

Kemobeyin: Gizemleri ve Açığa Çıkarılmasının Önemi

Chemobrain: Mysteries and the Importance of Their Revelation

Meltem TUNCER
ORCID: 0000-0003-0341-7277

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, 06100, Ankara, Turkey

Corresponding author:

Meltem TUNCER
Hacettepe University Faculty of Medicine
Department of Physiology Sıhhiye, Ankara, 06100, Turkey
E-mail: metuncer@hacettepe.edu.tr
tuncermeltem@gmail.com
Tel: +90 312 305 15 67

Received date : 08.04.2022
Accepted date : 03.08.2022

DOI: [10.52794/hujpharm.1100269](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1100269)

ÖZET

Kemoterapi, merkezi sinir sisteminde hem akut hem de gecikmiş toksik etkilerle ilişkilendirilebilmektedir. Kemoterapötikler ile tedavi edilen yetişkin ve pediatrik kanser hastalarında en sık bildirilen nörotoksik yan etkiler arasında duygudurum değişiklikleri ve hafıza kaybı, dikkat eksikliği, odaklanmada zorluk, işlem hızı ve yürütme işlevindeki bozukluklar gibi nörobilişsel semptomlar yer almaktadır. Kanser tedavisinin bir sonucu olarak, kemoterapi sırasında veya sonrasında görülen bu bilişsel sorunlara kemoterapi ile ilişkili bilişsel işlev bozukluğu veya "kemobeyin" denilmektedir. Bu tür semptomlar tedavinin kesilmesi sonrasında da ilerleyebilmekte ve önceki sosyal ve akademik performans seviyelerine geri dönemeyen hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir. Kemoterapinin neden olduğu bilişsel işlev bozukluğunun patofizyolojisini açığa çıkarmak kolay değildir. Zira, tümü bilişsel işlev üzerinde olumsuz ve etkileşimli bir etkiye sahip olabilen depresyon, anksiyete ve diğer duygudurum bozuklukları kemobeyine eşlik edebilmektedir. Bu derlemenin amacı, tam olarak anlaşılamayan kemobeyin hakkında bilinenleri tanımlamak, gözden geçirmek, bilinmeyenleri açığa çıkarmak ve mevcut tıbbi koşullar altındaki tedavi yaklaşımlarını özetlemektir.

Keywords: kemoterapi, bilişsel işlev bozukluğu, kemo bulanıklığı, merkezi nörotoksosite, kanser

ABSTRACT

Chemotherapy can be associated with both acute and delayed toxic effects on the central nervous system. Among the most commonly reported neurotoxic adverse effects in adult and pediatric cancer patients treated with chemotherapeutics are mood alterations and neurocognitive symptoms, such as disruption of memory, impaired attention, concentration, processing speed, and executive function. As a consequence of cancer therapy, these cognitive deficits that occur at any point during or following chemotherapy are called chemotherapy-related cognitive dysfunction or "chemobrain". Notably, such symptoms can be progressive even after cessation of therapy and might significantly compromise the quality of life in affected patients who are unable to return to their prior social and academic level of performance. Trying to unpick the chemobrain's pathophysiology has become a major challenge since patients undergoing chemotherapy have an increased risk of depression, anxiety, and other mood disorders, all of which can have a negative and interacting effect on cognitive function. The purpose of this review is to define and review what is known about this poorly understood phenomenon and unravel the mysteries of "chemobrain", and summarize therapeutic avenues.

Keywords: chemotherapy, cognitive dysfunction, chemo-fog, central neurotoxicity, cancer

1. Giriş

Kanser tedavisi için yeni kemoterapötik ilaçların ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi, özellikle meme kanseri olmak üzere çeşitli kanser türlerinde nüks riskini önemli ölçüde azaltmış ve hayatta kalma oranını artırmıştır. Ancak bu durum, kanserden kurtulanlarda kanser hücreleri üzerinde amaçlanan sitotoksositeye ikincil olarak kanserli olmayan hücreler üzerinde istenmeyen etkilere yol açarak, kemoterapötik ajanlarının kronik yan etkileri konusunda artan bir farkındalığın doğmasına yol açmıştır. Modern kanser tedavisinin bir sonucu da “kemobeyin” olarak adlandırılan kemoterapi ilişkili bilişsel işlev bozukluğudur [1]. Bilişsel işlev bozukluğu, kişinin bilişsel işlevlerinde eksiklikler olduğunda yaşanan subjektif bir deneyimdir. Objektif olarak ölçülen bilişsel eksiklikler burada “bilişsel bozulma” olarak anılacaktır. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %18-78’i, kemoterapi tedavisine başladıktan hemen sonra bilişsel işlevleri ilgili sorunlar bildirmektedir [2]. Kanser kendi başına bilişsel işlev bozukluğuna neden olması mümkün olsa da [3-6], kemobeynin tanımlayıcı bir özelliği şikâyetin tedavi başlangıcından sonra başlamasıdır. Bu semptomlar hastaların çoğunda kısa sürelidir, ancak remisyondaki hastaların yaklaşık %35’inde aylar ila yıllar boyunca devam ettiği bildirilmiştir [2, 7]. Elde edilen bulgular, kansere bağlı bilişsel işlev bozukluğunun uzun vadeli olabileceğini ve kanserden kurtulanlarda tedavilerden sonra 5-10 yıl sürdüğünü göstermiştir [8-10].

Kemobeyin nadir görülen bir klinik problem olmasa da klinik olarak anlamlı bilişsel bozulmayı göstermek zor olmuştur. Kemoterapinin etkileri üzerine tekrarlanan çalışmalar, tedaviden sonra bilişsel bozulmayı gösterememiştir [11-19]. Bilişsel işlev bozukluğunu gösteren çalışmalar da bozukluğun orta düzeyde olduğunu, belli belirsiz klinik öneme sahip olduğunu ve subjektif kemobeyin deneyiminin ciddiyeti ile ilişkisinin kısıtlı olduğunu göstermiştir [20-27]. Bilişsel performanstaki gerilemeye ilişkin kanıtların yetersizliğine rağmen, kemobeyinli hastalar, özellikle dikkat, odaklanma, unutkanlık, kelime bulma, çoklu görev ve organizasyon açısından günlük işlevlerini bozan klinik olarak önemli bilişsel işlev bozukluklarını sürekli olarak bildirmektedirler. Kemobeynin klinik olarak gösterilmesi, bilişsel işlev bozukluğunun subjektif deneyimi ile objektif nöropsikiyatrik ölçümler arasındaki uyumsuzluk açısından önemlidir [28].

Kemobeynin diğer bir önemli özelliği, özellikle anksiyete, depresyon ve yorgunluk gibi çeşitli somatoform semptomlarla olan ilişkisidir [29]. Kemoterapinin bilişsel etkileri üzerine yapılan araştırmalar, kısıtlı örneklem büyüklükleriyle, 1980’lerin başlarına kadar uzanmaktadır ancak bu çalışmalarda duygusal sıkıntının (örneğin, depresif belirtiler) nöropsikolojik test performansı üzerindeki etkilerine yönelik kontrol grubu kullanılmamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda hastaların çoğu, kemoterapinin tamamlanmasından hemen sonra, yani tedavinin akut etkilerinin nörobilişsel performansı düşürmesinin beklendiği dönemde değerlendirilmiştir [7]. Geliştirilmiş bir protokolle, Wieneke ve Dienst kemoterapi alan 28 meme kanseri olan hastayı tedaviden 6 ay sonra değerlendirmiş ve %75’inin bir veya daha fazla nörobilişsel ölçümde yayınlanan normların altında puan aldığı ve elde edilen sonuçların depresyon, kemoterapi türü veya tedaviden bu yana geçen süre ile ilgisi olmadığı bulunmuştur [30]. Kemobeynin klinik tablosu, objektif olarak gösterilmesi zor olan ve kanser kemoterapisinin hem biyolojik hem de psikolojik sonuçlarıyla ilişkili olabilen subjektif bilişsel yeteneklerinde rahatsız edici ve sıklıkla engelleyici bir değişiklik geliştiren bir hastanın tablosudur.

Mevcut durumda kemobeynin, yetersiz onarım, beyin yeniden şekillenmesindeki anormallik ve buna karşılık gelen nöroendokrin-immünolojik değişikliklerle sonuçlanan nöronal hasarın sonucu olduğu varsayılmaktadır [31]. Çalışmalar, sitotoksik ajanların kan-beyin bariyerinde değişikliklere neden olarak nöronlara erişiminin arttığını göstermiştir. Nörogörüntüleme çalışmaları, yürütücü ve hafıza işlevinde rol oynayan frontal korteks ve ilgili beyaz madde (cevher) yollarındaki yapısal ve işlevsel değişikliklerin kemobeyin ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu alanlardaki değişiklikler, nörolojik işlevlerdeki subjektif ve objektif değişikliklerle [32-34], tedavi sonrası bölgesel hacim kaybıyla [33, 35] ve zamanla görülen kısmi iyileşme [3, 8, 36] ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu nörogörüntüleme çalışmalarının metodolojisi ve örneklem büyüklüklerindeki kısıtlılık nedeniyle, nedensellik ilişkisi veya nöronal hasar gösterilememiştir [37]. Kemobeyinde oksidatif stresi, nöral onarımı, immünolojik ve endokrin değişiklikleri destekleyen kanıtlar oldukça sınırlıdır. Mevcut kemobeyin kavramının altında yatan hipotezlerin geçerliliğinin altında yatan temel sorular, doğrudan nedensellik ve nöronal hasar, bugüne kadar bilimsel literatür tarafından cevaplanamamıştır ve hala

gizemini korumaktadır. Bu derlemede, temel olarak kemobeyin mekanizmasına kapsamlı bir genel bakış sunulup ardından mevcut tıbbi koşullar altında tedavi yaklaşımları özetlenecektir.

2. Kemoterapi ve kan-beyin bariyeri

Bir ilacın bilişsel bozulmaya neden olması için ilk gereklilik o ilacın beyine geçebiliyor olmasıdır. Bunun için ilaç ya lipofilik olmalı veya başka bir şekilde kan-beyin bariyerini geçebilmelidir [38].

Genellikle çoğu kemoterapötik ajanın, metotreksat ve 5-florourasil gibi istisnalar hariç, kan-beyin bariyerini geçemediği varsayılmıştır. Bununla birlikte, son araştırmalar, sık kullanılan kemoterapötik ajanların neredeyse tamamının, ensefalopati, lökoensefalopati, ototoksisite ve serebellar semptomlar dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluklarına neden olabileceğini düşündürmektedir [39, 40]. Ek olarak, pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanan çalışmalar, radyo-etiketli sisplatin [41], BCNU (*1,3-bis (2-kloroetil)-1-nitrosourea*; karmustin olarak da bilinir) [42] ve paklitakselin [43] intravenöz uygulamadan sonra beyinde bulunduğunu göstermiştir. Bu ajanların beyinde bulunan seviyeleri düşüktür, ki bu da kemoterapötik ajanların intravenöz uygulamasının beyin tümörlerinin tedavisinde neden genellikle çok etkili olmadığını açıklayabilir. Bununla birlikte, cevaplanmamış bir soru, beyindeki bilişsel işlevi etkileyebilecek ilaç seviyesinin, tümörlerin tedavisi için etkili olması için gereken dozdan daha düşük olup olmayacağıdır.

