

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.А. Моисеев, к.м.н.
Медицинский центр Банка России, Москва

Индивидуальный подход к подбору противоопухолевой химиотерапии может быть основан не только на биологических параметрах опухоли, но и на генетически обусловленных особенностях метаболизма цитостатиков, влияющих на их эффективность и токсичность. Эти особенности изучает фармакогенетика, обусловлены же они полиморфизмами (вариациями ДНК) генов, отвечающих за транспорт, метаболизм и цитостатический эффект препаратов. Во многих клиниках фармакогенетическое тестирование используется для индивидуализации химиотерапии иринотеканом, фторурацилом и меркаптопурином, широко обсуждается включение в этот список тамоксифена. В отношении других препаратов роль фармакогенетического тестирования находится в процессе изучения.

Ключевые слова: фармакогенетика, химиотерапия, иринотекан, фторурацил, меркаптопурин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, доцетаксел, тамоксифен

Individual approach to the selection of anticancer chemotherapy can be based not only on the biological parameters of the tumor, but also on the genetically-determined characteristics of metabolism of cytotoxic drugs that affect their efficacy and toxicity. These features are exploring by pharmacogenetics; they are associated with polymorphisms (DNA variations) of genes involved in transport, metabolism and cytotoxic effect of the drugs. Pharmacogenetic testing is used for the individualizing of chemotherapy with irinotecan, fluorouracil, and mercaptopurine in some clinics; inclusion of tamoxifen in this list has been widely discussed. With respect to the role of other drugs, the role of pharmacogenetic testing is under investigation.

Key words: pharmacogenetics, chemotherapy, irinotecan, fluorouracil, mercaptopurine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, docetaxel, tamoxifen

Фармакогенетика изучает генетические особенности реакций организма на лекарственные препараты и способна помочь в индивидуальном подборе цитостатиков. Молекулярным субстратом служат вариации ДНК генов, кодирующих белки, которые отвечают за транспорт и метаболизм препаратов или служат их мишенями. В зависимости от распространенности в популяции эти варианты делят на полиморфизмы (с частотой выше 1 %) и мутации (более редкие) [1–3].

Фармакогенетическое тестирование применяют для выявления генетических вариантов, ведущих к изменению активности белков, которые играют роль в фармакокинетике или фармакогенетике того или иного препарата. Теоретически фармакогенетическое тестирование может позволить скорректировать дозы или даже схему лечения, повысив его эффективность и снизив токсичность.

Ниже будут рассмотрены примеры фармакогенетического тестирования, которые уже вошли в клиническую практику (для индивидуализации химиотерапии иринотеканом, фторпиримидинами и тиопуринами), а

также ряд других активно изучаемых клинико-генетических корреляций.

Глюкуронилтрансфераза и иринотекан

Глюкуронилтрансфераза соединяет с глюкуроновой кислотой ряд эндогенных (прежде всего билирубин) и экзогенных субстратов. Существует по крайней мере 17 изоформ этого фермента, объединенных в 2 семейства — UGT1 и UGT2. Ген *UGT1A* кодирует 9 изоформ подсемейства UGT1, все они образуются за счет альтернативного сплайсинга. Наибольшее значение имеет изоформа *UGT1A1*, она отвечает за глюкуронирование билирубина. В гене *UGT1A* описано более 60 полиморфизмов, многие из которых лежат в основе синдрома Жильбера (легкая форма наследственной непрямой гипербилирубинемии).

К субстратам *UGT1A1A* и *UGT1A7* относится активный метаболит иринотекана — SN-38 (ингибитор ДНК-топоизомеразы I, *рис. 1*). До 15 % населения являются гомозиготами по аллелю *UGT1A1*2*, сопряженному с увеличением от 6-го до 7-го числа повторов ТА (тимин—аденин) в области промотора, что сопровождается снижением

