เภสัชวิทยาและเภสัชพันธุศาสตร์ของยา imatinib ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์

นิตย์สุภา วัฒนชัย[1,2]
[1]ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น
[2]กลุ่มวิจัยไกลโคไซเอนซ์และไกลโคเทคโนโลยี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น

The Pharmacology and Pharmacogenetics of Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia Therapy

Nitsupa Wattanachai[1,2]
[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen
[2]Research Group for Glycosciences and Glycotechnology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

ยา imatinib เป็นยายับยั้งไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitor) โดยใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia; CML) ถึงแม้ยา imatinib มีประสิทธิภาพดีในการรักษา CML ที่มีการแสดงออกของโครโมโซมฟิลาเดลเฟียอย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีหลายการศึกษาที่แสดงถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา imatinib ในผู้ป่วย CML ซึ่งเกี่ยวข้องกับยีนที่เป็นตัวขนส่งยาและเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยา imatinib ได้แก่ ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ATP-binding cassette transporter subfamily B member 1* (*ABCB1*), ยีน *ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2* (*ABCG2*), ยีน *organic cation transporters 1* (*OCT1*) และยีน *cytochrome P450 3A5* (*CYP3A5*) อย่างไรก็ตามผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าวข้างต้นยังคงมีข้อขัดแย้ง ซึ่งในบทความนี้มุ่งเน้นประมวลองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาของยา imatinib ซึ่งได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ อันตรกิริยาระหว่างยา imatinib และยาอื่นที่ใช้ร่วม อาการไม่พึงประสงค์ และกลไกการดื้อยา imatinib นอกจากนี้ยังได้กล่าวถึงการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยา imatinib ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์สำหรับบุคคลากรทางการแพทย์เพื่อให้การรักษาด้วยยา imatinib เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: ยา imatinib โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ เภสัชวิทยา เภสัชพันธุศาสตร์

Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, is considered as the first line drug for treatment of chronic myeloid leukemia (CML). Imatinib is highly effective therapy for Philadelphia chromosome positive CML. However, a proportion of patients do not respond well to imatinib therapy. Several studies have attempted to identify genetic factors associated with imatinib responses in CML patients involving drug transporter and imatinib metabolizing enzyme genes such as *ATP-binding cassette transporter subfamily B member 1* (*ABCB1*), *ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2* (*ABCG2*),*organic cation transporters 1* (*OCT1*), and *cytochrome P450 3A5* (*CYP3A5*). The effects of these genetic polymorphisms, however, are still controversial. This review focuses on gathering the knowledge about the pharmacology of imatinib including mechasnism of action, pharmacokinetics, drug interactions, adverse drug reactions, and mechanisms of imatinib resistance. Additionally, the pharmacogenetics studies of imatinib are also reviewed. This informationis useful for medical/professional staffs in improving the efficacy and safety of imatinib therapy.

Keywords: Imatinib, chronic myeloid leukemia, pharmacology, pharmacogenetics

ศรีนครินทร์เวชสาร 2561; 33(1): 91-100. • Srinagarind Med J 2018; 33(1): 91-100.

*Corresponding Author: Nitsupa Wattanachai, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002. E-mail: nitsupa@kku.ac.th

