warburg effect. We also summarize the mechanisms identified so far through single agents and the signaling pathways

mediated by them that may ameliorate cancer cachexia.

Keywords Cancer cachexia · Insulin resistance · Muscle atrophy · Tumor-associated macrophages · Tumor-associated neutrophils · Warburg effect

서론

신체 체중의 약 40-50%를 차지하는 골격근은 모든 신체 단백질의 50-75%를 차지하는 인체의 가장 역동적이고 중요한 조직이다. 골격근은 신체 내에서 자세 유지, 연조직의 지지, 체온 유지, 호흡 등 다양한 기능 및 힘줄에 의해 뼈에 부착되어 신체의 모든 움직임에 관여한다. 또한 골격근은 포도당 흡수와 저장에 위한 조직이며 몸 전체의 에너지와 단백질 대사에 영향을 미치는 데 중요한 역할을 한다[1]. 신체에 충분한 연료가 공급되지 않을 때, 근육에 단백질로 저장된 아미노산이 분해되어 포도당 신생을 통해 신체에 에너지를 공급한다[2]. 감소된 근육량은 신체가 질병, 감염 및 근육소실과 싸우는 데 도움이 되도록 하는 근육에서 방출되는 myokine, cytokine과 같은 이펙터 분자 및 아미노산의 중요한 저장소의 손실로 이어지게 된다[1]. 이와 같은 이유로 골격근의 위축을 막는 것은 인체의 대사, 삶의 질 개선 등의 측면에서 주목받고 있다.

“악액질(Cachexia)”라는 단어는 그리스어 단어 “Kakos (나쁜)”과 “Hexia (조건)”에서 파생되었다. 악액질은 영양 보충으로 완전히 회복되지 않는 지속적인 식욕부진, 근육 손실, 지방 감소를 일으키는 근본적인 질병과 관련된 복잡한(multifactorial) 질환으로서 암, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 신장 질환, AIDS와 같은 다양한 질병으로부터 유발된다. 그 중, 악액질은 특히 암 환자의 최대 80%에서 발생하며, 암으로 인한 사망의 최소 20%의 직접적인 원인으로 추정된다. 현재 항암제로 널리 사용되고

Ju-Ock Nam (✉)
E-mail: namjo@knu.ac.kr

¹Department of Food Science and Biotechnology, Kyungpook National University 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 41566, Republic of Korea

²Institute of Agricultural Science & Technology, Kyungpook National University, Daegu 41556, Republic of Korea

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.

있는 cisplatin[3], docetaxel[4], doxorubicin[5]과 같은 약물은 종양 억제 효과는 나타나지만, 근위축과 같은 악액질을 유도하는 것으로 보고되어 있다. 암 악액질은 항암제의 치료에 대한 효과를 감소시키며, 암환자들의 삶의 질과 생존율을 크게 감소시킨다고 보고하였다[6]. 특히 지방량의 손실과 무관하게 근육의 손실은 암 악액질 표현형의 주요 특징 중 하나이며 영양 보충에 의해 회복되지 않는다. 이러한 악액질로 인해 나타나는 체중 감소와 근육량의 감소는 대장암 보유 마우스[7], 폐암 보유 마우스[8]에서 확인하였으며, 근관 직경의 감소는 종양 배치를 처리한 근육세포에서도 확인하였다[9]. 또한 암 세포는 염증 신호를 유도하는 사이토카인뿐 아니라, Lipid mobilizing factor 및 Proteolysis-inducing factor와 같은 인자를 방출하여 만성 전신 염증을 일으킨다[10]. 이러한 만성 전신 염증은 신체 활동이 없는 경우에도 -100-200 kcal/day 만큼 증가하는 휴식 에너지 소비를 증가시키는 것을 포함하여[11] 신진 대사에 변화를 초래한다. 이와 같은 암과 근위축의 임상적 관련성 및 암 악액질의 심각성에도 불구하고, 암 관련 지속적인 조직 소비를 효과적으로 상쇄하기 위한 치료의 정의된 기준이 없는 것은 매우 심각한 의학적 문제이다. 따라서, 본 논문에서는 암으로 인한 근위축의 원인을 암세포의 대사와 암세포로 인한 염증 신호에 대해 초점을 맞추어 정리하고, 암 악액질 치료에 도움을 줄 수 있는 소재에 대해 정리하였다.

본 론

암으로 인한 인슐린 저항성

1920년대, Otto Heinrich Warburg는 종양 세포가 미토콘드리아 호흡에서 당분해로 전환함으로써 비정상적인 방식으로 에너지를 생산한다는 것을 발견하였다. 정상세포는 산소의 존재 하에, 먼저 해당작용을 통해 포도당을 피루브산으로 대사한 다음, 미토콘드리아에서 TCA 회로 및 전자전달 시스템을 통해 피루브산의 대부분을 CO₂로 완전히 산화시키며 38 mol의 ATP를 생성한다. 이를 산화 인산화 과정(oxidative phosphorylation)이라 하며, 이 과정 중, 전자전달 시스템을 통과한 전자가 최종전자 수용체인 산소에 전달되고 수소이온과 결합해 물을 생성한다. 따라서, 산화적 인산화 과정에는 산소가 필수적이다. 한 정상세포에서 산소가 제한될 때, 세포는 포도당을 피루브산으로 대사한 다음, pyruvate가 lactate로 전환되고 이는 TCA cycle에 들어가지 않고 축적된다. 이를 혐기성 당분해(anaerobic glycolysis)라 하며 최종적으로 2 mol의 ATP를 생성한다. 혐기성 당분해 동안 젖산이 생성되는 것은 해당작용을 지속할 수 있게 하지만 ATP 생산을 최소화하기 때문에 산화적 인산화에 비해 덜 효율적이다.

Warburg는 암세포가 산소의 존재 여부에 관계없이 대부분의 포도당을 젖산으로 전환시키는 경향이 있음을 관찰했으며, 이를 호기적 해당이라 명명하였다. 암세포가 산소가 충분한 조건 하에서도 호기적 해당을 지속하는 이유는 현재까지 명확하게 밝혀진 바가 없다. 결론적으로, 암세포는 생존, 증식, 전이를 위한 충분한 에너지를 얻어야하기 때문에 정상세포보다 더 많은 포도당 분자를 필요로 하며, 암세포에서 호기적 해당 과정 동안 생성된 젖산은 간으로 이동하여 피루브산으로 대사된 후 ATP

를 이용하여 포도당으로 전환된다. 이와 같이 포도당과 젖산의 순환 회로를 '코리회로(cori cycle)'라고 한다.

간조직에서의 포도당생산 증가는 암 환자들이 관찰되는 포도당의 내성 감소를 일으킴으로써 간조직에서의 포도당 생산의 증가는 고혈당증을 유발한다[12]. 이 때문에 혈중 포도당 농도가 높아지면 체장은 혈당 수치를 낮추기 위해 포도당을 글리코겐으로 합성시키는 인슐린(insulin)을 생성하게 되고, 이것이 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)로 이어진다. 메커니즘은 불명확하지만, 많은 연구 결과에 따르면 인슐린 저항성은 생체 외 근육에서 고혈당증에 의해 생성될 수 있다. 이는 유형 1 당뇨병 환자의 신체와 골격근에서 고혈당증으로 유도된 인슐린 저항성에서도 확인할 수 있다[13]. 인슐린 민감성이 손상되어 인슐린 저항성이 일어나면 골격근 질량, 지방 조직 및 기타 조직에 악영향을 미쳐 암 악액질을 악화시킬 수 있다. 이는 고혈당증을 가진 db/db 마우스에서의 근육 크기 감소와 근육 단백질 분해 가속화에서 확인할 수 있다[14].

