

# İmatinib: Etki Mekanizması ve Direnç Geliştirme Mekanizmaları

*Imatinib: Mechanisms of Action and Mechanisms of Resistance Development*

M. Merve Tuğlu, Mehmet Melli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,  
Sıhhiye, Ankara

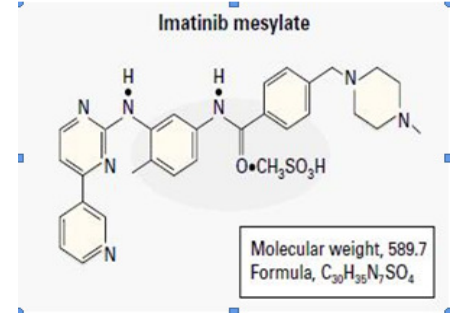
İmatinib, kronik miyelojen lösemi (KML) tedavisinde kullanıma girmiş spesifik bir ilaç olarak tıpta adeta bir devrim yaratmıştır. İmatinib mesylate (Glivec), 2-phenylaminopyrimidine'in bir türevidir. KML tedavisinde kullanılması için 2001 yılında FDA tarafından onay almıştır. Türkiye'de ise KML ve gastrointestinal stromal tümörler (GİSTs) tedavisinde kullanılması için 2003 yılında onay almıştır. İmatinib abl, c-kit ve PDGF-R bağlı spesifik bir tirozin kinaz kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Erken faz KML hastalarda imatinib çok yüksek başarı göstermesine rağmen, ileri faz KML hastalarda imatinibe karşı gelişen direnç nedeniyle başarı oranı azalmıştır. Bcr-abl kinaz bölgesinde mutasyonlar, gelişen direncin en önemli nedeni olarak görülmektedir. İmatinibin terapötik etkisini arttırmak ve gelişen direnci kırmak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır, zira imatinib gelecekte birçok hastalığın tedavisi için umut vericidir.

**Anahtar Sözcükler:** *imatinib, tirozin kinaz, abl, c-kit, PDGF-R.*

İmatinib is a specific drug which was developed for the treatment of chronic myelogenous leukemia (KML) and is the pioneer drug in this area. İmatinib mesylate (Glivec) is a derivative of 2-phenylaminopyrimidine. It was approved by FDA for the treatment of KML in 2001. However, it was approved for the treatment of KML and gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in 2003 in Turkey. İmatinib was developed as a specific inhibitor for tyrosine kinase in abl, c-kit and PDGF-R. Although imatinib has shown impressive effects in early phase KML, it is less effective in advanced phase KML because of resistance development. The mutations in bcr-abl kinase domain, seems to be the most important cause of resistance. Nowadays, many researches are studying to increase the therapeutic efficacy of imatinib and overcome its resistance because it seems to be a hopeful drug for the treatment of many diseases in the future.

**Key Words:** *imatinib, tyrosine kinase, abl, c-kit, PDGF-R.*

İmatinib, 1990 yıllarında Nicholas Lydon isimli biyokimyacı tarafından geliştirilmiştir (Şekil 1). İmatinib'in en önemli özelliği belirlenmiş hedefe yönelik bir ilaç olarak geliştirilmiş olmasıdır. Tip II protein kinaz inhibitörü sınıfında yer almaktadır. Abl (Abelson proto-onkogeni, sitoplazmada ve nükleustaki tirozin kinazı kodlar), *c-kit* (KIT geni tarafından kodlanan tirozin kinaz reseptörü) ve PDGF-R (Platelet derived growth faktör-tirozin kinaz reseptör) bağlı tirozin kinazların inaktif konformasyonuna bağlanmak için ATP ile imatinib birbirleriyle yarışır. Philadelphia (Ph) kromozomu ve *bcr-abl* (*bcr*; breakpoints cluster) protein kinaz anlaşıldıktan sonra, imatinib *bcr-abl* tirozin kinaza yönelik spesifik olarak geliştirilmiş ve birçok kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik miyelojen lösemi (KML) tedavisi



Şekil 1. İmatinibin formülü

için 2001 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almış, daha sonra gastrointestinal stromal tümörler (GİSTs) ve akut miyelojen lösemi (ALL) tedavisi için endikasyon almıştır. GİSTs interstisyel Kaval hücresi kaynaklı olup, düz kas ve nöral yönde diferensiyasyon gösteren tümörlerdir. Ailesel GİSTs'in patogeneğinde *kit* geni ve platelet