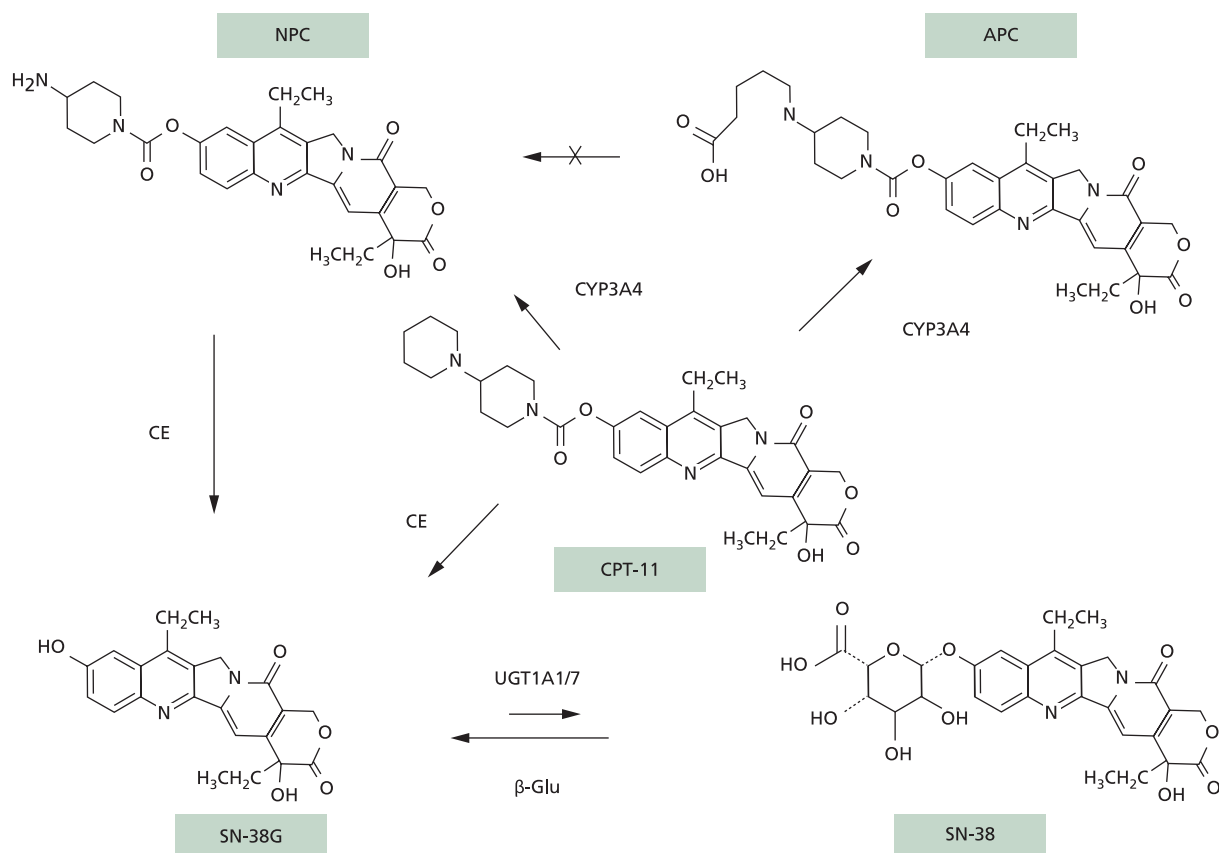
экспрессии гена и, соответственно, уменьшением количества белка. В результате замедляется глюкуронирование SN-38, возрастает риск тяжелой нейтропении и поноса. На фоне высоких доз иринотекана (300–350 мг/м²) риск этих осложнений у гомозигот по аллелю *UGT1A1*28* возрастал в 5–10 раз. Таким больным рекомендуется начинать лечение с дозы не выше 250 мг/м², при хорошей переносимости она может быть повышена в последующих курсах. Для более низких доз корреляция между генотипом и побочными эффектами выражена слабо.

Исследования последних лет указывают на более сложную картину: в ряде работ фармакокинетика и токсичность иринотекана лучше коррелировали с другими аллелями (например, *UGT1A1*60* и *UGT1A7*3*); кроме того, по-видимому, имеют значение и другие гены, участвующие в метаболизме препарата и опосредующие его цитотоксичность [4, 5].

