

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

پریچهر یغمایی^۱، کاظم پریور^۲، فاطمه جلالوند^۳

^۱ استادیار، دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
^۲ استاد، دکترای زیست‌شناسی علوم جانوری گرایش سلولی-تکوینی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

چکیده

سابقه و هدف: ایماتینیب یک مهارکننده تیروزین کیناز *bcr-abl, c-kit* و گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت می‌باشد که برای درمان لوسمی 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 دوزهای ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روزهای ۱ تا ۱۴ بارداری به موش‌های صحرایی نژاد ویستار باردار گاوژ گردید و به گروه شاهد آب مقطر خوراندند. رت‌های باردار به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول در روز ۱۸ 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-اتوزین 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 غیر فعال با استفاده از دستگاه شاتل با کس انجام شد.

یافته‌ها: مطالعات هیستولوژیکی نشانه‌ای از تراتوژن بودن ایماتینیب روی رشد و نمو استخوان‌های فرونتال و پاریتال را نشان نداد. ایماتینیب در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش وزن ($p < 0.001$) و افزایش مرگ و میر جنین‌ها شد ($p < 0.01$). این دارو در دوز ۷، ۱۲، ۲۲ و ۵۰ میلی‌گرم باعث کاهش حافظه و یادگیری جنین‌ها شد ($p < 0.05$).

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

مقدمه

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

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

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

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم پایه،

گروه زیست‌شناسی، دکتر پریچهر یغمایی (email: yaghmaei-p@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۱/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۷/۵

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 مقطر خوراندند. ایماتینیب به خوبی در آب مقطر حل و گروه‌های تجربی روزانه بین ساعت ۹-۸ صبح با دوز ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دارو را به صورت گاوژ 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 هماتوکسیلین-اوتوزین 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 غیر فعال، با استفاده از دستگاه شاتل باکس، انجام شد.

جهت آموزش حیوانات از مدل یادگیری احترازی غیر فعال استفاده شد. اساس این نوع یادگیری برقراری ارتباط بین محرک شرطی (conditional stimulus) و محرک غیرشرطی (unconditional stimulus) در دستگاه شاتل باکس دوطرفه است. دستگاه شامل جعبه‌ای با ابعاد ۶۰×۲۰×۱۸ سانتی‌متر است که با یک دیواره عرضی به دو محفظه مساوی تقسیم شده است و توسط یک درب گیوتینی که در این دیواره تعبیه شده است امکان عبور حیوان میان دو محفظه وجود دارد. هم‌چنین در دو محفظه یک لامپ قلمی ۱۲ ولت و ۵ ولت جهت تامین محرک شرطی تعبیه شده است. کف جعبه دارای میله‌های ضدزنگ 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 ± 0.5 میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز به کف دست و پای حیوان وارد می‌شود که به عنوان محرک غیرشرطی آزاردهنده می‌باشد. کنترل‌کننده 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 بلافاصله پس از ورود غریزی

عدم کنترل سیگنال‌های میتوژنیک در سلول‌های نئوپلاستیک می‌شود. هر چند این دارو به خوبی تحمل می‌شود، ولی در موش (mice) تراژن شناخته شده است، اما در خرگوش این طور نیست. اطلاعات درباره تاثیر این دارو روی جنین انسان محدود است (۳). اثرات جانبی عمده آن شامل ادم، تهوع، خستگی، سوء هاضمه، اسهال و واکنش‌های پوستی می‌باشد. ۹۵ درصد این دارو در پلاسما انسان به پروتئین‌های پلاسما، به طور عمده آلبومین و اسید گلیکوپروتئین-۱-۰۱ باند می‌شود (۲).

