

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

Анти-RAGE мишени при кахексии: HMGB1, S100B, S100A1

И.Н. Михайлова^{1, 2}, Е.М. Трещалина¹, И.В. Манина³, О.А. Обухова¹, И.Г. Маркина¹, Р.А. Зуков²¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация;² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;³ Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кахексия, опосредованная мультилигандным рецептором RAGE (receptor for advanced glycation end products) и его лигандами HMGB1, S100B и S100A1, является грозным многофакторным осложнением тяжёлого течения ряда соматических и злокачественных заболеваний. Одним из наиболее визуализированных симптомов кахексии служит значительное уменьшение массы тела, однако основным является системное выключение ряда регуляторных центров, контролирующих поддержание гомеостаза. Активация этих маркёров способствует запуску и интенсификации деструктивных процессов кахексии, а блокирование, в ряде случаев, способно снизить их интенсивность. Среди известных лекарственных средств из различных терапевтических групп встречаются блокаторы одного или нескольких маркёров. Например, спазмолитик Папаверин, а также ноотроп и анксиолитик Тенотен[®], антибактериальный Пентамидин[®] и антидепрессант Дулоксетин. В обзоре подробно описано значение перечисленных маркёров в патогенезе кахексии, особенно при злокачественной патологии. Сделано предположение о возможном контроле кахектической прогрессии с помощью таких блокаторов для улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: кахексия соматическая; кахексия раковая; патогенез; коррекция; RAGE; HMGB1; S100B; S100A1.

Как цитировать

Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Манина И.В., Обухова О.А., Маркина И.Г., Зуков Р.А. Анти-RAGE мишени при кахексии: HMGB1, S100B, S100A1 // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

® ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ЛС.

® ЛС не зарегистрировано в РФ.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

Anti-RAGE targets in cachexia: HMGB1, S100B, S100A1

Irina N. Mikhaylova^{1, 2}, Helen M. Treshalina¹, Irina V. Manina³, Olga A. Obukhova¹,
Irina G. Markina¹, Ruslan A. Zukov²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation;

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

³ Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cachexia, mediated by the multiligand receptor RAGE (receptor for advanced glycation end products) and its ligands HMGB1, S100B, and S100A1, is a formidable multifactorial complication of the severe course of a number of somatic and malignant diseases. One of the most visualized symptoms of cachexia is a significant decrease in body weight, but the main one is the systemic shutdown of a number of regulatory centers that control the maintenance of homeostasis. Activation of these markers contributes to the launch and intensification of the destructive processes of cachexia, and blocking, in some cases, can reduce their intensity. Among known drugs from various therapeutic groups, there are blockers of one or more markers. For example, Papaverine antispasmodic as well as the nootropic anxiolytic Tenoten, antibacterial Pentamidine and antidepressant Duloxetine. This review describes in detail the significance of the listed markers in the pathogenesis of cachexia, especially in malignant pathology. An assumption was made about the possible control of cachectic progression with the help of such blockers to improve the quality of life of patients.

Keywords: somatic cachexia; cancer cachexia; pathogenesis; management; RAGE; HMGB1; S100B; S100A1.

To cite this article

Mikhailova IN, Treshalina HM, Manina IV, Obukhova OA, Markina IG, Zukov RA. Anti-RAGE targets in cachexia: HMGB1, S100B, S100A1. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

Received: 14.06.2023

Accepted: 22.06.2023

Published: 24.07.2023

МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОР RAGE И ЕГО ЛИГАНДЫ

Кахексия — это паранеопластический комплексный метаболический синдром, ассоциированный с основным заболеванием и характеризующийся потерей мышечной и иногда жировой ткани. Такой синдром ведёт к прогрессирующей функциональной системной недостаточности с неблагоприятным прогнозом и не может быть полностью устранён питательной поддержкой [1]. Кахексия связана с хроническими соматическими заболеваниями, в частности — аутоиммунными, осложнёнными сердечной или почечной недостаточностью.

Термин «кахексия» происходит от греческих слов «kakos» (плохой) и «hexis» (привычка). Другими словами, в отличие от голодания, которое подчиняется правилу «не иметь возможности есть и худеть», для кахексии правило противоположное: «есть и худеть». Характерным и визуальным проявлением злокачественной кахексии служит потеря массы тела и атрофия скелетных мышц, вызванная в том числе системным воспалением. В запуск воспаления вовлечена активация интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α (известного как кахектин) и различных членов семейства трансформирующих факторов роста [2, 3].