Дигидропиримидиндегидрогеназа и фторурацил

Дигидропиримидиндегидрогеназа участвует в катаболизме пиримидиновых оснований, а также инактивирует

Рис. 1. Метаболизм иринотекана: CYP3A4 (цитохром P450 3A4) превращает его в неактивные метаболиты NPC и APC, CE (карбоксиэстераза) активирует с образованием SN-38, последний под действием UGT1A1 переходит в неактивный глюкуронид, бактериальная глюкуронидаза (β -Glu) в кишечнике катализирует обратную реакцию [4]



более 80 % фторпиримидинов (фторурацила и его производных – капецитабина, тегафура, флоксуридина). У 3–5 % европейцев активность фермента снижена, у 0,1–0,2 % он полностью отсутствует. До 50 % случаев недостаточности фермента связано с полиморфизмом IVS14+1G>A (аллель *DPYD*2A*): он заключается в замене одного нуклеотида, из-за чего нарушается сплайсинг мРНК, выпадает один экзон и образующийся укороченный белок быстро разрушается. Этот полиморфизм встречается у 1–2 % европейцев, с ним связывают около 25 % случаев тяжелой непереносимости фторурацила. Примерно так же распространен полиморфизм 2846A>T (т. е. замена аденина на тимин в 2846-м кодоне), вызывающий замену Asp⁹⁴⁹Val (т. е. аспарагиновой кислоты в 949-м положении на валин) и резкое снижение активности фермента [6, 7].

При выявлении этих полиморфизмов рекомендуется 2-кратное снижение дозы фторурацила и его аналогов или использование альтернативных схем, при носительстве двух вариантных аллелей эти препараты противопоказаны.

Тиопуринметилтрансфераза и меркаптопурин

Тиопуринметилтрансфераза катализирует S-метилирование тиопуринов (меркаптопурина, тиогуанина и азатиоприна), предотвращая образование активных метаболитов – тиогуаниновых нуклеотидов. Ген *TPMT* имеет полиморфные аллели, при некоторых стабильность фермента резко снижается. Описано 8 аллелей этого гена; наибольшее значение среди них имеют *TPMT*2* (238G>C с заменой Ala⁸⁰Pro), *TPMT*3A* [460G>A (Ala¹⁵⁴Thr) и 719G>A (Tyr²⁴⁰Cys)] и *TPMT*3C* (719G>A с заменой Tyr²⁴⁰Cys), причем у европей-

цев чаще встречается аллель *TPMT*2*, у афроамериканцев и азиатов – *TPMT*3C*. Примерно у 10 % людей активность фермента снижена, а у 0,3 % (гомозигот по указанным аллелям) практически отсутствует.

У детей с острым лимфолейкозом, получавших химиотерапию, недостаточность тиопуринметилтрансферазы вызывала угрожающее жизни угнетение кроветворения; из-за этого для гомозигот по вариантным аллелям требовалось 10-кратное снижение доз, для гетерозигот – примерно 2-кратное. Возрастал также риск вторичных опухолей, в т. ч. глиом после профилактического облучения головного мозга. С другой стороны, наличие хотя бы одного из этих аллелей повышало эффективность лечения [8].

P-гликопротеин

P-гликопротеин и его аналоги осуществляют АТФ-зависимый транспорт

выводит в желчь различные эндогенные и экзогенные вещества в виде глюкуронидов и конъюгатов с глутатионом, в т. ч. билирубин. Белки семейства *MRP* имеют более узкую, чем Р-гликопротеин, субстратную специфичность, но дополнительно обладают сродством к метотрексату и конъюгатам препаратов платины с глутатионом. Гены *ABCC1* и *ABCC2* также имеют полиморфные аллели, вклад которых в эффективность и токсичность химиотерапии остается предметом изучения [9, 10].

Белки-переносчики семейства *OATP*

Важную роль в метаболизме лекарственных средств играют белки-переносчики семейства *OATP* (Organic Anion Transporting Polypeptide), кодируемые генами *SLCO* или *SLC21*. Это семейство содержит 12 белков, среди которых три – *OATP1B1*, *OATP1B3* и *OATP2B1* – находятся на базолатеральной мембраной гепатоцитов, обеспечивая захват печенью препаратов и естественных метаболитов [11, 12].

Белок *OATP1B1* (кодируемый геном *SLCO1B1*) переносит билирубин, желчные кислоты, тиреоидные гормоны, эйкозаноиды, метотрексат, таксаны (паклитаксел и доцетаксел), лапатиниб, SN-38 (активный метаболит иринотекана), а также статины, цефоперазон, валсартан. Описано более 40 полиморфизмов гена *SLCO1B1*, ведущих к аминокислотным заменам.

