Dysregulacja szlaku mTOR i rola rapamycyny i jej analogów w leczeniu chorób neurologicznych

mTOR pathway dysregulation and the role of rapamycin and its derivatives in management of neurological disorders

Agnieszka Elwira Dębkowska¹, Sergiusz Jóźwiak²

Szpital Pediatriczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie,

¹Oddział Kliniczny Psychiatrii oraz ²Klinika Neurologii Dziecięcej

STRESZCZENIE

Szlak mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) odgrywa zasadniczą rolę w regulacji proliferacji, wzrostu, dojrzewania i różnicowania komórek. W układzie nerwowym uczestniczy nie tylko w rozwoju komórek nerwowych, ale także jest niezbędny do prawidłowego przebiegu procesów uczenia się i formowania pamięci. Dysregulacje szlaku mTOR obserwujemy w takich chorobach neurologicznych jak stwardnienie guzowe, padaczka, nowotwory OUN, choroby neurodegeneracyjne oraz choroby neurorozwojowe. Artykuł omawia rolę zaburzeń szlaku mTOR w patogenezie powyższych jednostek chorobowych oraz próby zastosowania w ich leczeniu inhibitorów mTOR - rapamycyny (sirolimusu) i jej analogów.

Słowa kluczowe: mTOR, inhibitory mTOR, rapamycyna, ewerolimus, stwardnienie guzowe, padaczka, guzy SEGA, choroby neurodegeneracyjne

ABSTRACT

mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway plays an essential role in regulating the proliferation, growth, maturation and differentiation of cells. In the nervous system it is involved not only in the development of nerve cells, but is also necessary for the proper process of learning and memory formation. mTOR pathway dysregulation is observed in variety of neurological diseases such as tuberous sclerosis complex, epilepsy, CNS tumors, neurodegenerative diseases and neurodevelopmental disorder. The article discusses the role of the mTOR pathway dysfunction in the pathogenesis of these diseases and attempts to apply mTOR inhibitors - rapamycin (sirolimus) and its derivatives in their treatment.

Keywords: mTOR, mTOR inhibitors, rapamycin, everolimus, tuberous sclerosis, epilepsy, SEGA tumors, neurodegenerative disease

WSTĘP

Kinaza serynowo – treoninowa (mTOR, ang. mammalian target of rapamycin) jest białkiem regulującym tempo wielu istotnych procesów wewnątrzkomórkowych. Przeprowadzone badania udowodniły zaangażowanie mTOR w procesy transkrypcji, translacji, degradacji białek, organizacji cytoszkieletu, transportu pęcherzyków komórkowych oraz metabolizmu komórkowego [1,2,3]. W komórkach nerwowych mTOR reguluje procesy rozwoju wypustek aksonalnych i dendrytycznych, synaptogenezę, plastyczność synaptyczną oraz uczenie się i formowanie pamięci [4].

Kinaza mTOR aktywowana jest w szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K/Akt) (ryc1.). Po związaniu się ligandu z białkiem receptorowym będącym kinazą tyrozynową dochodzi do rekrutacji białek adaptorowych oraz białka G-Ras, co skutkuje aktywacją PI3K klasy I. W konsekwencji zwiększa się produkcja fosfatydylo-3-inozytolu (PIP3) i dochodzi do aktywacji kinazy Akt przez kinazę PKD1 i mTORC2 [4]. Aktywna kinaza Akt hamuje aktywność kompleksu białek hamartyny i tuberyny [5,6], który z kolei zwiększa aktywność GTP-azową białka G-Rheb-

-GTP. Białko G-Rheb (Ras homolog enriched in brain) jest silnym stymulatorem aktywności mTOR [7].

Dysregulacja szlaku kinazy mTOR opisywana jest w patogenezie licznych chorób człowieka m.in. nowotworów, cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych [8,9]. a także chorób neurologicznych, takich jak stwardnienie guzowe, gglejaki, padaczka, choroby neurodegeneracyjne oraz choroby neurorozwojowe [10].