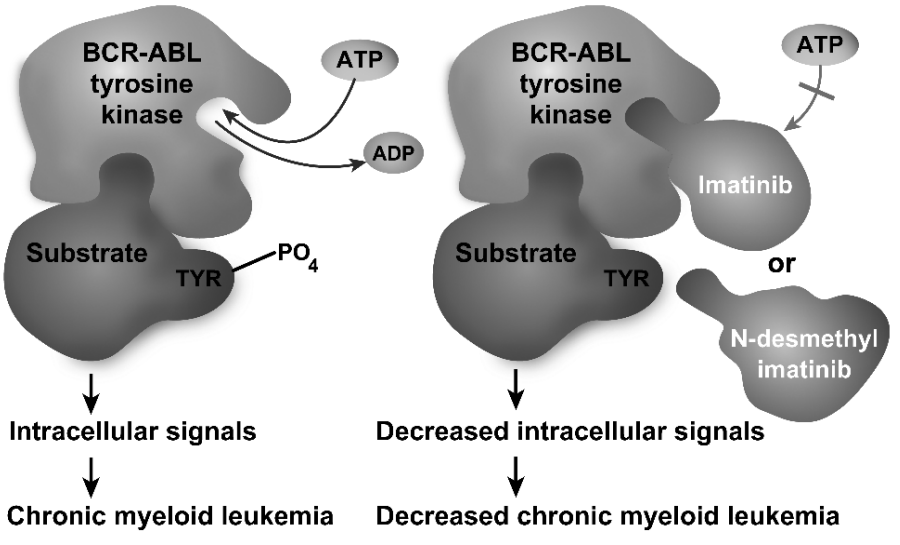
บทนำ

ยา imatinib mysylate หรือยา imatinib มีชื่อการค้าคือ gleevec® ซึ่งเป็นยารับประทานที่ได้การรับรองจากองค์การอาหารและยาเป็นตัวแรกในกลุ่มยายับยั้งไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors; TKI) เพื่อใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia; CML)[1] ซึ่ง CML พบประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่ โดย CML เป็นผลมาจากการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนกันของแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 ซึ่งเรียกว่าโครโมโซมฟิลาเดลเฟีย (Philadelphia chromosome; Ph) โดยการเกิดโครโมโซมฟิลาเดลเฟียมีผลทำให้เกิดการรวมตัวของยีน *Breakpoint cluster region-Abelson leukemia* (*BCR-ABL*) ซึ่งเป็นยีนลูกผสม (fusion gene)[2] และส่งผลให้เกิดการสร้าง BCR-ABL oncoprotein ซึ่งเป็นโปรตีนลูกผสม (fusion protein) โดยโปรตีนดังกล่าวมีบทบาทสำคัญในการเกิด CML เนื่องจาก BCR-ABL oncoprotein มีผลกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth promotion) การเปลี่ยนแปลง (differentiation) การดื้อต่อการตายแบบ apoptosis และการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) ของเซลล์มะเร็ง CML[3]

นอกจากนี้ยา imatinib ยังใช้ในการรักษาโรคมะเร็งของเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal stromal tumor; GIST)[4] อีกด้วยถึงแม้ยา imatinib มีประสิทธิภาพในการรักษาดี อย่างไรก็ตามยังคงพบว่ามีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (therapeutic response) หรือดื้อ (resistance) ต่อการรักษาด้วยยา imatinib โดยกลไกการดื้อยา imatinib แบ่งเป็น 2 กลไก ได้แก่ กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมิวเทชั่นที่ไม่อิสระต่อยีน *BCR-ABL* และกลไกที่เป็นอิสระต่อยีน *BCR-ABL* มีการศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา imatinib ในผู้ป่วย CML ผ่านกลไกที่เป็นอิสระต่อยีน BCR-ABL เช่น ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ATP-binding cassette transporter subfamily B member 1* (*ABCB1*), ยีน *ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2* (*ABCG2*), ยีน *organic cation transporters 1* (*OCT1*) และ ยีน *cytochrome P450 3A5* (*CYP3A5*)[5] ซึ่งการทบทวนวรรณกรรมนี้ได้ประมวลองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาและเภสัชพันธุศาสตร์ของยา imatinib เพื่อให้เกิดองค์ความรู้ที่จะนำไปใช้ในการรักษา CML ด้วยยา imatinib ซึ่งจะทำให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยา imatinib

ยา imatinib เข้าจับที่ตำแหน่ง ATP binding site ในส่วนไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) ของ BCR-ABL oncoprotein จึงป้องกันการเกิดกระบวนการฟอสโฟรีเลชั่น (phosphorylation) และการส่งสัญญาณต่อ (downstream signaling pathways) ซึ่งส่งผลให้ยับยั้งกระบวนการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemogenesis)[6] (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา imatinib (ดัดแปลงจาก Druker BJ., 2008)[7]

เภสัชจลนศาสตร์ของยา imatinib

การดูดซึม

ยา imatinib ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ โดยมีค่าระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด 1-2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา[8]

การกระจายตัว

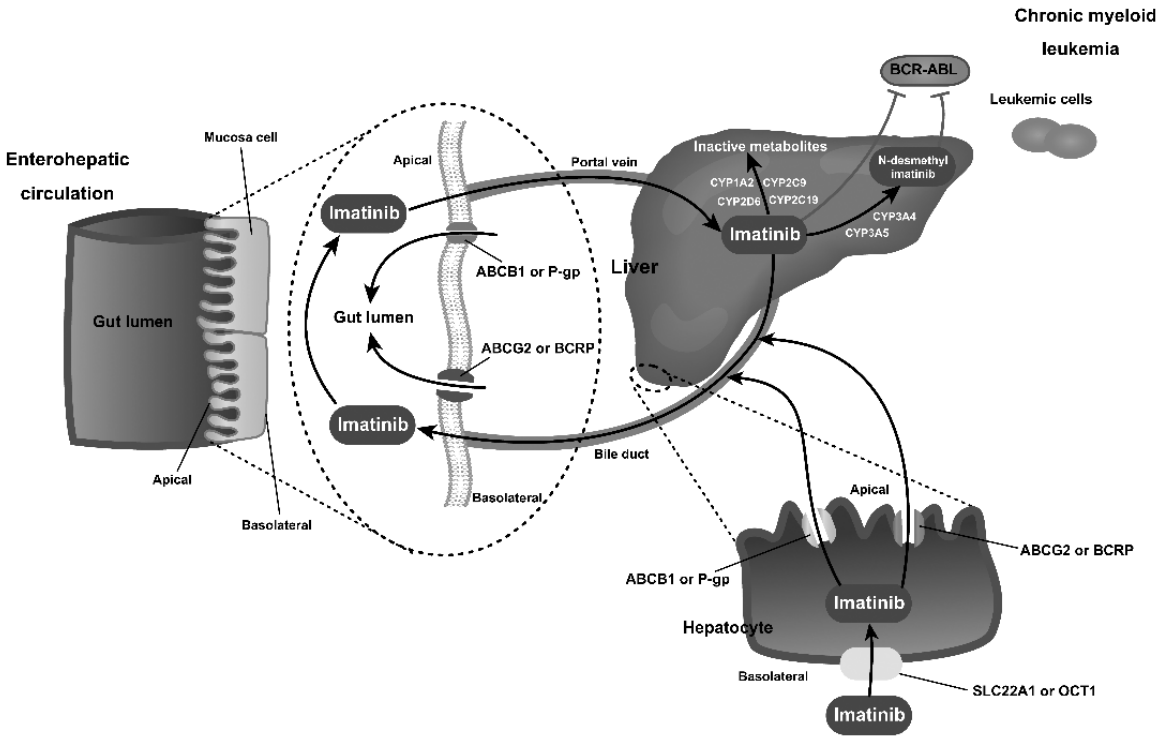
ยา imatinib จับกับโปรตีนในพลาสมา α1-acid glycoprotein ได้ดี (~ร้อยละ 90-96)[9] มีค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) เฉลี่ย 366 ลิตร[8]

