

Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przeciwnowotworowej *Tyrosine kinase inhibitors in anticancer therapy*

Katarzyna Sobańska, Edyta Szalek, Agnieszka Kamińska, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Rozwój wiedzy na temat molekularnego podłoża oraz mechanizmów transformacji wielu chorób nowotworowych doprowadził do powstania nowego podejścia terapeutycznego zwanego terapią celowaną. Kinazy tyrozynowe pełnią kluczową rolę w procesie transdukcji sygnałów i kontrolują wiele ważnych procesów, zarówno w komórkach prawidłowych jak i nowotworowych. Hamowanie szlaków sygnałowych, realizowanych za pośrednictwem onkogennych kinaz tyrozynowych wydaje się być obiecującym celem terapii przeciwnowotworowej. Niniejszy artykuł stanowi przegląd aktualnej wiedzy na temat inhibitorów kinaz tyrozynowych. (*Farm Współ* 2011; 4: 185-190)

Słowa kluczowe: inhibitory kinaz tyrozynowych, terapia celowana

Abstract

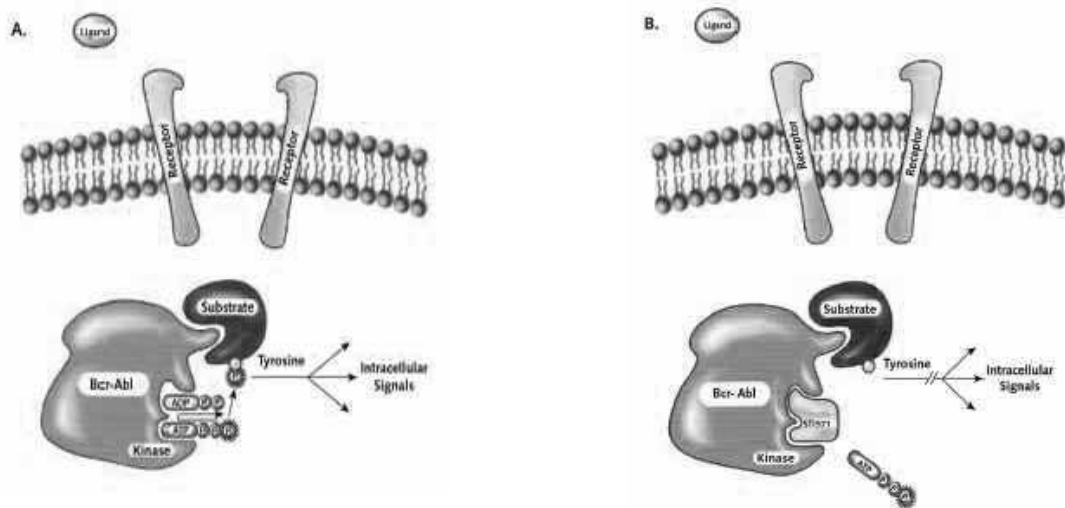
The development of knowledge concerning the molecular background and mechanisms of transformation of many neoplastic diseases led to the development of a new therapeutic approach called targeted therapy. Tyrosine kinases play a key role in the process of signal transduction and control many important processes both in normal and neoplastic cells. Signaling pathway inhibition by means of oncogenic tyrosine kinases seems to be a promising aim of anti-neoplastic therapy. This article is an overview of the current knowledge of tyrosine kinase inhibitors. (*Farm Współ* 2011; 4: 185-190)

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy

Chemioterapia jest jedną z trzech podstawowych metod leczenia chorób nowotworowych, opartą na stosowaniu naturalnych i syntetycznych leków cytostaticznych. Większość z nich na ogół nie działa wybiórczo na komórki nowotworowe, ale uszkadza również prawidłowe, szybko dzielące się komórki (szpik kostny, komórki nabłonkowe, komórki rozrodcze, komórki układu chłonnego), co niesie ze sobą wiele istotnych działań niepożądanych. Wąski współczynnik terapeutyczny leków cytostaticznych oraz nieswoistość działania sprawiają, że skuteczność konwencjonalnej terapii jest ograniczona i często trudna do przewidzenia. W tej sytuacji coraz więcej uwagi poświęca się lekom przeciwnowotworowym o mechanizmie działania odmiennym od dotychczas stosowanych cytostatyków [1]. Rozwój wiedzy na temat molekularnych