Geliş Tarihi: 31.01.2012 • Kabul Tarihi: 05.06.2012  
İletişim

M. Merve Tuğlu  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim  
Dalı, Sıhhiye / Ankara  
Tel: 595 81 49  
E-posta: mmervetuglu@gmail.com

derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) mutasyonları rol oynamaktadır. Bu tümörlerin tedavisinde cerrahi yöntemlerin yanında imatinib gibi *kit*/PDGFRA tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Sistemik mastositozis (1), progresif pleksiform nörofibromatozis (2) ve sistemik sklerozis tedavisinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. İmatinib için başka tedavi endikasyonları halen araştırılmaktadır. Bunlardan biri pulmoner hipertansiyondur. İmatinibin, pulmoner damar yatağında düz kas hipertrofini ve hiperplazisini azalttığı düşünülmektedir ve böylece pulmoner hipertansiyon tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (3). Aşağıda imatinibin etki mekanizması ve direnç mekanizmaları ile ilgili güncel araştırmalardan bazı örnekler ele alınmıştır.

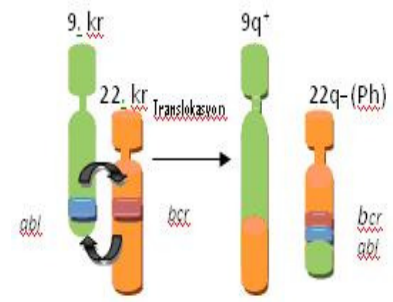
### İmatinibin Etki Mekanizması

İmatinib, 2-phenylaminopyrimidin'in bir türevidir. Tip II protein kinaz inhibitörü sınıfında yer alır ve tirozin kinazların aktivitesini azaltır. Tirozin kinazlar ATP'den fosforu koparıp tirozin amino asidine transfer eden enzimlerdir ve hücre büyümesi, proliferasyonu, apoptozisi ve hücre içi uyarı iletiminde önemli rol oynarlar. İnsan vücudunda birçok tirozin kinaz enzimi vardır fakat imatinibin spesifik olduğu tirozin kinaz bölgesi *abl*, *c-kit* ve PDGF-R bağlı tirozin kinazlarda mevcuttur. İmatinib özellikle *bcr-abl* tirozin kinaz aktivitesini azaltır. *Bcr-abl* bağlı tirozin kinazın aktivasyon bölgesinde Asp-Phe-Gly (DFG D:aspartat, F: fenilefrin, G: glisin) konformasyonu önemli rol oynar. DFG bölgesinin bulunduğu yer itibarıyla ATP bağlanma bölgesine çok yakındır. Enzimin aktif hali "DFG-in" konformasyonunda, enzimin inaktif hali ise "DFG-out" konformasyonundadır. Tip I protein kinaz inhibitörlerin aksine, imatinib hem ATP bağlanma bölgesine hem

"DFG-out" konformasyonunda oluşan hidrofobik bölgeye bağlanır ve enzimin inaktif konformasyonda "donmasına" (freezing) neden olur. İmatinib, enzimin inaktif formuna bağlanma özelliğine sahiptir. Bunun için iki teori mevcuttur (i) aktivasyon halkasının fosforilasyonu dinamikdir ve geçici olarak defosforile olunca imatinib enzime bağlanır ve kinaz aktivitesini azaltır; (ii) imatinib yeni sentezlenen *bcr-abl* kinaza bağlanır ve fosforilasyon ile modifikasyona fırsat vermeden aktif hale geçmesini engeller.

