

# Effects of $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA) on Peripheral Neuropathy after Paclitaxel Treatment

## $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA) 투여가 Paclitaxel 처치에 의한 신경통증에 미치는 영향

Jae Sung Park<sup>1</sup>

박재성<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Physical Education Department, Kongju National University, Republic of Korea, [koreapas7@kongju.ac.kr](mailto:koreapas7@kongju.ac.kr)

**Abstract:** Peripheral neuropathy is a common side effect resulting from treatment with the cancer chemotherapeutic drug paclitaxel. Paclitaxel binds to beta-tubulin and stabilized its polymerization. This leads to disruption of the mitotic spindle and arrest of the cell division. What we know is that paclitaxel treatment of neurons leads to an increase and altered distribution of detyrosinated tubulin, a marker for stable microtubules. There is growing evidences that exercise decreases symptoms of acute pain in human, has numerous beneficial effects on chronic disease, has an anti-inflammatory effect, and reduces neuropathic pain in rodents. Recent study report that PPAR- $\alpha$  ligands reduced behavioral signs of inflammatory pain in rats which is known to be up regulated by exercise. Also, the exercise mediated neurotrophic factors are believed to play an antinociceptive role. In this study, we used in vitro models of paclitaxel neuropathy to examine the potential neuroprotective effects of exercise. To conduct this experiment, we employed a metabolomic approach to examine metabolites in neuronal cells with chemotherapeutic drug paclitaxel, and medicated  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA) as exercise mimetics.  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA), a natural thymine catabolite, is involved in the beneficial effects of exercise on metabolic disorders. In particular, it has been reported to reverse the inflammatory processes observed in the peripheral organs of animal models of obesity. Also we did ATP assay to investigate the toxicity of our Immortalized DRG neuronal cells(50B11). We obtained that treatment of exercise mimetic drug, b-aminoisobutyric acid (BAIBA), has beneficial effect on paclitaxel neuropathy model. Our result suggest that exercise training protect or decreases peripheral neuropathic pain induced by paclitaxel treatment.

**Keywords:** Peripheral Neuropathy, Paclitaxel, Exercise Mimetics,  $\beta$ -Aminoisobutyric Acid (BAIBA)

**요약:** 말초신경통은 항암 치료제로 널리 사용되는 paclitaxel 투약 시 흔하게 발생하는 부작용 중에 하나이다. Paclitaxel은 beta-tubulin에 결합하여 beta-tubulin의 중합작용의 안정화를 유도하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 중합과정은 mitotic spindle의 붕괴와 세포 분화과정의 중지를 초래하는 것으로 이어지는 것으로 밝혀졌다. 즉, 지금까지 우리가 알고 있는 것은 신경세포에 paclitaxel 처치가 microtubules의 안정화 지표인 detyrosinated tubulin의 증가와 분포의 변형을 초래한다는 것이다. 운동이 환자들의 통증완화, 만성질환의 긍정적인 효과 유발, 항염증 효과, 설치류의 신경통증을 완화하는 것에 대한 자료들은 점점 늘어가고 있는

Received: October 25, 2022; 1<sup>st</sup> Review Result: December 04, 2022; 2<sup>nd</sup> Review Result: January 09, 2023  
Accepted: January 31, 2023

상황이다. 최근의 연구에서 운동에 의해 상승되는 것으로 알려진 PPAR- $\alpha$  ligands가 설치류의 염증반응 행동을 줄여주는 것으로 보고한 바가 있다. 또한 많은 선행연구들에서 운동이 신경통증 요인들에 긍정적인 영향을 미쳐 진통효과를 나타내는 것으로 지지하고 있다. 본 연구에서는 실험실 in vitro 신경통증 모델을 이용하여 운동의 통증억제 및 조절 작용에 대해 연구하였다. 이를 위해 신경세포에 paclitaxel 투여하여 신경통증 모델을 만들고, 여기에 운동 시 발생하는 것으로 알려진  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA)를 처치하여 운동 위약 효과를 적용하였다. 자연 티민 이화생성물인 BAIBA는 대사질환자들의 운동 시 발생되어 긍정적인 효과를 유도하는 것으로 알려진바 있으며, 비만 동물 모델의 말초 기관들에서 염증반응을 완화하는 것으로 알려지고 있다. 신경통증 모델 즉, 죽지않는 DRG 신경세포(50B11 cell)의 손상 정도를 측정하기 위해 ATP assay를 수행하였고 측정 후 비교분석하였다. 본 실험의 결과는 운동 위약  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA) 처치가 실험실 신경통증 모델에 긍정적인 영향을 초래하는 것으로 밝혀졌으며, 이 같은 결과는 운동이 paclitaxel 투여에 의한 신경통증에 통증 예방 또는 통증 치료의 효과가 있는 것으로 해석할 수 있다고 제안하는 바이다.

