

## اثرات ناشی از مصرف مزمن ایماتینیب بر جنین‌های موش صحرایی نژاد ویستار

پریچهر یغمایی<sup>۱</sup>، کاظم پریور<sup>۲</sup>، فاطمه جلالوند<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

<sup>۲</sup> استاد، دکترای زیست شناسی علوم جانوری گرایش سلولی- تکوینی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

<sup>۳</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** ایماتینیب یک مهار کننده تیر وزین کیناز *c-kit* و *bcr-abl* و گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت می‌باشد که برای درمان لوسومی میلویید مزمن و تومورهای استرومایی معده- روده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. این تحقیق به منظور بررسی تاثیر مصرف ایماتینیب در دوران بارداری و تاثیر آن بر رشد و نمو جنین انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ایماتینیب در دوره‌های ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روزهای ۱ تا ۱۴ بارداری به موش‌های صحرایی نژاد ویستار باردار گاوآواز گردید و به گروه شاهد آب مقطر خورانده شد. رت‌های باردار به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول در روز ۱۱ بارداری جنین‌ها خارج شدند و سر جنین‌ها برای مطالعه هیستولوژیکی در فرمالین فیکس شد. نمونه‌ها در پارافین قالب‌گیری و برش فرونتال تهیه شد. رنگ‌آمیزی نمونه‌ها با هماتوکسیلین - انوزین صورت گرفت. در گروه دوم جنین‌ها متولد شدند و وزن جنین‌ها و تعداد جنین‌های زنده و مرده بررسی شد. بعد از بالغ شدن جنین‌ها، تست یادگیری به منظور بررسی تاثیر ایماتینیب روی حافظه و یادگیری با روش یادگیری احترازی غیرفعال با استفاده از دستگاه شاتل با کس انجام شد.

**یافته‌ها:** مطالعات هیستولوژیکی نشانه‌ای از تراویژن بودن ایماتینیب روی رشد و نمو استخوان‌های فرونتال و پاریتال را نشان نداد. ایماتینیب در روز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش وزن (۰/۰۱) و افزایش مرگ و میر جنین‌ها شد (۰/۰۱). این دارو در روز ۲۲، ۱۲ و ۵۰ میلی‌گرم باعث کاهش حافظه و یادگیری جنین‌ها شد (۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** مصرف ایماتینیب در طول بارداری می‌تواند رشد و نمو و میزان حافظه و یادگیری جنین‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین پیشنهاد می‌شود زنانی که تحت درمان با این دارو قرار دارند، باید در طول مصرف دارو از بارداری جلوگیری نمایند.

**واژگان کلیدی:** ایماتینیب، بارداری، تراویژن، یادگیری، رت.

### مقدمه

ایماتینیب یک مهار کننده تیروزین کیناز *c-kit*، *bcr-abl*، گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت و گیرنده فاکتور محرک کلونی ماکروفلاژ است که متعلق به دسته ۲- فنیل آمینوپریمیدین می‌گیرنده باشد (۱).

ایماتینیب (Gleevec; Novartis; East Hanover, NJ) یک مهار کننده گیرنده تیروزین کیناز است که در سال ۲۰۰۱ با تایید سازمان غذا و داروی امریکا برای درمان لوسومی میلوئید مزمن در سه فاز بلاستیک، مزمن و تسریع شده مورد استفاده قرار گرفت. این دارو در اروپا با نام Glivec و در امریکا با نام Gleevec شناخته می‌شود (۲).

