

wśród bawołów, antylop i słoń. Gruzlica bydła wystąpiła w USA, w stanie Minnesota, wolnym od choroby od 2005 r. na skutek zakażenia przeniesionego od jeleni. Echinkokozę stwierdzono w Szwecji u lisów. Wirus choroby niebieskiego języka – serotyp 11 izolowano od jeleni w USA. Pryszczycę u bydła w Republice Południowej Afryki wywołał serotyp SAT₁ przeniesiony od bawołów. Pojedyncze ognisko pryszczycy stwierdzono w Bułgarii, którą przeniosły dziki, u których przeciwciała stwierdzono

również w Turcji. Grypę ptaków, wywołaną przez serotyp H₅N₂, stwierdzono w jednej prowincji w Republice Południowej Afryki oraz w Japonii i Republice Korei (serotyp H₅N₁). Niskopatogeny serotyp H₇ grypy ptaków stwierdzono u dzikich kaczek w Ameryce Południowej. Wściekliznę u psów stwierdzono w Republice Południowej Afryki; jej źródłem były lisy. Gorączka Doliny Rift występująca od 1981 r. w Republice Południowej Afryki dotknęła od tego czasu ponad 100 tys. sztuk bydła,

Choroba występuje również u innych domowych i wolno żyjących przeżuwaczy.

Piśmiennictwo

1. Working Document 80th General Session World Organisation for Animal Health. Paris, 20-25 May 2012.

Prof. zw. dr hab. Henryk Lis, ul. Międzynarodowa 32 m 21, 03-922 Warszawa

Masitinib – target therapy in oncology and treatment of immune-mediated diseases in dogs and cats

Guzera M., Miśkiewicz A., Division of Animal Pathophysiology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This paper aims at the presentation a novel approach in the immune-mediated and neoplastic diseases treatment in dogs and cats. Masitinib is selective tyrosine kinase inhibitor used for the treatment of mast cell tumors (MCTs) in dogs. This drug has also been efficacious in other neoplastic conditions and major immunological diseases i.e. inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, immune-mediated arthritis in dogs, and asthma in cats. Masitinib inhibits cell signaling by a competitive blocking of ATP-binding site of the tyrosine kinase receptors (TKRs). The most important TKRs targeted by masitinib are: c-Kit, platelet derived growth factor receptor (PDGFR), Lyn, and focal adhesion kinase (FAK). Its antitumor activity is mostly demonstrated by inhibiting c-Kit receptor that is frequently mutated in mast cell tumors. The drug, through inhibition of PDGFR, also shows antiangiogenic action. A great advantage of masitinib, in comparison with other tyrosine kinase inhibitors, is its distinguished selectivity and low toxicity that results in high treatment efficacy. However, certain adverse reactions, like vomiting, diarrhea, moderate hair loss, hypoalbuminemia, anemia, neutropenia and kidney and liver toxic damage, may develop. Although most of them are transient, occurring mostly during the initial phase of the medication, regular patients monitoring is strongly recommended – sometimes modification or interruption of treatment may be necessary. Masitinib has been introduced to veterinary medicine quite recently, so further clinical trials are indicated to justify its use in other canine and feline diseases.

Keywords: masitinib, chemotherapy, immunosuppressive therapy, mast cell tumor, dog, cat.

Masytinib – terapia celowana w onkologii oraz leczenie chorób o podłożu immunologicznym u psów i kotów

