

## CANVIS METABÒLICS ASSOCIATS AL CÀNCER

JOSEP M. ARGILÉS i FRANCISCO J. LÓPEZ-SORIANO

*Grup de recerca: Bioquímica i Biologia Molecular del Càncer. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.*

Adreça per a la correspondència: J. M. Argilés. Unitat de Bioquímica i Biologia Molecular B. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona. Diagonal, 645. 08071 Barcelona. Tel.: 934 021 002. Fax: 934 021 559. Adreça electrònica: [argiles@porthos.bio.ub.es](mailto:argiles@porthos.bio.ub.es).

### RESUM

La presència del tumor està invariablement associada a una malnutrició deguda a la inducció d'anorèxia i, per tant, a una disminució de la ingesta. A més, la competència que s'estableix pels nutrients entre el tumor i l'hoste genera un estat de dejuni *accelerat* que promou importants canvis metabòlics en aquest. Les alteracions metabòliques induïdes per la presència d'un tumor donen lloc a una síndrome complexa que es presenta en més del 65 % dels pacients que moren de càncer avançat, i que és directament responsable de la mort del 22 % d'aquests pacients; aquest estat es coneix amb el nom de *caquèxia cancerosa*. El grau de caquèxia és inversament proporcional a la supervivència del pacient i sempre implica una prognosi desfavorable. La presència de factors tumorals i humorals (principalment citocines) s'associa tant a la depleció de reserves lipídiques com de massa muscular. El present capítol discutirà quins són els principals factors implicats en l'aparició i el manteniment de l'estat caquètic, i com el tumor pot influenciar la maquinària metabòlica del pacient portador d'un tumor.

### SUMMARY

The presence of a tumour is invariably associated with malnutrition, as a result of the induction of anorexia or decreased food intake. In addition, the competition that arises between the tumour and the host tissues for nutrients generates an state of «accelerated starvation» that results in profound metabolic changes. These metabolic alterations give rise to a complex syndrome which can be found in more than 65 % of patients that die of

advanced cancer and that is directly responsible for the death of, at least, 22% of cancer patients: this pathological state is known as cancer cachexia. The degree of cachexia is negatively correlated with the survival of the patient and it is always associated with a negative prognosis. The presence of several both tumoural and humoral (mainly cytokines) factors is associated with the depletion of both adipose and muscle mass. The present chapter will deal with the main factors involucrated in the appearance and maintenance of the cachectic state, and how a tumour can influence and modulate the metabolic machinery of an oncologic patient.

## INTRODUCCIÓ

Les alteracions metabòliques induïdes per la presència d'un tumor donen lloc a una síndrome complexa que es presenta en més del 65 % dels pacients que moren de càncer avançat, i que és directament responsable de la mort del 22 % d'aquests pacients (Warren, 1932). Aquest estat es coneix amb el nom de *caquèxia cancerosa*. El grau de caquèxia és inversament proporcional a la supervivència del pacient i sempre implica

una prognosi desfavorable (De Wys, 1985). Potser una de les característiques més comunes de la caquèxia és l'astènia, la qual reflecteix molt bé un dels factors més importants involucrats en la caquèxia cancerosa: la pèrdua de massa muscular (Argilés *et al.*, 1992). Certament, l'astènia es caracteritza per una feblesa generalitzada, així com per una fatiga mental i física (Adams i Víctor, 1981). En aquest sentit, la pèrdua de massa corporal magra és una de les característiques principals de la caquèxia, i implica al-

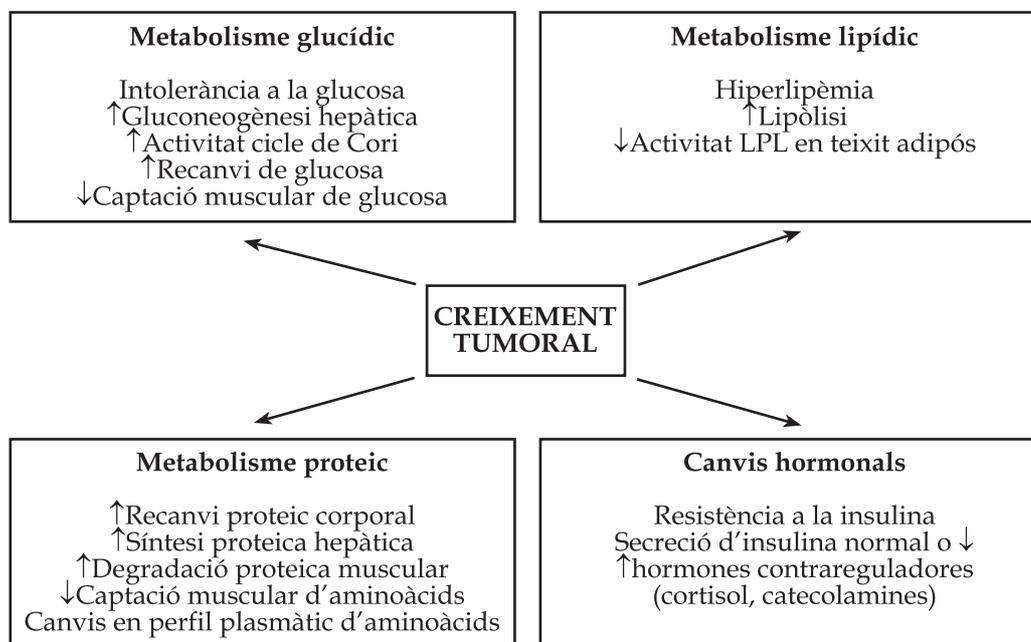


FIGURA 1. Principals canvis metabòlics associats al creixement tumoral.

teracions no només a la massa muscular esquelètica, sinó que també afecta la massa cardíaca i, per tant, el funcionament del cor. D'aquesta manera, més del 20 % de la mortalitat associada al càncer pot ser atribuïda a problemes cardíacs (Houten i Reilley, 1980); a més, McBride *et al.* (1990) han descrit que més de la meitat dels pacients afectats per mieloma múltiple experimenten problemes cardíacs.

La presència del tumor està invariablement associada a malnutrició deguda a la inducció d'anorèxia i, per tant, a una disminució de la ingesta. A més, la competència que s'estableix pels nutrients entre el tumor i l'hoste genera un estat de dejuni *accelerat* (Argilés i Azcón-Bieto, 1988) que promou importants canvis metabòlics en aquest (figura 1). La presència de factors tumorals i humorals (principalment citocines) s'associa tant a la depleció de reserves lipídiques com de massa muscular. El present capítol discutirà quins són els principals factors implicats en l'aparició i el manteniment de l'estat caquètic, i com el tumor pot influenciar la maquinària metabòlica del pacient portador d'un tumor.

#### **METABOLISME GLUCÍDIC EN EL SISTEMA HOSTE-TUMOR I EFICIÈNCIA ENERGÈTICA**

El manteniment del pes corporal requereix un equilibri entre la ingesta i la despesa calòriques. De fet, hi ha una interconnexió entre aquestes dues variables, atès que quan augmenta la ingesta també s'incrementa la despesa, i a l'inrevés. Així, en situacions de dejuni hi ha una important disminució del consum d'oxigen (Felig, 1979), mentre que la ingesta excessiva de carbohidrats s'associa a un augment de la termogènesi (Stock i Rothwell, 1986). Aquesta relació entre ingesta i despesa constitueix un mecanisme encami-

nat a estalviar calories quan la ingesta és baixa, i a prevenir l'obesitat quan es consumeix un excés de calories. A l'estat caquètic, però, la disminució de la ingesta no va acompanyada d'una reducció de la despesa energètica. De fet, molts pacients afectats per càncer presenten despesa energètica basal superior a la que s'observa en individus sans (Hyltander *et al.*, 1991). Diferents mecanismes podrien estar involucrats en l'augment de la despesa energètica. Així, la termogènesi no tremolosa té lloc al teixit adipós marró (TAM), gràcies al fet que els mitocondris de les cèl·lules d'aquest teixit disposen d'una proteïna anomenada *termogenina* o *proteïna desacobladora-1* (UCP1) (Nicholls, 1983), la qual està implicada en el desacoblament entre la fosforilació oxidativa i la cadena respiratòria. Com a conseqüència, l'energia associada a l'oxidació de substrats no s'utilitza per a la síntesi d'ATP, sinó que s'allibera en forma de calor. S'ha vist que la injecció perifèrica o intracerebral de baixes dosis de la citocina anomenada *factor necròtic tumoral- $\alpha$*  (TNF) provoca un ràpid increment en la taxa metabòlica associada a un augment de l'activitat desacobladora del TAM (Rothwell, 1993). A més, en situacions de caquèxia s'han trobat augments de la termogènesi a nivell del TAM tant en humans (Bianchi *et al.*, 1989) com en models experimentals (Oudart *et al.*, 1995). Altres mecanismes que podrien contribuir a l'augment de la taxa metabòlica en situacions canceroses es basen en l'activitat dels cicles fútils, com ara el cicle de Cori (glucosa-lactat-glucosa) o reciclatge de lactat que té lloc entre el tumor i l'hoste (figura 2). Un altre exemple de cicle fútil és el que involucra un funcionament anòmal de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPasa, complex multi-enzimàtic que funciona bombejant ATP cap a l'exterior de la cèl·lula amb un cost energètic considerable, atès que es tracta d'un transport actiu. Alteracions en l'estequiometria del procés (més ATP per