*bcr* gen bölgesi 22. kromozomda bulunur, *abl* gen bölgesi ise 9. kromozomdadır. İki kromozomun uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon, bu iki bölgenin füzyonuna neden olur ve *bcr-abl* onkogen oluşur (Şekil 2). *Abl* geni sıkı kontrol edilen tirozin kinaz kodlar fakat *bcr-abl* genin kodladığı tirozin kinaz otonomdur ve aşırı tirozin kinaz üretimine neden olur. Aynı zamanda bu onkogen *bcr-abl* füzyon proteini olarak adlandırılan ve GTPaz'ı aktive eden iki tip protein ekspresyonuna yol açar; p190 ve p210. Philadelphia (Ph) kromozom içeren hücrelerde aşırı proliferasyon ve apoptozise karşı direnç geliştiği görülmektedir. Bütün bu patogenetik mekanizmalar anlaşıldıktan sonra, imatinib spesifik bir *bcr-abl* tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Tirozin kinazda ATP'yi bağlayan aktivasyon bölgesi mevcuttur. Enzim, ATP'den terminal fosfatı koparıp substratta bulunan tirozin rezidülerine aktarır. Bu olaya protein tirozin fosforilasyonu denir. *Bcr-abl* kinazda, İmatinib bağlandığı zaman tirozin kinazın aktivasyon bölgesi kapanır veya "self-inhibited" konformasyona geçer ve ATP bağlanması mümkün olmadığı için aktivitesi semi kompetitif bir şekilde inhibe olur (4). *Bcr-abl* kinaz'da oluşan mutasyonlar söz edilen bölgeyi açık veya aktif konformasyonda tutarak imatinibe karşı direnç gelişimine neden olur

(5) zira imatinib tirozin kinazın ancak inaktif konformasyonuna bağlanabilir. İmatinib, kanser hücrelerinin yanında normal hücrelerin *abl* tirozin kinazını da inhibe eder fakat normal hücreler yedek tirozin kinaz içerdiğinden fonksiyonları korunmuş olur (6). İn vitro çalışmalar, imatinibin Ph kromozom içeren hücrelerin kolonizasyonunu azalttığını göstermiştir (7).



**Şekil 2.** Philadelphia kromozomu oluşması 9. kromozomun q kolundaki *abl* gen bölgesinin 22.kromozomdaki q kolunda *bcr* bölgesinin arasındaki translokasyonu gösterilmektedir. Oluşan yeni 9. kromozomun q kolu daha uzun olduğundan 9q+ olarak gösterilmektedir. Oluşan yeni 22. kromozomun q kolu daha kısa olduğundan 22q- olarak gösterilmektedir. Bu kromozomun diğer adı Philadelphia kromozomudur ve *abl/bcr* füzyon genini içermektedir.

### İmatinibin Farmakokinetiği

İmatinib oral yolla kullanılır ve biyoyararlanımı % 98'dir. Karaciğerde sitokrom (CYP) P450 enzim sistemleri tarafından metabolize olur. Bu enzimler CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19'dir. Söz edilen enzimlerin aktivitesinde herhangi bir değişiklik imatinibin plazma konsantrasyonunun değişmesine neden olacaktır. Örn: ketokonazol, itrakonazol ve klaritromisin, CYP3A4 enzim aktivitesini bloke ederek imatinibin aktivitesinin ve yan etkilerinin artmasına neden olurlar. Rifampisin ise CYP3A4 enzimini indükleyerek imatinibin aktivitesini azaltır ve böylece tedavinin başarısızlığına

neden olabilir. İmatinib kendisi aynı zamanda CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe eder ve bazı ilaçların (simvastatin, siklosporin, pimozid, varfarin, metoprolol ve parasetamol) plazma konsantrasyonunu artırır. İmatinibin en önemli metaboliti N-demethylated piperazine'dir ve aktiftir. Eliminasyonun büyük kısmı metabolitlerin safra ve gaita ile atılmasıyla olmaktadır, az bir kısmı idrar ile atılır, % 25'i ise değişmeden atılır. İmatinibin yarı ömrü 18 saattir. Yan etkileri arasında kilo artışı, kan hücrelerinde azalma (nötropeni, trombositopeni, anemi), baş ağrısı, ödem, bulantı, döküntü ve kas ağrıları yer almaktadır (8).

İmatinibin daha az görülen bir yan etkisi, kalp yetmezliğine neden olmasıdır. Yüksek doz imatinib uygulanan farelerde miyokard hasarı görülmüştür (9). Puberte öncesi çocuklarda kullanıldığında imatinib gelişme geriliği yapabilir (10).