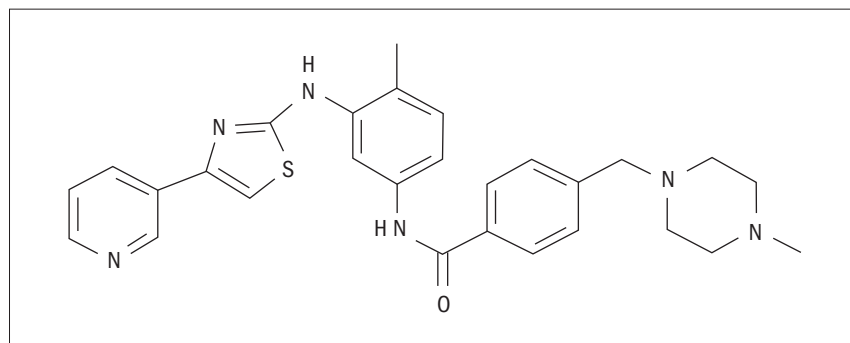
Maciej Guzera, Alicja Miśkiewicz

z Zakładu Patofizjologii Zwierząt Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Postępy w biologii molekularnej i onkologii dają możliwość lepszego poznania zmian patologicznych, które zachodzą w komórkach nowotworowych. Mutacje genetyczne powodują produkcję nieprawidłowych białek, co prowadzi do licznych zaburzeń w funkcjonowaniu komórek objętych procesem nowotworowym. Wykazano, że zarówno u ludzi, jak i u zwierząt ze złośliwymi nowotworami bardzo często patologiczną aktywność wykazują receptory kinaz tyrozynowych (1, 2, 3, 4). Są to białka enzymatyczne, które katalizują reakcje fosforylacji innych białek komórkowych i pełnią tym samym kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów w komórce, regulując jej wzrost i proliferację (1, 2). Pojawienie się nieprawidłowości w funkcjonowaniu jednej z kinaz tyrozynowych może doprowadzić do niekontrolowanego

wzrostu komórki i przyczynić się do rozwoju procesu nowotworowego (1, 3).

Stosunkowo od niedawna w onkologii znajdują zastosowanie leki hamujące aktywność kinaz tyrozynowych, tzw. inhibitory kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitors – TKIs). Skuteczność ich stosowania zmieniła pogląd na leczenie niektórych chorób nowotworowych u ludzi, m.in. zaawansowanego stadium raka trzustki (5) lub nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (6). Okazały się one również skuteczne w leczeniu mastocytozy skórnej i układowej u ludzi (7), a także niektórych chorób tła immunologicznego, m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów (8), i alergicznych, m.in. astmy oskrzelowej (9). Nowością jest zastosowanie tej grupy leków w leczeniu chorób psów i kotów.



Ryc. 1. Wzór strukturalny masytinibu

Pierwszym przedstawicielem inhibitorów kinaz tyrozynowych był otrzymany na początku lat 90. XX wieku imatynib. Dobra reakcja pacjentów na leczenie imatynibem zachęciła do dalszych prac nad lekami o podobnym mechanizmie działania, ale bardziej swoistych, a co za tym idzie o wyższej skuteczności i niższej toksyczności. Jednym z efektów tych badań było otrzymanie jego pochodnej – masytinibu (**ryc. 1**), leku używanego przede wszystkim do leczenia celowanego guzów z komórek tucznych (mastocytomy) u psów.

Drogi podania i farmakokinetyka masytinibu

Masytinib po podaniu doustnym jest dobrze tolerowany i w dużym stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego zarówno u psów, jak i u kotów (3). Dożylne podanie leku może wywołać efekty niepożądane, takie jak: spadek ciśnienia krwi, utrata świadomości lub zaburzenia neurologiczne, które są groźne zwłaszcza u kotów (10). U większości psów i kotów objawy te przemijają w ciągu pierwszej godziny po iniekcji (10). Masytinib osiąga maksymalną koncentrację w osoczu u psów i kotów po około 2 godzinach od podania doustnego. W wysokim stopniu wiąże się z białkami osocza (ok. 90%). Jego biodostępność po podaniu *per os* wynosi u kotów około 60%; u psów jest wyższa (ok. 80%; 10, 11). Wykazano, że niezależnie od drogi podania okres półtrwania ($T_{1/2}$) masytinibu u kotów wynosi od 3 do 5 godzin, z kolei u psów jest on nawet ponad 2 razy dłuższy (10–20 godzin; 10, 11).