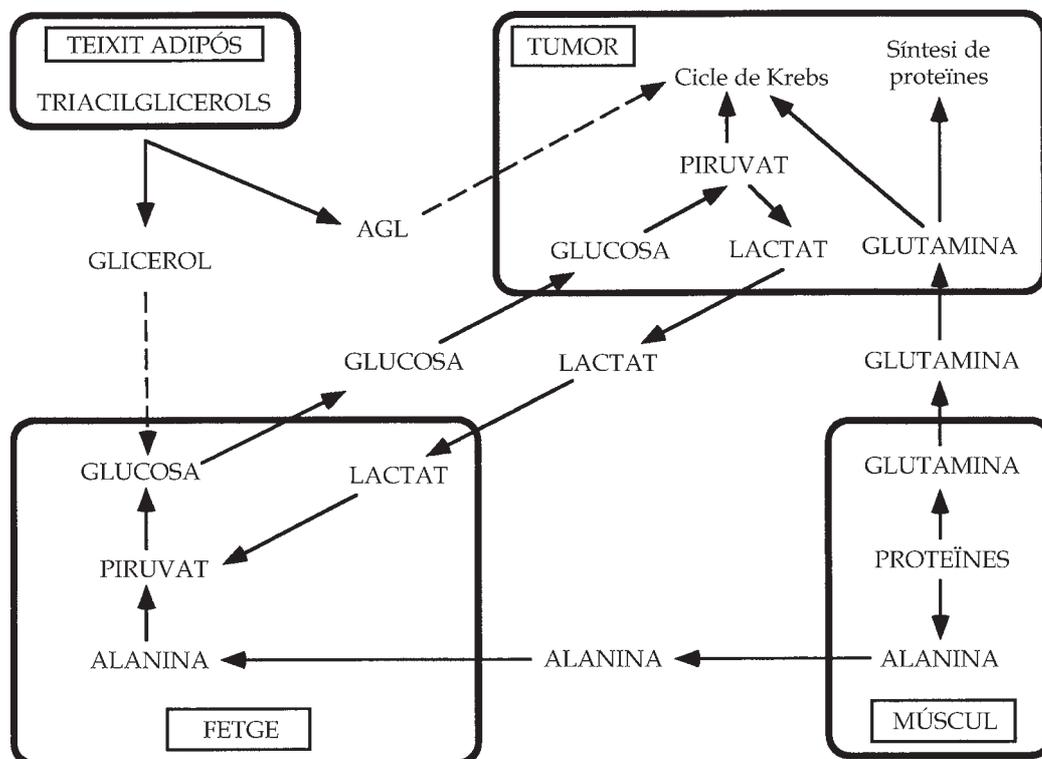


FIGURA 2. Interaccions metabòliques entre el tumor i l'hoste.

Na<sup>+</sup> translocat) han estat observades en cèl·lules del tumor ascític d'Ehrlich (Racker, 1976).

Per concloure, el pacient afectat de càncer té un comportament metabòlic amb un grau més elevat d'ineficiència metabòlica, la qual cosa, unida a la disminució de la ingesta, té un paper fonamental en l'aparició de la síndrome caquètica.

Les alteracions més importants associades a la caquèxia cancerosa són: 1) el reciclatge de lactat associat amb un augment de la gluconeogènesi hepàtica i activitat de cicle de Cori; 2) la mobilització lipídica, fruit de l'augment lipolític i de la inhibició de la LPL, i 3) la pèrdua de massa muscular com a resultat de l'augment de degradació proteica associada a un fort alliberament d'aminoàcids per part del múscul.

#### ALTERACIONS RELACIONADES AMB EL METABOLISME LIPÍDIC

Els processos metabòlics implicats en la pèrdua de teixit adipós associada a la presència del tumor són tres. En primer lloc, hi ha un important augment de l'activitat lipolítica a nivell del teixit adipós (Thompson *et al.*, 1981), amb el corresponent alliberament de glicerol i àcids grassos lliures (figura 2). El glicerol és captat principalment pel fetge i utilitzat com a substrat gluconeogènic, mentre que els àcids grassos lliures són utilitzats per altres teixits com a substrats energètics alternatius a la glucosa. És interessant destacar que l'oxidació dels àcids grassos no s'inhibeix per glucosa (Shaw i Wolfe, 1987), tal

com s'observa durant el dejuni. Malgrat que els àcids grassos no semblen ser un important substrat per a les cèl·lules tumorals més desdiferenciades, alguns estudis han demostrat que els àcids grassos poliinsaturats (linoleic i araquidònic) són capaços d'estimular la proliferació tumoral (Imagawa *et al.*, 1989). En segon lloc, es produeix a nivell del teixit adipós una important disminució de l'activitat lipoproteïna lipasa (LPL), l'enzim responsable del trencament hidrolític dels triacilglicerols de les lipoproteïnes (Thompson *et al.*, 1981; Lanza-Jacoby *et al.*, 1984; Noguchi *et al.*, 1991), la qual cosa condueix a una important disminució de l'entrada de lípids al teixit. Finalment, un tercer factor és la baixada en l'activitat lipogènica *de novo* al teixit adipós en situacions de creixement tumoral (Thomson *et al.*, 1981), la qual cosa es tradueix en una menor esterificació i, per tant, deposició de triacilglicerols.

La hiperlipèmia és un altre aspecte interessant que afecta el metabolisme lipídic en pacients portadors de diferents tipus de tumors; aquesta hiperlipèmia es manifesta especialment com una elevació dels nivells circulants de triacilglicerols, sovint acompanyada per un augment de la concentració de colesterol. La hipertrigliceridèmia és, en part, conseqüència de la disminuïda activitat LPL, amb la reducció corresponent de l'aclariment de les lipoproteïnes amb alt contingut de triacilglicerols, fonamentalment els quilomicrons i les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL). Muscaritoli *et al.* (1990) han demostrat clarament aquest fet, després de l'administració intragàstrica d'una càrrega oral de triacilglicerols a pacients cancerosos. També s'ha trobat una important associació entre la disminució de l'activitat LPL i la hipertrigliceridèmia en animals portadors de tumors experimentals inductors de caquèxia (Evans i Williamson, 1988a; López-Soriano *et al.*, 1996). Un últim

aspecte que també podria contribuir a l'elevació dels triacilglicerols circulants és l'augment de la lipogènesi hepàtica (Mulligan i Tisdale, 1991).

Tal com s'ha indicat anteriorment, tant en humans com en animals experimentals afectats per tumors s'observa una cert grau d'hipercolesterolèmia (Dessi *et al.*, 1991, 1992). Les pertorbacions que afecten el metabolisme del colesterol en estats cancerosos inclouen canvis en els patrons lipoproteïcs, en particular una important disminució de la quantitat de colesterol transportat en la fracció de lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) (Dessi *et al.*, 1991). Les HDL tenen un paper molt important en el transport del colesterol excendentari dels teixits extrahepàtics cap al fetge, on serà reutilitzat o excretat a nivell biliar. Aquests baixos nivells de colesterol presents en la fracció d'HDL podrien relacionar-se en part amb una utilització i/o acumulació més gran per part del teixit hiperproliferatiu, en aquest cas el tumor. De totes maneres, atès que es veu que les partícules precursoras d'HDL deriven de la hidròlisi de les lipoproteïnes riques en triacilglicerols, així com la correlació positiva trobada entre les HDL plasmàtiques i l'activitat LPL (Eisenberg, 1984), s'ha de considerar la possibilitat que els baixos nivells de colesterol presents a les HDL en estadis tumorals siguin secundaris a la disminució de l'aclariment dels triacilglicerols de les lipoproteïnes plasmàtiques, com a resultat de la inhibició de l'activitat LPL.