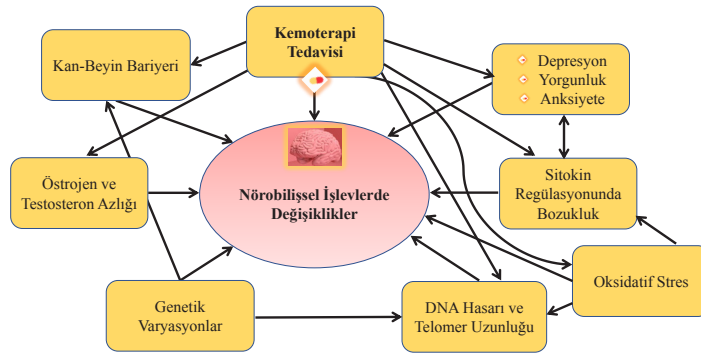
Son soruyla ilgili olarak, Dietrich ve arkadaşları [44] yaygın olarak kullanılan kemoterapötiklerden BCNU, sisplatin ve sitozin arabinositi (sitarabin) farelere sistemik olarak uyguladılar. Bu kemoterapi ajanları, tedavi gören hayvanlarda normal bilişsel işlev için önemli alanlar olan subventriküler bölgede (SVZ), hipokampusun dentat girusunda ve korpus kallozumda hücre ölümünde artış ve hücre bölünmesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir ki bazı farelerde bu durum tedavinin kesilmesinden sonra haftalarca devam etmiştir. Önemli bir nokta, bu sonuçlar beyindeki tümör hücresi ölümüne neden olan dozdan çok daha düşük dozlarda görülmüştür.

MSS'ye ulaşan kemoterapi dozunu etkileyebilecek bir diğer faktör, kan-beyin bariyerindeki ilaç taşıyıcılarındaki genetik değişkenliktir. Çoklu ilaç direnci 1 ('multi drug resistance 1'; MDR1) geninin rolü, hücreleri toksik maddelerden hücre dışına taşıyarak

korumak olan protein P-glikoproteinini (P-gp) kodlamaktır. P-gp, beyindeki kılcal damar endotel hücrelerinde ifade edilir. Kan-beyin bariyerinde, P-gp beyne ilaç alım miktarını etkiler. En yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlar, P-gp'nin substratlarıdır; bu nedenle, kan-beyin bariyerindeki P-gp'nin seviyeleri ve işlevselliği, kemoterapötik ajanın beyindeki bulunma düzeyini etkileyebilecektir. Çoğunlukla, P-gp, kemoterapi ajanlarını beyinden dışarı taşıyarak beyni korumaya hizmet eder. MDR1 geninin birkaç polimorfizmi tanımlanmıştır ki P-gp işlevini etkileyebilir [45]. En çok çalışılan polimorfizmlerden biri ekson 26'daki C3435T'dir. T aleli olan kişilerde daha düşük P-gp seviyeleri vardır; bu nedenle, hücreye veya organa giren belirli bir ilacın daha yüksek bir konsantrasyonu kalır, çünkü daha azı dışarı pompalanır. Araştırmalar, C aleli için homozigot olan insanlarla karşılaştırıldığında, T aleli için homozigot olan kişilerde çeşitli ilaçların daha yüksek plazma konsantrasyonlarının olduğunu göstermiştir [46, 47] ve hayvan çalışmaları, P-gp eksikliği olan farelerin, periferik uygulamadan sonra beyinde kemoterapi ajanı vinkristin [48] ve steroid hormonlarının [49] daha yüksek konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmalar MDR1 polimorfizmlerinin doğrudan etkisini incelememiş olsa da, bu tür bir genetik değişkenliğin hastalara intravenöz olarak verilen sitotoksik ajanların beyine geçiş düzeyini etkilemesi olasıdır. Ek olarak, yukarıda belirtildiği gibi radyo-etiketli kemoterapötik ajanların kullanıldığı PET çalışmaları ile MDR1 veya diğer taşıyıcı gen (örneğin, organik anyon taşıma proteinlerini kodlayanlar) polimorfizmleri olan hastalarda bu ajanların beyindeki konsantrasyonları karşılaştırılabilir [31, 47]. Kemoterapinin beyin üzerindeki doğrudan etkisi ve beyne geçen ilaç dozları ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki hakkında birçok soru vardır. Mevcut bilgiler göz önüne alındığında, kemoterapinin neden olduğu bilişsel bozulma için doğrudan bir mekanizmanın tek ve hatta birincil mekanizma olması pek olası görünmemektedir. Bu nedenle, nörobilişsel performanstaki gerileme için diğer potansiyel mekanizmaların araştırılması önemlidir (Şekil 1).

3. Kemoterapi ve post-mitotik yetişkin beyni

Kemoterapötik ilaçlar seçici olarak hızla bölünen hücreleri hedeflemek üzere tasarlanmıştır, ancak çoğu nöron, beyindeki sınırlı bazı bölgelerdekiler



Şekil 1. Kemoterapötiklere bağlı nörobilişsel işlevlerde değişikliğe/bozuluğa (kemobeyin) yol açabilecek olası faktörler doğrudan, etkileşimli ve hatta belki de karşılıklı etkilere sahip olabilir.

hariç, bölünmeyen, post-mitotik hücrelerdir. Birkaç çalışma azalmış hücre bölünmesine odaklansa da yetişkin beyninin diğer içsel özellikleri muhtemelen kemoterapiye karşı savunmasızlığına katkıda bulunur.

Birincisi, kemoterapötik ilaçlar, özellikle DNA'yı hedef alanlar, post-mitotik nöronlarda DNA hasarına neden olabilir, bu da yaşlanmayı ve nihai hücre ölümünü hızlandırır [50, 51]. Post-mitotik beyin ayrıca azalmış DNA onarım kapasitesi sergiler. Bazı DNA onarım yolları, replikasyon ile ilişkilidir ve bu nedenle bölünmeyen nöronlarda etkinliği azdır [51]. Böylece kemoterapinin neden olduğu DNA hasarının birikimi nöronal disfonksiyonu ve ölümü hızlandırabilir.

İkincisi, birçok kemoterapötik ilaç, mitoz sırasında kromozomları ayırmak için kritik olan mikrotübül ağını hedefler [52]. Bu ilaçlar ya hiperstabilize edici (paklitaksel, doketaksel ve iksabepilon) ya da destabilize edici (vinkristin ve vinblastin) mikrotübül oluşumu yoluyla mikrotübül dinamiklerini bozar. Mikrotübül ağı, nöronal polarite ve morfolojiyi, aksonal taşımayı ve sinyal merkezlerini düzenlemek için gereklidir [53]. Bu nedenle, nöronal morfoloji, işlevleri ve iletişimi bozulabilir.

Üçüncüsü, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia dahil nöronal olmayan hücreler, MSS'nin normal işlevlerinin korunmasında önemli roller oynar. Gliyal hücrelerin yaşam boyu proliferasyonu, onları kemoterapiye karşı savunmasız hale getirir. Ayrıca, nöronlara veya gliyal hücrelere verilen hasar, mik-

rogliya ve astrositleri aktive ederek nöroinflamasyona yol açabilir.

Dördüncüsü, post-mitotik beyin vücut ağırlığının ~%2'sini oluşturur, ancak glikozdan elde edilen enerjinin ~%20'sini tüketir [54], bu da önemli bir DNA hasarı kaynağı olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artışı ile sonuçlanır. Ayrıca, yeni vakaların %50'sinin 55-74 yaşlarındaki hastalarda teşhis edildiği düşünülürse kanserden kurtulanların çoğu daha yaşlıdır [55]. Tümörün kendisi ve depresyon gibi psikiyatrik komorbidite dahil olmak üzere ek stres kaynakları, oldukça savunmasız bir beyin ortamına katkıda bulunur. Bu, küçük bir hasarın kemobeyinle sonuçlanan bir dizi olayı tetikleyebileceğini göstermektedir.

4. Hücresel mekanizmalar

Kemobeyinde, normal yaşlanmaya benzer şekilde, bilişsel işlevlerde hemen fark edilemeyen bir kayıp vardır. Öyle ki kemobeynin hızlandırılmış yaşlanmayı taklit ettiği ve Alzheimer hastalığının erken evreleriyle de karıştırılabileceği öne sürülmüştür [2].

4.1. Nörojenezin azalması

Embriyonik ve post-natal dönemlerde hızlı hücre bölünmesi ve olgunlaşmasından sonra, yetişkin beynindeki çoğu nöron, bölünmeyen, tamamen farklılaşmış hücrelerdir. Yetişkin nörojenez sınırlı bazı bölgelerde meydana gelir: hipokampusun dentat girusunun subgranüler bölgesi (SGZ), lateral ventrikülleri

döşeyen SVZ [56] ve striatum [57]. SGZ'de nöral öncü hücreler (NPC'ler), kendini yenilemek veya nöronlara ve gliyal hücrelere farklılaşabilen olgunlaşmamış hücreler oluşturmak için hücre bölünmesine uğrar. Başlangıçta, nörojenez, günlük aşınma ve yıpranma nedeniyle kaybedilen nöronların geri kazanımı için bir tampon görevi sağlar [58]. Nörojenez, inme gibi akut durumlarda ise, hasardan sonra bilişsel işlevlerin düzelmesi için çok önemlidir [59].

Nörojenezin azalması, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda sıkça rastlanan bir faktördür. Nörojenez, öncelikle nöral öncü hücrelerin azalması, kalan hücrelerin sessiz kalması ve de hücre bölünmesine uygun olmayan hücre dışı bir ortam nedeniyle yaşla birlikte azalır [53, 60]. Nörojenezin azalmasıyla yeni bilişsel işlev bozukluğunun görülmesi veya mevcut bozukluğun şiddetlenmesi riski de artar.

Kemobeynin en yaygın görülen semptomlarından birisi hafıza problemleridir (Şekil 2.1). Dolayısıyla, nörojenezin azalmasının, kemobeyin patofizyolojisini açığa çıkarmak için en yaygın olarak araştırılan mekanizma olması şaşırtıcı değildir. Metotreksat, 5-florourasil, siklofosfamid, doksorubisin, doketaksel, paklitaksel, sisplatin ve tioTEPA gibi çeşitli ilaçların intraperitoneal veya intravenöz enjeksiyonlarının, enjeksiyondan sonra birkaç günden 20 haftaya kadar hafızada bozulmaya yol açtığı gözlenmiştir. [61]. Çeşitli çalışmalarda, nörojenezle ilişkili protein belirteçleri değerlendirilmiştir. Bu belirteçler, çoğalan hücreleri etiketleyen BrdU ve Ki-67; NPC'leri ve olgunlaşmamış yeni nöronları etiketleyen doublecortin (DCX); ve olgun nöronları etiketleyen NeuN'dir [60]. Örneğin, birkaç çalışma BrdU- veya Ki-67-pozitif hücrelerin sayısında bir azalma bulmuş, bu da çoğalan öncü hücrelerin doğrudan etkilendiğini düşündürmüştür [62-65]. Buna karşılık, 5-florourasil uygulaması Ki-67-pozitif hücrelerin sayısını değiştirmemiş, ancak DCX-pozitif hücrelerde azalmaya neden olmuştur [66] ki bu da erken olgunlaşma evresinin etkilendiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, siklofosfamid veya doksorubisin tedavisi, BrdU-pozitif hücrelerin sayısını değiştirmemiş, ancak DCX-pozitif ve çift etiketli BrdU/NeuN hücrelerinin sayısını azaltmıştır [67], bu hem erken hem de geç olgunlaşma fazlarının etkilenmiş olduğunu düşündürmüştür. Gelecekteki çalışmalarda, nörojenezin hangi aşamalarının etkilendiğini belirlemek için bir dizi protein belirtecinin değerlendirilmesinden faydalanılacaktır.