Mechanizm działania

Inhibitory kinaz tyrozynowych

Mechanizm działania wszystkich leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych polega na kompetencyjnym blokowaniu receptorów kinaz tyrozynowych w miejscu wiązania przez nie cząsteczki ATP, uniemożliwiając tym samym autofosforylację tych receptorów lub fosforylację innych białek (1). Dochodzi do zablokowania przekazywania sygnałów do wnętrza komórki. Przykładowe receptory blokowane przez inhibitory kinaz tyrozynowych, które w warunkach fizjologicznych regulują wzrost i różnicowanie się komórek to: receptor c-Kit, receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor – EGFR), receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR), receptor czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor receptor – VEGFR) oraz receptor płytkowego czynnika wzrostu

(platelet-derived growth factor receptor – PDGFR; 1).

Masytinib

Masytinib, jako jeden z bardziej specyficznych leków w grupie, blokuje stosunkowo niewiele receptorów, w tym m.in. c-Kit, PDGFR, Lyn oraz receptor kinazy ogniskowo-adhezyjnej (focal adhesion kinase – FAK; 3, 12). Skutki ich hamowania zostały przedstawione na **rycinie 2**. Z kolei inne, mniej specyficzne inhibitory kinaz tyrozynowych, takie jak tokeranib, blokują nawet kilkadziesiąt różnych receptorów. Dzięki wysokiej selektywności masytinib może być stosowany w wyższych dawkach niż inne leki, co umożliwia osiągnięcie silniejszego efektu terapeutycznego. Jednocześnie wykazuje brak działań niepożądanych wynikających z hamowania nieistotnych w terapii receptorów kinaz tyrozynowych (1). Z tego względu, porównując go do innych leków z tej grupy, jest bezpieczny nawet w wysokich dawkach (12).

Wpływ masytinibu na komórki tuczne

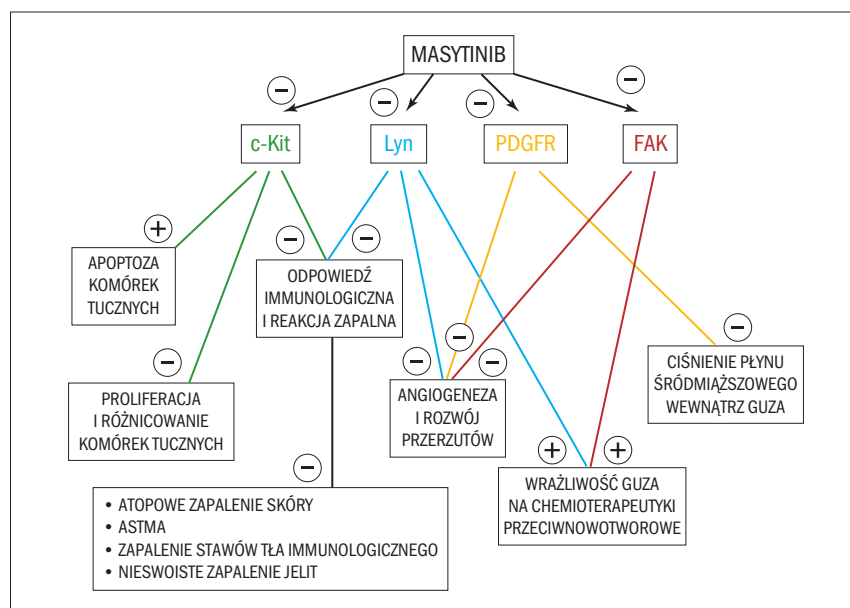
Czynnik wzrostowy komórek pnia (stem cell factor – CSF), wiążąc się z receptorem c-Kit, pobudza wzrost komórek tucznych (mastocytów; 12). Masytinib, blokując reakcje, które zachodzą po przyłączeniu się CSF do tego receptora, wpływa antyproliferacyjnie i proapoptotycznie na komórki tuczne (12). Zjawisko to zostało wykorzystane m.in. w leczeniu guzów z komórek tucznych.

