

Wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu raka nerki na zaburzenia cukrzycowe

Influence of Tyrosine Kinase Inhibitors used in treatment of renal cell carcinoma on diabetes

Barbara Moszczuk, Dominika Labochka, Anna Czarnecka

barbara.moszczuk@gmail.com, SKN Medycyny Molekularnej, I WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny

dominikalabochka@wp.pl, SKN Medycyny Molekularnej, II WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny

anna.czarnecka@gmail.com, Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa

Ostatnia dekada przyniosła znaczący postęp w leczeniu przerzutowego raka nerki. Coraz lepsze zrozumienie biologii molekularnej komórki nowotworowej otworzyło drzwi nowym technologiom i umożliwiło stworzenie terapii celowanych, znacząco poprawiających rokowanie pacjentów. Obecnie do leczenia rozlanego raka nerki (mRCC) zarejestrowane są trzy grupy leków ukierunkowanych molekularnie a jedną z nich są inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (R-TKI), w tym receptorów VEGF i PDGF: sunitynib, sorafenib, pazopanib i aksytynib. Dotychczas nie zostały dokładnie scharakteryzowane wszystkie mechanizmy oddziaływania tych leków na organizm człowieka. W 2004 roku M. Breccia wraz ze współpracownikami po raz pierwszy zauważył, że u diabetyków leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych znacznie poprawiła się kontrola cukrzycy. Od tego czasu wciąż pojawiają się publikacje o znaczącym wpływie tej grupy leków na poziom glukozy we krwi i status glikemiczny zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u pacjentów. Mimo że od pierwszego doniesienia upłynęło już ponad 10 lat, ta kwestia wciąż nie została definitywnie wyjaśniona na poziomie molekularnym. W naszej pracy analizujemy wpływ inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych na zaburzenia cukrzycowe, przybliżamy tematykę molekularnej patogenezy cukrzycy oraz prawdopodobne mechanizmy, które powodują zmiany glikemii u pacjentów leczonych R-TKI. Mamy nadzieję, że zwiększona świadomość tego problemu nie tylko wśród lekarzy i młodych naukowców z różnych dziedzin przełoży się na wzrost ilości badań klinicznych i genetycznych w tym obszarze badawczym.

Praca była wspierana przez dotację NCN UMO-2012/05/D/NZ5/01844

Last decade brought a substantial development in the treatment of renal cell carcinoma. Better understanding of molecular biology of a cancer cell opened the doors for new technologies and enabled us to create targeted treatments, significantly improving prognosis for oncological patients. Currently three groups of molecular-level acting drugs are registered for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). One of them are receptor tyrosine kinase inhibitors (R-TKI), mainly for VEGF and PDGF receptors: sunitinib, sorafenib, pazopanib and aksytynib. The exact mechanisms of action on the human body have not been identified yet. In 2004 M. Breccia et al for the first time noticed significantly improved diabetes control in patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Since then there have been a number of publications describing influence of these drugs on blood glucose levels and glicemic status, both on animals models and retrospectively reviewed humans. Even though more than 10 years have passed since the first report, this issue has not been thoroughly explained. In our report we

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

analyse the influence of receptor tyrosine kinase inhibitors on diabetes, pathogenesis of diabetes on a molecular level and propose mechanisms, which could influence blood sugar levels in patients treated with R-TKI. We hope that increased consciousness of this problem will have a direct impact on a number of clinical and genetic studies in this area.

