

## Quimiorresistencia asociada a enzimas de citocromo P450 en cáncer pulmonar. Revisión descriptiva

Jesús Valencia-Cervantes<sup>1,2\*</sup>, Martha Patricia Sierra-Vargas<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación en Toxicología y Medicina Ambiental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México; <sup>2</sup>Estancias Posdoctorales por México 2022 (1), Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, CONAHCYT, Ciudad de México; <sup>3</sup>Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

### ABSTRACT

#### Chemoresistance associated with cytochrome P450 enzymes in lung cancer. Descriptive review.

Chemoresistance is the main reason for the limited efficacy of cancer therapy. It involves several signaling pathways, such as epigenetic factors, drug transporters, DNA damage repair mechanisms, cell death inhibition, epithelial-mesenchymal transition, and drug metabolism. Cytochrome P450 enzymes are catalytic hemoproteins that metabolize endogenous and exogenous compounds, and their expression influences treatment response. In this descriptive review, we examine the association between the expression or presence of cytochrome P450 enzyme polymorphisms and chemoresistance in lung cancer. A search was performed in PubMed and Science Direct databases using the terms “chemotherapy”, “lung cancer” and “CYP450”. Ex vivo and in vitro studies of human origin, published in the last 5 years, were included. Review, meta-analysis, and animal model studies were excluded. The search results revealed a total of 173 articles (2020-2024), including three cross-sectional studies involving a total of 179 patients (ex vivo) and two studies with in vitro models, in which the expression or presence of cytochrome P450 enzyme polymorphisms associated with treatment response was evaluated. Selected data describe that expression or polymorphisms of some cytochrome P450 enzyme isoforms, including 1A2, 2A6, 3A4, 1B1, 2C8, 2C9, 27C1, 2D6, are involved in chemoresistance in lung cancer.

#### Historial del artículo

Recibido: 7 mar 2024

Aceptado: 20 ene 2025

Disponible online: 1 may 2025

#### Palabras clave

Quimiorresistencia, citocromo P450, cáncer pulmonar, metabolismo de fármacos.

#### Keywords

Chemoresistance, cytochrome P450, lung cancer, drug metabolism.

Copyright © 2025 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*Autor para correspondencia:

Dr. Jesús Valencia Cervantes, Departamento de Investigación en Toxicología y Medicina Ambiental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Calzada de Tlalpan, 4502, Belisario Domínguez, Sec. 16, Tlalpan, Ciudad de México, 14080, México.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3638-6868>  
E-mail: [jesvalcer@gmail.com](mailto:jesvalcer@gmail.com)  
<https://revistabiomedica.mx>

## RESUMEN

La quimiorresistencia es la principal razón de la eficacia limitada de la terapia contra el cáncer e involucra una serie de vías de señalización, como factores epigenéticos, transportadores de fármacos, mecanismos de reparación de daños del ADN, inhibición de la muerte celular, transición epitelio-mesénquima y metabolismo de los fármacos. Las enzimas del citocromo P450 son hemoproteínas catalíticas que metabolizan compuestos endógenos y exógenos, y su expresión influye en la respuesta del tratamiento. En esta revisión descriptiva se examina la asociación entre la expresión o la presencia de polimorfismos de enzimas de citocromo P450 y la quimiorresistencia en cáncer de pulmón. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed y Science Direct utilizando los términos en inglés: “chemotherapy”, “lung cancer” y “CYP450”. Se incluyeron los estudios *ex vivo* e *in vitro* de origen humano, publicados en los últimos 5 años. Fueron excluidos los trabajos de revisión, metaanálisis y de modelos animales. Los resultados de la búsqueda revelaron un total de 173 artículos (2020-2024), incluidos tres estudios transversales que involucraron un total de 179 pacientes (*ex vivo*) y dos estudios con modelos *in vitro*, en los que se evaluó la expresión o la presencia de polimorfismos de enzimas de citocromo P450 asociados con la respuesta al tratamiento. La información seleccionada describe que la expresión o los polimorfismos de algunas isoformas de enzimas de citocromo P450, incluidas 1A2, 2A6, 3A4, 1B1, 2C8, 2C9, 27C1, 2D6, participan en la quimiorresistencia en cáncer pulmonar.