근육 단백질 합성의 분자적 기전

Insulin like growth factor I (IGF-1)은 인슐린과 유사한 분자 구조를 가진 호르몬이다. IGF-1은 근육 비대에 중요한 역할을 하는 인자로, 이는 IGF-1이 형질전환 마우스의 골격근에서 과발현되었을 때 근육 크기가 증가하는 것[15]과 분화된 근육 세포에 IGF-1의 첨가가 근관 비대를 촉진하는 것에서 확인할 수 있다[16]. IGF-1이 IGF-1 receptor에 결합하거나, 인슐린이 인슐린 수용체(IR, insulin receptor)에 결합을 하면 Insulin receptor substrate 1 (IRS-1)이 티로신 인산화반응이 활성화된다. 인산화된 IRS-1은 Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)의 p85 서브유닛의 SRC 상동성 2 (SH2) 도메인의 인산화를 통해 PI3K를 활성화시킨다[17]. 활성화된 PI3K는 또 다른 서브유닛인 p110 α 를 통해 세포막의 인지질 성분인 PI 4,5-bisphosphate (PIP2)의 PIP3로의 인산화를 촉진하여 세포를 자극하고 원형질막으로 전좌될 때까지 비활성 형태로 세포질에 상주하는 PDK1과 AKT를 원형질막으로 모집한다. Phosphatase and tensin homolog (PTEN)은 PIP3를 PIP2로 탈인산화 시키는 유전자로, 이는 근육세포 C2C12에 γ -secretase inhibitor 처리로 인한 PTEN과 pAKT 단백질의 상반된 발현량 차이[18]로 확인할 수 있으며, PI3K가 Akt의 상위 인자라는 증거는 IGF 유도 닭 근아세포의 증식에서 PI3K의 ATP 결합 부위와 경쟁함으로써 억제제 역할을 하는 LY2694002 처리 시 Akt의 발현량이 낮아진 것으로 확인할 수 있다[19]. PDK1은 이어서 트레오닌 T308 상에서 Akt를 인산화시켜 Akt 활성의 증가를 유도하며, 이는 mTORC1을 억제하는 TSC1/2를 불활성화시킴으로써 간접적으로 mTORC1을 활성화시킨다. mTORC1은 Raptor (regulatory protein associated with mTOR), Deptor (DEP domain containing mTOR interacting protein), PRAS40 (proline-rich Akt substrate of 40kDa) 및 GbL을 포함하며[20], mTORC2는 Raptor가 아닌, Rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR)와 억제제 요소인 mSin1, Proton1/2를 가지고 있다는 점에서 구별되며 Akt의 인산화 및 활성화를 조절하는 기능을 한다. mTOR의 억제제인 rapamycin은 근섬유 비대증을 유발한 모델의 근섬유 성장을 억제하며[21] 이는 rapamycin 처리 시 근육 후기 분화 마커인 MyoD의 단백질 발현량이 감소한 것으로 확인할 수 있다

[22].

Catabolite activator protein (CAP)은 N-말단에 리간드 결합 도메인이 있고, C-말단에 DNA-결합 도메인이 있으며 100개 이상의 프로모터에서 번역을 활성화시킨다[23]. CAP은 allosteric effector cAMP의 존재 하에서, 타겟 프로모터 내 또는 그 근처의 특정 DNA 부위에 결합하고, RNA polymerase holoenzyme 이 결합하고 전사를 개시함으로써 기능한다[23]. eukaryotic initiation factor 4F (eIF4F)는 messenger RNA의 5' CAP에 결합하여 번역 개시를 촉진하는 복합체이며, 3개의 서브유닛인 eIF4E, eIF4G, eIF4A로 구성되어 있다. eIF4E는 eIF4G는 40S 리보솜 서브유닛을 mRNA로 모집하는 역할을 하는 scaffold이며 ATP 의존성 RNA 헬리카아제인 eIF4A는 리보솜 결합 및 후 번역에 도움을 준다. 특히, eIF4E는 번역 개시에서 속도 제한의 역할을 하며, Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1 (4EBP1)과 헤테로다이머를 이루어 불활성화 상태로 존재한다. IGF-1/Akt의 하위 인자인 mTORC1은 ATP를 사용하며 4EBP1을 Thr-37 및 Thr-46 기질에서 인산화하여 4EBP1을 eIF4E로부터 방출시킨다. 이로써 mTORC1이 간접적으로 eIF4E를 활성화하여 단백질 합성을 위한 CAP-의존성 번역이 개시된다.

mTORC1은 또한 p70S6K의 트레오닌 389 잔기의 인산화를 유도하고 그의 하위 인자인 S6 (p70S6K-induced phosphorylation of the small ribosomal protein 6) 및 eIF4B (eukaryotic translation initiation factor 4B)의 인산화를 유도한다. S6는 40S 리보솜 서브유닛의 성분이며, 유전적 메시지를 해독하는 기능을 한다. eIF4B는 eIF4F의 서브유닛으로 알려진 eIF4A의 활성을 자극하며 eIF3A 서브유닛을 통해 진행 번역의 개시 단계에서 역할을 하는 단백질 복합체인 eIF3에 결합한다. mTOR의 억제제인 rapamycin이 인슐린을 처리한 마우스 골격근 조직에서 p-Akt의 발현량은 감소시키지 못하나, p-4EBP1 및 p-p70S6K의 단백질 발현량을 감소시켰다는 점은 mTOR가 Akt의 하위 인자이자 p-4EBP1 및 p-p70S6K의 상위 인자이라는 점을 뒷받침한다[24].

Eukaryotic initiation factor 2B (eIF2B)는 eIF2에 대한 구아닌-뉴클레오타이드 교환 인자이며, 비활성 eIF2-GDP를 활성 eIF2-GTP로 변환시킨다. eIF2는 개시 tRNA를 리보솜에 결합하고 mRNA AUG 코돈 인식을 촉진하여 단백질 합성을 위한 전사를 시작한다. 글리코겐 합성효소 키나아제인 GSK3b는 eIF2B를 인산화하여 불활성화 형태로 만듦으로써 단백질 합성을 억제한다. 하지만, Akt는 GSK3를 인산화하여 불활성하게 함으로써 간접적으로 eIF2B를 활성화시켜 단백질 합성을 유도한다. Akt가 GSK3의 상위 인자이라는 점은 쥐 골격근 조직에서 Akt의 억제제인 MK-2206을 처리한 실험에서 근거를 보여준다. 그 결과는 MK-2206처리 시 인산화된 GSK3가 줄어드는 것으로 확인할 수 있다[25].

미토콘드리아는 근육 기능에 에너지를 제공하는 중요한 세포 소기관이다. 미토콘드리아 기능 장애를 일으키면 에너지가 줄어들고 활성 산소 종이 과도하게 생성되어 근위축을 유발할 수 있다. ATP citrate lyase인 ACL은 citrate 및 Coenzyme A (CoA)를 acetyl-CoA 및 옥살로 아세테이트로의 전환을 촉매하는 역할을 한다. ACL의 녹다운은 포도당 의존성 지질 합성의 손상과 미토콘드리아 기능장애를 나타내는 미토콘드리아 막전

위의 상승으로 이어진다[26]. Cardiolipin은 미토콘드리아 내막에 국한되어 합성되는 인지질로, 미토콘드리아 막 형태, 안정성, 역동, 생합성, 단백질 수송 등의 미토콘드리아 기능에서 중요한 역할을 한다[27]. ACL이 cardiolipin이 증가하게 되어 미토콘드리아 복합체의 활성이 증가하여 산소 소비와 세포 ATP 수치가 증가하게 된다. Akt는 ACL을 활성화시키는 것으로 알려져 있으며, ACL 유전자 침묵은 IGF1에 의해 매개되는 단백질 합성 및 MHC 단백질 수준의 증가를 유의미하게 감소시켰다[28]. IGF/Akt/ACL/cardiolipin은 미토콘드리아 기능 조절을 통해 ATP를 합성함으로써 근육 단백질 합성을 유도할 수 있다.

근육 단백질 분해의 분자적 기전

단백질이 유비퀴틴에 의해 표지된 후 프로테아좀에 의해 세포질과 핵에서 정교한 조절을 통해 분해되며 이 과정을 유비퀴틴 프로테아좀 시스템(ubiquitin-proteasome system; UPS)라 하며 진행 단백질 분해의 중요한 기전 중 하나이다. UPS는 기질 단백질에 76개의 아미노산으로 이루어진 유비퀴틴이 공유결합을 통해 표지되고 이를 26S 프로테아좀이 인지하여 분해되는 기작이다. 기질 단백질에 유비퀴틴이 표지되는 과정은 세 가지 효소인 E1 (유비퀴틴 활성화 효소), E2 (유비퀴틴 접합 효소), E3 (유비퀴틴 리가아제)의 연속적인 반응에 의해서 일어난다.

먼저, 76개의 아미노산으로 이루어진 유비퀴틴의 C말단 카르복실기가 ATP 의존성 반응으로 AMP를 방출하며 E1 리가아제 내의 활성 부위 시스테인 잔기에 티오에스테르 결합을 통해 부착된다. 이어서, E2 유비퀴틴 접합 효소는 활성화된 유비퀴틴-E1 효소 복합체에 결합하여 트랜스에스테르화 반응을 통해 E1에서 E2의 활성 시스테인 부위로의 유비퀴틴 이동을 촉매한다. 마지막 E3 유비퀴틴 리가아제는 유비퀴틴화 캐스케이드의 마지막 단계를 촉매하며, E2는 유비퀴틴을 활성화된 유비퀴틴을 기질로 결합하는 E3로 전달한다. 또 다른 유비퀴틴은 기질에 부착되는 유비퀴틴에 부착되고, 따라서 유비퀴틴의 연속적인 결합을 통해 폴리유비퀴틴사슬 형태가 된다. 폴리유비퀴틴화된 기질은 ATP 의존성 반응에서 26S 프로테아좀이라고 불리는 단백질 분해 복합체에 의해 분해된다.

