

# Zastosowanie inhibitorów m-TOR w wybranych schorzeniach dermatologicznych

## Application of m-TOR inhibitors in the selected dermatologic lesions

BEATA IMKO-WALCZUK

Poradnia Dermatologiczna, Copernicus – Podmiot Leczniczy Sp. zoo w Gdańsku  
Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu

### Streszczenie

Sirolimus, inaczej rapamycyna, i everolimus to nowe leki należące do grupy inhibitorów m-tor, które znalazły zastosowanie głównie w transplantologii jako leki immunosupresyjne. Szlak m-tor, inaczej kinaza m-tor, odgrywa kluczową rolę w kontroli cyklu komórkowego. Aktywacja szlaku m-tor bierze udział w patogenezie niektórych chorób, w tym także chorób 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 zwiększone. W dermatologii, sirolimus i everolimus zostały użyte do leczenia stwardnienia guzowatego i łuszczyca. W leczeniu stwardnienia guzowatego, rapamycyna stała się celowanym lekiem, szczególnie u chorych, którzy wymagają przeszczepienia nerki w przebiegu tej choroby. W terapii łuszczyca, dotychczas nie podjęto próby oceny leczenia sirolimusem czy everolimusem w monoterapii. Zastosowano jednak leczenie tymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, w wyniku którego uzyskano zmniejszenie nefrotoksyczności poprzez możliwość zmniejszenia dawek cyklosporyny. Obecnie pojawia się coraz więcej przesłanek o wykorzystaniu rapamycyny do leczenia także takich schorzeń jak raki skóry, raki nerki, chłoniaki czy też białaczki.

**Słowa kluczowe:** *sirolimus, everolimus, szlak m-tor, terapia przeciwnowotworowa, łuszczyca, stwardnienie guzowate*

### Summary

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. M-tor pathway, also known as m-tor kinase, plays an important role in cell cycle regulation. M-tor pathway activation is involved in pathogenesis of some diseases, including cancer diseases. Organ transplant receivers who are at an increased risk of developing cancer constitute a special group of patients for whom rapamycin is recommended for use in cancer treatment. In dermatology, sirolimus and everolimus have been used in treatment of tuberous sclerosis complex (TSC) and psoriasis. In the tuberous sclerosis treatment, rapamycin became a drug of choice, particularly among patients with TSC who need a kidney transplantation. Until now sirolimus or everolimus have not been tested as a monotherapy in the psoriasis treatment. However, m-tor inhibitors have been used in an associative treatment with cyclosporine, which prevents the increase of nephrotoxicity by using lower doses of cyclosporine. Currently there are more and more indications of using rapamycin in treatment of some other diseases such as skin cancer, kidney cancer, lymphoma or leukaemia.

**Keywords:** *sirolimus, everolimus, m-tor pathway, anticancer therapy, psoriasis, tuberous sclerosis complex*

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (4): 231-235

[www.alergia-astma-immunologia.eu](http://www.alergia-astma-immunologia.eu)

Przyjęto do druku: 13.11.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Beata Imko-Walczuk

ul. A. Pienkowskiej 5

80-180 Gdańsk

tel: 509014566

e-mail: [bimko@wp.pl](mailto:bimko@wp.pl)

### Wprowadzenie

W ostatnim czasie obserwuje się coraz to nowsze metody farmakologicznego leczenia niektórych schorzeń dermatologicznych. Do leczenia takich schorzeń jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry czy chłoniaki wprowadza się m.in. nowe leki biologiczne będące specyficznymi inhibitorami poszczególnych cytokin. Badania prowadzi się również nad możliwościami wprowadzenia innych grup leków w leczeniu dermatologicznym.

Ostatnie badania nowych leków immunosupresyjnych, określanych jako inhibitory szlaku m-TOR – sirolimusu (rapamycyna) i everolimusu, stosowanych głównie w transplantologii, wskazały na możliwość zastosowania tej grupy leków również w dermatologii. Pierwsze próby zastosowania siro-

limusu podjęto w schorzeniach takich jak stwardnienie guzowate i łuszczyca. Trwają też próby zastosowania tej grupy leków w leczeniu m.in. atopowego zapalenia skóry (AZS). Ponadto prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów m-TOR w terapii niektórych nowotworów i to zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów po przeszczepieniach narządowych [1-10].

### Szlak m-TOR

Szlak m-TOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), inaczej kinaza m-TOR 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 klu-

czowy udział w procesach translacji i transkrypcji. Dysregulacja szlaku kinazy m-TOR jest znaczącym czynnikiem w patogenezie niektórych chorób, w tym chorób nowotworowych [4,5].