Ek olarak, nörotrofin büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olan beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF),

nörojenezin teşvik etmek için hücre dışı ortama salgılanır. Düşük serum BDNF seviyeleri, kanser hastalarındaki bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir [68, 69]. Kemirgen modelinde, 5-florourasil [66] veya doksorubisin [70] enjeksiyonlarının ardından hipokampustaki BDNF seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. BDNF kaybının mekanizmaları ve bunun nörojenezin nasıl etkilendiği belirsizliğini halen korumaktadır. Bununla birlikte, metotreksat tedavisinin *kortikal Bdnf mRNA*'sını ve protein ekspresyonunu tükettiği bildirilmiş [71] ve BDNF'nin transkripsiyonel düzenlemesinin altta yatan bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Çoğu çalışma hipokampustaki nörojenezin odaklanmıştır ancak diğer nörojenik bölgeler de savunmasız kalabilmektedir. Sisplatin, sitarabin veya 5-florourasil sistemik maruz kalmanın SGZ, SVZ ve korpus kallozumdaki hücre bölünmesini azalttığı bulunmuştur [44, 72]. Birden fazla bölgede nörojenezin azalması, hafıza kayıplarının ötesinde semptomlara neden olabilir. Örneğin, Alzheimer hastalığında, SVZ nörojenezinin azalmasından kaynaklı koku alma disfonksiyonu, demansın başlangıcından önceki erken bir semptomdur [73]. Ayrıca, nörojenez, gözle görülür hiçbir semptom gözlemlenemeyecek bir şekilde etkilenebilir, ancak hayatta kalanlar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde hala artan bilişsel bozulma riskine sahip olabilir. Bazı araştırmalar kemoterapinin hayatın ilerleyen dönemlerinde demans riskini artırdığını bulmuşken [74, 75], diğerleri ise hiçbir ilişki bulamamıştır [76, 77]. Gelecekte yapılacak epidemiyoloji çalışmaları, kanserden kurtulan popülasyonda, bu potansiyel nörodejeneratif hastalık risklerini araştırmalıdır.

4.2. Dendritik dallanma ve dendritik diken kaybı

Çoğu nöron, etkileşimleri ve işlevleri için kritik olan karmaşık morfolojiye sahip oldukça polarize hücrelerdir [78]. Dendritler, öğrenme ve hafıza işlevleri için gerekli olan sinaptik plastisiteyi düzenler [79]. Dendritler ve dikenleri ('*spine*') erken gelişim sırasında çoğalır, ardından çocukluk ve ergenlik döneminde kontrollü budama olur ve ardından yetişkinlikte stabilize olur. Bununla birlikte, her iki yapı, özellikle de dikenler, olgun nöronlarda dinamik kalır, böylece öğrenme ve yeni deneyimlere uyum sağlama için gereken plastisiteyi kolaylaştırır [79]. Dendritler ve dikenleri genellikle glutamat toksisitesi, pre-

sinaptik nörotransmitter salıverilmesinin azalması, amiloid- β oligomerleri gibi protein oligomerleri, düzensiz kalsiyum akışı, hücre iskeletinin bozulması ve ubikuitin-proteazom sisteminin bozulması gibi çeşitli faktörler nedeniyle azalır [79]. Yaşlanmada [80] ve Alzheimer hastalığında da [81] kademeli bir dendrit ve dikenlerinin kaybı meydana gelir. Bu kayıplara bağlı korteks incelik ve bu da kemoterapi uygulamasından sonra kanserden kurtulanların beyinlerindeki gri maddedeki (cevherdeki) azalmayı açıklar (Şekil 2.2).

Kemoterapötik ilaçların kemirgen modellerinde uygulandığı çeşitli çalışmalarda, dendritik yapılanmada bir azalma gözlemlenmiştir. Sisplatin [82], fluorourasil [83], doksorubisin ve siklofosfamid [84, 85] verilmesi sonrasında, granül hücrelerinde, hipokampusdaki CA1 ve CA3 piramidal nöronlarda diken ve dendritik dallanma sayısında azalma gözlenmiştir. İlave olarak, duyu, öğrenme ve hafıza ile ilgili limbik sistemin ayrılmaz bir parçası olan singulat kortekste de diken sayısında ve dendritik dallanmada azalma gözlenmiştir [86].

4.3. Nörotransmitter salıverilmesinin azalması

Nörolojik hastalıkların çoğunda nörotransmitter düzensizliği, kullanılabilirlikte bir azalma gözlenir. Alzheimer hastalığında, asetilkolin nörotransmisyon sürecinde bir azalma sıklıkla gözlenir ki bu da tedavisi için FDA onaylı dört ilaçtan üçünün neden asetilkolinesteraz inhibitörleri olduğunu açıklar [87]. Yaşlanmada, her on yılda yaklaşık %5-10 oranında dopaminerjik nöron kaybı olduğu bildirilmiştir [88]. Travmatik beyin hasarının ikincil hasar fazı, kalsiyum yüklenmesine yol açan glutamat fazlalığı ile başlar [89]. Nörolojik ilaçların çoğu, nörotransmitterleri modüle ederek etki eder. Öne çıkan örnekler, Alzheimer hastalığı için kolinerjik sistem, Parkinson hastalığı için dopaminerjik sistem ve depresyon için serotonerjik sistemdir.

Nörotransmitterlerle ilgili destekleyici kanıtlar, kanserden kurtulanlarda kemobeyin gelişmesinin farklı riskleri ile katekol-*O*-metiltransferaz (COMT) varyantlarını ilişkilendiren çalışmalardan gelmektedir. COMT dopamin, epinefrin ve norepinefrin metabolizmasını düzenler [90]. Özellikle COMT Val158Met polimorfizminde (rs4680) Val aleli, daha yüksek COMT enzimatik aktivitesi ve dolayısıyla daha düşük kortikal dopamin mevcudiyeti ile ilişkilendirilmiştir [91]. Sonuç olarak, en az bir Val aleli

taşıyan remisyondaki kanser hastalarında, muhtemelen daha az dopamin olduğundan, kemobeyin görülme riski daha yüksektir [91]. Başka bir COMT varyantı olan rs165599 G/G de meme kanseri hastalarında kemobeyin riskini artırır [92].

Kemobeyindeki nörotransmitter değişikliklerini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Tek bir doksorubisin enjeksiyonu uygulanmış olan farelerde hem kortekste hem de dentat girusta hücrelere glutamatın daha yavaş girdiği gösterilmiştir [93]. Benzer şekilde, karboplatin [94] veya 5-florourasil [95] enjeksiyonlarını takiben striatumdan dopamin salıverilmesinde bir azalma olduğu bildirilmiştir. Karboplatin enjeksiyonundan sonra rafe çekirdeğinde serotonin salıverilmesinin de azaldığı saptanmıştır [94]. Bu durum glutamat taşıyıcı ekspresyonunun azalması [93] ve ekzositozun bozulması [94] ile ilişkilendirilse de altta yatan mekanizmalar büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, doksorubisin ile tedavi edilen sıçanların hipokampusunda asetilkolin esteraz aktivitesinin arttığı gözlenmiştir [96]. Doksorubisin tedavisinden sonra asetilkolinin öncüsü olan kolin içeriğinde bir azalma da gözlenmiştir [97], bu da azalan kolinerjik aktivitenin kemobeyinde bir faktör olabileceğini düşündürmüştür (Şekil 2.3).

Mevcut araştırmalar umut verici olsa da belirli nörotransmitterlerin mi yoksa tüm sistemlerin mi etkilenip etkilenmediği belirsizliğini korumaktadır. Birçok nörolojik ilaç, nörotransmitter sistemleri hedef aldığından, nörotransmitterlere odaklanan daha ileri çalışmalar, terapötik seçeneklerin belirlenmesinde özellikle yardımcı olacaktır.

4.4. Gliyal hücreler

Gliyal hücreler, nöronlar için çok önemli destek ve koruma sağlayan, nöronların işlevlerini yerine getirmelerine izin veren nöronal olmayan hücrelerdir [98]. Nörojenez benzer şekilde, SVZ ve SGZ'deki gliojenez azalınca, yeni oluşan astrosit ve oligodendrositler azalır. Astrositler ve oligodendrositler, bellek kodlamasını ve konsolidasyonu modüle ettiğinden [99], bu azalma bellek edinimini bozabilir (Şekil 2.1). Sağlıklı bir aksonal miyelinizasyonun hem hızlı iletim hem de bilişsel işleme için gerekli olduğu kemirgenlerde [100] ve sağlıklı genç ve yaşlı yetişkinlerde [101, 102] gösterilmiştir. Yeni oligodendrositlerin üretilmesi, karmaşık motor öğrenme [103] ve uzamsal bellek konsolidasyonu [104] için de kritik öneme sahiptir. Kanserden kurtulan insanlar üzerinde

yapılan görüntüleme çalışmaları, bazı beyaz madde yollarında bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır [33, 36, 105], bu da miyelinizasyonun azaldığını düşündürmektedir. Bu gözlemleri destekleyen birkaç çalışma, oligodendrosit öncü hücrelerinin (OPC'ler) ve bölünmeyen olgun oligodendrositlerin, nöronlar ve astrositlerle karşılaştırıldığında kemoterapiye karşı özellikle savunmasız olduğunu bildirmiştir [44, 72, 106]. Bazı kemoterapötikler, OPC'leri ve olgun oligodendrositleri azalttığı gibi ayrıca uygun miyelinizasyonu daha da bozabilecek OPC farklılaşmasını da değiştirir [106, 107].

Nörodejeneratif hastalıklarda gliyal hücreleri inceleyen diğer çalışmalar, aktif mikrogliaların yaralanma bölgesine göçü ile başlayan, takiben astrositler ve oligodendrositlerin aktifleşmesi ve de genellikle bir gliyal skar oluşumu ile biten bir dizi olay olan reaktif gliyozis odaklanır [108]. Gliyozis, travmatik beyin hasarı, iskemi ve inme dahil olmak üzere akut beyin hasarına karşı oluşan genel bir yanıttır. Benzer şekilde, Alzheimer hastalığını simüle eden fare modellerinde, mikroglia ve astrositlerin aktifleşmesi çoğu zaman bilişsel anormallikler başlamadan önce gözlenmiştir [109]. Yaşlanmada da gliyal hücreler aktive olur [110]. Bu hiperaktivasyon durumları ve devamlılığı, uzun vadeli bilişsel işlev bozukluklarına katkıda bulunabilir.

