

Aspekty kliniczne znaczenia kinazy mTOR w patogenezie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

mTOR signaling in pediatric acute lymphoblastic leukemia and its clinical consequences

Edyta Ulińska, Michał Matysiak

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Ważnym kierunkiem badań, które mają na celu optymalizację stratyfikacji i leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci (ALL), jest poszukiwanie nowych molekularnych i genetycznych czynników prognostycznych oraz możliwości wprowadzenia do terapii leków biologicznych, ukierunkowanych na wewnątrzkomórkowe szlaki regulacyjne związane z nowotworzeniem. Ssaczy cel rapamycyny (mTOR), kinaza treoninowo-serynowa, stanowi kluczowy regulator kontroli proliferacji, różnicowania, wzrostu i przeżycia komórek. Uważa się, że odgrywa ona istotną rolę w procesie leukemioogenezy i że może mieć wpływ na przebieg kliniczny ALL u dzieci. W ostatnich latach na szeroką skalę prowadzone są badania nad ewentualnym zastosowaniem inhibitorów kinazy mTOR (MTI) w terapii ALL. W niniejszej pracy podsumowano dotychczasowe doniesienia naukowe dotyczące znaczenia aktywności kinazy mTOR w ALL u dzieci oraz potencjalnej skuteczności jej inhibitorów w terapii ALL.

Słowa kluczowe: kinaza mTOR, ostra białaczka limfoblastyczna, dzieci, inhibitory kinazy mTOR

J. Transf. Med. 2015; 8: 43–48

Summary

Extensive research has been conducted to identify more precise molecular and cytogenetic markers to improve risk stratification scheme and develop new targeted biological drugs in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). Activity of serine/threonine protein kinase mTOR plays a cardinal role in cell proliferation, differentiation, growth and survival. Dysregulation of mTOR signaling pathway is considered to be significant in the pathogenesis and clinical course of childhood ALL. Efficacy of mTOR inhibitors (MTI) in pediatric acute lymphoblastic leukemia has been evaluated in numerous studies. This review summarises the current knowledge of clinical relevance of mTOR signaling in childhood ALL and its potential therapeutic significance.

Key words: mTOR, acute lymphoblastic leukemia, children, mTOR inhibitors

J. Transf. Med. 2015; 8: 43–48

Ostre białaczki są najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego. Wśród nich ponad 75% to przypadki ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), której leczenie opiera się na wielolekowych schematach chemioterapii. Zależnie od wskazań część dzieci poddawana jest także napromieniowaniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub procedurze przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego.

Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci stanowi grupę chorób biologicznie i klinicznie heterogennych. Jej przebieg kliniczny, wrażliwość na cytostatyki i rokowanie znacznie się różnią u poszczególnych pacjentów. Stąd też dążenie do zróżnicowania intensywności terapii, tak by była ona dobierana indywidualnie do chorego. Obecny protokół leczenia ALL zakłada klasyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka: standardowego, pośredniego i wysokiego, różniących się agresywnością stosowanej terapii. Stratyfikacja do tych grup ryzyka odbywa się na podstawie analizy czynników prognostycznych, takich jak: wiek pacjenta, wysokość wstępnej leukocytozy, liczba blastów we krwi obwodowej w 8. dobie sterydoterapii, odsetek choroby resztkowej szpiku w 15. dobie leczenia, odsetek komórek nowotworowych w mielogramie w 15. i 33. dobie terapii oraz obecność niekorzystnych markerów cytogenetycznych (fuzji *BCR-ABL1*, rearanzacji genu *MLL* lub hipodiploidii < 45 chromosomów) [1].

Długoletnie przeżycia uzyskuje się u ponad 80% dzieci z ALL. Niestety, w przypadku około 20% dzieci terapia kończy się niepowodzeniem, najczęściej spowodowanym wystąpieniem wznowy choroby. Dotyczy to także pacjentów pierwotnie zaklasyfikowanych do grupy standardowego lub pośredniego ryzyka [2]. Wyniki leczenia nawrotów ALL wciąż są niezadowolające, na co znaczny wpływ ma lekooporność komórek białaczkowych oraz ciężkie toksyczne powikłania terapii. Wydaje się więc, że stosowany obecnie system analizy czynników ryzyka wymaga udoskonalenia.

