

Mechanizmy powstawania zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią

Mechanisms of chemotherapy-related cognitive impairment

Aleksandra Janota*, Katarzyna Kołodziejczyk*, Paulina Piechowicz, Piotr Dunaj, Tomasz Dzierżanowski

*Równy wkład jako pierwszy autor.

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Streszczenie

Chemioterapia, skuteczny środek w walce z nowotworami, jest przyczyną uszkodzenia zdrowych tkanek. Coraz częściej poświęca się uwagę pojęciu *chemobrain*, opisującemu szeroko pojęte zaburzenia poznawcze ujawniające się po leczeniu przeciwnowotworowym, ze szczególnym uwzględnieniem chemioterapii. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów farmakologicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), różnych dla odrębnych grup chemioterapeutyków. W trakcie leczenia dochodzi do zwiększonego uwalniania cytokin prozapalnych: IL-1 β , IL-6 i TNF- α , zarówno lokalnie za pośrednictwem zaktywowanych komórek mikrogleju, jak i tych wytwarzanych obwodowo, przenikających barierę krew-mózg. Prowadzi to do powstawania miejscowej reakcji zapalnej zaburzającej neurogenezę i neuroplastyczność w obrębie hipokampa. Cytokiny prozapalne zwiększają również stres oksydacyjny w komórkach, indukując wytwarzanie wolnych rodników, które uszkadzają błonę mitochondriów, powodując ich dysfunkcję. Wzmaga to dodatkowo stres oksydacyjny uważany za jeden z najważniejszych czynników sprawczych *chemobrain*. Uruchamiana zostaje również kaskada proapoptotyczna, co w efekcie daje obraz zmniejszonej objętości hipokampa. W przypadku niektórych leków postuluje się mechanizmy bezpośredniej neurotoksyczności czy zaburzeń podziałów komórkowych. W niniejszym artykule przedstawiliśmy stan wiedzy na temat toksycznego działania na OUN przedstawicieli najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej grup chemioterapeutyków.

Słowa kluczowe: *chemobrain*, chemioterapia, zaburzenia poznawcze, chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI.

Abstract

Chemotherapy, an effective means in the fight against cancer, damages healthy tissues. More and more attention is being paid to *chemobrain*, which describes broadly defined cognitive disorders that manifest after anticancer treatment, with a particular focus on chemotherapy. There are numerous potential mechanisms of damage to the central nervous system, varying between distinct groups of chemotherapeutics. During treatment, there is an increased release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α , both locally, mediated by activated microglia cells, and those peripherally produced that penetrate the blood-brain barrier. It leads to a local inflammatory response that disrupts neurogenesis and neuroplasticity within the hippocampus. Pro-inflammatory cytokines also increase oxidative stress in cells, inducing the production of free radicals that damage the mitochondrial membrane, causing mitochondrial dysfunction. This further enhances oxidative stress, considered one of the most important causal factors of *chemobrain*. The proapoptotic cascade is also activated, resulting in a picture of reduced hippocampal volume. For some drugs, mechanisms of direct neurotoxicity or disruption of cell division have also been postulated. In this article, we present the state of knowledge on the toxic effects on the central nervous system of representatives of each of the most commonly used groups of chemotherapeutics in clinical practice.

Key words: *chemobrain*, chemotherapy, cognitive impairment, chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI.

Adres do korespondencji:

Paulina Piechowicz, Piotr Dunaj, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mails: paulina2103@o2.pl, dunajpiotr98@gmail.com

WSTĘP

Chemioterapia, podstawowa metoda leczenia onkologicznego, wywołuje liczne działania niepożądane. Coraz częściej skupiają uwagę *chemobrain* – zaburzenia poznawcze związane ze stosowaniem chemioterapeutyków (*chemotherapy-induced cognitive impairment*). Przyczyną zaburzeń poznawczych może być jednak również choroba nowotworowa (*cancer-related cognitive impairment*). Wydaje się, że także radioterapia [1] czy terapia hormonalna [2] mogą generować zaburzenia poznawcze. *Chemobrain* objawiają się najczęściej jako zaburzenia pamięci (długotrwałej, krótkotrwałej i proceduralnej), przetwarzania danych i psychomotoryki, a także jako upośledzenie uwagi, koncentracji i funkcji wykonawczych [3, 4]. Niejednokrotnie zaburzeniom tym towarzyszą objawy depresyjne [5, 6], znużenie [7, 8] i ból [9].

Zjawisko *chemobrain* obserwowane jest u 17–75% pacjentów z nowotworem [10, 11]. Niektóre populacje są szczególnie narażone na ich wystąpienie. Osoby starsze, jako że wyjściowo zdolności poznawcze są u nich na niższym poziomie, prezentują bardziej nasilone objawy [12]. Ze względu na znaczącą liczbę prac dotyczących zjawiska *chemobrain* u kobiet z rakiem piersi dane statystyczne oparliśmy na tej grupie pacjentek. U 21–35% kobiet z rakiem piersi zaburzenia poznawcze występowały jeszcze przed rozpoczęciem leczenia [13–15]. Odsetek pacjentek cierpiących na *chemobrain* zwiększa się jednak do 52–65% w trakcie chemioterapii i krótko po jej zakończeniu [13, 14, 16]. Po roku od zakończenia leczenia 61% kobiet nadal zgłasza dolegliwości [13]. U niektórych osób zaburzenia kognitywne utrzymują się nawet ponad 20 lat [17]. Badania wskazują, że prezentowane deficyty poznawcze są niewielkie [18], mniejsze niż w populacji doświadczającej zaburzeń neurologicznych związanych z neurodegeneracją [2]. Zgłaszane dolegliwości często nie wykazują odchylenia w obiektywnych testach neurokognitywnych, a wydają się związane ze stanem psychologicznym [19]. Występowanie powyższych objawów wiąże się z utratą pewności siebie, negatywnym wpływem na relacje międzyludzkie i zdolność do pracy [3, 20], a to bezpośrednio przekłada się na obniżenie jakości życia [11].