Spesifik olarak, kemobeyinde mikroglia aktivasyonu, bir DNA çapraz bağlayıcı olan tek doz metotreksat enjeksiyonundan bir hafta ve üç hafta sonra meydana gelmiştir [111]. İki ek çalışma, metotreksat tedavisinin ardından mikroglia, astrosit ve oligodendrositlerin hepsinin düzensiz olduğunu göstermiştir [71, 107]. Metotreksat mikroglia'yı aktive eder, bu da astrositleri aktive eder, ayrıca OPC'lerin tükenmesine, miyelinizasyonun azalmasına ve kortikal BDNF seviyelerinin düşmesine yol açar. Doketaksel enjeksiyonundan sonra astrosit aktivasyonu [112], siklofosfamid sonrası da mikroglia aktivasyonu gözlenmiştir [67] (Şekil 2.4).

Hipoaktivasyon veya hiperaktivasyon gibi gliyal hücrelerin kemobeyin patofizyolojisindeki rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması gereklidir. Bu araştırmalar, gliyal hücrelerin morfolojik, fonksiyonel ve bölgesel özgüllüğü dahil olmak üzere heterojenliğini ve kemoterapötik ilaçların zararlı etkilerini azaltıp azaltmadıklarını ortaya çıkarmak adına fayda sağlayacaktır [113].

4.5. İnflamasyon ve kan-beyin-bariyerinin yıkımı

Yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda, uzun süreli bilişsel işlev bozukluklarının devamlılığında, kronik nöroinflamasyonun sorumlu olduğu konusunda ortak bir fikir birliği vardır [114, 115]. Sitokinler, B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller ile mikroglia ve astrositleri içeren bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salgılanan küçük proteinlerdir [116]. Aktive olmuş mikroglia ve astrositler, MSS'de doğrudan sitokin üretebilir. Bununla birlikte, periferik olarak salıverilen sitokinler, beyine erişip orada sitokinlerin lokal salıverilmesini başlatabilir. Sitokinler ayrıca koruyucu olan kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde değişikliklere neden olarak daha fazla sitokin ve kemoterapötik ilacın beyne girişini sağlar [117]. Translasyonel önemi olan periferik ve merkezi sitokin seviyeleri, serumdan veya beyin omurilik sıvısından rutin olarak ölçülebilir ki böylece potansiyel biyo-belirteçler olarak kullanılabilirler [118] (Şekil 2.4).

Yaşlanmada, "immün yaşlanma" olarak adlandırılan bağışıklık sisteminin kademeli olarak bozulmasının, kronik düşük dereceli inflamasyona bağlı olduğu inanılmaktadır [119, 120]. Alzheimer hastalığı ve travmatik beyin hasarında da proinflamatuvar sitokin seviyeleri yükselir [121-124]. Tüm koşullarda, inflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek olması, daha kötü bilişsel performansın yanı sıra daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [125-127]. İlginç bir şekilde, çeşitli kemoterapötik ilaç rejimleri alan kanserden kurtulanlarda periferik sitokin seviyeleri de yüksek bulunmuştur [116].

Hayvan modellerini kullanan az sayıda çalışma, MSS'de aktive olan mikroglia ve astrositler tarafından sitokinlerin doğrudan salıverilmesini incelemiştir. 5-Florourasil ve doketaksel, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonu hipokampusta sitokinlerin yükselmesine neden olmuştur [83, 128]. Metotreksat mikroglia aktivasyonuna yol açmış ancak MSS sitokin seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir [111]. Buna karşılık, metotreksat, sisplatin, oksaliplatin, paklitaksel ve vinkristin dahil olmak üzere birçok kemoterapötik ilaç periferik inflamatuvar sitokinleri yükseltmiştir [129]. Periferik sitokinler yükselince kan-beyin bariyerini geçerek doğrudan MSS'ne etkir ve mikroglia ve astrositleri aktive ederek daha da fazla sitokin salıverilmesine yol açar. Bununla birlikte, yükselmiş periferik si-

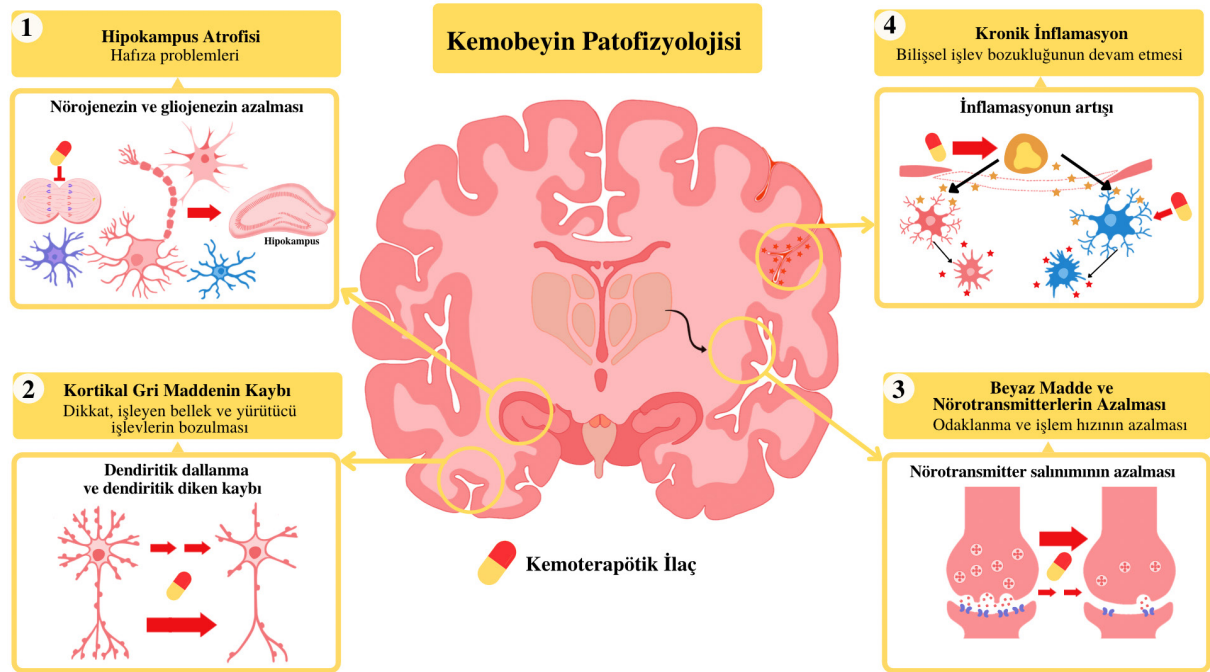
tokinler ile bunların MSS inflamasyonu üzerindeki etkileri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

4.6. Diğer olası mekanizmalar

Telomer kısalması, kemoterapi sonrası yaşlanmayı ve bilişsel defisitleri hızlandırır. Telomerler, kromozomların sonundaki tekrarlayan nükleer baz dizilerinin yer aldığı bölgelerdir ve bu diziler mitotik hücrelerin her normal DNA replikasyonu sırasında 20-200 baz çifti kadar kısalır. Telomerler kritik bir uzunluğa ulaştığında, hücre yaşlanma ve apoptoza uğrar [130]. Telomerlerin fizyolojik kısalması yaşlanma süreçleriyle ilişkilidir, ancak genetik varyasyon, oksidatif stres, kemoterapi veya nörodejeneratif bozukluklar gibi birkaç faktör telomer kısalma süreçlerini etkileyebilir [131, 132] (Şekil 1). Telomer uzunluğu da kanser hücreleri için çok önemlidir. Gerçekten de insan kanserlerinin %80'inde, kanser hücrelerinin ölümsüz fenotipi telomeraz aktivitesindeki bir ar-

tıştan kaynaklanmaktadır; telomeraz, çoğu normal somatik hücrede aktif olmayan telomerleri yeniden oluşturabilen bir enzimdir. Bu nedenle son zamanlardaki çalışmalar, kanser hücrelerinde telomer kısalma süreci ve telomeraz aktivitesine odaklanan yeni anti-kanser yaklaşımları geliştirmeyi amaçlamaktadır [133]. Telomeraza yönelik kemoterapi, kanser hücreleri üzerindeki etkilerine ek olarak, hedef dışı hücrelerde telomer kısalmasına yol açarak yaşlanma sürecini hızlandırabilir [134]. MSS'de, nöronal hücreler büyük ölçüde post-mitotiktir, ancak glial hücreler telomer kısalma sürecine dahil olur [135]. Kemoterapiden sonra telomer kısalmasıyla bağlantılı yaşlanma sürecinin hızlanması, kemoterapiye bağlı bilişsel bozukluğun başlangıcı için öne sürülen başka bir mekanizmadır.

Birçok hücre tarafından salgılanan eksozomlar, multivezikülün dış zarı ile hücre zarının füzyonundan sonra hücre dışı matrikse salıverilen nanoveziküllerdir. Esas olarak hücreler arası sinyalleşmede rol



Şekil 2. Kemobeyin patofizyolojisinde varsayılan hüresel mekanizmalar ve bunların bilişsel işlev bozukluğuna yol açma mekanizmaları. “Kapsül” şekilli görsel kemoterapötik ilacı temsil eder. 1. Çoğu ilaç hücre bölünmesini durdurmak için tasarlandığından, özellikle hipokampusta nörojenez ve gliojenezin bloke edebilir. Bu da hipokampusta atrofiye ve hafıza sorunlarına yol açar. 2. Kemoterapötik ilaçlar kortikal dendritlerde ve dikenlerinde azalmaya neden olabilir. Sonrasında gelişen kortikal gri maddenin kaybı dikkat, işleyen bellek ve yürütücü işlevler dahil olmak üzere korteks tabanlı görev performansının bozulmasına neden olur. 3. Gliojenezin azalması ve nörotransmitter dengesindeki değişiklikler nedeniyle azalan beyaz madde, odaklanma ve işlem hızının azalmasına neden olabilir. 4. Kemoterapötik ilaçlar, astrositleri ve mikrogliaı hiperaktif eden periferik veya merkezi inflamasyonu indükleyebilir. Kronik merkezi inflamasyonla sonuçlanabilen bu durum da bilişsel işlev bozukluğunun tedaviden sonra yıllarca devam etmesine yol açabilir.

oyunlar. Eksozomlar, kan-beyin bariyerini geçebilir ve fizyolojik koşullar altında sinir sisteminde nöronal gelişim, onarım ve rejenerasyonda rol oynarlar [136]. Bazı araştırmacılar, kanserin ve tedavisinin, eksozom içeriğinde, nörobiyolojik işlevleri ve davranışları etkileyebilecek, değişikliklere yol açabileceğine dikkat çekmiştir. Eksozomlar, yalnızca beyin aktivitesini etkilemek ve bilişsel işlevi bozmak için hücrel mekanizmayı doğrudan düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda kan-beyin bariyeri yıkımına neden olarak ve bağışıklık düzenlemesine aracılık ederek kemobeyin oluşumunu tetikleyebilir.