Conseqüentment, l'elevació dels nivells circulants de lípids sembla ser una de les característiques més generals dels estats tumorals i, de fet, alguns autors han suggerit que els nivells circulants d'aquests compostos podrien ser utilitzats com a marcador tumoral (Fanelli *et al.*, 1995).

## PÈRDUA DE MASSA MUSCULAR

La musculatura esquelètica, que gairebé representa la meitat de la massa proteica corporal, es veu greument afectada en estats caquètics (Lawson *et al.*, 1982; Tisdale, 1992), en part com a conseqüència dels canvis en les taxes de recanvi proteic (Kien i Camitta, 1987; Tessitore *et al.*, 1987; Melville *et al.*, 1990). Atès que aquesta pèrdua de massa muscular es produeix en estadis avançats del procés tumoral, la prevenció té un gran interès clínic. El balanç nitrogenat negatiu a nivell muscular es pot explicar com a conseqüència d'un augment en la taxa de degradació o d'una disminució en la taxa de síntesi proteiques, o bé les dues coses alhora (Tessitore *et al.*, 1987; Emery *et al.*, 1982; Pain *et al.*, 1984). Rennie *et al.* (1983) defensen que durant la caquèxia cancerosa són els processos de síntesi els que són afectats, mentre que els canvis en la degradació són secundaris. Contràriament, altres autors suggereixen que l'augment en la degradació proteica és fonamental (Lundholm *et al.*, 1982). El nostre grup de recerca, utilitzant diversos models experimentals, ha demostrat que mentre que la síntesi proteica es troba molt poc alterada, hi ha un important augment de la degradació tant *in vivo* (Costelli *et al.*, 1993) com *in vitro* (García-Martínez *et al.*, 1995). A més, hem identificat el mecanisme proteolític responsable dels canvis musculars associats a la caquèxia cancerosa: es tracta d'un mecanisme no lisosomal i dependent d'ATP i d'ubiquitina (Llovera *et al.*, 1994, 1995; Argilés i López-Soriano, 1996).

L'augmentada proteòlisi provoca un fort alliberament d'aminoàcids per part del múscul esquelètic, fonamentalment en forma d'alanina i glutamina (figura 2). L'alliberament d'aquests aminoàcids és afavorit per una inhibició de la captació d'aquests compostos (García-Martínez *et al.*, 1995). L'ala-

nina es dirigeix principalment al fetge, on és utilitzada principalment per al manteniment de la gluconeogènesi i de la síntesi proteica. És interessant destacar que la taxa fraccional de síntesi proteica hepàtica està augmentada als animals portadors de tumor, la qual cosa es relaciona amb la síntesi de les anomenades *proteïnes de fase aguda*, mentre que es presenta una disminució de la síntesi d'altres proteïnes com ara l'albumina (Kern i Norton, 1988). D'altra banda, la glutamina és utilitzada bàsicament pel tumor com a font d'energia i de nitrogen (Medina *et al.*, 1992) (figura 2).

Un altre fet que cal destacar són els canvis en el metabolisme dels anomenats *aminoàcids de cadena ramificada* (valina, leucina i isoleucina). Les concentracions d'aquests compostos són elevades en situacions de creixement tumoral, i el seu recanvi està fortament alterat més a causa de la demanda tumoral que de la seva oxidació a nivell muscular (Argilés i López-Soriano, 1990b). De fet, aquests aminoàcids són dels pocs que poden ser degradats a nivell muscular, i sembla que podrien actuar estimulants la síntesi de proteïnes i inhibint-ne la degradació tant *in vitro* (Buse i Reid, 1975; Tischler *et al.*, 1982; Mitch i Clark, 1984) com *in vivo* (Blomstrand *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 1992). Es podria especular, doncs, que durant la caquèxia cancerosa la resposta del múscul al control per part d'aquests aminoàcids està alterada. És interessant destacar també que els agonistes adrenèrgics de tipus  $\beta_2$  (clenbuterol i salbutamol), els quals són capaços de revertir l'activació del sistema proteolític dependent d'ubiquitina durant el creixement tumoral, inhibeixen també l'augment de l'oxidació muscular dels aminoàcids de cadena ramificada que s'observa en estats tumorals (Costelli *et al.*, 1995a).

## MEDIADORS DELS CANVIS METABÒLICS

La recerca dels factors inductors de la caquèxia va començar fa ja bastants anys, però malgrat que s'hi han dedicat molts esforços, tant científics com econòmics, encara estem força lluny de conèixer-ne totalment la identitat. Els possibles mediadors responsables de la pèrdua de massa adiposa i muscular es poden dividir en dues categories: els d'origen tumoral (produïts i alliberats pel neoplasma) i els humorals, principalment citocines (figura 3).

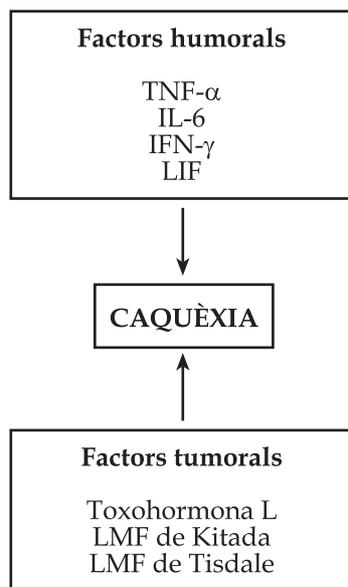


FIGURA 3. Mediadors de l'estat metabòlic alterat.

### Citocines

Al final del segle passat Coley (1893) va introduir la idea que en determinats casos es podia aconseguir una regressió tumoral si els pacients eren exposats a l'acció de toxi-

nes bacterianes. Més tard, Old (1985) va identificar una proteïna al sèrum d'animals tractats amb endotoxina bacteriana i que era la responsable de la necrosi hemorràgica dels tumors; aquesta proteïna es va anomenar *factor de necrosi tumoral* (TNF). De manera més o menys coincident, Kawakami i Cerami (1981) van identificar una molècula responsable de la síndrome caquètica associada a la infecció crònica i la van anomenar caquètica. Més endavant es va demostrar que el TNF i la caquètica eren una mateixa molècula (Beutler *et al.*, 1985a).

La síntesi de TNF té lloc principalment als macròfags en resposta a estímuls invasius, en forma d'una proteïna precursora de 26 kD lligada a membrana, i que és transformada per proteòlisi en una forma madura de 17 kD (Jue *et al.*, 1990). El pèptid és bioactiu com un trímer de 51 kD, que pot ser reconegut per dos tipus diferents de receptors, el TNFR1 o p55 i el TNFR2 o p75. El TNF és un factor pleotròpic que exerceix tota una variada sèrie d'efectes com, per exemple, estimulació o inhibició del creixement, angiogènesi, citotoxicitat, inflamació i immunomodulació (Aggarwal i Natarajan, 1996).

Encara que l'administració episòdica de TNF no és capaç d'induir caquèxia (Socher *et al.*, 1988a; Mullen *et al.*, 1990), a causa de fenòmens de taquifilàxia (Tracey *et al.*, 1988), la implantació de cèl·lules CHO que expressen constitutivament el gen del TNF humà a ratolins immunodeprimits comporta una massiva pèrdua de pes (Oloff *et al.*, 1987). D'altra banda, s'han trobat concentracions augmentades de TNF en aproximadament la meitat dels pacients amb infeccions parasítiques (Scuderi *et al.*, 1986; Grau *et al.*, 1987) i amb septicèmia (Waage *et al.*, 1986), situacions en les quals es troba un fort estat caquètic. L'augment de la concentració de TNF en aquesta darrera situació patològica és degut als elevats nivells d'endotoxina bacteriana, compost que estimula la pro-

ducció de TNF (Beutler *et al.*, 1985b; Tracey *et al.*, 1987; Michie *et al.*, 1988). Malgrat això, les concentracions circulants de TNF en pacients cancerosos són més variables. Així, mentre que Balkwill *et al.* (1987) trobaren alts nivells de TNF en la meitat dels pacients analitzats, i mentre que també s'han observat altes concentracions de TNF en nens afectats per leucèmia limfoblàstica aguda (Saarinen *et al.*, 1990), altres autors no han trobat cap tipus d'augment (Waage *et al.*, 1986; Socher *et al.*, 1988b). De manera semblant, mentre que en alguns casos no se n'ha trobat en alguns tumors experimentals (Moldawer *et al.*, 1988), en d'altres les concentracions circulants de TNF són molt altes (Costelli *et al.*, 1993; Stovroff *et al.*, 1988). Aquests resultats contradictoris poden ser conseqüència, entre altres factors, de les diferents sensitivitats dels assaigs utilitzats, de l'estabilitat del TNF durant la conservació de les mostres, de la vida mitjana relativament curta del TNF *in vivo* o, fins i tot, de la producció paracrina d'aquesta citocina.