W niniejszym artykule, stanowiącym część projektu *Chemobrain in Palliative Care* prowadzonym przez zespół autorów, pragniemy przedstawić, w jaki sposób najczęściej stosowane chemioterapeutyki prowadzą do uszkodzenia mózgu. Badania wskazują różne mechanizmy działania leków, które prowadzą do dysfunkcji oraz wielopoziomowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [6].

DOKSORUBICYNĄ

Dokсорubicyna (DOX) jest lekiem z grupy antracyklin zaburzającym strukturę DNA, wpływającym na topoizomerazę II i wytwarzanie wolnych rodników tlenowych [21, 22]. Generuje *chemobrain* na drodze mechanizmów bezpośrednich i pośrednich, mimo iż nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego [23–26].

Wpływ na cytokiny prozapalne

Po podaniu DOX we krwi obwodowej obserwuje się podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) [27, 28]. Może ona migrować i pokonać barierę krew-mózg, wywołując miejscowo stan zapalny [29, 30], a poprzez aktywację astrocytów i innych komórek glejowych może dojść do miejscowego wytwarzania jeszcze większych ilości TNF- α [31, 32], interleukiny 1 β (IL-1 β) [33] oraz IL-6 [34], co wpływa na objętość hipokampa [35]. TNF- α powoduje zwiększenie wytwarzania reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) i reaktywnych form azotu (*reactive nitrogen species* – RNS) oraz dysfunkcję mitochondriów [31, 36].

Stres oksydacyjny

Dokсорubicyna zawierająca grupę chinonową przechodząc przez cykl przemian cząsteczkowych, wytwarza wolny rodnik tlenowy, który może być przekształcany w ROS, reaktywne formy azotu (*reactive nitrogen species*) – tlenek azotu (NO) i jego pochodne [37]. Dodatkowo aktywowane astrocyty i mikroglej regulują ekspresję i aktywność oksydazy 2 NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* – NADPH, *oxidase 2* – NOX2), co także zwiększa stężenie ROS. Nadmiar wolnych rodników tlenowych depolaryzuje błony mitochondrialne w neuronach hipokampa, skutkując gromadzeniem ROS i zaburzeniem gospodarki wapniowej we wnętrzu mitochondrium [38–40]. Wykładnikiem tego stanu jest wzrost liczby grup karbonylowych jako istotnego markera stresu oksydacyjnego i 4-hydroksytrans-nonenalu będącego ważnym produktem peroksydacji lipidów [41, 42]. Stwierdza się także uszkodzenie mitochondrialnego kompleksu I (dehydrogenazy NADH) [27]. TNF- α razem z ROS poprzez klasyczną drogę zależną od kinazy I κ B (*classical I κ B kinase-dependent pathway*) wzbudza wydzielanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (*nuclear factor- κ B* – Nf- κ B) [43, 44]. W neuronach, zarówno obwodowo, jak i w rejonach kory i hipokampa, następuje zwiększenie stężenia białek proapoptotycznych. W mitochondriach wzrasta stężenie białka p53 – czynnika transkrypcyjnego o własnościach supresora nowo-

tworowego oraz białka przyspieszającego apoptozę Bax [45]. Następnie uwalnianie cytochromu c biorącego udział w apoptozie oraz kaspazy-3, która po aktywacji przez sygnały apoptozy degraduje białka komórkowe, wskazuje na śmierć komórek mózgu [45]. Wytwarzany w nadmiernej ilości NO może reagować z wolnym rodnikiem tlenowym, przekształcając się w nadtlenek azotu, co prowadzi do dalszego uszkodzenia komórek [46].

Stres oksydacyjny prowadzi ponadto do hamowania aktywności apolipoproteiny A-1 (*apolipoprotein A-1* – ApoA-1) [28]. Apolipoproteina A-1 jest polipeptydem stanowiącym główną część lipoproteiny o dużej gęstości (*high-density lipoproteins* – HDL) i wywiera istotny wpływ hamujący na TNF- α , a przez to na reakcję zapalną [47]. Gdy ApoA-1 ulega utlenowaniu w sytuacji stresu oksydacyjnego, zwiększa się uwalnianie TNF- α z lipopolisacharydów, propagując stan zapalny, co wydaje się jedną z przyczyn toksyczności doksorubicyny i wystąpienia *chemobrain*.

Po podaniu DOX obserwuje się również zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego glutationu, który wykazuje właściwości antyoksydacyjne oraz wzrost aktywności enzymów zaangażowanych w jego metabolizm, z czego wynika zwiększona wrażliwość komórek mózgu na uszkodzenia oksydacyjne [48].

PAKLITAKSEL

Paklitaksel (PTX) jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy taksanów o działaniu cytostatycznym [49]. Stabilizując polimery tubuliny [50], hamuje mitozę i wprowadza komórkę w stan apoptozy [51]. Poprzez hamowanie podziałów komórkowych ogranicza wzrost i rozwój nowotworu. Nguyen i wsp. podczas badania przeprowadzonego na myszach wykazali, że podczas leczenia PTX pojawiają się zaburzenia lękowe, problemy z pamięcią oraz aktywnością motoryczną [52].

Bezpośrednia neurotoksyczność

Obecność zaburzeń poznawczych u pacjentów stosujących PTX jest najprawdopodobniej związana z jego neurotoksycznością w OUN [30]. Paklitaksel, dzięki przechodzeniu bariery krew-mózg [53], powoduje zależne od dawki i czasu przyjmowania leku uszkodzenie neuronów [54].

Cytokiny prozapalne

Tang i wsp. udowodnili, że u pacjentów stosujących PTX podstawę mechanizmu patogenetycznego *chemobrain* stanowią nekroptoza i neuronalna reak-

cja zapalna [30]. Wysłali wniosek, że neurotoksyczność wywołana PTX jest spowodowana zwiększoną polaryzacją komórek mikrogleju [55, 56], co skutkuje uwolnieniem dużej liczby czynników prozapalnych w hipokampie [57]. Mikroglej, stanowiąc wrodzoną komponentę immunologiczną, odgrywa podobną rolę w OUN, co makrofagi w pozostałych lokalizacjach organizmu. W zależności od środowiska i stymulacji komórki mikrogleju mogą zostać wprowadzone w stan prozapalny (typ M1) lub przeciwzapalny (typ M2) [55, 56]. Komórki M1 pod wpływem stymulacji uwalniają TNF- α i IL-1 β) [30], które wywołują miejscową reakcję zapalną, zaburzając neuroplastyczność mózgu [52] oraz wprowadzając komórkę w stan apoptozy [57]. Poszerzenie szczelin synaptycznych, zmniejszona długość i grubość postsynaptycznego zagęszczenia cytoplazmatycznego może stanowić podstawę *chemobrain* zależnego od wywołanej przez TNF- α i interleukiny 6 (IL-6) reakcji zapalnej [30].

