

# Zastosowanie inhibitorów mTOR w wybranych schorzeniach dermatologicznych

## Usefulness of m-TOR inhibitors in selected dermatological disorders

Karolina Osiecka<sup>1</sup>, Beata Imko-Walczuk<sup>1,2</sup>, Sławomir Lizakowski<sup>3</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>3</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku  
Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

<sup>2</sup>Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu, Wydział Zamiejscowy w Gdyni  
Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

<sup>3</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Przegl Dermatol 2011, 98, 524–528

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
sirolimus, everolimus,  
szlak mTOR, terapia  
przeciwnowotworowa,  
łuszczyca, stwardnienie  
guzowate.

**KEY WORDS:**  
sirolimus, everolimus, m-TOR  
pathway, anticancer therapy,  
psoriasis, tuberous sclerosis  
complex.

Sirolimus, inaczej rapamycyna, i everolimus to nowe leki należące do tzw. inhibitorów mTOR, które znalazły zastosowanie głównie w transplantologii jako leki immunosupresyjne. Szlak mTOR, zwany także kinazą mTOR, odgrywa istotną rolę w kontroli cyklu komórkowego. Aktywacja szlaku mTOR bierze udział w patogenezie niektórych chorób, w tym nowotworowych. Szczególną grupą pacjentów, u których rapamycyna jest zalecanym lekiem w terapii przeciwnowotworowej, są chorzy po przeszczepieniach narządowych, u których ryzyko rozwoju nowotworu jest znamienne większe. W dermatologii sirolimus i everolimus zostały użyte do leczenia stwardnienia guzowatego i łuszczycy. W leczeniu stwardnienia guzowatego rapamycyna stała się lekiem celowanym, szczególnie u osób, które wymagają przeszczepienia nerki w przebiegu tej choroby. W terapii łuszczycy dotychczas nie podjęto próby oceny leczenia sirolimusem czy everolimusem w monoterapii. Zastosowano jednak te leki w skojarzeniu z cyklosporyną, w wyniku czego uzyskano zmniejszenie nefrotoksyczności poprzez możliwość zmniejszenia dawek cyklosporyny. Obecnie pojawia się coraz więcej danych o wykorzystaniu rapamycyny do leczenia także takich schorzeń, jak raki skóry, raki nerki, chłoniaki czy też białaczki.

### ABSTRACT

Sirolimus, also known as rapamycin, and everolimus are new drugs belonging to the group of pharmaceuticals called m-TOR inhibitors, which have been used in transplantology as immunosuppressive drugs. The m-TOR pathway, also known as m-TOR kinase, plays an important role in cell cycle regulation. m-TOR activation participates in pathogenesis of some diseases, including cancer. A special group of patients, in which rapamycin is recommended in the therapy of carcinoma, comprises patients after organ transplantation, because they carry a higher risk of development of malignant tumours. In dermatology, sirolimus and everolimus have been used in a treatment of tuberous sclerosis complex (TSC) and psoriasis. In therapy of tuberous sclerosis, rapamycin became a fundamental drug, particularly in patients with TSC who need a kidney transplantation. Until now, sirolimus and

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr n. med. Beata Imko-Walczuk  
Oddział Dermatologii  
Pomorskie Centrum  
Traumatologii  
im. M. Kopernika  
ul. Powstańców  
Warszawskich 1-2  
80-101 Gdańsk  
e-mail: bimko@wp.pl

everolimus have not been tested as monotherapy in psoriasis. However, the m-TOR inhibitors used in association with cyclosporine allowed its dose to be diminished and diminished the nephrotoxicity of this drug. There is still more new information about using rapamycin in the treatment of some other diseases such as skin cancer, kidney cancer, lymphoma or leukaemia.