### İmatinibe Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

İmatinibin kansere yönelik etkileri araştırmacılar büyük heyecan yaratmış, fakat bu ilaca gelişen direnç, az da olsa heyecanı azaltmıştır. Direnç gelişiminin hastalığın evresi ile orantılı olduğu görülmektedir. İmatinibe direnç ikiye ayrılabilir; 1) Primer direnç: tedavinin başlangıcından itibaren var olan imatinib direncidir. 2) Sekonder direnç: tedaviye başlandıktan sonra, hastalığın ilerlemesiyle görülen hematolojik, sitogenetik ve moleküler cevapta azalmadır. a) hematolojik direnç: kan hücre sayısının düzelmemesi, b) sitogenetik direnç: Ph kromozomunun varlığının devam etmesi, c) moleküler direnç: *bcr-abl* transkriptinin kanda veya kemik iliğinde saptanması. İmatinibe verilen cevaba göre, tedavi optimal, suboptimal veya başarısız diye ayrılır. Suboptimal tedavide yakın takip ve ilacın doz artışı uygun kabul edilir (11), başarısız tedavide ise ikinci ya da üçüncü jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri tavsiye edilmektedir. Birçok mekanizma imatinibe karşı

direnç gelişiminde rol oynar. Bunları iki büyük gruba ayırabiliriz: *bcr-abl* bağımsız olanlar ve *bcr-abl* bağımlı olanlar.

### Bcr-Abl Bağımsız Direnç Mekanizmaları

- Durgun (quiescent) KML kök hücre: Bu hücreler CD34+ olan popülasyonda % 0,5 oranında görülür ve imatinibe karşı intrinsik direnç gösterir. Bunun nedeni bu hücrelerde aşırı artmış *bcr-abl* kinaz miktarı (12) ve böylece imatinibin subterapötik dozda kalmasıdır (13). Yeni bir ajan olan FTI BMS-214662'nin durgun hücreleri yok ettiği görülmüştür. Bu ajan için faz I çalışmaları devam etmektedir.

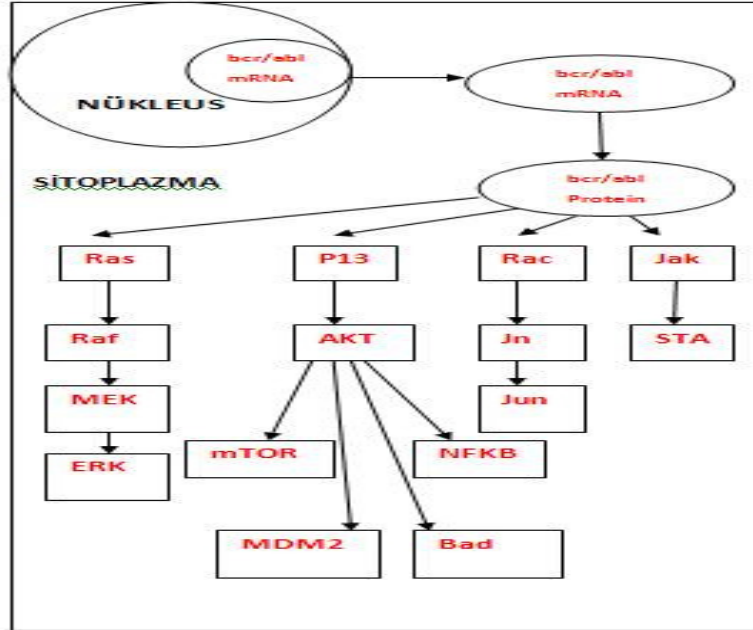
-İmatinib farmakokinetiğinin değişmesi: Bir ilacın efektif olması için yeterli konsantrasyonda hedefe ulaşması gerekir. Uygun olmayan hasta kompliansı ve ilacın gastrointestinal yolla emilim bozukluğu (örneğin diyarede) ilacın plazma düzeyinin düşmesine ve dolayısıyla tedavinin başarısızlığına neden olmaktadır. Oral 400 mg/gün imatinib alan hastalarda 1 µmol/L'den fazla plazma konsantrasyonu tespit edilmiştir (14).

Sitokrom P450 izoenzimlerinin (özellikle CYP3A4) aktivitesini etkileyen ilaçların varlığı, imatinibin plazma konsantrasyonunu değiştirebilir (11). Ayrıca dolaşımında birçok protein imatinibin etkisini düzenleyebilir. Örneğin α-1-asid glikoprotein (AGP) akut faz plazma proteindir ve imatinibi bağlayıp etkisini azaltabilir (15).

-İlacın hücreden atılma (efflux) mekanizması: İlaç taşıyıcı proteinler (permeability glycoprotein-Pgp, human organic cationic transporter-hOCT ve ATP-binding cassette G2 gibi) imatinibin transportunu düzenleyerek, hücre içi konsantrasyonunu azaltır.