### Sirolimus (rapamycyna)

Sirolimus jest pierwszym poznanym lekiem należącym do inhibitorów szlaku m-TOR. Jest to antybiotyk makrolidowy będący produktem syntezy bakterii *Streptomyces hygroscopicus*. Lek ten po raz pierwszy został wyizolowany w 1970 roku z próbki gleby Wysp Wielkanocnych, nazywanych przez rodzimych mieszkańców Rapa Nui – stąd też pochodzi jego nazwa – rapamycyna (sirolimus). Początkowo zaobserwowano silne działanie przeciwgrzybicze rapamycyny, dlatego też została ona uznana jako skuteczny lek w zwalczaniu zakażenia *Candida albicans* [6]. Ze względu na hamowanie proliferacji limfocytów T i B oraz hamowanie produkcji immunoglobulin zależnych od cytokin, sirolimus znalazł zastosowanie w transplantologii [7]. Dzięki niskiemu profilowi toksyczności i korzystnemu współdziałaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, sirolimus (Rapamune) został zarejestrowany w 1999r. jako lek immunosupresyjny dla chorych po przeszczepieniu nerki [8]. Sirolimus ma masę 914 kD a okres półtrwania 62 godziny. Hamuje proliferację komórek zależną od IL-2 i IL-15. Lek dawkuje się zasadniczo jeden raz dziennie, a czas stabilizacji leku w surowicy po regularnym podawaniu wynosi 6 dni [7] (ryc. 1).

Dodatkowym, udowodnionym działaniem sirolimusu jest indukcja procesu apoptozy w komórkach nowotworowych. Znajduje to coraz szersze praktyczne zastosowanie u chorych rozwijających nowotwory.

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, rozwijają wielogniskowe nowotwory *de novo* po przeszczepieniu oraz u chorych z ryzykiem przeniesienia nowotworu od daw-

cy [11,12] (ryc. 2). Dane z piśmiennictwa wskazują na znaczne ograniczenie wzrostu raków skóry u tych chorych, których konwertowano na sirolimus. Badania wielośrodkowe w ramach organizacji SCOPE (ang. *Skin Care In Organ Transplant Patients – Europe*) oraz badania innych autorów wskazały na ponad pięćdziesięcioprocentowy spadek liczby rozwijających się *de novo* SCC skóry u tych chorych po transplantacji narządu, którzy byli leczeni inhibitorami mTOR [11,12].

Warto również podkreślić, że po rozpoznaniu mięsaka Kaposiego u chorego po transplantacji narządu, postępowaniem pierwszego rzutu jest redukcja immunosupresji oraz konwersja leczenia z inhibitorów kalcyneuryny do inhibitorów m TOR [12].

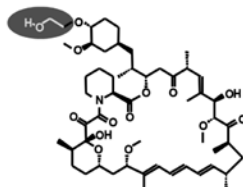
W dermatologii, poza nowotworami skóry u chorych po transplantacji narządów, sirolimus znalazł zastosowanie do tychczas w leczeniu stwardnienia guzowatego i łuszczycy. Wydaje się, że wprowadzenie sirolimusu do leczenia stwardnienia guzowatego stało się prawdziwym przełomem w leczeniu tego schorzenia, szczególnie u chorych wymagających przeszczepienia nerki w przebiegu tej choroby [9,10,13-24].

Stwardnienie guzowate (TSC, SG, choroba Bourneville-Pringle'a; Epiloia – epilepsy, low intelligence, angiofibroma) jest rzadką chorobą z grupy fakomatoz czyli tzw. dysplazji neuroektodermalnych dziedziczną autosomalnie dominującą. Charakteryzuje się zajęciem skóry, układu nerwowego, narządu wzroku oraz narządów wewnętrznych. Rokowanie jest poważne, około 25% chorych umiera przed ukończeniem 10 roku życia, natomiast 75% przed ukończeniem 25 roku życia. Przyczyną zgonów są przede wszystkim powikłania neurologiczne (guzy w ośrodkowym układzie nerwowym, stan padaczkowy), nefrologiczne (niewydolność nerek, rak nerki, ostre powikłania krwotoczne), rzadziej problemy sercowe i płucne. Choroba występuje z częstością 1:10 000, a w populacji dziecięcej 1:6800.