A nivell del metabolisme del teixit adipós, el TNF es capaç de disminuir tant l'activitat (Price *et al.*, 1986) com els nivells de mRNA (Cornelius *et al.*, 1988) de la LPL en cèl·lules 3T3-L1. El TNF també produeix una important supressió de la LPL en teixit adipós humà en cultiu (Fried i Zechner, 1989). A més, l'administració de TNF provoca una disminució de l'activitat LPL del teixit adipós en diferents tipus d'animals experimentals (Semb *et al.*, 1987; Cornelius *et al.*, 1988; Fried i Zechner, 1989). La disminució de l'activitat LPL es relaciona amb una davallada de la captació de lípids exògens per part del teixit adipós blanc, lligada a un augment de la concentració circulat de triacilglicerols (Evans i Williamson, 1988b). Aquesta hipertrigliceridèmia pot, en part, ser el resultat d'una augmentada producció hepàtica de VLDL (Feingold i Grunfeld, 1987; Kraus *et al.*, 1990). En contraposició a

aquestes observacions, la citocina no influeix ni l'activitat ni els nivells de la LPL en cultius primaris d'adipòcits humans (Kern, 1988). D'altra banda, l'addició de TNF a cèl·lules 3T3-L1 provoca un augment de la lipòlisi (Kawakami *et al.*, 1987), fet confirmat per altres autors utilitzant adipòcits completament diferenciats (Feingold *et al.*, 1992). Tant el TNF com la interleucina-1 (IL-1) inhibeixen el transport de glucosa en adipòcits (Hauner *et al.*, 1995), i disminueixen conseqüentment la disponibilitat de substrats lipogènics. De manera oposada, no s'ha trobat cap efecte del TNF sobre la lipogènesi *de novo* en teixit adipós de rates de junades (Feingold i Grunfeld, 1987). Malgrat això, el TNF disminueix l'activitat d'un dels enzims clau en el procés lipogènic, l'acetil-CoA carboxilasa, durant la diferenciació preadipocitària mitjançant canvis a nivell del seu mRNA, encara que aquest fet no s'observa en adipòcits completament diferenciats (Pape i Kim, 1988).

Nombroses evidències experimentals assenyalen la importància del TNF en la pèrdua de proteïna muscular associada a l'estat caquètic. En aquest sentit, el tractament crònic d'animals amb TNF dona lloc a una depleció de proteïnes corporals que afecta principalment el múscul esquelètic (Fong *et al.*, 1989). A més, l'administració de TNF a pacients amb càncer disseminat va provocar un augment de la mobilització de nitrogen muscular (Warren *et al.*, 1987). Flores *et al.* (1989) han demostrat que el tractament crònic amb TNF augmenta la taxa de degradació proteica muscular en la rata. Resultats semblants han estat trobats amb músculs aïllats incubats amb presència d'aquesta citocina (Goodman, 1991). Estudis realitzats al nostre laboratori han permès concloure que el tractament crònic amb TNF provoca una pèrdua de massa muscular associada a un fort augment de la taxa fraccional de degradació proteica muscular

(Llovera *et al.*, 1993). A més, l'activació del sistema proteolític dependent d'ubiquitina que s'observa en situacions de caquèxia tumoral (Llovera *et al.*, 1994, 1995) sembla mediat pel TNF (García-Martínez *et al.*, 1993a, 1993b, 1994a). En aquest tipus de proteòlisi, les proteïnes s'uneixen a diverses molècules del pèptid de 8,6 kD anomenat ubiquitina, i són posteriorment reconegudes i degradades pel sistema proteasòmic dependent d'ATP (Ciechanover *et al.*, 1984; Peters, 1994). Tanmateix, el nostre grup de recerca ha pogut demostrar que l'administració de TNF a animals experimentals provoca un fort augment tant de la ubiquitinització de proteïnes com de l'expressió de diferents gens del sistema de la ubiquitina (García-Martínez *et al.*, 1993b, 1994a). L'acció del TNF sobre aquest sistema proteolític no sembla mediada ni per glucocorticoides (Llovera *et al.*, 1996) ni per IL-1 (Costelli *et al.*, 1995b), sinó que és directa (Llovera *et al.*, 1997), atesa la presència de receptors pel TNF a nivell muscular (Tartaglia i Goeddel, 1992). Podem concloure, doncs, que el TNF, sol o en combinació amb altres citocines, és el responsable de la major part dels canvis observats en el metabolisme nitrogenat del múscul esquelètic.

Al marge del TNF, altres citocines podrien també estar involucrades en la caquèxia cancerosa. Així, el tractament amb un anticòs anti-IL-6 de ratolins portadors d'un adenocarcinoma de còlon és satisfactori per tal de revertir els paràmetres associats a l'estat caquètic que presenten els animals (Strassmann *et al.*, 1993). Malauradament, altres estudis no han pogut corroborar aquests resultats (Soda *et al.*, 1994); a més, estudis *in vitro* utilitzant múscul esquelètic de rata han demostrat que la IL-6 no té un efecte directe sobre la proteòlisi (García-Martínez *et al.*, 1994b). Una altra citocina que cal considerar és l'interferó- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). De la mateixa manera que s'ha indicat en el cas

del TNF, l'IFN- $\gamma$  pot inhibir tant l'activitat LPL en cèl·lules 3T3-L1 com la taxa lipogènica en adipòcits (Patton *et al.*, 1986). A més, Matthys *et al.* (1991a), utilitzant un anticòs monoclonal anti-IFN- $\gamma$ , han pogut demostrar una important reversió de l'estat caquètic en el model experimental del carcinoma pulmonar de Lewis en ratolí. El mateix grup d'investigadors ha descrit que la implantació a ratolins *nude* de cèl·lules CHO que produeixen constitutivament IFN- $\gamma$  provoca un fort estat caquètic (Matthys *et al.*, 1991b).

Altres citocines, com el factor inhibidor de leucèmia, LIF (Mori *et al.*, 1991) o el factor de creixement transformant, TGF- $\beta$  (Zugmaier *et al.*, 1991) o la IL-1 (Moldawer *et al.*, 1987) també han estat proposades com a molècules mediadores de la caquèxia. En relació amb aquesta darrera citocina, i malgrat que els seus efectes anorèctics (Mrosovsky *et al.*, 1989) i pirogènics (Hashimoto, 1991) són ben coneguts, l'administració de l'antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) no va donar lloc a cap millora de l'estat caquètic en rates portadores del tumor Yoshida AH-130 (Costelli *et al.*, 1995b), la qual cosa suggereix que el seu paper en estats caquètics pot ser secundari a l'acció d'altres mediadors.

Amb tota aquesta informació, es pot concloure que encara que el TNF sembla que té un paper molt important en l'aparició de l'estat caquètic, els canvis metabòlics associats amb aquest estat patològic poden també estar influenciats per l'acció d'altres citocines, o fins i tot per canvis en l'ambient hormonal, com a conseqüència de l'activació del sistema immunitari en resposta a la invasió tumoral.

#### Altres mediadors

Malgrat totes les evidències indicades anteriorment, no es vol pas donar la idea que les citocines són les úniques molècules

involucrades en l'aparició de la caquèxia. Diferents estudis suggereixen la participació d'altres molècules mediadores. En aquest sentit, una de les primeres va derivar dels estudis fets amb cèl·lules del carcinoma Krebs-2 de ratolí; extractes inactius d'aquestes cèl·lules eren capaços d'induir caquèxia en ser injectades a animals no portadors de tumors (Costa i Holland, 1966). De forma semblant, l'anomenada *toxohormona L*, aïllada a partir del fluid ascític de pacients amb hepatoma i també de ratolins portadors de sarcomes (Masuno *et al.*, 1981), induïx mobilització lipídica així com immunosupressió i involució tímica (Kitada *et al.*, 1980, 1981, 1982). Una menció especial mereixen els estudis de Todorov *et al.* (1996), els quals, utilitzant un adenocarcinoma de còlon murí fortament caquètic, han pogut purificar un proteoglicà de 24 kD que sembla ser responsable de la mobilització tant lipídica com proteica. Aquesta molècula també ha estat identificada en l'orina de pacients cancerosos caquètics.