การเปลี่ยนแปลงยาหรือเมแทบอลิซึม

ยา imatinib ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และ/หรือ CYP3A5 เป็นหลักได้เมแทบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์คือ N-desmethyl imatinib (รูปที่ 2) ซึ่งมีการศึกษาในหลอดทดลองว่ามีความแรงในการออกฤทธิ์เทียบเท่ากับ imatinib นอกจากนี้แล้วยา imatinib ยังถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYPs อื่นซึ่งมีบทบาทรอง เช่น CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, และ CYP2C19 ได้เมแทบอไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์[10] (รูปที่ 2)

การกำจัดยา

ยา imatinib และเมแทบอไลต์ถูกกำจัดทางน้ำดีและอุจจาระเป็นหลัก[8, 10] โดยยา imatinib มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 13.5 ชั่วโมง[8]



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา imatinib (ดัดแปลงจาก Chen et al., 2016)[11]

อันตรกิริยาระหว่างยา imatinib และยาที่ใช้ร่วมอื่น ๆ

ยา imatinib ถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปเมแทบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์คือ N-desmethyl imatinib ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 (รูปที่ 2) ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยที่ใช้ยา imatinib ร่วมกับยาอื่นที่มีผลยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 จึงส่งผลต่อระดับยา imatinib ในกระแสเลือดดังแสดงในตารางที่ 1[12] และเนื่องจากยา imatinib สามารถถูกขนส่งด้วยตัวขนส่งยา (drug transporter) เช่น P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็นตัวขนส่งยาหรือสารออกนอกเซลล์ (efflux drug transporter) (รูปที่ 2), OCT1 ซึ่งเป็นตัวขนส่งสารหรือยาเข้าเซลล์ (influx transporter) (รูปที่ 2) ในทำนองเดียวกับเอนไซม์ CYP3A4 หากผู้ป่วยที่ใช้ยา imatinib ร่วมกับยาอื่นที่มีผลยับยั้งการทำงานของ P-gp หรือ OCT1 จึงส่งผลให้ระดับยา imatinib ในกระแสเลือดเปลี่ยนแปลงไปดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อันตรกิริยาระหว่างยา imatinib และยาที่ใช้ร่วมอื่นๆ[12]

ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา imatinib	กลไก	ผลที่เกิดขึ้น
Antiarrhythmic drugs - Amiodarone Azoles - Fluconazole, Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole Calcium channel blockers - Verapamil Macrolides - Erythromycin, Clarithromycin	ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 และ P-gp	เพิ่มระดับยา imatinib ในกระแสเลือด
Thyroid therapy - Levothyroxine	ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4	เพิ่มระดับยา imatinib ในกระแสเลือด
Antimycobacterials - Rifampicin[13]	เหนี่ยวนำการทำงานของ CYP3A4	ลดระดับยา imatinib ในกระแสเลือด
Proton pump inhibitors - Omeprazole, Esomeprazole, Pantoprazole Benzodiazepines - Midazolam Quinolones - Levofloxacin	ยับยั้งการทำงานของ P-gp	เพิ่มระดับยา imatinib ในกระแสเลือด
Antiarrhythmic drugs - Quinidine Benzodiazepines - Midazolam H_2-antagonists - Ranitidine Quinolones - Levofloxacin	ยับยั้งการทำงานของ OCT-1	ลดระดับยา imatinib ภายในเซลล์ (intracellular exposure)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคืออาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือด (hematological adverse effects) เช่น เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) โลหิตจาง (anemia) อาการไม่พึงประสงค์ระบบอื่นเช่น ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)[14]

การตอบสนองต่อยาimatinib[15, 16]

แบ่งได้ 3 ประเภท ซึ่งการตอบสนองต่อยา imatinib ดังกล่าวต้องคงอยู่เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ติดต่อกัน

1. **การตอบสนองระดับโครโมโซม (cytogenetic response)** แบ่งได้หลายประเภทดังนี้

1.1 Complete cytogenetic response (CCyR) คือ ไม่มี Ph positive metaphases

1.2 Partial cytogenetic response (PCyR) คือ มี Ph positive metaphases 1-35%

1.3 Major cytogenetic response (MCyR) คือ มีทั้ง complete และ partial cytogenetic responses หรือ มี Ph metaphases 0%-35%

1.4 Minor cytogenetic response (mCyR) คือ มี Ph positive metaphases 36-65%

1.5 Minimal cytogenetic response (minCyR) คือ มี Ph positive metaphases 66-95%

1.6 No cytogenetic response (noCyR) คือ มี Ph positive cells metaphases มากกว่า 95%

2. **การตอบสนองระดับอณู (molecular response)** แบ่งได้ 2 ประเภทดังนี้

2.1 Complete molecular response (CMR) คือ ตรวจไม่พบ BCR-ABL mRNA โดยวิธี real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR)