podstaw funkcjonowania komórek nowotworowych oraz mechanizmów transformacji nowotworowej umożliwił powstanie nowego podejścia terapeutycznego zwanego terapią celowaną. Terapia celowana z założenia polega na hamowaniu określonych szlaków sygnałowych zaangażowanych w procesy onkogenezy, za pomocą związków selektywnie modyfikujących właściwości biologiczne komórek nowotworowych lub otaczającego je środowiska [2,3]. W porównaniu do konwencjonalnej chemioterapii terapia celowana charakteryzuje się wysoką specyficnością wobec komórek nowotworowych, a w rezultacie większą skutecznością oraz niższym poziomem toksyczności wobec prawidłowych tkanek [4].

Głównymi modulatorami szlaków przekazywania sygnałów w komórkach są białka regulatorowe



A. Konstitutywnie aktywna kinaza tyrozynowa Bcr-Abl przyłącza cząsteczkę ATP, następuje przeniesienie reszty fosforanowej z ATP na tyrozynę białka substratowego, przez co sygnał proliferacyjny jest nieustannie przekazywany do jądra komórkowego.

B. **Imatinib** przyłącza się do kinazy tyrozynowej w miejscu przeznaczonym dla cząsteczki ATP, co uniemożliwia fosforylację reszty tyrozynowej substratu i tym samym blokuje aktywację białek przekazujących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego.

Rycina 1. Molekularny mechanizm działania inhibitorów kinaz tyrozynowych na przykładzie imatinibu [12]
Figure 1. The mechanism of action of Imatinib mesylate

o aktywności kinaz tyrozynowych. Kinazy tyrozynowe pośredniczą w regulacji większości dróg przenoszenia sygnału zewnątrzkomórkowego, a przez modyfikację swoich substratów kontrolują wiele ważnych procesów komórkowych, takich jak: regulacja wzrostu (również patologicznego), różnicowania, kontrola cyklu komórkowego, regulacja kształtu i adhezji komórek, sygnalizacja transbłonowa i wewnątrzkomórkowa, kontrola wielu szlaków metabolicznych, regulacja transkrypcji, regulacja działania kanałów jonowych oraz receptorów niektórych neurotransmiterów [2,5]. Kinazy tyrozynowe receptorowe stanowią integralną część receptorów błonowych i uczestniczą w przekazywaniu sygnałów zewnątrzkomórkowych, inicjowanych przez czynniki wzrostu, hormony, peptydy, natomiast kinazy tyrozynowe niereceptorowe, będące częścią białek cytoplazmatycznych, pośredniczą w przenoszeniu sygnałów wewnątrzkomórkowych inicjowanych przez cytokiny, antygeny i integryny. Aktywacja kinaz indukuje kaskadę białek, w wyniku czego sygnał przekazywany jest ostatecznie do jądra komórkowego [4,5].

Ze względu na kluczową rolę kinaz tyrozynowych w złożonym procesie transdukcji sygnałów, precyzyjna

regulacja ich aktywności warunkuje prawidłowe funkcjonowanie wszystkich komórek organizmu. Jednak w wielu chorobach, zwłaszcza nowotworowych, stwierdza się zaburzenia w przekazywaniu sygnału realizowanego przy udziale kinaz tyrozynowych. W wielu przypadkach, na skutek mutacji i nadekspresji genów kodujących kinazy, dochodzi do zmian w strukturze i konstitutywnej, niezależnej od wiązania z ligandem aktywacji tych enzymów. Ostatecznym efektem jest niekontrolowany wzrost i proliferacja komórek nowotworowych, indukcja efektów antyapoptotycznych, promocja angiogenezy i przerzutowanie [4,5]. Dlatego też zahamowanie sygnału przekazywanego przez kinazy tyrozynowe stało się obiecującym celem terapii przeciwnowotworowej.

Inhibitory kinaz tyrozynowych działają poprzez wiązanie i blokowanie domeny odpowiedzialnej za wiązanie ATP, w centrum katalitycznym enzymu. Połączenie to zapobiega aktywacji kinazy, a w efekcie kaskady białek przekazujących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego. Większość inhibitorów nie jest całkowicie specyficzna i wykazuje powinowactwo do kilku kinaz tyrozynowych [3,5,6].

