Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 4 (136–139)

Związki hamujące przekazywanie sygnałów w komórkach i ich zastosowanie w leczeniu nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem terapii ostrej białaczki szpikowej

Signal transduction inhibitors and their use in the cancer treatment, with particular interest to the therapy of acute myeloid leukemia

Daria Nurzyńska, Andrzej Deptała

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Obecnie uznana za standardową terapia ostrych białaczek szpikowych z zastosowaniem cytarabiny i chemioterapeutyków z grupy antracyklin pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u większości pacjentów, jednak u części z nich, u których niemożliwe było przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, należy oczekiwać wznowy choroby. Stosowane leczenie drugorzutowe cechuje znacznie niższa skuteczność, a uzyskiwane remisje są krótkotrwałe. Konieczne jest więc zastosowanie nowych leków, o mechanizmie działania odmiennym od dotychczas będących w użyciu chemioterapeutyków. W artykule przedstawiono przebieg i mechanizmy regulujące przekazywanie sygnałów do komórek za pośrednictwem błonowych receptorów pobudzanych przez zewnątrzkomórkowe cytokiny, ze szczególnym uwzględnieniem roli białek RAS i kinaz białkowych C. Ponadto opisano właściwości i działanie związków modyfikujących aktywność wymienionych białek, przedstawiając wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nad zastosowaniem inhibitorów białek RAS i modulatorów kinazy białkowej C u pacjentów z nawrotową lub oporną na dotychczasowe leczenie białaczką szpikową.

Słowa kluczowe: białka RAS, inhibitory transferazy farnezylowej, kinaza proteinowa C, briostatyna 1.

Considered as a standard, therapy of acute myeloid leukemia with cytarabine and antracyclins allows to achieve complete remission in the majority of patients. However some of them, who are not eligible for stem cell transplantation, are likely to relapse. The second line treatment is much less effective and does not allow for durable remissions. Hence, the new therapeutics, with novel mechanism of action, are required. In the article we reviewed the process of signal transduction, underlining the role of RAS proteins and protein kinases C. Moreover, the biological and chemical properties of agents that modify the function of mentioned proteins are described, followed by the results of finished to date or currently undergoing clinical trials of the effectiveness of farnesyltransferase inhibitors and protein kinase C downregulators in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia.

Key words: RAS proteins, farnesyltransferase inhibitors, protein kinase C, bryostatin 1.

WSTĘP

Zewnątrzkomórkowe sygnały pochodzące ze środowiska, w którym komórki się znajdują, wpływają na podstawowe procesy zachodzące w ich wnętrzu i warunkują ich przetrwanie, proliferację i różnicowanie. Wpływ ten wywierany jest poprzez regulację stężenia i aktywności białek wewnątrzkomórkowych. Zawartość białek w komórkach zależy bezpośrednio od transkrypcji i translacji odpowiednich genów oraz szybkości rozpadu cząsteczek (proteolizy), podczas gdy aktywność białek i możliwość pełnienia przez nie należnych im funkcji zależą od odpowiedniej lokalizacji w komórce i oddziaływań z innymi białkami wewnątrzkomórkowymi. Wszystkie te procesy regulowane są pośrednio przez zewnątrzkomórkowe cytokiny. Obecnie uważa się, że obecność cytokin w środowisku zewnątrzkomórkowym jest niezbędna do przeżycia komórek. W odpowiednim stężeniu cytokiny oddziałujące na swoiste receptory, poza sygnałem do przetrwania komórek, przekazują bodźce do ich wzrostu, podziału i różnicowania (stąd powszechnie nazywane są czynnikami wzrostowymi). Brak czynników wzrostowych równoważny jest z brakiem sygnału do przeżycia i zapoczątkowuje apoptozę, czyli programowaną śmierć komórki [1].