Jednym z kierunków badań, które mają na celu optymalizację stratyfikacji i leczenia ALL, jest poszukiwanie nowych molekularnych i genetycznych czynników prognostycznych oraz możliwości wprowadzenia do terapii ALL leków biologicznych, ukierunkowanych na wewnątrzkomórkowe szlaki regulacyjne związane z nowotworzeniem [3]. Leczenie celowane stanowi obiecującą alternatywę dla dzieci z oporną na konwencjonalne leczenie ALL. Uważa się, że może ono odegrać ważną rolę w poprawieniu wyników terapeutycznych oraz

zmniejszeniu liczby i zakresu powikłań obecnie stosowanego leczenia cytostatycznego [3].

W ostatnich latach szczególnie znaczenie w procesie onkogenezy przypisuje się aktywności kinazy białkowej treoninowo-serynowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Białko to jest kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie 1p36.2 i pełni kluczową funkcję w kontroli proliferacji, wzrostu i różnicowania komórek [4–7].

Kinaza mTOR występuje w postaci dwóch funkcjonalnie odrębnych kompleksów białkowych: mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) i mTORC2 (*mammalian target of rapamycin complex 2*). Kompleks mTORC1 poprzez fosforylację dwóch najlepiej scharakteryzowanych substratów — kinazy rybosomalnej S6 (S6K1, *ribosomal protein S6 kinase 1*) oraz białka wiążącego eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E (4E-BP1, *Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1*) — inicjuje translację białek kluczowych dla progresji cyklu komórkowego [4–7]. Wydaje się, że podstawową funkcją kompleksu TORC2 jest organizacja cytoszkieletu [6, 7], jednak w ostatnich latach coraz większe znaczenie przypisuje się jego roli w aktywacji kinazy Akt — głównego stymulatora kompleksu TORC1 [8].

W warunkach fizjologicznych pod wpływem czynników odżywczych, insuliny i czynników wzrostowych dochodzi do aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol-3-kinase*), która katalizuje konwersję fosfatydyloinozytolo-4,5-difosforanu (PIP2, *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) do fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu (PIP3, *phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*). Konsekwencją wzrostu wytwarzania PIP3 w komórce jest aktywacja kinazy Akt, do czego dochodzi za pośrednictwem jej fosforylacji przez kinazę białkową zależną od fosfatydyloinozytolu (PDK1, *phosphoinositide-dependent kinase 1*) oraz kompleksu TORC2. Kinaza Akt aktywuje kompleks TORC1 pośrednio poprzez hamowanie kompleksu białek hamartyny (TSC1, *tuberous sclerosis 1*) i tuberyny (TSC2, *tuberous sclerosis 2*), będącego silnym inhibitorem białka mTOR [5, 6].

Inhibitorem szlaku kinazy mTOR jest białko kodowane przez gen supresorowy *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*), które blokuje konwersję PIP2 do PIP3 [5]. Mutacje inaktywujące w obrębie tego genu należą do jednych z najczęściej stwierdzanych aberracji w komórkach nowotworowych. Opisano je między innymi w czerniaku, glejaku, raku piersi czy raku prostaty [7].

Wykazano, że dysregulacja i nadmierne pobudzenie szlaku PI3K–Akt–mTOR odgrywa znaczącą rolę w onkogenezie. Nadekspresję białek tej ścieżki transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego potwierdzono w licznych typach nowotworów litych (m.in. raku piersi, jajnika, żołądka, nerki, raku wątrobowokomórkowym) [7] oraz chorób onkohematologicznych, takich jak: ostra białaczka szpikowa, chłoniak z komórek płaszczą, ziarnica, szpiczak plazmocytowy [9].