Z kolei Nguyen i wsp. [52] wykazali, że *chemobrain* wywołane PTX jest związane z zaburzeniem wydzielania wapnia zależnego od sygnalizacji receptora trójfosforanu inozytolu (*inositol trisphosphate receptor* – InsP3R). Neuronalny czujnik wapnia (*neuronal calcium sensor* – NCS1), który jest głównym regulatorem w sygnalizacji neuronalnej [58–60] indukuje zależne od InsP3R spontaniczne uwalnianie wapnia z retikulum endoplazmatycznego [59, 61–68]. Zwiększone stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia aktywują proapoptotyczną proteazę kalpainę [58, 59, 67], która poprzez proteolizę NCS1 prowadzi do rozregulowania poziomu wapnia w komórce [63, 67–69], charakterystycznego dla *chemobrain* [51]. Skutkuje to zaburzeniem morfologii neuronów poprzez zmniejszenie złożoności i długości tych z nich, które umiejscowione są w hipokampie, korze mózgowej płata czołowego, ciemieniowego i zakręcie zębatym, co objawia się w postaci deficytów pamięci [53]. Wzrost stężenia wapnia w komórce wpływa także na działanie kinazy białkowej Ca (*protein kinase Ca* – PKC α) [70]. Nadaktywność PKC α koreluje z zależną od wieku i stresu utratą neuronów, a co się z tym wiąże zaburzeniami poznawczymi [71, 72].

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) jest antagonistą kwasu foliowego, którego działanie polega na hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej, co skutkuje zatrzymaniem syntezy DNA i RNA w fazie S [73].

Hamowanie podziałów komórkowych

W przeciwieństwie do innych leków cytostatycznych MTX w wysokich dawkach może przenikać ba-

rię krew-mózg [74], a przez to bezpośrednio wpływać na procesy podziału komórek OUN. Wydaje się, że wpływa on na zaburzenia poznawcze ze względu na swoje zdolności hamowania cyklu komórkowego [75]. Badanie Seigersa i wsp. przeprowadzone na zwierzętach wskazuje, że MTX w sposób zależny od dawki może wpływać na proliferację neuronów hipokampa [76]. Uważa się, że neurogeneza właśnie w tym obszarze ma istotne znaczenie dla procesów pamięci i uczenia się [77].

Stres oksydacyjny

Metotreksat powoduje zwiększenie stresu oksydacyjnego, czego wykładnikiem jest obniżenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (*superoxide dismutase* – SOD), katalazy (CAT) i peroksydazy glutationu (*glutathione peroxidase* – GPx) w hipokampie [78]. Obniżenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych stwierdza się zarówno w hipokampie, jak i w korze przedczołowej [78]. Dysproporcja pomiędzy wytwarzaniem i eliminacją ROS jest uważana za jedną z przyczyn toksycznego działania MTX [79]. Po podaniu MTX zwiększa się również stężenie malondialdehydu (MDA), co świadczy o wzmożonym procesie peroksydacji lipidów, skutkującym zaburzeniami przepuszczalności błony komórkowej i apoptozą [78, 80]. Wydaje się, że zarówno stres oksydacyjny [81], jak i podwyższenie peroksydacji lipidów zaburza neurogenezę w hipokampie, wywołując tym samym zaburzenia poznawcze u zwierząt [82]. Podobne wyniki można obserwować również u pacjentek z rakiem piersi, w przypadku których zastosowano schemat chemioterapii CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl), w skład którego wchodzi MTX. Obserwowano u nich zaburzenia pamięci, koncentracji i przetwarzania informacji po zastosowanym leczeniu [75], jak i długoterminowo [83, 84].

Istnieją jednak badania, które wskazują na to, że MTX może mieć właściwości przeciwzapalne [85]. Jako jeden z mechanizmów wymienia się hamowanie powstawania makrofagów i monocytów wytwarzających cytokiny [14]. W badaniu Janelsins i wsp. [86] porównano protokoły chemioterapii AC i CAF (doksorubicyna/cyklofosfamid odpowiednio bez oraz z fluorouracylem) i CMF. Jednakże mimo badania cytokin IL-6, IL-8 oraz MCP1, brak MTX w terapii AC/CAF warunkował istotny statystycznie wzrost wytwarzania jedynie cytokiny IL-8.

5-FLUOROURACYL

5-fluorouracyl (5-FU) jest cytostatykiem, pochodną uracylu z grupy antymetabolitów pirymidyn. Oddziałuje z kwasami nukleinowymi w obrębie sekwencji DNA, zakłócając tym samym syntezę DNA i RNA [87].

Bezpośrednia neurotoksyczność

Bariera krew-mózg stanowi fizyczną oraz biochemiczną przegrodę między dwiema przestrzeniami płynowymi – pozakomórkową OUN oraz wewnątrznaczyniową. W ten sposób odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy OUN i chroni przed akumulacją neuroterapeutyków w płynie mózgowo-rdzeniowym [88]. Jedynie cząsteczki lipofilne o wielkości 400–600 Da lub wykorzystujące transport aktywny mogą swobodnie przechodzić przez barierę krew-mózg, przez co znaczna część chemioterapeutyków nie przedostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego [89]. 5-fluorouracyl jako jeden z niewielu swobodnie przenika barierę krew-mózg na drodze dyfuzji prostej, dzięki czemu przy regularnym stosowaniu może wpływać na neurony w hipokampie i zakręcie zębatym [90].

