

Najnowsze interdyscyplinarne osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu kacheksji

Sprawozdanie z 2nd Cachexia Conference w Berlinie

Recent multidisciplinary advances in cachexia diagnosis and treatment. A report on the 2nd Cachexia Conference in Berlin

Niezamierzona utrata masy ciała stanowi objaw wielu chorób oraz dotyczy dużej grupy osób w podeszłym wieku, dlatego już po raz drugi w Berlinie spotkali się specjaliści z całego świata, zajmujący się kacheksją. Symposium *Second Cachexia Conference* (SCC) odbywało się w dniach 4–6 grudnia 2003 r. i zgromadziło blisko 200 lekarzy, fizjologów, biologów molekularnych i biochemików.

Robert Schwartz z *University of Colorado*, USA, przedstawił epidemiologię kacheksji w populacji osób po 70. roku życia [11]. Ponad 35 proc. osób w tej grupie wiekowej skarży się na przewlekłą utratę apetytu i postępujące wychudzenie. Anoreksja i kacheksja występują niezależnie od ogólnego stanu zdrowia u tych chorych. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych, zaburzenia trawienia i wchłaniania pokarmu, podwyższone stężenie cholecystokininy, zmiany smaku i powonienia, a także restrykcje kaloryczne, związane z częstą w tej grupie depresją, stanowią podstawowe przyczyny kacheksji. Dziś do tej listy dołączyć należy zmiany w przepuszczalności błon mitochondrialnych oraz zaburzenia termogenezy. W przypadku współistnienia stanów chorobowych osoby powyżej 70. roku życia znajdują się w grupie ryzyka rozwoju nasilonej kacheksji [1, 7].

Wraz z wiekiem rośnie kumulacyjna ekspozycja na czynniki rakotwórcze i odpowiednio wzrasta zachorowalność na nowotwory u osób w podeszłym wieku. Kenneth Fearon z *Royal Infirmary* w Edynburgu, UK, przedstawił uczestnikom SCC wyniki najnowszych badań wiążących cytokiny prozapalne z powstawaniem wyniszczenia nowotworowego. Dziś wiadomo już na pewno, że cytokiny te odgrywają istotną rolę w mediowaniu kacheksji, jednak kontrowersje dotyczą zakresu, w jakim oddziałują na zmiany masy i składu ciała pacjenta. Ostra faza odpowiedzi procesu zapalnego (*acute phase response*, APR) okazuje się mieć związek zarówno z anoreksją, jak i hipermetabolizmem u kachektycznych chorych [1]. APR może być modulowana nie tylko przez cytokiny prozapalne, ale także przez nowotworowo-specyficzne czynniki prokachteczne, jak np. PIF (*proteolysis inducing factor*).

Rolę PIF w powstawaniu kacheksji nowotworowej przedstawił Michael Tisdale z *Aston University* w Birmingham, UK. PIF to glikoproteina, która indukuje degradację białek miofibrylarnych mięśni szkieletowych

poprzez zwiększoną ekspresję czynników regulacyjnych szlaku ubikwityna-proteasom [2, 5]. Kompleksy ubikwitynowe uczestniczą w precyzyjnym rozpoznawaniu i znakowaniu białek mających ulec degradacji oraz w ich translokacji do proteasomu 26, w którym odbywa się degradacja białek zasocjowanych z ubikwityną. Opisano możliwość hamowania szlaku proteolizy białek, związanego z ubikwityną i zależnego od ATP, poprzez podawanie kwasu eikozapentaenowego (EPA). Postulowany mechanizm działania EPA to hamowanie uwalniania kwasu arachidonowego pod wpływem zależnej od PIF fosfolipazy A₂ oraz metabolizowania go do związku chemicznego pełniącego rolę mediatora katabolicznego [13].

Didier Attaix wraz z zespołem badawczym z *Human Nutrition Research Center* z Clermont-Ferrand, Francja, przedstawił najnowsze odkrycie związane ze szlakiem ubikwityny, opisując rolę enzymu USP19, powiązanego z katabolizmem białek w takich stanach chorobowych, jak choroba nowotworowa, cukrzyca, terapia deksametazonowa czy głodzenie.

Kathleen Mulligan z Uniwersytetu Stanu Kalifornia, USA, zaprezentowała kaskadę zdarzeń klinicznych, prowadzących do kacheksji w przebiegu AIDS, w tym obniżoną podaż energetyczną pokarmów, zwłaszcza w okresie wtórnych infekcji, zaburzenia wchłaniania, hipogonadyzm i nadmierną produkcję cytokin prozapalnych [9]. Chorzy na AIDS tracą zarówno masę beztłuszczową, jak i tłuszczową. Poza próbami interwencji farmakologicznej istotny jest, szczególnie w tej grupie, trening fizyczny oparty na ćwiczeniach siły mięśniowej z obciążeniem, co może zapobiegać utracie masy mięśniowej [7].

Istotna klinicznie utrata masy ciała i ryzyko kacheksji obserwowane są u wielu chorych z chorobami infekcyjnymi oraz w przebiegu sepsy. Rola cytokin jest w tych wypadkach istotna, ale wg Lyle Moldawer z Uniwersytetu Stanu Floryda, USA, ważniejszą rolę odgrywa tu aktywacja osi podwzgórze-przysadka-

-nadnercza oraz udział glikokortykoidów w mediowaniu zmian w obrębie mięśni szkieletowych [9].