Представление об алиментарном нарушении гомеостаза при кахексии существенно дополнено доказательствами эссенциальной системной взаимосвязи метаболических, воспалительных, иммунологических и неврологических нарушений. Оказалось, что раковая кахексия, проявляясь также грозным многофакторным синдромом, характеризуется (помимо соматических нарушений) снижением эффективности противоопухолевого лечения. В результате почти у половины пациентов с метастатическим процессом существенно ухудшается качество жизни, а смертность увеличивается до 20% [4, 5].

Одним из патогенетических факторов развития кахексии является мембранный мультилигандный рецептор конечных продуктов гликирования белков RAGE (receptor for advanced glycation end products), а также его лиганды:

- белок группы высокой подвижности 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1);
- кальций-связывающие белки семейства S100: S100B и S100A1.

RAGE представляет собой белок суперсемейства иммуноглобулинов и играет роль медиатора регенерации мышечной ткани. Ген, кодирующий RAGE, расположен в области главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6 [6]. Присутствие гена RAGE в этом комплексе предполагает его важную роль в развитии воспаления [7]. Кроме того, он опосредует многие физиологические функции, способствует элиминации апоптотических клеток и считается одним из главных медиаторов врождённого иммунного ответа [8, 9]. При соматической патологии, в том числе при сахарном диабете, болезни Альцгеймера и системном амилоидозе, RAGE активирует воспалительные

реакции вплоть до хронизации процесса [10, 11]. Считается также, что при остром повреждении мышц RAGE и его лиганды S100B и HMGB1 выступают как физиологические регуляторы экспрессии миогенина, опосредованной сигнальным путём митоген-активируемой протеинкиназы p38 (mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) [12–15].

Недавние исследования показали, что RAGE участвует в гипоксия-зависимой клеточной адаптации. Гипоксия и гипоксические области обычно обнаруживаются в солидных опухолях. Клеточный ответ на гипоксические состояния опосредуется активацией индуцируемых гипоксией факторов (hypoxia-inducible factors, HIFs), которые контролируют экспрессию большого числа генов-мишеней [16]. Роль RAGE в развитии гипоксии в злокачественных опухолях описана для ряда локализаций: увеличение уровня экспрессии RAGE было выявлено в гипоксических зонах рака молочной и поджелудочной желез, а также головы и шеи [17, 18].

ЛИГАНДЫ RAGE

Лиганды рецептора RAGE состоят из большого числа структурно разнообразных молекул и включают конечные продукты усиленного гликирования, к которым относятся:

- белки S100;
- β -амилоидные пептиды;
- HMGB1;
- транстриетин;
- β -интегрин Mac-1, интегрин $\alpha 2$;
- белки комплемента: C3a и C1q [19–22].

HMGB1

HMGB1, или амфотерин, — белок из группы ядерных негистоновых белков, он играет роль медиатора цитокинов при воспалении и взаимодействует с ДНК. Как ядерный белок, HMGB1 стабилизирует нуклеосомы и позволяет изгибать ДНК, что облегчает транскрипцию генов. Недавние исследования показали, что внеклеточный HMGB1, как мощный фактор активации макрофагов, сигнализирует через RAGE запуск воспалительного процесса.

HMGB1 структурно состоит из трёх различных доменов:

- двух гомологичных ДНК-связывающих последовательностей, названных бокс А и бокс В;
- С-концевого участка, имеющего высокоотрицательный заряд.

Домен В-бокса содержит провоспалительный цитокиновый функциональный фрагмент, тогда как область А-бокса ответственна за антагонистическое противовоспалительное действие [23]. Превентивный ответ высокомолекулярного А-бокса, сопровождающий вторичное воспаление при острой печёночной недостаточности, реализуется путём ингибирования внеклеточного высвобождения HMGB1. Данные, полученные с экспериментальных моделей (in vitro и in vivo) острой печёночной недостаточности, выявили значительное увеличение в ткани печени и сыворотке крови концентраций:

- HMGB1;
- сигнальных молекул:
 - Toll-подобный рецептор 4;
 - нуклеарный фактор каппа-B;
- провоспалительных цитокинов:
 - фактор некроза опухоли α ;
 - интерлейкин 1 β ;
 - интерлейкин 6;
 - циклооксигеназа 2.