2.2 Major molecular response (MMR) คือ มีการลดลงของ BCR-ABL mRNA มากกว่าหรือเท่ากับ 3 log หรือ อัตราส่วนของ BCR-ABL ต่อ ABL (หรือ house keeping genes อื่น) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1% IS (international scale)

3. **การตอบสนองทางโลหิตวิทยา (hematologic response)** แบ่งได้ 2 ประเภทดังนี้

3.1 Complete hematologic response (CHR) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $10x10^9$ เซลล์/ลิตร จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $450x10^9$ เซลล์/ลิตร ไม่พบ blast promyclocyte myelocyte ในเลือด มี basophil ในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 5 และไม่พบการแทรกซึมของเซลล์นอกไขกระดูกตลอดจนตับและม้ามไม่โต

3.2 Partial hematologic response (PHR) เป็นการตอบสนองเช่นเดียวกับ complete hematologic response ยกเว้น พบเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวในเลือด จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนเกล็ดเลือดก่อนเริ่มการ

รักษา แต่ยังมากกว่า 450x10^9 เซลล์/ลิตร ม้ามยังโต แต่ขนาดเล็กลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 50 ของขนาดก่อนเริ่มการรักษา

กลไกการดื้อยา imatinib

แบ่งออกเป็น 2 กลไก ดังนี้

1. **กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมิวเทชั่นที่ไม่อิสระต่อยีน *BCR-ABL*(*BCR-ABL*-dependent mutations)**

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการเกิดมิวเทชั่นเฉพาะที่ (point mutation) ของ *BCR-ABL* kinase domain ที่ตำแหน่ง 315T>I มีผลต่อการดื้อต่อยา imatinib ในผู้ป่วย CML[17] โดยการเกิดมิวเทชั่นเฉพาะที่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง BCR-ABL oncoprotein จึงทำให้จับกับยา imatinib ได้ไม่ดี ก่อให้เกิดการดื้อต่อยา imatinib[18]

2. **กลไกที่เป็นอิสระต่อยีน *BCR-ABL* (*BCR-ABL*-independent mechanisms)**

ซึ่งกลไกการดื้อยา imatinib ที่เป็นอิสระต่อยีน *BCR-ABL* ได้แก่ การขนส่งยา imatinib ออกนอกเซลล์ผ่าน P-gp[19] การลดลงของการขนส่งยา imatinib เข้าเซลล์ เนื่องจากการแสดงออกของ OCT1 ลดลง[20] ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดในหัวข้อต่อไป

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา imatinib

โดยจะขอกล่าวถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับเกิดมิวเทชั่นที่เป็นอิสระต่อยีน *BCR-ABL* ซึ่งเกี่ยวข้องกับตัวขนส่งยาและเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยา imatinib

1. **ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* ต่อการตอบสนองต่อยา imatinib**

ABCB1 หรือ P-gp เป็น drug transporter ที่มีคุณสมบัติเป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ซึ่งมีความสำคัญในร่างกาย เนื่องจาก ABCB1 มีหน้าที่ในการขนส่งยาและสารพิษ (xenobiotics) ออกนอกเซลล์ โดย ABCB1 เรียงตัวอยู่ด้านบน (apical) ของเซลล์เนื้อเยื่อบุผิวของลำไส้เล็ก ตับ ไต และเยื่อหุ้มสมอง ซึ่ง ABCB1 สามารถขนส่งยาต้านมะเร็งได้หลายชนิด ได้แก่ docetaxel, paclitaxel, irinotecan, vincristine, doxorubicin, vinblastine, topotecan, etoposide, และ imatinib[21] มีการศึกษาอย่างแพร่หลายถึงภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* สามตำแหน่ง ได้แก่ 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582) และ 3435C>T (rs1045642) (ตารางที่ 2) ซึ่งความถี่แอลลีลของยีน *ABCB1* ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ แสดงในตารางที่ 3 มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย CML ที่มีแฮพโพลไทป์ (haplotype) แบบ mutant ของยีน *ABCB1* สามตำแหน่งข้างต้น 1236CT/2677GT/3435CT และ 1236TT/2677TT/3435TT ส่งผลให้การทำงานของ ABCB1 ลดลง อาจเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (conformational change) ของ ABCB1[22] นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย CML ที่มีแฮพโพลไทป์แบบ 1236C/2677G/3435C เกิดการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ major molecular response ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีแฮพโพลไทป์ดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[23] ซึ่งแฮพโพลไทป์คือกลุ่มของแอลลีลที่อยู่บนโครโมโซมในตำแหน่งใกล้เคียงกันซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมร่วมกันยิ่งกว่านั้นการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous mutant TT ของยีน *ABCB1* ที่ตำแหน่ง 1236C>T และผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous mutant TT หรือ TA ของยีน *ABCB1* ที่ตำแหน่ง 2677G>T/A เกิดการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ major molecular response สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[23] อย่างไรก็ตามบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* ที่ตำแหน่ง 1236C>T, 2677G>T/A และ 3435C>T และการตอบสนองของยา imatinib แบบ major molecular response ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์[24, 25]