Joseph Walsmith z Uniwersytetu w Bostonie, USA, zaprezentował wyniki badań nad kacheksją u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Wzrost poziomu czynnika martwicy nowotworów TNF- α (oraz transformującego czynnika wzrostu (TGF- β 1) u chorych z kacheksją w przebiegu RZS potwierdza rolę cytokin jako lokalnych mediatorów utraty masy mięśniowej [12].

W trakcie SCC zaprezentowano także obraz kliniczny kacheksji w przebiegu niewydolności nerek, przewlekłej niewydolności krążenia oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [10].

Grupa japońskich badaczy pod kierunkiem Akio Inui, omówiła postęp badań nad greliną. Jest to peptyd wydzielany w żołądku, stymulujący pobieranie pożywienia oraz obniżający wydatek energetyczny, mający charakter mediatora oreksogenicznego, zwiększającego masę ciała. Podobnym czynnikiem jest neuropeptyd Y (NPY) pochodzenia podwzgórzowego. W stanach prowadzących do kacheksji nowotworowej opisuje się przewagę aktywności leptyny i leptynopochodnych cytokin, antagonizujących działanie greliny i NPY [6]. Obecnie podejmowane są próby leczenia kacheksji z użyciem greliny.

Inny potencjalny lek przeciwkachektyczny zaprezentował Joseph Argiles z Uniwersytetu w Barcelonie, Hiszpania. Interleukina-15 (IL-15) jest nie tylko czynnikiem proliferacji limfocytów T, ale także ma zdolność oddziaływania z TNF- α na poziomie receptorowym oraz obniżania aktywności kompleksu ubikwityna-proteasom, prowadząc do zmniejszenia utraty mięśni i białek w organizmie [8].

Pierwsze, wstępne wyniki szeroko zakrojonych badań nad próbą leczenia kacheksji, zwłaszcza w grupie chorych na AIDS, za pomocą hormonu wzrostu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu, zostały zaprezentowane przez Morrisa Schambelana, z Uniwersytetu Stanu Kalifornia, USA [7]. Wyniki pilotażowej grupy są wielce zachęcające i obecnie toczą się dalsze badania.

Piotr Ponikowski z wrocławskiego Szpitala Wojskowego zaprezentował rolę erytropoetyny w leczeniu kacheksji u chorych na nowotwory. Poprawa stanu ogólnego, redukcja przewlekłego zmęczenia oraz poprawa tolerancji wysiłku fizycznego, wpływają korzystnie na stan chorych z zaburzeniami odżywiania [3].

W czasie SCC zaprezentowano także 59 doniesień w formie plakatowej, w tym 6 z Polski. Krzysztof Krzemieniecki z krakowskiego Oddziału Instytutu Onkologii udokumentował wpływ terapii octanem megestrolu w skojarzeniu z diklofenakiem na przebieg kliniczny kacheksji i korzystny wpływ tej terapii na jakość życia chorych z utratą masy ciała. Bezsporną rolę octanu megestrolu jako standardowego leku

w kacheksji przedstawiła Jamie von Roenn z *Northwestern University* w Chicago, USA. Pomimo postępu w zrozumieniu patomechanizmu kacheksji wciąż jedynie octan megestrolu znajduje szerokie zastosowanie kliniczne. Pozostałe leki mają charakter eksperymentalny bądź uzupełniający jego działanie. Wciąż trwają poszukiwania nowych leków, które poszerzyłyby arsenał środków przeciwdziałających kacheksji lub ją leczących. Stan dalszych badań zostanie przedstawiony na kolejnym, globalnym symposium poświęconym kacheksji, a zaplanowanym w roku 2005 w Rzymie.

PIŚMIENNICTWO

1. Bales C, et al. *Sarcopenia, weight loss and nutritional frailty in the elderly*. *Annu Rev Nutr* 2002, 22: 309-23.
2. Bodine S, et al. *Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy*. *Science* 2001, 294: 1704-8.
3. Daneryd P. *Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients*. *Semin Oncol* 2002, 29: 69-74.
4. Falconer J, Fearon K, Plester C, Ross J. *Cytokines, the acute phase response and resting energy expenditure in weight-losing pancreatic cancer patients*. *Annals of Surgery* 1994, 219: 325-31.
5. Hasselgren P, Wray C, Mammen J. *Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome*. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 290: 1-10.
6. Inui A. *Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management*. *CA Cancer J Clin* 2002, 52: 5272-91.
7. Laviano A, Meguid M, Rossi-Fanelli F. *Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and treatment*. *Lancet Oncol* 2003, 4: 689-94.
8. Quinn L, et al. *Overexpression of interleukine-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders*. *Exp Cell Res* 2002, 280: 55-63.
9. Roubenoff R, et al. *Role of cytokines and testosterone in regulating lean mass and resting energy expenditure in HIV-infected men*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002, 283: 138-45.
10. Schols A. *Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management*. *Eur Respir J Suppl* 2003, 46: 81-6.
11. Wallace J, et al. *Epidemiology of weight loss in humans with special reference to wasting in the elderly*. *Int J Cardiol* 2002, 85: 15-21.
12. Walsmith J, Roubenoff R. *Cachexia in rheumatoid arthritis*. *Int J Cardiol* 2002, 85: 89-99.
13. Wigmore S, Barber M, Ross J, et al. *Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer*. *Nutr Cancer* 2000, 36: 177-84.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Krzysztof Krzemieniecki
Instytut Onkologii
Klinika Chemioterapii
31-115 Kraków
ul. Garncarska 11