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz charakteryzują się dużą skutecznością. Wpływają wybiórczo na komórki nowotworowe, w związku z czym posiadają mniejsze lub inne działania niepożądane w porównaniu do leków cytostatycznych [6]. Ponadto leki te występują w większości w postaci doustnej, co podnosi komfort życia pacjentów podczas terapii oraz eliminuje ryzyko powikłań występujących po podaniu donaczyniowym. Ze względu na korzystny profil bezpieczeń-

stwa oraz potencjalny synergizm działania, mogą być stosowane w skojarzeniu z klasyczną chemioterapią i radioterapią [4,6].

Wiele związków wykazujących aktywność inhibitorów kinaz tyrozynowych znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych i przedklinicznych. Do leczenia przeciwnowotworowego zarejestrowano dotychczas kilka leków z tej grupy. Najważniejsze z nich zaprezentowano poniżej.

Tabela 1. Wybrane inhibitory kinaz tyrozynowych i molekularne punkty uchwytu ich działania [4-6,8]

Inhibitor kinazy tyrozynowej	Cel molekularny	Wskazania do stosowania
Imatinib	Bcr-Abl c-Kit PDGFR	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła białaczka szpikowa/ ostra białaczka szpikowa • nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego • zespoły mielodysplastyczne, mieloproliferacyjne • zespół hypereozynofilowy • przewlekła białaczka eozynofilowa • Dermatofibrosarcoma protuberans
Dasatinib	Bcr-Abl PDGFR c-Kit Src	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła białaczka szpikowa
Nilotinib	Bcr-Abl PDGFR c-Kit	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła białaczka szpikowa
Ponatinib	Bcr-Abl	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła białaczka szpikowa
Bosutynib	Abl Src	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła białaczka szpikowa
Gefitinib	EGFR1	<ul style="list-style-type: none"> • niedrobnokomórkowy rak płuc
Erlotinib	EGFR1	<ul style="list-style-type: none"> • niedrobnokomórkowy rak płuc • rak piersi • rak trzustki • rak jelita grubego
Lapatanib	EGFR1 EGFR2	<ul style="list-style-type: none"> • rak piersi
Canertinib	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • niedrobnokomórkowy rak płuc • rak piersi
Semaxinib	VEGF c-Kit FLT-3	<ul style="list-style-type: none"> • ostra białaczka szpikowa
Vatalanib	VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 PDGFR c-Kit c-FMS	<ul style="list-style-type: none"> • szpiczak mnogi • rak odbytu • rak prostaty • gruczolakorak nerek • glejak wielopostaciowy
Sunitynib	VEGFR PDGFR c-Kit FLT-3	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego • gruczolakorak nerek • guzy neuroendokrynne trzustki
Sorafenib	c-Kit FLT-3 VEGFR PDGFR RAF/MEK/ERK	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory nerek • rak trzustki • rak jelita grubego • rak jajnika
Tandutinib	FLT-3 c-Kit	<ul style="list-style-type: none"> • ostra białaczka szpikowa
Leflunomid	PDGFR EGFR FGFR	<ul style="list-style-type: none"> • rak prostaty • glejak wielopostaciowy

1. Inhibitory kinaz tyrozynowych niereceptorowych

Jednym z najważniejszych molekularnych punktów uchwytu inhibitorów kinaz tyrozynowych jest fuzyjne białko Bcr-Abl, pełniące kluczową rolę w patogenezie przewlekłej białaczki szpikowej (CML ang. *chronic myeloid leukemia*) oraz ostrej białaczki limfocytowej B-komórkowej (B-ALL ang. *acute lymphoblastic leukemia*). W badaniach klinicznych znajdują się inhibitory kinaz tyrozynowych z rodziny Src i JAK [5,6].