## WPROWADZENIE

W ostatnim czasie pojawiają się coraz to nowsze metody farmakologicznego leczenia niektórych schorzeń dermatologicznych. Do terapii takich chorób, jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry czy chłoniaki, wprowadza się m.in. nowe leki biologiczne będące specyficznymi inhibitorami poszczególnych cytokin. Wyniki ostatnich badań nowych leków immunosupresyjnych, określanych jako inhibitory szlaku mTOR – sirolimusu i ewerolimusu, stosowanych głównie w transplantologii – wskazały na możliwość ich zastosowania również w dermatologii. Pierwsze próby zastosowania sirolimusu podjęto w takich schorzeniach, jak stwardnienie guzowate i łuszczyca. Ostatnio prowadzone są ponadto badania kliniczne nad użyciem inhibitorów mTOR w terapii niektórych nowotworów, i to zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów po przeszczepieniach narządowych [1–10].

## SZLAK mTOR

Szlak mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), inaczej kinaza mTOR, jest kinazą serynowo-treoninową, która jest głównym ośrodkiem sprawującym kontrolę nad wzrostem komórki [1–3]. Działanie kinazy polega na regulacji wzrostu, proliferacji oraz ruchu komórki. Ma ona także istotny udział w procesach translacji i transkrypcji. Dysregulacja szlaku kinazy mTOR jest znaczącym czynnikiem w patogenezie niektórych chorób, w tym nowotworowych [4, 5].

## SIROLIMUS (RAPAMYCYNA)

Sirolimus jest pierwszym poznanym lekiem należącym do inhibitorów szlaku mTOR. Jest to antybiotyk makrolidowy będący produktem syntezy bakterii *Streptomyces hygroscopicus*. Lek ten po raz pierwszy został wyizolowany w 1970 roku z próbki gleby z Wyspy Wielkanocnej, nazywanej przez rodzimych mieszkańców Rapa Nui – stąd też pochodzi jego nazwa: rapamycyna (sirolimus). Początkowo zaobserwowano silne działanie przeciwgrzybicze rapa-

mycyny, dlatego też została ona uznana za skuteczny lek w zwalczaniu zakażenia *Candida albicans* [6]. Ze względu na hamowanie proliferacji limfocytów T i B oraz hamowanie produkcji immunoglobulin zależnych od cytokin znalazła zastosowanie w transplantologii [7]. Dzięki niskiemu profilowi toksyczności i korzystnemu współdziałaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi sirolimus (Rapamune) został zarejestrowany w 1999 roku jako lek immunosupresyjny dla chorych po przeszczepieniu nerki [8].

Dodatkowym udowodnionym działaniem sirolimusu jest indukcja procesu apoptozy w komórkach nowotworowych. Znajduje to coraz szersze praktyczne zastosowanie u chorych z rozwijającym się nowotworem. Populacją szczególnie narażoną na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu jest grupa chorych po przeszczepieniach narządowych. Terapia immunosupresyjna po przeszczepieniu narządu ma immunomodulujący wpływ na układ odpornościowy, co prowadzi do znacznego wzrostu zachorowalności na nowotwory. Najczęściej opisywanymi nowotworami w grupie chorych po przeszczepieniach narządowych są nowotwory skóry: rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC), rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC), czerniak, mięsak Kaposiego czy rak z komórek Merkla. Sirolimus jest zalecany u chorych, którzy mieli rozpoznany nowotwór już przed przeszczepieniem lub u których rozwijają się wieloogniskowe nowotwory *de novo* po przeszczepieniu, oraz u pacjentów z ryzykiem przeniesienia nowotworu od dawcy [11, 12]. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o korzystnym działaniu tego leku m.in. w terapii raka nerki, mięsaka Kaposiego, chłoniaków oraz białaczek [5, 6, 8].

Wykazano również antyproliferacyjne działanie rapamycyny i jej wpływ na zahamowanie proliferacji miocytów gładkich i ich migracji, co znalazło zastosowanie w kardiologii. Wykazano, że stenty powlekane sirolimusem poprawiają, w porównaniu ze zwykłymi stentami, odległe wyniki angioplastyki tętnic wieńcowych. Zapobiegają one restenozie tętnic wieńcowych w większym stopniu niż zwykłe stenty [13].