Yukarıdakilere ek olarak, biyolojik yaşlanma, bilişsel rezerv, yorgunluk, uyku, anemi, kansere bağlı post-traumatik stres, DNA hasarı ve vasküler faktörlerin hepsinin bilişsel işlev üzerinde belirli etkileri vardır [31, 137-139]. Bir araştırma, tedavi öncesi yaş ve bilişsel rezervin, tedaviden sonra işlem hızındaki değişiklikleri öngörmek için önemli göstergeler olan kemoterapiye bağlı bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [137]. Kemoterapi yaşa bağlı tauopati gelişimini hızlandırabilir, bu da sinaptik bütünlüğün kaybına ve bilişsel bozukluğa yol açar [140]. Tümörle ilişkili anemi, esas olarak beyindeki oksijenasyonu azaltarak, yorgunluk semptomlarına neden olarak bilişsel bozulmaya neden olur [141]. Kan pıhtılaşmasını etkileyen kemoterapi ilaçları endotel disfonksiyonuna ve ardından mikro kanamalara neden olabilir, bu nedenle Sepehry ve diğ. kemoterapiye bağlı mikro kanamalar ve kemoterapiye bağlı bilişsel bozukluklar arasında nedensel bir ilişki olduğunu varsaymışlardır [139]. Bu hipotez, kanser hastalarında kemoterapi sonrası bilişsel bozulmayı iyileştirmek için yeni bir yön sağlayacaktır.

5. Terapötik yaklaşımlar: mevcut durum, zorluklar ve mevcut onaylı ilaçların kullanılması

Hem klinik olarak hem de hücrel-moleküler bazda kemobeyin anlayışımızdaki önemli ilerlemelere rağmen, çeşitli zorluklar devam etmektedir. Birincisi, artan farkındalığa rağmen, şu anda kemobeyin teşhisi için kabul edilmiş veya onaylanmış testler yoktur. Yapılan testlerde, kanserden kurtulanların genellikle popülasyonun normal aralığının alt ucunda da olsa, normal sınırlar içinde skor aldığı bulunmuştur [142]. Bu sınırlama muhtemelen kullanılan değerlendirme araçlarının duyarlı olmamasından kaynaklanmakta-

dır [142]. İkincisi, kemobeyin genetik değişkenlik, tedavi rejimi ve komorbidite gibi karışıklığa yol açan birçok faktör nedeniyle oldukça heterojendir. Üçüncüsü, kemobeyin için belirlenmiş kesin bir hastalık mekanizması yoktur. Her kemoterapi ilacının, diğer ilaçlar ve tedavi modaliteleri ile kombine edildiğinde daha da değişen bir dizi etki göstermesi beklenir. Karmaşıklık ve belirsiz mekanizmalar nedeniyle, mevcut klinik yaklaşım, kanserden kurtulanları bilişsel rehabilitasyon, yaşam tarzı değişiklikleri, zihin eğitimi egzersizleri, bilişsel-davranış terapileri ve genel başa çıkma stratejileri reçete edebilecek psikiyatristlere yönlendirmektir [143-145]. Ek olarak, semptomları hafifletmek için nöropsikiyatrik ilaçlar reçete edilebilmektedir [146].

MSS için yeni terapötik bileşiklerin keşfedilmesi ve onaylanmasının karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda [147], mevcut ilaçların yeniden kullanılması yakın gelecekte kemobeyni başarılı bir şekilde tedavi etmek için uygun bir yaklaşım olacaktır. Moleküler mekanizmaların heterojenliğine rağmen, keşif hücrel mekanizmalar bulunmaktadır (Bkz. 4. Hücrel mekanizmalar). Bu yaklaşım, elbette, her kemoterapötik ilacın spesifik moleküler mekanizmalarını incelemeye devam eden çalışmaların önemini küçümsemek değildir. Tüm seviyelerde (moleküler, hücrel ve davranışsal) kemoterapinin sonuçlarına ilişkin yeterli bilgi ile daha iyi önleme veya tedavi seçenekleri geliştirilebilir. Nihayetinde, daha etkin tedaviler yalnızca semptomları tedavi etmekle kalmayacak, aynı zamanda ya ilk toksik etkileri hafifleterek ya da kemoterapiden sonra iyileşmeyi artırarak kemobeynin gizimini de açığa çıkaracaktır.

5.1. Nörojenezi hedefleyen yaklaşım

Yetişkin hipokampus plastisitesi nedeniyle çevresel değişikliklere karşı hassastır ve bu nedenle tedavilere oldukça duyarlıdır [56]. Fiziksel egzersiz ve çevresel zenginleştirme, nörojenezi artırır ve kemirgenlerde yapılan yaşlanma [148], Alzheimer hastalığı [149], travmatik beyin hasarı [150], depresyon [151], ve kemobeyin [70, 152-154] modellerinde semptomları hafiflettiği bulunmuştur. BDNF salınması, dendritleri ve dikenlerini korumak ve hipokampusta nörojenezi kolaylaştırmak için de gereklidir. BDNF salınmasının, deney hayvanı modellerinde, egzersizle arttığı gösterilmiştir [155]. Ek olarak, genellikle majör depresyon tedavisinde kullanılan elektrokonvülsif şok tedavisi ve derin beyin stimülasyonu

da nörojenezi artırarak etki gösterir [156]. Bununla birlikte, kemobeynin semptomlarını iyileştirmek için bu tedavilerin etkililiğini inceleyen çalışmalar bulunmamaktadır.

Fluoksetin, reboksetin ve tranilsipromin dahil olmak üzere birçok klasik antidepresan ilaç, yetişkin hipokampusunda nörojenezi artırır [156, 157]. Bipolar bozukluğu tedavi etmek için kullanılan ve depresyon tedavisini tamamlayan bir duygudurum düzenleyicisi olan lityum da nörojenezi iyileştirir [158]. Özellikle, fluoksetin ve lityum kemirgen kemobeyin modellerinde bilişsel bozulmayı azaltır [63, 159-161]. Bu nedenle, antidepresan ilaçlar, kemobeynin hem hücrel eksikliklerini hem de davranışsal tezahürlerini ele almada faydalı olabilir.

Nörodejeneratif hastalıklarda nöral kök hücrelerinin, hipokampus, frontal korteks ve striatum dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerine nakli, olası tedavi yaklaşımı olarak yoğun bir şekilde çalışılmaktadır [162]. Kemirgen modellerine enjekte edilen insan veya kemirgen kökenli hücreler, başarılı bir şekilde hayatta kalır, entegre olur ve alıcının beynindeki nöronlara ve gliyal hücrelere farklılaşır ve bilişsel bozulmayı hafifletir [163]. Bir çalışma, insan nöral kök hücrelerinin sıçanların hipokampusuna transplantasyonunun, siklofosfamidin neden olduğu davranışsal ve hücrel eksiklikleri düzelttiğini göstermiş, bunun çok invazif olsa da umut verici bir yaklaşım olduğunu öne sürmüştür [84].

5.2. Dendritik dallanma ve dendritik dikenleri hedefleyen yaklaşım

Dendritik diken oluşumu ve stabilizasyonu, yetişkinlikte de oldukça dinamiktir ve çevresel değişikliklere karşı duyarlı kalır [79]. Glutamat reseptörleri, özellikle *N*-metil-d-aspartat reseptörleri (NMDAR) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit reseptörleri (AMPA), dendritik diken oluşumu ve stabilizasyonunda kritik rol oynar. Örneğin, bir NMDAR inhibitörü olan memantin ve kompetitif olmayan bir NMDAR antagonisti olan deksrometorfan, sırasıyla sisplatin ve metotreksat tarafından indüklenen bilişsel bozukluğu önlemiştir [164, 165]. Ketamin ve benzamidler dahil olmak üzere diğer NMDAR ve AMPAR düzenleyicileri, depresyon semptomlarını tersine çevirmek ve bilişsel bozulmayı hafifletmek için dendritik diken oluşumunu indüklebilir veya dendritik dallandırmayı yeniden şekil-

lendirebilir [166-168]. Kemobeyin bağlamında dikenlerdeki azalmayı tersine çevirmek istenen sonuç olsa da glutamat modülatörlerinin etkilerine yönelik yapılacak çalışmalarda özellikle dikkatli olunmalıdır çünkü travmatik beyin hasarında da görüldüğü gibi aşırı glutamat nöronlara zarar verebilir ve dendritik diken ve dallanmayı azaltabilir.

Kalsiyum sinyalizasyonu, dendritler ve dikenlerinin devamlılığı için de önemlidir [169]. Örneğin, stres sırasında olduğu gibi düzensiz kalsiyum/sıklık adenozin monofosfat (cAMP) sinyali dendritik dikenlerin kaybına yol açabilir [170]. İlginç bir şekilde, rolipram ve ibudilast gibi cAMP seviyelerini düzenleyen fosfodiesteraz inhibitörleri, sırasıyla dokeksel ve oksaliplatin tarafından indüklenen bilişsel bozukluğu önlemiştir [171, 172]. Kalsiyum ayrıca, dendrit ve dikenlerinin yapılanmasının önemli bir düzenleyicisi olan miristoillenmiş alaninden zengin C-kinaz substratını (MARCKS) fosforile ve aktive eden birkaç protein kinaz C izoformunu da aktive edebilir. Protein kinaz C'nin hiperaktivasyonu, yaşlanma ve kronik psikolojik strese dendritik dallanmada azalma ve bilişsel bozulmanın asıl nedenidir [173, 174], bu da protein kinaz C'nin inhibisyonunun umut verici bir terapötik strateji olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Nörotransmitterleri hedefleyen yaklaşım

Normal bilişsel performans için çeşitli nörotransmitterlerin homeostazı gerekli olduğundan [175], nörolojik bozuklukların tedavisi için onaylanan ilaçların çoğu, nörotransmitterlerin düzenleyicileridir. Bu ilaçlar, sırasıyla depresyon ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek için onaylanmış olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI) ve asetilkolinesteraz inhibitörlerini (takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin) içerir. Donepezilin, iki kemobeyin çalışmasında bilişsel sorunları hafiflettiği bulunmuştur [176, 177].

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan katekolaminerjik ilaçlar da kemobeyin ile ilişkili dikkat eksikliklerine yardımcı olabilir. Örnekler arasında bir dopamin geri alım inhibitörü olan bupropion; bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan atomoksetin; ve hem dopamin hem de norepinefrin mevcudiyetini artıran amfetamin ve metilfenidat vardır [178]. Bupropion ve metilfenidat, kansere bağlı (kemoterapi dahil) yorgunluğu azaltmış [179, 180], ancak metilfenidatın depresyon ve bilişsel işlevler

üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Yapılacak hayvan modeli çalışmaları, insanlardaki bulguların sonuçlarını destekleyecek mekanizmaları açığa çıkaracaktır.