تیروزین کینازها در تنظیم رشد، تمایز، بقاء و مرگ و میر نقش دارند. تومورهای مختلف با بیان بالای تیروزین کینازها همراه است و موتاسیون در فعالیت تیروزین کینازها منجر به

غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت. دما نیز ۲۳ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود. حیوانات پس از دو هفته سازش با محیط آزمایشگاه با رت‌های نر جفت شدند. وجود پلاک واژنی نشان‌دهنده روز صفر حاملگی بود. حیوانات باردار به دو گروه ۳۰ تایی تقسیم شدند و در هر گروه حیوانات به طور تصادفی در گروه‌های تجربی و شاهد قرار گرفتند. به گروه‌های شاهد آب مقدار خورانده شد. ایماتینیب به خوبی در آب مقتصر حل و گروه‌های تجربی روزانه بین ساعت ۸-۹ صبح با دوز ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، دارو را به صورت گواژ دریافت می‌کردند. در گروه اول، در روز ۱۸ بارداری جنین‌ها از رحم مادر خارج شدند. سر جنین‌ها برای مطالعه هیستولوژیکی در فرمالین فیکس شد و سپس قالب‌گیری و برش فرونتال انجام شد و با همان‌کسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی صورت گرفت. در گروه دوم جنین‌ها متولد شدند و وزن جنین‌ها و تعداد جنین‌های زنده و مرده در هنگام تولد بررسی شد. پس از بالغ شدن جنین‌ها، تاثیر ایماتینیب روی حافظه و یادگیری با روش یادگیری احترازی غیرفعال، با استفاده از دستگاه شاتل باکس، انجام شد.

جهت آموزش حیوانات از مدل یادگیری احترازی غیرفعال استفاده شد. اساس این نوع یادگیری برقارای ارتباط بین محرک شرطی (conditional stimulus) و محرک غیرشرطی (unconditional stimulus) در دستگاه شاتل باکس دوطرفه است. دستگاه شامل جعبه‌ای با ابعاد  $18 \times 20 \times 60$  می‌باشد که با یک دیواره عرضی به دو محفظه مساوی تقسیم شده است و توسط یک درب گیوتینی که در این دیواره تعییه شده است از این عبور حیوان میان دو محفظه وجود دارد. هم‌چنین در دو محفظه یک لامپ قلمی ۱۲ ولت و ۵ ولت جهت تامین محرک شرطی تعییه شده است. کف جعبه دارای میله‌های ضدنگ است که به موازات یکدیگر و با فاصله یک سانتی‌متر از هم در جهت عرض جعبه قرار داده شده‌اند. میله‌ها یک در میان به قطب مثبت و منفی وصل شده و یک شوک الکتریکی آزار دهنده به شدت  $0.1 \pm 0.5$  میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز به کف دست و پای حیوان وارد می‌شود که به عنوان محرک غیرشرطی آزار دهنده می‌باشد. کنترل کننده دستگاه نیز میزان شدت جریان شوک، فرکانس، مدت زمان محرک شرطی و غیرشرطی و تاخیر زمانی (delay) بین دو محرک را تنظیم می‌کند.

ابتدا همه گروه‌های آزمایشی به دستگاه عادت داده شدند، به این ترتیب که ۵ ثانیه بعد از قرار دادن حیوان در قسمت روشن دستگاه، در باز می‌شد و بلا فاصله پس از ورود غریزی

عدم کنترل سیگنال‌های میتوژنیک در سلول‌های نشوپلاستیک می‌شود. هر چند این دارو به خوبی تحمل می‌شود، ولی در موش (mice) تراوتون شناخته شده است، اما در خرگوش این طور نیست. اطلاعات درباره تاثیر این دارو روی جنین انسان محدود است (۳). اثرات جانبی عمدۀ آن شامل ادم، تهوع، خستگی، سوء‌هضم، اسهال و واکنش‌های پوستی می‌باشد. ۹۵ درصد این دارو در پلاسمای انسان به پروتئین‌های پلاسمای، به طور عمدۀ آلبومین و اسید گلیکوبروتئین-α1 باند می‌شود (۲).