Rola kinazy mTOR w ALL u dzieci nie została jeszcze dokładnie zbadana. Dotychczas przeprowadzone badania pokazują jednak, że nadekspresja tego białka może mieć istotne znaczenie nie tylko w patogenezie choroby, lecz także w rokowaniu i rozwoju lekooporności u dzieci z ALL [10]. Istnieją pojedyncze doniesienia o możliwym związku polimorfizmu rs 2536 genu *FRAP*, który koduje białko mTOR, z ryzykiem zachorowania na ALL w populacji dzieci chińskich [11]. Zależność ta nie została jednak do tej pory potwierdzona w szerszej populacji.

Prac poświęconych analizie ekspresji kinazy mTOR oraz jej substratów w blastach dzieci z ALL pojawiło się dotychczas niewiele. Należy do nich na przykład praca Nemesa i wsp., którzy przebadali 49 pacjentów pediatrycznych w wieku 1,8–16,4 roku z rozpoznaniem ALL (42 dzieci z B-ALL i 8 z T-ALL) [10]. Badacze oceniali aktywność kinazy mTOR poprzez pomiar stężenia p-4E-BP1 oraz pS6 w teście immunoenzymatycznym (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Wykazali istotnie wyższą ekspresję, zwłaszcza p-4E-BP1, w blastach w porównaniu z limfocytami osób zdrowych, a także znaczenie tego szlaku sygnałowego w przebiegu klinicznym białaczki. Wśród dzieci z ALL stopień nadekspresji mTOR korelował ściśle ze złą odpowiedzią na sterydoterapię w 8. dobie, z wysoką grupą ryzyka według klasyfikacji protokołu ALLIC (2002 i 2009) oraz prawdopodobieństwem wystąpienia wznowy choroby [10].

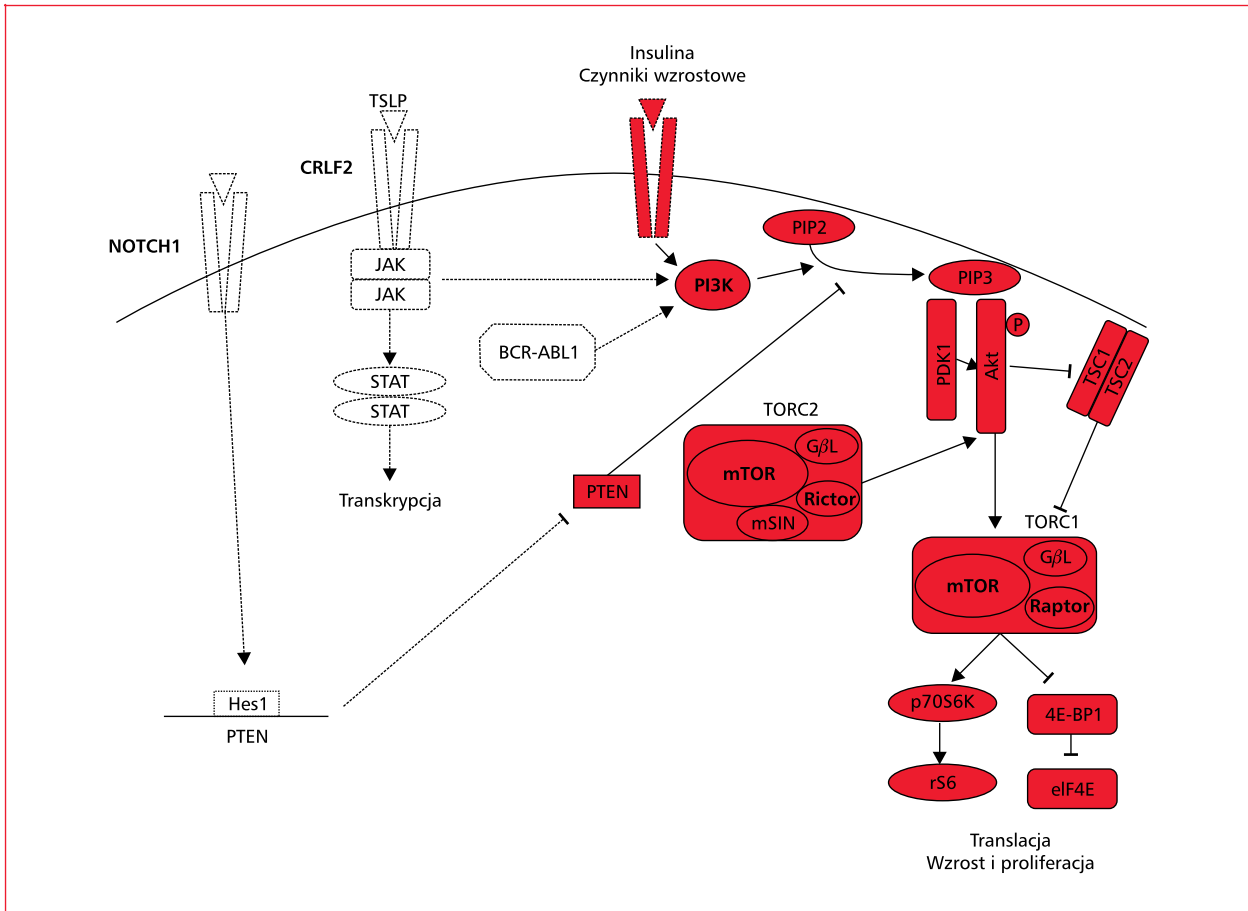
Dane z piśmiennictwa pokazują, że niektóre z dobrze poznanych aberracji związanych z ostrą białaczką u dzieci wpływają na aktywację szlaku sygnałowego mTOR [12–14]. Przykładem takich obserwacji jest zwiększona aktywność ścieżki PI3K–Akt–mTOR u dzieci z T-ALL z mutacją receptora NOTCH1 (*Notch homolog 1*), co ma związek między innymi z redukcją ekspresji *PTEN* w komórkach nowotworowych [15].