The paper was subsidised by NCN UMO-2012/05/D/NZ5/01844

1. Wprowadzenie

Przebieg choroby wewnętrznej to skomplikowany, wielostopniowy proces, angażujący wiele białek. Podstawą wpływu na ich aktywność jest reakcja fosforylacji, a więc przyłączenia reszty fosforanowej do danego białka, co pozwala zaktywować lub zahamować jego działanie. Za proces ten odpowiedzialne są enzymy zwane kinazami, przyłączające reszty fosforanowe do aminokwasów: tyrozyny (kinazy tyrozynowe) lub seryny i treoniny (kinazy serynowo-treoninowe). Zaburzenia tego mechanizmu są podstawą rozwoju wielu nowotworów, dlatego najnowsze leki stosowane w ich leczeniu opierają swoje działanie na hamowaniu tych kinaz. Pierwszy i najśłyniejszy lek z tej grupy, imatynib, został wprowadzony do obrotu w 2001 roku i zrewolucjonizował terapię przewlekłej białaczki szpikowej. Od tego czasu na rynku pojawiło się wiele leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), które znalazły zastosowanie w walce z

wieloma rodzajami nowotworów, na przykład rdzeniowego raka tarczycy, raka płuc, piersi, guzów przewodu pokarmowego i raka nerki. Jednakże, pomimo szerokiego zastosowania, nie wszystkie właściwości TKI zostały dotąd dobrze poznane. W 2004 roku M. Breccia wraz ze współpracownikami po raz pierwszy zauważył, że u diabetyków leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych znacznie poprawiła się kontrola cukrzycy [1]. Pomimo licznych doniesień opisujących zmiany profilu glikemicznego pacjentów po zastosowaniu TKI, ich wpływ na zaburzenia cukrzycowe nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Ze względu na profil jednostki badawczej, z którą współpracujemy niniejsza praca skupia się na wpływie inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w terapii raka nerki, a więc sunitynibu, sorafenibu i pazopanibu, na poziom glikemii u retrospektywnie analizowanych pacjentów oraz modeli zwierzęcych.

2. Przegląd literatury

Wpływ inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych na zaburzenia cukrzycowe jest coraz lepiej dokumentowany i z roku na rok uzupełniany doświadczeniami kolejnych badaczy. W 2008 roku A. Templeton opisał przypadek remisji cukrzycy typu 1 u 64-letniego pacjenta podczas

leczenia sunitynibem z powodu raka nerki z przerzutami (mRCC). W ciągu 9 miesięcy leczenia dawka insuliny była systematycznie zmniejszana aż do całkowitej redukcji. Stan ten utrzymał się co najmniej 7 miesięcy, licząc do daty publikacji artykułu [2].

Krótko po tym Billemont et al opublikował pracę analizującą wpływ terapii sunitynibem na 28 pacjentów z mRCC, przy czym 19 osób miało cukrzycę, a 9 nie. Z analizy poziomu glikemii podczas 4-tygodniowej terapii wynikało, że u wszystkich diabetyków wystąpiło odwracalne, znaczące obniżenie poziomu glukozy (średnio o 1,77 mmol/l), umożliwiające dwóm osobom całkowitą rezygnację z doustnych leków przeciwcukrzycowych, a pięciu osobom osiągnięcie wyników określanych jako prawidłowe do czasu zakończenia terapii. Trend ten nie dotyczył pacjentów bez cukrzycy, w których spadek glikemii nie był statystycznie znaczący (0,17 mmol/l) [3].

W badaniu przeprowadzonym na myszach Louvet et al zdołali uzyskać remisję cukrzycy typu 1 u myszy NOD tydzień po rozpoczęciu terapii. Ten efekt przypisali przeciwwzapalnemu działaniu TKI w wyniku silnego hamowania receptora PDGF i białka c-Kit [4].

Dwa lata później Agostino et al zbadali średni poziom glukozy we krwi 80 pacjentów leczonych TKI, w tym 30 leczonych sunitynibem i 23 sorafenibem. W obydwu tych grupach, zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i bez niej, zanotowano spadek średniego poziomu glukozy, kolejno o 14 mg/dL i 15 mg/dL dla sunitynibu oraz o 12 mg/dL dla sorafenibu. Co istotne, po zakończeniu leczenia poziom glukozy powrócił u tych pacjentów do poprzednich, związanych z cukrzycą wartości. W sumie 47% badanych mogło zaprzestać przyjmowania leków przeciwcukrzycowych podczas terapii TKI [5].