Однако данный феномен был плохо воспроизводим [24].

Исследования также показали, что гипоксические клетки меланомы продуцируют более высокий уровень HMGB1, чем при нормоксии, что способствует прогрессии опухоли, в частности метастазированию, а также инфильтрации опухоль-стимулирующими M2-подобными макрофагами. Эти макрофаги синтезируют воспалительный цитокин интерлейкин 10 RAGE-зависимым путём [25, 26]

S100B, S100A1

Семейство белков S100 человека содержит более 25 членов. Это небольшие кальций-связывающие белки, которые передают кальциевые сигналы посредством взаимодействия с белками-мишенями. Многие белки S100 взаимодействуют с RAGE внеклеточно и способствуют пролиферации, инвазии и метастазированию [27, 28]. Показано, что кальций высвобождается в условиях гипоксии и стимулирует экспрессию и стабилизацию HIF-1 α [29, 30]. Изменения уровня внутриклеточного кальция в гипоксических клетках могут приводить к активации S100-зависимых сигнальных путей.

Кальций-связывающий белок S100B является участником цитопролиферации, инвазии и метастазирования, а также неоангиогенеза [31, 32]. Обнаруживаемый при мышечной дистрофии высокий уровень непрерывной экспрессии S100B и HMGB1 повреждёнными миофибриллами и инфильтрирующими макрофагами поддерживает воспаление и замедляет репарацию [14]. Воспалительные цитокины и факторы, включая S100B и HMGB1, способствуют экспрессии RAGE в скелетных мышцах. Чрезмерный уровень экспрессии рецептора приводит к истощению мышц и изменению метаболизма при старении или соматических заболеваниях [12, 33]. В дифференцированных миофибриллах и стволовых мышечных клетках RAGE отсутствует; он экспрессируется только в повреждённых скелетных мышцах и регенерирующих миоволокнах путём запуска дифференцировки миобластов и активации стволовых клеток, в том числе при миопатиях [13, 34].

При злокачественном процессе S100B и HMGB1, индуцирующие кахексию с превалированием мышечной атрофии, высвобождаются из опухолевых клеток на фоне повышения уровней лигандов в сыворотке крови и запускают гиперактивацию RAGE, способствуя прогрессии опухоли. Потеря мышечной массы в этом случае происходит через сигнальный путь p38 MAPK (миогенин, атрогин). Считается, что измерение уровней S100B и HMGB1 в сыворотке крови может иметь прогностическое значение для оценки

риска развития кахексии. S. Chiappalupi и соавт. предполагают, что ингибирование RAGE может противодействовать потере мышечной массы и способствовать увеличению выживаемости онкологических больных [35].

S100A1, как кальций-связывающий белок, участвует в изменении конформации и характера взаимодействия лиганда с белками-мишенями. Первичными рецепторами белка S100 служат внеклеточные V-домены RAGE. Известно, что в сигнальном пути S100A1–RAGE V-домен S100A1 связывается с V-доменом RAGE для последующей димеризации рецептора. Аутофосфорилирование цитоплазматического домена инициирует сигнальный каскад, который регулирует клеточную пролиферацию [11, 36]. Таким образом, вираж уровней экспрессии S100A1 и RAGE может быть предиктором завершения канцерогенеза.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ КАХЕКСИИ

Активация взаимодействий рецептора RAGE с его лигандами (HMGB1, S100B и S100A1) способствует запуску и интенсификации деструктивных процессов кахексии. С другой стороны, блокирование или подавление этих взаимодействий в ряде случаев способно снизить выраженность синдрома. Среди аптечных лекарственных средств из различных терапевтических групп встречаются блокаторы одного или нескольких маркёров кахексии:

- Для подавления сигнального пути HMGB1–RAGE [37, 38] предложен проявляющий свойства ингибитора RAGE спазмолитический ненаркотический алкалоид опия Папаверин [39–41].
- Для ингибирования взаимодействия V-доменов S100A1–RAGE изучается Пентамидин[®], орфанный препарат, используемый при острых заболеваниях, вызываемых простейшими: например, для предотвращения протозойных инфекций у пациентов с постоянно подавленной иммунной системой в результате трансплантации органов [42–44].
- В случае высокого уровня S100B при развитии кахексии полезным может быть ноотроп и анксиолитик Тенотен[®], содержащий сверхмалые количества аффино-очищенных антител к S100 [45]. В пользу этого предположения можно отнести особенности механизма действия препарата, связанного с функциональной активностью белка (взаимосвязь S100B и RAGE).
- Интересен также один из селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина антидепрессант Дулоксетин, показавший ингибирование продукции S100B в эксперименте на клетках линии глиомы мышей GL261 [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными маркёрами кахексии с системным нарушением гомеостаза и финальным осложнением соматических и, более всего, злокачественных заболеваний, являются