شروع تخصصی شدن (شاخ آمون یا CA<sub>1</sub> و CA2 (Ammonis CA1) از روز ۱۲-۱۰ جنینی شروع می‌شود. در این مرحله نوروزن هیپوکامپی نیز شروع می‌شود. Abelson تیروزین کینازهای غیررسپتوری خانواده (Abl) به ترتیب توسط ژن‌های Abl و Arg به پستانداران شامل Abl و Abl<sub>2</sub> می‌شود. جای‌گیری تیروزین کیناز Abl در مکان‌های رشد نورون‌های هیپوکامپی اولیه ثابت شده است که در این مکان با سوبسترای خود بر هم‌کنش می‌کند. اخیراً مشخص شده که این تیروزین کیناز در رشد و شاخه‌دار شدن دندربیت-ها نقش دارد (۴). هم‌چنین کینازهای Abl در مکان‌های پیش سیناپسی و پس‌سیناپسی در نورون‌ها و در محل اتصال عصب به عضله قرار می‌گیرند (۵).

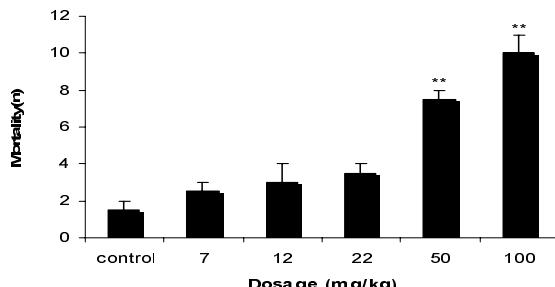
Ford و Hensley (۳) در سال ۲۰۰۳ گزارش دادند که اثرات تراوتون ایماتینیب در رت‌ها، شامل نبود یا کاهش استخوان فرونتال و نبود استخوان پاریتال می‌باشد. از این رو در این مطالعه از مناطق فرونتال و پاریتال سر جنین‌های ۱۸ روزه به منظور بررسی تاثیر دارو روی شکل‌گیری این مناطق برش‌های فرونتال تهیه شد. این مطالعه تاثیر ایماتینیب را در طول بارداری روی وزن، میزان مرگ و میر، رشد و نمو استخوان فرونتال و پاریتال، یادگیری و حافظه جنین‌هایی که در طول بارداری تحت تاثیر این دارو قرار داشتند، بررسی می‌کند.

## مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، داروی ایماتینیب که در کشور سوئیس توسط شرکت داروسازی Novartis تولید می‌شود، از داروخانه هلال احمر ایران تهیه شد. رت‌های ماده نژاد ویستار با میانگین وزن  $15 \pm 18$  گرم از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند. حیوانات در قفس‌های آزمایشگاهی استاندارد (حداکثر ۵ رت در هر قفس) با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و در مدت آزمایش، آب و

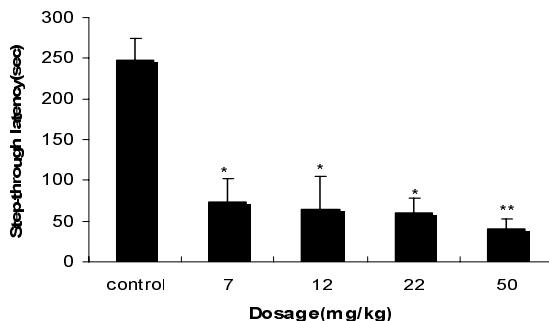
### اثرات ایماتینیب بر جنین‌های موش صحرایی نژاد ویستان

جنین‌ها بسیار کم و جنین‌ها قابلیت زیست نداشتند (نمودار ۲).  $p < 0.01$ .



