

## Paper of the Quarter – QIII / 2021 – CONNECT-GENERATE

### Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer.

Jama Oncology 2021 Sep 1. [Epub ahead of print] <<[PubMed-Link](#)>>

Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, Stronisch T, Farmer K, Rentzsch K, Tessmer A, Grohe C, Finke C.

---

Paraneoplastische Neurologische Syndrome (PNS) sind immun-vermittelte Erkrankungen des Nervensystems, die im Rahmen einer Tumorerkrankung auftreten und mit neuronalen Autoantikörpern assoziiert sein können. Der häufigste zugrundeliegende Tumor eines PNS ist das Lungenkarzinom. Die Erforschung von PNS gehört zu den Kernzielen des BMBF-geförderten Forschungsverbundes CONNECT-GENERATE.

In einer vorherigen retrospektiven Arbeit fanden wir eine hohe Frequenz neuronaler Autoantikörper bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen und konnten zeigen, dass diese Antikörper mit kognitiven Einschränkungen assoziiert sind. Tatsächlich stellen kognitive Einschränkungen im Rahmen einer Tumorerkrankung (cancer-related cognitive impairment: CRCI) eine zunehmend relevante Komplikation bei Tumorpatienten dar, u.a. aufgrund des verbesserten Langzeitüberlebens bei vielen Tumorerkrankungen. Die kognitiven Defizite können dabei unabhängig - und bereits vor Beginn - einer Tumorthherapie (z.B. Chemotherapie, Bestrahlung, etc.) auftreten - die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch weitgehend unklar.

In der aktuellen Studie haben wir den Zusammenhang zwischen neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Lungenkarzinom untersucht. In Kooperation mit der Evangelischen Lungenklinik Berlin wurden prospektiv 167 Patienten mit kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom eingeschlossen. Es erfolgten (i) eine Analyse des Serums auf neuronale Autoantikörper; (ii) eine umfangreiche neuropsychologische Testung für alle kognitiven Domänen und (iii) eine ausführliche neurologische Untersuchung.

Bei mehr als einem Drittel der Patienten (37%) wurden neuronale Autoantikörper nachgewiesen. Diese waren gegen Oberflächenantigene (11%) und intrazelluläre neuronale Antigene (10%) gerichtet. Kognitive Defizite, definiert nach den internationalen CRCI-Kriterien, fanden sich bei 67%. Patienten mit neuronalen Autoantikörpern wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko für kognitive Defizite auf (11-fach erhöht bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom). Interessanterweise fanden sich bei 17% der Patienten Autoantikörper gegen bisher noch unbekannte neuronale Antigene, die jedoch ebenfalls mit kognitiven Defiziten assoziiert waren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass neuronale Autoantikörper bei Patienten mit Lungenkarzinom mit kognitiven Defiziten assoziiert sind. Sie stellen somit einen möglichen pathogenen Faktor in der Entstehung Tumor-assoziiertes kognitiver Defizite dar. Ein solcher immunvermittelter Mechanismus kognitiver Defizite eröffnet zudem mögliche neuen Therapieoptionen. Gleichzeitig erfordert der zunehmend erfolgreiche Einsatz von Tumor-Immuntherapien (z.B. Immuncheckpoint-Inhibitoren) ein besseres Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen Immunsystem, Tumorphathologie und paraneoplastischen neurologischen Syndromen.

---

**Autor:** Frederik Bartels und Carsten Finke

**Kontakt:** [frederik.bartels@charite.de](mailto:frederik.bartels@charite.de) und [carsten.finke@charite.de](mailto:carsten.finke@charite.de)

## Paper of the Quarter – QIII / 2021 – CONNECT-GENERATE

### Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer.

Jama Oncology 2021 Sep 1. [Epub ahead of print] <<[PubMed-Link](#)>>

Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, Stronisch T, Farmer K, Rentzsch K, Tessmer A, Grohe C, Finke C.

---

Paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) are immune-mediated disorders of the nervous system that occur in the setting of tumor diseases and may be associated with neuronal autoantibodies. Lung cancer is the most common tumor in PNS. The study of PNS is one of the major goals of the research consortium CONNECT-GENERATE, funded by the German Ministry of Education and Research.

In a previous retrospective work, we found a high frequency of neuronal autoantibodies in patients with various types of tumors and demonstrated that these antibodies are associated with cognitive impairment. Indeed, cognitive impairment in the context of cancer (cancer-related cognitive impairment: CRCI) is an increasingly relevant complication in tumor patients, partly due to improved long-term survival in many tumor types. Importantly, cognitive deficits can occur independently - and already before the onset - of tumor therapy (e.g. chemotherapy, radiation, etc.) - but the underlying mechanisms are largely unclear.

In the current study, we investigated the relationship between neuronal autoantibodies and cognitive deficits in patients with lung cancer. In cooperation with the Evangelische Lungenklinik Berlin, 167 patients with small cell and non-small cell lung cancer were prospectively included. We (i) analyzed patient serum for neuronal autoantibodies; (ii) performed extensive neuropsychological testing for all cognitive domains; and (iii) a detailed neurological examination.

Neuronal autoantibodies were detected in more than one-third of patients (37%). Antibodies were directed against surface antigens (11%) and intracellular neuronal antigens (10%). Cognitive deficits, defined according to the international CRCI criteria, were found in 67%. Patients with neuronal autoantibodies had a significantly increased risk of cognitive deficits (11-fold increased in patients with small cell lung cancer). Interestingly, autoantibodies against previously unknown neuronal antigens were found in 17% of patients, but were also associated with cognitive deficits.

The results of this study indicate that neuronal autoantibodies are associated with cognitive deficits in patients with lung cancer. Thus, they represent a possible pathogenic factor in the development of cancer-related cognitive impairment. This potential immune-mediated mechanism of cognitive deficits might open up new therapeutic options. At the same time, the increasingly successful use of tumor immunotherapies (e.g. immune checkpoint inhibitors) requires a better understanding of the complex interplay between the immune system, tumor pathology, and paraneoplastic neurological syndromes.

---

Author: **Frederik Bartels and Carsten Finke**

Contact: [frederik.bartels@charite.de](mailto:frederik.bartels@charite.de) and [carsten.finke@charite.de](mailto:carsten.finke@charite.de)