근육 단백질 분해를 일으키는 E3 리가아제는 대표적으로 Muscle RING finger 1 (MuRF-1)과 F-box only protein, atrogin-1 (MaFbx)가 있다. Forkhead box O1, 2, 3 (FoxO1, 2, 3)는 탈인산화되어 핵 내로 전좌되어 MuRF-1과 MaFbx를 전사하며, FoxOs는 Akt에 의해 인산화됨으로써 활성이 억제된다.

‘Eating of self’라는 그리스어에서 파생된 ‘자가포식(autophagy)’는 리소좀 의존성 조절 메커니즘을 통해 불필요하거나 기능이 없는 세포 구성 요소를 자연적으로 분해하는 파괴 기체이며, 성장, 분화, 영양 결핍 및 산화 스트레스에 대한 반응, 세포 사멸, 거대 분자를 포함한 다양한 세포 기능을 조절하기 위한 것이다. 대부분의 자가포식 유도 신호는 mTOR 단백질 복합체(mTORC1 및 mTORC2) 단계에서 조절된다. 정상 조건에서 mTORC1은 ULK1/2 (unc-51 like autophagy activating kinase) 자가포식 복합체의 불활성화를 통해 자가포식 활성을 억제한다. ULK1 및 Autophagy related protein 13 (Atg13)의 mTORC1 의존성 인산화는 ULK1/2 복합체의 불활성화 및 자가포식의 하향 조절을 초래하며, 스트레스 하에서 mTORC1은 억제되고 ULK1/2 복합체는 탈인산화된다. ULK1/2는 Atg13 및 FIP200 자체를 인

산화하고 자가포식을 활성화시키며, 이는 지질 키나아제 VPS34 및 조절 단백질 Beclin1을 포함하는 PI3K complex membrane nucleation stage와 식세포(격리막) 형성을 조절한다. PI3K 활성화에 의해 생성되는 Phosphatidylinositol 3-phosphate는 PI3P 결합 도메인을 함유하는 자가포식 관련 유전자의 landing pad로 작용한다. 이 중에서도 WIPI1-4 및 DFCP1은 오메가좀이라고 불리는 막 구조 형성에 관여하며, 이는 오메가좀 전구체 분리막의 연장을 위한 플랫폼을 만드는 구조이다. 식세포의 연장은 두 개의 유비퀴틴-유사 접합 시스템에 의존하며, 먼저 ATG12는 ATG7 및 ATG10 단백질의 작용을 통해 ATG5 단백질에 공유 접합된다. 이어서 ATG12-5 이량체에 대한 ATG16L1 단백질의 모집은 더 큰 복합체의 형성을 초래하며 이어서 ATG12-5-16L1 올리고머를 형성하여 지질 분자를 ATG8 동원체인 MAP1LC3, GATE16, GABARAP에 접합시키는 E3 리가아제의 역할을 한다. 용해력을 얻기 위해, 오토파고좀은 후기 엔도좀 또는 리소좀과 융합한다. 포유류 세포에서 융합은 Lysosome-associated membrane protein 2, STX17 및 WAMP8과 같은 SNARE 단백질 및 RAB 단백질(RAB5 및 RAB7)을 필요로 한다. 오토파고좀 외막의 융합 후 내막에 포함된 물질은 리소좀 가수분해효소의 작용에 의해 분해된다.

Akt는 mTOR를 활성화시켜 ULK1/2의 활성화를 억제함으로써 간접적으로 자가포식을 억제할 수 있다. 또한, mTORC1은 자가포식에 관여하는 유전자의 발현을 조정하는 전사 인자를 코딩하는 TFEB를 세린 인산화함으로써 억제되며, AKT/PKB는 세린 467에서 TFEB를 인산화하고 TFEB 핵 전좌를 억제함으로써 자가포식을 억제한다.

또한, E3 유비퀴틴 리가아제인 MuRF-1과 MaFbx를 전사시키는 FoxO는 자가포식 조절에서 확립된 역할을 가지고 있다. FoxO 패밀리 중 하나인 FoxO3는 근육에서 여러 자가포식 유전자(ATG4, ATG12, BECN1, BNIP3, LC3, ULK1, ULK2 및 VSP34)의 전사 조절자로서 확인되었다. FoxO1은 전사-비 의존적 방식으로 자가포식을 유도하며, FoxO1은 세포질에서 아세틸화되고 Atg7에 결합함으로써 오토파고좀 생물발생의 주요 조절자와의 직접적인 상호작용에 의해 자가포식을 유도한다.

암과 면역 세포

대식세포

대식세포는 암세포, 미생물, 세포 찌꺼기 및 표면에 특이적인 단백질이 없는 이물질과 같은 병원균을 삼키고 소화하는 면역계의 백혈구의 일종이다. 이 과정을 식균작용(phagocytosis)이라고 하며 감염과 부상으로부터 숙주를 방어하는 역할을 한다. 식균작용 외에 대식세포는 선천적 면역(비특이적 방어)에 중요한 역할을 하며 림프구와 같은 다른 면역 세포를 모집하여 후천적 면역(특이적 방어)를 시작하는데 도움이 된다. 염증을 일으키고 면역체계를 자극시키는 기능 외에도 대식세포는 항염증 기능을 하고 사이토카인을 방출함으로써 면역 반응을 감소시키기도 한다. 이러한 염증을 일으키는 대식세포를 M1 대식세포라고 하고, 염증을 감소시키는 대식세포를 M2 대식세포라 한다. 염증에 대한 반응 외에도 발현하는 사이토카인의 차이에 의해 M1/M2 대식세포를 구별할 수 있다. M1 대식세포는 IL-1b, IL-8,

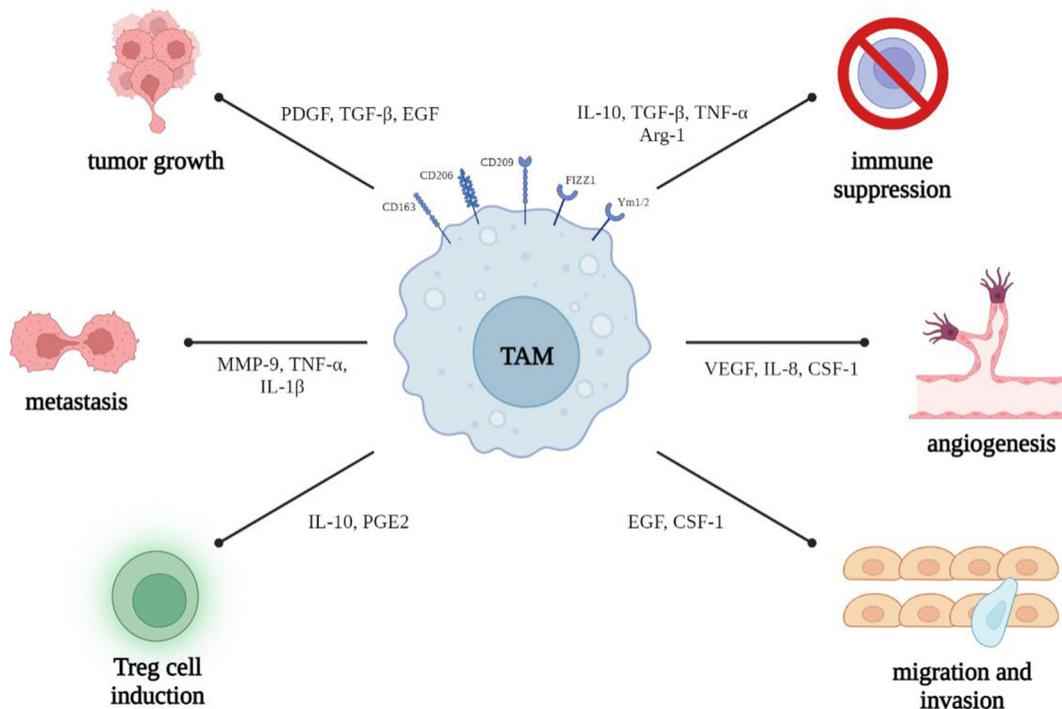


Fig. 1 Tumor-Associated Macrophage’s roles in cancer growth. PDGF; Platelet-derived growth factor, TGF-β; Transforming growth factor-beta, EGF; Epidermal growth factor, IL-10; Interleukin-10, TNF-α; Tumor necrosis factor-alpha, Arg-1; Arginase-1, VEGF; Vascular endothelial growth factor, IL-8; Interleukin-8, CSF-1; Colony stimulating factor-1, PGE2; Prostaglandin E2, MMP-9; Matrix metalloproteinase-9, IL-1β; Interleukin-1beta

IL-12, IL-23, tumor necrosis factor- α (TNF- α), CXCL10 등의 전염증성 사이토카인, 케모카인 등을 발현하며 전종양 활성을 가진다. 반면에, M2 대식세포는 IL-10, transforming growth factor- β (TGF- β), Arginase 1으로 특징지어지는 항염증성 사이토카인, 케모카인, 이펙터 분자 등을 발현하며 항종양 활성을 가진다.

