

# PAPER OF THE MONTH 01/2020

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
und Klinik für Neurologie der Charité

## Blockade of IL-6 signaling prevents paclitaxel-induced neuropathy in C57Bl/6 mice.

Huehnchen P, Muenzfeld H, Boehmerle W, Endres M.  
Cell Death Dis. 2020 Jan 22;11(1):45. doi: 10.1038/s41419-020-2239-0.  
PMID: 31969555

Chemotherapie-induzierte neurologische Nebenwirkungen haben aufgrund ihrer Häufigkeit und Schwere eine hohe medizinische und volkswirtschaftliche Relevanz und stellen ein bislang ungelöstes medizinisches Problem dar. Das in der Behandlung solider Tumoren gebräuchliche Zytostatikum Paclitaxel führt häufig zu einer Chemotherapie-induzierten Neuropathie, welche die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt und oft einen Grund für Therapielimitierungen darstellt. Die Entstehung der Paclitaxel-induzierten Neuropathie beinhaltet „frühe“ Ereignisse wie veränderte intrazelluläre Kalziumsignale in Neuronen des sensiblen Nervensystems, aber auch „späte“ neuroinflammatorische Prozesse mit Makrophageninfiltration der Spinalganglien. In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass diese Prozesse durch das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) miteinander verbunden sind. Wir beobachteten, dass kultivierte sensorische Neurone nach Aktivierung des Kalziumsignalwegs durch Paclitaxel IL-6 freisetzen und Mäuse mit einer genetischen Deletion des IL-6 Gens vor der Entwicklung einer Paclitaxel-induzierten Neuropathie geschützt sind. Darüber hinaus ließ sich in der Maus die Paclitaxel-induzierte Neuropathie durch die präventive Gabe eines IL-6-neutralisierenden Antikörpers verhindern.

Die beobachteten neurographischen Veränderungen in unserem Mausmodell waren vergleichbar mit Ergebnissen von Patientinnen, die sich einer Paclitaxeltherapie unterzogen. In dieser Kohorte korrelierte die gemessene IL-6-Serumkonzentration mit dem Schweregrad der Neuropathie.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass IL-6 eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Paclitaxel-induzierten Neuropathie spielt und dass eine pharmakologische Blockade dieses Signalwegs die Entwicklung dieser Nebenwirkung verhindern kann.



### Dr. med. Petra Hühnchen

Petra Hühnchen ist Fachärztin für Neurologie und an der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Campus Mitte sowie der Abteilung für Experimentelle Neurologie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Endres tätig.



### PD Dr. med. Wolfgang Böhmerle, M.Sc.

Wolfgang Böhmerle ist Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Campus Mitte. Er ist zudem in der Abteilung für Experimentelle Neurologie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Endres tätig.



### Prof. Dr. med. Matthias Endres

Matthias Endres ist Direktor der Klinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.