-Hücre içi sinyal iletimi: *bcr-abl* kinaz hücre içi birçok uyarı iletim yollarını uyarır. Bu yolların ilaca karşı direnç gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (Şekil 3).

Yamada(16) yaptığı çalışmalarla, STAT 5'in (bir transkripsiyon faktörü) TERT ve MDR1'in transkripsiyonunu yaparak imatinibe karşı direnç gelişiminde rol aldığını bildirmiştir (16).



Şekil 3. *bcr / abl* proteininin aktif ettiği yollar

## Bcr-Abl Bağımlı Direnç Mekanizmaları

*Abl* kinaz bölgesinde mutasyonlar (nokta mutasyonu veya çerçeve kaydırma mutasyonu): *abl* kinaz bölgesinde mutasyonlar, enzimin konfor-masyon değişikliğine neden olur ve böylece imatinibe karşı direnç gelişir. Çeşitli mutasyonlar ilaç-enzim bağlanmasını engeller, enzimde yüksek korunaklı fosfatı bağlayan P-halkayı (P-loop) değiştirir ve aktif bölgeyi saran halkanın aktivasyonunu etkiler (17). Bir çalışmada, *bcr-abl* kinaz bölgesinde birçok mutasyonların olduğu, fakat dokuz tanesinin daha sık görüldüğü ve bütün mutasyonların % 85'den fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir (18): M244Vg, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T ve F359V mutasyonları. Gorre ve ark. (19) imatinib direncine neden olan T315I mutasyonu gösteren ilk araştırmacı olmuştur. T315I mutasyonunda ve P-halka bölgedeki nokta mutasyonlarında (G250E, Q252H, Y253F ve E255K/V) gelişen direnç derecesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18).

## Nokta mutasyonları

Bugün, *abl* kinaz bölgesinde imatinib direncine neden olan 17 farklı nokta mutasyonu bilinmektedir (20). Bu nokta mutasyonları lokalizasyona göre dört gruba ayırmak mümkündür (14); 1) imatinibin bağlandığı bölge mutasyonu, 2) ATP nükleotidin bağlandığı bölge mutasyonu, 3) aktivasyon halkasında mutasyon ve 4) enzimin terminal lobunda mutasyon [E, F ve I heliksler arasında hidrofobik yama (patch) mutasyonu].

1) İmatinibin bağlandığı bölge mutasyonları: T315 mutasyonu: treonin 315'nin lokalizasyonu, *abl* kinaz ile imatinibin bağlandığı bölgenin periferindedir. Treonin 315'in izolösine mutasyonu hidrojen bağının bozulmasına neden olur (21), böylece treonin 315 yan zinciri ile imatinib sekonder amino grubu arasında hidrojen bağı oluşmaz. Ayrıca izolösün yan zincirinde bulunan bir hidrokarbon grubu

imatinib ile çakışarak bağlanmayı engeller (22). F317L ve V289A mutasyonları: fenilalanin ve valin amino asitler enzimin bağlanma b **Şekil 3.** *bcr /abl* proteininin aktif ettiği yollar ölgesinin iki ucunda yerleşiktir ve onun su ile etkileşimini engeller. Amino asid yan zincirin küçülmesiyle, suyun bağlanma bölgesine ulaşması kolaylaşır. Böylece imatinib ile piridin ve piperazil bölgeleri arasında Van der Wals bağların oluşumu azalır.

- 2) ATP nükleotidin bağlandığı bölge mutasyonları: Y253H mutasyonları: Hidrojen bağının bozulmasına neden olur. Hidrojen bağı direnç gelişiminde önemlidir çünkü bu bağın bozulması enzimin aktif konformasyona geçmesini sağlamaktadır (14). G250E mutasyonları: bu mutasyon sayesinde, imatinibin bağlandığı bölgenin giriş alanı küçülür. Q252H ve E255K mutasyonları: bu mutasyonlar bağlanma bölgesini aktif konformasyona getirir (14).
- 3) Aktivasyon halkasında bölge mutasyonları. Bu bölgede tek bir mutasyon saptanmıştır. H396P mutasyonu imatinibin etkisini iki şekilde engeller. 1) aktivasyon halkasının açık konformasyonunu düzenleyerek veya 2) kapalı konformasyonunun destabilizasyonunu sağlayarak, enzimin daha uzun süre aktif kalmasına neden olur ve imatinibin enzime bağlanmasını engeller (23).
- 4) Enzimin terminal lobunda (hidrofobik yamalar) mutasyonları: M351T ve F486S mutasyonları hidrofobik etkileşim güçlerini azaltarak enzimin yapısal dengesizliğine neden olur. Bu şekilde aktif konformasyon daha baskın gelir ve dolayısıyla imatinibin bağlanması imkansız hale gelir.

