

Farmakogenomika u terapiji akutnih limfatičnih leukemija u djece

Roganović, Jelena

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2008, 44, 16 - 21**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:877593>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



UDK 616.155.392-053.2-085:575.1

Farmakogenomika u terapiji akutnih limfatičnih leukemija u djece

Pharmacogenomics in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children

Jelena Roganović^{1*}

¹Klinika za dječje bolesti,
Klinički bolnički centar Rijeka i
Katedra za pedijatriju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 5. 12. 2007.

Prihvaćeno: 25. 3. 2008.

SAŽETAK. Posljednjih desetljeća postignut je izvanredan napredak u liječenju akutnih limfatičnih leukemija u djece. Farmakogenomika akutnih leukemija izučava genetičku kontrolu mehanizama koji utječu na antileukemijski učinak lijekova i razvoja rezistencije na ove lijekove. Cilj farmakogenomike pedijatrijskih akutnih limfatičnih leukemija je identifikacija onih dijelova genoma koji su odgovorni za poželjne i nepoželjne učinke pojedinih citotoksičnih lijekova, u ovisnosti o individualnoj sposobnosti oboljelog djeteta da lijek iskoristi, metabolizira i eliminira. Stoga farmakogenomika pruža opravdanu nadu u mogućnost optimalizacije i individualizacije terapije, te daljnjeg poboljšanja rezultata liječenja djece s akutnom limfatičnom leukemijom.

Ključne riječi: akutna limfatična leukemija, dijete, farmakogenomika

ABSTRACT. Over the past decades, the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children has made remarkable progress. Pharmacogenomics of acute leukemias elucidates mechanisms of genetic control of antileukemic effects of chemotherapy and development of drug resistance. The aim of pharmacogenomic studies, related to the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemias, is to identify genes responsible for drug efficacy and toxicity, matched with the genetic makeup of every individual child. Pharmacogenomics offers the reasonable promise of therapeutic optimization and individualization, and further improvement of treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, child, pharmacogenomics

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. prim. Jelena Roganović,
dr. med.,** Klinika za dječje bolesti,
KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,
tel. +385 51 659 103/109,
faks + 385 51 623 126,
e-mail: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Akutna limfatična leukemija (ALL) najčešća je maligna bolest u djece. ALL čini otprilike trećinu svih pedijatrijskih neoplazmi, s godišnjom incidencijom 3.5-4.9:100.000 djece do 15 godina života¹. Nakon uvođenja sistemske kemoterapije, stopa izlječenja za pedijatrijske ALL porasla je s manje od 10% šezdesetih godina na današnjih 80%². Individualni odgovor na terapiju ovisi o više čimbenika, uključujući biološke i genetske značajke leukemijskih stanica u vrijeme postavljanja dijagnoze, te karakteristike samog bolesnika. Uz to, leukemijske stanice imaju sposobnost brzog stjecanja fenotipskih promjena koje ih čine rezistentnim na djelovanje citotoksičnih lijekova. Brojna istraživanja su potvrdila varijabilnost odgovora oboljele djece na primijenjenu terapiju, uključujući i individualnu podnošljivost kemoterapijskih protokola. Stoga se, pojednostavljeno rečeno, relaps može pripisati razvoju rezistencije leukemijskih stanica na lijekove ili neadekvatnom izlaganju lijekovima uslijed varijabilnosti u farmakokinetici^{3,4}.

Farmakogenomika je znanost koja proučava kako genetsko nasljeđe osobe utječe na odgovor na lijek. Istraživanje farmakogenetskih biljega s ciljem individualiziranog pristupa liječenju danas sve više nalazi mjesto i u terapiji leukemija.

Farmakogenomika ALL izučava učinak polimorfizma gena odgovornih za antileukemijski učinak lijekova i rezistenciju na ove lijekove⁵. Polimorfizmi na nivou jednog nukleotida u genima čiji produkti utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku antileukemijskih lijekova su česti, s frekvencijom alela od 5 do 50%⁶. Mogu se podijeliti u nekoliko kategorija: genske varijante faze 1 metabolizma (biotransformacija lijeka u biološki aktivnu formu), faze 2 metabolizma (konjugacija aktivne forme lijeka s malim endogenim molekulama), faze 3 metabolizma (transport lijeka u i iz stanice), intracelularnog metabolizma (koji prolazi lijek normalnim endogenim putevima), ili varijante gena pod djelovanjem okolišnih čimbenika koji utječu na tjelesnu ekspresiju multiplih proteina⁵.