## INTRODUCCIÓN

Las células tumorales pueden exhibir resistencia previa al tratamiento (resistencia intrínseca) o desarrollar resistencia durante el tratamiento (resistencia adquirida). La quimiorresistencia representa una barrera importante para el éxito de la terapia, siendo la responsable del fallo del tratamiento en más del 90% de los pacientes e involucra diferentes mecanismos moleculares, entre ellos, los factores epigenéticos, transportadores de fármacos, mecanismos de reparación de daños en

el ADN, inhibición de la muerte celular, transición epitelio-mesénquima (TEM), alteración del blanco molecular de los fármacos antineoplásicos y su metabolismo (1). El metabolismo de los fármacos es realizado principalmente por las enzimas de citocromo P450 (CYP), hemo-proteínas catalíticas en las cuales un grupo tiol de la cisteína actúa como quinto ligando del átomo de hierro del grupo hemo y el sexto ligando es una molécula de agua, además de metabolizar compuestos exógenos y endógenos. Las enzimas CYP representan aproximadamente el 80% del metabolismo oxidativo y aproximadamente el 50% del metabolismo del total de los fármacos antineoplásicos; por lo que, se ha sugerido que la expresión de las enzimas de CYP en tejidos tumorales podría influir en la eficacia de la quimioterapia (2-4). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que el cáncer es una de las dos principales causas de muerte antes de los 70 años, con más de 19,3 millones de nuevos casos y 10 millones de muertes.

El cáncer de pulmón representa el 18% de todas las muertes por diversos tipos de cáncer, con 2,2 millones de casos nuevos y 1,8 millones de muertes. La tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados entre 2010 y 2014 fue del 20%, una tasa de supervivencia baja que refleja la eficacia limitada de los tratamientos, incluida la quimioterapia (5). El cáncer de pulmón se divide en dos tipos principales: cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). SCLC es un tumor neuroendocrino de alto grado y representa aproximadamente el 15% de los casos. El NSCLC representa aproximadamente el 85% de los casos y se ha subdividido en adenocarcinoma pulmonar (AD, 40%), cáncer de células escamosas de pulmón (25-30%) y cáncer de células grandes (1,3%).

El abordaje terapéutico incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o terapia molecular dirigida. La cirugía es la base del tratamiento para los estadios resecables y operables (estadios I, II), que se tratan de forma adyuvante con mitomicina, vindesina, cisplatino, ifosfamida, vinorelbina y etopósido. Por otro lado, el diagnóstico de esta enfermedad, en más

del 70% de los pacientes, se realiza en etapas tardías o cuando ya tienen diseminación metastásica, lo que corresponde a los estadios III y IV. El tratamiento estándar para el estadio IIIA resecable incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. Para los pacientes en estadio IIIB, el tratamiento incluye una combinación de quimioterapia y radioterapia como forma de tratamiento paliativo o radioterapia sola para aliviar el dolor. El tratamiento para el estadio IV incluye radioterapia paliativa, quimioterapia, terapia con láser o radioterapia endoscópica (6).

En el presente trabajo, se determinó la relación entre la expresión o la presencia de polimorfismos de CYP y su posible asociación con la quimiorresistencia en el tratamiento de cáncer de pulmón. La búsqueda de la información se realizó en la base de datos de PubMed y la de Science Direct utilizando los términos en

inglés: “chemotherapy”, “lung cancer” y “CYP450”. Los resultados revelaron un total de 173 artículos publicados entre 2020 y 2024. Se consideraron los estudios *ex vivo* e *in vitro* de origen humano. Se seleccionaron 3 estudios transversales que incluyeron un total de 179 pacientes (*ex vivo*) y 2 estudios de modelo *in vitro*. En la tabla 1 se indican los estudios sobre la relación entre la expresión o la presencia de polimorfismos de enzimas de CYP en cáncer de pulmón y la quimiorresistencia. Se incluyeron trabajos posteriores al 2020 para las referencias básicas y aquellos con resultados derivados de modelos de origen humano; se consideraron los resultados de cáncer pulmonar en general, sin considerar su clasificación. Se excluyeron las revisiones, los metaanálisis y los trabajos que utilizaron modelos animales. No se consideraron trabajos en español.