#### IMPORTÀNCIA DE L'ESTAT NUTRICIONAL

L'anorèxia (disminució de la ingesta) que s'observa en molts casos de tumors, podria ser més aviat un efecte que la causa principal de la massiva pèrdua de pes associada als estats cancerosos. Aquesta suposició està basada en sòlides bases experimentals. En aquests sentit, la nutrició parenteral total ha portat resultats molt controvertits, en alguns casos beneficiosos (Copeland *et al.*, 1976), mentre que en d'altres no ha portat cap millora en el temps de supervivència dels pacients (Heber *et al.*, 1988). A més, fins i tot en els casos en què ha portat una millora del pes corporal, aquesta no ha estat necessàriament associada a canvis en la massa corporal magra sinó més aviat a la retenció

hídrica, i es manifesta amb edema perifèric i disminució de l'hematòcrit (Evans *et al.*, 1985). En segon lloc, en diferents models experimentals els animals sotmesos a la mateixa restricció calòrica que afecta els portadors de tumors no experimenten la mateixa pèrdua de pes o canvis metabòlics que els animals portadors de tumor. De fet, la presència del tumor induïx canvis que s'assemblen més als que es troben en situacions d'infecció que als que són característics dels estats de restricció calòrica (Lowry, 1991). En tercer lloc, de vegades la presència del tumor afecta el tracte gastrointestinal, la qual cosa pot provocar una disminució de la ingesta com a conseqüència de l'obstrucció mecànica o del dolor (Balducci i Hardy, 1985). A més, el tractament antitumoral (quimioteràpia o radioteràpia) pot induir nàusees i vòmits i, conseqüentment, anorèxia. També es produeixen alteracions en la percepció de les característiques organolèptiques dels aliments, així com problemes psicològics (depressió), factors que contribueixen definitivament a la disminució de la ingesta (Balducci i Hardy, 1985).

En relació amb el possible mecanisme molecular responsable de l'estat anorèctic, cal tenir en compte que la ingestió d'aliments és una funció complexa, resultat de la integració de senyals perifèrics i centrals a nivell de l'hipotàlem ventral (Davis i Levina, 1977; De Wys, 1979). En aquest sentit, l'estimulació del nucli hipotalàmic medial inhibeix la ingesta, mentre que l'estimulació del nucli lateral la potencia. L'estimulació mitjançant olors agradables afavoreix la ingesta, mentre que la distensió gastrointestinal la inhibeix. D'altra banda, s'han trobat diferents factors que poden actuar generant impulsos inhibidors que es transmeten a l'hipotàlem per estimulació de fibres serotoninèrgiques i catecolaminèrgiques. A més, alts nivells circulants de lactat (Argilés i López-Soriano, 1991) o canvis en les concentracions circu-

lants d'aminoàcids (Rivera *et al.*, 1987; Argilés i López-Soriano, 1990a) podrien participar en la resposta anorèctica enfront del càncer. Una altra molècula que hi podria estar involucrada és la IL-1, produïda com a resposta a la secreció de TNF durant la invasió tumoral. En aquest sentit, s'ha vist que la IL-1 es capaç d'induir anorèxia en diferents models experimentals (Mrosovsky *et al.*, 1989).

Per concloure, l'anorèxia sembla ser més l'efecte que la causa de la pèrdua de pes lligada al càncer. D'aquesta manera, l'estat caquètic es perpetua i s'agreuja mitjançant un mecanisme que involucra l'anorèxia en una espècie de *feedback* positiu, que en molts casos porta a la mort del pacient.

## BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, R.; M. VICTOR (1981). «Asthenia». A: ADAMS, R.; VICTOR, M. *Principles of Neurology*. Nova York: McGraw-Hill, pàg. 341-345.
- AGGARWAL, B. B.; K. NATARAJAN (1996). «Tumor necrosis factors: developments during last decade». *Eur. Cytokine Netw.*, núm. 7, pàg. 93-124.
- ARGILÉS, J. M.; J. AZCÓN-BIETO (1988). «The metabolic environment of cancer». *Mol. Cell. Biochem.*, núm. 81, pàg. 3-17.
- ARGILÉS, J. M.; C. GARCÍA-MARTÍNEZ; M. LLOVERA; F. J. LÓPEZ-SORIANO (1992). «The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia». *Med. Res. Rev.*, núm. 12, pàg. 637-652.
- ARGILÉS, J. M.; F. J. LÓPEZ-SORIANO (1990a). «The effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  (cachectin) and tumour growth on hepatic amino acid utilization in the rat». *Biochem. J.*, núm. 266, pàg. 123-126.
- (1990b). «The oxidation of leucine in tumour-bearing rats». *Biochem. J.*, núm. 268, pàg. 241-244.
- (1991). «The energy state of tumor-bearing rats». *J. Biol. Chem.*, núm. 266, pàg. 2978-2982.
- (1996). «The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states». *Trends Pharmacol. Sci.*, núm. 17, pàg. 223-226.
- BALDUCCI, L.; C. HARDY (1985). «Cancer and malnutrition: a critical interaction. A review». *Am. J. Hematol.*, núm. 18, pàg. 91-103.
- BALKWILL, F.; F. BURKE; D. TALBOT; J. TAVERNIER; R. OSBORNE; S. NAYLOR; H. DURBIN; W. FIEERS (1987). «Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer». *Lancet*, núm. 2, pàg. 1229-1232.
- BEUTLER, B.; D. GREENWALD; J. D. HULMES; M. CHANG; Y. C. PAN; J. MATHISON; R. ULEVITCH; A. CERAMI (1985a). «Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin». *Nature*, núm. 316, pàg. 552-554.
- BEUTLER, B.; I. V. MILSARK; A. CERAMI (1985b). «Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin». *Science*, núm. 229, pàg. 869-871.
- BIANCHI, A.; J. BRUCE; A. L. COOPER; C. CHILDS; M. KOHLI; I. D. MORRIS; P. MORRIS-JONES; N. J. ROTHWELL (1989). «Increased brown adipose tissue activity in children with malignant disease». *Horm. Metab. Res.*, núm. 21, pàg. 640-641.
- BLOMSTRAND, E.; P. HASSMEN; B. EKBLUM; E. A. NEWSHOLME (1991). «Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise: effects on performance and on plasma concentration of some amino acids». *Eur. J. Appl. Physiol.*, núm. 63, pàg. 83-88.
- BUSE, M. G.; S. S. REID (1975). «Leucine: a possible regulator of protein turnover in muscle». *J. Clin. Invest.*, núm. 56, pàg. 1250-1261.
- CIECHANOVER, A.; D. FINLEY; A. VARSHAVSKI (1984). «The ubiquitin-dependent pathway and mechanisms of energy-dependent intracellular protein degradation». *J. Cell. Biochem.*, núm. 24, pàg. 27-53.
- COLEY, W. B. (1893). «The treatment of malignant tumours by repeated inoculations of erysipelas; with a report of ten original cases». *Am. J. Med. Sci.*, núm. 105, pàg. 487-511.
- COPELAND, E. M.; B. V. MACFAYDER; S. J. DUDRICK (1976). «Effect of hyperalimentation in established delayed hypersensitivity in the cancer patient». *Ann. Surg.*, núm. 184, pàg. 60-64.
- CORNELIUS, P.; S. ÈNERBACK; G. BJURSELL; T. OLIVECRONA; P. H. PEKALA (1988). «Regulation of lipoprotein lipase mRNA content in 3T3-L1 cells by tumour necrosis factor». *Biochem. J.*, núm. 249, pàg. 765-769.
- COSTA, G.; J. F. HOLLAND (1966). «Effects of Krebs-2 carcinoma on the lipid metabolism of male Swiss mice». *Cancer Res.*, núm. 22, pàg. 1081-1083.
- COSTELLI, P.; N. CARBÓ; L. TESSITORE; G. J. BAGBY; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS; F. M. BACCINO (1993). «Tumour necrosis factor- $\alpha$  mediates changes in muscle protein turnover in a cachectic rat tumour model». *J. Clin. Invest.*, núm. 92, pàg. 2783-2789.
- COSTELLI, P.; M. LLOVERA; C. GARCÍA-MARTÍNEZ; N. CARBÓ; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1995a). «Enhanced leucine oxidation in rats bearing an ascites hepatoma (Yoshida AH-130) and its reversal by clenbuterol». *Cancer Lett.*, núm. 91, pàg. 73-78.
- (1995b). «Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) is unable to reverse cachexia in rats bearing an ascites hepatoma (Yoshida AH-130)». *Cancer Lett.*, núm. 95, pàg. 33-38.

