

ROLI I TIROZINË KINAZAVE NË KANCER

GLEDJAN CAKA¹, HELIDON NINA²

¹Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Bioteknologjisë

²Universiteti i Mjekësisë Tiranë, Fakulteti i Mjekësisë, Departamenti i Kirurgjisë

e-mail: gledjan.caka@fshn.edu.al

Përmbledhje

Tirozinë kinazat luajnë një rol shumë të rëndësishëm si ndërmjetësues të kaskadave sinjalizuese që marrin pjesë në proceset e ndryshme qelizore përfshirë rritjen, lëvizshmërinë, diferencimin, proliferimin dhe apoptozën. Ato marrin pjesë në komunikimin qelizë-qelizë dhe janë të vendosur në rajonin transmembranor të qelizës. Keqregullimi ose funksionimi jo normal i këtyre receptorëve tirozinë kinaza (RTK) ka sjellë shfaqjen e sëmundjeve të ndryshme te njeriu, përfshirë kancerin. Studimet e shumta kanë bërë të mundur përcaktimin e saktë të mekanizmave të shumtë që RTK-të përdorin për tu aktivizuar dhe shfaqur efektet e tyre, sidomos ato anormale. Kjo i bën ato një target shumë të pëlqyer për zhvillimin e barnave të ndryshme terapeutike të cilat do ndikojnë në RTK duke inhibuar aktivitetin e tyre të lartë sinjalizues.

Fjalëkyçe: tirozinë kinaza, sinjalizim, kancer, barna

Abstract

Tyrosine kinases play an important role as mediators of signaling cascades that take part in different cell processes including growth, motility, differentiation, proliferation and apoptosis. They take part in cell-cell communication and are located in the transmembrane region of the cell. Malregulation or abnormal function of these receptor tyrosine kinases (RTKs) has led to several diseases in humans, including cancer. Several studies have made it possible to understand clearly the different mechanisms RTKs use to activate and show their effects, especially the abnormal ones. This makes them a preferred target for therapeutic drug development, which will affect RTKs by inhibiting their high signaling activity.

Keywords: tyrosine kinase, signaling, cancer, drug

Hyrje

Tirozinë kinazat janë pjesë e një familje të madhe enzimash të njohura si protein kinaza, roli i të cilave është të lidhi grupet fosfatike me amino acidet e tjera si serina ose treonina. Zbulimi i tyre më shumë se 25 vitesh më parë ka bërë të mundur përcaktimin e rolit të tyre si receptorë sipërfaqësor qelizorë që marrin pjesë në procese kritike qelizore si proliferimi, diferencimi, mbijetesa dhe metabolizmi qelizor, migrimi qelizor dhe kontrolli i ciklit qelizor: Ullrich and Schlessinger (1990); Blume-Jensen and Hunter (2001). Sot njihen 58 lloje të ndryshme të receptorëve tirozinë kinaza (RTK): Manning., *et al* (2002), të cilët kanë një strukturë proteinike të përafërt që përmban një domen lidhjeje për ligandin ekstraqelizor, një heliks transmembranor, një rajon brendaqelizor, domein tirozinë kinazë (DTK) dhe bishtin terminal karboksil (C-): Hubbard (1999). Këto 58 lloje RTK ndahen

në 20 nënfamilje të ndryshme. Te njerëzit tirozinë kinazat janë përcaktuar si komponentë kryesorë në shfaqjen e shumë sëmundjeve. Mutacionet në RTK dhe aktivizimi jo normal i mekanizmave sinjalizues të tyre janë lidhur me shfaqjen e problemeve shëndetësore si diabeti, inflamacione, çrregullime të kockave, arteriosklerozës, angiogjenezës, si dhe kanceri. Shfaqja e këtyre anomalive të shpeshta të RTK-ve ngre pyetjen e funksionit të saktë dhe zhvillimit të tyre në përhapjen e kancerit dhe gjetjen e metodave të duhura për trajtimin dhe inhibimin e këtyre mutacioneve të RTK.