Полиморфизм 521T>C встречается у 15–20 % европейцев и вызывает замену Val¹⁷⁴Ala со снижением транспортной активности белка. Другой полиморфизм, 388A>G с заменой Asn¹³⁰Asp, еще более распространен (до 40 % европейцев), но данные о его влиянии на активность белка неоднозначны. В зависимости от сочетания генотипов возможны 4 варианта гена (аллеля): *SLCO1B1*1A* (388A + 521T), **1B* (388G + 521T), **5* (388A + 521C) и **15* (388G + 521C). Распространенность этих аллелей в разных популяциях заметно отличается, чем, в частности, могут быть обусловлены этнические различия в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов.

Белок-переносчик *OATP1B3* обладает похожей структурой и по суб-

стратной специфичности во многом совпадает с *OATP1B1* (из противоопухолевых препаратов переносит также иматиниб). Для гена *SLCO1B3* описан ряд полиморфизмов с заменами аминокислот, в частности 334T>G и 699G>A, которые встречаются с частотой около 30 %.

Наличие вариантов *SLCO1B1* или *SLCO1B3*, снижающих активность соответствующих белков-переносчиков, способно замедлять печеночный метаболизм цитостатиков, увеличивая площадь под фармакокинетической кривой (AUC – Area Under the Curve) и усиливая токсичность. Показана связь фармакокинетики, токсичности и эффективности метотрексата с полиморфизмами гена *SLCO1B1*; аналогичные данные для таксанов пока несколько противоречивы [8, 11, 12].

Белки-переносчики семейств *OCT* и *MATE*

Другая группа белков-переносчиков, вносящих существенный вклад в транспорт лекарственных средств, объединена в семейство *OCT* (Organic Cation Transporter). Белки *OCT1*, *OCT2* и *OCT3* (кодируются генами *SLC22A1*, 2 и 3) отвечают за попадание в клетки органических катионов. Белок *OCT1* содержится главным образом в печени, *OCT2* – в почках, *OCT3* – в различных тканях [14].

Белок-переносчик *OCT2* играет ключевую роль в фармакологии препаратов платины. Он находится на базолатеральной мембране эпителия проксимальных извитых канальцев, обращенной к капиллярам, и захватывает различные органические катионы, действуя против градиента концентрации и используя мембранный потенциал. Затем эти вещества выводятся в мочу через апикальную мембрану белками-переносчиками семейства *MATE* (Multidrug And Toxin Extrusion, или *SLC47A*), *MATE1* и *MATE2-K*. Субстратами описанной транспортной системы служат многие эндогенные соединения (креатинин, серотонин, триптофан, адреналин, дофамин, прогестерон), а также лекарственные средства (метформин, верапамил, β-адреноблокаторы,

H₂-блокаторы, ибупрофен, аспирин, амитриптилин, ламивудин), в т. ч. цитостатики – цисплатин, оксалиплатин, иматиниб и тамоксифен [13–15].

Цисплатин отличается лишь умеренным сродством к *OCT2*, еще более низким сродством к *MATE1* и практически не взаимодействует с *MATE2-K*, из-за чего накапливается в клетках почечного эпителия, вызывая их гибель. Карбоплатин не взаимодействует с белками семейства *OCT*. Наконец, оксалиплатин лучше, чем цисплатин, захватывается белком *OCT2*, но при этом быстро выводится белками *MATE1* и *MATE2-K*, практически не накапливаясь в почечном эпителии.

Описан распространенный полиморфизм гена *SLC22A2* 808G>T, ведущий к замене аланина в 270-м положении на серин (Ala²⁷⁰Ser), снижающий сродство белка-переносчика *OCT2* к ряду субстратов, включая цисплатин. У носителей этого полиморфизма отмечено снижение риска нефротоксичности [13, 15].

Цитохром P450 2D6

Субстратами *CYP2D6* выступают до четверти лекарственных препаратов, среди противоопухолевых средств наиболее важен тамоксифен (рис. 2). *CYP2D6* катализирует реакцию окисления тамоксифена и N-дезметилтамоксифена в 4-м положении с образованием, соответственно, 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена, которые по антиэстрогенной активности превосходят тамоксифен в 50 раз. *CYP3A4* и *3A5* наряду с другими изоферментами деметилируют тамоксифен и 4-гидрокситамоксифен [16].