ตารางที่ 2 ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1* และผลกระทบของมิวเทชั่น[5]

rs number	ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เกิดมิวเทชั่น	ตำแหน่งยีน	ผลกระทบของมิวเทชั่น	การทำงานของ ABCB1[22]	การตอบสนองต่อยา imatinib
rs1128503	1236C>T	เอกซอน 12	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวเดิม (silent mutation)	ลดลง	ผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์แบบ TT มีตอบสนองต่อยา imatinib แบบ MMR สูงกว่าจีโนไทป์แบบ CT และ CC[23] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[24, 25]
rs2032582	2677G>T/A	เอกซอน 21	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) จาก alanine เป็น threonine หรือ serine (A893T หรือ A893S)	ลดลง	ผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์แบบ TT หรือ TA ตอบสนองต่อยา imatinib แบบ MMR สูงกว่าจีโนไทป์แบบ GG หรือ GT หรือ GA[23] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[24, 25]
rs1045642	3435C>T	เอกซอน 26	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวเดิม (silent mutation)	ลดลง	ผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์แบบ CC หรือ CT มีการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) สูงกว่าจีโนไทป์ TT[26] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง 3435C>T และการตอบสนองของยา imatinib แบบ MMR[24, 25]

ตารางที่ 3 ความถี่แอลลีลของยีน *ABCB1* ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ[21, 27]

rs number	ตำแหน่ง	ความถี่แอลลีลของยีน *ABCB1*			
		ไทย	เอเชียน	คอเคเซียน	แอฟริกัน-อเมริกัน
rs1128503	1236C>T	0.5988	0.685	0.459	0.209
rs2032582	2677G>T/A	0.3659/0.1097	0.450/0.067	0.464/0.036	0.100/0.005
rs1045642	3435T>A	0.3902	0.400	0.561	0.202

2. ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCG2* ต่อการตอบสนองต่อยา imatinib

ABCG2 หรือ breast cancer resistance protein (BCRP) เป็นตัวขนส่งยาหรือสารออกนอกเซลล์ โดย ABCG2 สามารถขนยารักษามะเร็งได้หลายชนิด เช่น topotecan, methotrexate, mitoxantrone และ imatinib[28, 29] นอกจากนี้ ABCG2 สามารถขนส่งยาและสารพิษอื่น เช่น ยา prazosin สาร 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine[29] โดย ABCG2 พบได้มากที่ตับ ลำไส้เล็ก รก และหลอดเลือดสมอง[29] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่รายงานว่ายา imatinib เป็นตัวยับยั้ง (inhibitor) การทำงานของ ABCG2 ไม่ใช่ substrate ของ ABCG2[30] ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ยังคงเป็นข้อถกเถียง

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย CML ที่ได้รับยา imatinib มีการแสดงออกของ *ABCG2* mRNA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ[31] ยิ่งกว่านี้การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา imatinib และไม่ตอบสนองต่อยา imatinib แบบ major molecular response พบได้มากในผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous wild-type CC ของ *ABCG2* ที่ตำแหน่ง 421C>A[32] ในทางตรงข้ามไม่พบสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาแบบ imatinib แบบ major molecular response ในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous wild-type CC ของ *ABCG2* ที่ตำแหน่ง 421C>A[24] และแบบ homozygous wild-type GG ของ *ABCG2* ที่ตำแหน่ง 34G>A[32] ซึ่งจะเห็นได้ว่าผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCG2* ต่อการตอบสนองของยา imatinib ยังคงมีข้อมูลขัดแย้ง อาจเนื่องจากมีบางการศึกษารายงานว่าภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCG2* ที่ตำแหน่ง 421C>A และ 34G>A ไม่มีผลต่อการแสดงออกของ ABCG2 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCG2* และผลกระทบของมิวเทชั่น[33]

rs number	ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เกิดมิวเทชั่น	ตำแหน่งยีน	ผลกระทบของมิวเทชั่น	การแสดงออกของ ABCG2	การตอบสนองต่อยา imatinib
rs2231142	421C>A	เอกซอน 5	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) จาก glutamine เป็น lysine (Q141K)	ลดลง อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่รายงานว่าการแสดงออกของ ABCG2 ไม่เปลี่ยนแปลง	ผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์ CC พบว่าไม่ตอบสนองต่อยา imatinib แบบ MMR สูงกว่าจีโนไทป์อื่น[32] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[24]
rs2231137	34G>A	เอกซอน 2	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) จาก valine เป็น methionine (V12M)	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ GG ที่ตำแหน่ง 34G>A และการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ MMR[32]

3. ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *OCT1* ต่อการตอบสนองต่อยา imatinib

OCT1 หรือ solute carrier family 22 member (SLC22A1) เป็นตัวขนส่งสารหรือยาเข้าเซลล์ พบว่ามีการแสดงออกของ mRNA และโปรตีนมากที่ตับ[34] โดย OCT1 พบบริเวณด้านฐาน (basolateral หรือ sinusoidal) ของเซลล์ตับ[35] ซึ่ง OCT1 สามารถขนส่งยารักษามะเร็ง เช่น oxaliplatin[36] ยารักษาโรคเบาหวาน เช่น metformin[37] นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่า CMLcell line ที่มีการแสดงออกของ OCT1 สูง สามารถขนส่ง (uptake) ยา imatinib ได้มาก[20] และได้มีการศึกษาเพื่อยืนยันผลในผู้ป่วย CML ที่มีการแสดงออกของ OCT1 สูง พบว่าผู้ป่วยเหล่านั้นมีอัตราการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ complete cytogenetic response การรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) และการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ OCT1 ต่ำ[20] ซึ่งเป็นไปในทำนองเดียวกับการศึกษา