Wpływ na neurogenezę

Jednym z możliwych mechanizmów powstawania *chemobrain* jest wpływ 5-fluorouracylu na proces neurogenezy [91, 92]. Poprzez redukcję liczby dzielących się komórek strefy podziarnistej zakrętu zębatego, będącego jednym z niewielu obszarów, gdzie dochodzi do powstawania nowych neuronów u dorosłych [93, 94], u pacjentów przyjmujących 5-FU dochodzi do zaburzenia pamięci przestrzennej, procesu uczenia się i powstawania zaburzeń kognitywnych [95, 96].

5-fluorouracyl wpływa na stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) oraz białka DCX (*doublecortin*) [94]. DCX, stabilizując mikrotubule, tworzy w komórce rusztowanie, które wydłużając się, przemieszcza neuroblasty w docelowe miejsce i prowadzi do tworzenia warstw korowych w rozwijającym się mózgu [97].

BDNF będący polipeptydowym czynnikiem wzrostu przez udział w proliferacji, różnicowaniu, przeżyciu i śmierci neuronów odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego [98, 99]. Zawdzięcza ją interakcji izoform z różnymi rodzajami receptorów. Rodzaj receptora, z jakim wiąże się prekursorowa forma BDNF (*precursor form of BDNF* – proBDNF), warunkuje, czy dana komórka zostanie skierowana na szlak apoptozy czy neurogenezy. Po uwolnieniu do szczeliny synaptycznej dojrzała forma BDNF (*mature form of BDNF* – mBDNF) łączy się z receptorem kinazy tropomiozyny B (*tropomyosin receptor kinase B* – TrkB), skutkując aktywacją fosfolipazy C (*phospholipase C* – PLC), kinazy 3-fosfatyloinozytolu (*phosphoinositide 3-kinase* – PI3K), trifosforanu guanozyny (*guanosine triphosphate* – GTP) i kinazy Janusa (*Janus-activated kinase* – JAK) [100]. Aktywacją fosfolipazy C wskutek aktywacji kinazy

białkowej zależnej od kalmoduliny (*calmodulin-dependent protein kinase* – CAMK) i kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC) prowadzi do uwolnienia jonów wapnia, co zwiększa plastyczność synaptyczną [101]. Neuroplastyczność moduluje także szlak sygnałowy kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i kinazy białkowej serynowo-treoninowej 1 (*serine/threonine kinase* – AKT) (PI3K/AKT) poprzez receptor N-metylo-D-asparaginianowy, a dodatkowo posiada aktywność antyapoptotyczną [102]. Pobudzenie przez szlak PI3K/AKT białka mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) zwiększa rozgałęzienia dendrytów i promuje wzrost neuronów [103]. Z kolei aktywacja białka wiążącego się z elementem odpowiedzi na cAMP (*cAMP-response element binding protein* – CREB) zwiększa neuroprotekcję, wydłuża potencjalizację synaptyczną oraz zwiększa arboryzację (rozgałęzianie) dendrytyczną [104]. Z drugiej strony należy także pamiętać o interakcji proBDNF z receptorem p75NTR (*pan-neurotrophin receptor* 75 – p75NTR) oraz receptorem sortiliny lub innym wakuolarnym białkiem sortującym 10 (*vacuolar protein-sorting 10 protein* – Vps10p), gdzie dochodzi do aktywacji c-Jun-amino-terminalnej kinazy (*c-Jun N-terminal kinases* – JNK) [105, 106]. JNK poprzez fosforylację reguluje funkcję mitochondrialnych i jądrowych białek, przez co bierze udział w neuronalnej apoptozie, proliferacji i różnicowaniu komórek, prowadzi do uwolnienia kaspaz i cytokin prozapalnych oraz zmniejsza rozgałęzienia dendrytów [106]. Do śmierci komórek może także dochodzić na drodze blokowania drogi PI3K/AKT przez homolog fosfatazy i tensyny (*phosphatase and tensin homolog* – PTEN), która jest niezbędna do potencjalizacji indukowanej TrkB. Także każde zaburzenie w szlaku BDNF/TrkB skutkuje nieprawidłowościami w szlakach sygnałowych, wzrostem cytokin zapalnych, zaburzeniami plastyczności synaptycznej, co może być podłożem *chemobrain* [107, 108].

Cytokiny prozapalne

W badaniach na myszach udowodniono, że 5-FU wpływa na zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych [93]. Zarówno IL-1 β , IL-17, jak i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) poza lokalnym działaniem zapalnym mogą przenikać barierę krew-mózg, promować neuronalną odpowiedź zapalną, a w związku z tym powodować uszkodzenie komórek OUN [93].

CISPLATYNA

Cisplatyna, nieorganiczny związek będący pochodną platyny, stosowany głównie w leczeniu gu-

zów litych, powoduje wiele działań niepożądanych, w tym generuje zaburzenia poznawcze [109].

Bezpośrednia neurotoksyczność

Dietrich i wsp. zauważyli, że najbardziej wrażliwymi na toksyczne działanie cisplatyny są komórki progenitorowe i dzielące się oligodendrocyty [110]. Zwiększoną śmierć komórek, jak i zahamowanie ich podziałów po jej podaniu potwierdzono zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Cisplatyna może przechodzić przez barierę krew-mózg i już przy niskich stężeniach powoduje uszkodzenie kolców dendrytycznych, synaps i całych gałęzi dendrytycznych w hipokampie. Przy wysokich stężeniach dochodzi do zniszczenia dendrytów i upośledzenia łączności pomiędzy neuronami, co wpływa na obniżenie funkcji poznawczych. Komórki macierzyste, mimo że wykazują większą odporność na działanie cisplatyny, również ulegają apoptozie, jednak przy znacznie wyższych stężeniach tego leku [111].