Związanie się zewnątrzkomórkowych cytokin z receptorami błonowymi zapoczątkowuje kaskadę zjawisk polegających na aktywacji lub deaktywacji (najczęściej poprzez przyłączenie lub odłączenie grupy fosforanowej, czyli odpowiednio fosforylację i defosforylację) białek rozpoczynających łańcuch przekaźników wewnątrzkomórkowych. Białka te posiadają aktywność kinaz, dzięki czemu mogą w podobny sposób aktywować białka tworzące kolejne, niższe piętra kaskady. Ostatnim ogniwem łańcucha są znajdujące się w obrębie jądra komórkowego czynniki transkrypcyjne i regulowane przez nie geny, których ekspresja umożliwia proliferację i różnicowanie się komórek oraz powoduje syntezę białek regulujących cykl komórkowy, transport endosomalny i mechanizmy apoptotyczne (ryc. 1.).

Jednymi z najlepiej poznanych białek uczestniczących w przekazywaniu zewnątrzkomórkowych sygnałów do jądra komórkowego i wpływających na aktywację pośredniczących w tym procesie kinaz są białka RAS oraz kinazy C. Poznanie ich funkcji, budowy i znaczenia w procesie onkogenezy stwarza szansę na opracowanie nowych metod farmakoterapii nowotworów. Takich metod wymagają m.in. pacjenci z białaczką szpikową, u których nie udaje się uzyskać remisji całkowitej za pomocą standardowej chemioterapii cytarabiną, lekami z grupy antracyklin (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) i hamującymi topoizomerazy (topotekan, etopozyd) lub u których dochodzi do wznowy związanej najczęściej z obecnością blastów opornych na wcześniej stosowane leki. Nadzieję stanowią nowe związki, o odmiennym od tradycyjnych chemioterapeutyków mechanizmie działania, którym poświęcony jest poniższy artykuł.

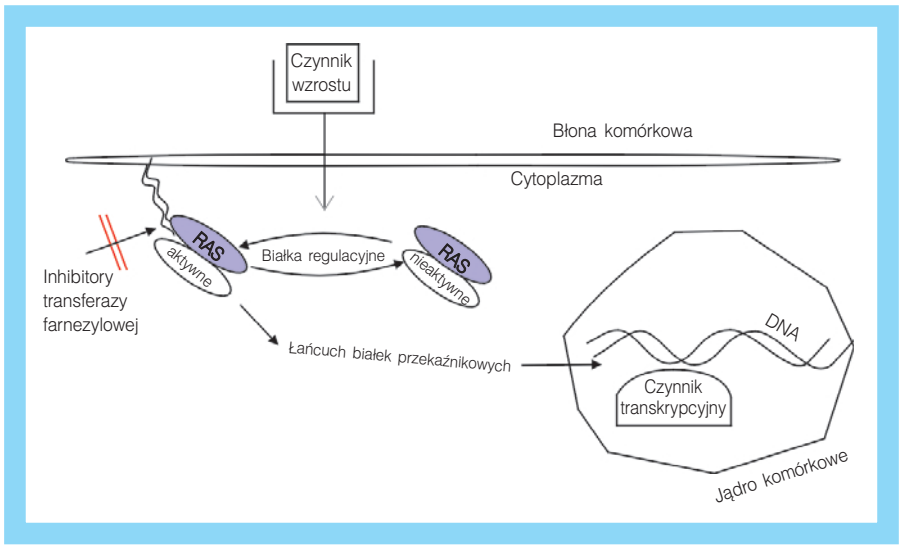
INHIBITORY TRANSFERAZY FARNEZYLOWEJ

Białka RAS należą do rodziny białek G, czyli niskocząsteczkowych białek wewnątrzkomórkowych posiadających zdolność roz-

