

1 Zusammenfassung

Eine periphere Neuropathie ist eine häufige Nebenwirkung von chemotherapeutischen Behandlungen mit Paclitaxel, Cisplatin und Bortezomib. In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathomechanismen der Chemotherapie-induzierter Polyneuropathien (CIPN) erzielt. Bisherige Studien haben gezeigt, dass eine CIPN insbesondere durch gestörten axonalen Transport, der durch Strukturänderungen von Mikrotubuli resultiert, sowie durch eine Dysfunktion neuronaler Mitochondrien hervorgerufen wird. Nichtsdestotrotz gibt es bisher keine adäquaten Behandlungs- oder Präventivmaßnahmen für die neuropathologischen Nebenwirkungen.

Da CIPN von distalen zu proximalen Bereichen eines Nervs längenabhängig fortschreitet, wurden morphologische Veränderungen von Mitochondrien in verschiedenen Kompartimente peripherer Nerven untersucht. Hierbei zeigen sich deutliche Schädigungen in distalen und proximalen Nervensegmenten. Insbesondere konnten die Untersuchungen mittels Transmissionselektronenmikroskopie zeigen, dass unterschiedliche morphologische Veränderungen der Mitochondrien sich durch chemotherapeutische Behandlungen resultiert haben. Außerdem konnte gleichzeitig eine Verringerung der Gesamtmasse der neuronalen Mitochondrien beobachtet werden.

Da die Morphologie und Funktion neuronaler Mitochondrien stark von Faktoren abhängen, die eine mitochondriale Fusion/Teilung regulieren, wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine fehlerhafte Expression oder ein veränderter Transport dieser Faktoren als eine Ursache in Frage kommt. *In vivo*-Untersuchungen zeigten eine Reduktion nuklear-kodierten Transkripte von Fusions/Teilungs-Proteinen in den distalen Abschnitten von Paclitaxel- und Cisplatin-behandelten Nerven. Diese Beobachtung konnte *in vitro* bestätigt werden, da auch in sensorischen neuronalen Zellkulturen eine Gesamtreduktion der mRNA nach der Behandlung mit Chemotherapeutika in den Axonen nachgewiesen wurde.

Da der akkurate mRNA Transport von axonalen Mikrotubuli abhängig ist, wurde eine simultane Behandlung mit Monastrol durchgeführt. Bei Monastrol handelt es sich um einen Kinesin-5-Blocker, der den Transport von kleinen Mikrotubuli-Untereinheiten in

den Axonen verbessert. Die simultane Behandlung mit Monastrol hatte zu Folge, dass die mitochondrialen Schädigungen reduziert und gleichzeitig die neuropathologischen Symptome bei Cisplatin und Bortezomib behandelten Mäusen verbessert wurden. Zusammenfassend deuten die Untersuchungen darauf hin, dass Monastrol als ein Kandidat für neuroprotektive Ansätze zur Behandlung von CIPN verwendet werden könnte.

2 Summary

Peripheral neuropathy is a common side effect caused by chemotherapeutical treatment with paclitaxel, cisplatin and bortezomib. In recent years significant advances in understanding of the relevant pathological mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) have been achieved. Previous studies demonstrated that the major pathological mechanisms of CIPN include impaired axonal transport by structural changes of microtubules and neuronal mitochondrial dysfunction. However, so far there are no adequate treatment or preventive methods for the neuropathological side effects.

Since CIPN develops in a length dependent manner, which progresses from the distal to the proximal parts of a nerve, morphological changes of mitochondria were investigated in different compartments of peripheral nerves. Significant alterations in the distal and proximal nerve segments were present. In particular, transmission electron microscopy studies showed that different morphological changes of mitochondria were the results of chemotherapeutic treatment. Additionally, reduction in the total mass of neuronal mitochondria was observed.

Because the morphology and function of neuronal mitochondria are strongly dependent on factors that regulate mitochondrial fusion/fission, it has been hypothesized that an erroneous expression or an altered transport of these factors is a possible reason for CIPN development. *In vivo* studies indicated a reduction of nuclear-encoded fusion/fission transcripts in the distal parts of paclitaxel- and cisplatin-treated nerves. This observation was confirmed *in vitro*, as a total reduction of the mRNA after treatment with chemotherapeutics was also detected in the axons of sensory neuron cells.

Since the accurate mRNA transport is dependent on axonal microtubules, co-treatment with monastrol was performed. Monastrol belongs to the group of kinesin-5 blockers, which improves the transport of small microtubule subunits in axons. Co-treatment with monastrol resulted in reduced morphological features of mitochondrial damage and simultaneous improvement of neuropathological symptoms in cisplatin- and bortezomib-treated mice. Therefore, monastrol is an interesting candidate as a neuroprotective agent for CIPN.