IMATINIB był pierwszym zarejestrowanym w terapii przeciwnowotworowej lekiem z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Działanie imatinibu polega na kompetywnym blokowaniu aktywności kinaz c-Abl i Bcr-Abl. Imatinib hamuje również kinazy tyrozynowe receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGF-R, jak również receptora czynnika komórek pnia c-Kit, zlokalizowanego na powierzchni komórek nowotworowych zrębu przewodu pokarmowego (GIST ang. *gastrointestinal stromal tumors*). Stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej oraz w leczeniu nieoperacyjnych i przerzutowych nowotworów przewodu pokarmowego pozwala uzyskać wysoki odsetek remisji, przy względnie niskiej toksyczności [4,6,8]. Poważnym problemem terapii imatinibem jest pierwotnie istniejąca lub rozwijająca się w trakcie leczenia oporność. Dotyczy ona około 20-30% przypadków leczenia pierwszorzętowego [8]. Najważniejszymi mechanizmami oporności są mutacje punktowe w obrębie domeny kinazy tyrozynowej, amplifikacja i nadekspresja genu *bcr-abl*, wykształcenie alternatywnych, onkogennych dróg przewodzenia sygnału w komórkach nowotworowych, jak również zaburzenia w transporcie leku do komórek (zwiększona aktywność białek transportowych, które usuwają lek z komórek [glikoproteina P] lub zmniejszony dokońrkowy transport leku [hOCT1]) [9]. Stanowią one wskazanie do zastosowania inhibitorów II generacji – dasatinibu lub nilotinibu. Wybór jednego z tych leków zależy przede wszystkim od profilu ich toksyczności, chorób współistniejących, interakcji z innymi lekami, a także od typu mutacji genu *bcr-abl* [8].

DASATINIB – inhibitor kinazy tyrozynowej Bcr-Abl, który w odróżnieniu od imatinibu przyłącza się zarówno do formy aktywnej jak i nieaktywnej enzymu. Hamuje również kinazy z rodziny Src, PDGFR i c-Kit. Wykazano, że dasatinib jest 325-krotnie silniejszym inhibitorem niezmutowanego genu *bcr-abl* niż imati-

nib i zachowuje skuteczność w sytuacjach oporności spowodowanej mutacjami genu *bcr-abl*, oprócz mutacji T315I/A, F317L i V299L. Poprzez działanie na kinazę Src pokonuje oporność w zaawansowanych stadiach CML. Stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, w przypadku występowania oporności na imatinib [5-7,10].

NILOTINIB – związek strukturalnie podobny do imatinibu, wiąże się z nieaktywną formą domeny kinazy Abl, blokując ją 30-krotnie silniej niż imatinib. Jest skuteczny we wszystkich przypadkach oporności na imatinib wywołanych mutacjami genu *bcr-abl* z wyjątkiem mutacji T315I, Y253H/F, E255V/K i F359V. Wykazuje porównywalną do imatinibu aktywność wobec kinaz c-Kit i PDGFR oraz nie działa na kinazę Src [5-7,10].

PONITYNIB – inhibitor kinazy Bcr-Abl, który hamuje również zmutowane białko Bcr-Abl. Jest skuteczny w przypadku wystąpienia mutacji T315I, na którą oporne są trzy zarejestrowane inhibitory. Związek ten jest na etapie I fazy badań klinicznych [8].

BOSUTYNIB jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ABL oraz kinaz z rodziny Src. Nie wykazuje aktywności wobec kinaz PDGFR, FGF oraz IGF-1. Obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych [8,10].

2. Inhibitory kinaz tyrozynowych receptorowych

▪ receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)

Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) składa się z 4 receptorów błonowych o aktywności kinaz tyrozynowych: EGFR (ErbB1, Her1), ErbB2 (Her2), ErbB3 (Her3) oraz ErbB4 (Her4). Nadekspresja tych receptorów stwierdzana jest w wielu nowotworach, między innymi w nowotworach złośliwych okolic głowy i szyi, niedrobnokomórkowym raku płuc, raku jelita grubego, szyjki macicy, gruczołu krokowego, piersi, jajnika, żołądka i trzustki. Aktywacja EGFR stymuluje śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu, pełniący nadrzędną rolę w procesie angiogenezy [5,6,11].

GEFITINIB – kompetycyjny, selektywny inhibitor kinazy EGFR. Wykazuje 200-krotnie większe powinowactwo do kinazy ErbB1w porównaniu do kinazy ErbB2, hamuje również neoangiogenezę nowotworu. Zarejestrowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, jednak skuteczność jego działania uwarunkowana jest obecnością mutacji w domenie

kinazy EGFR, które występują tylko u nielicznych pacjentów [4,6,11].