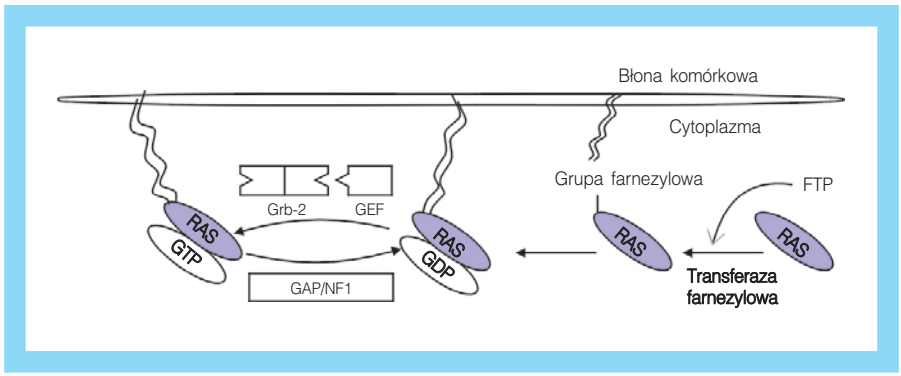
kładania (hydrolizy) wiązania wysokoenergetycznego w cząsteczkach GTP (guanozynotrójfosoforanu). Białka te występują we wszystkich komórkach eukariotycznych i odpowiadają za ich wzrost i różnicowanie pod wpływem zewnątrzkomórkowych cytokin. Przyłączenie się cytokiny do receptora zapoczątkowuje pierwszy etap przekazywania sygnału, czyli aktywację białek, których rola polega na przyłączaniu GTP do cząsteczek RAS (są to białka GRB-2, czyli *growth factor receptor-binding protein* i GEF – *guanine nucleotide exchange factors*). W tej konformacji białka RAS mogą aktywować kolejne białka przekaźnikowe o właściwościach kinaz (np. RAF-1, MAPK, ERK, Rac, Rho), których miejscem docelowym działania są czynniki transkrypcyjne znajdujące się na obszarze jądra komórkowego oraz białka regulujące cykl komórkowy, śródkomórkowy transport endosomalny i adhezję komórek. Obok białek aktywujących RAS, obecne są w komórce inne białka (GAP, czyli *GTPase accelerator protein* i NF1 czyli neurofibromina) przyspieszające hydrolizę GTP i zatrzymujące proces przekazywania sygnału [2].

Białka RAS są produktem jednego z trzech protoonkogenów: *H-Ras*, *K-Ras* i *N-Ras*. Wynikiem translacji są białka H-RAS, N-RAS, K-RAS4A i K-RAS4B zbudowane ze 189 lub 188 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 21 kD. Znajdująca się na jednym z końców łańcucha specyficzna sekwencja aminokwasów (określana jako CAAX, gdzie C odpowiada cysteinie, A to aminokwasy alifatyczne, X to metionina lub seryna) jest miejscem potranslacyjnej modyfikacji cząsteczek umożliwiającej im, niezbędną dla funkcjonowania, integrację z wewnętrzną warstwą błony komórkowej [3]. Enzymem biorącym udział w tym procesie jest transferaza farnezylowa, przy udziale której dochodzi do przyłączenia 15-węglowej grupy farnezylowej, koniecznej dla integracji białka z lipidami błony komórkowej (ryc. 2.).

Powstanie cząsteczki białka RAS o odmiennych właściwościach jest wynikiem mutacji punktowej (przeważnie w pozycji 12, 13 i 61), która dotyczy najczęściej protoonkogenu *N-Ras*, rzadziej *K-Ras* i tylko sporadycznie *H-Ras*. W raku gruczołowym trzustki zmutowany protoonkogen *Ras* stwierdzany jest w 90 proc. przypadków, w raku jelita grubego w 50 proc., w raku płuc w 30 proc. [4]. Mutacje zwiększające ekspresję onkogennych białek RAS u osób z ostrą białaczką szpikową zidentyfikowano po raz pierwszy w 1983 r., a częstość ich występowania oceniono na 30 proc. W większości przypadków mutacje dotyczą *N-Ras* [14], rzadziej występują w obrębie *K-Ras* [5]. Zmutowane białka stwierdzano z tą samą częstością w komórkach niezróżnicowanych (M1), jak i zróżnicowanych (M4 i M5). W przypadku pacjentów z ostrą białaczką szpikową, przewlekłą białaczką szpikową i przewlekłą białaczką limfatyczną, u których w klonie komórek białaczkowych nie stwierdzono mutacji w obrębie protoonkogenu *Ras*, zaobserwowano zwiększoną jego ekspresję. Nadekspresja spowodowana jest w tych przypadkach najprawdopodobniej mutacją w obrębie regionu promotorowego *Ras*, której skutkiem jest zmienione wiązanie się czynników transkrypcyjnych z promotorowym odcinkiem DNA [6].