ของ White และคณะ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ OCT1 สูงมีการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ major molecular response และ complete molecular response รวมถึงมีการรอดชีวิตโดยปลอดเหตุการณ์ (event free survival; EFS) และการรอดชีวิตโดยรวมสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ OCT1 ต่ำ[38]

ยิ่งกว่านั้นมีการศึกษาพบว่าใน CML cell line ที่มีการทรานสเฟคชั่น (transfection) ของแอลลีลแบบ mutant ของยีน *OCT1* ที่ตำแหน่ง 1258-1260del ร่วมกับแอลลีลแบบ wild-type ของยีน *OCT1* ที่ตำแหน่ง 1222G>A พบว่ามีการลดลงของการขนส่งยา imatinib และการทำงานของ OCT1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ที่มีการทรานสเฟคชั่นของแอลลีลแบบ wild-type ของยีน *OCT1* สองตำแหน่งข้างต้น[39] นอกจากนี้ในการศึกษาเดียวกันได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ mutant ของยีน *OCT1* ที่ตำแหน่ง 1258-1260del พบว่ามีสัดส่วนในความล้มเหลวในการรักษา (treatment failure) ด้วยยา imatinib มากกว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ wild-type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[39] ในผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์ homozygous wild-type GG ของยีน *OCT1* ที่ตำแหน่ง 1222G>A พบว่าการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ complete cytogenetic response และ major molecular response สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบอื่น[40] ซึ่งภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *OCT1* และผลกระทบของมิวเทชั่นแสดงในตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน โดยมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า OCT1 ไม่มีผลต่อการขนส่งยา imatinib ใน CML cell line[41] ยิ่งไปกว่านั้นมีรายงานที่แสดงว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วย CML ที่มีแอลลีลแบบ mutant ของยีน *OCT1* ที่ตำแหน่ง 1258-1260del, 1222G>A และ OCT1 activity รวมถึงการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ major molecular response[42]

ตารางที่ 5 ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *OCT1* และผลกระทบของมิวเทชั่น[39]

rs number	ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เกิดมิวเทชั่น	ตำแหน่งยีน	ผลกระทบของมิวเทชั่น	การตอบสนองต่อยา imatinib
rs35191146	1258-1260del	เอกซอน 7	ทำให้เกิดการขาดหายไป (deletion) ของเบส 3 ตัว จึงมีผลทำให้ไม่สามารถสร้างกรดอะมิโนได้ ซึ่ง methionine เป็นกรดอะมิโนเดิม (M420del)	ผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ mutant มีสัดส่วนในความล้มเหลวในการรักษาด้วยยา imatinib สูงกว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ wild-type[39] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ mutant ที่ตำแหน่ง 1258-1260del และการตอบสนองต่อยา imatinib[42]
rs628031	1222G>A	เอกซอน 7	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) จาก methionine เป็น valine (M408V)	ผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์ GG มีการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ CCyR และ MMR สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบอื่น[40] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[43]

4. ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A4*/*CYP3A5* ต่อการตอบสนองต่อยา imatinib

จากที่ได้กล่าวเบื้องต้นว่ายา imatinib ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 เป็นหลักได้เมแทบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์คือ N-desmethyl imatinib (รูปที่ 2) นั้น จึงมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A5* และการตอบสนองต่อยา imatinib โดยพบว่าผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous mutant GG ของ *CYP3A5* ที่ตำแหน่ง 6986A>G (*CYP3A5*3*) มีการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ complete cytogenic response และ major molecular response สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[40, 44] ยิ่งกว่านั้นการศึกษาของ Vaidya และคณะพบว่าในผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์แบบ GG ของ *CYP3A5* ที่ตำแหน่ง 6986A>G มีสัดส่วนของการรอดชีวิต (overall survival) สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบอื่น[40] อย่างไรก็ตามบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *CYP3A5* ที่ตำแหน่ง 6986A>G และการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ major molecular response[24, 45] ในทำนองเดียวกันไม่พบความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *CYP3A4*1B* (rs2740574) และการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ complete cytogenetic response และ major molecular response[40] ยิ่งไปกว่านั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A4*18* (rs28371759) ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อยา imatinib[46] ซึ่งภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A4* และ *CYP3A5* และผลกระทบของมิวเทชั่นดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A4* และ *CYP3A5* และผลกระทบของมิวเทชั่น[47]

ยีน	rs number	ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เกิดมิวเทชั่น	ตำแหน่งยีน	ผลกระทบของมิวเทชั่น	การตอบสนองต่อยา imatinib
CYP3A5	rs776746	6986A>G	อินทรอน 3	ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่ง splice site ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ mRNA และเอนไซม์ CYP3A5[1]	ผู้ป่วย CML ที่มีจีโนไทป์ GG มีการตอบสนองต่อยา imatinib แบบ CCyR และ MMR สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบอื่น[44] บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[45]
CYP3A4	rs2740574	392A>G	โปรโมเตอร์	เพิ่มการแสดงออกของ *mRNA* เนื่องจาก มีการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการจับของ transcription factor[48]	ไม่พบความสัมพันธ์[40]
CYP3A4	rs28371759	878T>C	เอกซอน 10	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) จาก leucine เป็น proline (L293P)	ไม่พบความสัมพันธ์[46]