**핵심어:** 말초신경통, Paclitaxel, 운동위약,  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA)

## 1. 서론

말초 신경의 통증 및 이상증상은 항종양제 paclitaxel 처치 시 흔히 나타나는 부작용이다[1]. 이 약물에 의한 신경 부작용으로는 감각이상, 지각이상, 신체 원위부의 극심한 통증, 소양감, 무감각, 추위에 대한 화끈거림, 고유수용기 감각손실 등이 알려지고 있다[2]. Paclitaxel은 beta-tubulin에 결합하여 beta-tubulin의 안정화와 중합화를 유도하는 것으로 알려지고 있다[3]. 이러한 과정은 유사분열방추(mitotic spindle)의 붕괴와 세포분열의 정지를 초래한다[4]. 현재까지 밝혀진 사실은 paclitaxel 처치가 신경세포의 미세소관 안정화 지표인 detyrosinated tubulin의 활성화 및 분포변성이 일어나는 것이다[5]. 또한 paclitaxel 처치에 의한 말초 신경통 발생 시 축삭 내 사립체 독성이 늘어나고, 척수 후각 세포내  $\alpha\delta$  calcium channel의 발현량이 증가하는 것으로 알려지고 있다[6]. 또한 항종양제 paclitaxel 처치는 tubulin을 안정화시키고 microtubule 부속장치들의 발생을 촉진시키는 것으로 알려지고 있으며, 이러한 변화는 축삭운반의 변성 및 퇴화를 초래하고 이것이 말초 신경에 통증을 유발하는 것으로 추정하고 있다[7].

운동이 만성질환에 여러가지 긍정적인 영향을 미치고, 염증을 완화하는 효과는 이미 널리 알려진 바이다[8]. 또한 설치류를 통한 다양한 실험에서 운동이 신경통증에 긍정적인 역할을 한다는 연구결과들도 이미 여러 차례 보고된 바 있다[9]. 최근의 한 보고에서는 운동이 다양한 기관에서 Heat Shock Protein72(HSP72) 발현을 유도하고 대뇌 허혈로부터 뇌신경 세포들을 보호하는 효과가 있다고 보고하였다[10].

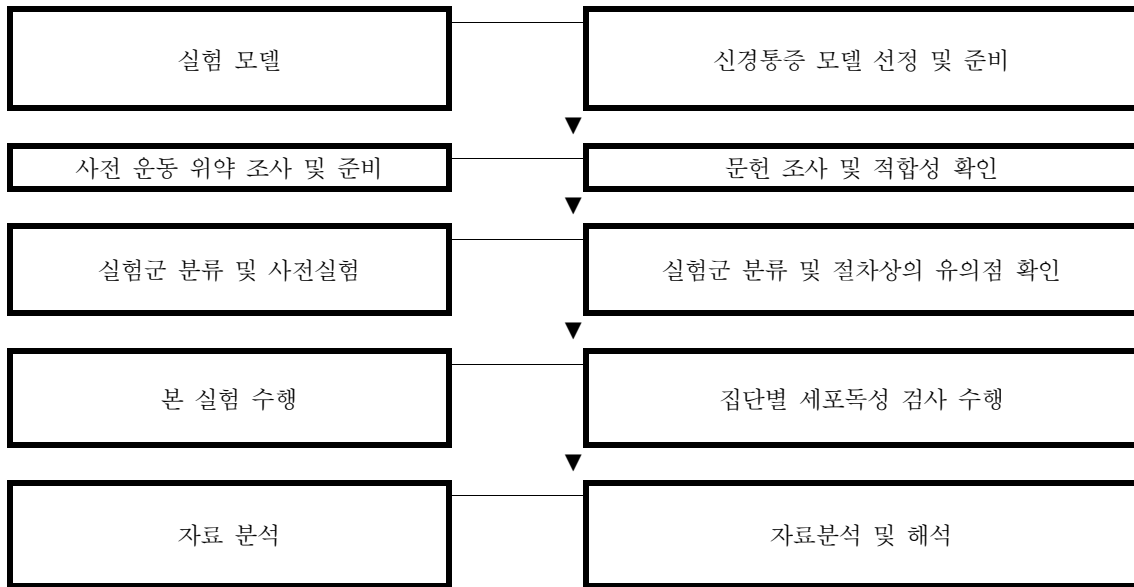
트레드밀 운동이 GDNF, BDNF와 같은 신경성장인자들의 발현을 촉진시키는 것은 이미 널리 알려진 바이다[11]. 이러한 신경성장인자들이 다양한 신경통증 동물 모델 실험에서 신경내 염증지수를 낮추고 신경 통증 정도를 개선한다는 보고들이 있다[12]. 또한 운동 시 활성화되는 것으로 알려진 peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) 신호체계가 염증으로 인한 통증을 억제하고 신경손상 및 염증 지수를 낮추는데 관여하는

것으로 알려지고 있다[13]. 이러한 선행연구들에 기반하여 운동이 항종양제 paclitaxel 처치 시 발생할 수 있는 말초신경통증에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 가설을 세우고 세포단위의 실험실 연구를 진행하였다. 이를 위해 최근 연구에서 지방세포의 특성을 바꿔주는 것으로 밝혀져 운동 위약효과 약물로 주목받고 있는  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA)를 이용하여 운동 효과를 세포단위에서 재연하였고, 이러한 세포단위의 운동효과가 항종양제 paclitaxel 처치 시 발생하는 세포독성 반응에 어떠한 영향을 미치는지 확인하였다.