## Çerçeve kaydırma (frame shift) mutasyonları

*abl* kinaz bölgesinde aynı anda birçok nükleotidin insersiyonu veya delesyonu çok nadir rapor edilmiştir. En son Hayette ve ark. (24) açık konformasyona neden olan 12 nükleotid içeren bir çerçeve kaydırma mutasyonu bildirmiştir.

*abl* kinaz bölgesinin dışında olan mutasyonlar: İn vitro çalışmalar kinaz bölgesinin dışında SH2, SH3 ve Cap bölge mutasyonlarının imatinibe karşı direnç gelişimine neden olduğunu göstermiştir (25). Bu bölgelerin kinaz üzerine otoinhibitör etkisi vardır, bundan dolayı bu bölgelerdeki mutasyonlar enzimin aktif olmasına neden olur.

*bcr-abl* amplifikasyonu: *bcr-abl* overekspresyonu aşırı protein kinaz üretimine neden olur ve böylece daha yüksek dozda imatinib kullanmak gerekir (26).

## İkinci ve Üçüncü Jenerasyon Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKis)

İmatinibe gelişen direnç mekanizmaları anlaşıldıktan sonra araştırmacılar direnci kıracak çözümler aramaya başlamışlardır. Çözümlerden biri, daha potent ve daha spesifik yeni tirozin kinazların geliştirilmesidir.

İkinci jenerasyon TKİs: Nilotinib (AMN107) : imatinib gibi etki etmektedir. Bu nedenle *abl* kinazın inaktif konformasyonda olması gerekir. Hücrede otofosforilasyonu ve proliferasyonu imatinibden 10-25 kat daha güçlü bir şekilde inhibe eder (27). Ayrıca imatinibe dirençli *bcr-abl* kinaz mutasyonlarına etkili olduğu görülmüştür (19). Dasatinib (BMS-354825): *src* ve *abl* kinaz inhibitörüdür. İmatinibden farklı olarak *abl* kinazın hem aktif hem inaktif konformasyonuna bağlanır ve imatinibden 100-300 kat daha potenttir. Ayrıca imatinibe dirençli *bcr-abl* kinaz mutasyonlarına etkilidir (28). Dasatinib, T315I mutasyonuna etkisizdir.

Üçüncü jenerasyon TKİs: Ponatinib (AP24534): *bcr-abl* kinazların paninhibitörüdür. Özellikle T315I mutasyonuna yönelik olumlu sonuçlar alınmaktadır. Ponatinib için henüz faz 2 klinik çalışmalar devam etmektedir (29). Bosutinib (SKI-606): *src* ve *abl* kinazları inhibe ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozisi uyarır. Dirençli KML hastalarda etkili

olduğu görülmüştür. Lösemik hücrelere daha selektif olması nedeniyle diğer ilaçlara göre daha az yan etkileri vardır. Henüz faz 3 klinik çalışmaları devam etmektedir. ONO12380 ve MK-0457: bunlar en son bildirilen *bcr-abl* kinaz inhibitörleridir (29, 30).

### **Sonuç**

İmatinib, KML ve GİSTs gibi tümörlerin tedavisinde önemli rol oynamak-

tadır. Başka tümörlerin ve hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar olmuştur. Bazı hastalarda imatinibe karşı direnç geliştiği görülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar, imatinibe direnç mekanizmalarını anlamaya ve çözüm bulmaya yönelik yoğun çalışmalar yapmaktadırlar. İmatinibin gelecekte birçok hastalığın tedavisinde umut verici olmasından dolayı, bu çalışmaların geliştirilmesi esastır.