종양미세환경의 형성에 참여하고 침윤된 대식세포는 종양-관련 대식세포(tumor-associated macrophages; TAM)로 특징지어지고, 이는 M2 대식세포와 유사한 표현형을 갖는 것으로 간주된다. TAM 분비 사이토카인은 암 세포에서 항세포사멸 프로그램을 유도한다[29]. 몇 년 간의 연구에 따르면, TAM은 상피 성장 인자(EGF), 혈소관 유래 성장 인자(PDGF), TGF- β 1, 간세포 성장인자(HGF) 및 상피 성장 리간드 수용체(EGFR) 패밀리 및 기본 섬유아세포 성장인자(BFGF) 및 IL-6, IL-10을 포함한 종양 세포 증식 및 생존을 자극하는 다양한 사이토카인을 발현할 수 있다. TAM에서 유래한 IL-6는 JAK/STAT 신호전달을 통해 BCL-2, MCL-1과 같은 항세포사멸 인자를 방출할 수 있을 뿐만 아니라 세포 증식에 중요한 인자들을 발현한다[30]. TAM은 또한 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF) 및 케모카인인 CCL18을 상향조절함으로써 종양 신생 혈관 생성에 기여한다[29]. 피부암 마우스 모델에서, TAM에서 유래한 VEGF-A는 신생혈관 생성을 유도하는 것으로 보고되어 졌으며[31], 유방암 마우스 모델에서 TAM에서 유래한 CCL18이 신생혈관 생성을 유도하는 것으로 보고되어졌다[32]. TGF- β 는 TAM에서 방출되는 인자 중 하나로, 이는 암 세포의 이동을 촉진하며[33], 이와 같은 역할은 TAM에서 유래된 상피 성장 인자(EGF)[34], 인슐린 유사 성장인자(IGF-1)[35]의 난소암 모델과 chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1)[36]의 유방암 모델에서도 확인되어진다.

호중구

호중구는 인간 백혈구의 40-70%를 차지하며 주로 침입 병원균에 대한 선천 면역에 필수적이다. 호중구는 식세포의 일종으로, 박테리아 감염, 일부 암에 의한 염증의 시작 단계에서 염증 부위로 이동하는 염증 세포의 첫 번째 반응자 중 하나이다. 사이토카인의 자극에 따라 호중구는 항종양(N1) 또는 친종양(N2) 표현형으로 분극화 할 수 있는 잠재력을 얻는다[37]. 이를 각각 N1 tumor-associated neutrophils (N1 TAN) 및 N2 tumor-associated neutrophils (N2 TAN)이라 하며, N1 TAN은 높은 수준의 IL-12, TNF- α , CCL3, ICAM-1, CCL9, CXCL10 및 낮은 수준의 arginase-1, MMP-9, VEGF를 발현하는 반면 N2 TAN은 높은 수준의 CCL5, CCL2, VEGF, MMP-9, arginase-1과 낮은 수준의 TNF- α , CCL-3, ICAM-1 등을 발현한다. TGF- β 의 존재 하에서, 호중구는 전형적으로 전종양 특성과 상관관계가 있는 N2 프로파일을 보여주는 반면, IFN- β 풍부 환경에서 호중구는 항종양 특성을 갖는 N1 표현형으로 전환한다[38].

N1 TAN은 세포사멸을 유도하는 리간드로서 기능하는 사이토카인인 TNF-related apoptosis induce ligand (TRAIL)은 형질전환 및 종양 세포에서 우선적으로 세포사멸을 유도한다. 이와 관련하여 IFN- γ 로 자극된 호중구로부터 유래한 TRAIL이 백혈병 세포주에서 세포사멸을 유도한다는 사실이 발견되었으며[39], Leudwig 등[40]은 방광암에서 Bacillus Calmette-Geurin의

면역자극 효과를 매개하는 기전을 연구함으로써 인간 호중구의 TRAIL 매개 항종양 활성을 확립하였다. 또한 TRAIL은 시험관 내에서 TRAIL 민감성 종양 세포에 대해 활성화된 NK 세포의 세포독성 활성에 관여하는 것으로 확인되었다[41]. N1 TAN은 다양하고 강력한 ROS를 생성하고 방출하며 암세포에 대해 종양을 초래하는 유전 독성 활성 및 종양 세포의 사멸로 이어지는 세포독성 작용의 이중효과를 발휘한다[42]. N1 TAN에서 유래한 ROS 중 하나인 Hypochlorous acid는 세포막의 직접적인 파괴를 통해 종양 세포에 세포 독성을 나타내는 것으로 알려졌다. 특히, ROS 매개 Akt 활성화는 전립선 암 세포에서 세포사멸을 유도하고[43], ROS 매개 JNK/p38 MAPK 신호전달 활성화는 전세포사멸 인자인 Bax를 상향조절하고, 항세포사멸 인자인 Bcl-2를 하향조절하여 식도암에서 세포사멸을 유도하는 것으로 알려졌다[44].

N2 TAN은 종양 내의 혈관신생에 영향을 미칠 수 있는 다수의 프로-혈관 신생 인자를 직접 분비할 수 있다[45]. N2 TAN은 TAM과 마찬가지로 호중구 탈과립화를 유도하여 혈관신생 인자인 VEGF를 유의미하게 발현하였다[46]. 호중구에 의해 발현되는 프로테아제인 Matrix metalloproteinases 중 MMP-9 또한 혈관신생 및 신생혈관화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Huang 등[47]은 숙주 유래 MMP-9가 누드 마우스에서 인간 난소암에 의한 혈관 신생, 성장 및 현성에 기여한다는 것을 입증하였다. 덧붙여, MMP-9은 골수 유래 세포에 의해 공급되어 피부암의 발병에 기여하는 것으로 확인되어졌다[48].

암 관련 면역세포로부터의 사이토카인과 근육

면역억제성 사이토카인으로 알려진 TGF- β 의 투여는 악액질과 근위축을 초래하는 것으로 알려져있다[49]. TGF- β 대한 연구는 골격근 위성세포의 분화를 억제하며[50], 근인성 세포를 손상된 골격근에서 섬유성 세포로의 분화를 유도하는 것으로 확인되었다[51]. TGF- β 의 근감소에 기여하는 분자적 메커니즘은 SMAD 신호전달 및 MAPK 신호전달을 필요로 한다는 사실이 밝혀졌다[52]. IL-6는 근위축을 유발하는 대표적인 사이토카인 중 하나이다. Janssen 등[53]은 IL-6의 단기간 투여에도 쥐의 말초 골격근 위축이 유발된다고 확인하였으며, 항-IL6 수용체 항체는 대장암 보유 마우스에서 근육 위축을 예방한다는 실험은 IL-6가 근위축을 유발하는 사실을 뒷받침한다[54]. 이에 대한 분자적 메커니즘은 폐암 유래 세포에 대한 실험에서 STAT3/Atrogin의 발현량으로 확인할 수 있다[55]. 하지만, Kuniyasu 등[56]은 IL-6 투여가 체중 감소나 음식 섭취 감소 등의 악액질 증상을 유도하지 않아 대장암에 의해 유발된 암 악액질의 증상은 IL-6로 완전히 설명할 수 없다는 사실을 밝혔다. IL-6는 골격근의 이화작용 뿐만 아니라, 쥐의 근육 위성세포 증식을 유도할 수 있으며, 이는 cyclinD1 표적화를 통한 JAK2/STAT3 신호전달에 의해 조절되었다[57]. IL-6와 더불어, TNF- α 역시 근위축을 유발하는 대표적인 사이토카인이다. 근육전구세포 C2C12에 TNF- α 처리 시, 근관의 직경이 현저히 감소하며, 이는 NF- κ B의 활성화로 인한 근단백질 분해 인자인 MuRF-1과 Atrogin-1의 발현으로 매개된다[58]. 또한 TNF- α 는 활성산소를 과발현시켜 근육조직에서 산화스트레스를 유발하고 미토콘드리아 막전위를 손상시키는 등의 미토콘드리아 기능 장애를 일으킨다[59]. IL-1의 두 개의 이소형 중 하나인 IL-1 β 의 근육세포에 대한 연구는

Wei 등[60]에 의한 근육전구세포 C2C12의 실험에서 진행되었다. 분자적 메커니즘은 근육 특이적인 E3 ligase인 MuRF-1과 Atrogin-1의 상향조절되며 이는 NF- κ B에 의해 매개되는 것으로 확인되었다. 근육 재생에 관한 실험에서는 근신생에 관한 M1 대식세포의 억제 효과가 IL-1 β 신호에 의해 매개되고, M1 대식세포 매개 면역 반응의 억제가 근육 장애를 촉진하는 디스페린 결핍에서 근육 재생을 향상시킬 수 있다[61]. MMP-9은 세포 내부를 세포 외 매트릭스에 연결하는 단백질인 dystrophin이 결핍된 mdx 마우스에서 발현량이 상승하며 MMP-9의 억제가 골격근 손상, 염증, 괴사 및 섬유증을 감소시킨다는 것이 입증되었다[62].