## 2. 실험방법

[표 1] 실험 절차 및 방법

[Table 1] Experimental Procedure and Methods



위의 [표 1]은 본 연구를 위한 실험 절차 및 방법에 대한 절차를 간략하게 설명하고 있다. 대략적으로 설명하면, 첫번째 단계에서는 본 연구를 위한 실험 모델을 선정 및 준비하고, 두번째 단계에서는 운동 효과를 모사하는 약물을 선정하고, 세번째 단계에서 실험군 분류 및 사전실험을 진행하고, 네번째 단계에서 본 실험을 수행하여 마지막으로 자료 분석 및 해석의 단계를 거쳐 최종 결론에 도달하였음을 나타내고 있다.

### 2.1 세포 준비 및 저장

불멸의 배측신경절 세포(Immortalized DRG neuronal cell lines (50B11))은 여러 세대에 걸친 자가증식으로 생명력이 강한 것으로 알려지고 있다. 이러한 특성으로 인해 신경세포 특성 연구에 널리 사용되는 것이 사실이다. 이 50B11 세포는 코팅되지 않은 실험용 플라스틱 접시에서도 쉽게 자라고 36 h 정도의 분화율을 나타내고 있다.

세포는 실험용 쥐의 배아 14.5일째 되는 것의 배측신경절(DRG) 세포를 표준 채집법에 의거하여 수집하였고, 이후 유리 커버슬립이 덮힌 콜라겐 코팅된 접시에 옮겨 미디어((Neurobasal medium, 50mM pencillin-streptomycin (PS), 0.2% FBS, 0.5mM glutamine, 1 3 B-27 supplement, 0.2% glucose, 10ng/ml glial cell line-derived neurotrophic factor)와 함께 24시간

배양하였다.

## 2.2 실험군 분류 및 운동 효과 약물

본 실험을 위해 실험군은 아무런 처치도 하지 않은 건강한 신경세포 대조군(Control group)과 항종양제 paclitaxel을 투여한 Taxel group(TG), 항종양제 paclitaxel과 운동 효과를 모사하기 위해 사용한  $\beta$ -aminoisobutyric acid group(BG)으로 나누어 실험을 진행하였다. 또한 본 실험은 신경세포의 독성물질에 대한 내성 및 저항력을 파악하기 위한 실험실 환경 실험이기 때문에 실험 세포의 운동 효과를 유도하는 화학물질을 이용하였다. 본 실험에 사용된  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)는 원래 근육세포에서 운동 시 다량 분비되는 것으로 알려지고 있으며 이 물질이 체내 심대사 위험율과 반비례 상관관계를 나타내는 것으로 알려지고 있다[14]. 이에 본 실험에서 운동효과를 모사하는 물질로  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)를 선정하여 사용하였다.

## 2.3 면역형광염색 및 축삭돌기 길이 측정

항종양제 paclitaxel 처치에 의해 신경세포가 퇴행하는 것은 이미 여러 선행연구들에서 밝혀진 바이다[15]. 본 실험에서는 이렇게 paclitaxel 처치에 의해 퇴행하는 신경세포에 운동 시 분비되는 것으로 알려진  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA) 처치가 신경세포의 퇴행에 어떠한 영향을 미치는지 알아보하고자 신경세포의 축삭돌기 길이(neuritic length)를 측정하는 실험을 진행하였다.

본 실험에 사용된 50B11 세포는 코팅되지 않은 실험용 플라스틱 접시에서도 쉽게 자라고 36 h 정도의 분화율을 나타내고 있다. 이 세포의 축삭 성장은 culture medium에 forskolin (50 mM)을 첨가하여 유도하였다. 대부분(90% 이상)의 세포들은 대략 한시간 이내에 세포분열과 신경돌기(neurites)의 성장을 멈추었다. 이후, 세포는 glass coverslips 위의 24-well plates에 4% paraformaldehyde로 고정하여 배양하였다. 또한 신경세사(neurofilament)는 SMI-32 antibody (Sternberger Monoclonals Inc.), bIII-tubulin (Promega), transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member-1 (TRPV-1) (Abcam) 등을 이용하여 면역형광 염색을 진행하였다. 첫번째 형광 염색은 일차 항체를 1 : 2,000 배율로 희석하여 진행하였고, 2차 형광 염색은 이차 항체를 1 : 200 배율로 희석하여 진행하였다. 일차 항체와 이차 항체는 비교군 교차검증을 통해 적절성을 확인하였다.