рецептор RAGE и его лиганды HMGB1, S100B и S100A1. Наиболее частым проявлением этого нарушения служит значительное уменьшение массы тела при системной функциональной дезорганизации. Запуску и интенсификации деструктивных процессов способствует активация основных маркёров, тогда как их блокирование в ряде случаев способно снизить интенсивность дезорганизации. Блокаторы одного или нескольких маркёров встречаются среди известных лекарственных средств. К ним относятся, например, спазмолитик Папаверин, ноотроп и анксиолитик Тенотен®, антибактериальный Пентамидин[®] и антидепрессант Дулоксетин. Значение перечисленных маркёров в патогенезе кахексии особенно важно при поиске средств коррекции этого грозного осложнения злокачественной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., et al. Cachexia: a new definition // *Clinical Nutrition*. 2008. Vol. 27, N 6. P. 793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
2. Rausch V., Sala V., Penna F., Porporato P.E., Ghigo A. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia // *Oncogene*. 2021. Vol. 10. P. 1–13. doi: 10.1038/s41389-020-00288-6
3. Nishikawa H., Goto M., Fukunishi S., et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 16. P. 8491. doi: 10.3390/ijms22168491
4. Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways // *Cell Metabolism*. 2012. Vol. 16. P. 153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011
5. Petruzzelli M., Wagner E.F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia // *Genes Development*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115
6. Sugaya K., Fukagawa T., Matsumoto K., et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3 // *Genomics*. 1994. Vol. 23, N 2. P. 408–419. doi: 10.1006/geno.1994.1517
7. Verweij C.L. How RAGE turns in rage // *Genes Immunity*. 2002. Vol. 3, N 3. P. 117–118. doi: 10.1038/sj.gene.6363865
8. Kierdorf K., Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. // *Journal of Leukocyte Biology*. 2013. Vol. 94, N 1. P. 55–68. doi: 10.1189/jlb.1012519
9. Stogsdill J.A., Stogsdill M.P., Porter J.L., et al. Embryonic overexpression of receptors for advanced glycation end products by alveolar epithelium induces an imbalance between proliferation and apoptosis // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012. Vol. 47, N 1. P. 60–66. doi: 10.1165/rcmb.2011-0385OC
10. Rojas A., Figueroa H., Morales E. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand RAGE axis // *Carcinogenesis*. 2010. Vol. 31. P. 334–341. doi: 10.1093/carcin/bgp322
11. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А., и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // *Вестник РАМН*. 2015. Т. 70, № 6. С. 694–703. doi: 10.15690/vramn566
12. Riuzzi F., Sorci G., Sagheddu R., et al. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018. Vol. 9, N 7. P. 1213–1234. doi: 10.1002/jcsm.12350: 30334619
13. Riuzzi F., Sorci G., Sagheddu R., Donato R. HMGB1-RAGE regulates muscle satellite cell homeostasis through p38-MAPK- and myogenin-dependent repression of Pax7 transcription // *Journal of Cell Science*. 2012. Vol. 125(Pt 6). P. 1440–1454. doi: 10.1242/jcs.092163
14. Riuzzi F., Beccafico S., Sagheddu R., et al. Levels of S100B protein drive the reparative process in acute muscle injury and muscular dystrophy // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 12537. doi: 10.1038/s41598-017-12880-9
15. Dormoy-Raclet V., Cammas A., Celona B., et al. HuR and miR-1192 regulate myogenesis by modulating the translation of HMGB1 mRNA // *Nature Communications*. 2013. Vol. 4, N 1. P. 2388. doi: 10.1038/ncomms3388
16. Taneja S., Vetter S.W., Leclerc E. Hypoxia and the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Signaling in Cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 15. P. 8153. doi: 10.3390/ijms22158153
17. Tafani M., Schito L., Pellegrini L., et al. Hypoxia-increased RAGE and P2X7R expression regulates tumor cell invasion through phosphorylation of Erk1/2 and Akt and nuclear translocation of NF- κ B // *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32, N 8. P. 1167–1175. doi: 10.1093/carcin/bgr101