Bardzo ważne wydają się prace podkreślające zmienioną regulację szlaku kinazy mTOR w ALL o niekorzystnym rokowaniu: *BCR-ABL1*-pozytywnej [12] oraz *BCR-ABL1-like* [14]. Została

udowodniona zarówno stymulująca rola kinazy *BCR-ABL1* na szlak PI3K–Akt–mTOR w ALL *BCR-ABL1*-pozytywnej [12], jak i związek pomiędzy tym szlakiem a zmienionymi ścieżkami sygnałowymi w ALL *BCR-ABL1-like* [14]. Grupa pacjentów z białaczką *BCR-ABL1-like* charakteryzuje się podobnym profilem ekspresji genowej jak w białaczkach *BCR-ABL1*-pozytywnych bez obecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1*. U części z nich zidentyfikowano swoiste zmiany genetyczne. Do najlepiej poznanych należą występujące w niecałej połowie przypadków białaczek tego typu rearanżacje prowadzące do nadmiernej ekspresji genu *CRLF2* (*cytokine receptor-like factor 2*) oraz inaktywujące mutacje *IKZF1* (Ikaros) i aktywujące mutacje *JAK1/2* (*Janus kinase 1/2*) [16]. Tasian i wsp. wykazali na hodowlach komórkowych, że w komórkach ALL z mutacjami aktywującymi w obrębie *CRLF2* dochodzi do nadmiernej stymulacji przekąźnictwa JAK–STAT (*signal transducer and activator of transcription*) oraz PI3K–mTOR, wyrażonej wzmoczoną ekspresją białek jednego i drugiego szlaku [14]. Badacze udowodnili, że wykorzystanie inhibitora JAK — ruksolitynibu — wpływa na zahamowanie ekspresji nie tylko białka STAT5, lecz także białek ścieżki PI3K–mTOR, takich jak pAKT pS6 i p-4E-BP1. Stosowanie inhibitora mTOR (rapamycyny) skutkowało zahamowaniem szlaku PI3K–mTOR bez istotnego wpływu na poziom ekspresji STAT5 [14]. Wyniki tego opracowania pozwalają wnioskować, że nadmierna aktywność obu wyżej wspomnianych szlaków sygnałowych odgrywa istotną rolę w patogenezie białaczek *BCR-ABL1-like*. Inhibitory obu kinaz białkowych mogłyby być obiecującą opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, cechujących się obecnie bardzo niekorzystnym rokowaniem. W ostrych białaczkach limfoblastycznych *BCR-ABL*-pozytywnych stosuje się już leczenie celowane, natomiast w białaczkach *BCR-ABL-like* tego typu możliwości terapeutyczne są dopiero intensywnie poszukiwane, aby poprawić niezadowolające efekty leczenia [3].