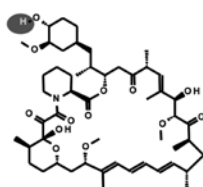
Podłożem stwardnienia guzowatego (SG) jest mutacja jednego z dwóch genów kodujących białka hamartynę i tuberynę – odpowiednio TSC1 i TSC2 [15]. Białka te tworzą kompleks, który w warunkach prawidłowych hamuje aktywność szlaku m-TOR. W wyniku mutacji w genach TSC 1 i TSC 2 dochodzi do aktywacji szlaku m-TOR, 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 guzowate to choroba przewlekła i postępu-

### everolimus vs sirolimus

struktura chemiczna everolimusu i sirolimusu jest podobna ale istotne właściwości farmakokinetyczne są różne



- Everolimus
- 958 kD
  - okres półtrwania: 28 godzin<sup>1</sup>
  - hamuje proliferację komórek zależną od IL-2 i IL-15
  - czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego: 4 dni
  - jednoczesne dawkowanie z CsA
  - dawkowanie 2x/24h



- Sirolimus
- 914 kD
  - okres półtrwania: 62 godziny<sup>2</sup>
  - hamuje proliferację komórek zależną od IL-2 i IL-15
  - czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego: 6 dni
  - dawkowany w 4 godziny po CsA
  - dawkowanie 1x/24h

1. Certican® Summary of Product Characteristics 2003  
2. Rapamune Summary of Product Characteristics 2001

Ryc. 1. Budowa chemiczna leków: Everolimus i Sirolimus



Ryc. 2. Wielogniskowy rak płaskonabłonkowy (SCC) u chorego po przeszczepieniu nerki. Chory rozwinął łącznie 9 niezależnych ognisk raka skóry

jąca, charakteryzująca się występowaniem zmian skórnych oraz zmian rozrostowych w układzie nerwowym, narządzie wzroku i narządach wewnętrznych [18]. Dodatkowo m-TOR fosforyluje białko rybosomalne S5 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 związane jest z zahamowaniem proliferacji limfocytów T i B zależnym od zatrzymania cyklu komórkowego limfocyta w fazie G1. Proces ten zależy od wstrzymania CDK2 (ang. *cyclin-dependent kinase 2*) i białek sygnałowych szlaku m-TOR. Sirolimus łącząc się z receptorem FKBP – 12 powoduje egzogenne zahamowanie aktywności szlaku m-TOR, 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. 3). Powyższe działanie sirolimusu na poziomie komórkowym wpływa bezpośrednio na obraz kliniczny, tj. zahamowanie proliferacji komórkowej, a tym samym do powstrzymania postawiania guzów. Dodatkowo istotnym czynnikiem biorącym udział w patogenezie stwardnienia guzowatego, a związanym także z aktywacją szlaku m-TOR jest wzrost ekspresji VEGF (*vascular endothelial growth factor* -naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu). Czynnik ten bierze udział w angiogenezie guzów nowotworowych, powodując tym samym ich wzrost oraz rozsiew. Wykazano, że sirolimus znacząco zmniejsza produkcję czynnika VEGF [9,18,19]. Można zatem stwierdzić, że mechanizm działania rapamycyny w stwardnieniu guzowatym ma charakter wielokierunkowy.

Zmiany skórne stanowią bardzo częstą grupę objawów stwardnienia guzowatego, występującą nawet u 96% chorych. Mogą być one jednym z pierwszych objawów pojawiających się w chorobie Bourneville-Pringle'a. Należy pamiętać, że istnieje możliwość rozpoznania choroby jedynie na podstawie objawów skórnych.

Objawami skórnymi należącymi do dużych kryteriów diagnostycznych są: plamy hipopigmentacyjne, naczyniakowłókniki, płaskie włókniki na czole, włókniki okołopaznokciowe oraz skóra szagrynowa.

W opisanych w literaturze przypadkach chorych po przeszczepieniu nerki leczonych rapamycyną, obserwowano znaczącą poprawę zmian skórnych powstałych w przebiegu SG. Największą poprawę odnotowywano w 3., 6. i 9. mie-

siącu terapii sirolimusem w kontekście naczyniakowłókników twarzy. Z kolei nie obserwowano poprawy w obrębie plam w kształcie liścia klonu. Ponadto Hofbauer i wsp. podkreślali wzrost poziomu jakości życia u opisywanego przez nich pacjenta ze względu na dobry efekt kosmetyczny terapii [18,20].

Na podstawie doświadczenia własnego i danych z literatury wynika, że zawsze należy rozważyć włączenie rapamycyny jako leku z wyboru w leczeniu stwardnienia guzowatego, zwłaszcza u chorych, którzy mieli przeszczepienie nerki jako powikłanie choroby podstawowej.