**Tabla 1.** Relación de enzimas de CYP en cáncer del pulmón y la quimiorresistencia.

| CYP                            | Expresión* | Modelo                      | Tipo de cáncer                     | Fármacos                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                | Ref. |
|--------------------------------|------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2A6 | –          | Sangre                      | NSCLC (N=63 pacientes) (Tailandia) | Osimertinib              | Los SNP de estas isoformas de CYP fueron asociados con la disminución del TTF y de la PFS en pacientes tratados con osimertinib.                                                                                                          | [19] |
| CYP1B1                         | ↑          | <i>In vitro</i>             | AD (A549)                          | Paclitaxel               | Las células A549 resistentes al tratamiento con paclitaxel presentan niveles elevados de CYP1B1 y del AhR. Y la inhibición de CYP1B1, mejora la sensibilidad a paclitaxel.                                                                | [20] |
| CYP2D6                         | ↓          | Sangre                      | NSCLC N=98 pacientes (China)       | Paclitaxel, docetaxel    | La disminución de la expresión de CYP2D6 afecta a genes implicados en la TEM, la señalización oncogénica, las vías inflamatorias y respuesta inmune que podría ser responsable de la resistencia al tratamiento sistémico con paclitaxel. | [37] |
| CYP2C8<br>CYP3A4               | ↑<br>↑     | Tejido tumoral y no tumoral | AD (N=18 pacientes) (Hungría)      | Paclitaxel, carboplatino | Un mayor número de copias de CYP2C8 y CYP3A4 que prevalece en pacientes que no respondieron al tratamiento con paclitaxel.                                                                                                                | [51] |
| CYP27C1                        | ↓          | <i>In vitro</i>             | AD (A549), NSCLC (H1299, H1975)    | Vinorelbina, pacritinib  | La inhibición de CYP27C1 muestra un menor efecto citotóxico al tratamiento farmacológico, favoreciendo la progresión, incrementando la proliferación celular y promover la migración celular.                                             | [54] |

Abreviaciones: tiempo al fallo del tratamiento (TTF), supervivencia libre de progresión (PFS), receptor de hidrocarburos arilo (AhR), transición epitelio-mesénquima (TEM), adenocarcinoma pulmonar (AD), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). \*Las flechas hacia arriba o hacia abajo indican un aumento o una disminución de la expresión de enzimas de CYP, respectivamente.

Los resultados sugieren que la expresión o la presencia de polimorfismos de algunas isoformas de CYP como 1A2, 2A6, 3A4, 1B1, 2C8, 2C9, 27C1 y 2D6 pueden asociarse con la quimiorresistencia de cáncer de pulmón. La información presentada plantea que la expresión y la presencia de polimorfismos de las isoformas de CYP deben ser consideradas para establecer un tratamiento efectivo. Además, la expresión de enzimas de CYP en el tejido tumoral es importante para el desarrollo de la terapia combinada, ya que el uso de inhibidores o inductores de estas enzimas puede tener efectos aditivos o sinérgicos con la terapia farmacológica.

### Metabolismo de fármacos modulado por enzimas de CYP

La familia de enzimas de CYP incluye 57 genes y más de 59 pseudogenes, divididos en 18 familias y 43 subfamilias (2-4). El metabolismo de los fármacos antineoplásicos comprende tres etapas. En la primera etapa, las enzimas de CYP catalizan reacciones de oxidación y reducción o de hidrólisis eliminando un átomo de hidrógeno o agregando un átomo de oxígeno, introduciendo un grupo reactivo o polar en la estructura química del xenobiótico o del fármaco. En la segunda etapa, los compuestos se transforman y conjugan en compuestos polares, y en la tercera fase, los compuestos conjugados son eliminados por transportadores tipo ABC dependientes de trifosfato de adenosina (7, 8).