### **Teşekkür**

Makaleyi gözden geçirerek değerli eleştirilerde ve katkılarda bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet Demirkazık'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doornaal JJ et al "Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial". *Cancer* 2006; 107 : 345-351
2. 'Gleevec Holds Potential As First Drug To Successfully Treat Neurofibromatosis' Scientists Report October 31, 2008
3. Tapper EB, Knowles D, Heffron T et al. "Portopulmonary hypertension: imatinib as a novel treatment and the Emory experience with this condition". *Transplant Proc* 2009; 41 : 1969-1971
4. Takimoto CH, Calvo E. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ editors. "Principles of Oncologic Pharmacotherapy" *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 11 ed. UBM Medica. 2008. Bhushan N. "c-Abl Tyrosine kinase and inhibition by the cancer drug imatinib" *J Nutr* 2007; 137: 1518-1523
5. Gambacorti-Passerini CB, Gunby RH, Piazza R et al. "Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias". *Lancet Oncol* 2003; 4 : 75-85.
6. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. "Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells". *Nat Med* 1996; 5: 561-566.
7. Savage DG and Antman KH. "Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy". *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.
8. E Pennacchioli, C Colombo, M Berselli et al. "Update on management of GIST and postsurgical use of imatinib". *Open Access Surgery* 2010; 3: 63-71
9. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R et al. "Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate". *Nat Med* 2006; 12 : 908-916.
10. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A et al. "Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia". *J Pediatr* 2011; 159: 676-681
11. Nardi V, Azam M, Daley G. "Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL". *Curr Opin Hematol* 2004;11: 35-43.
12. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ et al. "Dasatinib targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction". *Blood* 2006; 107: 4532-4539.
13. Jorgensen HG, Holyoake TL. "Characterization of cancer stem cells in chronic myeloid leukaemia". *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1347-1351.
14. Gambacorti-Passerini CB, Gundy RH, Piazza R et al. "Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias". *Lancet Oncol* 2003; 4: 75-85
15. Larghero J, Mahon FX, Madeleine-Chambrin I et al. "Elevated levels of the plasma protein alpha 1 acid glycoprotein in chronic myelogenous leukemia in blast crisis mediate pharmacological resistance to Gleevec (STI571, imatinib) in vitro and are associated with primary resistance in vivo". Presented at the 43rd annual meeting of the American Society of Hematology 2001, Orlando
16. Yamada O, Ozaki K, Furukawa T. "Activation of STAT 5 confers imatinib resistance on leukemic cells through the transcription of TERT and MDR1". *Cell Signal* 2011; 23: 1119-1127
17. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B et al. "Multiple BCR/ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic myeloid leukaemia". *Cancer Cell* 2002; 2: 117-125
18. Hughes T. "Mechanisms of resistance, common BCR-ABL mutations, and monitoring response to treatment in CML". *Medscape* 2008. Accessed August 17, 2011
19. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K et al. "Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification". *Science* 2001; 293: 876-880.
20. Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al. "Detection of BCR/ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis". *Blood* 2003; 102: 276-283.
21. Quintana's Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. "Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia". *Cancer Control* 2009; 16: 122-131.
22. Bartholomeusz G, Talpaz M, Kapuria V et al. "Activation of a novel Bcr/Abl destruction pathway by WP1130 induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells". *Blood* 2007; 109: 3470-3478
23. von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, et al. "BCRABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukemia to STI-571; a prospective study". *Lancet* 2002; 359:487-491.
24. Hayette S, Chabane K, Tchirkov A et al. "Detection of twelve nucleotide insertions in the BCR/ABL kinase domain in an imatinib resistant but dasatinib sensitive patient with bi-phenotypic acute leukemia". *Haematologica* 2009; 94: 1324-1326.
25. Azam M, Latek R, Daley G. "Mechanisms of autoinhibition and STI-571 / imatinib resistance revealed by mutagenesis of BCR-ABL". *Cell* 2003; 112: 831-843.
26. Hagop M, Kantarjian, Moshe Talpaz et al. "Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia". *Blood* 2003;101:473-475
27. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W. "Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR/ABL". *Cancer Cell* 2005; 7: 129-141.
28. Shah NP, Tran C, Lee FY et al. "Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor". *Science* 2004; 305: 399-401.
29. O'Hare T, Shakespeare W, Zhu X et al. "AP24534, a Pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcome mutation-based resistance". *Cancer Cell* 2009; 16: 401-412.
30. Giles FJ, Cortes J, Jones D et al. "MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation". *Blood* 2007; 109: 500-502