Описано более 80 полиморфизмов гена *CYP2D6*, наиболее распространены и функционально значимы варианты аллели *CYP2D6*3* (2549delA со сдвигом рамки считывания), **4* (1846G>A с нарушением сплайсинга РНК), **5* (делеция всего гена), **6* (1707delT со сдвигом рамки), **10* (100C>T с заменой Pro³⁴Ser и снижением активности фермента), **41* (2988G>A с нарушением сплайсинга). Встречается также дупликация нормального аллеля *CYP2D6*1* (может быть до 13 копий), приводящая к повышению активности

фермента. По сравнению с носителями двух нормальных аллелей при дупликации наблюдается примерно двукратное повышение уровня эндоксифена, а при наличии двух нефункциональных аллелей – четырехкратное снижение. До 60 % европейцев имеют один нормальный и тот или иной вариантный аллель, но на активности фермента и результатах лечения это, по-видимому, сказывается незначительно. Однако 5–10 % людей не имеют ни одного функционального аллеля, что чревато повышением риска рецидива рака молочной железы на фоне адьювантной терапии тамоксифеном [16–18].

В наиболее крупном исследовании *Schroth* и соавт., включившем 1325 больных с медианой времени наблюдения 9 лет, риск рецидива составил 14,9 % для носительниц двух нормальных аллелей *CYP2D6*, 20,9 % – для гетерозигот и 29 % – для гомозигот по вариантным аллелям; смертность была 16,7 %; 18,0 и 22,8 % соответственно [19]. Серия работ, в которых изучали корреляцию генотипа с эффективностью тамоксифена в крупных рандомизированных испытаниях (включая *ATAC* и *BIG 1-98*), привела к неоднозначным результатам – во многом из-за неполного охвата больных, использования опухолевой ДНК вместо лейкоцитарной, а также генотипирования лишь по некоторым полиморфизмам. Кроме того, следует учитывать действие ингибиторов *CYP2D6*, в первую очередь антидепрессантов флуоксетина и пароксетина, которые нередко прописывают таким больным [18].

Глутатион-S-трансферазы

Эти ферменты участвуют в инактивации препаратов платины, алкилирующих средств и антрациклинов. Наиболее изучены цитозольные изоферменты *GSTA1*, *GSTM1*, *GSTP1* *GSTT1*. Для гена *GSTA1* описано 3 распространенных полиморфизма в области промотора (-567T>G, -69C>T и -52G>A), снижающих экспрессию. До половины европейцев гомозиготны по делеции гена *GSTM1*, около 15 % – по делеции гена *GSTT1*. Наиболее частые полиморфизмы гена *GSTP1* – 313A>G

Таблица **Официально зарегистрированные показания к фармакогенетическому тестированию**

Цитостатики	Ген	Клиническое значение
Фторурацил Капецитабин	DPYD	Профилактика нейротоксичности, миелотоксичности и стоматита
Меркаптопурин Тиогуанин	TPMT	Профилактика миелотоксичности и вторичных опухолей
Иринотекан	UGT1A	Профилактика поноса и нейтропении

(замена Ile¹⁰⁵Val) и 341C>T (Ala¹¹⁴Val). Аллель *GSTP1* ¹⁰⁵Val достаточно распространен: его имеют около половины населения, причем 10–15 % из них составляют гомозиготы, аллель ¹¹⁴Val более редок (соответственно 15 % и 2–3 %). Изменение структуры фермента снижает его сродство к большинству субстратов (алкилирующим средствам и антрациклинам), но в отношении препаратов платины картина обратная: в экспериментах *in vitro* инактивация этих цитостатиков ускорялась в 2–4 раза [20].

Аллель *GSTP1* ¹⁰⁵Val улучшал результаты химиотерапии с использованием алкилирующих средств при раке молочной железы, лимфогранулематозе и миеломной болезни. В ряде работ аллель ¹⁰⁵Val был сопряжен с улучшением прогноза больных раком толстой кишки, получавших оксалиплатин. Однако эти исследования носили ретроспективный характер и их результаты не нашли подтверждения в более крупных проспективных исследованиях. В других работах (при раке яичников и раке пищевода) аллель ¹⁰⁵Val снижал выживаемость на фоне схем с цисплатином. Кроме того, у носителей аллеля ¹⁰⁵Val, получавших цисплатин или оксалиплатин, отмечено снижение риска нейро- и ототоксичности. В целом накапливаются данные о повышении эффективности и усилении токсичности цитостатиков у больных с вариантными аллелями глутатион-S-трансфераз со сниженной активностью, хотя результаты и неоднозначны [21–23].