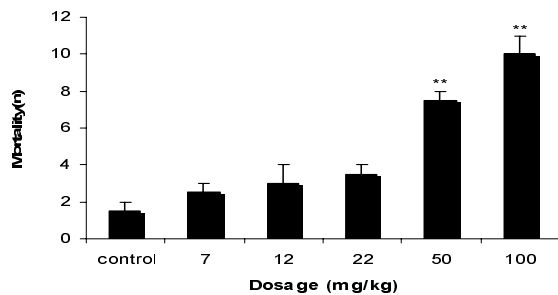
شروع تخصصی شدن (شاخ آمون یا CA, Cornu, Ammonis CA1 و CA2 از روز ۱۲ - ۱۰ جنینی شروع می‌شود. در این مرحله نورونز هیپوکامپی نیز شروع می‌شود. تیروزین کینازهای غیررستوری خانواده Abelson (Abl) پستانداران شامل Arg و Abl به ترتیب توسط ژن‌های Ab1 و Ab2 کد می‌شود. جای‌گیری تیروزین کیناز Abl در مکان‌های رشد نورون‌های 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 دندریت‌ها 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 تراژن 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 ونمو استخوان فرونتال و پاریتال، یادگیری و حافظه جنین‌هایی که در طول بارداری تحت تاثیر این دارو قرار داشتند، بررسی می‌کند.

مواد و روشها

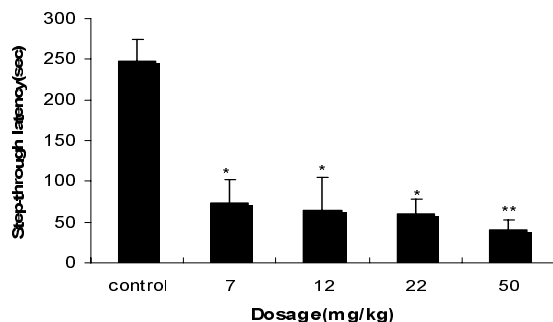
در این مطالعه تجربی، داروی ایماتینیب که در کشور سوئیس توسط شرکت داروسازی Novartis تولید می‌شود، از داروخانه هلال احمر ایران تهیه شد. رت‌های ماده نژاد ویستار با میانگین وزن 15 ± 180 گرم از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند. حیوانات در قفس‌های آزمایشگاهی استاندارد (حداکثر ۵ رت در هر قفس) با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگه‌داری شدند و در مدت آزمایش، آب و

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



نمودار ۲- مقایسه تاثیر ایما تینیپ 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 ایما تینیپ در دوز ۷، ۱۲، ۲۲ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وقتی در طی بارداری استفاده شود، باعث کم شدن مدت ماندن حیوانات در اتاق روشن (step-through latency, STL) می‌شود و بنابراین حافظه و یادگیری را کم می‌کند. در مقایسه بین گروه‌های شاهد و گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۷، ۱۲ و ۲۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایما تینیپ 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 ($p < 0.01$)، به طوری که این موش‌ها در طی مدت زمان بیشتری منطقه روشن را ترک و وارد محفظه تاریک می‌گردیدند (نمودار ۳).



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

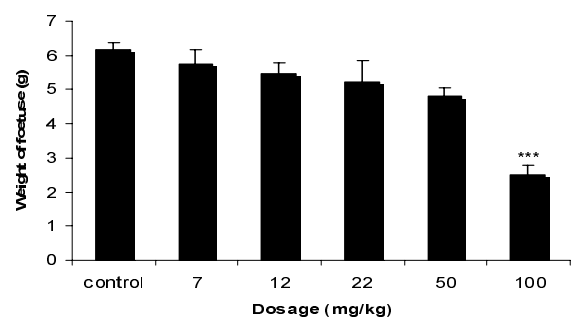
مطالعات هیستولوژیکی نشان داد که ایما تینیپ در دوزهای استفاده شده در این مطالعه در مقایسه با گروه شاهد تاثیری در رشد و نمو استخوان‌های پاریتال و فرونتال ندارد. مطالعه

حیوان به قسمت تاریک، حیوان از دستگاه خارج و به قفس بازگردانده می‌شد. این عمل ۳۰ دقیقه بعد تکرار می‌گردید. ۳۰ 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 (step-through latency, STL) مورد بررسی قرار گرفت. در مقایسه بین گروه‌ها، میانگین انحراف محاسبه شد و داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و تست turkey بررسی گردید. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه گردید. $p < 0.05$ مرز استنتاج آماری در نظر گرفته شد.