Powiązania szlaku sygnałowego mTOR oraz innych zaburzonych szlaków przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego z ALL zilustrowano na rysunku 1.

Ponieważ inhibitory kinazy mTOR (MTI, *mammalian target of rapamycine inhibitors*) hamują proliferację limfocytów oraz zależną od cytokin produkcję immunoglobulin, od dłuższego czasu znajdują zastosowanie w transplantologii jako leki immunosupresyjne [17]. Obecnie prowadzone są szerokie badania nad wykorzystaniem tych związków w onkologii. Wykazano, że mają one działanie



Objaśnienia skrótów: mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — ssaczy cel rapamycyny; TORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) — kompleks 1 kinazy mTOR; TORC2 (*mammalian target of rapamycin complex 2*) — kompleks 2 kinazy mTOR; Raptor (*regulatory associated protein of mTOR*) — białko regulatorowe związane z mTOR; GβL (*G-protein β-subunit like protein*) — białko podobne do podjednostki białka G; Rictor (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*) — białko niewrażliwe na rapamycynę; mSIN (*mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1*) — ssaczy białko 1 oddziałujące z białkową kinazą aktywowaną stresem; Akt (*protein kinase B*) — kinaza B; PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*) — kinaza fosfatydyloinozytolu; PDK1 (*phosphoinositide-dependent kinase 1*) — kinaza 1 zależna od fosfatydyloinozytolu; PIP2 (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) — 4,5-bisfosforan fosfatydyloinozytolu; PIP3 (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*) — 3,4,5-trifosforan fosfatydyloinozytolu; PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) — homolog fosfatazy i tensyny; TSC1 (*tuberous sclerosis 1*) — hamartyna; TSC2 (*tuberous sclerosis 2*) — tuberyna; eIF4E (*Eukaryotic translation initiation factor 4E*) — eukariotyczny czynnik inicjujący translację 4E; P70S6K (*p70 ribosomal protein S6 kinase*) — kinaza rybosomalna p70S6; rS6 (*ribosomal protein S6*) — białko rybosomalne S6; CRLF2 — *cytokine receptor-like factor 2*; TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) — limfopoetyna zrębu grasicy; JAK (*Janus kinase*) — kinazy Janusowe; STAT (*signal transducer and activator of transcription*) — przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji; NOTCH1 (*Notch homolog 1*) — receptor NOTCH1; Hes1 (*hairly and enhancer of split-1*) — czynnik transkrypcyjny białek, które hamują transkrypcję; BCR-ABL1 (*Bcr-Abl1 fusion protein, encoded by the Philadelphia chromosome*) — białko fuzyjne Bcr-Abl1 kodowane przez chromosom Philadelphia

Rycina 1. Szlak sygnałowy kinazy mTOR i jego połączenia z nieprawidłowymi ścieżkami transdukcji sygnału zaangażowanymi w proces onkogenezy B-ALL i T-ALL u dzieci

Figure 1. mTOR signaling pathway. Cross-talk between mTOR axis and best characterized disrupted intracellular signaling pathways in B-ALL and T-ALL in children

antyproliferacyjne i antyangiogenne [5]. Ponadto zwiększając wrażliwość komórek nowotworowych na niekorzystne warunki, takie jak hipoksja, a także na glikokortykosteroidy i cytostatyki [7, 18, 19]. Dzięki tym cechom wykorzystuje się je w leczeniu niektórych typów nowotworów, takich jak: rak nerkowokomórkowy, niskozróżnicowane guzy neuroendokrynne (PNET, *poorly differentiated*

neuroectodermal tumours) oraz gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy występujący w przebiegu stwardnienia guzowatego [7].