Komórki tuczne pełnią ważną rolę w procesach immunologicznych. Gwałtownie

uwalniają mediatory zapalenia (histaminę, chemokiny, proteazy oraz heparynę) po uprzednim pobudzeniu fizycznym lub chemicznym. Powszechnie wiadomo, że komórki tuczne biorą udział w patogenezie wielu chorób alergicznych lub tła immunologicznego (13, 14). Masytinib, poprzez hamowanie aktywności receptorów c-Kit oraz Lyn, wpływa hamująco nie tylko na proliferację mastocytów, ale również na ich różnicowanie i degranulację. Zmniejsza tym samym aktywność tych komórek (12, 13).

Masytinib zwiększa skuteczność innych leków przeciwnowotworowych

W badaniach *in vitro* wykazano, że masytinib zwiększa wrażliwość wielu linii komórek nowotworowych pochodzących od psa na działanie chemioterapeutyków przeciwnowotworowych. Udowodniono, że masytinib zwiększa *in vitro* podatność na winblastynę komórek mięsaka histiocytarnego psa i na gemcabinę komórek kostniakomięsaka oraz raka sutka również pochodzących od psa (15). Ponadto w badaniach *in vitro* na liniach komórkowych wyprowadzonych z ludzkich komórek guza trzustki oraz *in vivo* przeprowadzonych u ludzi w zaawansowanym stadium raka trzustki zaobserwowano, że terapia łączona masytinibem i gemcabiną jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż leczenie samą gemcabiną (16, 17). Co ważne, terapia łączona umożliwia zmniejszenie dawki leków cytotoksycznych, ograniczając tym samym działania niepożądane wynikające z ich stosowania.



Ryc. 2. Mechanizm działania masytinibu – skutki blokowania najważniejszych receptorów (12)

Objaśnienia: c-Kit – kinaza tyrozynowa c-Kit, Lyn – kinaza tyrozynowa Lyn, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) – receptor płytkowego czynnika wzrostu, FAK (focal adhesion kinase) – receptor kinazy ogniskowo-adhezyjnej

Przeciwwskazania

Masytinib, ze względu na wywoływanie zaburzeń płodności i teratogeny wpływ na zarodek i płód, nie powinien być stosowany u suk w ciąży oraz podczas laktacji. Nie można go też podawać w psów młodszych niż 6 tygodni i takich, które ważą mniej 3,4 kg (12). Inne przeciwwskazania do stosowania masytinibu u psów podano w tabeli 1.

Działania niepożądane i toksyczność

Działania niepożądane inhibitorów kinaz tyrozynowych zależą od tego, jakie receptory są przez nie blokowane. Wiele leków z grupy, w tym na przykład imatynib, w związku z ilością i rodzajem blokowanych przez nie receptorów często wykazują kardiotoxycywność. Masytinib, dzięki wysokiej swoistości, nie ma negatywnego wpływu na serce (12).

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas stosowania masytinibu u psów i kotów należą:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty) o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu,
- umiarkowana utrata włosów i przerzedzenie okrywy włosowej,
- hipalbuminemia wynikająca z utraty białka spowodowanej toksycznym uszkodzeniem nerek i białkomoczem,
- wzrost stężenia kreatyniny i mocznika we krwi (w wyniku zaburzenia czynności nerek),
- umiarkowana neutropenia,
- umiarkowana lub ciężka niedokrwistość hemolityczna lub aplastyczna,
- podwyższona aktywność aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST).

Objawy niepożądane pojawią się najczęściej niedługo po rozpoczęciu leczenia i trwają zwykle od 1 do 4 tygodni. Ze względu na możliwość nawrotu tych zaburzeń w dalszej fazie leczenia stan kliniczny pacjenta powinien być regularnie kontrolowany przez cały okres stosowania masytinibu (11, 12).