สรุป

ยา imatinib เป็นยาตัวแรกในกลุ่มยายับยั้งไทโรซีนไคเนส โดยยา imatinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง BCR-ABL oncoprotein จึงส่งผลให้ยับยั้งกระบวนการเกิด CML ถึงแม้ยา imatinib ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา CML และมีประสิทธิภาพในการรักษาดี อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อยาimatinib ผ่านหลายกลไก ได้แก่ กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมิวเทชั่นที่ไม่อิสระต่อยีน *BCR-ABL* หรือกลไกที่อิสระต่อยีน *BCR-ABL*ซึ่งในการศึกษานี้กล่าวถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับตัวขนส่งยาและเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนแปลงยา imatinib ให้เป็นเมแทบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ ซึ่งมีรายงานว่าเกี่ยวข้องต่อการตอบสนองต่อยา imatinib ในผู้ป่วย CML เช่น ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCB1,* ยีน *ABCG2*, ยีน *OCT1* และยีน *CYP3A5* อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังคงมีความขัดแย้ง อาจเนื่องมาจากยังมีการศึกษาจำนวนไม่มากพอ อีกทั้งการทบทวนวรรณกรรมนี้ได้รวบรวมการศึกษาในหลายกลุ่มประชากร หลายเชื้อชาติ ซึ่งมีความถี่แอลลีลที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีการทำการศึกษาเพิ่มขึ้นในแต่ละกลุ่มประชากร เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้นในกลุ่มประชากรนั้น ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลพื้นฐานเพื่อนำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วย CML ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผลงานนี้ได้รับการสนับสนุนกลุ่มวิจัยไกลโคไซเอนซ์และไกลโคเทคโนโลยี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ RG60201)

เอกสารอ้างอิง

1. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet 2001; 27: 383-91.
2. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973; 243: 290-3.
3. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. Int J Hematol 2001; 73:308-22.
4. Din OS, Woll PJ. Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 149-62.
5. Dulucq S, Krajinovic M. The pharmacogenetics of imatinib. Genome Medicine 2010; 2: 1-8.
6. Marcucci G, Perrotti D, Caligiuri MA. Understanding the molecular basis of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia and the related mechanisms of resistance. Commentary re: A. N. Mohamed et al., The effect of imatinib mesylate on patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with secondary chromosomal aberrations. Clin Cancer Res 9: 1333-1337, 2003. Clin Cancer Res 2003; 9: 1248-52.
7. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. Blood 2008; 112:4808-17.
8. Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, Zollinger M, Sayer C, Zbinden P, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. Drug Metab Dispos 2005; 33: 1503-12.

9. Kretz O, Weiss HM, Schumacher MM, Gross G. In vitro blood distribution and plasma protein binding of the tyrosine kinase inhibitor imatinib and its active metabolite, CGP74588, in rat, mouse, dog, monkey, healthy humans and patients with acute lymphatic leukaemia. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 212-6.
10. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 879-94.
11. Chen S, Sutiman N, Chowbay B. Pharmacogenetics of drug transporters in modulating imatinib disposition and treatment outcomes in chronic myeloid leukemia & gastrointestinal stromal tumor patients. Pharmacogenomics 2016; 17: 1941-55.
12. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood 2011; 117: e75-87.
13. Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 53: 102-6.
14. Francis J, Palaniappan M, Dubashi B, Pradhan SC, Chandrasekaran A. Adverse drug reactions of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: A single-center surveillance study. J Pharmacol Pharmacother 2015; 6: 30-3.
15. แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (Chronic Myeloid Leukemia)สำหรับประเทศไทย [Internet]. 2554. Available from: www.tsh.or.th/file_upload/files/Chronic%20Myeloid%20Leukemia.doc.
16. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27: 6041-51.
17. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. Blood 2007; 110: 2242-9.
18. Lee F, Fandi A, Voi M. Overcoming kinase resistance in chronic myeloid leukemia. Int J Biochem Cell Biol 2008; 40: 334-43.
19. Hamada A, Miyano H, Watanabe H, Saito H. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 824-8.
20. Wang L, Giannoudis A, Lane S, Williamson P, Pirmohamed M, Clark RE. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 258-64.
21. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. Clin Pharmacokinet 2015; 54: 709-35.
22. Vivona D, Lima LT, Rodrigues AC, Bueno CT, Alcantara GK, Barros LS, et al. ABCB1 haplotypes are associated with P-gp activity and affect a major molecular response in chronic myeloid leukemia patients treated with a standard dose of imatinib. Oncol Lett 2014; 7: 1313-9.
23. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, Lippert E, Etienne G, Reiffers J, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood 2008; 112: 2024-7.
24. Takahashi N, Miura M, Scott SA, Kagaya H, Kameoka Y, Tagawa H, et al. Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. J Hum Genet 2010; 55: 731-7.
25. Seong SJ, Lim M, Sohn SK, Moon JH, Oh SJ, Kim BS, et al. Influence of enzyme and transporter polymorphisms on trough imatinib concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia patients. Ann Oncol 2013; 24: 756-60.
26. Kim DH, Sriharsha L, Xu W, Kamel-Reid S, Liu X, Siminovitch K, et al. Clinical relevance of a pharmacogenetic approach using multiple candidate genes to predict response and resistance to imatinib therapy in chronic myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2009; 15: 4750-8.
27. Nuntamool N, Ngamsamut N, Vanwong N, Puangpetch A, Chamnanphon M, Hongkaew Y, et al. Pharmacogenomics and Efficacy of Risperidone Long-Term Treatment in Thai Autistic Children and Adolescents. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017; 121: 316-24.
28. Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, Wielinga P, van Tellingen O, Schinkel AH, et al. The effect of Bcrp1 (Abcg2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinib mesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitors to enable the brain penetration of imatinib in patients. Cancer Res 2005; 65: 2577-82.
29. Ni Z, Bikadi Z, Rosenberg MF, Mao Q. Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). Curr Drug Metab 2010; 11: 603-17.