TIOPURINI

Tiopurini su ključni lijekovi koji se koriste u svim fazama liječenja pedijatrijskih ALL. Sintetski analogi purina (6-merkaptopurin, 6-tioguanin) se nakon transporta u stanice metaboliziraju u aktivnu formu – tioguanin nukleotide (TGN), koji se ugrađuju u DNA i inhibiraju *de novo* sintezu purina. Tiopurin metiltransferaza (TPMT) je glavni katabolički enzim za tiopurine u hematopoetskim tkivima. Zbog toga prisustvo tog enzima ograničava antileukemijski učinak TGN u limfoblasti-

Akutna limfatična leukemija (ALL) najčešća je maligna bolest u djece i čini otprilike trećinu svih pedijatrijskih neoplazmi. Farmakogenomika akutnih leukemija izučava mehanizme kontrole kojima genska varijabilnost utječe na antileukemijski učinak lijekova i pojavu rezistencije na ove lijekove. Individualni odgovor na terapiju ovisi o više čimbenika, uključujući biološke i genetske značajke leukemijskih stanica u vrijeme postavljanja dijagnoze, te karakteristike samog bolesnika.

ma, ali i toksični učinak na normalnu hematopoezu⁷. Polimorfizam gena za TPMT dokazan je u svim etničkim skupinama, a TPMT aktivnost nasljeđuje se autosomno dominantno. Devedeset posto ljudi ima normalnu aktivnost enzima, 10% su heterozigoti s intermedijarnom aktivnosti, a jedna od 300 osoba ima nisku aktivnost TPMT. Danas su pristupačne molekularne metode (PCR) dijagnoze deficita TPMT zasnovanog na genotipu. Najčešći aleli su TPMT*3A, TPMT*3C i TPMT*2. Ovi aleli kodiraju sintezu TPMT proteina koji su podložni brzom proteolizi, što rezultira smanjenom ili odsutnom aktivnosti enzima⁸.

Bolesnici s TPMT deficitom razvijaju vrlo tešku mijelotoksičnost kada se liječe standardnim dozama tiopurina. U homozigota je potrebna 85-90% redukcija doze.

I u heterozigota je za TPMT dokazana jače izražena tiopurinska toksičnost⁷. Heterozigoti u ranim, intenzivnim fazama liječenja ALL ne pokazuju izraženije toksične učinke terapije, pa bolesnicima u početku liječenja nije potrebno smanjivati dozu purina⁹. Izražena toksičnost se u heterozigo-

ta javlja u tzv. fazi održavanja koja traje 2 godine od početka liječenja. Stoga je u terapiji održavanja ALL vrlo važno prilagoditi dozu tiopurina prema stupnju toksičnosti. Ovakvim pristupom značajno se smanjuje mijelotoksičnost, a ne kompromitira učinkovitost terapije⁷.

Dokazano je da djeca oboljela od ALL s deficitom TPMT imaju povećani rizik za sekundarne neoplazme, uključujući sekundarnu leukemiju i tumore mozga^{10,11}.

Na intracelularnu koncentraciju TGN utječu, osim TPMT, i neki lijekovi i transportni proteini. Istovremeno davanje metotreksata smanjuje koncentraciju TGN¹². U limfoblastima bolesnika koji primaju samo merkaptopurin identificirano je 60 genskih proba koje su udružene s intracelularnom akumulacijom TPN, a 75 genskih proba u limfoblastima djece koja primaju merkaptopurin i metotreksat. Među ovim setovima gena nisu nađena preklapanja, što ukazuje na opravdanost polikemoterapije. Također je pokazano da je ekspresija gena za proteine koji sudjeluju u transportu tiopurina, kao što je SLC29A1 (SLC = solute carriers), udružena s *in vivo* akumulacijom tioguaninskih nukleotida u limfoblastima¹³. Ova saznanja tek čekaju kliničku primjenu.