Ryc. 1. Schemat przekazywania sygnału z udziałem białek RAS. Zaznaczono miejsce działania inhibitorów transferazy farnezylowej



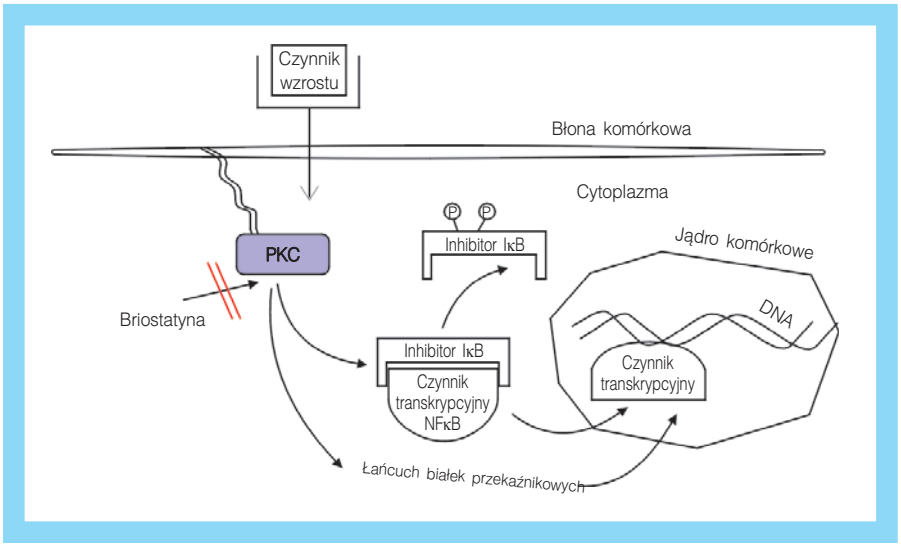
Ryc. 2. Schemat modyfikacji białek RAS przy udziale transferazy farnezylowej (strona prawa) i regulacji aktywacji białek RAS przez białka Grb-2 (białko wiążące się z receptorem dla czynnika wzrostu), GEF (czynniki biorące udział w wymianie nukleotydów guaninowych), GAP (białko przyspieszające działanie hydrolazy guanozynotrójfosforanu), NF1 (neurofibromina 1)

Wspomnieć należy, że również w innych chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego stwierdzono mutacje, które choć nie dotyczą samych protoonkogenów *Ras*, powodują nadmierną aktywację białek będących ich produktem. Są to mutacje białek receptorowych lub przekaźnikowych tworzące wcześniejsze ogniwa łańcucha transdukcji sygnałów (takie zmiany stwierdzano w przypadkach przewlekłej białaczki szpikowej [7] i przewlekłej białaczki mielomonocytowej [8]) lub mutacje białek regulujących bezpośrednio aktywność RAS (w przewlekłej białaczce szpikowej typu dziecięcego [9]).

Fakt, że transferaza farnezylowa jest enzymem kluczowym w procesie tworzenia cząsteczek RAS zdolnych do integracji z warstwą wewnętrzną błony komórkowej (która jest jednym z wielu, ale niezbędnym warunkiem działania tych białek), czyni z tego enzymu cel starań mających za zadanie zahamowanie procesu przekazywania, za pośrednictwem wewnątrzkomórkowych kinaz białkowych, sygnałów zapewniających komórkom nowotworowym warunki do przetrwania.

Wśród cząsteczek o właściwościach hamowania transferazy farnezylowej znajdują się związki syntetyczne, jak i naturalne produkty komórek roślinnych i grzybiczych [10]. W badaniach przedklinicznych udowodniono ich właściwości hamowania wzrostu komórek zawierających zmutowane H-RAS i K-RAS w hodowlach *in vitro* [11, 12] oraz na zwierzęcych modelach białaczki szpikowej, raka płuc i raka trzustki [13, 14].