Mekanizmi i veprimit të protein kinazave

Kinazat janë një familje e madhe enzimash të cilat shërbejnë si katalizatorë për transferimin e grupit fosforil nga një dhurues nukleotidik trifosfat te një molekulë pritëse: (Cox, *et.al* 2008). Tirozinë kinazat katalizojnë fosforilimin e mbetjeve tirozinike në proteina. Ky fosforilim i mbetjeve tirozinike sjell ndryshime në funksionin e substrateve të ndryshme në të cilat ato gjenden: (Cox, *et.al* 2008). Receptorët tirozinë kinazë aktivizohen në mënyrë selective nga lidhje me një ligand në domenin e tyre ekstraqelizor. Ligandët kryesorë që lidhen me RTK-të janë proteina si faktorët e rritjes së insulinës IGF, faktorët e rritjes së epidermës RGF, faktorët e rritjes së derivuar nga pllakëzat PDGF dhe faktorët e rritjes së fibroblasteve FGF: Pere Puigserver (2018). Këta ligandë, të aftë të indukojnë dimerizimin e receptorit, kanë strategji të ndryshme për formimin e konformacioneve të qëndrueshme dimerike: Manash Paul dhe Anup, Mukhopadhyay (2004).

Fosforilimi i tirozinave çon në konformacionin e hapur të lakut të aktivizimit të RTK-ve në domenin katalitik duke mundësuar transferimin e një grupi fosfatik të ATP-së. Vendi i lidhjes së ATP-së shërben si një site për lidhjen specifike të proteinave sinjalizuese citoplazmatike që përmbajnë SH2 dhe domenin e lidhjes për proteinat tirozinike. Këto proteina sjellin molekula të tjera efektore që përmbajnë domene të SH2, SH3, PTB dhe Pleckstrin: Manash Paul dhe Anup Mukhopadhyay (2004). Gjithë kjo veprimtari e lartë molekulash dhe proteinash sinjalizuese sjell në aktivizimin ose inhibimin e llojeve të ndryshme të gjeneve duke përcaktuar në këtë mënyrë përgjigjen biologjike ndaj sinjaleve të ndryshme (Figura 1).

Klasifikimi i RTK-ve

Tirozinë kinazat klasifikohen në dy familje të mëdha:

- 1) Receptorët tirozinë kinaza (RTK-të) si për shembull EGFR, PDGFR, FGFR dhe IR-të.
- 2) Tirozinë kinazat jo receptorë (NRTK) si për shembull SRC, FAK dhe kinazat Janus.

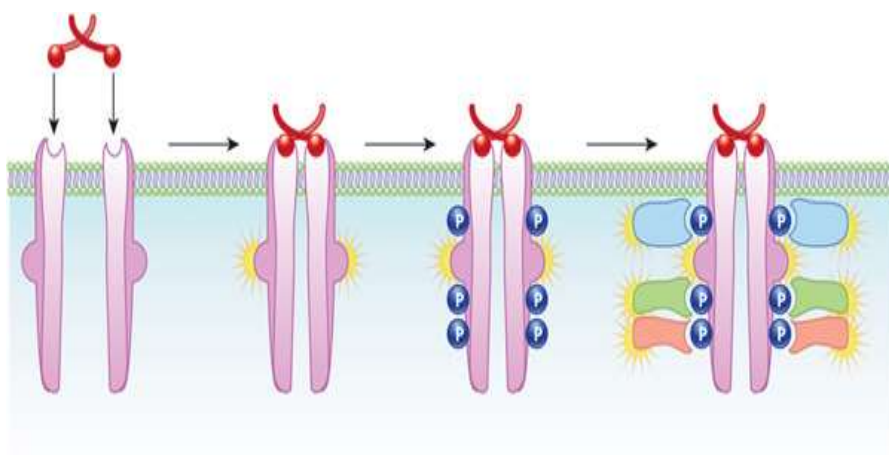


Figura 1: Aktivizimi i RTK-ve përfshin bashkimin dhe fosforilimin e proteinave. Receptori (lejla) lidhet me ligandin (e kuqe). Nga lidhja e tyre receptori formon një kompleks proteinash që fosforilojnë njëra tjetrën. Ky fosforilim prek edhe proteinat e tjera që çojnë në ndryshimet e transkriptimit të gjeneve. (Nature Education 2010)

Receptorët tirozinë kinazat gjenden në sipërfaqen transmembranore dhe janë enzima që kanë aktivitet kinazik. Struktura e këtyre RTK-ve përmban një ligand ekstraqelizor me shumë domene që i jep specificitet ligandit, një heliks hidrofobik transmembranor dhe një pjesë citoplazmike që përmban domenin e tirozinë kinazës. Ky domen përmban një sekuencë rregullatore në terminalet fundore N dhe C: Hunter, (1995).