METOTREKSAT

Antagonisti folne kiseline su antimetaboliti koji inhibiraju enzime ovisne o folatima, uključujući dihidrofolat reduktazu (DHFR), timidilat sintazu (TS) i enzime uključene u *de novo* sintezu purina. Metotreksat (MTX), najčešće primjenjivan lijek iz ove skupine, koristi se u liječenju pedijatrijskih ALL više od 50 godina. MTX se metabolizira u 7-hidroksi-MTX pomoću jetrenog enzima aldehid oksidaze. Neki bolesnici s normalnom funkcijom jetre imaju izraženu hepatotoksičnost nakon davanja metotreksata. Ova toksičnost se dovodi u vezu s ekspresijom transportnog proteina MRP2 (MRP = multidrug resistance-related protein), koji transportira MTX u žuč. MTX se intracelularno konvertira u aktivnu formu – MTX poliglutamata. Akumulacija dugolančanih poliglutamata u tumorskim stanicama je determinanta MTX citotoksičnosti. Metabolizam MTX je izuzetno kompleksan. Nivo MTX u serumu zavisi od transmembranskog transporta i citosolske glutaminacije, te lizo-

zomske degranulacije MTX poliglutamata. Ključni enzimi u metabolizmu folata su MTHFR (metilentetrahidrofolat reduktaza) i TS (timidilat sintaza)¹⁴. Polimorfizam gena za ove enzime utječe na efikasnost MTX terapije¹⁵. Pokazano je da bolesnici s MTHFR C677T alelom imaju statistički značajno povećan rizik za recidiv ALL, a nemaju jače izraženu toksičnost¹⁶. Stoga bi modificiranje doze MTX kod djece s ALL i MTHFR C677T genotipom moglo poboljšati učinkovitost terapije. Za bolesnike koji su homozigoti za tri uzastopna ponavljanja u DNA sekvencama (engl. tandem repeats) po 28bp (bp engl. base pairs, parovi baza) u promotoru gena za TS, kao i bolesnike s višom TYMS ekspresijom, vjerojatnost da će preživjeti statistički je značajno niža¹⁷. Kod bolesnika koji su istovremeno homozigoti za 6bp varijantu smještenu u TS-3'UTR regiji, vjerojatnost da će preživjeti dodatno se smanjuje¹⁸. Kompleksnost utjecaja udruženosti TS varijanti i terapije MTX na preživljenje djece s ALL je u fazi istraživanja.

Istraživanja *in vitro* rezistencije leukemijskih stanica na MTX pokazala su da limfoblasti bolesnika s MTHFR 1298AC alelom i metionin reduktaza 66G alelom i u kratkotrajnim i u dugotrajnim kulturama imaju sniženu osjetljivost na MTX. Snižena osjetljivost na MTX je dokazana i u kratkotrajnim kulturama leukemijskih stanica homozigota za SHMT1 1420TT (SHMT = serinhidroksimetil transferaza)¹⁹.

KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi su vrlo važni lijekovi u liječenju pedijatrijskih ALL. Iako mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti razjašnjeni, poznato je da je citotoksičnost kortikosteroida, barem dijelom ovisna o intracelularnim glukokortikoidnim receptorima. Kompleksi glukokortikoida s glukokortikoidnim receptorima vežu se na specifične DNA elemente i alteriraju ekspresiju gena. Poremećena genska ekspresija dovodi do inhibicije mitoze i inhibicije sinteze proteina, te konačno do stanične smrti. Limfatični odgovor na steroidnu terapiju u ovisnosti je o ekspresiji glukokortikoidnih receptora na limfoblastima i o duljini zaposjednutosti receptora²⁰.