Poprawę kontroli glikemii opisano również w leczeniu pazopanibem 73-letni pacjent leczony glibenklamidem zaprzestał przyjmowania go na czas podawania pazopanibu, ze względu na średni spadek samodzielnie mierzonego poziomu cukru o 5 mmol/l i obniżenie Hgb A1c z 10,9% do 7%, przy niezmięnionej masie ciała i funkcji nerek [6].

Niebezpieczną klinicznie sytuację udokumentowali Jung et al, którzy spotkali się z przypadkiem zagrażającej życiu hipoglikemii podczas leczenia sunitynibem. W tym przypadku pacjent nie miał zdiagnozowanej cukrzycy, lecz epizodu nie udało się wyjaśnić w żaden inny sposób jak tylko ubocznym działaniem inhibitora kinazy [7].

Najnowsze doniesienia dostarczają kolejnych dowodów na wpływ TKI na gospodarkę cukrową. Badania przeprowadzone przez Hong et al wykazały znaczny spadek średniego poziomu glukozy u pacjentów z cukrzycą, gdzie średni wynik sprzed terapii wynosił 185.2 +/- 52.8 mg/dl, a po 4 tygodniach leczenia 76.1 +/- 29.0 mg/dl. Co ważne, tak znaczne zmiany w wynikach badań krwi skutkowały zmianą dawki lub nawet odstawieniem leków przeciwcukrzycowych u 40% pacjentów. Inaczej jednak niż w przypadku rezultatów Agostino, u pacjentów bez cukrzycy wykazano tylko niewielki trend spadkowy jeśli chodzi o poziom glukozy. Prócz tego, w całej grupie 48 badanych nie zaobserwowano znaczących zmian BMI [8]. Także w przypadku sorafenibu spośród 10 osób leczonych insuliną, 4 pacjentów wymagało redukcji dawki w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, a

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

żadna z osób nie wymagała zwiększenia ilości insuliny[9].

Niedawno ukazało się badanie wykonane przez polskich naukowców z uniwersytetów w Poznaniu i Gdańsku, w którym badano wpływ sunitynibu na poziom glukozy we krwi u królików. U zwierząt z cukrzycą spadek poziomu glukozy wahał się między 14.4% a 69.6%, podczas gdy dla zdrowych osobników wynosił 15.4% do 33.6% między 6 a 12h od podania sunitynibu [10]. Listę zamyka opublikowany w 2014 roku opis przypadku kobiety z cukrzycą typu 1, która przeszła zabieg pankreatoduodenektomii z powodu neuroendokrynnego guza trzustki i która leczona była 5-fluorouracylem, a następnie z powodu przerzutów sunitynibem. W ciągu 3 miesięcy terapii pacjentce stopniowo zmniejszało się zapotrzebowanie na insulinę; stan ten utrzy-

mał się do jej śmierci z powodu powikłanego sepsą zapalenia płuc 3 miesiące później. Warto zauważyć, że kobieta była chora na cukrzycę typu 1 od 40-stu lat. [11]

Mniej oczywiste wyniki uzyskujemy, gdy przeanalizujemy ilość epizodów hipoglikemii i hiperglikemii w pełnej populacji pacjentów leczonych sunitynibem lub pazopanibem, bez podziału na tych z zaburzeniami cukrzycowymi i bez nich. W informacjach podanych przez firmę Pfizer u 19% badanych zanotowano epizody hipoglikemii, natomiast hiperglikemia pojawiła się u 15% [12]. Guevermont et al zaliczyli podwyższony poziom cukru do toksycznych efektów ubocznych terapii sunitynibem, występującym u 15% pacjentów [13]. Także dla pazopanibu rejestrowane są zarówno przypadki hiper- jak i hipoglikemii u pacjentów z mRCC [14].