Pierwszym związkiem poddanym badaniom klinicznym II fazy jest przeznaczony do stosowania doustnego R115777 (pod nazwą tipifornib), heterocykliczny analog związku przeciwgrzybiczego, zawierającego grupę imidazolową. W badaniach przedklinicznych jego stosowanie powodowało u zwierząt odwracalne i zależne od dawki zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zanik jąder i mielosupresję. W badaniach klinicznych I fazy pacjenci z guzami litymi przyjmowali lek doustnie w różnych dawkach przez różny



Ryc. 3. Udział kinaz białkowych C w przekazywaniu sygnałów zewnątrzkomórkowych. Zaznaczono miejsce działania briostatyny

czas – od 5 dni co 2 tyg. aż do stosowania ciągłego. Towarzyszyły temu niewielkie działania niepożądane w postaci osłabienia, nudności i wymiotów, przemijającej w ciągu doby po odstawieniu leku neuropatii, odwracalnego uszkodzenia nerek oraz neutropenii i małopłytkowości stopnia 3. i 4. [15]. U jednego z pacjentów z przerzutami raka jelita grubego uzyskano zmniejszenie stężenia CEA i brak progresji choroby przez 5 mies.

Po zastosowaniu leku u 34 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką remisja częściowa wystąpiła w 8 przypadkach, a remisja całkowita trwająca ponad 3 mies., w 2 przypadkach. Lek stosowano przez 7 do 21 dni, a w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub braku progresji choroby powtarzano cykl leczenia po tygodniowej przerwie. Maksymalna tolerowana dawka leku wyniosła 1 200 mg i powodowała zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Mniejszym dawkom towarzyszyło podwyższenie stężenia kreatyniny (przy 600 mg 2 razy dziennie), parestezje, polidypsja i krótkotrwała niewydolność nerek (przy 900 mg 2 razy dziennie). Wpływ leku na aktywność transferazy farnezylowej kontrolowano pośrednio, poprzez ocenę zawartości w komórkach farnezylowanej lamininy A. W trwającym obecnie badaniu klinicznym II fazy R115777 podawany jest doustnie pacjentom z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką szpikową w dawce 600 mg 2 razy/dobę przez 21 dni w cyklach 28-dniowych.

INHIBITORY KINAZ BIAŁKOWYCH C

Kinazy białkowe C (PKC) występują niemal we wszystkich komórkach eukariotycznych i odpowiedzialne są za fosforylację szeregu białek wewnątrzkomórkowych. Występują one w komórkach w postaci aktywnej, podobnie jak białka RAS, w połączeniu z warstwą lipidową błony komórkowej [16]. PKC bierze udział w fosforylacji inhibitora czynników transkrypcyjnych z rodziny NF?B/Rel. Powoduje to uwolnienie czynników transkrypcyjnych i umożliwia im wnikanie do jądra komórkowego i aktywację odpowiednich genów [17]. Kinazy białkowe C aktywują także bezpośrednio jedno z białek stanowiących element kaskady białek przekaźnikowych związanych z RAS (ryc. 3.). Zwiększenie degradacji cząsteczek kinazy białkowej C prowadzi do zmniejszenia aktywności kompleksu kinaz białkowych, czego skutkiem jest zahamowanie mechanizmów antyapoptotycznych w komórkach [18].

Zdolność do wiązania się z kinazą białkową C i przyspieszania jej degradacji posiada briostatyna 1, 26-węglowy związek o budowie makrolidowej, będący naturalnym produktem morskiego bezkręgowca *Bugula neritina*. Obecność w różnych komórkach odmiennych izoform kinazy białkowej C jest najprawdopodobniej przyczyną niejednorodnego wpływu briostatyny na komórki. Poza obniżaniem aktywności PKC i działaniem pro-apoptotycznym, briostatyna *in vitro* indukuje różnicowanie komórek nowotworowych, zwiększa pośrednio wrażliwość komórek na niektóre cytokiny (zwłaszcza ważne dla układu krwiotworzenia CFU-GM, CFU-E, GM-CSF i G-CSF), a także wywiera efekt przeciwnowotworowy przez działanie immunomodulujące (zwiększa aktywność komórek fagocytujących) [19].