축삭돌기 길이 측정은 선행연구에서 사용했던 무작위 반복 측정법(multiple fields using a random sampling)을 이용하여 측정하였다[16]. 간략하게 정리하면, 무작위로 선정된 배양접시에서 최소 10개 이상의 신경세포(neuron)를 선정하여 커버슬립이 덮힌 상태에서 동일초점 현미경(confocal microscope)을 이용하여 이미지를 확보하고 공정한 입체분석법(unbiased stereological methods)을 통하여 축삭돌기 길이를 측정하였다. 매 측정마다 3개에서 6개의 접시에서 세번 반복 측정하여 평균값을 사용하였다.

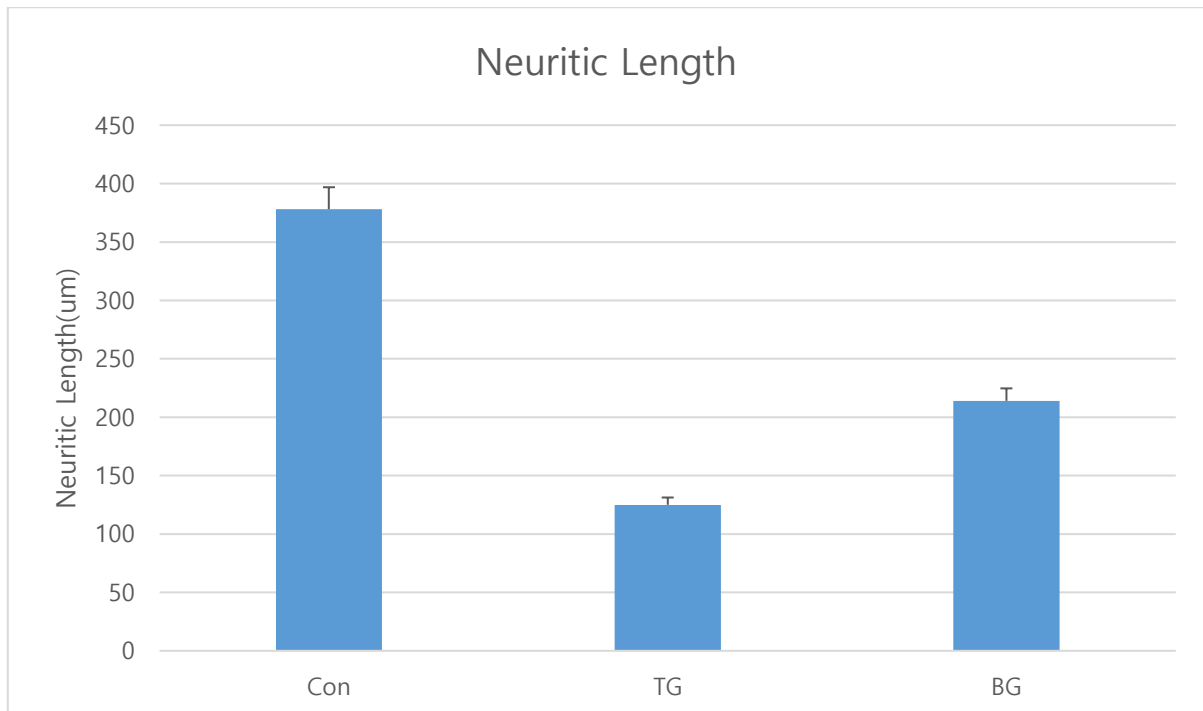
## 2.4 세포 독성 검사

Culture glass에 존재하는 세포의 특성은 다양하다. 활발하게 성장과 증식을 하는 건강한 세포와 여러 형태의 화학 독성물질 또는 부적절한 환경 등에 노출되어 스트레스와 손상을 받은 후 세포사멸(Apoptosis) 과정으로 접어드는 경우도 있다. 즉 세포의 활성화도

검사는 생물학적 형광기법(Bioluminescence)을 이용하여 세포의 건강도를 측정하는 기법으로 널리 이용되고 있다. 이 기법의 기본 원리는 세포의 생존에 필수적인 요소 ATP의 양을 측정하는 것으로 ATP는 건강한 세포에서는 적절히 통제되어 존재하지만 세포가 독성 물질에 노출되거나 스트레스를 받아 세포 사멸(Apoptosis)의 과정을 겪는 세포에서는 급격히 줄어드는 것으로 알려지고 있다[17].

세포 독성 검사는 앞서 설명한 방법으로 배양한 50B11 세포들을 96-well plate에서 24시간 배양 후 culture medium과 reduced serum(0.2%) 용액에서 forskolin(50 mM)으로 세포분화를 유도하였다. 이 후 분류된 집단별로 항종양제 paclitaxel과  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)를 투여한 후 또 다시 24시간 동안 배양하였다. 50B11 세포들의 ATP 수준은 ViaLight Plus kit(Cambrex)를 사용하여 결과값을 측정하였다.