앞선 연구자들의 근위축 유발과 다르게 암세포의 신생혈관화를 촉진하는 VEGF는 생체 내에서 근육 섬유 재생을 통해 골격근 재생을 자극하는 것으로 확인되었다[63]. 하지만 VEGF 패밀리 중 하나인 VEGF-A의 장기간 발현은 골격근에서 비정상적인 혈관신생 및 섬유증을 촉진한다[64]. 또한 근육 재생 과정에서 M1 대식세포의 M2 대식세포로의 표현형 전환은 필수적인데, IL-10은 이러한 대식세포의 표현형 전환을 유도함으로써 근육 재생에 기여한다[65].

TAN에서 분비된다고 알려진 IL-8은 췌장암, 전립선 및 위식도암을 앓고 있는 비악액질 환자에 비해 악액질 환자에서 유의미하게 증가하게 증가하는 사이토카인 중 하나이다[66]. IL-8의 근육에 대한 실험은 분화한 C2C12에 24시간 동안 처리함으로써 감소된 근관 직경을 통해 근위축에 관여한다는 사실을 확인할 수 있다[67]. IL-8은 근위축을 유도하는 STAT3/5, Smad2/3 및 ERK1/2 단백질 발현을 증가시켰다[66]. PGE2 (prostaglandin E2)는 myogenic 마커들을 상향조절하고, 근관을 형성하며 근육 세포의 비대를 유도하는 것으로 알려져있다[68].

암 악액질의 약리학적 치료

현재까지, 완벽한 유효성을 가진 암 악액질에 대한 국제 표준 치료 지침은 존재하지 않는다[74]. 현재 약리학적 치료제로 사용되고 있는 약물은 megestrol, dronabinol, ghrelin 등이 있다. Megestrol은 경구 피임약으로 개발되어, 현재는 식욕을 개선하

고 암 관련 식욕 부진증의 체중을 증가시키는데 사용된다[75]. 이에 대한 메커니즘은 밝혀지지 않았지만, Hamburger 등[76]은 megestrol이 지방전구세포인 3T3-L1의 분화를 유도한다고 밝혔다. 또한 IL-6의 발현량이 가장 높은 환자에게 megestrol을 투여하였을 때, 유의미한 체중 증가가 나타난 것이 확인되었다[77]. Dronabinol은 delta-9-tetrahydrocannabinol으로, 식욕자극제로서의 효과가 있는 것으로 FDA 승인이 되었다. Ghrelin 또한 뇌하수체로부터 성장호르몬의 분비를 촉진하여, 시상하부의 신경세포 자극을 통한 작용을 통해 식욕을 증가시키는 물질이다[78]. Ghrelin은 식욕촉진제로서의 기능뿐만 아니라, 전염증성 사이토카인인 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 발현 및 생산에 특이적이고 선택적인 억제 효과를 가진다고 밝혀졌다[79]. 이러한 식욕자극제는 식욕과 체중을 증가시키지만, 암 악액질에 대한 단일적 제약 개입만으로는 효과적인 결과를 초래하지 않으며, 현재 암 악액질 치료를 위해 승인된 약은 없다. 따라서, 암 악액질 치료에 유의미한 효과를 끼칠 수 있는 치료제들의 개발이 시급하며, 이에 긍정적인 효과를 보이는 단일 물질들을 정리하였다.

NF- κ B신호전달의 억제제로 알려진 pyrrolidine dithiocarbamate는 TNF- α 및 C26 종양 배지에 의해 유도된 시험관 내 세포 모델에서 AMPK 신호 전달을 억제하여 Akt 신호전달을 활성화함으로써 골격근의 단백질 합성에 영향을 미치는 것으로 확인되었다[80]. Lu 등[58]은 꿀풀과에 존재하는 생리 활성 diterpene 화합물인 Carnosol과 그의 유사체 dimethyl-carnosol 및 dimethyl-carnosol-D6가 TNF- α /NF- κ B 신호전달 경로를 억제하고 근육 및 지방 조직 손실을 감소시킴으로써 항악액질 효과를 나타내었다고 밝혔다. 밀크씨슬 종자 추출물의 주요 생리 활성 성분인 silibinin에 대한 실험은 생체 외 및 생체 내 모두에서 근육 단백질을 분해하는 MuRF-1 및 Atrogin-1 발현량이 유의미하게 감소하였다[81]. 히스톤의 라이신 잔기에서 아세틸기를 제거하여 DNA가 히스톤을 보다 더 단단히 감쌀 수 있게 하는 히스톤 탈아세틸화효소의 억제제로 알려진 Valproic acid는 종양 배지로 배양된 근관의 직경을 증가시키고, 종양 보유 마우스에서 골격근의 질량 및 단면적을 증가시켰다[82]. 잘 알려진 녹차의 주요 폴리페놀 성분인 epigallocatechin-3-gallate 또

Table 1 TAM (Tumor-associated macrophage), TAN (Tumor-associated neutrophil) associated cytokines and effects

	Cytokine	Effect	Ref.
TAM (Tumor-Associated Macrophage)	TGF- β	Produce ROS Expression of Atrogin-1 & MuRF-1 Decrease myogenic genes through Smad signaling	[66], [67]
	IL-6	Decrease Akt signaling Induction of protein degradation	[68]
	TNF α	Induction NF- κ B signaling	[69]
	IL-1 β	Induction NF- κ B signaling Decrease Akt signaling	[57], [70]
	MMP-9	Inhibition of MMP-9 improves skeletal muscle regeneration	[59]
	VEGF-A	Promotes aberrant angiogenesis and fibrosis	[61]
	VEGF	Stimulates skeletal muscle regeneration	[60]
	IL-10	Change macrophage phenotype to promote muscle growth	[62]
TAN (Tumor-Associated Neutrophil)	IL-8	Induce ERK1/2, STAT, Smad signaling	[63]
	PGE2	Muscle repairment Muscle cell hypertrophy	[65]

Table 2 Positive effect of single compounds on cancer cachexia in cultured cells

Single compound	Effect	Cultured cell	Ref.
Pyrrolidine dithiocarbamate	Inhibit AMPK signaling Activate Akt signaling	CT-26 (colon cancer)	[77]
Carnosol	Activate Akt signaling Inhibit NF-κB signaling Downregulate MuRF-1 & Atrogin-1	CT-26 (colon cancer)	[55]
Silibinin	Inhibit STAT3 activation Downregulate MuRF-1 & Atrogin-1	S2-013 (pancreatic cancer)	[78]
Valproic acid	Activate Akt signaling Inhibit C/EBPβ activation Downregulate Atrogin-1	CT-26 (colon cancer) LLC (lung cancer)	[79]
Epigallocatechin-3-gallate	Inhibit NF-κB signaling Downregulate MuRF-1 & Atrogin-1	LLC (lung cancer)	[80]
Bergamottin	Inhibit Conditioned media induced cell death Induce MyHC expression	MIA PaCa-2 (pancreatic cancer) BxPC-3 (pancreatic cancer)	[81]
Alantolactone	Induce MyHC expression Activate Akt signaling Downregulate MuRF-1 Inhibit STAT3 activation	CT-26 (colon cancer)	[68]
Cryptotanshinone	Inhibit STAT3 activation Downregulate MuRF-1 & Atrogin-1	CT-26 (colon cancer)	[85]
Ginsenoside Rb1	Downregulate TNF-α & IL-6	CT-26 (colon cancer)	[86]

한 NF-κB의 발현량을 감소시키고, 그 하류 인자인 MuRF-1 및 Atrogin-1의 발현량을 감소시킴으로써 암 악액질 개선에 기여하였다[83]. 식물의 방어 메커니즘을 조절할 수 있는 일종의 천연 살충제인 furanocoumarins에 속하는 bergamottin은 C2C12 근관에서 악액질 유발 염증성 신호전달인 STAT/FoxO4를 하향 조절하였으며[84], 중국 한약재인 tumuxing의 주요 성분인 alantolactone이 MDA-MB-231 유방암 세포[85], 췌장암 세포[86] 및 백혈병 환자로부터 유래한 THP-1 세포[87]에 대한 항암 효과와 암 악액질 개선 효과는 대장암 세포를 이용한 실험에서 STAT3 신호전달 하향조절을 통해 확인되었다. 염증성 신호전달인 STAT3 경로 억제를 통해 암 악액질을 방지하는 메커니즘은 단센의 뿌리에서 추출한 주요 친유성 화합물인 cryptotanshinone에 대한 연구에서도 확인할 수 있었다[88]. 인삼의 주요 성분인 ginsenoside Rb1은 암 악액질과 관련된 주요 전염증성 사이토카인인 TNF-α와 IL-6를 억제함으로써, 암 악액질을 개선시킬 수 있음이 검증되었다[89].