Stres oksydacyjny

Po podaniu cisplatyny w mitochondriach neuronów hipokampa zmniejsza się zużycie tlenu, zwiększa stres oksydacyjny i dochodzi do uszkodzenia DNA neuronów, co znajduje odzwierciedlenie w gorszych wynikach testów kognitywnych [112]. Ponadto na skutek zwiększonego wytwarzania wolnych rodników tlenowych obniża się aktywność CAT, glutationu, peroksydazy glutationu (GPx) oraz SOD [113]. O wkroczeniu komórek na ścieżkę apoptozy świadczy następująca kumulacja białka p53 [113, 114], uwolnienie kaspazy-3 [112, 113] i obniżona ekspresja białka zapobiegającego apoptozie Bcl-2 [113]. Po ekspozycji komórek rogu tylnego rdzenia kręgowego na cisplatynę zauważono także zmiany potencjału błonowego i powstawanie wakuol autofagocytarnych [115] oraz bezpośrednie uszkodzenie mtDNA [116].

Badanie Huang i wsp. na szczurach wykazało znacząco podwyższone wartości TNF- α , IL-6, IL-8 i MDA, co bezpośrednio wskazuje na toczący się proces zapalny [113]. Zauważono również istotne zwiększenie uwalniania acetylocholinoesterazy (AChE) [113], która zmniejszając stężenie acetylocholino, może odgrywać dużą rolę w powstawaniu zaburzeń kognitywnych [117]. Przedstawione wyniki znajdowały odzwierciedlenie w testach oceniających pamięć i zdolność uczenia się zależne od hipokampa.

Mechanizmy ochronne

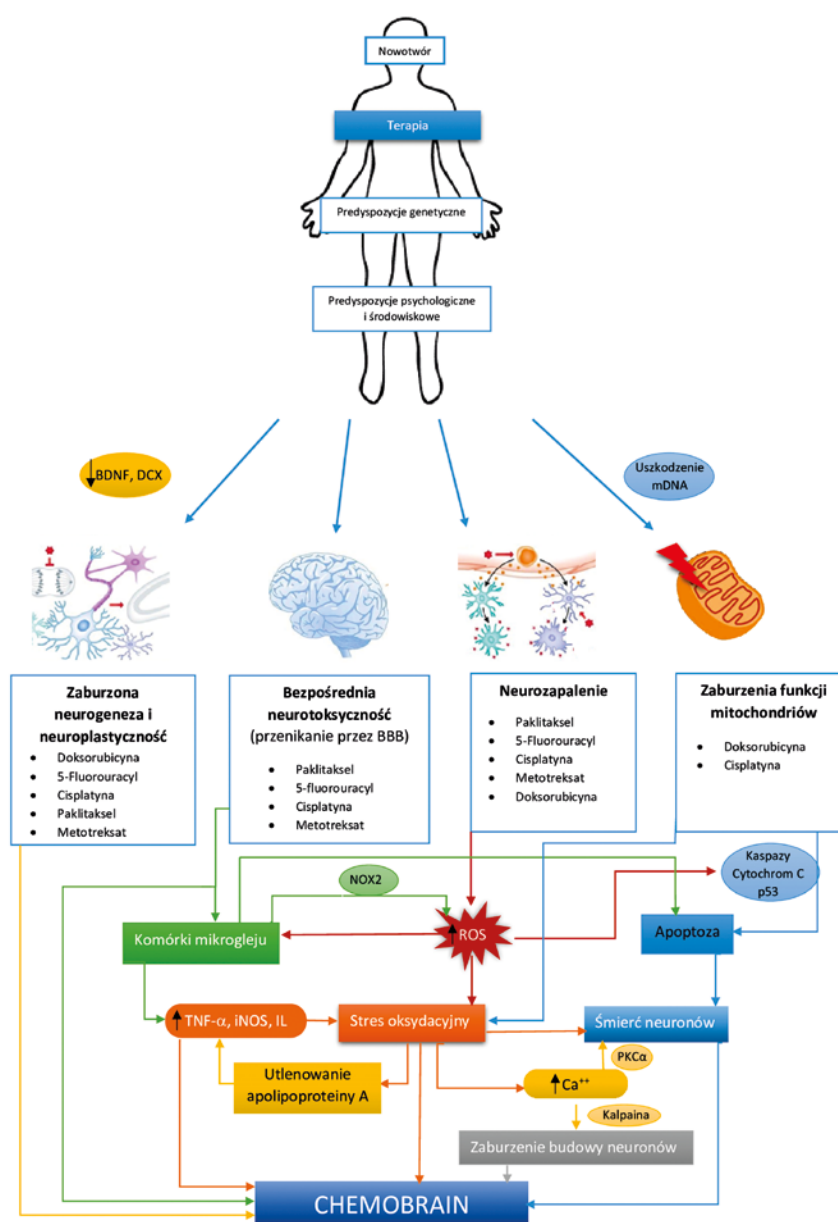
Badanie English i wsp. dowodzi, że możliwe jest występowanie mechanizmów ochrony neuronów zapobiegających ich natychmiastowej śmierci po

podaniu cisplatyny *in vivo* [118]. Autorzy odkryli, że w sytuacji zagrożenia astrocyty przekazują mitochondria do dojrzałych neuronów, normalizując w ten sposób potencjał błonowy mitochondriów i obniżając stężenie jonów Ca^{2+} , co hamuje proces apoptozy.

PODSUMOWANIE

Dokładny mechanizm powstawania *chemobrain* nadal nie został dokładnie rozpoznany. Z badań wynika, że jest to proces wieloczynnikowy, a upośledzenia zdolności poznawczych są uzależnione od typu chemioterapeutyków (ryc. 1). Jedną z głównych przyczyn jest mediowany cytokinami stan zapalny.