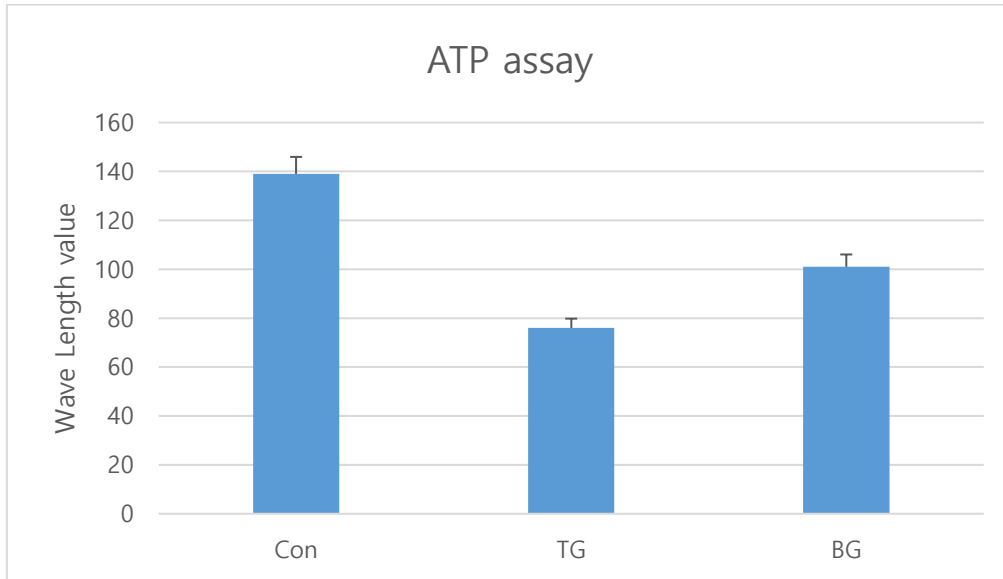
### 3. 결과 및 결론



[그림 1] 신경섬유 길이

[Fig. 1] Neuritic Length

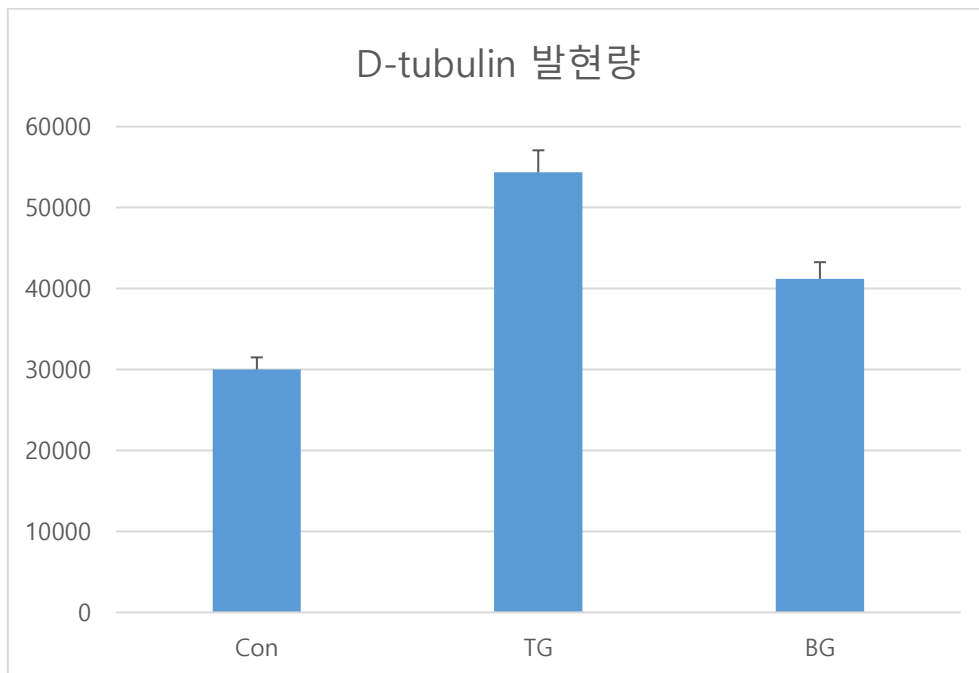
위 [그림 1]에서 볼수 있듯이 아무런 처치를 하지 않은 비교집단(Con)에 비해 paclitaxel을 처치한 TG집단에서는 축삭돌기의 길이가 현저하게 짧은 것을 확인 할 수 있었다. 그에 비해 운동 효과를 나타내기 위해 처치한  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)집단 즉, BG집단에서는 축삭돌기의 길이가 TG집단에 비해 긴 것을 확인할 수 있었으며 이는 운동 위약  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)처치가 항종양제 paclitaxel 처치에 의한 신경독성 효과를 중쇄하거나 축삭돌기 재생 효과가 있다고 볼 수 있는 결과이다.