Wpływ briostatyny na apoptozę komórek białaczkowych wykazano w badaniu z zastosowaniem linii ludzkich komórek białaczki szpikowej, które wykazują zmniejszoną wrażliwość na arabinozyd cytozyny (wynikającą ze zwiększonej ekspresji antyapoptotycznego białka BCL-2). Po inkubacji tych komórek (oraz komórek z prawidłową produkcją tego białka) z briostatyną 1, cechy apoptozy po dodaniu ara-C były podobnie nasilone w obydwu liniach komórek, a nawet intensywniejsze w komórkach z nadmiarem białka antyapoptotycznego [20].

W badaniach klinicznych pierwszej fazy podawanie briostatyny 1 w całodobowym wlewie dożylnym przez 8 tyg., związane było z ograniczającym dalsze zwiększanie dawki działaniem niepożądanym w postaci mialgii, dotyczącej przede wszystkim mięśni kończyn dolnych i mięśni ruchowych gałek ocznych. W trakcie stosowania występowała także niewielkiego stopnia trombocytopenia, niedokrwistość i granulocytopenia oraz gorączka i senność. U niemal wszystkich pacjentów występowało obniżenie stężenia hemoglobiny o 1 g/dl i obniżenie hematokrytu w przeciągu tygodnia od podania leku. W badaniu z zastosowaniem znakowanych radioizotopem erytrocytów wykazano, że przyczyną takich zmian była sekwestracja krwinek w wątrobie. Maksymalna tolerowana dawka wynosiła 25 μg/m^2 [21].

W związku z obserwowanym w badaniach przedklinicznych synergizmem briostatyny i ara-C w indukowaniu apoptozy ludzkich komórek białaczkowych, rozpoczęto badanie I fazy, w którym pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową ostrą białaczką szpikową lub limfatyczną otrzymywali briostatynę w zwiększanej stopniowo dawce, przed i po terapii z zastosowaniem wysokich dawek ara-C. Wstępna dawka briostatyny wynosiła 12,5 μg/m^2 (wlew całodobowy), a po godzinie od zakończenia wlewu podawano ara-C w dawce 1,5 g/m^2 co 12 godz. przez 2 kolejne dni. W dniu 8 i 9 powtarzano wlew ara-C, a następnie (dnia 10) wlew briostatyny, w takich samych dawkach jak początkowo. Zwiększanie pierwszej dawki briostatyny ograniczane było przez przedłużającą się granulocytopenię i małopłytkowość oraz przemijającą hiperbilirubinemię. U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu zaobserwowano zmniejszenie się liczby blastów we krwi obwodowej. Oceniono także wpływ leku na aktywność kinazy C w komórkach białaczkowych – aktywność ta zmniejszała się w niektórych komórkach o 85 proc., pozostając bez zmian w innych. U jednego z pacjentów z chorobą nawrotową uzyskano całkowitą remisję, a u innego, z nawrotem choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, nie stwierdzano znamiennej liczby blastów we krwi przez ponad 5 mies., choć wymagał wielokrotnych przetoczeń preparatów krwiopochodnych przez cały ten czas [22]. Badania kliniczne trwają i pozwolą na ocenę działania i ustalenie wskazań optymalnego zastosowania leku w monoterapii lub w kombinacji z innymi chemioterapeutykami.

PODSUMOWANIE

Spośród dotychczas stosowanych metod tylko przeszczepienie szpiku pozwala na uzyskanie remisji u pacjentów z nawrotową białaczką szpikową. Przeszkodę w stosowaniu chemioterapii wysokodawkowej i transplantacji komórek macierzystych stanowi często wiek chorych i brak dawcy zgodnego w układzie HLA. Z drugiej strony, przyczyną niepo-

wodzeń leczniczych w przypadku choroby nawrotowej jest obecność wyselekcjonowanych klonów komórek blastycznych, opornych na dotychczas stosowane chemioterapeutyki. Tym bardziej oczywista jest potrzeba zastosowania leków o odmiennym mechanizmie działania. Możliwość taką stwarzają związki ingerujące w proces przekazywania, za pośrednictwem zewnątrzkomórkowych cytokin, ich receptorów i łańcucha kinaz białkowych, sygnałów regulujących mechanizmy związane z cyklem komórkowym i apoptozą.

