

# Zusammenfassung

Bis zu 60% aller Krebspatienten entwickeln nach Therapiebeginn eine Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie. Symptome, die dabei auftreten können, sind Schmerzen und Missempfindungen in den Händen und Füßen, die sich oft handschuh- oder strumpfförmig ausbreiten. Auf molekularer Ebene verändert Paclitaxel den axonalen Transport durch Stabilisierung der Microtubuli und führt zuletzt zu einer Schädigung von Mitochondrien und zu Inflammation, die neuropathischen Schmerz hervorrufen.

Wenig bekannt ist allerdings, wie Paclitaxel in Neurone gelangt. Ziel dieser Arbeit ist es den Transport von Paclitaxel in Nervenzellen zu charakterisieren und zu modulieren, um eine Paclitaxel-induzierte peripheren Neuropathie zu verhindern.

Erste Versuche haben gezeigt, dass Paclitaxel hauptsächlich über Transportproteine in das sensible Neuron gelangt. Nach dem Ausschluss von Endozytose, Makropinozytose, Phagozytose und Autophagie wurden 19 Transporter untersucht. Der Transport von Paclitaxel konnte mit einer Vorbehandlung von Inhibitoren, die Transport über ATPs, OATs, OATPs und OCTs blockieren, verringert werden.

Um relevante Transporter zu identifizieren wurden verschiedene Transporter in neuronalen Zellen überexprimiert. Dies führte zu einem erhöhten Transport von Paclitaxel in die Zelle. Da Inhibition von OATPs *in vivo* in Berücksichtigung der zuvor erhobenen Daten vielversprechender wirkte, wurden Mäuse mit Paclitaxel und Glycyrrhizinsäure, einem OATP1A1 und OATP1B2 Inhibitor, behandelt. Mäuse, die ausschließlich mit Paclitaxel behandelt wurden, entwickelten eine Paclitaxel-induzierte periphere Neuropathie mit einer Allodynie und veränderten sensiblen Nervenaktionspotentialen. Diese Effekte konnten durch Behandlung mit Glycyrrhizinsäure verhindert werden.

Zusammengefasst konnte diese Studie zeigen, dass Paclitaxeltransport ein sehr komplexer Prozess ist, bei dem mehrere Transporter involviert sind. Dieser Transport in das Neuron konnte durch verschiedene Inhibitoren moduliert werden. Dabei war der potenteste Inhibitor Glycyrrhizinsäure, der OATP1A1 und OATP1B2 Transport inhibieren konnte. Diese Inhibition verhinderte *in vitro* und *in vivo* die neurotoxischen Effekte von Paclitaxel.

## Summary

After treatment onset, up to 60% of all cancer patients develop a chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Paclitaxel is an antineoplastic agent that is able to induce neuropathic side effects in patients treated against, for example, ovarian, breast, and prostate cancer. Symptoms include pain and numbness in hands and feet in a “glove and stocking” pattern. Paclitaxel affects axonal transport via microtubule stabilization, alters mitochondria morphology, and induces inflammation leading to axonal damage and fiber loss. One of the less well-understood phenomena is how paclitaxel is transported into neurons. As deciphering this phenomenon could be a potential target for preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy, we focused on identifying paclitaxel transport mechanisms into the sensory neuron in this study.

In the first experiments, we found that paclitaxel transport is executed via drug transporters, excluding endocytosis and autophagy. Nineteen drug transporters were analyzed for their expression in dorsal root ganglia (DRG) tissue and sensory neuron culture. Paclitaxel transport was successfully inhibited in immortalized DRG neuron cell cultures via pre-treatment with inhibitors for ATPs, OATs, OATPs, OCTs. These results indicate that a set of transporters is involved in paclitaxel translocation. Overexpression of different target transporters suggests involvement of multiple drug transporters in paclitaxel translocation. *In vivo*, mice treated with paclitaxel developed peripheral neuropathy with cold allodynia, loss of sensory amplitudes, and loss of motor amplitudes. Co-treatment with glycyrrhizic acid, the inhibitor for OATP1A1 and OATP1B2 drug transport, prevented the onset of neurotoxicity.

In summary, this study has shown that paclitaxel transport is a complex mechanism with multiple drug transporters being involved in its transport into the neuron. The most potential candidate for paclitaxel inhibition was, in this case, glycyrrhizic acid, being able to inhibit OATP1A1 and OATP1B2 transport. Inhibition of these transporters led to a rescue of paclitaxel-induced neurological side effects.

**Autorin:** Ines Muke

**Titel:** Modulation of tissue specific membrane transporters for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

**Datum der mündlichen Prüfung:** 02.07.2021

**Schlagwörter:** Paclitaxel, CIPN, drug transport, taxol neuropathic pain