Interakcje

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu masytinibu i innych

leków metabolizowanych przy udziale enzymów cytochromu P450. Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że tego rodzaju interakcje mogą prowadzić do zmniejszenia lub zwiększenia stężenia masytinibu albo drugiego stosowanego leku. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych nie powinno się też podawać masytinibu wraz z innymi lekami, które w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza.

Preparaty i zastosowanie

Masytinib jest jednym z dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych zarejestrowanych na obszarze Unii Europejskiej do leczenia guzów z komórek tucznych u psów jako preparat Masivet (AB Science). W Stanach Zjednoczonych lek ten występuje pod nazwą Kinavet (AB Science). Drugim lekiem z tej grupy jest tokeranib, zarejestrowany przez firmę Pfizer jako preparat Palladia.

Psy

Guzy z komórek tucznych

Wskazaniem do zastosowania masytinibu są nieoperacyjne guzy komórek tucznych II lub III stopnia złośliwości występujące u psów ze zmutowanym receptorem c-Kit kinazy tyrozynowej oraz nawroty tej choroby nowotworowej po uprzednim leczeniu chirurgicznym (12). Masytinib może doprowadzić do remisji guza nawet u pacjentów z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych czy narządów mięszszowych. U pacjentów z guzami o niskiej złośliwości, które mogą zostać usunięte chirurgicznie (metoda z wyboru), leczenie masytinibem nie jest zalecane. Zastosowanie leku może wydłużyć czas przeżycia pacjentów od 12 do 24 miesięcy (18). Skuteczność działania masytinibu może ulec obniżeniu u psów, u których zastosowano uprzednio chemo- lub radioterapię. Z tego względu jego stosowanie u takich pacjentów jest niezalecane. Z kolei przeciwwskazaniem do podania masytinibu nie jest uprzednia terapia kortykosteroidami.

Inne nowotwory

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że masytinib może również znaleźć

zastosowanie w leczeniu innych typów nowotworów. W badaniach *in vitro* wykazano, że lek ten prowadzi do zatrzymania wzrostu i nasilenia apoptozy komórek naczyńniakomięsaka (*haemangiosarcoma*) pochodzących od psa (19).

W innym badaniu stwierdzono dużą wrażliwość linii psich komórek chłoniaka T-komórkowego na działanie masytinibu (12, 20). W przeprowadzonych badaniach klinicznych zaobserwowano pozytywne skutki jego stosowania w leczeniu skórno-chłoniaka T-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego) u psów. Stwierdzono także, że w przypadku tej choroby nawet monoterapia masytinibem może być wystarczająca do utrzymania całkowitej lub klinicznej remisji choroby (12, 21, 22).

Istnieją dowody, że masytinib zwiększa wrażliwość komórek czerniaka pochodzącego od psa na doksorubicynę, włączając w to również komórki czerniaka odporne na ten chemioterapeutyk. Zaobserwowano również, że, po wprowadzeniu masytinibu u psa z histologicznie potwierdzonym, opornym na działanie chemioterapii przerzutem czerniaka, doszło do całkowitej remisji guza w ciągu dwóch pierwszych miesięcy leczenia (12).

Choroby tła immunologicznego i alergiczne

Uważa się również, że masytinib może być skutecznym lekiem w następujących chorobach alergicznych oraz tła immunologicznego u psów: atopowe zapalenia skóry (13), nieswoiste zapalenie jelit (23) czy zapalenie stawów tła immunologicznego.

Badanie przeprowadzone na grupie psów (różnej płci i rasy) z atopowym zapaleniem skóry wykazało znaczną poprawę stanu klinicznego pacjentów po zastosowaniu masytinibu. W 12 tygodniu badania do znacznej poprawy doszło u 61% pacjentów w grupie badanej w porównaniu do 35% w grupie kontrolnej (24). Lek okazał się skuteczny również u pacjentów opornych na leczenie kortykosteroidami lub cyklosporyną (24).