Aktywność szlaku może zostać zahamowana przez kompleks białka FKBP12 (FK506-binding protein) z inhibitorem mTOR – rapamycyną, ewerolimusem, temsirolimusem, deferolimusem czy ridaferolimusem.

STWARDNIENIE GUZOWATE

Stwardnienie guzowe (SG, choroba Bourneville'a) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, charakteryzującą się występowaniem zmian typu hamartoma m.in. na skórze, w mózgu, sercu, nerkach, płucach i wątrobie. Odkrycie supresorowych genów TSC1 i TSC2 kodujących kompleks białkowy hamartyny z tuberyną (TSC1/TSC2, tuberous

sclerosis complex), a następnie poznanie patomechanizmu powstawania objawów SG przyczyniło się do podjęcia prób leczenia tej jednostki chorobowej za pomocą inhibitorów mTOR.

ANGIOMIOLIPOMA, GUZY SERCA I ANGIOFIBROMA W PRZEBIEGU SG

Pierwsze próby leczenia za pomocą rapamycyny chorych ze SG miały miejsce na początku XXI wieku i dotyczyły guzów nerek. Wienecke i współ. stosując rapamycynę u 19-letniego chłopca z mutacją genu TSC2 uzyskali po 4 miesiącach leczenia 71% redukcję guza angiomiolipoma (AML) nerki prawej (objętość zmniejszyła się z 134 do 39 ml), zaś po 7 miesiącach 83% redukcję (objętość zmniejszyła się do 23 ml). Zakończenie leczenia doprowadziło w przeciągu kilku miesięcy do ponownego wzrostu guza do objętości 116 ml [11]. W pracy tej dobitnie wykazano, że utrzymanie korzystnego efektu leczenia, będzie wymagało podtrzymującego leczenia. Podobne wyniki odnośnie leczenia AML przedstawił Franz i współ. z randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanego placebo, wieloosrodkowego badania EXIST-1. W badaniu tym, którego głównym celem było leczenie guzów mózgu SEGA, u 53% pacjentów leczonych ewerolimusem ($n=30$) doszło do przynajmniej 50% redukcji guza AML nerki [12]. Przedstawioną skuteczność ewerolimusu można wiązać z właściwościami inhibitorów mTOR do supresji ekspresji VEGF (vascular endothelial growth factor) hamowania angiogenezy, dezaktywowania procesów proliferacyjnych oraz propagowania apoptozy komórek nowotworowych.

W literaturze opisywane jest również zmniejszanie się guzów serca rhabdomyoma po leczeniu inhibitorami mTOR. Dane te są jednak kontrowersyjne ze względu na naturalną tendencję guzów serca w przebiegu stwardnienia guzowatego do inwolucji wraz z wiekiem [13].

Dowodzono natomiast skuteczności klinicznej inhibitorów mTOR stosowanych systemowo bądź miejscowo w leczeniu zmian typu angiofibroma (AF) [14]. W badaniach Krugera i współ. u 13 z 15 pacjentów stosujących ewerolimus doszło do zmniejszenia AF. Koenig i współ. opisał poprawę u 17 z 23 pacjentów z SG leczonych miejscowo rapamycyną [15]. Opis przypadku bliźniaczek jednojajowych z guzami SEGA, leczonych w Instytucie-Pomniku Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, z których tylko jedna kwalifikowała się do badania EXIST-1, potwierdza możliwości prewencyjne ewerolimusu wobec rozwoju zmian typu AF i AML. Tylko jedna z bliźniaczek, która nie miała stosowanego leczenia rozwinęła objawy skórne i nerkowe SG [16].

SEGA W PRZEBIEGU SG

Zaburzenia wzrostu komórek w wyniku nadmiernej aktywności szlaku mTOR uwiadcniają się w stwardnieniu guzowatym pod postacią podwyściółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA). Ze względu na swoje położenie guzy te rzadko dają objawy ogniskowe, ale rosnąc prowadzą do powstania wodogłowia i mogą wymagać pilnej interwencji chirurgicznej. Ewerolimus jest pierwszym i jedynym lekiem

zarejestrowanym przez amerykańską FDA i Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia nieoperacyjnych guzów SEGA w przebiegu SG.