Kortikosteroidi se metaboliziraju ekstrahepatalno i hepatalno pomoću CYP3A enzima. CYP3A4 i CYP3A5 izoenzimi sudjeluju u 50% hepatalnog

metabolizma kortikosteroida posredovanog citokromom P450. U tijeku je više istraživanja o polimorfizmima gena za CYP3A4 i CYP3A5, te njihovu ulogu u liječenju ALL²¹. Postoje zapažanja da bolesnici s CYP3A4*1B genotipom imaju smanjeni rizik za leukemiju uzrokovanu terapijom. Noviji radovi su pokazali da djeca s ALL i CYP3A4*2 alelom i MLH1 ILE₂₁₉ varijantom alela (MLH = mutL homolog) za popravak krivo sparenih baza DNA pri replikaciji (engl. mismatch repair system) imaju lošiji ishod od djece s ALL bez ovih genskih varijanti²².

CIKLOFOSFAMID

Alkilirajući agensi, kao oksazafosforin ciklofosfamid, induciraju staničnu smrt alkiliranjem (kovalentnim vezanjem alkilne skupine) na stanične makromolekule, uključujući DNA. Oštećenje DNA i inhibicija DNA replikacije su primarni mehanizmi citotoksičnosti. Ciklofosfamid se konvertira u aktivni 4-hidroksi metabolit pomoću enzima citokroma P450. Pri farmakološkim koncentracijama ciklofosfamida, reakcija 4-hidroksilacije je posredovana enzimima CYP2C8 i CYP2C9. Polimorfizam gena za CYP2C9 doprinosi individualnoj varijabilnosti u metabolizmu ciklofosfamida.

4-hidroksi metabolit ciklofosfamida je aktivna forma lijeka, a daljnjom hidroksilacijom pomoću aldehid dehidrogenaze (ALDH) nastaju inaktivni metaboliti. Povećana ekspresija ALDH1 i ALDH3 u tumorskim stanicama *in vitro* uzrokuje povećanu rezistenciju prema oksazafosforinima²³. Poput aktivnosti ALDH, povećana aktivnost glutation S-transferaze (GST), koja konjugacijom s glutationom inaktivira neke od aktivnih metabolita oksazafosforina, smanjuje učinkovitost ciklofosfamida u bolesnika s ALL²⁴. U bolesnika s delecijom GSTM1 gena dokazano je sveukupno smanjenje konjugacije glutationom, s posljedično smanjenom inaktivacijom metabolita ciklofosfamida i povećanom toksičnošću²⁵.

Zaključno, polimorfizam gena za enzime koji kataliziraju metabolizam ciklofosfamida može imati dvostruki učinak: smanjenu aktivaciju ciklofosfamida s posljedičnim slabim antitumorskim učinkom, ili, suprotno, povećanu aktivaciju ciklofosfamida koja uzrokuje veću osjetljivost tkiva na ciklofosfamid ili povećanu sistemsku aktivnost.

VINKA ALKALOIDI

Vinka alkaloidi (vinkristin i vinblastin) su antimetabotici dobiveni iz biljke *Vinca rosea*. Vinkristin se vrlo često koristi u liječenju pedijatrijskih ALL. Vinka alkaloidi blokiraju mitozu stanica vezanjem za protein tubulin koji se inače polimerizira u mikrotubule diobenog vretena. Stanična smrt nastaje zbog nemogućnosti razdvajanja sestrinskih kromatida za vrijeme mitoze. Vinka alkaloidi se pretežno metaboliziraju u jetri pomoću CYP3 enzima. Polimorfizam gena za CYP3A5 može dovesti

Genotipizacija polimorfnih alela i precizno određivanje fenotipa djeteta s ALL omogućit će odabir optimalne doze antileukemijskog lijeka, spriječiti toksičnost i time pridonijeti još boljim rezultatima liječenja ALL u djece.

do povećane lokalne toksičnosti²⁶. Prekomjerna ekspresija proteina MDR1 (MDR = multi drug resistance) u tumorskim stanicama doprinosi razvoju rezistencije na vinka alkaloida²⁷.

ANTRACIKLINI

Najčešće korišteni antraciklini, doksorubicin i daunorubicin, metaboliti su gljivica *Streptomyces peucetius var. caesisus*. Ovi citotoksični antibiotici konvertiraju se u jetri u alkohole (doksorubicinol i druge) pomoću enzima aldoketoreduktaze. Metaboliti alkohola se dalje konjugiraju citokrom P450 enzimima i glukuronil transferazom (GT) u manje aktivne, ali potencijalno više toksične, hidroksilirane ili glukuronirane konjugate²⁸. Polimorfizam gena za UGT1A1 (UGT = uridin difosfat glukuronil transferaza) pridonosi varijabilnoj ekskreciji antraciklinskih metabolita. Prekomjerna ekspresija MDR1 dovodi do rezistencije na antracikline *in vitro* i *in vivo*²⁹.