Tabela 1. Doniesienia i publikacje na temat wpływu TKI na zaburzenia cukrzycowe

Autor i rok publikacji	Typ badania	TKI	Wpływ TKI na glikemię
A. Templeton et al 2008	Opis przypadku	sunitynib	Odstawienie insuliny na 7 miesięcy
B. Billemont et al 2008	Retrospektywne: 28 osób	sunitynib	DM: ↓ BGL u wszystkich 19 pacjentów nieznaczny ↓ u pozostałych
Louvet et al 2008	Model zwierzęcy	sunitynib	remisja DM typu 1 u wszystkich myszy
Agostino et al 2010	Retrospektywne: 80 osób	sunitynib	↓ BGL u pacjentów z i bez DM
Boehm et al 2010	Opis przypadku	pazopanib	FPG ↓ >5 mmol/l

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Jung et al 2011	Opis przypadku	sunitynib	ciężka hipoglikemia
Hong et al 2012	Retrospektywne: 48 osób	sunitynib	↓ BGL u 10 pacjentów z DM, pozostali: nieistotny statystycznie ↓
Imarisio et al 2012	Prospektywne: 10 osób	sorafenib	4/10 pacjentów wymagało redukcji dawki insuliny
Szałek et al 2014	Model zwierzęcy	sunitynib	↓ BGL u wszystkich zwierząt
Huda et al 2014	Opis przypadku	sunitynib	Odstawienie insuliny na 3 miesiące

DM (diabetes mellitus)- cukrzyca, BGL (blood glucose level)- poziom glukozy we krwi, FGP – fasting plasma glucose

Źródło: Opracowanie własne

3. Wpływ TKI na molekularne szlaki przekąźnictwa we wnątrzkomórkowego

Mechanizm, w jakim inhibitory receptorowych kinazy tyrozynowych wpływają na przemiany glukozy w organizmie nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Włoska badaczka Patri-

zia O. Prada postuluje, że TKI mają wpływ na dwa główne mechanizmy rozwoju cukrzycy: insulinooporność i uszkodzenie komórek beta [15].

3.1. Wpływ TKI na subpopulację makrofagów

Wykazano, że nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa jest miejscem, w którym przebiega przewlekły proces zapalny o niewielkim nasileniu, który powoduje jednak wzrost systemowej insulinooporności. [16] Do 40% komórek infiltrujących tkankę tłuszczową u otyłych myszy i ludzi to makrofagi [17]. Można je podzielić na dwie subpopulacje: M1, wydzielające cytokiny takie jak TNF- α , IL-6 oraz iNOS oraz M2, wyciszające stan

zapalny poprzez produkcję IL-4 i IL-10. [18] U otyłych badanych, równowaga między tymi dwoma grupami jest przesunięta w kierunku M1 [19]. W badaniach przeprowadzonych przez Hagerkvist et al wykazano, że podawanie TKI zmniejszyło ilość krążącej IL-6 i TNF- α oraz iNOS, co sugeruje, że lek zmienił proporcje między subpopulacjami makrofagów z M1 na M2 [20].

3.2. Wpływ na TNF- α

Zarówno adipocyty jak i makrofagi tkanki tłuszczowej wykazują ekspresję receptorów TLR 4, które

aktywują m.in. kaskady JNK (c-Jun N-końcowej) i kinazy I κ B (IKK β), prowadzących do aktywacji tra n-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

skrypcji białka AP-1 i jądrowego NF- κ B, co z kolei skutkuje pojawieniem się z zwiększonych ilościach czynników prozapalnych, w tym TNF- α .

Opisano polepszenie czułości na insulinę po neutralizacji receptorów dla TNF- α , który jest nadeksponowany w otyłości. [21]

3.3. Wpływ na obciążenie retikulum endoplazmatycznego(ER)

U osób otyłych nadmiar związków odżywczych powoduje obciążenie ER, związane ze zwiększoną produkcją białek. W badaniach przeprowadzonych przez Han et al imatynib był podawany myszom z DM2 przez 4 tygodnie. Po tym czasie nastąpiła poprawa wyników glikemii na czczo i tolerancji glukozy. Zmierzone także markery

obciążenia ER, takie jak phospho-PERK czy phospho-eIF2 α i zauważono, że ich ilość zmniejszyła się. Próbę powtórzono na komórkach raka wątroby HepG 2, uzyskując podobne wyniki. Zmniejszeniu obciążenia ER towarzyszył także spadek aktywności JNK oraz spadek fosforylacji IRS1(insulin receptor substrate) [22].