نمودار ۲ - مقایسه تاثیر ایماتینیب روی میزان مرگ و میر جنین‌ها در گروه‌های تجربی و شاهد.  $p < 0.01^{**}$

نتایج حاصل از بررسی مراحل مختلف به خاطر آوردن موش‌ها که ۴۸ ساعت بعد از مرحله اکتساب انجام گرفت، نشان داد که ایماتینیب در دوز ۷، ۱۲ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وقتی در طی بارداری استفاده شود، باعث کم شدن مدت زمان (step-through latency, STL) ماندن حیوانات در اتاق روشن (turkey latency) می‌شود و بنابراین حافظه و یادگیری را کم می‌کند. در مقایسه بین گروه‌های شاهد و گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۱۲، ۷، ۲۲ و ۵۰ میلی‌گرم در مدت زمان STL تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $p < 0.05$ ) و در دوز ۵۰ میلی‌گرم این تفاوت در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود ( $p < 0.01$ ). بهطوری که این موش‌ها در طی مدت زمان بیشتری منطقه روشن را ترک و وارد محفظه تاریک می‌گردیدند (نمودار ۳).



نمودار ۳ - مقایسه تاثیر ایماتینیب با دوز ۷، ۱۲، ۲۲ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت روی مدت زمان STL.  $p < 0.05^{*}$ ,  $p < 0.01^{**}$ .

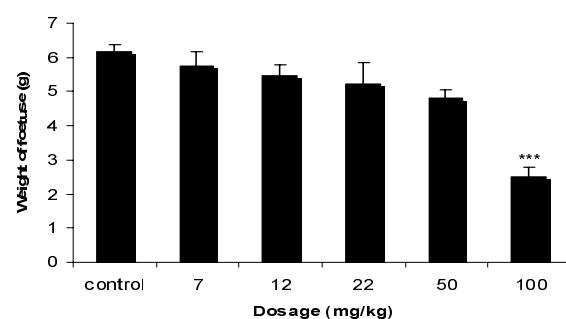
مطالعات هیستولوژیکی نشان داد که ایماتینیب در دوزهای استفاده شده در این مطالعه در مقایسه با گروه شاهد تاثیری در رشد و نمو استخوان‌های پاریتال و فرونتال ندارد. مطالعه

حیوان به قسمت تاریک، حیوان از دستگاه خارج و به قفسه بازگردانده می‌شد. این عمل ۳۰ دقیقه بعد تکرار می‌گردید. دقیقه بعد حیوان را مجدداً در بخش روشن دستگاه قرار داده و به محض ورود به بخش تاریک در بسته شده و شوک الکتریکی ملایمی به پای حیوان وارد می‌گردید. عدم ورود حیوان به ناحیه تاریک به مدت ۱۲۰ ثانیه به عنوان یادگیری موفق در نظر گرفته می‌شد.

در تحلیل آماری، مدت زمان ماندن در تاریکی (latency, STL) مورد بررسی قرار گرفت. در مقایسه بین گروه‌ها، میانگین انحراف محاسبه شد و داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست turkey بررسی گردید. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار ارائه گردید.  $p < 0.05$  مرز استنتاج آماری در نظر گرفته شد.

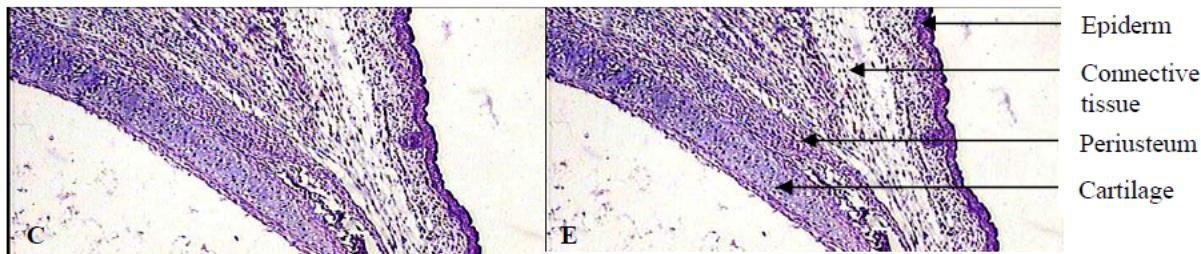
### یافته‌ها

این مطالعه نشان داد که ایماتینیب در دوز ۷، ۱۲ و ۵۰ کیلوگرم باعث کاهش وزن جنین‌ها در هنگام تولد شد، اما این کاهش وزن از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد. اما ایماتینیب با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث مرگ کلیه جنین‌ها شد و وزن جنین‌های مرده در هنگام تولد کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد و سایر گروه‌های تجربی داشت ( $p < 0.01$ ). (نمودار ۱).