결론

본 논문에서는 암 세포의 특이적 대사작용과 그로인한 인슐린 저항성 및 그로 인한 근위축의 밝혀진 기전을 정리한 후 암 미세환경에서의 면역세포 변화 및 면역세포의 사이토카인들로 인한 근육 조직의 변화를 정리하였다. 또한, 암 악액질의 약리학 적 치료제와 단일 화합물들이 미치는 영향을 함으로써 이러한 연구를 통해 암 세포의 대사를 조절하고 암 미세환경에서의 면

역세포에 영향을 주는 물질들의 암 악액질을 개선할 수 있는 가능성을 제시한다. 위와 같이, 암 악액질을 개선하는 방법이 실용화되어 치료제가 개발된다면, 암 환자의 항암제에 대한 효과를 증가시키고 생존율을 높일 수 있을 뿐만 아니라 암이 치료된 후에도 환자의 삶의 질 개선에 크게 기여할 것으로 기대된다.

초록

골격근은 체중의 약 40-50%를 차지하며 자세 유지, 연조직 지지, 체온 유지, 호흡 등 다양한 기능을 수행하는 중요한 조직이다. 전 세계적으로 광범위하게 발생하는 암은 근위축을 동반한 암 악액질을 일으켜 항암제의 효과를 떨어뜨리고 암환자의 삶의 질과 생존율을 크게 떨어뜨린다. 따라서 암 악액질을 개선하기 위한 연구가 진행 중이지만 암과 근육 위축 사이의 연관성에 관한 연구는 거의 없다. 암 세포는 종양 관련 대식세포(TAM), 종양 관련 호중구(TAN) 및 Warburg 효과로 인한 인슐린 저항성을 포함하여 독특한 미세 환경 및 대사를 나타낸다. 따라서 암세포의 미세환경과 대사적 특성, 사이토카인과 인슐린 저항성에 의해 영향을 받을 수 있는 근육 위축의 분자적 기전을 정리하였다. 또한 이는 TAM, TAN, Warburg 효과에 영향을 미치는 물질의 암 악액질 개선 가능성을 시사한다. 본 논문에서는 또한 암 악액질을 개선할 수 있는 단일 화합물 및 이들에 의해 매개되는 신호 전달 경로를 통해 지금까지 확인된 메커니즘을 정리하였다.

Keywords 근 위축 · 암 악액질 · 인슐린 저항성 · 종양 관련 대식세포 · 종양 관련 호중구 · Warburg 효과

References

- Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañías L (2016) Skeletal muscle regulates metabolism via interorgan crosstalk: roles in health and disease. *J Am Med Dir Assoc* 17: 789–796
- Schutz Y (2011) Protein Turnover, Ureagenesis and Gluconeogenesis. *Int J Vitam Nutr Res* 81: 101–107. doi: 10.1024/0300-9831/a000064
- Conte E, Bresciani E, Rizzi L, Cappellari O, De Luca A, Torsello A, Liantonio A (2020) Cisplatin-Induced Skeletal Muscle Dysfunction: Mechanisms and Counteracting Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 21: 10.3390/ijms21041242
- Guigni BA, Callahan DM, Tourville TW, Miller MS, Fiske B, Voigt T, Korwin-Mihavics B, Anathy V, Dittus K, Toth MJ (2018) Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physio-Cell Physiol* 315: C744–C756. doi: 10.1152/ajpcell.00002.2018
- Hiensch AE, Bolam KA, Mijwel S, Jeneson JAL, Huitema ADR, Kranenburg O, van der Wall E, Rundqvist H, Wengstrom Y, May AM (2020) Doxorubicin-induced skeletal muscle atrophy: Elucidating the underlying molecular pathways. *Acta Physiol (Oxf)* 229: e13400. doi: 10.1111/apha.13400
- Costamagna D, Duellen R, Penna F, Neumann D, Costelli P, Sampaoli M (2020) Interleukin-4 administration improves muscle function, adult myogenesis, and lifespan of colon carcinoma-bearing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11: 783–801. doi: 10.1002/jcsm.12539
- Yuan L, Han J, Meng Q, Xi Q, Zhuang Q, Jiang Y, Han Y, Zhang B, Fang J, Wu G (2015) Muscle-specific E3 ubiquitin ligases are involved in muscle atrophy of cancer cachexia: An *in vitro* and *in vivo* study. *Oncol Rep* 33: 2261–2268. doi: 10.3892/or.2015.3845
- Fernandez GJ, Ferreira JH, Vechetti Jr IJ, De Moraes LN, Cury SS, Freire PP, Gutiérrez J, Ferretti R, Dal-Pai-Silva M, Rogatto SR (2020) MicroRNA-mRNA co-sequencing identifies transcriptional and post-transcriptional regulatory networks underlying muscle wasting in cancer cachexia. *Front Genet* 11: 541. doi: 10.3389/fgene.2020.00541
- Zhang W, Sun W, Gu X, Miao C, Feng L, Shen Q, Liu X, Zhang X (2022) GDF-15 in tumor-derived exosomes promotes muscle atrophy via Bcl-2/caspase-3 pathway. *Cell Death Discovery* 8: 162. doi: 10.1038/s41420-022-00972-z
- Wang F, Liu H, Hu L, Liu Y, Duan Y, Cui R, Tian W (2018) The Warburg effect in human pancreatic cancer cells triggers cachexia in athymic mice carrying the cancer cells. *BMC Cancer* 18: 360. doi: 10.1186/s12885-018-4271-3
- Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC (2006) Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med (Lond)* 6: 140–143. doi: 10.7861/clinmedicine.6-2-140
- Petrucelli M, Wagner EF (2016) Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev* 30: 489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115
- Vuorinen-Markkola H, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H (1992) Mechanisms of Hyperglycemia-Induced Insulin Resistance in Whole Body and Skeletal Muscle of Type I Diabetic Patients. *Diabetes* 41: 571–580. doi: 10.2337/diab.41.5.571
- Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE (2006) Insulin Resistance Accelerates Muscle Protein Degradation: Activation of the Ubiquitin-Proteasome Pathway by Defects in Muscle Cell Signaling. *Endocrinology* 147: 4160–4168. doi: 10.1210/en.2006-0251
- Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, Lee HM, Geske R, Montgomery C, Schwartz RJ (1995) Myogenic Vector Expression of Insulin-like Growth Factor I Stimulates Muscle Cell Differentiation and Myofiber Hypertrophy in Transgenic Mice. *J Biol Chem* 270: 12109–12116. doi: 10.1074/jbc.270.20.12109
- Behring JB, van der Post S, Mooradian AD, Egan MJ, Zimmerman MI, Clements JL, Bowman GR, Held JM (2020) Spatial and temporal alterations in protein structure by EGF regulate cryptic cysteine oxidation. *Science Signaling* 13: eaay7315. doi: 10.1126/scisignal.aay7315
- Kvandová M, Dovinova I (2017) Functioning of the PPAR Gamma and its Effect on Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Metabolic Syndrome: 1–41*
- Huot JR, Marino JS, Turner MJ, Arthur ST (2020) Notch Inhibition via GSI Treatment Elevates Protein Synthesis in C2C12 Myotubes. *Biology* 9. doi: 10.3390/biology9060115
- Yu M, Wang H, Xu Y, Yu D, Li D, Liu X, Du W (2015) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) promotes myoblast proliferation and skeletal muscle growth of embryonic chickens via the PI3K/Akt signalling pathway. *Cell Biol Int* 39: 910–922. doi: 10.1002/cbin.10466
- Fruman D, Limon J (2012) Akt and mTOR in B Cell Activation and Differentiation. *Front Immunol* 3: 10.3389/fimmu.2012.00228
- Pallafacchina G, Calabria E, Serrano AL, Kalthovde JM, Schiaffino S (2002) A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proc Natl Acad Sci* 99: 9213–9218. doi: 10.1073/pnas.142166599
- Shu L, Zhang X, Houghton PJ (2002) Myogenic Differentiation Is Dependent on Both the Kinase Function and the N-terminal Sequence of Mammalian Target of Rapamycin. *J Biol Chem* 277: 16726–16732. doi: 10.1074/jbc.M112285200
- Busby S, Ebright RH (1999) Transcription activation by catabolite activator protein (CAP). *J Mol Biol* 293: 199–213. doi: 10.1006/jmbi.1999.3161
- Feldman ME, Apsel B, Uotila A, Loewith R, Knight ZA, Ruggiero D, Shokat KM (2009) Active-Site Inhibitors of mTOR Target Rapamycin-Resistant Outputs of mTORC1 and mTORC2. *PLOS Biology* 7: e1000038. doi: 10.1371/journal.pbio.1000038
- Lai Y-C, Liu Y, Jacobs R, Rider Mark H (2012) A novel PKB/Akt inhibitor, MK-2206, effectively inhibits insulin-stimulated glucose metabolism and protein synthesis in isolated rat skeletal muscle. *Biochem J* 447: 137–147. doi: 10.1042/BJ20120772
- Bauer DE, Hatzivassiliou G, Zhao F, Andreadis C, Thompson CB (2005) ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation. *Oncogene* 24: 6314–6322. doi: 10.1038/sj.onc.1208773
- Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G (2019) Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects. *Cells* 8. doi: 10.3390/cells8070728
- Das S, Morvan F, Morozzi G, Jourde B, Minetti GC, Kahle P, Rivet H, Brebbia P, Toussaint G, Glass DJ, Fornaro M (2017) ATP Citrate Lyase Regulates Myofiber Differentiation and Increases Regeneration by Altering Histone Acetylation. *Cell Reports* 21: 3003–3011. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.038
- Chen Y, Song Y, Du W, Gong L, Chang H, Zou Z (2019) Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci* 26: 78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z
- Erreni M, Mantovani A, Allavena P (2011) Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer. *Cancer Microenviron* 4: 141–154. doi: 10.1007/s12307-010-0052-5
- Ruffell B, Coussens Lisa M (2015) Macrophages and Therapeutic Resistance in Cancer. *Cancer Cell* 27: 462–472. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015
- Lin L, Chen Y-S, Yao Y-D, Chen J-Q, Chen J-N, Huang S-Y, Zeng Y-J, Yao H-R, Zeng S-H, Fu Y-S, Song E-W (2015) CCL18 from tumor-associated macrophages promotes angiogenesis in breast cancer. *Oncotarget* Vol 6, No 33: 34758–34773. doi: 10.18632/oncotarget.5325
- Steitz AM, Steffes A, Finkernagel F, Unger A, Sommerfeld L, Jansen JM, Wagner U, Graumann J, Müller R, Reinartz S (2020) Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFB1) and tenascin