Krueger i współ. w badaniu klinicznym 28 pacjentów pediatrycznych z guzami SEGA stosując przez 6 miesięcy ewerolimus uzyskał u 75% leczonych osób przynajmniej 30% redukcję wielkości guzów [17].

W badaniach Kotulskiej i współ. u dzieci poniżej 3 roku życia z SG i guzami SEGA po 35 miesięcznym leczeniu ewerolimusem uzyskano przynajmniej 50% redukcję wielkości guza u 6 z 8 leczonych [18].

Także we wspomnianym wcześniej badaniu EXIST-1 po półrocznym stosowaniu ewerolimusu u 35% osób przyjmujących lek doszło do przynajmniej 50% redukcji guza w porównaniu do 0% redukcji w grupie osób przyjmujących placebo ($p<0,0001$) [12].

Podobnie jak w przypadku guzów angiomiolipoma terapia inhibitorami mTOR musi być prowadzona w sposób ciągły, aby nie dopuścić do ponownego wzrostu guza SEGA.

PADACZKA W PRZEBIEGU SG

Padaczka dotyczy około 70% pacjentów chorujących na stwardnienie guzowate i rozwija się zwykle przed 2 rokiem życia.

W swoich badaniach Zeng i współ. opierając się na modelach mysich SG udowodnili, że zastosowanie rapamycyny w 6 tygodniu ich życia zmniejsza liczbę napadów padaczkowych i wydłuża długość życia zwierzęcia, a podana odpowiednio wcześniej, tzn. w 2 tygodniu życia całkowicie zapobiega rozwojowi padaczki i w sposób znaczący wydłuża długość życia [19,20].

We wspomnianym uprzednio badaniu klinicznym Krugera i współ. z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SG i guzami SEGA, 16 z 28 pacjentów miało aktywną padaczkę. Po sześciomiesięcznym stosowaniu ewerolimusu u dziewięciu osób nastąpiło zmniejszenie częstości napadów, u sześciu nie zaobserwowano zmian, a u jednej osoby doszło do nasilenia napadów padaczkowych [17].

Także w IP CZD w Warszawie były prowadzone badania nad skutecznością inhibitorów mTOR w leczeniu lekoopornej padaczki u dzieci ze zdiagnozowanym SG [18,21].

Wyniki powyższych badań skłaniają do myślenia o inhibitorach mTOR nie tylko jako o potencjalnych lekach przeciwpadaczkowych, ale również antyepileptogennych, czyli hamujących proces epileptogenezy. Aktualnie trwają prace nad określeniem potencjalnych markerów epileptogenezy w ramach projektu EPISTOP (www.epistop.eu).

GLEJAKI

Dysfunkcja szlaku mTOR została udokumentowana także w stanach nie związanych ze SG. Przykładem są glejaki (glioma) mózgu. W swojej pracy z 2011 Li przedstawił korelację nadaktywności szlaku mTOR ze stopniem złośliwości ludzkich glejaków [22]. Badania na modelach mysich z przeszczepionymi ludzkimi komórkami glejaków potwierdziły skuteczność zastosowania temsirolimusu w leczeniu glejaków wielopostaciowych.