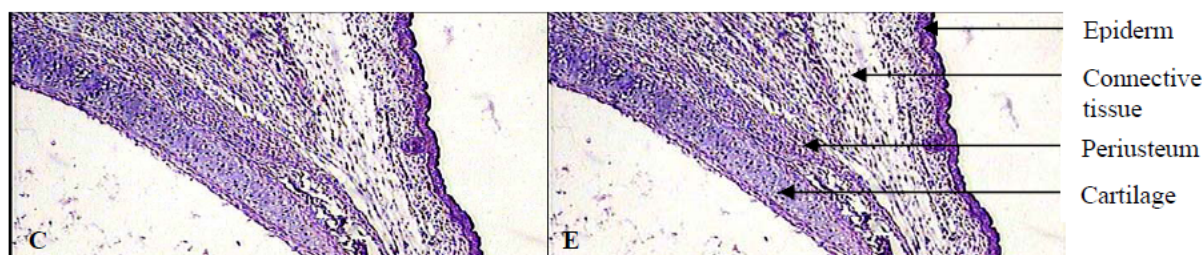
یافته‌ها

این مطالعه نشان داد که ایما تینیپ در دوز ۷، ۱۲، ۲۲ 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 ایما تینیپ 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).

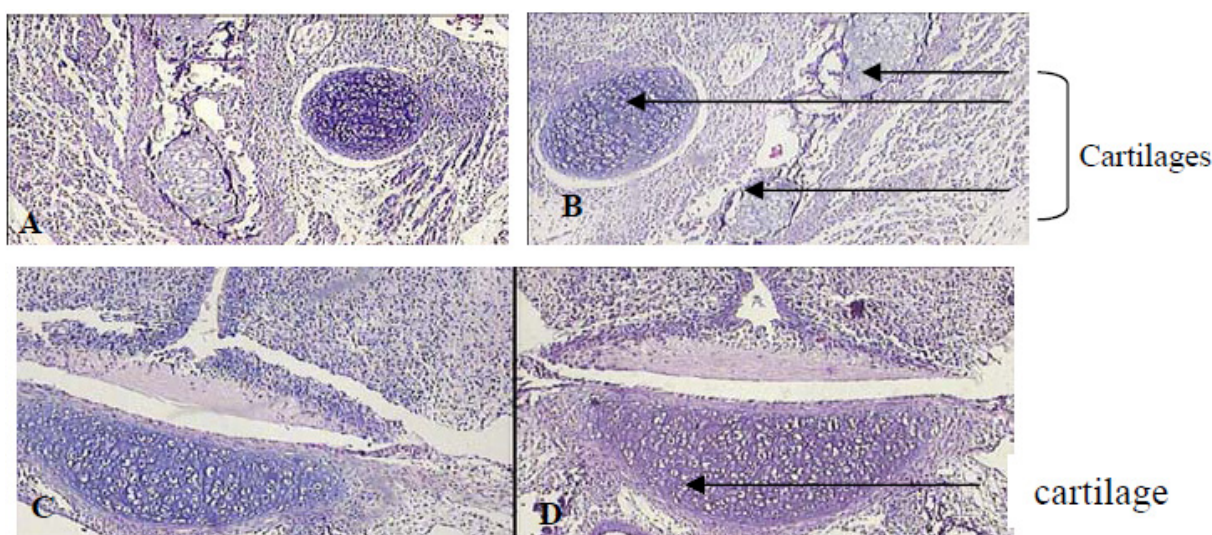


نمودار ۱- مقایسه وزن جنین‌های تجربی و شاهد در هنگام تولد. $p < 0.001$ ***

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 ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بود که به خصوص در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم رشد



شکل ۱- برش از سر جنین رت ۱۸ روزه با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انئوزین. 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 میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. A و C: گروه شاهد، B و D: گروه تجربی

می‌شود (۳). نتایج این تحقیق نشان داد که ایماتینیب در دوزهای ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وقتی در طی بارداری استفاده شود، باعث ناهنجاری در شکل‌گیری استخوان‌های فرونتال و پاریتال جنین نمی‌شود.

آزمایشات مصرف ایماتینیب در طی بارداری محدود است، اما گزارشاتی از بارداری‌های موفق که مادر در طول بارداری ایماتینیب دریافت کرده است وجود دارد. نتیجه این بارداری‌ها تولد بچه‌های سالم ولی با وزن کم بوده که هیچ نقصی در شکل‌گیری استخوان فرونتال و پاریتال نداشتند (۴).