- C. Cell Death Dis 11: 249. doi: 10.1038/s41419-020-2438-8
34. Zeng X-Y, Xie H, Yuan J, Jiang X-Y, Yong J-H, Zeng D, Dou Y-Y, Xiao S-S (2019) M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. *Cancer Biol Ther* 20: 956–966. doi: 10.1080/15384047.2018.1564567
 35. Liu L, Wang X, Li X, Wu X, Tang M, Wang X (2018) Upregulation of IGF1 by tumor-associated macrophages promotes the proliferation and migration of epithelial ovarian cancer cells. *Oncol Rep* 39: 818–826. doi: 10.3892/or.2017.6148
 36. Chen Y, Zhang S, Wang Q, Zhang X (2017) Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein. *J Hematol Oncol* 10: 36. doi: 10.1186/s13045-017-0408-0
 37. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV (2019) Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Front Oncol* 9: 10.3389/fonc.2019.01146
 38. Hajizadeh F, Aghebati Maleki L, Alexander M, Mikhailova MV, Masjedi A, Ahmadpour M, Hashemi V, Jadidi-Niaragh F (2021) Tumor-associated neutrophils as new players in immunosuppressive process of the tumor microenvironment in breast cancer. *Life Sci* 264: 118699. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118699
 39. Koga Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Hara T (2004) Neutrophil-Derived TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL): A Novel Mechanism of Antitumor Effect by Neutrophils. *Cancer Res* 64: 1037–1043. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-1808
 40. Ludwig AT, Moore JM, Luo Y, Chen X, Saltgaver NA, O'Donnell MA, Griffith TS (2004) Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand: A Novel Mechanism for Bacillus Calmette-Guérin-Induced Antitumor Activity. *Cancer Res* 64: 3386–3390. doi: 10.1158/0008-5472.Can-04-0374
 41. Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, Takeda K, Akiba H, Tsutsui H, Okamura H, Nakanishi K, Okumura K, Yagita H (1999) Expression and function of TNF-related apoptosis-inducing ligand on murine activated NK cells. *J Immunol* 163: 1906–1913
 42. Szulc-Kielbik I, Klink M (2022) Polymorphonuclear Neutrophils and Tumors: Friend or Foe? *Exp Suppl* 113: 141–167. doi: 10.1007/978-3-7091-1300-4_7
 43. Chetram MA, Bethea DA, Odero-Marrah VA, Don-Salu-Hewage AS, Jones KJ, Hinton CV (2013) ROS-mediated activation of AKT induces apoptosis via pVHL in prostate cancer cells. *Mol Cell Biochem* 376: 63–71. doi: 10.1007/s11010-012-1549-7
 44. Kwak A-W, Lee M-J, Lee M-H, Yoon G, Cho S-S, Chae J-I, Shim J-H (2021) The 3-deoxysappanhalcone induces ROS-mediated apoptosis and cell cycle arrest via JNK/p38 MAPKs signaling pathway in human esophageal cancer cells. *Phytomedicine* 86: 153564. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153564
 45. Tazzyman S, Lewis CE, Murdoch C (2009) Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *Int J Exp Pathol* 90: 222–231. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00641.x
 46. McCourt M, Wang JH, Sookhai S, Redmond HP (1999) Proinflammatory Mediators Stimulate Neutrophil-Directed Angiogenesis. *Arch Surg* 134: 1325–1331. doi: 10.1001/archsurg.134.12.1325
 47. Huang S, Van Arsdall M, Tedjarati S, McCarty M, Wu W, Langley R, Fidler IJ (2002) Contributions of Stromal Metalloproteinase-9 to Angiogenesis and Growth of Human Ovarian Carcinoma in Mice. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 94: 1134–1142. doi: 10.1093/jnci/94.15.1134
 48. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z (2000) MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 103: 481–490
 49. Zugmaier G, Paik S, Wilding G, Knabbe C, Bano M, Lupu R, Deschauer B, Simpson S, Dickson RB, Lippman M (1991) Transforming growth factor beta 1 induces cachexia and systemic fibrosis without an antitumor effect in nude mice. *Cancer Res* 51: 3590–3594
 50. Allen RE, Boxhorn LK (1987) Inhibition of skeletal muscle satellite cell differentiation by transforming growth factor-beta. *J Cell Physiol* 133: 567–572. doi: 10.1002/jcp.1041330319
 51. Li Y, Foster W, Deasy BM, Chan Y, Prisk V, Tang Y, Cummins J, Huard J (2004) Transforming Growth Factor- β 1 Induces the Differentiation of Myogenic Cells into Fibrotic Cells in Injured Skeletal Muscle: A Key Event in Muscle Fibrogenesis. *Am J Pathol* 164: 1007–1019. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63188-4
 52. Ábrigo J, Campos F, Simon F, Riedel C, Cabrera D, Vilos C, Cabello-Verrugio C (2018) TGF- β requires the activation of canonical and non-canonical signalling pathways to induce skeletal muscle atrophy. *Biol Chem* 399: 253–264. doi: 10.1515/hsz-2017-0217
 53. Janssen SPM, Gayan-Ramirez G, Van Den Bergh A, Herijgers P, Maes K, Verbeken E, Decramer M (2005) Interleukin-6 Causes Myocardial Failure and Skeletal Muscle Atrophy in Rats. *Circulation* 111: 996–1005. doi: 10.1161/01.CIR.0000156469.96135.0D
 54. Fujita J, Tsujinaka T, Yano M, Ebisui C, Saito H, Katsume A, Akamatsu K, Ohsugi Y, Shiozaki H, Monden M (1996) Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways. *Int J Cancer* 68: 637–643. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19961127)68:5<637::Aid-ijc14>3.0.Co;2-z
 55. Hu W, Ru Z, Zhou Y, Xiao Y, Sun R, Zhang S, Gao Y, Li X, Zhang X, Yang H (2019) Lung cancer-derived extracellular vesicles induced myotube atrophy and adipocyte lipolysis via the extracellular IL-6-mediated STAT3 pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Mol Cell Biol Lipids* 1864: 1091–1102. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.04.006
 56. Soda K, Kawakami M, Kashii A, Miyata M (1995) Manifestations of cancer cachexia induced by colon 26 adenocarcinoma are not fully ascribable to interleukin-6. *Int J Cancer* 62: 332–336. doi: 10.1002/ijc.2910620317
 57. Kurosaka M, Machida S (2013) Interleukin-6-induced satellite cell proliferation is regulated by induction of the JAK2/STAT3 signalling pathway through cyclin D1 targeting. *Cell Prolif* 46: 365–373. doi: 10.1111/cpr.12045
 58. Lu S, Li Y, Shen Q, Zhang W, Gu X, Ma M, Li Y, Zhang L, Liu X, Zhang X (2021) Carnosol and its analogues attenuate muscle atrophy and fat lipolysis induced by cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 12: 779–795. doi: 10.1002/jcsm.12710
 59. Dun Y-I, Zhou X-I, Guan H-s, Yu G-I, Li C-x, Hu T, Zhao X, Cheng X-I, He X-x, Hao J-j (2015) Low molecular weight guluronate prevents TNF- α -induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction in C2C12 skeletal muscle cells. *Food Funct* 6: 3056–3064. doi: 10.1039/C5FO00533G
 60. Li W, Moylan JS, Chambers MA, Smith J, Reid MB (2009) Interleukin-1 stimulates catabolism in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* 297: C706–C714. doi: 10.1152/ajpcell.00626.2008
 61. Cohen TV, Many GM, Fleming BD, Gnocchi VF, Ghimbovski S, Mosser DM, Hoffman EP, Partridge TA (2015) Upregulated IL-1 β in dysferlin-deficient muscle attenuates regeneration by blunting the response to pro-inflammatory macrophages. *Skeletal Muscle* 5: 24. doi: 10.1186/s13395-015-0048-4
 62. Li H, Mittal A, Makonchuk DY, Bhatnagar S, Kumar A (2009) Matrix metalloproteinase-9 inhibition ameliorates pathogenesis and improves skeletal muscle regeneration in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 18: 2584–2598. doi: 10.1093/hmg/ddp191
 63. Arsic N, Zacchigna S, Zentilin L, Ramirez-Correa G, Patarini L, Salvi A, Sinagra G, Giacca M (2004) Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration in Vivo. *Mol Ther* 10: 844–854. doi: 10.1016/j.ymthe.2004.08.007
 64. Karvinen H, Pasanen E, Rissanen TT, Korpisalo P, Vähäkangas E, Jazwa A, Giacca M, Ylä-Herttua S (2011) Long-term VEGF-A expression promotes aberrant angiogenesis and fibrosis in skeletal muscle. *Gene Ther* 18: 1166–1172. doi: 10.1038/gt.2011.66
 65. Deng B, Wehling-Henricks M, Villalta SA, Wang Y, Tidball JG (2012) IL-10 Triggers Changes in Macrophage Phenotype That Promote Muscle