Wyniki przeprowadzonych dotychczas i nadal trwających badań klinicznych sugerują, że związki te, a w szczególności inhibitory transferazy farnezylowej i kinaz białkowych C, mogą okazać się skuteczne w leczeniu pacjentów, u których nie udało się uzyskać dotychczas remisji ostrej białaczki szpikowej. W ocenie wyników badań należy pamiętać, że dotyczą one pacjentów poddanych wcześniej wielolekowej chemioterapii, u których mogło dojść do rozwoju poważnych uszkodzeń narządowych oraz selekcji klonów komórek opornych. Nawet mimo tych zastrzeżeń należy oczekiwać wkrótce wprowadzenia do terapii nowych leków, które mogą zmienić rokowanie u pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

PIŚMIENNICTWO

1. Jędrzejczak WW. *Fizjologiczne i patologiczne znaczenie komunikowania się komórek.* Medipress Gastroenterologia 1999; 4 (4): 27-32.
2. Khoshravi-Far R, Der CJ. *The Ras signal transduction pathway.* Cancer Metastasis Rev 1994; 13: 67-89.
3. Eskens F. *Farnesyltransferase inhibitors: current developments and future perspectives.* Cancer Treat. Rev 2000; 26: 319-32.
4. Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. *Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development.* J Clin Oncol 1999; 17 (11): 3631-52.
5. Coghlan D, Morley AA, Matthews L, Bishop J. *The incidence and prognostic significance of mutations in codon 13 of the N-RAS gene in acute myeloid leukemia.* Leukemia 1994; 8: 1682-7.
6. Radich J, Kopecky KJ, Willman CL, Weick J, Head D, Appelbaum F, Smith C. *N-ras mutations in adult de novo acute myeloid leukemia. prevalence and clinical significance.* Blood 1999; 76: 801-7.
7. Faderi S, Talpatz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarijan HM. *The biology of chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med 1999; 341: 164-72.
8. Golub T, Barker G, Lovett M, Gilliland D. *Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t (5; 12) chromosomal translocation.* Cell 1994; 77: 307-16.
9. Bollag G. *Loss of NF1 results in activation of the Ras signalling pathway and leads to aberrant growth in haemopoietic cells.* Nature Genetics 1996; 12: 144-8.
10. Manne V, Yan N, Carboni JM. *Bisubstrate inhibitors of farnesyltransferase. A novel cless of specific inhibitors of ras transformed cells.* Oncogene 1995; 10: 1763-79.
11. Kohl NE, Wilson FR, Mosser SD. *Protein farnesyltransferase inhibitors block the growth of ras-dependent tumors in nude mice.* Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 9141-5.
12. Mahgoub NM, Taylor BR, Gratiot M, Kohl NE, Gibbs JB, Jacks T, Shannon KM. *In vitro and in vivo effects of a farnesyltransferase inhibitor on Nf1-deficient hematopoietic cells.* Blood 1999; 94: 2469-76.
13. Kohl NE, Mosser SD, DeSolms SJ. *Selective inhibition of ras-dependent transformation by a farnesyltransferase inhibitor.* Science 1993; 260: 1934-7.
14. Sun J, QianY, Hamilton AD, Sebti SM. *Ras CAAX peptidomimetic FTI 276 selectively blocks tumor growth in nude mice of a human lung carcinoma with K-Ras mutation and p53 deletion.* Cancer Res 1995; 55: 4243-7.
15. Zujewski J, Horak ID, Bol C. *Phase I and pharmacokinetic study of farnesyltransferase inhibitor R115777 in advanced cancer.* Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 192 (abstract).
16. Sanz L, Sanchez P, Lallena MJ, Diaz-Meco MT, Moscat J. *The interaction of p62 with RIP links the atypical PKCs to NF-κB activation.* EMBO J 1999; 18: 3044-3053
17. Hsiou-Chi L, Baltimore D. *Regulation of the NF-κB/rel transcription factor and IκB inhibitor system.* Curr Opinion Cell Biol 1993; 5: 447-87.
18. Shnaper HW. *Signal transduction through protein kinase C.* Pediatr Nephrol 2000; 14: 254-8.
19. Frankel AE, Schuster MW, Jurcic JG. *Novel therapeutics for chemotherapy-resistant acute myeloid leukemia.* BioDrugs 2001; 15 (1): 55-71.
20. Wang S, Vrana JA, Bartimole TM, et al. *Agents that down-regulate or inhibit protein kinase C circumverent resistance to 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine-induced apoptosis in human leukemia cells that overexpress Bcl-2.* Mol Pharmacol 1997; 52: 1000-9.
21. Jayson GC, Crowther D, Prendiville J, et al. *A phase I trial of bryostatin 1 in patients with advanced malignancy using a 24-hour infusion.* Br J Cancer 1995; 72: 461-8.
22. Grant S, Cragg L, Roberts J, et al. *Phase I trial of the PKC activator/downregulator bryostatin 1 (NSC 339555) and high dose ara-C (HIDAC) in patients with refractory acute leukemia.* Blood 1999; 94 Suppl. 1: 509a.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Andrzej Deptała**
Klinika Hematologii i Onkologii
Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Wykaz skrótów używanych w artykule:

CEA (*carcinoembryonic antigen*) – antygen karcyno-embrionalny,

CFU-E (*colony forming factor – erythrocytes*) – czynnik tworzenia kolonii erytrocytów,

CFU-GM (*colony forming factor – granulocytes/macrophages*) – czynnik tworzenia kolonii granulocytów i makrofagów,

ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) – kinazy regulowane przez sygnał pozakomórkowy,

FDP – farnezylodwufosforan, GAP (*GTPase accelerator protein*) – białko przyspieszające działanie hydrolazy guanozynotrójfosforanu,

G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów,

GDP – guanozynodwufosforan,

GEF (*guanine nucleotide exchange factors*) – czynniki biorące udział w wymianie nukleotydów guaninowych,

GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów,

GRB (*growth factor receptor-binding protein*) – białko wiążące się z receptorem dla czynnika wzrostu,

GTP – guanozynotrójfosoforan,

MAPK (*mitogen activated kinase*) – kinaza aktywowana mitogenem,

MHC (*major histocompatibility complex*) – główny układ zgodności tkankowej,

NF – neurofibromina,

PKC (*protein kinase C*) – kinaza proteinowa C.

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

W dniach od 19 do 22 września 2001 r. w Poznaniu odbędzie się

XXXIV Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich

Główne tematy Zjazdu:
1. Kardiologia:
– nadciśnienie tętnicze,
– zapalenie mięśnia sercowego,
– kardiomiopatia rozstrzeniowa.
2. Diabetologia.
3. Transplantologia.
4. Reumatologia:
– zapalenie naczyń,
– zespół antyfosfolipidowy,
– zespół Sjögrena.
5. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.
6. Miąższowe choroby wątroby.
7. Zespoły mieloproliferacyjne.
8. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.
9. Zaburzenia metaboliczne.
10. Rola zakażeń wirusem grypy w chorobach wewnętrznych.
11. Zespół nabytego upośledzenia odporności.
12. Lęk w chorobach wewnętrznych.
13. Problemy zdrowotne kobiet w praktyce internistycznej.
14. Medycyna rodzinna.

W Zjeździe mogą wziąć udział lekarze interniści, lekarze specjaliści innych dziedzin medycyny i lekarze rodzinni.

Adres Komitetu Organizacyjnego

Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna
Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147,
61-545 Poznań,
tel. (0-61) 831 03 17,
831 02 92,
fax (0-61) 831 03 17