Szczególną uwagę zwraca się na $TNF-\alpha$, który zaburząc pracę mitochondriów, nasila stres oksydacyjny, napędza proces zapalny i w efekcie prowadzi do apoptozy. Należy pamiętać, że cytokiny prozapalne w OUN są przede wszystkim dostarczane przez komórki mikrogleju, uważane za system immunologiczny mózgu. Aktywowane przewlekle wydzielają $TNF-\alpha$, IL-1b, IL-6, PGE2, ROS oraz wiele innych prozapalnych czynników, które rozprzestrzeniają się w lokalnym środowisku. Zwiększenie ilości cytokin może być związane z długo- oraz krótkoterminowymi zaburzeniami wywołanymi dysregulacją wydzielania neurotransmiterów oraz zwiększonym stresem oksydacyjnym. Ponadto uważa się, że po chemioterapii może dochodzić do zaburzeń w neuroplastyczności i neurogeniezie poprzez zmiany epigene-



Ryc. 1. Podsumowanie mechanizmów prowadzących do chemobrain

BBB – bariera krew-mózg (blood-brain barrier), BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor), DCX – białko migracji neuronów (doublecortin), IL – interleukiny (interleukins), iNOS – indukowalna syntaza tlenku azotu (inducible nitric oxide synthase), mDNA – mitochondrialny DNA (mitochondrial DNA), NOX2 – NADPH oksydaza 2 (NADPH oxidase 2), PKC α – kinaza białkowa Ca (protein kinase Ca), TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α)

tyczne i zaburzenia stabilności chromosomów. Dużą rolę odgrywają tu zaburzenia proliferacji neuronów w obrębie kory mózgu oraz hipokampa. Część leków wykazuje właściwości przechodzenia przez barierę krew-mózg, dzięki czemu wywołuje bezpośredni efekt neurotoksyczny w obrębie hipokampa zależnie od dawki. Uszkodzenie tej struktury wydaje się kluczowe w generowaniu zaburzeń poznawczych, ponieważ odpowiada za procesy uczenia się i uwagę. Aby w pełni poznać mechanizmy prowadzące do *chemobrain* i zapobiegać bądź łagodzić działania niepożądane, poprawiając tym samym jakość życia pacjentów, konieczne są dalsze badania.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Rapp SR, Case LD, Peiffer A i wsp. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase iii randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1653-1659.
- Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 123-138.
- Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17: 236-241.
- Nelson WL, Suls J. New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 707-721.
- Bender CM, Ergün FŞ, Rosenzweig MQ, Cohen SM, Sereika SM. Symptom clusters in breast cancer across 3 phases of the disease. *Cancer Nurs* 2005; 28: 219-225.
- Lisman J, Buzsáki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci* 2017; 20: 1434-1447.
- Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A i wsp. Cancer-related fatigue, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1012-1039.
- Van Dyken P, Lacoste B. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood-brain barrier. *Front Neurosci* 2018; 12: 930.
- Van Dyk K, Bower JE, Crespi CM, Petersen L, Ganz PA. Cognitive function following breast cancer treatment and associations with concurrent symptoms. *NPJ Breast Cancer* 2018; 4: 25.
- Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 267-275.
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26: 102-113.
- Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC i wsp. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4434.
- Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 3348-3356.
- Cutolo M, Sulli A, Craviotto C i wsp. Antiproliferative-antiinflammatory effects of methotrexate and sex hormones on cultured differentiating myeloid monocytic cells (THP-1). *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 232-237.
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. "Chemobrain" in breast carcinoma: a prologue. *Cancer* 2004; 101: 466-475.
- Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol* 2011; 38: 431-438.
- Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1080-1086.
- Jim HSL, Phillips KM, Chait S i wsp. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3578-3587.
- Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 6-15.
- Lange M, Licaj I, Clarisse B i wsp. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: results from a web-based survey. *Cancer Med* 2019; 8: 2654-2663.
- Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65: 157-170.
- McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 63-75.
- John T, Lomeli N, Bota DA. Systemic cisplatin exposure during infancy and adolescence causes impaired cognitive function in adulthood. *Behav Brain Res* 2017; 319: 200-206.
- Aotani E, Hamano T, Gemma A, Takeuchi M, Takebayashi T, Kobayashi K. Identification of adverse events that have a negative impact on quality of life in a clinical trial comparing docetaxel versus s-1 with cisplatin in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 836-842.
- Andryszak P, Wilkość M, Żurawski B, Izdebski P. Verbal memory in breast cancer patients treated with chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018; 27.
- Ramalho M, Fontes F, Ruano L, Pereira S, Lunet N. Cognitive impairment in the first year after breast cancer diagnosis: a prospective cohort study. *Breast* 2017; 32: 173-178.
- Tangpong J, Cole MP, Sultan R i wsp. Adriamycin-induced, TNF-alpha-mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis* 2006; 23: 127-139.
- Aluise CD, Miriyala S, Noel T i wsp. 2-mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF- α release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 1630-1638.
- Tangpong J, Cole MP, Sultana R i wsp. Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *J Neurochem* 2007; 100: 191-201.
- Tang M, Zhao S, Liu JX i wsp. Paclitaxel induces cognitive impairment via necroptosis, decreased synaptic plasticity and M1 polarisation of microglia. *Pharm Biol* 2022; 60: 1556-1565.
- Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001; 54: 329-338.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-KB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2.
- Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A i wsp. ABVD versus BEACOPP for hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203-212.
- Ishikawa T, Abe K, Takana-Ishikawa M i wsp. Chronic inhibition of toll-like receptor 9 ameliorates pulmonary hypertension in rats. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019247.