5.4. Nöroinflamasyon ve gliyal hücreleri hedefleyen yaklaşım

Nöroinflamasyon, nörodejenerasyon için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir ve hem periferik hem de merkezi seviyelerde hedef alınabilir. Birkaç büyük ölçekli çalışma, aspirin, ibuprofen ve naproksen gibi reçetesiz satılan steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların Alzheimer hastalığını önleme veya tedavi etme üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bununla birlikte, sonuçlar yararlıdan nötre ve zararlıya kadar oldukça karışıktır [181]. Aşırı inflamasyon ve kan-beyin bariyerinin bozulması ile karakterize bir hastalık olan multipl skleroz tedavisi için onaylanan ilaçlar, bağışıklık sistemini aktif olarak baskılayarak çalışır. Örnekler arasında T ve B hücrelerini hedef alan kopakson, rituksimab ve kladribin ve bağışıklık hücrelerinin kan-beyin bariyerinden geçişini engelleyen natalizumab yer alır [182]. Bu ilaçlar, sistemik immünosupresyon ve karaciğer hasarı gibi ciddi yan etkilerle ilişkili olduğundan, riskler kemobeyinde hafif bilişsel bozulmayı azaltmanın yararlarından daha ağır basabilir.

Nöroinflamasyonu hedefleyen yaklaşımlardan biri de doğrudan astrositler ve mikroglia odaklıdır. Son kanıtlar, mikroglia'yı spesifik olarak ortadan kaldıran bir koloni uyarıcı faktör 1 reseptörü (CSF1R) inhibitörü olan PLX5622'nin metotreksatın neden olduğu hafıza eksikliklerini engelleyebileceğini göstermektedir [107]. PLX5622 ayrıca bir fare Alzheimer hastalığı modelinde inflamasyonu azaltmış ve bilişsel eksiklikleri düzeltmiştir [183]. Minosiklin, mikroglia aktivasyonunu da baskılayan bir antibiyotiktir. [184]. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığı ve travmatik beyin hasarı hayvan modellerinde minosiklinin etkilerine ilişkin bulgular çelişkilidir [185-188]. Minosiklin ayrıca hafif Alzheimer hastalığı bulunan kişilerde bilişsel bozulmanın ilerlemesini 2 yıllık bir süre boyunca geciktirmemiştir [189]. Bu sonuçlar, yan etkileri tetiklemeden bilişsel bozulmayı hafifletmek için daha spesifik mikroglia veya astrosit hedefli yaklaşımların gerekli olduğunu göstermektedir.

Kemoterapiyi takiben beyaz madde yolakları sıklıkla tehlikeye girdiğinden [190], oligodendrojenez ve miyelinizasyonun iyileştirilmesi de başka bir terapötik

stratejidir. OPC proliferasyonunu ve oligodendrojenez destekleyen bir TrkB agonisti olan LM22A-4'ün metotreksat kaynaklı miyelin kaybını ve bilişsel bozukluğu düzelttiği bulunmuştur [71]. Ayrıca, OPC transplantasyonu uzun süredir multipl skleroz [191] ve daha yakın zamanda omurilik yaralanması [192] gibi demiyelinizan hastalıkların tedavisi için araştırılmıştır ve kemobeyin tedavisi için de uygulanabilir.

6. Sonuç

Son yıllarda kemobeyin, kemoterapinin ciddi bir yan etkisi olarak dikkat çekmiştir ve çeşitli çalışmalar, altta yatan mekanizmalar hakkındaki bilgiyi artırma-ya başlamıştır. Klinik açıdan, klinisyenler, kemoterapi hastaları ve bakıcıları arasında kemobeyin riski hakkında farkındalığı artırmak için çabalara ihtiyaç vardır. Böylece gözden kaçabilecek olan hafıza kayıpları gibi durumlar daha dikkatli bir gözlemlerle açığa çıkarılabilecektir. Hafif bilişsel bozukluğu saptamak için tanı araçlarının duyarlılığının iyileştirilmesi ve olası hipokampal atrofi için beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ve hipometabolizma için pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nöro-görüntüleme tekniklerinin kullanılması, kemobeynin teşhis edilmesindeki güvenilirliği artıracaktır. Ek olarak, nörodejeneratif hastalıklarda belirlenen bazı genetik risk faktörlerinin (örneğin apolipoprotein E'de (APOE) [193, 194] veya COMT'daki varyasyonlar gibi) kanserden kurtulan hastalarda kemobeyin geliştirme riski olup olmadığını belirlemek üzere epidemiyoloji çalışmalarının da yapılması gereklidir. Tedaviden hemen sonra kemobeyin semptomları göstermeyen kanserden kurtulanlar da daha sonraki yaşamlarında nörodejeneratif hastalıklar geliştirme riski altında olabilir. Temel bilim açısından, insanlarda gözlenen kemobeynin karmaşıklığını simüle eden ve gizliliğini daha iyi açığa çıkaracak hayvan modelleri oluşturmak için çabalara ihtiyaç vardır. Örnekler arasında, yaşlı veya tümör taşıyan ve tek bir ilaç yerine ilaç kombinasyonlarını alan hayvan modellerinin kullanılması yer alır. Kemobeyin çalışırken hafıza kazanımını ölçen görevlere ek olarak, çalışma belleğini, dikkati ve yürütücü işlevleri ölçen görevlere de ihtiyaç vardır. Ayrıca belirli bilişsel modalitelerin, anatomik bölgelerin veya hücre popülasyonlarının daha savunmasız olması, terapötik bileşikler geliştirme çabalarına daha fazla yardımcı olacaktır. Kemobeyine neden olan olası patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen yaklaşımlarla gelecek umut vericidir.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım – M.T.; Literatür Tarama – M.T.;
Yazma – M.T.

Çıkar Çatışması

Yazar, finansal veya başka bir yolla çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynakça

1. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH. Principles and practice of palliative care and supportive oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer-and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3675-86.
3. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast cancer research and treatment*. 2008;110(1):143-52.
4. Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. 'Chemobrain' in breast carcinoma? A prologue. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(3):466-75.
5. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;100(11):2292-9.
6. 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(14):3348-56.
7. Silberfarb PM. Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Annual review of medicine*. 1983;34(1):35-46.
8. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Van Dam FS, Nederveen AJ, et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Human brain mapping*. 2011;32(8):1206-19.
9. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, Lichtenstein P, Johansson B, Pedersen NL, et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(11):854-6.
10. Vardy J, Wefel J, Ahles T, Tannock I, Schagen S. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*. 2008;19(4):623-9.
11. Deboss J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast cancer research and treatment*. 2010;121(1):91-100.
12. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(11):2499-507.
13. Jacqueline Galica R, Dale Rajacich R, Debbie Kane R. The impact of chemotherapy-induced cognitive impairment on the psychosocial adjustment of patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2012;16(2):163-9.
14. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Bühner M, et al. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psycho-oncology*. 2010;19(12):1321-8.
15. Kurita K, Meyerowitz BE, Hall P, Gatz M. Long-term cognitive impairment in older adult twins discordant for gynecologic cancer treatment. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2011;66(12):1343-9.
16. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, El-Tamer M, Cheung YKK, Fang Y, et al. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123(1):25-34.
17. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G. Chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer: a critique of the literature. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 2005.
18. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(2):485-93.
19. van Dam FS, Boogerd W, Schagen SB, Muller MJ, Drooglee-ver Fortuyn ME, Wall Ev, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(3):210-8.
20. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F, et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Education and Counseling*. 2007;66(1):108-18.
21. Poppelreuter M, Weis J, Külz A, Tucha O, Lange KW, Bartsch H. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer

- patients: a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *European Journal of Cancer*. 2004;40(1):43-9.
22. Downie FP, Mar Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi Q, Tannock IF. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2006;15(10):921-30.
 23. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer—preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast*. 2005;14(2):142-50.
 24. Reid-Armdt SA, Hsieh C, Perry MC. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2010;19(5):535-44.
 25. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H, Althaus A, Pels H, Linnebank M, et al. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology*. 2005;64(7):1184-8.
 26. Weis J, Poppelreuter M, Bartsch H. Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'Subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2009;18(7):775-82.
 27. Poppelreuter M, Weis J, Bartsch H. Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Journal of psychosocial oncology*. 2009;27(2):274-96.
 28. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(7):926-34.
 29. Minton O, Stone PC. A comparison of cognitive function, sleep and activity levels in disease-free breast cancer patients with or without cancer-related fatigue syndrome. *BMJ supportive & palliative care*. 2012;2(3):231-8.
 30. Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-oncology*. 1995;4(1):61-6.
 31. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(3):192-201.
 32. Bruno J, Hosseini SH, Kesler S. Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiology of disease*. 2012;48(3):329-38.
 33. Deprez S, Amant F, Yigit R, Porke K, Verhoeven J, Stock JVD, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Human brain mapping*. 2011;32(3):480-93.
 34. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2500-08.
 35. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2007;109(1):146-56.
 36. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(3):274-81.
 37. Button KS, Ioannidis J, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature reviews neuroscience*. 2013;14(5):365-76.
 38. Raffa RB, Duong PV, Finney J, Garber DA, Lam LM, Mathew SS, et al. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(2):129-38.
 39. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer. *Drugs*. 2003;63(15):1549-63.
 40. Troy L, McFarland K, Littman-Power S, Kelly B, Walpole E, Wyld D, et al. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2000;9(1):29-39.
 41. Ginos JZ, Cooper AJ, Dhawan V, Lai JC, Strother SC, Alcock N, et al. [¹³N] cisplatin PET to assess pharmacokinetics of intra-arterial versus intravenous chemotherapy for malignant brain tumors. *Journal of nuclear medicine*. 1987;28(12):1844-52.
 42. Mitsuki S, Diksic M, Conway T, Yamamoto Y, Villemure J-G, Feindel W. Pharmacokinetics of ¹¹C-labelled BCNU and SarCNU in gliomas studied by PET. *Journal of neuro-oncology*. 1991;10(1):47-55.
 43. Gangloff A, Hsueh W-A, Kesner AL, Kiesewetter DO, Pio BS, Pegram MD, et al. Estimation of paclitaxel biodistribution and uptake in human-derived xenografts in vivo with ¹⁸F-fluoropaclitaxel. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(11):1866-71.

44. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *Journal of biology*. 2006;5(7):1-23.
45. Jamroziak K, Robak T. Pharmacogenomics of MDR1/ABCB1 gene: the influence on risk and clinical outcome of haematological malignancies. *Hematology*. 2004;9(2):91-105.
46. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(7):3473-8.
47. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer letters*. 2006;234(1):4-33.
48. Muramatsu T, Johnson DR, Finch RA, Johnson LK, Leffert JJ, Lin ZP, et al. Age-related differences in vincristine toxicity and biodistribution in wild-type and transporter-deficient mice. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*. 2004;14(7-8):331-43.
49. Uhr M, Holsboer F, Müller M. Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. *Journal of neuroendocrinology*. 2002;14(9):753-9.
50. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(15):1475-85.
51. Maynard S, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Croteau DL, Bohr VA. DNA damage, DNA repair, aging, and neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(10):a025130.
52. Mihlon F, Ray CE, Messersmith W, editors. *Chemotherapy agents: a primer for the interventional radiologist*. Seminars in interventional radiology; 2010: © Thieme Medical Publishers.
53. Dubey J, Ratnakaran N, Koushika SP. Neurodegeneration and microtubule dynamics: death by a thousand cuts. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:343.
54. Pearson JN, Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1378(1):17-24.
55. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):363-85.
56. Ming G-I, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011;70(4):687-702.
57. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*. 2014;156(5):1072-83.
58. Choi R, Goldstein BJ. Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2018;3(1):35-42.
59. Richardson RM, Sun D, Bullock MR. Neurogenesis after traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18(1):169-81, xi.
60. Shruster A, Melamed E, Offen D. Neurogenesis in the aged and neurodegenerative brain. *Apoptosis*. 2010;15(11):1415-21.
61. Nguyen LD, Ehrlich BE. Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(6):e12075.
62. Seigers R, Schagen SB, Beerling W, Boogerd W, Van Telligen O, Van Dam FS, et al. Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behavioural brain research*. 2008;186(2):168-75.
63. ELBeltagy M, Mustafa S, Umka J, Lyons L, Salman A, Tu C-YG, et al. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. *Behavioural brain research*. 2010;208(1):112-7.
64. Briones TL, Woods J. Chemotherapy-induced cognitive impairment is associated with decreases in cell proliferation and histone modifications. *BMC neuroscience*. 2011;12(1):1-13.
65. Nokia MS, Anderson ML, Shors TJ. Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *European Journal of Neuroscience*. 2012;36(11):3521-30.
66. Mustafa S, Walker A, Bennett G, Wigmore PM. 5-Fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience*. 2008;28(2):323-30.
67. Christie L-A, Acharya MM, Parihar VK, Nguyen A, Martirosian V, Limoli CL. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clinical cancer research*. 2012;18(7):1954-65.
68. Jehn C, Becker B, Flath B, Nogai H, Vuong L, Schmid P, et al. Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression. *Journal of neuroimmunology*. 2015;287:88-92.
69. Zimmer P, Mierau A, Bloch W, Strüder HK, Hülsdünker T, Schenk A, et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(2):347-52.

70. Park H-S, Kim C-J, Kwak H-B, No M-H, Heo J-W, Kim T-W. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology*. 2018;133:451-61.
71. Geraghty AC, Gibson EM, Ghanem RA, Greene JJ, Ocampo A, Goldstein AK, et al. Loss of adaptive myelination contributes to methotrexate chemotherapy-related cognitive impairment. *Neuron*. 2019;103(2):250-65. e8.
72. Han R, Yang YM, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M. Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *Journal of biology*. 2008;7(4):1-22.
73. Zou YM, Lu D, Liu LP, Zhang HH, Zhou YY. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:869-75.
74. Heck JE, Albert SM, Franco R, Gorin SS. Patterns of dementia diagnosis in surveillance, epidemiology, and end results breast cancer survivors who use chemotherapy. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1687-92.
75. Kesler SR, Rao V, Ray WJ, Rao A, Initiative AsDN. Probability of Alzheimer's disease in breast cancer survivors based on gray-matter structural network efficiency. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017;9:67-75.
76. Baxter NN, Durham SB, Phillips KA, Habermann EB, Virning BA. Risk of dementia in older breast cancer survivors: a population-based cohort study of the association with adjuvant chemotherapy. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(3):403-11.
77. Raji MA, Tamborello LP, Kuo Y-F, Ju H, Freeman JL, Zhang DD, et al. Risk of subsequent dementia diagnoses does not vary by types of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Medical oncology*. 2009;26(4):452-9.
78. Barnes AP, Polleux F. Establishment of axon-dendrite polarity in developing neurons. *Annual review of neuroscience*. 2009;32:347-81.
79. Forrest MP, Parnell E, Penzes P. Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(4):215-34.
80. Dickstein DL, Weaver CM, Luebke JI, Hof PR. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience*. 2013;251:21-32.
81. Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. *Acta neuropathologica*. 2015;130(1):1-19.
82. Andres AL, Gong X, Di K, Bota DA. Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: a mechanism for 'chemo'brain? *Experimental neurology*. 2014;255:137-44.
83. Groves TR, Farris R, Anderson JE, Alexander TC, Kiffer F, Carter G, et al. 5-Fluorouracil chemotherapy upregulates cytokines and alters hippocampal dendritic complexity in aged mice. *Behavioural brain research*. 2017;316:215-24.
84. Acharya MM, Martirosian V, Chmielewski NN, Hanna N, Tran KK, Liao AC, et al. Stem cell transplantation reverses chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *Cancer research*. 2015;75(4):676-86.
85. Kang S, Lee S, Kim J, Kim J-C, Kim S-H, Son Y, et al. Chronic treatment with combined chemotherapeutic agents affects hippocampal micromorphometry and function in mice, independently of neuroinflammation. *Experimental Neurobiology*. 2018;27(5):419-36.
86. Zhou W, Kavelaars A, Heijnen CJ. Metformin Prevents Cisplatin-Induced Cognitive Impairment and Brain Damage in Mice. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151890.
87. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies. *Annual review of medicine*. 2017;68:413-30.
88. Naoi M, Maruyama W. Cell death of dopamine neurons in aging and Parkinson's disease. *Mechanisms of ageing and development*. 1999;111(2-3):175-88.
89. Walker KR, Tesco G. Molecular mechanisms of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Frontiers in aging neuroscience*. 2013;5:29.
90. Sheldrick A, Krug A, Markov V, Leube D, Michel T, Zerres K, et al. Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality. *European Psychiatry*. 2008;23(6):385-9.
91. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, Jim HS, Hughes TF, Iser L, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*. 2011;117(7):1369-76.
92. Cheng H, Li W, Gan C, Zhang B, Jia Q, Wang K. The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *American journal of translational research*. 2016;8(11):5087-97.
93. Thomas TC, Beitchman JA, Pomerleau F, Noel T, Jungsuwadee P, Butterfield DA, et al. Acute treatment with doxorubicin affects glutamate neurotransmission in the mouse frontal cortex and hippocampus. *Brain Res*. 2017;1672:10-7.
94. Kaplan SV, Limbocker RA, Gehring RC, Divis JL, Osterhaus GL, Newby MD, et al. Impaired brain dopamine and serotonin release and uptake in wistar rats following treatment with carboplatin. *ACS chemical neuroscience*. 2016;7(6):689-99.
95. Jarmolowicz DP, Gehring R, Lemley SM, Sofis MJ, Kaplan S, Johnson MA. 5-Fluorouracil impairs attention and dopamine release in rats. *Behavioural brain research*. 2019;362:319-22.

96. El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, Esmat A, Azab SS. Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in experimental rat model: impact on oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries. *Molecular neurobiology*. 2018;55(7):5727-40.
97. Keeney JT, Ren X, Warriar G, Noel T, Powell DK, Brelsford JM, et al. Doxorubicin-induced elevated oxidative stress and neurochemical alterations in brain and cognitive decline: protection by MESNA and insights into mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment ("chemobrain"). *Oncotarget*. 2018;9(54):30324-339.
98. Jessen KR. Glial cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(10):1861-7.
99. Fields RD, Araque A, Johansen-Berg H, Lim S-S, Lynch G, Nave K-A, et al. Glial biology in learning and cognition. *The neuroscientist*. 2014;20(5):426-31.
100. McDougall S, Riad WV, Silva-Gotay A, Tavares ER, Harpalani D, Li G-L, et al. Myelination of axons corresponds with faster transmission speed in the prefrontal cortex of developing male rats. *eneuro*. 2018;5(4):0203-18.
101. Bendlin BB, Fitzgerald ME, Ries ML, Xu G, Kastman EK, Thiel BW, et al. White matter in aging and cognition: a cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Developmental neuropsychology*. 2010;35(3):257-77.
102. Lu PH, Lee GJ, Raven EP, Tingus K, Khoo T, Thompson PM, et al. Age-related slowing in cognitive processing speed is associated with myelin integrity in a very healthy elderly sample. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2011;33(10):1059-68.
103. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, Paes de Faria J, Emery B, Tohyama K, et al. Motor skill learning requires active central myelination. *science*. 2014;346(6207):318-22.
104. Steadman PE, Xia F, Ahmed M, Mocle AJ, Penning AR, Geraghty AC, et al. Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice. *Neuron*. 2020;105(1):150-64. e6.
105. Chen BT, Ye N, Wong CW, Patel SK, Jin T, Sun C-L, et al. Effects of chemotherapy on aging white matter microstructure: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Journal of geriatric oncology*. 2020;11(2):290-6.
106. Hyrien O, Dietrich J, Noble M. Mathematical and experimental approaches to identify and predict the effects of chemotherapy on neuroglial precursors. *Cancer research*. 2010;70(24):10051-9.
107. Gibson EM, Nagaraja S, Ocampo A, Tam LT, Wood LS, Pallegar PN, et al. Methotrexate chemotherapy induces persistent tri-glial dysregulation that underlies chemotherapy-related cognitive impairment. *Cell*. 2019;176(1-2):43-55. e13.
108. Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*. 2014;81(2):229-48.
109. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*. 2018;15(1):1-26.
110. Lynch AM, Murphy KJ, Deighan BF, O'Reilly J-A, Gun'ko YK, Cowley TR, et al. The impact of glial activation in the aging brain. *Aging and disease*. 2010;1(3):262-78.
111. Seigers R, Timmermans J, van der Horn HJ, de Vries EF, Dierckx RA, Visser L, et al. Methotrexate reduces hippocampal blood vessel density and activates microglia in rats but does not elevate central cytokine release. *Behavioural brain research*. 2010;207(2):265-72.
112. Fardell JE, Zhang J, De Souza R, Vardy J, Johnston I, Allen C, et al. The impact of sustained and intermittent docetaxel chemotherapy regimens on cognition and neural morphology in healthy mice. *Psychopharmacology*. 2014;231(5):841-52.
113. Alibhai JD, Diack AB, Manson JC. Unravelling the glial response in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. 2018;32(11):5766-77.
114. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918-34.
115. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(12):877-82.
116. Wang X-M, Walitt B, Saligan L, Tiwari AF, Cheung CW, Zhang Z-J. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*. 2015;72(1):86-96.
117. Ren X, Clair DKS, Butterfield DA. Dysregulation of cytokine mediated chemotherapy induced cognitive impairment. *Pharmacological research*. 2017;117:267-73.
118. Reale M, Greig N, Kamal M. Peripheral chemo-cytokine profiles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2009;9(10):1229-41.
119. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4-6):323-30.
120. Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;75:114-28.
121. Remarque E, Bollen E, Weverling-Rijnsburger A, Laterveer J, Blauw G, Westendorp R. Patients with Alzheimer's disease