حیاتی‌ترین دوره برای تراژون بودن دارو سه ماهه اول بارداری است، زیرا در این دوره ارگانوژنز تسریع می‌شود. بنابراین بسیاری از محققین مخالف استفاده از داروهای آنتی‌نئوپلاستیک در طول این دوره هستند (۷). این مطالعه نشان داد که مصرف ایماتینیب در طول بارداری مرگ و میر جنین‌ها را بالا می‌برد و باعث کاهش وزن آنها می‌شود که این کاهش وزن و مرگ و میر در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان داد. در این تجربه دیده شد که این دارو در دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم مرگ و میر

اسلایدهای تهیه شده از سر جنین‌های ۱۸ روزه نشان داد که تفاوتی در ضخامت اپیدرم، بافت همبند و پریستوم بین گروه‌های تجربی و شاهد وجود نداشت. همچنین هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در تراکم لایه‌های غضروفی و تعداد سلول‌های غضروفی که در آینده استخوان‌های ناحیه پاریتال و فرونتال سر را شکل خواهند داد، بین گروه‌های تجربی و شاهد دیده نشد (شکل ۱).

شکل ۲ نشان می‌دهد که ایماتینیب در دوز ۷، ۱۲، ۲۲، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت، وقتی در طی بارداری استفاده شود، باعث ناهنجاری در شکل‌گیری غضروف‌ها و کاهش استخوان فرونتال و پاریتال نبود استخوان پاریتال نمی‌شود.

بحث

ایماتینیب به عنوان یک مهار کننده تیروزین کیناز در mice و rat وقتی در طی ارگانوژنز در دوز بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تجویز شود، باعث exencephaly یا excephalocoele نبود یا کاهش استخوان فرونتال و نبود استخوان پاریتال

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 دندروژنز 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 متمرکز 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 ارگانوژنز 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 تراژون بودن ایماتینیب در رت‌ها پیشنهاد می‌شود زنانی که تحت درمان با این دارو قرار دارند، از تراژون بودن آن آگاه باشند و در طول مصرف این دارو به طور موثر از بارداری خودداری کنند.

جنین را افزایش می‌دهد و توانایی زیست جنین‌ها را کم می‌کند، اما در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم علاوه بر کاهش معنی‌دار 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 لوسمی 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 یافتگی مناطق هیپوکامپی، قبل از تولد جنین صورت می‌گیرد. در طی رشد و نمو مسیرهای سیگنالی فراوانی برای شرکت در تنظیم زمانی و فضایی مورفوژنز بر هم‌کنش می‌کنند که منجر به سازماندهی صحیح مغز و ایجاد مدارهای سیناپسی می‌شود. تیروزین کینازهای خانواده *abl* در چندین مرحله حیاتی در طی این پروسه شامل نورولاسیون و شکل‌گیری آکسون شرکت می‌کنند (۱۰). مطالعات نشان می‌دهد که درمان با ایماتینیب به عنوان یک مولکول مهار کننده تیروزین کیناز *abl* رشد و نمو دندریتها را در محیط کشت هیپوکامپی رت تغییر می‌دهد و منجر به کاهش معنی‌دار در ساختار دندریتیکی می‌شود (۱۱). مطالعه اخیر نشان داد که ایماتینیب در دوزهای استفاده شده در این مطالعه باعث کاهش معنی‌دار در مدت زمان STL

REFERENCES

- 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.
- 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.
- Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40: 21-25.
- Kim K, Sirota A, Chen YH, Jones SB, Dudek R, Lanford GW, et al. Dendrite-like process formation and cytoskeletal remodeling regulated by β -catenin expression. *Exp Cell Res* 2002; 275: 171-84.
- Finn AJ, Feng G, Pendergast AM. Postsynaptic requirement for Abl kinases in assembly of the neuromuscular junction. *Nat Neurosci* 2003; 6: 717-23.
- Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leukemia Lymphoma* 2003; 45: 1307-308.
- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-91.
- 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.
- 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.

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 β -catenin redistribution and dissociation from postsynaptic receptor complexes. *Neuroscience* 2002; 115: 1009-21.