Koty

Masytinib nie jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej do stosowania u innych gatunków niż pies, ale według danych

Tabela 1. Przeciwwskazania do stosowania masytinibu u psów

Przeciwwskazanie	Oceniane parametry i ich wartości graniczne
Niewydolność wątroby	podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub alaninowej (ALT) – 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy
Niewydolność nerek	stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu powyżej 2 lub stężenie albumin we krwi poniżej dolnej granicy normy
Niedokrwistość	stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl
Neutropenia	bezwzględna liczba neutrofilów poniżej 2 G/l

z literatury wykazuje dużą skuteczność w leczeniu astmy u kotów (25). W jednym z badań koty, po poprzedniej alergizacji, otrzymywały masytinib w dawce 50 mg/dzień. Po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano u nich zmniejszenie liczby eozynofili w tkance limfatycznej oskrzeli, a opory w drogach oddechowych uległy zmniejszeniu (25).

Ponadto w jednym z badań *in vitro* wykazano, że masytinib hamuje wzrost zarówno linii komórek mięsaka poszczepionego pochodzącego od kota, jak i linii komórek nowotworowych wyizolowanej z jego przerzutu do płuc. Ponieważ w obu liniach komórkowych masytinib silnie zahamował autofosforylację receptora płytkowego czynnika wzrostu, przypuszcza się, że to właśnie ten receptor odgrywa główną rolę w ich wzroście (26).

Dawkowanie i kontrolowanie leczenia

Preparat Masivet zawiera masytinib w postaci mesylatu masytinibu. Jest dostępny w formie tabletek powlekanych 50 i 150 mg. Zalecana dawka leku u psów z guzami z komórek tucznych to 12,5 mg/kg m.c., raz dziennie, podawana doustnie. Zakres dawek terapeutycznych wynosi od 11 do 14 mg/kg m.c. (10). Tabletek nie należy dzielić, a lek powinien być przyjmowany wraz z pokarmem. Czas leczenia zależy od reakcji pacjenta. Podawanie leku powinno być kontynuowane w przypadku zahamowania postępu choroby, zmniejszenia lub nawet całkowitego zaniku guza, pod warunkiem, że jest dobrze tolerowany.

Stan kliniczny pacjentów poddanych leczeniu masytinibem powinien być kontrolowany w celu określenia skuteczności leczenia, a także w związku z możliwością wystąpienia u nich groźnych działań niepożądanych. Większość zaburzeń ujawnia się tuż po rozpoczęciu leczenia i może trwać nawet przez parę tygodni. Lekarz prowadzący pacjenta powinien kontrolować jego stan co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a w jego dalszej części – co miesiąc (12). Zebrane dane kliniczne umożliwiają podjęcie decyzji o ewentualnej modyfikacji terapii lub jej zaprzestaniu.

Kontrola leczenia powinna obejmować:

1. Ocena czynności nerek – comiesięczne badanie moczu – w przypadku stwierdzenia białkomoczu (nefropatia białkogubna) zaleca się obliczenie stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu oraz zmierzenie stężenia kreatyniny, mocznika i albumin we krwi.
2. W przypadku podejrzenia niedokrwistości (bardzo często hemolitycznej) – badanie morfologiczne krwi, liczbę retikulocytów, stężenie bilirubiny oraz haptoglobiny.