35. Kwatra M, Jangra A, Mishra M i wsp. Naringin and sertraline ameliorate doxorubicin-induced behavioral deficits through modulation of serotonin level and mitochondrial complexes protection pathway in rat hippocampus. *Neurochem Res* 2016; 41: 2352-2366.
36. Joshi G, Sultana R, Tangpong J i wsp. Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: insight into chemobrain. *Free Radic Res* 2005; 39: 1147-1154.
37. Du J, Zhang A, Li J i wsp. Doxorubicin-induced cognitive impairment: the mechanistic insights. *Front Oncol* 2021; 11: 673340.
38. Shokoohinia Y, Hosseinzadeh L, Moieni-Arya M, Mostafaie A, Mohammadi-Motlagh HR. Osthole attenuates doxorubicin-induced apoptosis in PC12 cells through inhibition of mitochondrial dysfunction and ROS production. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 156848.
39. Ramalingayya VG, Cheruku SP, Nayak PG i wsp. Rutin protects against neuronal damage in vitro and ameliorates doxorubicin-induced memory deficits in vivo in wistar rats. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 1011-1026.
40. Park HS, Kim CJ, Kwak HB, No MH, Heo JW, Kim TW. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology* 2018; 133: 451-461.
41. Castro JP, Jung T, Grune T, Siems W. 4-Hydroxynonenal (HNE) modified proteins in metabolic diseases. *Free Radic Biol Med* 2017; 111: 309-315.
42. Ren X, Keeney JTR, Miriyala S i wsp. The triangle of death of neurons: oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and loss of choline-containing biomolecules in brains of mice treated with doxorubicin. advanced insights into mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment ("chemobrain") involving TNF- α . *Free Radic Biol Med* 2019; 134: 1-8.
43. Herb M, Gluscho A, Wiegmann K i wsp. Mitochondrial reactive oxygen species enable proinflammatory signaling through disulfide linkage of NEMO. *Sci Signal* 2019; 12: eaar5926.
44. Yan S, Zhang X, Zheng H i wsp. Clematichinensin inhibits VCAM-1 and ICAM-1 expression in TNF- α -treated endothelial cells via NADPH oxidase-dependent I κ B kinase/NF- κ B pathway. *Free Radic Biol Med* 2015; 78: 190-201.
45. Tangpong J, Cole MP, Sultana R i wsp. Adriamycin-induced, TNF- α -mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis* 2006; 23: 127-139.
46. Ste-Marie L, Hazell AS, Bémour C, Butterworth R, Montgomery J. Immunohistochemical detection of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and manganese superoxide dismutase following hyperglycemic focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2001; 918: 10-19.
47. Alwaili K, Awan Z, Alshahrani A, Genest J. High-density lipoproteins and cardiovascular disease: 2010 update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 413-423.
48. Joshi G, Aluisse CD, Cole MP i wsp. Alterations in brain antioxidant enzymes and redox proteomic identification of oxidized brain proteins induced by the anti-cancer drug adriamycin: implications for oxidative stress-mediated chemobrain. *Neuroscience* 2010; 166: 796-807.
49. Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett* 2019; 24: 40.
50. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979; 277: 665-667.
51. Willson ML, Burke L, Ferguson T, Ghersi D, Nowak AK, Wilcken N. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD004421.
52. Nguyen LD, Fischer TT, Ehrlich BE. Pharmacological rescue of cognitive function in a mouse model of chemobrain. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 41.
53. Karavelioglu E, Gonul Y, Aksit H i wsp. Cabazitaxel causes a dose-dependent central nervous system toxicity in rats. *J Neurol Sci* 2016; 360: 66-71.
54. Park J, Ha HJ, Chung ES i wsp. O-GlcNAcylation ameliorates the pathological manifestations of alzheimer's disease by inhibiting necroptosis. *Sci Adv* 2021; 7: eabd3207.
55. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 225-242.
56. Li Z, Zhao S, Zhang HL i wsp. Proinflammatory factors mediate paclitaxel-induced impairment of learning and memory. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 3941840.
57. Lv L, Mao S, Dong H, Hu P, Dong R. Pathogenesis, assessments, and management of chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI): an updated literature review. *J Oncol* 2020; 2020:3942439.
58. Ibrahim EY, Munshani S, Domenicano I i wsp. A preliminary, prospective study of peripheral neuropathy and cognitive function in patients with breast cancer during taxane therapy. *PLoS One* 2022; 17: e0275648.
59. Boehmerle W, Splittgerber U, Lazarus MB i wsp. Paclitaxel induces calcium oscillations via an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and neuronal calcium sensor 1-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 18356-18361.
60. Fischer TT, Nguyen LD, Ehrlich BE. Neuronal calcium sensor 1 (NCS1) dependent modulation of neuronal morphology and development. *FASEB J* 2021; 35: e21873.
61. Schlecker C, Boehmerle W, Jeromin A i wsp. Neuronal calcium sensor-1 enhancement of InsP3 receptor activity is inhibited by therapeutic levels of lithium. *J Clin Invest* 2006; 116: 1668-1674.
62. Blachford C, Čelić A, Petri ET, Ehrlich BE. Discrete proteolysis of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) by mu-calpain disrupts calcium binding. *Cell Calcium* 2009; 46: 257-262.
63. Zhang K, Heidrich FM, DeGray B, Boehmerle W, Ehrlich BE. Paclitaxel accelerates spontaneous calcium oscillations in cardiomyocytes by interacting with NCS-1 and the InsP3R. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 829-835.
64. Benbow JH, DeGray B, Ehrlich BE. Protection of neuronal calcium sensor 1 protein in cells treated with paclitaxel. *J Biol Chem* 2011; 286: 34575-34582.
65. Nguyen LD, Petri ET, Huynh LK, Ehrlich BE. Characterization of NCS1-InsP3R1 interaction and its functional significance. *J Biol Chem* 2019; 294: 18923-18933.
66. Benbow JH, Mann T, Keeler C i wsp. Inhibition of paclitaxel-induced decreases in calcium signaling. *J Biol Chem* 2012; 287: 37907-37916.
67. Boehmerle W, Zhang K, Sivula M i wsp. Chronic exposure to paclitaxel diminishes phosphoinositide signaling by calpain-mediated neuronal calcium sensor-1 degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 11103-11108.
68. Mo M, Erdelyi I, Szigeti-Buck K, Benbow JH, Ehrlich BE. Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by lithium pretreatment. *FASEB J* 2012; 26: 4696-4709.
69. Nguyen LD, Leger C. Four-dimensional reconstruction of the left ventricle using a fast rotating classical phased array scan head: preliminary results. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 593-600.
70. Saxena A, Scaini G, Bavaresco DV i wsp. Role of protein kinase c in bipolar disorder: a review of the current literature. *Mol Neuropsychiatry* 2017; 3: 108-124.
71. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M i wsp. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 2004; 306: 882-884.
72. Hains AB, Vu MAT, Maciejewski PK, van Dyck CH, Gottron M, Arnsten AFT. Inhibition of protein kinase c signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 17957-17962.
73. Huang L, Tissing WJE, de Jonge R, van Zelst BD, Pieters R. Polymorphisms in folate-related genes: association with side

- effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 1798-1800.
74. Dukic SF, Heurtaux T, Kaltenbach ML, Hoizey G, Lallemand A, Vistelle R. Influence of schedule of administration on methotrexate penetration in brain tumours. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1578-1584.
 75. Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 1995; 4: 61-66.
 76. Seigers R, Schagen SB, Beerling W i wsp. Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behavioural Brain Research* 2008; 186: 168-175.
 77. Doetsch F, Hen R. Young and excitable: the function of new neurons in the adult mammalian brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 121-128.
 78. Welbat JU, Naewla S, Pannangrong W, Sirichoat A, Aranarochana A, Wigmore P. Neuroprotective effects of hesperidin against methotrexate-induced changes in neurogenesis and oxidative stress in the adult rat. *Biochem Pharmacol* 2020; 178: 114083.
 79. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R i wsp. Acute neurotoxicity in children with b-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy – a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1712-1722.
 80. Tousson E, Masoud A, Elatrs AM, Tamer M. Oral supplementation of aqueous ginkgo biloba extract inhibits oxidative stress and hippocampus injury associated with methotrexate injection. *J Biosci Appl Res* 2016; 2: 651-660.
 81. Huang TT, Zou Y, Corniola R. Oxidative stress and adult neurogenesis – effects of radiation and superoxide dismutase deficiency. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 738-744.
 82. Naewla S, Sirichoat A, Pannangrong W, Chaisawang P, Wigmore P, Welbat JU. Hesperidin alleviates methotrexate-induced memory deficits via hippocampal neurogenesis in adult rats. *Nutrients* 2019; 11: 936.
 83. Kreukels BPC, Schagen SB, Ridderinkhof KR, Boogerd W, Hamburger HL, van Dam FSAM. Electrophysiological correlates of information processing in breast-cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 53-61.
 84. Riva D, Giorgi C, Nichelli F i wsp. Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology* 2002; 59: 48-53.
 85. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 729-735.
 86. Janelins MC, Mustian KM, Palesh OG i wsp. Differential expression of cytokines in breast cancer patients receiving different chemotherapies: implications for cognitive impairment research. *Supp Care Cancer* 2012; 20: 831-839.
 87. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 215-237.
 88. Reinhold A, Rittner H. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *Pflugers Arch* 2017; 469: 123-134.
 89. Ren X, Boriero D, Chaiswing L, Bondada S, st. Clair DK, Butterfield DA. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment (“chemobrain”), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 1088-1097.
 90. Briones TL, Woods J. Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2014; 35: 23-32.
 91. ElBeltagy M, Mustafa S, Umka J i wsp. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. *Behav Brain Res* 2010; 208: 112-117.
 92. Mustafa S, Walker A, Bennett G, Wigmore PM. 5-fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 323-330.
 93. Groves TR, Farris R, Anderson JE i wsp. 5-fluorouracil chemotherapy upregulates cytokines and alters hippocampal dendritic complexity in aged mice. *Behav Brain Res* 2017; 316: 215-224.
 94. Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 179-193.
 95. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132: 645-660.
 96. Ehninger D, Kempermann G. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 243-250.
 97. Gleeson JG, Luo RF, Grant PE i wsp. Genetic and neuroradiological heterogeneity of double cortex syndrome. *Ann Neurol* 2000; 47: 265-269.
 98. Yang JL, Lin YT, Chuang PC, Bohr VA, Mattson MP. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *Neuromolecular Med* 2014; 16: 161-174.
 99. Dieni S, Matsumoto T, Dekkers M i wsp. BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons. *J Cell Biol* 2012; 196: 775-788.
 100. Colucci-D’Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-29.
 101. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 850-860.
 102. Gonzalez A, Moya-Alvarado G, Gonzalez-Billaut C, Bronfman FC. Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2016; 73: 612-628.
 103. Jaworski J, Spangler S, Seeburg DP, Hoogenraad CC, Sheng M. Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-akt-mammalian target of rapamycin pathway. *J Neurosci* 2005; 25: 11300-11312.
 104. Zhao H, Alam A, San CY i wsp. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments. *Brain Res* 2017; 1665: 1-21.
 105. Deinhardt K, Chao MV. Shaping neurons: long and short range effects of mature and ProBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology* 2014; 76: 603-609.
 106. Nykjaer A, Willnow TE. Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. *Trends Neurosci* 2012; 35: 261-270.
 107. Sahu K, Langeh U, Singh C, Singh A. Crosstalk between anti-cancer drugs and mitochondrial functions. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100047.
 108. Azman KF, Zakaria R. Recent advances on the role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 6827.
 109. Chiu GS, Boukelmoune N, Chiang ACA i wsp. Nasal administration of mesenchymal stem cells restores cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *Oncotarget* 2018; 9: 35581-35597.
 110. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008; 13: 1285-1295.
 111. Andres AL, Gong X, Di K, Bota DA. Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: a mechanism for “chemo” brain? *Exp Neurol* 2014; 255: 137-144.
 112. Lomeli N, Di K, Czerniawski J, Guzowski JF, Bota DA. Cisplatin-induced mitochondrial dysfunction is associated

- with impaired cognitive function in rats. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 274-286.
113. Huang Y, Liu C, Song X i wsp. Antioxidant and anti-inflammatory properties mediate the neuroprotective effects of hydro-ethanolic extract of *tiliacora triandra* against cisplatin-induced neurotoxicity. *J Inflamm Res* 2021; 14: 6735-6748.
114. Chiu GS, Maj MA, Rizvi S i wsp. Pifithrin- μ prevents cisplatin-induced chemobrain by preserving neuronal mitochondrial function. *Cancer Res* 2017; 77: 742-752.
115. Melli G, Taiana M, Camozzi F i wsp. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Exp Neurol* 2008; 214: 276-284.
116. Podratz JL, Knight AM, Ta LE i wsp. Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons. *Neurobiol Dis* 2011; 41: 661-668.
117. Dumas JA, Newhouse PA. The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited again: cholinergic functional compensation. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 99: 254-261.
118. English K, Shepherd A, Uzor NE i wsp. Astrocytes rescue neuronal health after cisplatin treatment through mitochondrial transfer. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 36.