ERLOTYNIB – odwracalny, selektywny inhibitor kinazy EGFR (ErbB1). Ma zbliżoną do gefitinibu strukturę i aktywność biologiczną. Podobnie jak gefitinib wykazuje ograniczoną aktywność w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. W połączeniu z chemioterapią badany jest pod kątem skuteczności w innych nowotworach, głównie raku piersi, a także raku trzustki i jelita grubego [4,6,11].

LAPATINIB – w odróżnieniu od gefitinibu i erlotynibu hamuje zarówno kinazę EGFR1 jak i EGFR2. Brak selektywności uzasadnia szersze spektrum działania przeciwnowotworowego oraz większą skuteczność kliniczną. W skojarzeniu z kapecytabiną skierowany jest do leczenia zaawansowanego i/lub przerzutowego raka piersi wykazującego nadekspresję Her2, po niepowodzeniu terapii trastuzumabem [4,6].

CANERTINIB – jest nieodwracalnym i nieselektywnym inhibitorem wszystkich kinaz z rodziny EGFR. Wykazuje aktywność w stosunku do różnych typów nowotworów piersi, zarówno *in vitro* jak *in vivo*. Obecnie trwają badania nad skutecznością tego leku w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc oraz raka piersi [4,6].

▪ receptorów naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGFR)

Tworzenie nowych naczyń krwionośnych stanowi istotny problem w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, nowotwory. Nadrzędną rolę w procesie angiogenezy odgrywają czynniki wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) oraz angiopoetyny [5]. VEGF jest wydzielany niemal przez wszystkie nowotwory lite, a także tkanki tworzące zrąb guza w odpowiedzi na niedobór tlenu [4]. Hamowanie angiogenezy jest jednym z celów terapii przeciwnowotworowej, ograniczającym proliferację i przeżycie komórek nowotworowych.

SEMAXINIB jest pierwszym testowanym klinicznie inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGF. Silnie i nieselektywnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej VEGFR-2, białka c-Kit oraz receptora FLT-3. W badaniach klinicznych II fazy wykazuje dużą skuteczność w leczeniu ostrej białaczki szpikowej [4,6].

VATALANIB – selektywny inhibitor receptorów VEGFR1, VEGFR 2 i VEGFR 3. Przy większych stężeniach hamuje również receptor PDGFRβ, kinazę c-Kit oraz c-FMS. Badania wykazały, że vatalanib

zmniejsza gęstość naczyń krwionośnych tkanki nowotworowej bez bezpośredniego wpływu na komórki nowotworowe, co sugeruje, iż głównym mechanizmem jego działania jest hamowanie procesu angiogenezy. Vatalanib działa również bezpośrednio na komórki szpiczaka mnogiego w szpiku kostnym, hamując rozrost i przeżycie komórek nowotworowych. Inhibitor ten stosowany jest samodzielnie oraz w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nowotworu odbytu, zaawansowanym raku prostaty i gruczolaka nerek, a także w opornym na leczenie glejaku wielopostaciowym [4,6].

SUNITYNIB – jest inhibitorem kinaz tyrozynowych o szerokim spektrum aktywności w stosunku do receptorów VEGFR, PDGFR, c-Kit oraz FLT-3, wskutek czego wykazuje zarówno działanie przeciwnowotworowe, jak i antyangiogenne. Zatwierdzony jest do leczenia zaawansowanych i/lub przerzutowych nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu terapii imatinibem, w leczeniu zaawansowanych gruczolakoraków nerek oraz guzów neuroendokrynych trzustki [4,6].

SORAFENIB – jest inhibitorem o podwójnym mechanizmie działania. Poprzez blokowanie kinaz tyrozynowych c-Kit i FLT-3 oraz receptorów VEGFR i PDGFR ogranicza proliferację i angiogenezę nowotworu. Ponadto hamuje szlaki przekazywania sygnałów, w które zaangażowane są kinazy serynowo/treoninowe RAF/MEK/ERK. Wykazuje dużą skuteczność w leczeniu nowotworów nerek, trzustki, jelita grubego oraz jajników. Spektrum działania sorafenibu wydaje się być szczególnie obiecujące w leczeniu raka wątrobowokomórkowego [4,6].