3.4. Wpływ na uszkodzenie komórek beta

Jak wspomniano wcześniej, imatynib i sunitynib zapobiegły śmierci komórek beta u myszy z cukrzycą typu 1. Wysłano hipotezę, że w okolicznościach stresu białko c-Abl (obecne w znacznych ilościach w ER), łącząc się z białkiem Alph 2 indukuje apoptozę komórek beta.

Tezę tę wspiera fakt że wyłączenie c-Abl przez siRNA (small interfering DNA) chroni komórki beta przed śmiercią TKI hamują c-Abl, co przyspieszają zapobiega apoptozie. Efektowi temu towarzyszy spadek aktywności JNK [23].

3.5. Wpływ na NF- κ B i odkładanie amyloidu

Mokhtari et al wykazali, że imatynib aktywuje czynnik NF-kappaB, który ma działanie anty-apoptotyczne. Dodatkowo zaobserwowano spadek czułości komórek

trzustki na cytokiny, co może zmniejszać ilość powstającego amyloidu, który ma niekorzystne działanie na wydajność wysp trzustkowych. [24, 25]

4. Podsumowanie

Nie ulega wątpliwości, że R-TKI mają wpływ na zaburzenia cukrzycowe u pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego. Mamy świadomość, że retrospektywne analizy niewielkich grup pacjentów i stosunkowo nieliczne próby na zwierzętach nie są

wystarczające, by wyciągać daleko idące wnioski. Jednakże w świetle coraz liczniejszej zapadalności na nowotwory w zachodnich społeczeństwach oraz powszechności cukrzycy jako choroby cywilizacyjnej uważamy, że konieczne jest posze-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

rzenie naszej wiedzy na temat plejotropowego działania TKI na ludzki organizm. TKI są obecnie często stosowane w leczeniu wielu typów nowotworów, a nowe substancje z tej grupy przechodzą przez kolejne stopnie prób klinicznych. Mokhtari i Welsh w pracy opublikowanej w 2010 roku postulują przeprowadzenie prób klinicznych w celu weryfikacji następujących hipotez

- TKI zapobiegają destrukcji komórek beta u pacjentów z nowo rozwiniętą cukrzycą typu 1;
- TKI hamują autoimmunizacyjne i zapalne reakcje u pacjentów w stanie przedcukrzycowym, przez co moment rozwinięcia pełnowobjawowej DM1 jest odsunięty w czasie;
- TKI poprawiają funkcję komórek beta i wrażliwość na insulinę w późnych, zdekompensowa-

nym stadium DM2, przez co terapia insuliną przestaje być konieczna. [26]

Autorzy niniejszej pracy mają świadomość, że przeprowadzenie takich badań na pacjentach może spotkać się z trudnościami natury etycznej, dlatego podkreślają konieczność poprowadzenia szeroko zakrojonych badań klinicznych na ludziach przeprowadzeniem odpowiednich prób na zwierzętach. Uważamy, że korzyści mogące wynikać zarówno z potwierdzenia hamującego wpływu TKI na rozwój cukrzycy, jak i z obalenia tej hipotezy byłyby znaczące: stajemy przed możliwością uzyskania nowej grupy leków przeciwcukrzycowych lub ostatecznego potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych u diabetyków leczonych onkologicznie.