- DAVIS, J. D.; M. W. LEVINE (1977). «A model for the control of ingestion». *Psychol. Rev.*, núm. 84, pàg. 379-412.
- DESSI, S.; B. BATETTA; C. ANCHISI; P. PANI; P. COSTELLI; L. TESSITORE; F. M. BACCINO (1992). «Cholesterol metabolism during the growth of a rat ascites hepatoma (Yoshida AH-130)». *Br. J. Cancer*, núm. 66, pàg. 787-793.
- DESSI, S.; B. BATETTA; D. PULISCI; P. ACCOGLI; P. PANI; G. BROCCIA (1991). «Total and HDL cholesterol in human and hematologic neoplasms». *Int. J. Hematol.*, núm. 54, pàg. 483-486.
- DE WYS, W. D. (1979). «Anorexia as a general effect of cancer». *Cancer*, núm. 43, pàg. 2013-2019.
- (1985). «Management of cancer cachexia». *Semin. Oncol.*, núm. 12, pàg. 452-460.
- EISENBERG, S. (1984). «High density lipoprotein metabolism». *J. Lipid Res.*, núm. 25, pàg. 1017-1058.
- EMERY, P. W.; A. M. NEVILLE; R. H. T. EDWARDS; M. J. RENNIE (1982). «Increased myofibrillar degradation and decreased protein synthesis in tumor-bearing mice». *Eur. J. Clin. Invest.*, núm. 12, pàg. 10.
- EVANS, W. K.; R. MAKUCH; G. H. CLAMON; R. FELD; R. S. WEINER; E. MORAN; R. BLUM; F. A. SHEPHERD; K. N. JEJEBOHY; W. D. DE WYS (1985). «Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer». *Cancer Res.*, núm. 45, pàg. 3347-3353.
- EVANS, R. D.; D. H. WILLIAMSON (1988a). «Tissue-specific effects of rapid tumour growth on lipid metabolism in the rat during lactation and on litter removal». *Biochem. J.*, núm. 252, pàg. 65-72.
- (1988b). «Tumour necrosis factor- $\alpha$  (cachectin) mimics some of the effects of tumour growth on the disposal of a [ $^{14}$ C]lipid load in virgin, lactating and litter-removed rats». *Biochem. J.*, núm. 256, pàg. 1055-1058.
- FANELLI, F. R.; C. CANGIANO; M. MUSCARITOLI; L. CONVERSANO; G. F. TORELLI; A. CASCINO (1995). «Tumor-induced changes in host metabolism: a possible marker of neoplastic disease». *Nutrition*, núm. 11, pàg. 595-600.
- FEINGOLD, K. R.; W. DOERRLER; C. A. DINARELLO; W. FIERS; C. GRUNFELD (1992). «Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and interferons is blocked by inhibition of prostaglandins synthesis». *Endocrinology*, núm. 130, pàg. 10-16.
- FEINGOLD, K. R.; C. GRUNFELD (1987). «Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo». *J. Clin. Invest.*, núm. 80, pàg. 1384-1389.
- FELIG, P. (1979). «Starvation». A: *Endocrinology*. Nova York: Grune & Stratton. Vol. 3, pàg. 1927-1940.
- FLORES, E. A.; B. R. BISTRAN; J. J. POMPOSELLI; C. A. DINARELLO; G. L. BLACKBURN; N. W. ISTFAN (1989). «Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin-1». *J. Clin. Invest.*, núm. 83, pàg. 1614-1622.
- FONG, Y.; L.-L. MOLDAWER; M. MORANO; H. WEI; A. BARBER; K. MANOGUE; K. J. TRACEY; G. KUO; D. A. FISCHMAN; A. CERAMI; S. F. LOWRY (1989). «Cachectin/TNF or IL-1 $\alpha$  induces cachexia with redistribution of body proteins». *Am. J. Physiol.*, núm. 256, pàg. R659-R665.
- FRIED, S. K.; R. ZECHNER (1989). «Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity». *J. Lipid Res.*, núm. 30, pàg. 1917-1923.
- GARCÍA-MARTÍNEZ, C.; N. AGELL; M. LLOVERA; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1993a). «Tumour necrosis factor- $\alpha$  increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins». *FEBS Lett.*, núm. 323, pàg. 211-214.
- GARCÍA-MARTÍNEZ, C.; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1993b). «Acute treatment with tumour necrosis factor- $\alpha$  induces changes in protein metabolism in rat skeletal muscle». *Mol. Cell. Biochem.*, núm. 125, pàg. 11-18.
- GARCÍA-MARTÍNEZ, C.; M. LLOVERA; N. AGELL; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1994a). «Ubiquitin gene expression in skeletal muscle is increased by tumour necrosis factor- $\alpha$ ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, núm. 201, pàg. 682-686.
- GARCÍA-MARTÍNEZ, C.; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1994b). «Interleukin-6 does not activate protein breakdown in rat skeletal muscle». *Cancer Lett.*, núm. 76, pàg. 1-4.
- (1995). «Amino acid uptake in skeletal muscle of rats bearing the Yoshida AH-130 ascites hepatoma». *Mol. Cell. Biochem.*, núm. 148, pàg. 17-23.
- GOODMAN, M. N. (1991). «Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats». *Am. J. Physiol.*, núm. 260, pàg. E727-E730.
- GRAU, G. E.; L. F. FAJARDO; P. F. FIGUET; B. ALLET; P. H. LAMBERT; P. VASSALLI (1987). «Tumor necrosis factor (cachectin) as an essential mediator in murine cerebral malaria». *Science*, núm. 237, pàg. 1210-1212.
- HASHIMOTO, M. (1991). «Characterization and mechanism of fever induction by interleukin-1-beta». *Pflügers Arch.*, núm. 419, pàg. 616-621.
- HAUNER, H.; T. PETRUSCHKE; M. RUSS; K. ROHRIG; J. ECKEL (1995). «Effects of tumour necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture». *Diabetologia*, núm. 38, pàg. 764-771.
- HEBER, D.; L. O. BYERLEY; J. CHI; M. GROSVENOR; R. N. BERGMAN; N. COLEMAN; R. T. CHLEBOWSKI (1988). «Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient». *Cancer*, núm. 58, pàg. 1867-1873.
- HOUTEN, L.; A. A. REILLEY (1980). «An investigation of