NRTK-të janë proteina citoplazmatike që kanë ndryshueshmëri të lartë strukturore. Ato përmbajnë një domen kinaze, si dhe domene të tjera sinjalizuese për bashkëveprimin protein-protein si domenin SH2, SH3 dhe PH: Schenk, and Snarr-Jagalska (1999).

Rrugët e sinjalizimit të RTK-ve

Rrugët e sinjalizimit të RTK-ve janë kryesisht MAPK, PI3K, Src dhe rrugë të tjera të cilat lidhen me PLC γ , JAK / STAT, etj.: Aude I. Ségaliny., *et al* (2015).

Sinjalizimi i MAPKinazave luan një rol kyç në proliferimin, diferencimin, migrimin ose vdekjen qelizore, si dhe rregullimin e angiogjenezës. Pas lidhjes nga ligandi përkatës, RTK-ja e aktivizuar angazhon proteinën adaptore GRB2 që lidh fosfotirozinën e domenit SH2. Me anë të domenit SH3, GRB2 aktivizon faktorin SOS në membranën plazmatike ku sinjalizon dhe aktivizon proteinën e vogël G Ras duke shkëmbyer GTP-në me GDP. Në formën e saj aktive të lidhur me GTP-në Ras aktivizon kinazën Raf që nis kaskadën e fosforilimit duke ndezur MAPKK e cila nga ana e saj fosforilon MAPK. MAPK translokohet drejt bërthamës duke fosforiluar dhe

aktivizuar transkriptimin e faktorëve qelizorë që rregullojnë shprehjen e gjeneve të proliferimit, migrimit dhe mbijetesës qelizore.

Njëkohësisht RTK-të e aktivizuar mund të aktivizojnë edhe proteinën PI3K që lidhet me fosfotirozinat në mënyrë direkt ose me proteinat adaptore GABA në mënyrë indirekte. Kjo lidhje katalizon nënjësinë p110 që aktivizon proteinën PIP3. PIP3 luan një rol shumë të rëndësishëm në aktivizimin e proteinës AKT. AKT e aktivizuar promovon rritjen e proliferimit, mbijetesës dhe rritjes qelizore. Kjo arrihet nëpërmjet fosforilimit të një sërë proteinash efektore të ciklit qelizor ose apoptozës (Figura 2).