Podziękowania

Praca była wspierana przez dotację NCN UMO2012/05/D/NZ5/01844

Literatura

1. Breccia M., Muscaritoli M., Aversa Z. et al: *Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment*. Journal of Clinical Oncology 22 (2004); s. 4653-5
2. Templeton A., Brandle M., Cerny T., Gillissen S.: *Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma*; Annals of Oncology., Volume 19, No. 4, (2008)
3. Billefont B, Medioni J, Taillade L: *Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib*; British Journal of Cancer., 99 (2008), s. 1380-1382
4. Louveta C., Szota G.L., Langa J. et al: *Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice*; Proceedings of the National Academy of Sciences, December 2, (2008), vol. 105 no. 48 s. 188-99
5. Agostino N., Chinchilli V.M., Lynch C.J.: *Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose*; Journal of Oncology Pharmacy Practice, 08 (2010)

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

6. Bohm S., Hess D., Gillesen S., Brandle M.: Improved Glycemic Control With the Multi-Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib; *Diabetes Care*, Volume 33, 06 (2010)
7. Lee Y., Jung H.S., Choi H.J.: Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report; *Diabetes Research and Clinical Practice.*, 93 (2011) s. 68-70
8. Oh J.J., Hong S.K., Joo Y.M. et al: Impact of Sunitinib Treatment on Blood Glucose Levels in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma; *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2012;42(4)314-317
9. Imarisio I., Paglino C., Ganini C.: The effect of sorafenib treatment on the diabetic status of patients with renal cell or hepatocellular carcinoma; *Future Oncology* (2012) 8(8), 1051-1057
10. Szalek E., Karbownik A., Sobanska K. et al: *The pharmacokinetics and hypoglycaemic effect of sunitinib in the diabetic rabbits*; *Pharmacological Reports* 66 (2014) 892-896
11. Huda M., Amiel S.A., Ross P., Aylwin S. Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib Allows Insulin Independence in Long-standing Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 2014;37:s: 87-88
12. Lodish M.B., Stratakis C.A.: *Endocrine side effects of broad acting kinase inhibitors*, *Endocrine Related Cancer*, 2010 September; 17 (30): s.233-244
13. Guevremont C., Alasker A., Karakiewicz P.I. *Management of sorafenib, sunitinib and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma*. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2009; 3:170-179
14. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C. et al, *Pazopanib in Locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 28, Number 6, February 20 2010
15. Prada P.O., Saad M.: *Tyrosine kinase inhibitors as novel drugs for the treatment of diabetes*; *Expert Opinion on Investigational Drugs* (2013) 22(6):751-763
16. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2003;112:1821-30
17. Weisberg S.P, McCann D., Desai M., et al. *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. *Journal of Clinical Investigation.*, 112(2003); s.1796-808
18. Gordon S., Martinez F.O Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.*, 32(2010); s. 593-604
19. Gregor M.F, Hotamisligil G.S: *Inflammatory mechanisms in obesity*. *Annual Revue Immunology.*, 29(2011); s.415-45
20. Prada P.O, Ropelle E.R, Mourao R.H, et al: EGFR tyrosine kinase inhibitor (PD153035) improves glucose tolerance and insulin action in high-fat diet-fed mice. *Diabetes.*, 58(2009), s.2910-19
21. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259(1993); s. 87-91

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

22. Han M.S., Chung K.W., Cheon H.G., et al.: Imatinib mesylate reduces endoplasmic reticulum stress and induces remission of diabetes in db/db mice. *Diabetes*, 58(2009); s. 329-36
23. Hagerkvist R., Makeeva N., Elliman S. et al.: Imatinib mesylate (Gleevec) protects against streptozotocin-induced diabetes and islet cell death in vitro. *Cell Biology*, 30(2006); s.1013-17
24. Mokhtari D., Li T., Lu T. et al. Effects of imatinib mesylate (Gleevec) on human islet NF-kappaB activation and chemokine production in vitro. *Public Library of Science* (2011);6(9)e.24831
25. Welsh N.: Does the small tyrosine kinase inhibitor Imatinib mesylate counteract diabetes by affecting pancreatic islet amyloidosis and fibrosis? *Expert Opinon on Investigational Drugs* 21(2012);s.1743-50
26. Mokhtari D., Welsh N.: Potential utility of small tyrosine kinase inhibitors in the treatment of diabetes, *Clinical Science* 118(2010),s. 241-247