3. Pomiar aktywności enzymów wątrobowych – aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST).

4. Pomiar liczby neutrofilów (występującego ryzyka neutropenii).

Podsumowanie

W weterynarii masytinib jest obecnie wykorzystywany przede wszystkim w leczeniu guzów z komórek tucznych u psów. Biorąc pod uwagę pozytywne wyniki badań dotyczących jego zastosowania w leczeniu innych chorób nowotworowych, chorób tła immunologicznego oraz chorób alergicznych u psów i kotów, można się spodziewać, że jego użycie stanie się wkrótce bardziej powszechne oraz wzrośnie liczba wskazań do jego stosowania. Ponieważ większość przytoczonych badań była przeprowadzona w warunkach *in vitro* albo na małej grupie badanej, niezbędne jest wykonanie dalszych eksperymentów, które potwierdzą skuteczność kliniczną masytinibu. Jego szersze zastosowanie w onkologii, immunologii klinicznej czy alergologii może być szansą na poprawę stanu klinicznego pacjentów opornych na standardowe leczenie, a także tych, u których uprzednie leczenie doprowadziło do nieakceptowalnych skutków ubocznych.

Piśmiennictwo

1. London C.A.: Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Top. Comp. Anim. Med.* 2009, **24**, 106-112.
2. Helfand S.C.: Therapies of future. W: Dobson J.M., Lascelles B.D.X.: *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3rd ed., British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley 2010.
3. Dubreuil P., Letard S., Ciufolini M., Gros L., Humbert M., Castéran N., Borge L., Hajem B., Lermet A., Sipp W., Voisset E., Arock M., Auclair C., Leventhal P.S., Mansfield C.D., Moussy A., Hermine O.: Masiitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS ONE* 2009, **4**, e7258.
4. Letard S., Yang Y., Hanssens K., Palmérini F., Leventhal P.S., Guéry S., Moussy A., Kinet J.P., Hermine O., Dubreuil P.: Gain-of-function mutations in the extracellular domain of kit are common in canine mast cell tumors. *Mol. Cancer Res.* 2008, **6**, 1137-1145.
5. Mitry E., Hammel P., Deplanque G., Mornex F., Levy P., Seitz J.F., Moussy A., Kinet J.P., Hermine O., Rougier P., Raymond E.: Safety and activity of masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010, **66**, 395-403.
6. Le Cesne A., Blay J.Y., Bui B.N., Bouché O., Adenis A., Domont J., Cioffi A., Ray-Coquard I., Lassau N., Bonvalot S., Moussy A., Kinet J.P., Hermine O.: Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur. J. Cancer* 2010, **46**, 1344-1351.
7. Paul C., Sans B., Suarez F., Casassus P., Barete S., Lanterrier F., Grandpeix Guyodo C., Dubreuil P., Palmérini F., Mansfield C.D., Gineste P., Moussy A., Hermine O., Lortholary O.: Masiitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am. J. Hematol.* 2010, **85**, 921-925.
8. Tebib J., Mariette X., Bourgeois P., Flipo R.M., Gaudin P., Le Loët X., Gineste P., Guy L., Mansfield C.D., Moussy A., Dubreuil P., Hermine O., Sibilia J.: Masiitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study. *Arthritis Res. Ther.* 2009, **11**, R95.
9. Humbert M., de Blay F., Garcia G., Prud'homme A., Leroyer C., Magnan A., Tunon-de-Lara J.M., Pison C., Aubier M., Charpin D., Vachier L., Purohit A., Gineste P.,

Bader T., Moussy A., Hermine O., Chanez P.: Masiitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009, **64**, 1194-1201.