▪ receptorów płytkowych czynników wzrostu (PDGFR)

Rodzina receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu zaangażowana jest w proces powstawania wielu typów nowotworów. Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) bierze udział w procesie wzrostu, proliferacji, różnicowania oraz angiogenezy. Mutacje receptora FLT3 są jednym z głównych czynników patogenetycznych ostrej białaczki szpikowej (AML), natomiast mutacje w obrębie kinazy białkowej Kit odgrywają istotną rolę w transformacji zarówno ostrej białaczki szpikowej, jak również nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego i w mastocytozie układowej. Inhibitory PDGFR stanowią przedmiot wielu badań klinicznych, a spektrum działania więk-

szości z nich obejmuje kilka kinaz tyrozynowych [4,6].

TANDUTINIB – początkowo zaprojektowany jako inhibitor receptora FLT-3, wykazuje również aktywność wobec normalnego oraz zmutowanego białka c-Kit. Aktualnie trwają badania klinicznych II fazy nad jego zastosowaniem w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.[6]

LEFLUNOMID – oprócz kinaz receptorowych PDGFR, częściowo hamuje również kinazy receptorów EGFR i FGFR. Jako lek immunosupresyjny wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Ponadto badania kliniczne wykazują jego skuteczność w leczeniu raka prostaty, glejaka wielopostaciowego oraz wielu innych nowotworach.[4,6]

Inhibitory kinaz tyrozynowych stanowią bardzo liczną i dynamicznie rozwijającą się grupę związków. Zastosowanie niektórych inhibitorów w praktyce klinicznej pozwala na uzyskanie istotnych korzyści w leczeniu wielu nowotworów. Sukces tych leków przyczynia się do poszukiwania związków bardziej selektywnych i lepiej tolerowanych przez ludzki organizm. Ze względu na często pojawiającą się oporność, coraz więcej uwagi poświęca się możliwościom optymalizacji terapii tymi lekami. Ponieważ szlaki sygnałowe w komórkach nowotworowych są zaburzane w różnym stopniu, w efekcie różnorodnych zmian

genetycznych, zahamowanie jednego szlaku sygnałowego jest niewystarczające. Przedmiotem dyskusji staje się więc kwestia skuteczności stosowania jednego nieselektywnego inhibitora o szerokim spektrum działania bądź połączenia kilku selektywnych inhibitorów. Najwłaściwszym sposobem zwiększenia efektywności terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych jest indywidualizacja terapii, mająca na celu dopasowanie leku zarówno do rodzaju nowotworu jak i konkretnego pacjenta. Uwzględniając swoistość danego leku, jego właściwości farmakokinetyczne, efekty toksyczne, prawdopodobieństwo wystąpienia oporności, jak również specyfikę nowotworu, w jednym przypadku skuteczniejsze może okazać się zastosowanie jednego inhibitora o szerokim spektrum działania, w innym lepsze rezultaty kliniczne pozwoli uzyskać połączenie kilku selektywnych inhibitorów [6].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Sobańska
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 53
✉ sobanska.kasia@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Orzechowska-Juzwenko K. Farmakodynamika leków stosowanych w leczeniu Nowotworów. W: Farmakodynamika Janiec W, Krupinska J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005. Str. 834-79.
2. Zografos GC, Domeyer PJ. Tyrosine kinase inhibitors and signal transduction: molecular biology and latest data. *Współcz Onkol* 2005;9:43-7.
3. Saijo N. Progress in Cancer Chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:855-62.
4. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *JPET* 2005;315:971-9.
5. Klein A, Kisielewska J. Tyrfostiny – drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz Tyrozynowych. *Postępy biologii komórki* 2007;34:477-94.
6. Broekman F, Giovanetti E, Peters GJ. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol* 2011;2:80-93.
7. Hellmann A, Prejzner W, Frydecka I, Mital A. Nowotwory mieloproliferacyjne. W: *Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna* 2010. str. 1540-1544.
8. Prejzner W, Hellmann A. Postępy w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. *Postępy Nauk Medycznych* 2011;6:486-9.
9. Grzybowska-Izydorczyk O, Góra-Tybor J, Robak T. Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2006;60:490-497. data wejścia 10.12.2011.
10. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present and future. *Am J Hematol* 2009;84:287-93.
11. Wojtukiewicz MZ, Rybałtowski M, Sierko E. Podstawy biologiczne terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *J Oncol* 2008;58:260-71.
12. Kurzrock R, Kantarjian HM, Drucker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosomepositive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138:819-30.