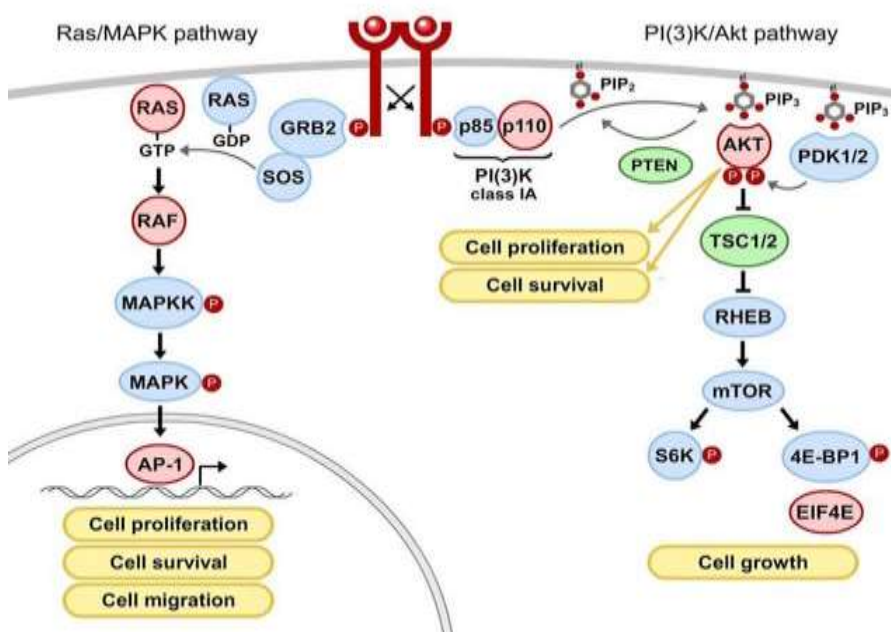


Figura 2: Sinjalizimi i RTK-ve nëpërmjet rrugëve MAPK dhe AKT

Aktivizimi jo normal i receptorëve tirozinë kinazave

Në kushte normale aktivizimi i RTK-ve rregullohet nga mekanizma të mirëkontrolluar dhe balancuar si pasojë e efekteve antagonizuese të tirozinë kinazave dhe fosfatazave: Tony Hunter (2009). Këto mekanizma ndikojnë në përgjigjen e saktë të RTK-ve duke kontrolluar aktivizimin e proteinave të tjera sinjalizuese dhe të mesazherëve sekondarë të cilët frenojnë përgjigjet si ndarja qelizore, rritjen dhe vdekjen e programuar të qelizave: Bertram, (2001). Përveç fosforilimit që shërben si nismëtari i sinjalizimit për RTK-të, në këtë rrugë marrin pjesë edhe procese të tjera si ubikuitinimi, glikozilimi ose acetilimi: Chunaram Choudhary dhe Matthias Mann (2010).

Aktivizimi jo normal i RTK-ve mund të japi aftësi onkogjenike dhe të shkaktojë onkogenezë të induktuar nga RTK-të: McDonell , *et al* (2015). Ekzistojnë 4 mekanizma veprimi të cilët çojnë në shfaqjen e kancerëve të ndryshëm të njeriu:

- 1) Mutacionet e marrjes së funksionit
- 2) Amplifikimet gjenomike
- 3) Riorganizimi kromozomal
- 4) Aktivizimi autokrin.

Këto anomali hiperaktivizojnë kinazat dhe për rrjedhim edhe sinjalizimin e saj duke përcjellë aftësitë onkogjenike: Red Brewer (2013). Mbishprehja e RTK-ve është gjendur në shumë kancerë të njeriut. Kjo mbishprehje sjell përqëndrim të lartë në receptorë duke rritur sinjalin e RTK-ve dhe njëkohësisht e tejkalon efektin rregullator antagonistues: Carraway KL 3rd dhe Sweeney (2002). Mbishprehja e RTK-ve është gjendur në kancerët e mushkërive, tiroidal, ezofagial, gjirit, gastrik dhe në leuçemitë e ndryshme: Zhenfang Du dhe Christine M. Lovly (2018).

Tirozinë kinazat me aktivitet intrinsik si EGFR-të dhe PDGFR-të kur mbishprehen dhe kanë sinjalizim të çrregullt marrin pjesë aktive në mbijetesën e qelizave kancerogjene si glioblastomat: Krakstad Camilla dhe Chekenya Martha (2010); tirozinë kinaza BCR-ABL1 merr pjesë aktive në shfaqjen e leuçemisë kronike mieloidë: Moradi, *et al* (2018); hiperfosforilimi i tirozinë kinazës FLT3 është protein kyçe në leuçeminë akute mieloidë: Jayavelu., *et al* (2016). Onkoproteina përgjegjëse EGFR merr pjesë gjithashtu edhe në sinjalizimin jonormal që sjell zhvillimin e kancerit të gjirit në 16-36% të rasteve: Bhargava., *et al* (2005); si dhe është i mbishprehur në kancerin tiroidal anaplastik: Schiff., *et al* (2004).

RTK-të si target terapeutik antikancer

Roli i tirozinë kinazave në patogjenezën e kancerit dhe në zhvillimin e saj i ka bërë këto proteina një target terapeutik potencial. Për këtë arsye studime të shumta kanë çuar në krijimin dhe zhvillimin e barnave të ndryshme për trajtimin e kancerit dhe sëmundjeve të tjera të shkaktuara nga RTK-të e hiperaktivizuara. Rreth 30% e RTK-ve kanë pësuar mutacione ose janë të mbishprehura në kancerët humanë. Mutacionet e ndryshme onkogjenike të KIT dhe FLT3 që çojnë në mbishprehjen e këtyre proteinave janë të lidhura direkt me procesin e karcinogjenezës.