- Growth and Regeneration. *J Immunol* 189: 3669. doi: 10.4049/jimmunol.1103180
66. Callaway CS, Delitto AE, D'Lugos AC, Patel R, Nosacka RL, Delitto D, Deyhle MR, Trevino JG, Judge SM, Judge AR (2019) IL-8 Released from Human Pancreatic Cancer and Tumor-Associated Stromal Cells Signals through a CXCR2-ERK1/2 Axis to Induce Muscle Atrophy. *Cancers* 11. doi: 10.3390/cancers11121863
 67. Santiloni Cury S, de Moraes D, Paccielli Freire P, de Oliveira G, Venâncio Pereira Marques D, Javier Fernandez G, Dal-Pai-Silva M, Nishida Hasimoto É, Pintor dos Reis P, Regina Rogatto S, Francisco Carvalho R (2019) Tumor Transcriptome Reveals High Expression of IL-8 in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Low Pectoralis Muscle Area and Reduced Survival. *Cancers* 11. doi: 10.3390/cancers11091251
 68. Cheng H, Huang H, Guo Z, Chang Y, Li Z (2021) Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. *Theranostics* 11: 8836–8854. doi: 10.7150/thno.63396
 69. Abrigo J, Rivera JC, Simon F, Cabrera D, Cabello-Verrugio C (2016) Transforming growth factor type beta (TGF- β) requires reactive oxygen species to induce skeletal muscle atrophy. *Cellular Signalling* 28: 366–376. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.010
 70. Abrigo J, Simon F, Cabrera D, Cordova G, Trollet C, Cabello-Verrugio C (2018) Central role of transforming growth factor type beta 1 in skeletal muscle dysfunctions: an update on therapeutic strategies. *Curr Protein Pept Sci* 19: 1189–1200. doi: 10.2174/1389203718666171117101916
 71. Shen Q, Kuang J-X, Miao C-X, Zhang W-L, Li Y-W, Zhang X-W, Liu X (2022) Alantolactone ameliorates cancer cachexia-associated muscle atrophy mainly by inhibiting the STAT3 signaling pathway. *Phytomedicine* 95: 153858. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153858
 72. Patel HJ, Patel BM (2017) TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sciences* 170: 56–63. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033
 73. Luo G, Hershko DD, Robb BW, Wray CJ, Hasselgren P-O (2003) IL-1 β stimulates IL-6 production in cultured skeletal muscle cells through activation of MAP kinase signaling pathway and NF- κ B. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R1249–R1254. doi: 10.1152/ajpregu.00490.2002
 74. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N (2018) Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 127: 91–104. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.006
 75. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K (2015) Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 7: 17–29. doi: 10.4251/wjgo.v7.i4.17
 76. Hamburger AW, Parnes H, Gordon GB, Shantz LM, O'Donnell KA, Aisner J (1988) Megestrol acetate-induced differentiation of 3T3-L1 adipocytes in vitro. *Semin Oncol* 15: 76–78
 77. Castle S, Nguyen C, Joaquin A, Coyne B, Heuston C, Chan A, Percy L, Ohmen J (1995) Megestrol acetate suspension therapy in the treatment of geriatric anorexia/cachexia in nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 43: 835–836. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07065.x
 78. Park S (2010) Ghrelin. *Endocrinol Metab* 25: 258–263. doi: 10.3803/EnM.2010.25.4.258
 79. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Jr., Taub DD (2004) Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 114: 57–66. doi: 10.1172/JCI21134
 80. Miao C, Lv Y, Zhang W, Chai X, Feng L, Fang Y, Liu X, Zhang X (2017) Pyrrolidine Dithiocarbamate (PDTC) Attenuates Cancer Cachexia by Affecting Muscle Atrophy and Fat Lipolysis. *Front Pharmacol* 8: 10.3389/fphar.2017.00915
 81. Shukla SK, Dasgupta A, Mehla K, Gunda V, Vernucci E, Soucek J, Goode G, King R, Mishra A, Rai I, Nagarajan S, Chaika NV, Yu F, Singh PK (2015) Silibinin-mediated metabolic reprogramming attenuates pancreatic cancer-induced cachexia and tumor growth. *Oncotarget* Vol 6, No 38: 41146–41161. doi: 10.18632/oncotarget.5843
 82. Sun R, Zhang S, Hu W, Lu X, Lou N, Yang Z, Chen S, Zhang X, Yang H (2016) Valproic acid attenuates skeletal muscle wasting by inhibiting C/EBP β -regulated atrogen1 expression in cancer cachexia. *Am J Physiol Cell Physiol* 311: C101–C115. doi: 10.1152/ajpcell.00344.2015
 83. Wang H, Lai Y-J, Chan Y-L, Li T-L, Wu C-J (2011) Epigallocatechin-3-gallate effectively attenuates skeletal muscle atrophy caused by cancer cachexia. *Cancer Letters* 305: 40–49. doi: 10.1016/j.canlet.2011.02.023
 84. Jung YY, Ko J-H, Um J-Y, Sethi G, Ahn KS (2021) A Novel Role of Bergamottin in Attenuating Cancer Associated Cachexia by Diverse Molecular Mechanisms. *Cancers* 13. doi: 10.3390/cancers13061347
 85. Chun J, Li R-J, Cheng M-S, Kim YS (2015) Alantolactone selectively suppresses STAT3 activation and exhibits potent anticancer activity in MDA-MB-231 cells. *Cancer Lett* 357: 393–403. doi: 10.1016/j.canlet.2014.11.049
 86. Zheng H, Yang L, Kang Y, Chen M, Lin S, Xiang Y, Li C, Dai X, Huang X, Liang G, Zhao C (2019) Alantolactone sensitizes human pancreatic cancer cells to EGFR inhibitors through the inhibition of STAT3 signaling. *Mol Carcinog* 58: 565–576. doi: 10.1002/mc.22951
 87. Ahmad B, Gamallat Y, Su P, Husain A, Rehman AU, Zaky MY, Bakheet AMH, Tahir N, Xin Y, Liang W (2021) Alantolactone induces apoptosis in THP-1 cells through STAT3, survivin inhibition, and intrinsic apoptosis pathway. *Chem Biol Drug Des* 97: 266–272. doi: 10.1111/cbdd.13778
 88. Chen L, Yang Q, Zhang H, Wan L, Xin B, Cao Y, Zhang J, Guo C (2020) Cryptotanshinone prevents muscle wasting in CT26-induced cancer cachexia through inhibiting STAT3 signaling pathway. *J Ethnopharmacol* 260: 113066. doi: 10.1016/j.jep.2020.113066
 89. Lu S, Zhang Y, Li H, Zhang J, Ci Y, Han M (2020) Ginsenoside Rb1 can ameliorate the key inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 in a cancer cachexia mouse model. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 20: 11. doi: 10.1186/s12906-019-2797-9