[그림 2] 세포 활성화도 검사

[Fig. 2] ATP assay

위 [그림 2]에서 볼수 있듯이 아무런 처치를 하지 않은 비교집단(Con)에 비해 paclitaxel을 처치한 TG집단에서는 ATPassay 결과가 현저히 낮은 것을 확인 할 수 있었다. 그에 비해 운동 효과를 나타내기 위해 처치한  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)집단 즉, BG집단에서는 ATPassay 결과값이 TG집단에 비해 높게 나타난 것을 확인할 수 있었으며, 이는 운동 위약  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)처치가 항종양제 paclitaxel 처치에 의한 신경독성 효과를 중쇄하거나 축삭돌기 재생 효과가 있다고 볼 수 있다.



[그림 3] D-tubulin 발현량

[Fig. 3] D-tubulin Expression Level

위 [그림 3]에서 볼수 있듯이 아무런 처치를 하지 않은 비교집단(Con)에 비해 paclitaxel을 처치한 TG집단에서는 Detyrosinated Tubulin의 발현량이 현저히 높은 것을 확인할 수 있었다. 그에 비해 운동 효과를 나타내기 위해 처치한  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)집단 즉, BG집단에서는 Detyrosinated Tubulin의 발현량이 TG집단에 비해 적게 나타난 것을 확인할 수 있었으며, 이는 운동 위약 b-aminoisobutyric acid(BAIBA)처치가 항종양제 paclitaxel 처치에 의한 신경독성 효과를 중쇄하거나 축삭돌기 재생 효과가 있다고 볼 수 있다.

감각신경 통증(Sensory neuropathy)은 항종양제 paclitaxel 처치 항암치료시에 흔하게 일어나는 부작용으로 알려져있다[18]. 또한 이러한 부작용으로 인해 항암치료 및 식이요법 등에 영향을 줄 수도 있다고 알려지고 있다[19]. 그럼에도 불구하고 어떠한 분자생물학적 기전을 통해 이러한 통증이 유발되는지에 대한 연구는 아직까지도 부족한 상황이다. 몇몇 실험실 연구들에서 감각신경의 축삭퇴행(axonal degeneration)을 지연시키거나 예방하는 효과가 있는 화합물질들에 대해 보고하고 있지만 충분한 상황은 아니다. 지금까지 알려진 바로는 paclitaxel 처치에 의해 신경통증이 발현된 감각신경 세포 내부의 detyrosinated tubulin 발현량을 낮추는 것이 감각신경을 보호하고 신경퇴행을 예방하는 방법인 것으로 알려지고 있다[20].

본 연구는 운동이 항종양제 paclitaxel 처치에 의한 말초신경 통증에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위해 세포 단위의 실험실 연구를 진행하였다. 기존 실험동물에게 운동을 시키는 실험에서의 문제점으로 지적 받아왔던 실험 동물 개체별 운동 능력 차이와 운동 수행에 있어서 실험동물이 받는 스트레스 등의 한계를 극복하기 위해 본 연구자는 신경세포에 운동시 발현되는 것으로 알려진  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)를 처치하여 운동 효과를 모사하였다. 이러한 운동 위약의 사용으로 인한 장점은 사람이나 실험동물을 대상으로 연구를 진행하였을 때 제기되었던 개인 및 개체들의 운동 정도 차이를 최소화하고 세포 단위에서 거의 똑 같은 수준의 운동 효과를 나타낼 수 있었다는 점이다. 또한 비교적 쉽게 배양하고 다량 증식이 가능하여 사람이나 실험동물을 대상으로 실험 연구를 진행할 때보다 반복 측정 및 세포 내 분자생물학적 관찰이 용이하다는 장점이 있었다.

최근 몇몇 운동관련 선행 연구들을 통해서, 운동 중 골격근 세포내에서 발현되는 beta-aminoisobutyric acid (BAIBA)이 주목받고 있다[21]. 이 물질은 신체 운동 시 근육 세포 내에서 발현되는 것으로 알려져 있고, 비만을 예방하고 치료하는데 큰 영향을 주는 것으로 알려지고 있다. 그 핵심 기전 요인으로는  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA)가 백색 비만조직(white adipose tissues) 내에서 proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1(PGC-1) 관련 경로를 통해 열조절 인자들에 영향을 주어 결과적으로 백색 비만세포들이 갈색 비만세포들로 변화하는 데 영향을 주는 것으로 보고있다[14]. 또 다른 선행연구에 의하면,  $\beta$ -aminoisobutyric acid (BAIBA)가 고지방 식이를 한 실험동물에서 염증을 약화시키고 인슐린 저항성을 높여주는 것으로 보고하였다[22]. 또 다른 선행연구에서 운동시 발현되는  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)가 과도한 영양공급에 의한 시상하부의 염증을 억제하는 긍정적인 효과가 있다고 보고하였다[23]. 또 다른 연구에서는 지방 조직이 기존의 지방을 저장하는 역할뿐 아니라 인체를 관장하는 다양한 세포신호물질들을 분비하는 역할도 하는 것으로 보고하였다[24]. 특히, 이러한 세포조절물질들은 세포 내에서 발생하는 염증이나 산화 스트레스, 미토콘드리아 오작동 등 대사 질환으로 직접적으로 발전할 수 있는 요인들을 조절하는 중요한 역할도 하는 것으로 알려지고