Barnat që përdoren për trajtimin dhe shënjestrimin e TK-ve te mutuara klasifikohen në dy kategori: inhibitorët e molekulave të vogla që kanë si target vendin e lidhjes së ATP-së në TKD brendaqelizore: Mark, Lemmon dhe Schlessinger (2010); dhe antitruapat monoklonalë që ndikojnë në aktivizimin e RTK-ve dhe kanë target qelizat që shprehin RTK-të duke i shkatërruar ato nga sistemi imunitar: Reichert and Valge-Archer (2007)

Inhibitorët e molekulave të vogla kanë patur sukses vitet e fundit dhe ndër më të suksesshmet kanë rezultuar Gleevec, Iressa dhe Tarceva. Gleevec ka patur sukses në trajtimin e leuçemisë kronike mieloidë duke bërë të mundur inhibimin efikas të aktivitetit kinazik të proteinave BCR-ABL. Iressa është një inhibitor i suksesshëm i receptorit tirozinë kinazë EGFR në qelizat jo të vogla të kancerit të mushkërive dhe në karcinomat e qelizave skuamoze: Fukuoka, *et al* (2003); Mark, Lemmon dhe Schlessinger (2010). Barna të tjera të aprovuara për përdorim për trajtim anticancer kanë qenë cetuximab në kancerin e kokës dhe qafës, trastuzumab në kancerin e gjirit të cilat ndikojnë në aktivizimin e RTK-ve të hiperfosforiluara.

Përdorimi i antitropave monoklonalë është një përqsaje e re dhe mjaft e pëlqyer për shënjestrimin e kancerëve të ndryshëm. Arritjet e reja në farmakogjenomikë mundësojnë prodhimin e thjeshtë dhe specifik të antitropave të aftë për të inhibuar hiperaktivitetin e kinazave të lidhura me membranën. RTK-të kancerogjene më të prekura janë EGFR-të e ndryshme, sidomos ato që përmabajnë domenin ekstraqelizor Erb B2. Këto EGFR janë përgjegjëse për transduktimin e sinjalit të proliferimit. Mutacionet në këtë gjen shfaqin kancerin e mushkërisë dhe të gjirit.

Mbishprehja e EGFR-ve shfaq nivele të larta të aktivitetit të MAPK dhe të PI3K duke sjellë në këtë mënyrë inhibimin e apoptozës, si dhe çrregullimin e ciklit qelizor dhe proliferimin qelizor. Një sërë komponentësh farmaceutikë që kanë rezultuar mjaft efikas në trajtimin e mbishprehjes së RTK-ve duke penguar aktivitetin e domeneve ekstraqelizorë janë trastuzumab, cetuximab, panitumumab dhe bevacizumab. Trastuzumab pengon ciklin qelizor në G1 duke nxitur inhibitorin p27 të kinazave të varura nga ciklinat (CDK): Pohlmann., *et al* (2009).

Cetuximab lidhet me domenin ekstraqelizor të EGFR-ve duke e penguar të lidhet me ligandin e tij. Në këtë mënyrë bllokohet rruga e sinjalizimit duke u shfaqur efekti antitumoral përfshirë pengimin e ciklit qelizor, induktimin e apoptozës, inhibimi i angiogjenezës dhe inhibimi i metastazave: W. Bou-Assaly dhe Mukherji (2010). Panitumumab lidhet me domenin ekstraqelizor të EGFR-ve duke inhibuar fosforilimin dhe rrjedhimisht aktivizimin e rrugës së sinjalizimit duke sjellë në këtë mënyrë induktimin e apoptozës, autofagisë dhe inhibimin e angiogjenezës: Yang *et al* (2004). Bevacizumab e kryen funksionin e tij duke u lidhur në mënyrë selektive me VEGF-të që qarkullojnë të lira duke inhibuar lidhjen e VEGF-ve në receptorët e saj sipërfaqësor qelizorë. Ky inhibim sjell një reduktim të rritjes mikrovaskulare të qelizave tumorale duke kufizuar gjakun në indin tumoral: Filis Kazazi-Hyseni., *et al* (2010).

Pavarësisht zhvillimit dhe përmirësimit të barnave terapeutikë që trajtojnë dhe inhibojnë tirozinë kinazat, përsëri vazhdon kërkimi për barnat e reja më specifike për frenimin e aktivitetit anormal të RTK-ve. Një nga problemet kryesore që shfaqet gjatë përdorimit të barnave terapeutike është rezistenca që zhvillohet nga pacientët për këto forma farmaceutike inhibitore.