Do najczęstszych działań niepożądanych sirolimusu zalicza się leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperlipidemię, trądzik, aftowe zapalenie jamy ustnej, biegunki, tachykardię, bóle brzucha oraz zespół przeciekających kapilar [14]. Leku nie należy stosować u kobiet w ciąży ani podczas karmienia piersią. W trakcie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu terapii pacjentki powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

W dermatologii dotychczas sirolimus znalazł zastosowanie w leczeniu stwardnienia guzowego i łuszczycy. Wydaje się, że wprowadzenie tego leku było prawdziwym przełomem w terapii stwardnienia guzowego, szczególnie u chorych wymagających przeszczepienia nerki w przebiegu tej choroby [9, 10, 15–21].

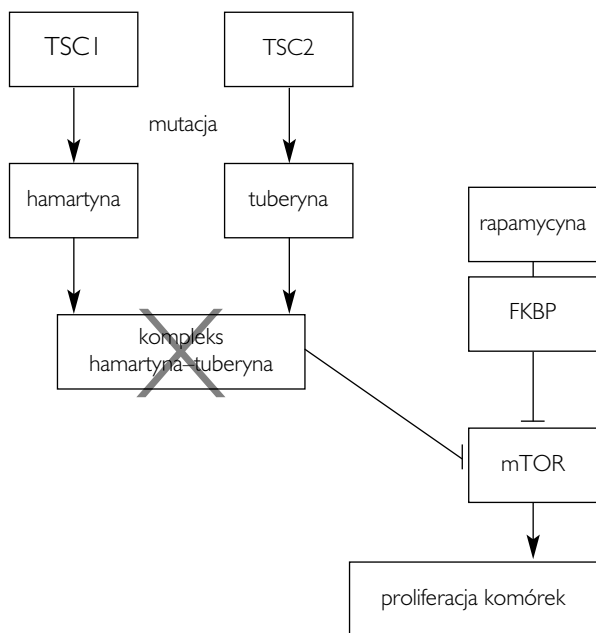
Podłożem stwardnienia guzowego jest mutacja jednego z dwóch genów kodujących białka: hamartynę i tuberynę – odpowiednio TSC1 i TSC2 [15]. Białka te tworzą kompleks, który w warunkach prawidłowych hamuje aktywność szlaku mTOR. W wyniku mutacji w genach TSC1 i TSC2 dochodzi do aktywacji szlaku mTOR, a w konsekwencji do utraty przez kompleks właściwości supresora nowotworzenia. Następuje niekontrolowana proliferacja, różnicowanie i migracja komórek, czego wynikiem jest powstawanie w przebiegu choroby nieprawidłowości narządowych. Stwardnienie guzowe to choroba przewlekła i postępująca, charakteryzująca się występowaniem zmian skórnych oraz zmian rozro-

stowych w układzie nerwowym, narządzie wzroku i narządach wewnętrznych [18]. Dodatkowo mTOR fosforyluje białko rybosomalne S6 kinazę 1 (S6K1) oraz eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E – białko (4E-BP1), czego konsekwencją jest aktywacja syntezy białek, stymulacja wzrostu i proliferacja komórek [16].

Działanie sirolimusu wiąże się z zahamowaniem proliferacji limfocytów T i B, zależnym od zatrzymania cyklu komórkowego limfocyty w fazie G1. Proces ten zależy od wstrzymania CDK2 (ang. *cyclin-dependent kinase 2*) i białek sygnałowych szlaku mTOR. Sirolimus, łącząc się z receptorem FKBP-12, powoduje egzogenne zahamowanie aktywności szlaku mTOR, blokując transmisję sygnału do położonych niżej w kaskadzie enzymatycznej białek 4E-BP1 i S6K, co w dalszej konsekwencji uniemożliwia translację białek istotnych dla progresji cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S [8, 14, 17] (ryc. 1.). Powyższe działanie sirolimusu na poziomie komórkowym wpływa bezpośrednio na obraz kliniczny, tj. zahamowanie proliferacji komórkowej, a tym samym prowadzi do powstrzymania postawania guzów. Dodatkowo istotnym elementem patogenezy stwardnienia guzowego, a związanym także z aktywacją szlaku mTOR, jest wzrost ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Czynnik ten bierze udział w angiogenezie guzów nowotworowych, co powoduje ich wzrost oraz rozsiew. Wykazano, że sirolimus znacząco zmniejsza produkcję VEGF [9, 18, 19]. Można zatem stwierdzić, że mechanizm działania rapamycyny w stwardnieniu guzowym ma charakter wielokierunkowy.