- the cause of death from cancer». *J. Surg. Oncol.*, núm. 13, pàg. 111-116.
- HYLTANDER, A.; C. DROTT; V. KORNER (1991). «Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumors». *Eur. J. Cancer*, núm. 27, pàg. 9-15.
- IMAGAWA, W.; G. BANDYOPADHYAY; D. WALLACE; S. NADI (1989). «Phospholipids containing polyunsaturated acyl groups are mitogenic for normal mouse mammary epithelial cells in serum free primary cell culture». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 86, pàg. 4122-4126.
- JUE, D. M.; B. SHERRY; C. LUEDKE; K. R. MANOGUE; A. CERAMI (1990). «Processing of newly synthesized cachectin/tumor necrosis factor in endotoxin-stimulated macrophages». *Biochemistry*, núm. 29, pàg. 8371-8377.
- KAWAKAMI, M.; A. CERAMI (1981). «Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity». *J. Exp. Med.*, núm. 154, pàg. 631-637.
- KAWAKAMI, M.; T. MURASE; H. OGAWA; S. ISHIBASHI; N. MORI; F. TAKAKU; S. SHIBATA (1987). «Human recombinant TNF suppresses lipoprotein lipase activity and stimulates lipolysis in 3T3-L1 cells». *J. Biochem.*, núm. 101, pàg. 331-338.
- KERN, P. A. (1988). «Recombinant human tumor necrosis factor does not inhibit lipoprotein lipase in primary cultures of isolated human adipocytes». *J. Lipid Res.*, núm. 29, pàg. 909-914.
- KERN, K. A.; J. A. NORTON (1988). «Cancer cachexia». *J. Parent. Enteral Nutr.*, núm. 12, pàg. 286-298.
- KIEN, C. L.; B. M. CAMMITA (1987). «Close association of accelerated rates of whole body protein turnover (synthesis and breakdown) and energy expenditure in children with newly diagnosed acute lymphocytic leukaemia». *J. Parent. Enteral Nutr.*, núm. 11, pàg. 129-134.
- KITADA, S.; E. F. HAYS; J. F. MEAD (1980). «A lipid mobilizing factor in serum of tumor-bearing mice». *Lipids*, núm. 15, pàg. 168-174.
- (1981). «Characterization of a lipid mobilizing factor from tumors». *Prog. Lipid Res.*, núm. 20, pàg. 823-826.
- (1982). «Lipolysis induction in adipocytes by a protein from tumour cells». *J. Cell. Biochem.*, núm. 20, pàg. 409-416.
- KRAUSS, R. M.; C. GRUNFELD; W. T. DOERRLER; K. R. FEINGOLD (1990). «Tumor necrosis factor acutely increases plasma levels of very low density lipoproteins of normal size and composition». *Endocrinology*, núm. 127, pàg. 1016-1021.
- LANZA-JACOBY, S.; S. C. LANSEY; E. E. MILLER; M. P. CLEARY (1984). «Sequential changes in the activities of lipoprotein lipase and lipogenic enzymes during tumor growth in rats». *Cancer Res.*, núm. 44, pàg. 5062-5067.
- LAWSON, D. H.; A. RICHMOND; D. W. NIXON; D. RUDMAN (1982). «Metabolic approaches to cancer cachexia». *Annu. Rev. Nutr.*, núm. 2, pàg. 277-301.
- LLOVERA, M.; C. GARCÍA-MARTÍNEZ; N. AGELL; M. MARZÁBAL; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1994). «Ubiquitin gene expression is increased in skeletal muscle of tumour-bearing rats». *FEBS Lett.*, núm. 338, pàg. 311-318.
- (1995). «Muscle wasting associated with cancer cachexia is linked to an important activation of the ATP-dependent ubiquitin-mediated proteolysis». *Int J. Cancer*, núm. 61, pàg. 138-141.
- LLOVERA, M.; C. GARCÍA-MARTÍNEZ; N. AGELL; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1997). «TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, núm. 230, pàg. 238-241.
- LLOVERA, M.; C. GARCÍA-MARTÍNEZ; P. COSTELLI; N. AGELL; N. CARBÓ; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1996). «Muscle hypercatabolism during cancer cachexia is not reversed by the glucocorticoid receptor antagonist RU 38486». *Cancer Lett.*, núm. 99, pàg. 7-14.
- LLOVERA, M.; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. M. ARGILÉS (1993). «Effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  on muscle protein turnover in vivo in female rats». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 85, pàg. 1334-1339.
- LÓPEZ-SORIANO, J.; J. M. ARGILÉS; F. J. LÓPEZ-SORIANO (1996). «Lipid metabolism in rats bearing the Yoshida AH-130 ascites hepatoma». *Mol. Cell. Biochem.*, núm. 165, pàg. 17-23.
- LOWRY, S. F. (1991). «Cancer cachexia revisited: old problems and new perspectives». *Eur. J. Cancer*, núm. 27, pàg. 1-3.
- LUNDHOLM, K.; K. BENNEGARD; E. EDEN; G. SVANINGER; P. W. EMERY; M. J. RENNIE (1982). «Efflux of 3-methylhistidine from the leg in cancer patients who experience weight loss». *Cancer Res.*, núm. 42, pàg. 4807-4811.
- MASUNO, H.; N. YAMASAKI; H. OKUDA (1981). «Purification and characterization of a lipolytic factor (toxic hormone L) from cell free fluid of ascites sarcoma 180». *Cancer Res.*, núm. 41, pàg. 284-288.
- MATTHYS, P.; R. DUKMANS; P. PROOST; J. VAN DAMME; H. HEREMANS; H. SOBIS; A. BILLIAU (1991b). «Severe cachexia in mice inoculated with interferon- $\gamma$ -producing tumor cells». *Int. J. Cancer*, núm. 49, pàg. 77-82.
- MATTHYS, P.; H. HEREMANS; G. OPDENAKKER; A. BILLIAU (1991a). «Anti-interferon- $\gamma$  antibody treatment, growth of Lewis lung tumours in mice and tumour-associated cachexia». *Eur. J. Cancer*, núm. 27, pàg. 182-187.
- MCBRIDE, W.; J. D. JACKMAN; P. A. GRAYBURN (1990). Prevalence and clinical characteristics of a high cardiac output state in patients with multiple myeloma». *Am. J. Med.*, núm. 89, pàg. 21-24.
- MEDINA, M. A.; F. SÁNCHEZ-JIMÉNEZ; J. MÁRQUEZ; A. RODRÍGUEZ-QUESADA; I. NÚÑEZ DE CASTRO (1992).

- «Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth». *Mol. Cell. Biochem.*, núm. 113, pàg. 1-15.
- MELVILLE, S.; M. A. MCNURLAN; A. GRAHAM CALDER; P. J. GARLICK (1990). «Increased protein turnover despite normal energy metabolism and responses to feeding in patients with lung cancer». *Cancer Res.*, núm. 50, pàg. 1125-1131.
- MICHIE, H. R.; K. R. MANOGUE; D. R. SPRIGGS; A. REVHAUG; S. O'DWYER; C. A. DINARELLO; A. CERAMI; S. M. WOLFF; D. W. WILMORE (1988). «Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration». *N. Engl. J. Med.*, núm. 318, pàg. 1481-1486.
- MITCH, W. E.; A. S. CLARK (1984). «Specificity of the effects of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle». *Biochem. J.*, núm. 222, pàg. 579-586.
- MOLDAWER, L. L.; C. DROTT; K. LUNDHOLM (1988). «Monocytic production and plasma bioactivities of interleukin-1 and tumour necrosis factor in human cancer». *Eur. J. Clin. Invest.*, núm. 18, pàg. 486-492.
- MOLDAWER, L. L.; M. GEORGIEFF; K. LUNDHOLM (1987). «Interleukin-1, tumour necrosis factor- $\alpha$ /cachectin and the pathogenesis of cancer cachexia». *Clin. Physiol.*, núm. 7, pàg. 263-274.
- MORI, M.; K. YAMAGUCHI; S. HONDA; K. NAGASAKI; M. UEDA; O. ABE; K. ABE (1991). «Cancer cachexia syndrome developed in nude mice bearing melanoma cells producing leukemia-inhibitor factor». *Cancer Res.*, núm. 51, pàg. 6656-6659.
- MROSOVSKY, N.; L. A. MOLONY; C. A. CONN; M. J. KLUGER (1989). «Anorexic effects of interleukin 1 in the rat». *Am. J. Physiol.*, núm. 257, pàg. R1315-R1321.
- MULLEN, B. J.; R. B. S. HARRIS; J. S. PATTON; R. J. MARTIN (1990). «Recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  chronically administered in rats: lack of cachectic effect». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, núm. 193, pàg. 318-325.
- MULLIGAN, H. D.; M. J. TISDALE (1991). «Lipogenesis in tumour and host tissues in mice bearing colonic adenocarcinomas». *Br. J. Cancer*, núm. 63, pàg. 719-722.
- MUSCARITOLI, M.; C. CANGIANO; A. CASCINO; F. CECCI; L. GIACOMELLI; P. CARDELLICANGIANO; M. MULIERI; F. ROSSIFANELLI (1990). «Plasma clearance of exogenous lipids in patients with malignant disease». *Nutrition*, núm. 6, pàg. 147-151.
- NICHOLLS, D. G. (1983). «The thermogenic mechanism of brown adipose tissue». *Biosci. Rep.*, núm. 3, pàg. 431-441.
- NOGUCHI, Y.; N. A. VYDELINGUM; R. N. YOUNES; S. K. FRIED; M. F. BRENNAN (1991). «Tumor-induced alterations in tissue lipoprotein lipase activity and mRNA levels». *Cancer Res.*, núm. 51, pàg. 863-869.
- OLD, L. J. (1985). «Tumor necrosis factor (TNF)». *Science*, núm. 230, pàg. 630-632.
- OLIFF, A.; D. DEFEO-JONES; M. BOYER; D. MARTÍNEZ; D. KIEFER; G. VUOCOLO; A. WOLFE; S. H. SOCHER (1987). «Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice». *Cell*, núm. 50, pàg. 555-563.
- ODART, H.; C. CALGARI; M. ANDRIAMAMPANDRY; Y. LEMAHO; A. MALAN (1995). «Stimulation of brown adipose tissue activity in tumor-bearing rats». *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, núm. 73, pàg. 1625-1631.
- PAIN, V. M.; D. P. RANDALL; P. J. GARLICK (1984). «Protein synthesis in liver and skeletal muscle of mice bearing an ascites tumor». *Cancer Res.*, núm. 44, pàg. 1054-1057.
- PAPE, M. E.; K. H. KIM (1988). «Effect of tumor necrosis factor on acetyl-coenzyme A carboxylase gene expression and pre-adipocyte differentiation». *Mol. Endocrinol.*, núm. 2, pàg. 395-403.
- PATTON, J. S.; H. M. SHEPARD; H. WILKING; G. LEWIS; B. B. AGGARWAL; T. E. EESSALU; L. A. GAVIN; C. GRUNFELD (1986). «Interferons and tumor necrosis factor have similar catabolic effects on 3T3L1 cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 83, pàg. 8313-8318.
- PETERS, J. M. (1994). «Proteasomes: protein degradation machines of the cell». *Trends Biochem. Sci.*, núm. 19, pàg. 377-382.
- PRICE, S. R.; T. OLIVECRONA; P. H. PEKALA (1986). «Regulation of lipoprotein lipase synthesis by recombinant tumor necrosis factor: the primary regulatory role of the hormone in 3T3-L1 adipocytes». *Arch. Biochem. Biophys.*, núm. 251, pàg. 738-746.
- RACKER, E. (1976). «Why do tumor cells have a high aerobic glycolysis?». *J. Cell. Physiol.*, núm. 89, pàg. 697-700.
- RENNIE, M. J.; R. H. T. EDWARDS; P. W. EMERY; D. HALLIDAY; K. LUNDHOLM; D. J. MILLWARD (1983). «Depressed protein synthesis is the dominant characteristic of wasting and cachexia». *Clin. Physiol.*, núm. 3, pàg. 387-398.
- RIVERA, S.; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. AZCÓN-BIETO; J. M. ARGILÉS (1987). «Blood amino acid compartmentation in mice bearing Lewis lung carcinoma». *Cancer Res.*, núm. 47, pàg. 5644-5646.
- ROTHWELL, N. J. (1993). «Cytokines and thermogenesis». *Int. J. Obesity*, núm. 17, pàg. S98-S101.
- SAARINEN, U. M.; E. K. KOSFELO; A. M. TEPPU; M. A. SIMES (1990). «Tumor necrosis factor in children with malignancies». *Cancer Res.*, núm. 50, pàg. 592-595.
- SCUDERI, P.; K. S. LAM; K. J. RYAN; E. PETERSEN; K. E. STERLING; P. R. FINLEY; C. G. RAY; D. J. SLYMEN; S. E. SALMON (1986). «Raised serum levels of tumour necrosis factor in parasitic infections». *Lancet*, núm. 2, pàg. 1364-1365.
- SEMB, H.; J. PETERSON; J. TAVERNIER; T. OLIVECRONA (1987). «Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo». *J. Biol. Chem.*, núm. 262, pàg. 8390-8394.
- SHAW, J. H. F.; R. R. WOLFE (1987). «Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with

- gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding». *Ann. Surg.*, núm. 205, pàg. 368-376.
- SMITH, K.; J. M. BARUA; P. W. WATT; C. M. SCRIMGEOUR; M. J. RENNIE (1992). «Flooding with L-[1-<sup>13</sup>C]leucine stimulates human muscle protein incorporation of continuously infused [1-<sup>13</sup>C]valine». *Am. J. Physiol.*, núm. 262, pàg. E372-E376.
- SOCHER, S. H.; A. FRIEDMAN; D. MARTÍNEZ (1988a). «Recombinant human tumor necrosis factor induces acute reductions in food intake and body weight in mice». *J. Exp. Med.*, núm. 167, pàg. 1211-1227.
- SOCHER, S. H.; D. MARTÍNEZ; J. B. CRAIG; J. G. KUHN; A. OLIFF (1988b). «Tumour necrosis factor nondetectable in patients with cancer cachexia». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 80, pàg. 595-598.
- SODA, K.; M. KAWAKAMI; A. KASHII; M. MIYATA (1994). «Characterization of mice bearing subclones of colon 26 adenocarcinoma disqualifies interleukin-6 as the sole inducer of cachexia». *Jpn. J. Cancer Res.*, núm. 85, pàg. 1124-1130.
- STOCK, M. J.; N. J. ROTHWELL (1986). «Brown adipose tissue and the response to overfeeding». *Biochem. Soc. Trans.*, núm. 14, pàg. 239-240.
- STOVROFF, M. C.; D. L. FRAKER; J. A. NORTON (1988). «Cachectin activity in the serum of cachectic, tumor-bearing rats». *Arch. Surg.*, núm. 124, pàg. 94-99.
- STRASSMANN, G.; M. FONG; C. E. FRETER; S. WINDOSR; F. D'ALESSANDRO; R. P. NORDAN (1993). «Suramin interferes with interleukin-6 receptor binding in vitro and inhibits colon-26-mediated experimental cancer cachexia in vivo». *J. Clin. Invest.*, núm. 92, pàg. 2152-2159.
- TARTAGLIA, L. A.; D. V. GOEDDEL (1992). «Two TNF receptors». *Immunol. Today*, núm. 13, pàg. 151-153.
- TESSITORE, L.; G. BONELLI; F. M. BACCINO (1987). «Early development of protein metabolic perturbations in the liver and skeletal muscle of tumour-bearing rats». *Biochem. J.*, núm. 241, pàg. 153-159.
- THOMPSON, M. P.; J. E. KOONS; E. T. H. TAN; M. R. GRIGOR (1981). «Modified lipoprotein lipase activities, rates of lipogenesis, and lipolysis as factors leading to lipid depletion in C57BL mice bearing the preputial gland tumor, ESR-586». *Cancer Res.*, núm. 41, pàg. 3228-3232.
- TISCHLER, M. E.; M. DESAUTELS; A. L. GOLDBERG (1982). «Does leucine, leucyl-tRNA, or some metabolite of leucine regulate protein synthesis and degradation in skeletal and cardiac muscle?». *J. Biol. Chem.*, núm. 257, pàg. 1613-1621.
- TISDALE, M. J. (1992). «Cancer cachexia». *Br. J. Cancer*, núm. 63, pàg. 337-342.
- TODOROV, P.; P. CARIUK; T. MCDEVITT; B. COLES; K. FEARON; M. J. TISDALE (1996). «Characterization of a cancer cachectic factor». *Nature*, núm. 22, pàg. 739-742.
- TRACEY, K. J.; Y. FONG; D. G. HESSE; K. R. MANOGUE; A. T. LEE; G. C. KUO; S. F. LOWRY; A. CERAMI (1987). «Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia». *Nature*, núm. 330, pàg. 662-664.
- TRACEY, K. L.; H. WEI; K. R. MANOGUE; Y. FONG; D. G. HESSE; H. T. NGUYEN; G. C. KUO; B. BEUTLER; R. S. CO-TRAN; A. CERAMI; S. F. LOWRY (1988). «Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia and inflammation». *J. Exp. Med.*, núm. 167, pàg. 1211-1227.
- WAAGE, A.; T. ESPEVIK; J. LAMVIK (1986). «Detection of tumor necrosis factor-like cytotoxicity in serum from patients with septicaemia but not from untreated cancer patients». *Scand. J. Immunol.*, núm. 24, pàg. 739-743.
- WARREN, R. S.; H. F. STARNES jr.; J. L. GABRILOVE; H. F. OETTGEN; M. F. BRENNAN (1987). «The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans». *Arch. Surg.*, núm. 122, pàg. 1396-1400.
- WARREN, S. (1932). «The immediate cause of death in cancer». *Am. J. Med. Sci.*, núm. 184, pàg. 610-613.
- ZUGMAIER, G.; S. PAIK; G. WILDING; K. KNABBE; M. BANO; R. LUPU; B. DESCHAUER; S. SIMPSON; R. B. DICKSON; M. LIPPMAN (1991). «Transforming growth factor  $\beta$ 1 induces cachexia and systemic fibrosis without an antitumor effect in nude mice». *Cancer Res.*, núm. 51, pàg. 3590-3594.