ASPARAGINAZA

Asparaginaza je enzim koji metabolizira aminokiselinu asparagin. Normalne humane stanice učinkovito sintetiziraju asparagin. Limfoblasti imaju smanjenu aktivnost asparagin sintetaze i stoga sinteza proteina, DNA i RNA u limfoblastima ovisi

o serumskom asparaginu. Asparaginaza hidrolizira serumski asparagin i time onemogućuje opskrbu tumorskih stanica ovom esencijalnom amino-kiselinom. Rezistencija na asparaginazu može se razviti kao rezultat indukcije ekspresije asparagin sintetaze u tumorskim stanicama, ili sistemskog nastanka protutijela na asparaginazu^{30,31}.

ZAKLJUČAK

Osim poznatih faktora rizika u stratificiranju djece oboljele od ALL u tri terapijske grupe, u današnje vrijeme farmakogenomika predstavlja veliku nadu u individualizaciji terapije. *A priori* genotipizacija polimorfni alela i egzaktno određivanje fenotipa djeteta s ALL u budućnosti će omogućiti odabir optimalne doze antileukemijskog lijeka i spriječiti toksičnost, a time pridonijeti još boljim rezultatima liječenja akutnih limfatičnih leukemija u djece^{32,33}.

VAŽNIJI POJMOVI

GEN – slijed nukleotida koji nosi informaciju za funkcionalni protein ili RNA molekulu (tRNA, rRNA).

ALEL ili genska varijanta – jedan ili više alternativnih oblika nekog gena smještenih u istom lokusu određenog kromosoma.

PROMOTOR GENA – mjesto na koje se veže RNA-polimeraza.

LOKUS – položaj određenog gena na kromosomu.

UTR REGIJA – 5' i 3' regija mRNA koja se ne prevodi; netranslatirajuća regija mRNA.

GENOM – skup svih gena ili ukupna količina DNA u stanici. Kada se govori općenito o genomu vrste, misli se na osnovni, za vrstu karakterističan genetički ustroj koji uključuje i individualne varijacije nastale zbog različitih uzroka.

GENOTIP – genska informacija (slijed DNA) koju nosi određen genski lokus, definirana jednoznačnim parom alela naslijeđenih jedan od oca, drugi od majke.

FENOTIP – individualna karakteristika koju možemo promatrati, mjeriti, uspoređivati – vidljiva ekspresija genotipa.

GENSKI POLIMORFIZAM – svaka promjena slijeda DNA naspram većine populacije, a koja čini individualne razlike DNA zapisa između istovrsnih alela.

GENOTIPIZACIJA – dijagnostički postupak (istraživanje genskog polimorfizma) istraživanje DNA zapisa gena koji kodira proteine ili u ovom slučaju enzime uključene u metabolizam lijekova.

GENSKA PROBA – dio molekule DNA koji se koristi u testu hibridizacije (Southern blot analiza). Tijekom tog postupka genska proba prepoznaje sebi komplementaran segment DNA i s njim formira dvolančanu strukturu. Nastali hibrid vizualizira se autoradiografijom.

PCR (engl. polymerase chain reaction) – lančana reakcija sinteze DNA pomoću DNA polimeraze, ili, kraće, lančana reakcija polimeraze, metoda je sinteze nukleinskih kiselina *in vitro* kojom se specifični odsječak DNA može umnožiti u velikom broju kopija.

CYP – enzimska obitelj citokroma P450 (CYP) je najvažniji enzimski oksidativni sustav uključen u metabolizam velikog broja lijekova. Do danas je u čovjeka otkriveno više od trideset izoenzima. Svaki od njih pokazuje različitu katalitičku aktivnost i jedinstveno djelovanje.