Kolejną jednostką dermatologiczną, w której podejmuje się leczenie sirolimusem, jest łuszczycza. Dotychczas nie dokonano oceny stosowania rapamycyny w monoterapii tego schorzenia, jednak w badaniach wykazano, że dołączenie sirolimusu do cyklosporyny w leczeniu łuszczycy spowodowało zmniejszenie nefrotoksyczności tego leku podczas pierwszych 12 tygodni terapii oraz umożliwiło podawanie znacznie mniejszych dawek przy porównywalnych wynikach klinicznych [14].

Korzystny efekt terapeutyczny inhibitorów mTOR w grupie chorych po przeszczepieniach narządowych, u których rozwijają się wieloogniskowe raki skóry, zachęca do stosowania tych leków we wspomnianej populacji. Dane z piśmiennictwa wskazują na znaczne ograniczenie wzrostu raków skóry u tych chorych, którym zmieniono lek na sirolimus. Wyniki badań wielośrodkowych w ramach organizacji SCOPE (ang. *Skin Care in Organ Transplant Patients – Europe*) oraz badań innych autorów wskazały na ponad 50-procentową redukcję liczby rozwijających się *de novo* nowotworów skóry [11, 12].



**Rycina 1.** Sirolimus (rapamycyna), łącząc się z receptorem FKBP-12, powoduje egzogenne zahamowanie aktywności szlaku mTOR  
**Figure 1.** Sirolimus (rapamycin) connected with FKBP-12 receptor causes exogenous inhibition of activity of m-TOR pathway

## EWEROLIMUS

Ewerolimus jest organicznym związkiem chemicznym, półsyntetycznym makrolidem. Jest pochodną sirolimusu, której działanie polega również na zahamowaniu szlaku mTOR poprzez tworzenie kompleksu z białkiem FKBP-12. W wyniku tego procesu dochodzi do zahamowania syntezy nowych białek niezbędnych do wzrostu i proliferacji. Tym samym cykl komórkowy zostaje zatrzymany na etapie przejścia z fazy G1 do S. Ewerolimus hamuje proliferację komórek zależnych od czynników wzrostu, takich jak limfocyty T i B, monocyty, fibroblasty oraz komórki mięśni gładkich [10]. Ze względu na mechanizm działania wskazania do stosowania ewerolimusu są podobne jak w przypadku pierwszego poznanego inhibitora mTOR – sirolimusu. Ewerolimus w porównaniu z sirolimusem ma większą biodostępność i krótszy okres półtrwania [22]. Stosowany jest głównie w transplantologii jako lek immunosupresyjny w zapobieganiu odrzucania przeszczepów [10].

Podobnie jak rapamycyna, ewerolimus został zastosowany w terapii skojarzonej z cyklosporyną w leczeniu łuszczycy. Ma on działanie uzupełniające do działania cyklosporyny, której rola w hamowaniu faz cyklu komórkowego jest zaznaczona we wcześniejszych etapach, tj. w fazie przejścia z G0 do G1. Hamuje ona aktywność kalcyneuryny i syntezę interleukiny 2 (IL-2), czyli działa na wcześniejszym etapie odpowiedzi immunologicznej. Ewerolimus hamuje sygnał trzeci odpowiedzi immunologicznej, czyli uniemożliwia połączenie IL-2 z receptorem (blokuje syntezę IL-2R) [10]. Oba leki mają więc działanie synergistyczne. Opisywano przypadki skojarzonego leczenia cyklosporyną i ewerolimusem chorych na łuszczycę, w których uzyskano wybitną poprawę stanu klinicznego [10]. Wykorzystując synergistyczne działanie obu leków, można stosować mniejsze dawki, a co za tym idzie – zredukować toksyczność oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych.