Kolejną jednostką dermatologiczną, w której podejmuje się leczenie sirolimusem jest łuszczyca. Dotychczas nie dokonano oceny stosowania rapamycyny w monoterapii, jednak badania wykazały, że dołączenie sirolimusu do leczenia łuszczycy cyklosporyną, spowodowało zmniejszenie nefrotoksyczności tego leku podczas pierwszych 12 tygodni terapii. Wykazano, że dołączenie sirolimusu umożliwiło stosowanie znacznie mniejszych dawek cyklosporyny dając porównywalne wyniki kliniczne [25,26].

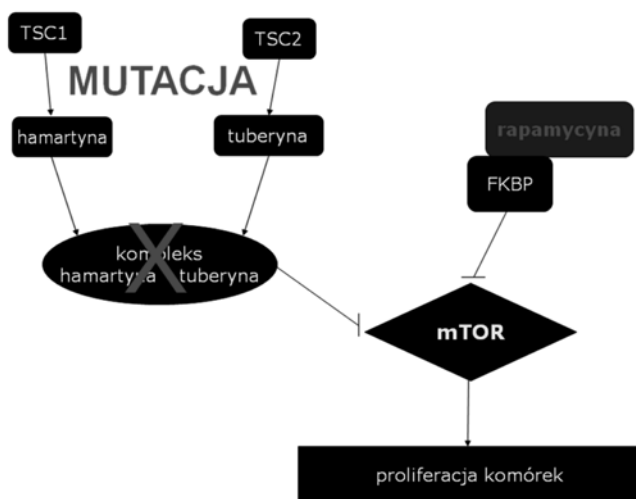
Wykazano również antyproliferacyjne działanie rapamycyny i jej wpływ na zahamowanie proliferacji miocytów gładkich i ich migracji, co znalazło zastosowanie w kardiologii. Wykazano, że stenty powlekane sirolimusem poprawiają w porównaniu ze zwykłymi stentami odległe wyniki angioplastyki tętnic wieńcowych. Zapobiegają one restenozie tętnic wieńcowych w większym stopniu niż zwykle stenty [27].

Do najczęstszych działań ubocznych sirolimusu zalicza się leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperlipidemię, trądzik, aftowe zapalenie jamy ustnej, biegunki, tachykardię, bóle brzucha oraz zespół przeciekających kapilar [26]. Leku nie należy stosować w ciąży ani podczas karmienia piersią. W trakcie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu terapii pacjentki powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

## Everolimus

Everolimus jest organicznym związkem chemicznym będącym półsyntetycznym makrolidem. Jest pochodną sirolimusu, której działanie polega, również na zahamowaniu szlaku m-TOR, 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. Everolimus hamuje proliferację komórek zależnych od czynników wzrostu, takich jak limfocyty T i B, monocyty, fibroblasty oraz komórki mięśni gładkich [10]. Biorąc zatem pod uwagę mechanizm działania everolimusu, wskazania do jego stosowania są podobne jak w przypadku pierwszego poznanego inhibitora m-TOR – sirolimusu. Everolimus ma masę cząsteczkową 958 kD. W porównaniu z sirolimusem ma większą biodostępność, krótszy okres półtrwania – 28 godzin oraz krótszy czas stabilizacji w surowicy tj. 4 dni [22]. Lek ten używany jest głównie w transplantologii jako lek immunosupresyjny w zapobieganiu odrzucania przeszczepów. Zasadniczo stosuje się lek dwa razy na dobę [10] (ryc. 1).

Podobnie jak rapamycyna, everolimus został użyty 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. Everolimus hamuje sygnał trzeci odpowiedzi



Ryc. 3. Sirolimus (rapamycyna) łącząc się z receptorem FKBP – 12 powoduje egzogenne zahamowanie aktywności szlaku m-TOR

immunologicznej czyli uniemożliwia połączenie IL-2 z receptorem (blokuje syntezę IL – 2R) [10]. Oba leki mają zatem działanie synergistyczne. Opisywano przypadki skojarzonego leczenia cyklosporyną i everolimusem chorych z łuszczycą, w których uzyskano wybitną poprawę stanu klinicznego [10].

Jeden z opisanych chorych miał PASI – 41,6% oraz zajęcie ponad 46% powierzchni ciała (BSA). Chory ten został zdyskwalifikowany z leczenia methotrexatem z powodu wzrostu parametrów wątrobowych oraz z terapii lekami biologicznymi z powodu *lupus-like syndrome* (ból stawowe, przeciwciała ANA). Po 4 tygodniach terapii everolimusem w dawce 3 mg/dobę (1,5 mg 2x dziennie) wraz z 50 mg/dobę cyklosporyny A, uzyskano znaczącą poprawę stanu klinicznego chorego tj. uzyskano PASI - 16.1. Obserwowano zmniejszenie grubości łuski i grubości blaszek łuszczycowych. Lek odstawiono w 6. tygodniu leczenia z powodu utrzymującej się leukopenii, pomimo redukcji dawki leku [28].