Badania prowadzone *in vitro* potwierdzają, że inhibitory mTOR indukują śmierć komórek nowotworowych w ALL u dzieci [20, 21]. Wykazano, że rapamycyna nasila proces apoptozy indukowanej dokсорubicyną w blastach i że jest w stanie samo-

Tabela 1. Charakterystyka aktywnych badań klinicznych nad skutecznością inhibitorów kinazy mTOR w ostrej białaczce limfoblastycznej**Table 1.** Acute lymphoblastic leukemia treatment with mTOR inhibitors — clinical trials

MTI	Dodatkowe leki	Wiek pacjentów włączonych do badania	Jednostki chorobowe	Faza badania
BEZ235 (inhibitor PI3K i mTOR)	—	> 18 lat	ALL, AML, CML z kryzą blastyczną	I
Ewerolimus	Prednizon, winkrystyna, doksorubicyna, pegylowana L-asparaginaza	18 miesięcy–21 lat	ALL	I
Temsirolimus	Deksametazon, metotreksat, pegylowana L-asparaginaza	1–21 lat	ALL, chłoniak limfoblastyczny, chłoniak z obwodowych limfocytów T	I
Temsirolimus	Etopozyd, cyklofosfamid, metotreksat, hydrokortyzon, cytarabina	1–21 lat	ALL, chłoniak limfoblastyczny, chłoniak z obwodowych limfocytów T	I
Ewerolimus	Panobinostat	> 18 lat	ALL, HL, NHL, szpiczak mnogi	I/II

MTI (*mammalian target of rapamycin inhibitors*) — inhibitory kinazy mTOR; ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; CML (*chronic myeloid leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak ziarniczy; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nieziarniczy

dzielnie stymulować apoptozę w części przypadków ALL [20]. Baraz i wsp. udowodnili z kolei, że śmierć komórek białaczkowych może być indukowana przez ewerolimus na drodze niezależnej od kaspazy, przypominającej proces paraptozy [21]. Duże nadzieje wzbudziły także prace przedkliniczne, udowadniające synergistyczne działanie MTI z powszechnie stosowanymi w protokołach leczniczych ALL terapeutykami, takimi jak metotreksat (hamowanie stężenia reduktazy dihydrofolianowej) [18] czy glikokortykosteroidy (hamowanie aktywności białka MCL-1) [19]. Na podstawie wyżej wymienionych przedklinicznych doniesień zarejestrowanych zostało do tej pory osiem badań klinicznych polegających na analizie zastosowania MTI w ALL u dzieci i dorosłych [22]. Krótką charakterystykę aktywnych badań przedstawiono w tabeli 1 [22]. Dotychczas opublikowano wyniki wykorzystania ewerolimusu w połączeniu z chemioterapią Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) u pacjentów w wieku 11–59 lat z ALL oporną na konwencjonalne leczenie. Choć tolerancja leczenia była w większości przypadków zadowalająca, jedynie u pojedynczych chorych obserwowano odpowiedź na leczenie [23, 24]. Rezultaty te nie są dostatecznie satysfakcjonujące, dlatego obiecujące wydają się następujące perspektywy: zastosowanie nowej generacji MTI, blokujących jednocześnie TORC1 i TORC2 [8], terapia równoległa kilkoma inhibitorami ukierunkowanymi na różne białka ze szlaku PI3K–mTOR

[25] lub jednoczesne blokowanie kinazy mTOR oraz białek z powiązanych szlaków o zaburzonej regulacji w komórkach białaczkowych [12, 14].

Wyniki pierwszych badań *in vitro* poświęconych wykorzystaniu wyżej wymienionych kombinacji terapeutycznych są optymistyczne, potrzeba jednak dalszych pogłębionych analiz w tym kierunku. Wydaje się bowiem, że mogą one przynieść nie tylko poprawę wyników leczenia, lecz także wpłynąć na zmianę dotychczas obowiązujących kryteriów stratyfikacji pacjentów do poszczególnych grup ryzyka [10, 23].