있다[25]. 이렇듯 지방 세포 조직을 관리하는 것은 체내 여러가지 세포와 조직들의 염증 제거 및 세포신호물질들을 조절하기 위해 필요한 요소로 생각되어지고 있다.

이와 같은 선행연구들과 본 실험의 결과에서 볼 수 있듯이, 항종양제 paclitaxel를 투여한 집단에서는 아무런 처치를 하지않은 비교집단에 비해 세포의 활성도가 현저히 떨어지는 것을 알 수 있었다. 즉, 항종양제 paclitaxel이 암 환자 및 여러 종양 환자들의 치료효과가 뛰어 남에도 불구하고 이미 여러 논문에서 보고한 바와 같이 신경세포에서 상당한 독성물질 효과를 나타내는 것을 확인 할 수 있었다[26]. 본 연구에서는 신경 세포의 독성물질 노출 시 그에 견디고 또한 원래 상태로 돌아가려는 재생 능력을 확인하기 위해 신경 세포의 축삭돌기 길이(neuritic length)와 세포 활성도(ATP assay)를 시행하여 비교집단들과 비교분석하였다. 앞서 언급한 바와 같이 항종양제paclitaxel 을 처치한 집단은 그렇지 않은 비교집단에 비해 세포의 활성도가 두가지 모두 현저하게 떨어지는 반면 운동효과를 모사한 집단 즉,  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA) 투여집단에서는 세포의 활성도가 paclitaxel를 투여한 집단에 비해 높게 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

또한 항종양제paclitaxel 투여에 의한 통증 발현의 중요 생체지표(biomarker) 중의 하나인 Detyrosinated Tubulin의 발현량 측정 실험에서도 아무런 처치를 하지않은 비교집단에 비해 항종양제 paclitaxel을 투여한 집단에서 현저하게 많은 발현량을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 반면, 운동 효과를 모사하기 위해  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)를 투여한 집단에서는 Detyrosinated Tubulin의 발현량이 적은 것을 확인할 수 있었다.

이와 같은 실험 결과들을 바탕으로, 운동 시 발현되는  $\beta$ -aminoisobutyric acid(BAIBA)가 paclitaxel 투여에 의해 발생하는 세포 독성을 견디는 저항성이나 독성에 손상을 입은 세포의 재생에 긍정적인 영향을 주는 것으로 추정할 수 있다. 이는 운동이 신경 통증에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 해석할 수 있고, 추후 이러한 현상의 보다 자세한 기전 연구를 위한 신경 세포 단위의 분자생물학적 연구 기반을 마련하였다고 볼 수 있다.

## References

- [1] N. G. Gracias, T. R. Cummins, M. R. Kelley, D. P. Basile, T. Iqbal, M. R. Vasko, Vasodilatation in the rat dorsal hindpaw induced by activation of sensory neurons is reduced by paclitaxel, *Neurotoxicology*, (2011), Vol.32, No.1, pp.140-149. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2010.09.006>
- [2] E. Briasoulis, V. Karavasilis, E. Tzamakou, C. Haidou, C. Piperidou, N. Pavlidis, Pharmacodynamics of non-break weekly paclitaxel (Taxol) and pharmacokinetics of Cremophor-EL vehicle: results of a dose-escalation study, *Anticancer Drugs*, (2002), Vol.13, No.5, pp.481-489. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001813-200206000-00006>
- [3] G. Melli, C. Jack, G. L. Lambrinos, M. Ringkamp, A. Hoke, Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration, *Neurobiol Dis*, (2006), Vol.24, No.3, pp.525-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2006.08.014>
- [4] P. B. Schiff, S. B. Horwitz, Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells, *Proc Natl Acad Sci U S A*, (1980) Vol.77, No.3, pp.1561-1565. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.77.3.1561>
- [5] N. B. Laferriere, T. H. MacRae, D. L. Brown, Tubulin synthesis and assembly in differentiating neurons, *Biochem Cell Biol*, (1997), Vol.75, No.2, pp.103-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/o97-032>
- [6] Y. Nakahashi, Y. Kamiya, K. Funakoshi, T. Miyazaki, K. Uchimoto, K. Tojo, K. Ogawa, T. Fukuoka, T. Goto, Role of nerve growth factor-tyrosine kinase receptor A signaling in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats,



Biochemical and Biophysical Research Communications, (2014), Vol.444, No.3, pp.415-419.