Dotychczas opisane próby leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS), nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Po leczeniu dawką 2x 1,5 mg everolimusu wraz z 20 mg prednisonu, nie uzyskano poprawy klinicznej. Lek odstawiono po 12 tygodniach leczenia z powodu braku remisji i leukopenii [29].

Wśród działań niepożądanych everolimusu opisywane są: bóle głowy, bóle wielostawowe, trądzik, krwawienie z nosa, leukopenia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, 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 działania ludzkiej komórki. Takie postępowanie umożliwia stosowanie wyselekcjonowanej i celowanej terapii, w wyniku której nienaruszona zostaje prawidłowa struktura molekuł oraz mogą być kontynuowane fizjologiczne cykle i przemiany. Dzięki temu otrzymujemy najwyższy efekt terapeutyczny z równoczesnym zmniejszeniem objawów niepożądanych. Sirolimus i everolimus znalazły już ugruntowane miejsce jako leki immunosupresyjne w transplantologii oraz w onkologii. W przypadku stwardnienia guzowatego, odkrycie genów TSC1 i TSC2 oraz wnikliwe badania mechanizmu szlaku m-TOR stały się przełomem w leczeniu tego schorzenia poprzez stosowanie terapii celowanej. Pojawia się coraz więcej danych dotyczących zastosowania rapamycyny jako leku z wyboru u chorych na stwardnienie guzowate, po przeszczepieniu nerki, celem zapobiegania progresji choroby oraz przeciwdziałania powstawania powikłań tego schorzenia. Istnieją również doniesienia o możliwościach wykorzystania tej grupy leków u chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagali przeszczepienia nerki.

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

## Piśmiennictwo

- Carrera AC. TOR signaling in mammals. *J Cell Sci* 2004; 117: 4615-16.
- Shmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253-62.
- Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471-84.
- Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18: 1926-45.
- 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: 757-64.
- Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 335-48.
- Sehgal SN. 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: 484-90.
- Georgakis GV, Younes A. From Rapa Nui to rapamycin: targeting PI3K/Akt/mTOR for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 131-40.
- Jóźwiak J, Jóźwiak S, Oldak M. Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. *Med Res Rev* 2006; 15: 287-97.
- Szepietowski J, Reich A. *Dermatologia – co nowego?* Wydawnictwo Cornetis, Wrocław 2009: 82.
- Rival-Tringali AL, Euvrard S, Decullier E i wsp. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus reduces vascularization and thickness of post-transplant cutaneous squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 2009; 29: 1927-32.
- Kauffmann HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW. Maintenance immunosuppression with target of rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.
- 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.
- Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 404-9.
- Blagosklonny MV, Darzynkiewicz Z. Four birds with one stone: RAPA as potential cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 359-61.
- Jóźwiak S. Stwardnienie guzowate. (w) *Choroby nerwowo-skróne*. Michałowicz R, Jóźwiak S (red.). Wydawnictwo Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa 1995: 27-43.
- Tee AR, Manning BD, Roux PP i wsp. 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: 1259-68.
- Tarasewicz A, Dębska-Ślizień A, Konopa J i wsp. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. *Transpl Proc* 2009; 41: 3677-82.
- 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(supl. 10): 81-9.
- Hofbauer BF, Marcollo-Pini A, Corsenca A i wsp. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 473.

21. Minz M, Sharma A, Mahawar K i wsp. Successful live related renal transplant in a case of tuberous sclerosis. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 43-5.
22. Corsenca A, Aebersold F, Moch H i wsp. 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: 3330-3.
23. Saito M, Yuasa T, Satoh S i wsp. Developing multiple lung nodules in a renal transplant recipient with tuberous sclerosis who had undergone bilateral nephrectomy due to renal cell carcinomas. *Int J Urol* 2008; 15: 257-8.
24. Józwiak J, Józwiak 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: 287-96.
25. Wolska H, Langner A. Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 216-17.
26. Reitamo S, Sassolas B, Lahfa M i wsp. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 145: 438-45.
27. Moses JW, Leon MB, Popma JJ i wsp. Sirolimus – eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
28. Frigerio E, Colombo MD, Franchi C i wsp. Severe psoriasis treated with new macrolide: everolimus. *Br J Dermatol* 2007; 156: 372-4.
29. Velsen SG, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Severe atopic dermatitis treated with everolimus. *J Dermatol Treat* 2009; 20: 365-7.