Mutacionet e ndryshme gjenomike ose aktivizimi i rrugëve të tjera sinjalizuese janë dy nga shtyllat që mundësojnë krijimin e rezistencës ndaj barnave. Një tjetër problem që haset gjatë përdorimit të këtyre barnave është edhe niveli i lartë i toksicitetit që ato shfaqin te pacientët, sidomos në muskujt e zemrës. Zhvillimi i barnave të reja do mundësojë uljen e këtij toksiciteti si dhe rritjen e specificitetit të mekanizmit të veprimit të barnave ndaj hiperaktivitetit të RTK-ve.

Përfundime

Zbulimi i tirozinë kinazave të ndryshme ka mundësuar përcaktimin e saktë të funksioneve të kësaj familje proteinike si dhe rolin në organizmin e njeriut. Tirozinë kinazat luajnë rol kyç në rritjen dhe diferencimin qelizor nëpërmjet kaskadave të sinjalizimit PI3K/AKT, MAPK dhe JAK/STAT. Kjo ka bërë të mundur identifikimin e RTK-ve në sëmundjet e ndryshme neoplastike te njeriu si leukemia, kanceri i gjirit, glioblastomat etj.

Përcaktimi i RTK-ve si onkoproteina i trajton ato një target shumë të pëlqyeshëm për zhvillimin e barnave terapeutike për trajtimin dhe inhibimin e aktivitetit tumoral: cetuximab në kancerin e kokës dhe qafës, trastuzumab në kancerin e gjirit apo bevacizumab në angiogjenezë. Një përqsje më e thelluar gjenetike, farmakologjike, qelizore dhe morfologjike e këtyre proteinave do mundësonte qartësimin e mëtejshëm të rrugëve sinjalizuese të kësaj superfamilje dhe krijimin e barnave më specifike ndaj aktivitetit jo normal të RTK-ve dhe njëkohësisht do shfaqte efekte më të ulëta toksiciteti për indet e shëndetshme.

Literatura

Blume-Jensen, P., and Hunter, T. (2001): Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 411: 355-365

Ullrich A, Schlessinger J. (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*; 61:203–212. [PubMed: 2158859]

Hubbard SR., (1999): Structural analysis of receptor tyrosine kinases. *Prog Biophys Mol Biol*; 71: 343–58

Manning, G., Whyte, D B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S., (2002): The protein kinase complement of the human genome. *Science*; 298: 1912–34

Cox, Michael., Nelson, David, R., (2008): *Lehninger: Principles of Biochemistry* (fifth ed.), W H Freeman & Co. ISBN 978-1-4292-2416-1

Pere, Puigserver., (2018): *Hematology* (Seventh Edition)

Manash, K, Paul., and Anup, K, Mukhopadhyay., (2004): Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer, *International Journal of Medical Sciences*, ISSN 1449-1907 www.medsci.org 1(2):101-115

Nature Education (2010)

Hunter, T., (1995): Protein kinases and phosphatases: The yin and yang of protein phosphorylation and signaling, *Cell*, 80: 225-23