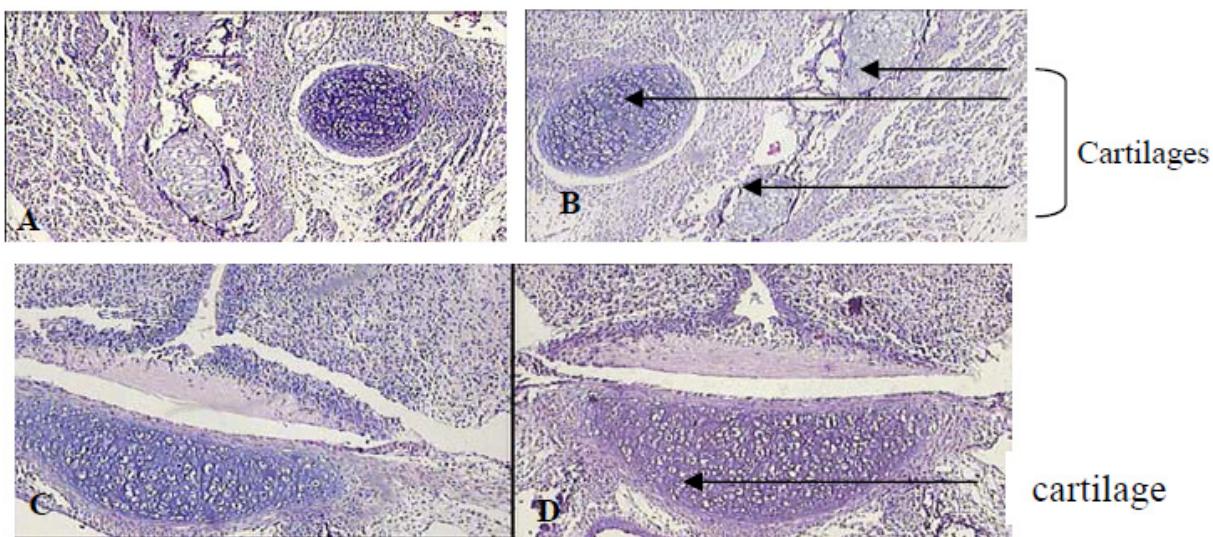


نمودار ۱ - مقایسه وزن جنین‌های تجربی و شاهد در هنگام تولد.  $p < 0.001^{***}$ .

تعداد جنین‌های متولد شده در هر دوز تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد ( $p < 0.05$ ). میزان مرگ و میر جنین‌ها در گروه‌های دریافت کننده دارو در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود و بیشترین میزان مرگ و میر در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بود که به خصوص در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم رشد



شکل ۱- برش از سر جنین رت ۱۸ روزه با رنگ آمیزی هماتوکسیلین- اثوزین. C: گروه شاهد، E: گروه تجربی



شکل ۲- برش فرونتال از غضروفهای سر جنین ۱۸ روزه که در طول بارداری ایماتینیب را با دوز ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم دریافت کردند. A و C: گروه شاهد، B و D: گروه تجربی

می شود (۳). نتایج این تحقیق نشان داد که ایماتینیب در دوزهای ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وقتی در طی بارداری استفاده شود، باعث ناهنجاری در شکل گیری استخوان های فرونتال و پاریتال جنین نمی شود.

آزمایشات مصرف ایماتینیب در طی بارداری محدود است، اما گزارشاتی از بارداری های موفق که مادر در طول بارداری ایماتینیب دریافت کرده است وجود دارد. نتیجه این بارداری ها تولد بچه های سالم ولی با وزن کم بوده که هیچ نقصی در شکل گیری استخوان فرونتال و پاریتال نداشتند (۶).