18. Kang R., Hou W., Zhang Q., et al. RAGE is essential for oncogenic KRAS-mediated hypoxic signaling in pancreatic cancer // *Cell Death and Disease*. 2014. Vol. 5, N 10. P. e1480. doi: 10.1038/cddis.2014.445
19. Bierhaus A., Humpert P.M., Morcos M., et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products // *Journal of Molecular Medicine*. 2005. Vol. 83, N 11. P. 876–886. doi: 10.1007/s00109-005-0688-7
20. Ma W., Rai V., Hudson B.I., et al. RAGE binds C1q and enhances C1q-mediated phagocytosis // *Cellular Immunology*. 2012. Vol. 274, N 1–2. P. 72–82. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.02.001
21. Ruan B.H., Li X., Winkler A.R., et al. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN- α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner // *The Journal of Immunology*. 2010. Vol. 185, N 7. P. 4213–4222. doi: 10.4049/jimmunol.1000863
22. Schmidt A.M., Hofmann M., Taguchi A., Yan S.D., Stern D.M. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2000. Vol. 26, N 5. P. 485–494. doi: 10.1055/s-2000-13204
23. Andersson U., Erlandsson-Harris H., Yang H., Tracey K.J. HMGB1 as a DNA-binding cytokine // *Journal of Leukocyte Biology*. 2002. Vol. 72, N 6. P. 1084–1091. doi: 10.1189/jlb.72.6.1084
24. Luo L., Wang S., Chen B., et al. Inhibition of inflammatory liver injury by the HMGB1-A box through HMGB1/TLR-4/NF- κ B signaling in an acute liver failure mouse model // *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 990087. doi: 10.3389/fphar.2022.990087
25. Huber R., Meier B., Otsuka A., et al. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 29914. doi: 10.1038/srep29914
26. Sica A., Schioppa T., Mantovani A., Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy // *European Journal of Cancer*. 2006. Vol. 42, N 6. P. 717–727. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.003
27. Leclerc E., Fritz G., Vetter S.W., Heizmann C.W. Binding of S100 proteins to RAGE: an update // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. Vol. 1793, N 6. P. 993–1007. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016
28. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins // *Microscopy Research and Technique*. 2003. Vol. 60, N 6. P. 540–551. doi: 10.1002/jemt.10296
29. Seta K.A., Yuan Y., Spicer Z., et al. The role of calcium in hypoxia-induced signal transduction and gene expression // *Cell Calcium*. 2004. Vol. 36, N 3–4. P. 331–340. doi: 10.1016/j.ceca.2004.02.006
30. Lee H.J., Jung Y.H., Choi G.E., et al. Role of HIF1 α Regulatory Factors in Stem Cells // *International Journal of Stem Cells*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 8–20. doi: 10.15283/ijsc18109
31. Donato R., Cannon B.R., Sorci G., et al. Functions of S100 proteins // *Current Molecular Medicine*. 2013. Vol. 13, N 1. P. 24–57. doi: 10.2174/156652413804486214
32. Chiappalupi S., Riuzzi F., Fulle S., Donato R., Sorci G. Defective RAGE activity in embryonal rhabdomyosarcoma cells results in high PAX7 levels that sustain migration and invasiveness // *Carcinogenesis*. 2014. Vol. 35, N 10. P. 2382–2392. doi: 10.1093/carcin/bgu176
33. Chiu C.Y., Yang R.S., Sheu M.L., et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway // *The Journal of Pathology*. 2016. Vol. 238, N 3. P. 470–482. doi: 10.1002/path.4674
34. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Giambanco I., Donato R. Amphotericin stimulates myogenesis and counteracts the antimyogenic factors basic fibroblast growth factor and S100B via RAGE binding // *Molecular and Cellular Biology*. 2004. Vol. 24, N 11. P. 4880–4894. doi: 10.1128/MCB.24.11.4880-4894.2004
35. Chiappalupi S., Sorci G., Vukasinovic A., et al. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 929–946. doi: 10.1002/jcsm.12561
36. Gebe J.A., Kiener P.A., Ring H.Z., et al. Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21–q23, and cell binding characteristics of Spalpha, a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins // *Journal of Biological Chemistry*. 1997. Vol. 272, N 10. P. 6151–6158. doi: 10.1074/jbc.272.10.6151
37. Iwamura M., Yamamoto Y., Kitayama Y., et al. Epidermal expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin // *Experimental Dermatology*. 2016. Vol. 25, N 3. P. 235–237. doi: 10.1111/exd.12899
38. Tanuma S.I., Oyama T., Okazawa M., et al. A Dual Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative 3-Styrylchromone Derivative Synergistically Enhances the Anti-Cancer Effects of DNA-Damaging Agents on Colon Cancer Cells by Targeting HMGB1-RAGE-ERK1/2 Signaling // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 7. P. 3426. doi: 10.3390/ijms23073426
39. Inada M., Sato A., Shindo M., et al. Anticancer Non-narcotic Opium Alkaloid Papaverine Suppresses Human Glioblastoma Cell Growth // *Anticancer Research*. 2019. Vol. 39, N 12. P. 6743–6750. doi: 10.21873/anticancer.13889
40. Tamada K., Nakajima S., Ogawa N., et al. Papaverine identified as an inhibitor of high mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products interaction suppresses high mobility group box 1-mediated inflammatory responses // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019. Vol. 511, N 3. P. 665–670. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.136
41. Nakajima S., Ogawa N., Yokoue N., et al. Trimebutine attenuates high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end-products inflammatory signaling pathways // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 533, N 4. P. 1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.126
42. Parveen N., Chiu W.J., Shen L.C., et al. The Anti-Cancer Activity of Pentamidine and Its Derivatives (WLC-4059) Is through Blocking the Interaction between S100A1 and RAGE V Domain // *Biomolecules*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 81. doi: 10.3390/biom13010081
43. Clement B., Bürenheide A., Rieckert W., Schwarz J. Diacetyldiamidoximeester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: synthesis, in vitro and in vivo biotransformation // *ChemMedChem*. 2006. Vol. 1, N 11. P. 1260–1267. doi: 10.1002/cmdc.200600079
44. El-Far A.H., Sroga G., Jaouni S.K.A., Mousa S.A. Role and Mechanisms of RAGE-Ligand Complexes and RAGE-Inhibitors in Cancer Progression // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, N 10. P. 3613. doi: 10.3390/ijms21103613
45. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релизактивной форме и механизмы их реализации // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016. Т. 116, № 4. С. 100–113. doi: 10.17116/jnevro201611641100-113
46. Gao H., Zhang I.Y., Zhang L., et al. S100B suppression alters polarization of infiltrating myeloid-derived cells in gliomas and inhibits tumor growth // *Cancer Letters*. 2018. Vol. 439. P. 91–100. doi: 10.1016/j.canlet.2018.07.034