10. Bellamy F., Bader T., Moussy A., Hermine O.: Pharmacokinetics of masitinib in cats. *Vet. Res. Commun.* 2009, **33**, 831-837.
11. Daly M., Sheppard S., Cohen N., Nabity M., Moussy A., Hermine O., Wilson H.: Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2011, **25**, 297-302.
12. Ogilvie G.K., Hensel P., Kitchell B.E., Dubreuil P., Ahn A.: Masiitinib – a targeted therapy with applications in veterinary oncology and inflammatory diseases. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* 2010, **6**, 1-11.
13. Daigle J., Moussy A., Mansfield C.D., Hermine O.: Masiitinib for the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet. Res. Commun.* 2010, **34**, 51-63.
14. Nechushtan H.: The complexity of the complicity of mast cells in cancer. *Int. J. Biochem. Cell B.* 2010, **42**, 551-554.
15. Thamm D.H., Rose B., Kow K., Humbert M., Mansfield C.D., Moussy A., Hermine O., Dubreuil P.: Masiitinib as a chemosensitizer of canine tumor cell lines: a proof of concept study. *Vet. J.* 2012, **191**, 131-134.
16. Mitry E., Hammel P., Deplanque G., Mornex F., Levy P., Seitz J.F., Moussy A., Kinet J.P., Hermine O., Rougier P., Raymond E.: Safety and activity of masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010, **66**, 395-403.
17. Humbert M., Castéran N., Letard S., Hanssens K., Iovanna J., Finetti P., Bertucci F., Bader T., Mansfield C.D., Moussy A., Hermine O., Dubreuil P.: Masiitinib combined with standard gemcitabine chemotherapy: *in vitro* and *in vivo* studies in human pancreatic tumour cell lines and ectopic mouse model. *PLoS ONE*, 2010, **5**, e9430.
18. Hahn K.A., Legendre A.M., Shaw N.G., Phillips B., Ogilvie G.K., Prescott D.M., Atwater S.W., Carreras J.K., Lana S.E., Ladue T., Rusk A., Kinet J.P., Dubreuil P., Moussy A., Hermine O.: Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *Am. J. Vet. Res.* 2010, **71**, 1354-1361.
19. Lyles S.E., Milner R.J., Kow K., Salute M.E.: *In vitro* effects of the tyrosine kinase inhibitor, masitinib mesylate, on canine hemangiosarcoma cell lines. *Vet. Comp. Oncol.* 2012, **10**, 223-235.
20. Thamm D.H., Rose B., Kow K.Y., Humbert M., Moussy A., Hermine O., i wsp.: Masiitinib is a chemosensitizer of canine tumor cell lines. W: *Proceedings of the 28th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society*, 18-21 October 2008; Seattle, USA 2008.
21. Serres F., Meyer C., Tierny D., Hidalgo A., Haelewyn C., Marescaux L.: Masiitinib for maintenance chemotherapy of 2 dogs with T cell multicentric lymphoma. W: *Proceedings of the European Society of Veterinary Oncology Spring Congress*, 18-20 March 2010, Turyn, Włochy, 2010.
22. Jagielski D., Chapuis T., Lebruneau J., Hermine O.: Positive response in the treatment of epithelioid T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with masitinib. W: *Proceedings of the Annual Congress of the European Society of Veterinary Oncology*, 24-26 March 2011, Glasgow, UK 2011.
23. Procoli F.: Clinical trial on the efficacy of masitinib in canine IBD. *Vet. Rec.* 2010, **167**, 760.
24. Cadot P., Hensel P., Besignor E., Hadjaje C., Marignac G., Beco L., Fontaine J., Jamet J.F., Georgescu G., Campbell K., Cannon A., Osborn S.C., Messinger L., Gogny-Goubert M., Dubreuil P., Moussy A., Hermine O.: Masiitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Vet. Dermatol.* 2011, **22**, 554-564.
25. Lee-Fowler T.M., Guntur V., Doda J., Cohn L.A., DeClue A.E., Reiner C.R.: The tyrosine kinase inhibitor masitinib blunts airway inflammation and improves associated lung mechanics in a feline model of chronic allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012, **158**, 369-374.
26. Lawrence J., Saba C., Gogal Jr R., Lamberth O., Vandenas M.L., Hurley D.J., Dubreuil P., Hermine O., Dobbin K., Turek M.: Masiitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet. Comp. Oncol.* 2012, **10**, 143-154.

Lek. wet. Maciej Guzera, e-mail: mguzera@o2.pl