Белки репарации ДНК: ERCC1, XPD, XRCC1

Описано 2 полиморфизма гена *ERCC1*: 8092C>A (замена нуклеотида в 3'-нетранслируемой области гена) и 19007T>C (синонимичная замена Asn¹¹⁸Asn). Вариантные аллели не меняют аминокислотную последова-

тельность белка, но могут влиять на экспрессию гена и, соответственно, устойчивость опухоли к цитостатикам. В эксперименте на клеточных линиях рака яичников аллель *ERCC1* 118T был сопряжен с уменьшенным количеством мРНК и трехкратным снижением способности к репарации вызываемых цисплатином повреждений ДНК, хотя другая работа этого не подтвердила. Полиморфизмы *XPD* 934G>A (Asp³¹²Asn) и 2251A>C (Lys⁷⁵¹Gln), а также *XRCC1* 1196G>A (Arg³⁹⁹Gln) влияют на строение и, по-видимому, активность соответствующих белков. Хотя можно было бы ожидать повышения эффективности химиотерапии у больных, имеющих варианты аллели генов репарации ДНК, многие работы указывают на отсутствие статистически значимых корреляций или даже на обратную зависимость [22–26].

Заключение

На сегодняшний день фармакогенетическое тестирование одобрено FDA (американским фармкомитетом) в трех случаях – для фторпиримидинов, тиопуринов и иринотекана (см. таблицу); вероятно, этот список вскоре пополнит тамоксифен с *CYP2D6*. В некоторых клиниках фармакогенетическое тестирование вошло в стандарты обследования перед назначением химиотерапии (особенно при детских лейкозах) и позволяет предотвращать многие случаи тяжелой токсичности лечения.

Дальнейшее расширение этого списка потребует новых крупномасштабных экспериментальных и клинических исследований, учитывающих как одновременный вклад нескольких белков в метаболизм цитостатика, так и влияние более многочисленных, но сравнительно редких полиморфизмов обсуждавшихся в статье генов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill, 2011:145–68.
2. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics* 2013;14:315–24.
3. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364:1144–53.
4. Marsh S, Hoskins JM. Irinotecan pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010;11:1003–10.
5. Fujiwara Y, Minami H. An overview of the recent progress in irinotecan pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2010;11:391–406.
6. Ezzeldin HH, Diasio RB. Predicting fluorouracil toxicity: can we finally do it? *J Clin Oncol* 2008;26:2080–82.
7. Amstutz U, Froehlich TK, Largiad r CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 2011;12:1321–36.
8. Gervasini G, Vagace JM. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet* 2012;3:249.
9. Ieiri I. Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein and breast cancer resistance protein. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:85–105.
10. Jabir RS, Naidu R, Annuar MA, et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacogenomics* 2012;13:1979–88.
11. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011;63:157–81.
12. Nakanishi T, Tamai I. Genetic polymorphisms of OATP transporters and their impact on intestinal absorption and hepatic disposition of drugs. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:106–21.
13. Burger H, Loos WJ, Eechoute K, Verweij J, Mathijssen RH, Wiemer EA. Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Resist Updat* 2011;14:22–34.
14. Ciarimboli G, Lancaster CS, Schlatter E, et al. Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2012;18:1101–108.
15. Yonezawa A, Inui K. Organic cation transporter OCT/SLC22A and H(+)/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents. *Biochem Pharmacol* 2011;81:563–68.
16. Del Re M, Michelucci A, Simi P, Danesi R. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:442–50.
17. Turpeinen M, Zanger UM. Cytochrome P450 2B6: function, genetics, and clinical relevance. *Drug Metabol Drug Interact* 2012;27:185–97.
18. Brauch H, Schroth W, Goetz MP, et al. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol* 2013;31:176–80.
19. Schroth W, Goetz MP, Hamann U et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302:1429–36.
20. Ishimoto TM, Ali-Osman F. Allelic variants of the human glutathione S-transferase P1 gene confer differential cytoprotection against anticancer agents in *E. coli*. *Pharmacogenetics* 2002;12:543–53.
21. Köberle B, Tomicic MT, Usanova S, Kaina B. Cisplatin resistance: preclinical findings and clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 2010;1806:172–82.
22. Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2010;10:54–61.
23. Marsh S, Paul J, King CR, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4528–35.
24. McLeod HL, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol* 2010;28:3227–33.
25. Todd RC, Lippard SJ. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics* 2009;1:280–91.
26. Bohanes P, Labonte MJ, Lenz HJ. A review of excision repair cross-complementation group 1 in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:157–64.