REFERENCES

1. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition*. 2008;27(6):793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
2. Rausch V, Sala V, Penna F, Porporato PE, Ghigo A. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia. *Oncogene*. 2021;10:1–13. doi: 10.1038/s41389-020-00288-6
3. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8491. doi: 10.3390/ijms22168491
4. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*. 2012;16:153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011
5. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Development*. 2016;30(5):489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115
6. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto K, et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics*. 1994;23(2):408–19. doi: 10.1006/geno.1994.1517
7. Verweij CL. How RAGE turns in rage. *Genes Immunity*. 2002;3(3):117–118. doi: 10.1038/sj.gene.6363865
8. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;94(1):55–68. doi: 10.1189/jlb.1012519
9. Stogsdill JA, Stogsdill MP, Porter JL, et al. Embryonic overexpression of receptors for advanced glycation end products by alveolar epithelium induces an imbalance between proliferation and apoptosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012;47(1):60–66. doi: 10.1165/rcmb.2011-03850C
10. Rojas A, Figueroa H, Morales E. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand RAGE axis. *Carcinogenesis*. 2010;31:334–341. doi: 10.1093/carcin/bgp322
11. Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Pozhilenkova EA, et al. Ligands of RAGE-Proteins: Role in Intercellular Communication and Pathogenesis of Inflammation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(6):694–703. (In Russ) doi: 10.15690/vramn566
12. Riuzzi F, Sorci G, Sagheddu R, et al. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(7):1213–1234. doi: 10.1002/jcsm.12350: 30334619
13. Riuzzi F, Sorci G, Sagheddu R, Donato R. HMGB1-RAGE regulates muscle satellite cell homeostasis through p38-MAPK- and myogenin-dependent repression of Pax7 transcription. *Journal Cell Science*. 2012;125(Pt 6):1440–54. doi: 10.1242/jcs.092163
14. Riuzzi F, Beccafico S, Sagheddu R, et al. Levels of S100B protein drive the reparative process in acute muscle injury and muscular dystrophy. *Scientific Reports*. 2017;7(1):12537. doi: 10.1038/s41598-017-12880-9
15. Dormoy-Raclet V, Cammas A, Celona B, et al. HuR and miR-1192 regulate myogenesis by modulating the translation of HMGB1 mRNA. *Nature Communications*. 2013;4(1):2388. doi: 10.1038/ncomms3388
16. Taneja S, Vetter SW, Leclerc E. Hypoxia and the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Signaling in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8153. doi: 10.3390/ijms22158153
17. Tafani M, Schito L, Pellegrini L, et al. Hypoxia-increased RAGE and P2X7R expression regulates tumor cell invasion through phosphorylation of Erk1/2 and Akt and nuclear translocation of NF- κ B. *Carcinogenesis*. 2011;32(8):1167–1175. doi: 10.1093/carcin/bgr101
18. Kang R, Hou W, Zhang Q, et al. RAGE is essential for oncogenic KRAS-mediated hypoxic signaling in pancreatic cancer. *Cell Death and Disease*. 2014;5(10):e1480. doi: 10.1038/cddis.2014.445
19. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *Journal of Molecular Medicine*. 2005;83(11):876–886. doi: 10.1007/s00109-005-0688-7
20. Ma W, Rai V, Hudson BI, et al. RAGE binds C1q and enhances C1q-mediated phagocytosis. *Cellular Immunology*. 2012;274(1–2):72–82. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.02.001
21. Ruan BH, Li X, Winkler AR, et al. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN- α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner. *The Journal of Immunology*. 2010;185(7):4213–4222. doi: 10.4049/jimmunol.1000863
22. Schmidt AM, Hofmann M, Taguchi A, Yan SD, Stern DM. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2000;26(5):485–494. doi: 10.1055/s-2000-13204
23. Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, Tracey KJ. HMGB1 as a DNA-binding cytokine. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;72(6):1084–1091. doi: 10.1189/jlb.72.6.1084
24. Luo L, Wang S, Chen B, et al. Inhibition of inflammatory liver injury by the HMGB1-A box through HMGB1/TLR-4/NF- κ B signaling in an acute liver failure mouse model. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:990087. doi: 10.3389/fphar.2022.990087
25. Huber R, Meier B, Otsuka A, et al. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages. *Scientific Reports*. 2016;6:29914. doi: 10.1038/srep29914
26. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *European Journal of Cancer*. 2006;42(6):717–727. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.003
27. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1793(6):993–1007. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016
28. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*. 2003;60(6):540–551. doi: 10.1002/jemt.10296
29. Seta KA, Yuan Y, Spicer Z, et al. The role of calcium in hypoxia-induced signal transduction and gene expression. *Cell Calcium*. 2004;36(3–4):331–340. doi: 10.1016/j.ceca.2004.02.006
30. Lee HJ, Jung YH, Choi GE, et al. Role of HIF1 α Regulatory Factors in Stem Cells. *International Journal of Stem Cells*. 2019;12(1):8–20. doi: 10.15283/ijsc18109
31. Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. *Current Molecular Medicine*. 2013;13(1):24–57. doi: 10.2174/156652413804486214
32. Chiappalupi S, Riuzzi F, Fulle S, Donato R, Sorci G. Defective RAGE activity in embryonal rhabdomyosarcoma cells results in high PAX7 levels that sustain migration and invasiveness. *Carcinogenesis*. 2014;35(10):2382–2392. doi: 10.1093/carcin/bgu176
33. Chiu CY, Yang RS, Sheu ML, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *The Journal of Pathology*. 2016;238(3):470–482. doi: 10.1002/path.4674