- Schenk, P W., and Snarr-Jagalska, B E., (1999): Signal perception and transduction: the role of protein kinases, *Biochim Biophys Acta*. 1449: 1-24
- Hunter, Tony, (2009): Tyrosine phosphorylation: thirty years and counting, *Curr Opin Cell Biol*, April; 21(2): 140–146. doi:10.1016/j.ceb.2009.01.028
- Bertram, J S., (2001): The molecular biology of cancer, *Mol Aspects Med*, 21: 167-223
- McDonnell, L M., Kernohan, K D., Boycott, KM., Sawyer, SL., (2015): Receptor tyrosine kinase mutations in developmental syndromes and cancer: two sides of the same coin, *Hum Mol Genet*, 24:R60–6
- Aude, I, Ségaliny., Marta, Tellez-Gabriel., Marie-Françoise, Heymann., Dominique, Heymann., (2015): Receptor tyrosine kinases: Characterisation, mechanism of action and therapeutic interests for bone cancers, *Journal of Bone Oncology* 4, 1–12
- Chunaram, Choudhary., & Matthias, Mann., (2010): Decoding signalling networks by mass spectrometry-based proteomics, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* volume 11, pages 427–439
- Kaisa, Haglund., Tor, Erik, Rusten., Harald, Stenmark., (2007): Aberrant Receptor Signaling and Trafficking as Mechanisms in Oncogenesis, September, *Critical Reviews in Oncogenesis* 13(1):39-74 DOI: 10.1615/CritRevOncog.v13.i1.20
- Red, Brewer, M., Yun, CH., Lai, D., Lemmon, MA., Eck, MJ., Pao, W., (2013): Mechanism for activation of mutated epidermal growth factor receptors in lung cancer, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110:E3595–604
- Carraway, KL 3rd., Sweeney, C., (2002): EGF receptor activation by heterologous mechanisms, *Cancer Cell*, 1:405–6
- Zhenfang, Du1., and Christine, M, Lovly., (2018): Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer, *Molecular Cancer*, 17:58 <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>
- Mark, A, Lemmon., and Joseph, Schlessinger., (2010): Cell signaling by receptor-tyrosine kinases, *Cell*, June 25, 141(7): 1117–1134. doi:10.1016/j.cell.2010.06.011
- Reichert, JM., Valge-Archer, V E., (2007): Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics, *Nat Rev Drug Disc*, 6:349–356
- Masahiro, Fukuoka., Seiji, Yano., Giuseppe, Giaccone., Tomohide, Tamura., Kazuhiko, Nakagawa., Jean-Yves, Douillard., Yutaka, Nishiwaki., Johan, Vansteenkiste., Shinzoh, Kudoh., Danny, Rischin., Richard, Eek., Takeshi, Horai., Kazumasa, Noda., Ichiro, Takata., Egbert, Smit., Steven, Averbuch., Angela, Macleod., Andrea, Feyeislova., Rui-Ping, Dong., José, Baselga., (2003): Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol*, 21: 2237-2246
- Pohlmann, PR., Mayer, IA., Mernaugh, R., (2009): Resistance to trastuzumab in breast cancer, *Clin Cancer Res*, 15:7479–91
- W, Bou-Assaly., and S, Mukherji., (2010): Cetuximab (Erbix), *American Journal of Neuroradiology* April, 31 (4) 626-627; DOI <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2054>
- Yang, B B., Hecht, JR., Malik, I., (2004): Pharmacokinetics (pk) of panitumumab and irinotecan were not altered after first-line panitumumab therapy with irinotecan,

5-fluorouracil, and leucovorin (IFL) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients, *Ann Oncol*, 15(Suppl 3):iii83

Filis, Kazazi-Hyseni., Jos, H, Beijnen., and Jan, H, M. Schellens., (2010) Bevacizumab, *The Oncologist*, 15:819 – 825

Camilla, Krakstad., & Martha, Chekenya., (2010): Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics, *Molecular Cancer*, volume 9, Article number: 135

Moradi, Foruzan., Babashah, Sadegh., Sadeghizadeh, Majid., Jalili, Arsalan., Hajifathali, Abbas., Roshandel, Elham., (2019): Signaling pathways involved in chronic myeloid leukemia pathogenesis: The importance of targeting Musashi2-Numb signaling to eradicate leukemia stem cells, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, Iran J Basic Med Sci, Vol. 22, No. 6, June

Jayavelu, AK., Müller, JP., Bauer, R., Böhmer, SA., Lässig, J., Cerny-Reiterer, S., Sperr, WR., Valent, P., Maurer, B., Moriggl, R., Schröder, K., Shah, AM., Fischer, M., Scholl, S., Barth, J., Oellerch, T., Berg, T., Serve, H., Frey, S., Fischer, T., Heidel, FH., Böhmer, FD., (2016): NOX4-driven ROS formation mediates PTP inactivation and cell transformation in FLT3ITD-positive AML cells, *Leukemia*, volume 30, pages 473–483

Bhargava, Rohit., Gerald, L, William., Li, R, Allan., Pan, Qiulu., Lal, Priti., Ladanyi, Marc., & Chen, Beiyun., (2005): EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations, *Modern Pathology*, volume 18, pages 1027–1033

Bradley, A, Schiff., Andrea, B, McMurphy., Samar, A, Jasser., Maher, N, Younes., Dao, Doan., Orhan,G, Yigitbasi., Seungwon, Kim., Ge, Zhou., Mahito sh, Mandal., Benjamin, N, Bekele., F, Christopher, Holsinger., Steven, I, Sherman., Sai-Ching, Yeung., Adel, K, El-Naggar., and Jeffrey, N, Myers., (2004): Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Is Overexpressed in Anaplastic Thyroid Cancer, and the EGFR Inhibitor Gefitinib Inhibits the Growth of Anaplastic Thyroid Cancer, *Clinical Cancer Research*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0690