Rycina 1. Kanoniczna ścieżka aktywacji kompleksu I kinazy mTOR (ang. The canonical pathway of activation of mTORC1)

RAS-białko ras (ang. ras protein); PI3K-kinaza 3-fosfatydylinozytolu (ang. phosphatidylinositol 3-kinase); PIP2-difosforan fosfatydylinozytolu (ang. phosphatidylinositol biphosphate); PIP3-trójfosforan fosfatydylinozytolu (ang. phosphatidylinositol triphosphate); PTEN-fosfataza i homolog tensyny (ang. phosphatase and tensin homolog); PKD-kinaza białkowa zależna od fosfatydylinozytolu (3-phosphoinositide-dependent protein kinase); Akt/PKB-kinaza białkowa B (ang. protein kinase B); TSC1/2-geny stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex 1/2); Rheb-homolog białka RAS (ang. Ras homolog enriched in brain); mLST8-białko podobne do podjednostki beta białka G (ang. G protein beta subunit-like); mSin1-ssące białko 1 oddziałujące z białkową kinazą zależną od stresu (ang. mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1); Raptor-białko regulatorowe związane z mTOR (ang. regulatory associated protein of mTOR); Rictor-białko niewrażliwe na rapamycynę towarzyszące mTOR (ang. rapamycin-insensitive companion of mTOR); mTORC1/2-kompleks 1/2 kinazy mTOR (mTOR kinase 1/2 complex); FKBP12-białko wiążące FK506 (ang. 12-kD FK506-binding protein).

PADACZKA

Jedną z częstszych przyczyn lekoopornej padaczki jest obecność ogniska padaczkorodnego w tkance mózgowej w postaci ogniskowej dysplazji korowej (focal cortical dysplasia, FCD). Jest to malformacja korowa zwykle wymagająca leczenia neurochirurgicznego w celu opanowania napadów padaczkowych. Nakashima i współ. w materiale pobranym śródoperacyjnie znaleźli mutacje somatyczne genów mTOR w ogniskowej dysplazji korowej typu IIB [23]. Powiązanie FCD z mutacjami genów mTOR (mTOR, AKT3, TSC1, TSC2, PIK3, PTEN) stwarza szansę na opracowanie alternatywnej do resekcji metody leczenia lekoopornych padaczek.

Do interesujących wyników doszedł Zhou w swoich badaniach dotyczących zastosowania rapamycyny u myszy z mutacją genu PTEN. U badanych zwierząt nie tylko następowała redukcja liczby napadów, ale także zmniejszenie zachowań autystycznych [24].

Badania z zastosowaniem inhibitorów mTOR nie ograniczają się do padaczek uwarunkowanych genetycznie. Erlich i współ. opisywali ich działanie neuroprotektoryjne w pourazowych uszkodzeniach mózgu [25]. W indukcję mechanizmu epileptogenezy zaangażowane mogą być zarówno procesy neurorozwojowe jak i neurodegeneracyjne, zapalne, uszkodzenie bariery krew-mózg, gliozę czy uszkodzenia aksonalne [26]. Do aktywacji szlaku mTOR dochodzi np. pod wpływem hipoksji i toksyn stąd potencjalne możliwości zastosowania inhibitorów mTOR w drgawkach noworodkowych i napadach zgieściowych. Powyższe hipotezy znajdują uzasadnienie w prowadzonych przez Talos i współ. oraz Raffo i współ. badaniach na modelach mysich [27,28].

CHOROBY NEUROROZWOJOWE

Dysregulacja mTOR skutkuje zaburzeniami procesów uczenia się i pamięci niezbędnymi do prawidłowego przebiegu rozwoju psychoruchowego dziecka, co uwidacznia się m.in. w chorobach neurorozwojowych, takich jak zaburzenia ze spektrum autyzmu czy upośledzenie umysłowe. Troca i współ. opisuje również dysregulację szlaku mTOR w zespołach Downa, FraX i Retta związaną z nieprawidłową budową drzewa dendrytycznego [29]. Badania na modelach mysich sugerują, że w przypadku choroby Downa i Fra-X dochodzi do nadmiernej aktywacji szlaku, zaś w zespole Retta do zbyt niskiej aktywności szlaku. [30-32]. Nie przeprowadzono jeszcze badań nad skutecznością inhibitorów mTOR w wymienionych jednostkach chorobowych.

CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

Aktywacja szlaku mTOR poprzez hamowanie autofagocytozy może odpowiadać za przyspieszenie progresji chorób neurodegeneracyjnych, w których dochodzi do nadmiernego nagromadzenia patologicznych białek i śmierci neuronów – chorobie Alzheimer, chorobie Parkinsona oraz chorobie Huntingtona [33].

Powyższa hipoteza została potwierdzona w badaniach Ravikumara dotyczących zastosowania inhibitorów mTOR w indukcji autofagocytozy w mysich modelach choroby Huntingtona [34]. Klinicznie u leczonych zwierząt dochodziło do poprawy funkcji motorycznych.

Zastosowanie rapamycyny w chorobie Alzheimer poza związanym z aktywacją autofagocytozy obniżeniem ilości beta-amyloidu dodatkowo zapobiega nieprawidłowej fosforylacji wewnątrzkomórkowego białka tau [35] oraz moduluje ilość APP poprzez zmniejszenie ilości beta- i gamma-sekretaz. Klinicznie zastosowanie inhibitorów mTOR przejawia się w złagodzeniu deficytów poznawczych [36].

Z kolei w chorobie Parkinsona rapamycyna hamuje ekspresję białka RTP801 odpowiedzialnego za śmierć komórek dopaminergicznych w substancji czarnej mózgu [37].

PODSUMOWANIE

W dziedzinie neurologii inhibitory mTOR zostały oficjalnie zarejestrowane w leczeniu guzów SEGA i angiomiolipoma u pacjentów chorujących na SG. Są to leki dobrze tolerowane, a ewentualne działania niepożądane w postaci gorączki, zmęczenia, aft, zapalenia błon śluzowych, wysypki, utraty apetytu, biegunki, bólów stawów, małopłytkowości i zaburzeń lipidowych, mają tendencję do samoograniczania się w trakcie leczenia [38]. Dysregulacja szlaku mTOR w wielu różnych procesach neurologicznych powoduje, że rapamycyna i jej analogi stanowią potencjalnie atrakcyjną formę farmakologicznej terapii licznych neurologicznych jednostek chorobowych takich jak stwardnienie guzowate, padaczka, glejaki choroby neurodegeneracyjne i zaburzenia neurorozwojowe.

PODZIĘKOWANIE.

Niniejsza praca (SJ) jest częściowo finansowana przez 7. Program Ramowy Unii Europejskiej w ramach projektu EPISTOP (Proposal No: 602391-2; Proposal title: “Long term , prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – tuberous sclerosis complex”).