34. Sorci G, Riuizi F, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. Amphoterin stimulates myogenesis and counteracts the antimyogenic factors basic fibroblast growth factor and S100B via RAGE binding. *Molecular and Cellular Biology*. 2004;24(11):4880–4894. doi: 10.1128/MCB.24.11.4880-4894.2004
35. Chiappalupi S, Sorci G, Vukasinovic A, et al. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11(4):929–946. doi: 10.1002/jcsm.12561
36. Gebe JA, Kiener PA, Ring HZ, et al. Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21–q23, and cell binding characteristics of Spalpa, a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(10):6151–6158. doi: 10.1074/jbc.272.10.6151
37. Iwamura M, Yamamoto Y, Kitayama Y, et al. Epidermal expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin. *Experimental Dermatology*. 2016;25(3):235–237. doi: 10.1111/exd.12899
38. Tanuma SI, Oyama T, Okazawa M, et al. A Dual Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative 3-Styrylchromone Derivative Synergistically Enhances the Anti-Cancer Effects of DNA-Damaging Agents on Colon Cancer Cells by Targeting HMGB1-RAGE-ERK1/2 Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3426. doi: 10.3390/ijms23073426
39. Inada M, Sato A, Shindo M, Yamamoto Y, Akasaki Y, Ichimura K, Tanuma SI. Anticancer Non-narcotic Opium Alkaloid Papaverine Suppresses Human Glioblastoma Cell Growth. *Anticancer Research*. 2019;39(12):6743–6750. doi: 10.21873/anticancer.13889
40. Tamada K, Nakajima S, Ogawa N, et al. Papaverine identified as an inhibitor of high mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products interaction suppresses high mobility group box 1-mediated inflammatory responses. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 2019;511(3):665–670. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.136
41. Nakajima S, Ogawa N, Yokoue N, et al. Trimebutine attenuates high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end-products inflammatory signaling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;533(4):1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.126
42. Parveen N, Chiu WJ, Shen LC, et al. The Anti-Cancer Activity of Pentamidine and Its Derivatives (WLC-4059) Is through Blocking the Interaction between S100A1 and RAGE V Domain. *Biomolecules*. 2022;13(1):81. doi: 10.3390/biom13010081
43. Clement B, Bürenheide A, Rieckert W, Schwarz J. Diacetyldiamidoximeester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: synthesis, in vitro and in vivo biotransformation. *ChemMedChem*. 2006;1(11):1260–1267. doi: 10.1002/cmdc.200600079
44. El-Far AH, Sroga G, Jaouni SKA, Mousa SA. Role and Mechanisms of RAGE-Ligand Complexes and RAGE-Inhibitors in Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10):3613. doi: 10.3390/ijms21103613
45. Khakimova GR, Voronina TA, Dugina YuL, Ertuzun IA, Epshtein OI. Pharmacological effects of anti-S100 in release-active form and mechanisms of their realization. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):100–113. (In Russ) doi: 10.17116/jnevro201611641100-113
46. Gao H, Zhang IY, Zhang L, et al. S100B suppression alters polarization of infiltrating myeloid-derived cells in gliomas and inhibits tumor growth. *Cancer Letters*. 2018;439:91–100. doi: 10.1016/j.canlet.2018.07.034

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: 0000-0003-0197-7721;

eLibrary SPIN: 6876-7701;

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Михайлова Ирина Николаевна, д.м.н.;

ORCID: 0000-0002-7659-6045;

eLibrary SPIN: 4271-2846;

e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Трещалина Елена Михайловна, профессор, д.м.н.;

ORCID: 0000-0002-3878-3958;

eLibrary SPIN: 7230-1364;

e-mail: treshalina@yandex.ru

Манина Ирина Владимировна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-4674-5484;

eLibrary SPIN: 5353-9865;

e-mail: ira-bio@yandex.ru

Маркина Ирина Геннадиевна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0001-9462-3433;

eLibrary SPIN: 6603-7841;

e-mail: irina160771@yandex.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-7210-3020;

eLibrary SPIN: 3632-8415

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 24 Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-0197-7721;

eLibrary SPIN: 6876-7701;

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Irina N. Mikhailova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-7659-6045;

eLibrary SPIN: 4271-2846;

e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Helen M. Treshalina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-3878-3958;

eLibrary SPIN: 7230-1364;

e-mail: treshalina@yandex.ru

Irina V. Manina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-4674-5484;

eLibrary SPIN: 5353-9865;

e-mail: ira-bio@yandex.ru

Irina G. Markina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-9462-3433;

eLibrary SPIN: 6603-7841;

e-mail: irina160771@yandex.ru

Ruslan A. Zukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-7210-3020;

eLibrary SPIN: 3632-8415

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author