Wśród skutków ubocznych ewerolimusu opisuje się: bóle głowy, bóle wielostawowe, trądzik, krwawienie z nosa, leukopenię, hipercholesterolemię, hiperlipidemię, małopłytkowość, niedokrwistość, koagulopatie, biegunki, nudności, wymioty oraz zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze [10].

## PODSUMOWANIE

Rozwój coraz to nowszych metod w dziedzinie biologii molekularnej, immunologii czy też genetyki pozwala na wprowadzanie leków, których wyspecjalizowane działanie jest ukierunkowane na konkretne mechanizmy funkcjonowania ludzkiej komórki.

Takie postępowanie umożliwia stosowanie wyselekcjonowanej i celowanej terapii, w wyniku której nie naruszona zostaje prawidłowa struktura cząsteczek oraz mogą być kontynuowane fizjologiczne cykle i przemiany. Dzięki temu otrzymuje się największy efekt terapeutyczny z jednoczesnym zmniejszeniem działań niepożądanych. Sirolimus i ewerolimus mają już ugruntowaną pozycję jako leki immunosupresyjne w transplantologii oraz onkologii. W przypadku stwardnienia guzowatego odkrycie genów TSC1 i TSC2 oraz wnikliwe badania mechanizmu szlaku mTOR stały się przełomem w leczeniu poprzez stosowanie terapii celowanej. Pojawia się coraz więcej danych dotyczących zastosowania rapamycyny jako leku z wyboru u chorych na stwardnienie guzowate po przeszczepieniu nerki w celu zapobiegania progresji choroby oraz przeciwdziałania powstawaniu powikłań [23–30]. Istnieją również doniesienia o możliwościach wykorzystania tej grupy leków u osób ze stwardnieniem guzowatym, które nie wymagały przeszczepienia nerki [23, 30, 31].

Ze względu na działanie immunosupresyjne i przeciwnowotworowe inhibitorów mTOR obserwuje się coraz szersze ich stosowanie w innych, poza transplantologią, dziedzinach medycyny, w tym w dermatologii i onkologii. Poza wspomnianym wykorzystaniem w łuszczycy, stwardnieniu guzowatym i rakach skóry, wydaje się prawdopodobne zastosowanie tej grupy leków w innych schorzeniach dermatologicznych, takich jak chłoniaki czy różne schorzenia o podłożu proliferacyjnym. Ze względu na łączenie działania immunosupresyjnego z przeciwnowotworowym inhibitory mTOR mogą być szczególnie przydatne u chorych po transplantacjach narządowych, u których przed transplantacją lub po niej doszło do rozwoju nowotworu, zwłaszcza skóry.

## Piśmiennictwo

1. **Carrera A.C.:** TOR signaling in mammals. *J Cell Sci* 2004, 117, 4615-4616.
2. **Shmelzle T., Hall M.N.:** TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000, 103, 253-262.
3. **Wullschleger S., Loewith R., Hall M.N.:** TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006, 124, 471-484.
4. **Hay N., Sonenberg N.:** Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004, 18, 1926-1945.
5. **Beevers C., Li F., Liu L., Huang S.:** Curcumin inhibits the mammalian target of rapamycin-mediated signaling pathways in cancer cells. *Int J Cancer* 2006, 119, 757-764.
6. **Bjornsti M.A., Houghton P.J.:** The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004, 4, 335-348.
7. **Sehgal S.N.:** Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 2006, 39, 484-490.
8. **Georgakis G.V., Younes A.:** From Rapa Nui to rapamycin: targeting PI3K/Akt/mTOR for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006, 6, 131-140.