- display a pro-inflammatory phenotype. *Experimental Gerontology*. 2001;36(1):171-6.
122. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2010;68(10):930-41.
 123. Caplan B, Bogner J, Brenner L, Kumar RG, Boles JA, Wagner AK. Chronic inflammation after severe traumatic brain injury: characterization and associations with outcome at 6 and 12 months postinjury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2015;30(6):369-81.
 124. Schimmel SJ, Acosta S, Lozano D. Neuroinflammation in traumatic brain injury: a chronic response to an acute injury. *Brain circulation*. 2017;3(3):135-42.
 125. Guerreiro RJ, Santana I, Brás JM, Santiago B, Paiva A, Oliveira C. Peripheral inflammatory cytokines as biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases*. 2007;4(6):406-12.
 126. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J. Serum levels of inflammatory markers in depressed elderly patients with diabetes and mild cognitive impairment. *PLoS one*. 2015;10(3):e0120433.
 127. Chen X, Hu Y, Cao Z, Liu Q, Cheng Y. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokine aberrations in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2018:2122.
 128. Shi D-D, Huang Y-H, Lai CSW, Dong CM, Ho LC, Wu EX, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairment is associated with cytokine dysregulation and disruptions in neuroplasticity. *Molecular neurobiology*. 2019;56(3):2234-43.
 129. Brandolini L, d'Angelo M, Antonosante A, Cimini A, Allegretti M. Chemokine signaling in chemotherapy-induced neuropathic pain. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(12):2904.
 130. Zhao Z, Pan X, Liu L, Liu N. Telomere length maintenance, shortening, and lengthening. *Journal of cellular physiology*. 2014;229(10):1323-9.
 131. Schröder C, Wisman G, De Jong S, Van der Graaf W, Ruiters M, Mulder N, et al. Telomere length in breast cancer patients before and after chemotherapy with or without stem cell transplantation. *British journal of cancer*. 2001;84(10):1348-53.
 132. Vasa-Nicotera M, Brouillette S, Mangino M, Thompson JR, Braund P, Clemitson J-R, et al. Mapping of a major locus that determines telomere length in humans. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76(1):147-51.
 133. Sengupta S, Sobo M, Lee K, Kumar SS, White AR, Mender I, et al. Induced telomere damage to treat telomerase expressing therapy-resistant pediatric brain tumors. *Molecular cancer therapeutics*. 2018;17(7):1504-14.
 134. Bolzán AD, Bianchi MS. DNA and chromosome damage induced by bleomycin in mammalian cells: An update. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2018;775:51-62.
 135. Flanary BE, Streit WJ. Progressive telomere shortening occurs in cultured rat microglia, but not astrocytes. *Glia*. 2004;45(1):75-88.
 136. Yuyama K, Igarashi Y. Physiological and pathological roles of exosomes in the nervous system. *Biomolecular Concepts*. 2016;7(1):53-68.
 137. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4434-40.
 138. Conroy SK, McDonald BC, Smith DJ, Moser LR, West JD, Kamendulis LM, et al. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(2):493-502.
 139. Sepehry AA, Tyldesley S, Davis MK, Simmons C, Rauscher A, Lang DJ-M. RE: elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: the impact of cancer-related post-traumatic stress. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(8):djw048.
 140. Chiang AC, Huo X, Kavelaars A, Heijnen CJ. Chemotherapy accelerates age-related development of tauopathy and results in loss of synaptic integrity and cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*. 2019;79:319-25.
 141. Mancuso A, Migliorino M, De Santis S, Saponiero A, De Marinis F. Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2006;17(1):146-50.
 142. Horowitz TS, Suls J, Treviño M. A call for a neuroscience approach to cancer-related cognitive impairment. *Trends in neurosciences*. 2018;41(8):493-6.
 143. Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA, Furstenberg CT, Horrigan S, Ahles TA, et al. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psycho-Oncology*. 2012;21(2):176-86.
 144. Kesler S, Hosseini SH, Heckler C, Janelsins M, Palesh O, Mustian K, et al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical breast cancer*. 2013;13(4):299-306.
 145. Henneghan AM, Harrison T. Complementary and alternative medicine therapies as symptom management strategies for the late effects of breast cancer treatment. *Journal of Holistic Nursing*. 2015;33(1):84-97.
 146. Vance DE, Frank JS, Bail J, Triebel KL, Nicolai LM, Gershtenecker A, et al. Interventions for cognitive deficits in breast

- cancer survivors treated with chemotherapy. *Cancer nursing*. 2017;40(1):E11-E27.
147. Pangalos MN, Schechter LE, Hurko O. Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007;6(7):521-32.
148. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*. 2013;17(10):525-44.
149. Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA, Pimplikar SW, van Praag H. When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends in neurosciences*. 2010;33(12):569-79.
150. Bondi CO, Klitsch KC, Leary JB, Kline AE. Environmental enrichment as a viable neurorehabilitation strategy for experimental traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2014;31(10):873-88.
151. Samuels BA, Hen R. Neurogenesis and affective disorders. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33(6):1152-9.
152. Fardell JE, Vardy J, Shah JD, Johnston IN. Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology*. 2012;220(1):183-93.
153. Winocur G, Wojtowicz JM, Huang J, Tannock IF. Physical exercise prevents suppression of hippocampal neurogenesis and reduces cognitive impairment in chemotherapy-treated rats. *Psychopharmacology*. 2014;231(11):2311-20.
154. Winocur G, Wojtowicz JM, Merkley CM, Tannock IF. Environmental enrichment protects against cognitive impairment following chemotherapy in an animal model. *Behavioral Neuroscience*. 2016;130(4):428-36.
155. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RA, Bromberg E, de Vries EF. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Molecular neurobiology*. 2019;56(5):3295-312.
156. Schoenfeld TJ, Cameron HA. Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):113-28.
157. Shohayeb B, Diab M, Ahmed M, Ng DCH. Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. *Translational neurodegeneration*. 2018;7(1):1-19.
158. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell transplantation*. 2009;18(9):951-75.
159. Lyons L, ElBeltagy M, Umka J, Markwick R, Startin C, Bennett G, et al. Fluoxetine reverses the memory impairment and reduction in proliferation and survival of hippocampal cells caused by methotrexate chemotherapy. *Psychopharmacology*. 2011;215(1):105-15.
160. Lyons L, ElBeltagy M, Bennett G, Wigmore P. Fluoxetine counteracts the cognitive and cellular effects of 5-fluorouracil in the rat hippocampus by a mechanism of prevention rather than recovery. *PloS one*. 2012;7(1):e30010.
161. Huehnchen P, Boehmerle W, Springer A, Freyer D, Endres M. A novel preventive therapy for paclitaxel-induced cognitive deficits: preclinical evidence from C57BL/6 mice. *Translational psychiatry*. 2017;7(8):e1185-e.
162. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders—time for clinical translation? *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(1):29-40.
163. Wang Z, Peng W, Zhang C, Sheng C, Huang W, Wang Y, et al. Effects of stem cell transplantation on cognitive decline in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-10.
164. Vijayanathan V, Gulinello M, Ali N, Cole PD. Persistent cognitive deficits, induced by intrathecal methotrexate, are associated with elevated CSF concentrations of excitotoxic glutamate analogs and can be reversed by an NMDA antagonist. *Behavioural brain research*. 2011;225(2):491-7.
165. Cheng J, Liu X, Cao L, Zhang T, Li H, Lin W. Neo-adjuvant chemotherapy with cisplatin induces low expression of NMDA receptors and postoperative cognitive impairment. *Neuroscience Letters*. 2017;637:168-74.
166. Partin KM. AMPA receptor potentiators: from drug design to cognitive enhancement. *Current opinion in pharmacology*. 2015;20:46-53.
167. Phoumthippavong V, Barthas F, Hassett S, Kwan AC. Longitudinal effects of ketamine on dendritic architecture in vivo in the mouse medial frontal cortex. *Eneuro*. 2016;3(2):1-14.
168. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research*. 2018;7.
169. Higley MJ, Sabatini BL. Calcium signaling in dendritic spines. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012;4(4):a005686.
170. Arnsten AF. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nature neuroscience*. 2015;18(10):1376-85.
171. Callaghan CK, O'Mara SM. Long-term cognitive dysfunction in the rat following docetaxel treatment is ameliorated by the phosphodiesterase-4 inhibitor, rolipram. *Behavioural brain research*. 2015;290:84-9.
172. Johnston IN, Tan M, Cao J, Matsos A, Forrest DR, Si E, et al. Ibudilast reduces oxaliplatin-induced tactile allodynia and cognitive impairments in rats. *Behavioural Brain Research*. 2017;334:109-18.
173. Hains AB, Vu MAT, Maciejewski PK, van Dyck CH, Gottron M, Arnsten AF. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(42):17957-62.

174. Brudvig JJ, Weimer JM. X MARCKS the spot: myristoylated alanine-rich C kinase substrate in neuronal function and disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:407.
175. Noudoost B, Moore T. The role of neuromodulators in selective attention. *Trends in cognitive sciences*. 2011;15(12):585-91.
176. Winocur G, Binns MA, Tannock I. Donepezil reduces cognitive impairment associated with anti-cancer drugs in a mouse model. *Neuropharmacology*. 2011;61(8):1222-8.
177. Lim I, Joung H-Y, Yu AR, Shim I, Kim JS. PET evidence of the effect of donepezil on cognitive performance in an animal model of chemobrain. *BioMed research international*. 2016;2016:[6945415].
178. Heal D.J., Smith S.L., Findling R.L. (2011) ADHD: Current and Future Therapeutics. In: Stanford C., Tannock R. (eds) *Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment. Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 9: 361-90. Springer, Berlin, Heidelberg.
179. Gong S, Sheng P, Jin H, He H, Qi E, Chen W, et al. Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e84391.
180. Cullum JL, Wojciechowski AE, Pelletier G, Simpson JSA. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004;49(2):139-44.
181. Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry*. 2019;72:87-9.
182. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflammation Research*. 2019;68(1):25-38.
183. Dagher NN, Najafi AR, Kayala KMN, Elmore MR, White TE, Medeiros R, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor inhibition prevents microglial plaque association and improves cognition in 3xTg-AD mice. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12(1):1-14.
184. Kobayashi K, Imagama S, Ohgomori T, Hirano K, Uchimura K, Sakamoto K, et al. Minocycline selectively inhibits M1 polarization of microglia. *Cell death & disease*. 2013;4(3):e525-e.
185. Garwood CJ, Cooper JD, Hanger DP, Noble W. Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Frontiers in psychiatry*. 2010;1:136.
186. Ferretti MT, Allard S, Partridge V, Ducatzenzeiler A, Cuello AC. Minocycline corrects early, pre-plaque neuroinflammation and inhibits BACE-1 in a transgenic model of Alzheimer's disease-like amyloid pathology. *Journal of neuroinflammation*. 2012;9(1):1-16.
187. Yang M, Kim J-S, Kim J, Jang S, Kim S-H, Kim J-C, et al. Acute treatment with methotrexate induces hippocampal dysfunction in a mouse model of breast cancer. *Brain research bulletin*. 2012;89(1-2):50-6.
188. Scott G, Zetterberg H, Jolly A, Cole JH, De Simoni S, Jenkins PO, et al. Minocycline reduces chronic microglial activation after brain trauma but increases neurodegeneration. *Brain*. 2018;141(2):459-71.
189. Howard R, Zubko O, Bradley R, Harper E, Pank L, O'brien J, et al. Minocycline at 2 different dosages vs placebo for patients with mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2020;77(2):164-74.
190. Matsos A, Loomes M, Zhou I, Macmillan E, Sabel I, Rotziokos E, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairments: White matter pathologies. *Cancer treatment reviews*. 2017;61:6-14.
191. Ben-Hur T. Cell therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2011;8(4):625-42.
192. Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nature neuroscience*. 2017;20(5):637-47.
193. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2003;12(6):612-9.
194. Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A, Jim H, McDonald BC, et al. Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(32):3211-22.