- [7] K. Carlson, A. J. Ocean, Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach, *Clin Breast Cancer*, (2011), Vol.11, No.2, pp.73-81.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2011.03.006>
- [8] P. J. O'Connor, D. B. Cook, Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans, *Exercise and Sport Sciences Reviews*, (1999), Vol.27, pp.119-166.
- [9] K. E. Kuphal, E. E. Fibuch, B. K. Taylor, Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents, *J Pain*, (2007), Vol.8, No.12, pp.989-997.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2007.08.001>
- [10] Y. W. Chen, Y. T. Li, Y. C. Chen, Z. Y. Li, C. H. Hung, Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve, *Anesth Analg*, (2012), Vol.114, No.6, pp.1330-1337.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824c4ed4>
- [11] J. S. Park, A. Höke, Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors, *PLoS One*, (2014), Vol.9.
- [12] Y. Yajima, M. Narita, A. Usui, C. Kaneko, M. Miyatake, M. Narita, T. Yamaguchi, H. Tamaki, H. Wachi, Y. Seyama, T. Suzuki, Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice, *J Neurochem*, (2005), Vol.93, No.3, pp.584-594.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03045.x>
- [13] B. K. Taylor, N. Dadia, C. B. Yang, S. Krishnan, M. Badr, Peroxisome proliferator-activated receptor agonists inhibit inflammatory edema and hyperalgesia, *Inflammation*, (2002), Vol.26, No.3, pp.121-127.
- [14] L. D. Roberts, P. Boström, J. F. O'Sullivan, R. T. Schinzel, G. D. Lewis, A. Dejam, Y. K. Lee, M. J. Palma, S. Calhoun, A. Georgiadi, M. H. Chen, V. S. Ramachandran, M. G. Larson, C. Bouchard, T. Rankinen, A. L. Souza, C. B. Clish, T. J. Wang, J. L. Estall, A. A. Soukas, C. A. Cowan, B. M. Spiegelman, R. E. Gerszten,  $\beta$ -Aminoisobutyric Acid Induces Browning of White Fat and Hepatic  $\beta$ -Oxidation and Is Inversely Correlated with Cardiometabolic Risk Factors, *Cell Metab*, (2014), Vol.19, pp.96-108.
- [15] N. P. Staff, J. C. Fehrenbacher, M. Caillaud, M. I. Damaj, R. A. Segal, S. Rieger, Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems, *Experimental Neurology*, Vol.324.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113121>
- [16] S. C. Keswani, B. Chander, C. Hasan, J. W. Griffin, J. C. McArthur, A. Hoke, FK506 is neuroprotective in a model of antiretroviral toxic neuropathy, *Ann Neurol*, (2003), Vol.53, pp.57-64.
- [17] S. Crouch, Biocompatibility testing ATP bioluminescence, *Med Device Technol*, (2000), Vol.11, No.8, pp.12-5.
- [18] R. C. Polomano, A. J. Mannes, U. S. Clark, G. J. Bennett, A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel, *Pain*, (2001), Vol.94, pp.293-304.
- [19] R. B. Lipton, S. C. Apfel, J. P. Dutcher, R. Rosenberg, J. Kaplan, A. Berger, A. I. Einzig, P. Wiernik, H. H. Schaumburg, Taxol produces a predominantly sensory neuropathy, *Neurology*, (1989), Vol.39, pp.368-373.
- [20] A. Mialhe, L. Lafanechere, I. Treilleux, N. Peloux, C. Dumontet, A. Bremond, M. H. Panh, R. Payan, J. Wehland, R. L. Margolis, D. Job, Tubulin detyrosination is a frequent occurrence in breast cancers of poor prognosis, *Cancer Res*, (2001), Vol.61, pp.5024-5027.
- [21] S. Schnyder, C. Handschin, Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise, *Bone*, (2015), Vol.80, pp.115-125.
- [22] T. W. Jung, H. S. Park, G. H. Choi, D. Kim, T. Lee,  $\beta$ -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway, *J Biomed Sci*, (2018), Vol.25, p.27.
- [23] S. Raschke, J. Eckel, Adipo-Myokines: Two Sides of the Same Coin-Mediators of Inflammation and Mediators of Exercise, *Mediat Inflamm*, (2013), pp.1-16.

- [24] E. E. Kershaw, J. S. Flier, Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab*, (2004), Vol.89, pp.2548-2556.
- [25] N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh, Adipokines in inflammation and metabolic disease, *nature reviews immunology*, (2011), Vol.11, pp.85-97.
- [26] C. J. C. Vermeer, A. E. Hiensch, L. Cleenewerk, A. M. May, N. Eijkelkamp, Neuro-immune interactions in paclitaxel-induced peripheral neuropathy, *Acta Oncologica*, (2021), Vol.60, No.10, pp.1369-1382.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1954241>