LITERATURA

1. Bhatia S, Robinson LL. Epidemiology of leukemia in childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, W.B. Philadelphia: Saunders Company, 2003;1081-110.
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006;354:166-78.
3. Holleman A, Cheok MF, den Boer ML, Yang W, Veerman AJP, Kazemier KM et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. N Engl J Med 2004;351:533-42.
4. Kishi S, Cheng C, French D, Pei D, Das S, Cook EH et al. Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. Blood 2007;109:4151-7.
5. Wall AM, Rubnitz JE. Pharmacogenomic effects on therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. Pharmacogenomics J 2003;3:128-35.
6. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003;348:529-37.
7. Relling MV, Pui CH, Cheng C, Evans WE. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006;107:843-4.
8. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000;14:567-72.
9. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2005;293:1485-9.
10. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. Lancet 1999;28:800-6.
11. Perentesis JP. Genetic predisposition and treatment-related leukemia. Med Ped Oncol 2001;36:541-8.
12. Dervieux T, Hancock ML, Pui CH, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC et al. Antagonism by methotrexate on mercaptopurine disposition in lymphoblasts during up-front treatment of acute lymphoblastic leukemia. Clin Pharmacol Ther 2003;73:506-16.
13. Zaza G, Cheok M, Yang W, Panetta JC, Pui CH, Relling MV et al. Gene expression and thioguanine nucleotide disposition in acute lymphoblastic leukemia after *in vivo* mercaptopurine treatment. Blood 2005;106:1778-85.
14. Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1520-4.
15. Costea I, Moghrabi A, Laverdiere C, Graziani A, Krajinovic M. Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2006;91:1113-6.

16. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2003;122:345-59.
17. Krajinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2002;359:1033-4.
18. Krajinovic M, Costea I, Primeau M, Dulucq S, Moghrabi A. Combining several polymorphisms of thymidylate synthase gene for pharmacogenetic analysis. *Pharmacogenomics J* 2005;5:374-80.
19. de Jonge R, Hooijberg JH, van Zelst BD, Jansen G, van Zantwijk CH, Kaspers GJ et al. Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;106:717-20.
20. Bachmann PS, Gorman R, Papa RA, Bardell JE, Ford J, Kees UR et al. Divergent mechanisms of glucocorticoid resistance in experimental models of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 2007;67:4482-90.
21. Fleury I, Primeau M, Doreau A, Costea I, Moghrabi A, Sinnett D et al. Polymorphisms in genes involved in the corticosteroid response and the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pharmacogenomics* 2004;4:331-41.
22. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology* 2002;13:277-81.
23. Zhang J, Tian Q, Yung Chan S, Chuen Li S, Zhou S, Duan W et al. Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications. *Drug Metab Rev* 2005;37:611-703.
24. Giorgianni F, Bridson PK, Sorrentino BP, Pohl J, Blakley RL. Inactivation of aldophosphamide by human aldehyde dehydrogenase isozyme 3. *Biochem Pharmacol* 2000;60:325-38.
25. Zielińska E, Zubowska M, Misiura K. Role of GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphism in ifosfamide metabolism affecting neurotoxicity and nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:582-9.
26. Renbarger JL, McCammack KC, Rouse CE, Hall SD. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;50:769-71.
27. de Cremoux P, Jourdan-Da-Silva N, Couturier J, Tran-Perennou C, Schleiermacher G, Fehlbaum P et al. Role of chemotherapy resistance genes in outcome of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:311-7.
28. Licata S, Saponiero A, Mordente A, Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction. *Chem Res Toxicol* 2000;13:414-20.
29. Shen F, Chu S, Bence AK, Bailey B, Xue X, Erickson PA et al. Quantitation of doxorubicin uptake, efflux, and modulation of multidrug resistance (MDR) in MDR human cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:95-102.
30. Avramis VI, Tiwari PN. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Int J Nanomedicine* 2006;1:241-54.
31. Zalewska-Szewczyk B, Andrzejewski W, Młynarski W, Jedrychowska-Dańska K, Witas H et al. The anti-asparagines antibodies correlate with L-asparagines activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:931-6.
32. Davies SM. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized medicine: are we there yet? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;1:111-7.
33. Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6:117-29.