30. Jordanides NE, Jorgensen HG, Holyoake TL, Mountford JC. Functional ABCG2 is overexpressed on primary CML CD34+ cells and is inhibited by imatinib mesylate. Blood 2006; 108: 1370-3.
31. Kim YK, Lee SS, Jeong SH, Ahn JS, Yang DH, Lee JJ, et al. OCT-1, ABCB1, and ABCG2 Expression in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Treated with Dasatinib or Nilotinib. Chonnam Med J 2014; 50: 102-11.
32. Au A, Aziz Baba A, Goh AS, Wahid Fadilah SA, Teh A, Rosline H, et al. Association of genotypes and haplotypes of multi-drug transporter genes ABCB1 and ABCG2 with clinical response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients. Biomed Pharmacother 2014; 68: 343-9.
33. Cleophas MC, Joosten LA, Stamp LK, Dalbeth N, Woodward OM, Merriman TR. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. Pharmgenomics Pers Med 2017; 10: 129-42.
34. Nies AT, Koepsell H, Winter S, Burk O, Klein K, Kerb R, et al. Expression of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver. Hepatology 2009; 50: 1227-40.
35. Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. Pharm Res 2007; 24: 1227-51.
36. Zhang S, Lovejoy KS, Shima JE, Lagpacan LL, Shu Y, Lapuk A, et al. Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity. Cancer Res 2006; 66: 8847-57.
37. Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuhara H, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 510-5.
38. White DL, Dang P, Engler J, Frede A, Zrim S, Osborn M, et al. Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long-term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J Clin Oncol 2010; 28: 2761-7.
39. Giannoudis A, Wang L, Jorgensen AL, Xinarianos G, Davies A, Pushpakom S, et al. The hOCT1 SNPs M420del and M408V alter imatinib uptake and M420del modifies clinical outcome in imatinib-treated chronic myeloid leukemia. Blood 2013; 121: 628-37.
40. Vaidya S, Ghosh K, Shanmukhaiah C, Vundinti BR. Genetic variations of hOCT1 gene and CYP3A4/A5 genes and their association with imatinib response in Chronic Myeloid Leukemia. Eur J Pharmacol 2015; 765: 124-30.
41. Nies AT, Schaeffeler E, van der Kuip H, Cascorbi I, Bruhn O, Kneba M, et al. Cellular uptake of imatinib into leukemic cells is independent of human organic cation transporter 1 (OCT1). Clin Cancer Res 2014; 20: 985-94.
42. White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Hughes TP. OCT-1 activity measurement provides a superior imatinib response predictor than screening for single-nucleotide polymorphisms of OCT-1. Leukemia 2010; 24:1962-5.
43. Ben Hassine I, Gharbi H, Soltani I, Teber M, Farrah A, Ben Hadj Othman H, et al. hOCT1 gene expression predict for optimal response to Imatinib in Tunisian patients with chronic myeloid leukemia. Cancer Chemother Pharmacol 2017; 79: 737-45.
44. Harivenkatesh N, Kumar L, Bakhshi S, Sharma A, Kabra M, Velpandian T, et al. Influence of MDR1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on trough levels and therapeutic response of imatinib in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. Pharmacol Res 2017; 120: 138-45.
45. Adeagbo BA, Bolaji OO, Olugbade TA, Durosinmi MA, Bolarinwa RA, Masimirembwa C. Influence of CYP3A5*3 and ABCB1 C3435T on clinical outcomes and trough plasma concentrations of imatinib in Nigerians with chronic myeloid leukaemia. J Clin Pharm Ther 2016; 41: 546-51.
46. Maddin N, Husin A, Gan SH, Aziz BA, Ankathil R. Impact of CYP3A4*18 and CYP3A5*3 Polymorphisms on Imatinib Mesylate Response Among Chronic Myeloid Leukemia Patients in Malaysia. Oncol Ther 2016; 4: 303-14.
47. Lee JS, Cheong HS, Kim LH, Kim JO, Seo DW, Kim YH, et al. Screening of Genetic Polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 Genes. Korean J Physiol Pharmacol 2013; 17: 479-84.
48. Amirimani B, Ning B, Deitz AC, Weber BL, Kadlubar FF, Rebbeck TR. Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. Environ Mol Mutagen 2003; 42: 299-305.