PIŚMIENNICTWO

- [1] Fingar D.C., Blenis J.: Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004; 23: 3151-3171.
- [2] Hay N., Sonenberg N.: Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18: 1926-1945.
- [3] Martin D.E., Hall M.N.: The expanding TOR signaling network. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 158-166.
- [4] Perycz M., Świech Ł., Makilak A., et al.: mTOR w fizjologii i patologii układu nerwowego. *Postępy Biol. Kom.* 2007, 34: 511-525.
- [5] Dan H.C., Sun M., Yang L., et al.: Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway regulates tuberous sclerosis tumor suppressor complex by phosphorylation of tuberin. *J Biol Chem* 2002; 277: 35364-35370.
- [6] Inoki K., Li Y., Zhu T., et al.: TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signaling. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 648-657.
- [7] Tee A.R., Manning B.D., Roux P.P., et al.: Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol* 2003; 13: 1259-1268.
- [8] Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M.: mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 21-35.
- [9] Dazert E., Hall M.N.: mTOR signaling in disease. *Current Opin Cell Biol* 2011; 23: 744-755.
- [10] Wong M.: Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathways in Neurological Diseases. *Biomed J.* 2013; 36: 40-50.
- [11] Wiencke R., Fackel I., Lisenmaier U., et al.: Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 27-29.
- [12] Franz D.N., Balousova E., Sparagana S., et al.: Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125-32.
- [13] Schwartz R.A., Fernández G., Kotulska K., et al.: Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189-202.
- [14] Sadowski K., Kotulska-Jóźwiak K., Jóźwiak S.: Rola of mTOR inhibitors in epilepsy treatment. *Pharmacol Reports* 2015; 67: 636-646.
- [15] Koenig M.K., Hebert A.A., Roberson J., et al.: Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012; 12: 121-126.
- [16] Kotulska K., Borkowska J., Jóźwiak S.: Case report: Possible Prevention of Tuberous Sclerosis Complex Lesion. *Pediatrics* 2013; 132: 239-242.
- [17] Krueger D.A., Care M.M., Holland K., et al.: Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1801-1811.
- [18] Kotulska K., Chmielewski D., Borkowska J., et al.: Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 479-485.
- [19] Zeng L., Xu L., Gutmann D.H., Wong M.: Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of Tuberous Sclerosis Complex. *Ann Neurol* 2008; 63: 444-453.
- [20] Zeng L.H., Rensing N.R., Wong M.: The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2009; 29: 6964-6972.
- [21] Kotulska K., Jurkiewicz E., Domańska-Pakiela D., et al.: Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 714-721.
- [22] Li X.Y., Zhang L.Q., Zhang X.G., et al.: Association between AKT/mTOR signaling and malignancy grade of human gliomas. *J Neurooncol* 2011; 103: 453-458.
- [23] Nkashima M., Saitsu H., Takei N., et al.: Somatic mutations in the mTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* 2015; 78: 375-386.
- [24] Cai Z., Chen G., He W., et al.: Activation of mTOR: a culprit of Alzheimer's disease? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11: 1015-1030.
- [25] Erlich S., Alexandrovich A., Shohami E., et al.: Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2007; 26: 86-93.
- [26] Haemel A.K., O'Brian A.L., Teng J.M.: Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 715-718.
- [27] Talos D.M., Sun H., Zhou X., et al.: The interaction between early life epilepsy and autistic-like behavior consequences: a role for the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways. *PloS ONE* 2012; Address: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035885>
- [28] Raffo E., Coppola A., Ono T., et al.: A pulse rapamycin therapy for infantile spasm and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis* 2011; 43: 322-329.
- [29] Troca-Marin J.A., Alves-Sampaio A., Montesinos M.L.: Deregulated mTOR-mediated translation in intellectual disability. *Prog Neurobiol* 2012; 96: 268-272.
- [30] Sharma A., Hoeffler C.A., Takayasu Y., et al.: Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome. *J Neurosci* 2010; 30: 694-702.
- [31] Troca-Marin J.A., Alves-Sampaio A., Montesinos M.L.: An increase in basal BDNF provokes hyperactivation of the Akt mammalian target of rapamycin pathway and deregulation of local dendritic translation in a mouse model of Down's syndrome. *J Neurosci* 2011; 31: 9445-9455.
- [32] Ricciardi S., Boggio E.M., Grosso S., et al.: Reduced AKT/mTOR signaling and protein synthesis dysregulation in a Rett syndrome animal model. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1182-1196.
- [33] Bandhyopadhyay U., Cuervo A.M.: Chaperone-mediated autophagy in aging and neurodegeneration: lessons from alpha-synuclein. *Exp Gerontol* 2007; 42: 120-128.
- [34] Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., et al.: Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet* 2004; 36: 585-595.
- [35] Berger Z., Ravikumar B., Menzies F.M., et al.: Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 433-442.
- [36] Zhou J., Blundell J., Ogawa S., et al.: Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. *J Neurosci* 2009; 29: 1773-1783.
- [37] Malagelada C., Jin Z.H., Jackson-Lewis V., et al.: Rapamycin protects against neuron death in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010; 30: 1166-1175.
- [38] Kotulska K., Jóźwiak S.: Polskie standardy postępowania leczniczego w stwardnieniu guzowatym. *Klinika Pediatr* 2015, 23: 7105-7111.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Dębkowska, Oddział Kliniczny Psychiatrii, Szpital Pediatryczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, e-mail: agnieszka.debkowska@gmail.com