9. **Jóźwiak J., Jóźwiak S., Oldak M.:** Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. *Med Res Rev* 2006, 15, 287-297.
10. **Szepietowski J., Reich A.:** *Dermatologia – co nowego?* Wydawnictwo Cornetis, Wrocław, 2009, 82.
11. **Rival-Tringali A.L., Euvrard S., Decullier E., Claudy A., Faure M., Kanitakis J.:** Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus reduces vascularization and thickness of post-transplant cutaneous squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 2009, 29, 1927-1932.
12. **Kauffmann H.M., Cherikh W.S., Cheng Y., Hanto D.W.:** Maintenance immunosuppression with target – of rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005, 80, 883-889.
13. **Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O’Shaughnessy C. i inni:** Sirolimus-eluting stents versus standards stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003, 349, 1315-1323.
14. **Wolska H., Langner A. (red.):** Łuszczycza. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 216-217.
15. **Domańska-Pakieła D.:** Ocena obrazu klinicznego stwardnienia guzowatego w zależności od lokalizacji mutacji w obrębie genu TSC1 lub TSC2. Praca doktorska, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, 2002.
16. **Narayanan V.:** Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003, 29, 404-409.
17. **Blagosklonny M.V., Darzynkiewicz Z.:** Four birds with one stone: RAPA as potential cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2002, 1, 359-361.
18. **Jóźwiak S.:** Stwardnienie guzowate. [w]: *Choroby nerwo-skinne*. R. Michałowicz, S. Jóźwiak (red.), Wydawnictwo Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, 1995, 27-43.
19. **Tee A.R., Manning B.D., Roux P.P., Cantley L.C., Blenis J.:** Tuberous sclerosis complex gene products, tuberin and hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward. *Herb Curr Biol* 2003, 13, 1259-1268.
20. **Tarasewicz A., Dębska-Ślizień A., Konopa J., Zdrojewski Z., Rutkowski B.:** Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. *Transplant Proc* 2009, 41, 3677-3682.
21. **Tarasewicz A., Zdrojewski Z., Korejwo G., Rutkowski B.:** A case of end-stage of renal failure (ESRF) in a patient with tuberous sclerosis complex. *Ann Acad Med Gedan* 2005, 35 suppl 10, 81-89.
22. **Vitko S., Tedesco H., Eris J., Pascual J., Whelchel J., Magee J.C. i inni:** Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients; 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004, 4, 626-635.
23. **Schillinger F., Montagnac R.:** Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11, 481-485.
24. **Balligand J.L., Pirson Y., Squifflet J.P., Cosyns J.P., Alexandre G.P., van Ypersale de Strihou C.:** Outcome of patients with tuberous sclerosis after renal transplantation. *Transplantation* 1990, 49, 515-518.
25. **Dallos G., Chmel R., Alfoldy F., Torok S., Telkes G., Diczhazi C. i inni:** Bourneville-Pringle disease for kidney transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 2006, 38, 2823-2824.
26. **Papaioannou E.G., Staikou C.V., Lambadariou A., Karavokyros I.G., Tsinari K.:** Anesthetic management of a patient with tuberous sclerosis presenting for renal transplantation. *J Anesth* 2003, 17, 193-195.
27. **Minz M., Sharma A., Mahawar K., Heer M., Kashyap R.:** Successful live related renal transplant in a case of tuberous sclerosis. *J Assoc Physicians India* 2005, 53, 43-45.
28. **Corsenca A., Aebersold F., Moch H., Bird P., Weber M., Hofbauer G. i inni:** Combined nephrectomy and pre-emptive renal transplantation in a tuberous sclerosis patient with angiomyolipoma, renal carcinoma and life-threatening abdominal haemorrhages. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 3330-3333.
29. **Saito M., Yuasa T., Satoh S., Nanjo H., Tsuchiya N., Habuchi T.:** Developing multiple lung nodules in a renal transplant recipient with tuberous sclerosis who had undergone bilateral nephrectomy due to renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2008, 15, 257-258.
30. **Hofbauer B.F., Marcollo-Pini A., Corsenca A., Kistler A.D., French L.E., Wuthrich R.P. i inni:** The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008, 159, 473.
31. **Jóźwiak J., Jóźwiak S., Grzela T., Łazarczyk M.:** Positive and negative regulation of TSC2 activity and its effects on downstream effectors of the mTOR pathway. *Neuromolecular Med* 2005, 7, 287-296.

Otrzymano: 9 VIII 2011 r.

Zaakceptowano: 12 IX 2011 r.