حیاتی ترین دوره برای ترازوthen بودن دارو سه ماهه اول بارداری است، زیرا در این دوره ارگانوژن تسریع می شود. بنابراین بسیاری از محققین مخالف استفاده از داروهای آنتئنؤپلاستیک در طول این دوره هستند (۷). این مطالعه نشان داد که مصرف ایماتینیب در طول بارداری مرگ و میر جنین ها را بالا می برد و باعث کاهش وزن آنها می شود که این کاهش وزن و مرگ و میر در دوز ۱۰۰ میلی گرم در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی داری را نشان داد. در این تجربه دیده شد که این دارو در دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم مرگ و میر

اسلایدهای تهیه شده از سر جنین های ۱۸ روزه نشان داد که تفاوتی در ضخامت پیدرم، بافت همبند و پریستئوم بین گروه های تجربی و شاهد وجود نداشت. همچنین هیچ تفاوت آماری معنی داری در تراکم لایه های غضروفی و تعداد سلول های غضروفی که در آینده استخوان های ناحیه پاریتال و فرونتال سر را شکل خواهند داد، بین گروه های تجربی و شاهد دیده نشد (شکل ۱).

شکل ۲ نشان می دهد که ایماتینیب در دوز ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن رت، وقتی در طی بارداری استفاده شود، باعث ناهنجاری در شکل گیری غضروفها و کاهش استخوان فرونتال و یا نبود استخوان پاریتال نمی شود.

## بحث

ایماتینیب به عنوان یک مهار کننده تیروزین کیناز در mice و وقتی در طی ارگانوژن در دوز بالای ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم تجویز شود، باعث exencephaly یا exencephaly یا کاهش استخوان فرونتال و نبود استخوان پاریتال نبود.

می‌شود و زمانی که در طول بارداری مصرف شود، می‌تواند حافظه و یادگیری جنین‌ها را کم کند.

گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه اعضای خانواده abl نقش مهمی در دندروژن و تنظیم رشد و نمو و شاخه‌دار شدن دندریت‌ها بازی می‌کنند. موتاسیون در ژن abl باعث کاهش تعداد و طول دندریت‌ها می‌شود (۱۲). تعادل بین تشکیل دندریت‌ها و طول آنها برای نورون‌ها در ایجاد کمپلکس درخت مانند در طی رشد و نمو مغز حیاتی است، هرچند فعالیت تیروزین کیناز abl هر دوی این وقایع را پیش می‌برد، اما به نظر می‌آید که تاثیر فعالیت abl بیشتر روی طول دندریت‌ها باشد (۱۳). تحقیق ما روی تاثیر ایماتینیب در طول بارداری متتمرکز شده است که با گزارشات قبلی مبنی بر اینکه درمان با ایماتینیب در طی مراحل اولیه رشد و نمو منجر به کوتاه شدن و کم شدن یا عدم تشکیل شاخه‌های دندریتیکی می‌شود، سازگاری دارد. احتمالاً ایماتینیب در طی مراحل ارگانوژن با مهار تیروزین کینازها و فاکتورهای رشد، می‌تواند باعث اختلال در رشد و نمو دندریت‌ها و در نتیجه اختلال در حافظه و یادگیری شود. این مطالعه نشان داد که ایماتینیب می‌تواند با مهار تیروزین کینازها باعث کاهش حافظه و یادگیری و با مهار فاکتورهای رشد باعث کاهش وزن جنین‌ها و افزایش مرگ و میر آنها شود. به خاطر ترازوژن بودن ایماتینیب در رتها پیشنهاد می‌شود زنانی که تحت درمان با این دارو قرار دارند، از ترازوژن بودن آن آگاه باشند و در طول مصرف این دارو به طور موثر از بارداری خودداری کنند.