Piśmiennictwo

1. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia; Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009.
2. Bhojwani D., Howard S., Pui C.H. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (supl. 3): S222.
3. Harrison Ch. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *ASH Education Book* 2013; 1: 118–125.
4. Huang S., Houghton P. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology* 2003; 3: 371–377.
5. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Development* 2004; 18 (16): 1926–1945.
6. Wullschlegler S., Loewith R., Hall M.N. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124 (3): 471–484.
7. Pópulo H., Lopes J.M., Soares P. The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13: 1886–1918.
8. Simioni C., Cani A., Martelli A.M. i wsp. Activity of the novel mTOR inhibitor Torin-2 in B-precursor acute lymphoblastic leu-

- kemia and its therapeutic potential to prevent Akt reactivation. *Oncotarget* 2014; 5 (20): 10 034–10 047.
9. Teachey D., Grupp S., Brown V. mTOR Inhibitors and Their Potential Role in Therapy in Leukemia and Other Haematologic Malignancies. *Br. J. Haematol.* 2009; 145 (5): 569–580.
 10. Nemes K., Sebestyén A., Márk A. i wsp. A Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Activity Dependent Phospho-Protein Expression in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *PLoS One.* 2013; 8 (4): e59335.
 11. Huang L., Huang J., Wu P. i wsp. Association of genetic variations in mTOR with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Leuk. Lymphoma.* 2012; 53 (5): 947–951.
 12. Kharas M.G., Janes M.R., Scarfone V.M. i wsp. Ablation of PI3K blocks BCR-ABL leukemogenesis in mice, and a dual PI3K/mTOR inhibitor prevents expansion of human BCR-ABL+ leukemia cells. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (9): 3038–3050.
 13. Valliyammai N., Nirmala K. Clinical Relevance of Notch1 in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Int. Res. J. Biological Sci.* 2013; 2 (8): 66–72.
 14. Tasian S., Doral M., Borowitz M. i wsp. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120 (4): 833–842.
 15. Palomero T., Sulis M.L., Cortina M. i wsp. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat. Med.* 2007; 13 (10): 1203–1210.
 16. Mullighan Ch. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 1: 389–396.
 17. Morath Ch., Wolfgang A., Schwenger V. i wsp. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 8): 61–65.
 18. Teachey D., Sheen C., Hall J. i wsp. mTOR inhibitors are synergistic with methotrexate: an effective combination to treat acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112 (5): 2020–2023.
 19. Wei G., Twomey D., Lamb J. i wsp. Gene expression-based chemical genomics identifies rapamycin as a modulator of MCL1 and glucocorticoid resistance. *Cancer Cell* 2006; 10 (4): 331–342.
 20. Avellino R., Romano S., Parasole R. i wsp. Rapamycin stimulates apoptosis of childhood acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood* 2005; 106 (4): 1400–1406.
 21. Baraz R., Cisterne A., Saunders P. i wsp. mTOR Inhibition by Everolimus in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Induces Caspase-Independent Cell Death. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102494.
 22. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mTOR+acute+lymphoblastic+leukemia&Search=Search> (dostęp: 02.04.2015).
 23. Tasian S., Teachey D., Rheingold S. Targeting the PI3K/mTOR Pathway in Pediatric Hematologic Malignancies. *Front. Oncol.* 2014; 4: 108.
 24. Bumber Y., Thomas D.A., Ravandi F. i wsp. Final Report of a Phase I/II Study of Hyper-CVAD Plus RAD001 (Everolimus) in Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 3567.
 25. Schult C., Dahlhaus M., Glass A. i wsp. The dual kinase inhibitor NVP-BEZ235 in combination with cytotoxic drugs exerts anti-proliferative activity towards acute lymphoblastic leukemia cells. *Anticancer Res.* 2012; 32 (2): 463–474.