## REFERENCES

1. Dewar AL, Cambareri AC, Zannettino AC, Miller BL, Doherty KV, Hughes TP, et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood* 2005; 105: 3127-32.
2. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3034-38.
3. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40: 21-25.
4. Kim K, Sirota A, Chen YH, Jones SB, Dudek R, Lanford GW, et al. Dendrite-like process formation and cytoskeletal remodeling regulated by  $\beta$ -catenin expression. *Exp Cell Res* 2002; 275: 171-84.
5. Finn AJ, Feng G, Pendergast AM. Postsynaptic requirement for Abl kinases in assembly of the neuromuscular junction. *Nat Neurosci* 2003; 6: 717-23.
6. Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leukemia Lymphoma* 2003; 45: 1307-308.
7. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-91.
8. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of BCR-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-66.
9. Suppiah R, Kalaycio M. Successful outcome of pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia exposed to imatinib during the first trimester. *Leukemia Lymphoma* 2006; 47: 1149-50.

جنین را افزایش می‌دهد و توانایی زیست جنین‌ها را کم می‌کند، اما در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم علاوه بر کاهش معنی دار در وزن جنین‌ها، همه جنین‌ها مرده متولد شدند.

ایماتینیب با مهار تیر وزین کیناز abl باعث مهار اتوفسفوریلاسیون تعدادی از فاکتورهای رشد می‌شود که این فاکتورهای رشد برای رشد سلول‌ها و تقسیم سریع سلول‌ها در جنین مورد نیاز هستند. این عملکرد ایماتینیب می‌تواند جوابی برای وزن کم جنین‌های متولد شده در این مطالعه باشد (۸). در ژانویه ۲۰۰۵ گزارش شد که خانم مبتلا به لوسومی که در طول بارداری ایماتینیب را به مدت ۶ هفته دریافت کرده بود، کودک مبتلا به مننگوسل را به دنیا آورد (۹). مطالعات نشان می‌دهد که تخصص یافته‌مناطق هیپوکامپی، قبل از تولد جنین صورت می‌گیرد. در طی رشد و نمو مسیرهای سیگنالی فراوانی برای شرکت در تنظیم زمانی و فضایی مورفوژن برمهم کنش می‌کنند که منجر به سازماندهی صحیح مغز و ایجاد مدارهای سیناپسی می‌شود. تیروزین کینازهای خانواده abl در چندین مرحله حیاتی در طی پروسه شامل نورولاسیون و شکل‌گیری آکسون شرکت می‌کنند (۱۰).

مطالعات نشان می‌دهد که درمان با ایماتینیب به عنوان یک مولکول مهار کننده خانواده abl رشد و نمو دندریت‌ها را در محیط کشت هیپوکامپی رت تغییر می‌دهد و منجر به کاهش معنی دار در ساختار دندریتیکی می‌شود (۱۱). مطالعه اخیر نشان داد که ایماتینیب در دوزهای استفاده شده در این مطالعه باعث کاهش معنی دار در مدت زمان STL

10. Jones SB, Lu HY, Lu Q. Abl tyrosine kinase promotes dendrogenesis by inducing actin cytoskeletal rearrangements in cooperation with Rho family small GTPases in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2004; 24: 8510-21.
11. Zukerberg LR, Patrick GN, Nikolic M, Humbert S, Wu CL, Lanier LM, et al. Cables links Cdk5 and c-Abl and facilitates Cdk5 tyrosine phosphorylation, kinase upregulation, and neurite outgrowth. *Neuron* 2000; 26: 633-46.
12. Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, Kharbanda S, Weichselbaum R, Kufe D. Regulation of DNA damage-induced apoptosis by the c-Abl tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1437-40.
13. Jones SB, Lanford GW, Chen YH, Moribito M, Kim K, Lu Q. Glutamate-induced  $\beta$ -catenin redistribution and dissociation from postsynaptic receptor complexes. *Neuroscience* 2002; 115: 1009-21.