Los pro-fármacos como la ciclofosfamida, la dacarbazina, la ifosfamida y el tegafur son farmacológicamente inactivos y requieren biotransformación a través de las enzimas de CYP para generar los metabolitos activos y ejercer su efecto sobre la molécula diana. Sin embargo, otro grupo de fármacos como el docetaxel, el etopósido, el gefitinib, el imatinib y la vinorelbina, cuando se metabolizan mediante enzimas de CYP, disminuyen su eficacia al generarse metabolitos con menor citotoxicidad que el fármaco original. Otros compuestos, por ejemplo, el Benzo[a]Pireno (B[a]P), un xenobiótico ambiental, metabolizado por este complejo enzimático, produce BaP-7,8-epóxido (BPDE), que es más tóxico y con potencial

carcinogénico (8). Entre las isoformas funcionales de las enzimas de CYP, 12 son responsables del 93% del metabolismo de los fármacos, identificándose hasta 1,839 reacciones en las que las isoformas de CYP 1A2, 2D6, 2C9 y 2C19 son responsables del 40% del metabolismo, mientras que CYP3A4, es responsable del 60% (2-4).

### Expresión de CYP en el tejido pulmonar

La presencia de enzimas de CYP en el tejido pulmonar se asocia con una actividad biológica que regula la activación e inactivación de los fármacos. Aunque la capacidad metabólica del pulmón es menor que la del hígado, el papel potencial de las enzimas pulmonares es importante debido al gasto cardíaco que reciben los pulmones. Independientemente de la vía de administración, el fármaco circula por los pulmones antes de llegar a otros órganos, incluido el hígado, donde se lleva a cabo el metabolismo de primer paso. Finalmente, la fracción del fármaco (sin metabolizar), sale del hígado hacia el torrente sanguíneo y llegará a los pulmones (9). En tejido pulmonar, los ARNm más abundantes de las enzimas de CYP fueron las isoformas 1B1, 2B6, 2C9 y 2E1, mientras que los menos abundantes fueron 1A1, 3A4, 3A5, 2D6, 1A2, 2A6 y 2A13 (10). El análisis del ARN total del tejido pulmonar reveló la presencia de 32 isoformas, incluidas 1A1, 1B1, 2F1, 4B1, 5A1, 8A1 y 27B1. Sin embargo, otras como 1A2, 2A6/7, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6 o 2E1 mostraron niveles de expresión más bajos en comparación con el hígado (11). Los perfiles de expresión de genes de CYP en tejidos pulmonares normales, incluida la mucosa bronquial (MB) y el parénquima pulmonar (PP), mostraron que las isoformas 1B1, 2F1, 4B1 y 4X se expresan en MB. Mientras que la expresión de las isoformas 1B1, 4B1, 5A1, 8A1 y 27A1 se identificaron en muestras de PP (12).

### Metabolismo por enzimas de CYP en tejido pulmonar

**Familia CYP1.** La familia CYP1 incluye tres subfamilias (1A, 1B, 1D) con tres genes funcionales (1A1, 1A2, 1B1) (2-4). La isoforma CYP1A1 es inducible, se expresa principalmente



en tejidos extrahepáticos, mientras que CYP1A2 es constitutiva expresada principalmente en tejido hepático (3). La enzima CYP1A1 metaboliza los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), las aminas aromáticas y heterocíclicas que se encuentran en productos de combustión como el humo del cigarrillo (13). Se detectó ARNm de CYP1A1 en tejido pulmonar de fumadores de cigarrillos, pero no en tejido de no fumadores, lo que sugiere que la transcripción de CYP1A1 puede ser inducida por el humo de cigarrillo que contiene HAP (14). A diferencia de CYP1A1, la expresión de ARNm de CYP1B1 es significativamente mayor en el pulmón, y metaboliza las aril-aminas y los HAP (15). CYP1A1 metaboliza diferentes antineoplásicos como erlotinib (16), gefitinib (17) y osimertinib (18), mientras que la isoforma CYP1B1 puede metabolizar el gefitinib, erlotinib y doxorrubicina (2).

El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs2069514 en CYP1A2 se asocia con la disminución significativa en el tiempo al fallo del tratamiento (TTF) en pacientes con NSCLC tratados con osimertinib. Estos hallazgos resaltan la importancia de tener en cuenta los factores genéticos en el tratamiento de este tipo de cáncer (19). En células epiteliales de carcinoma pulmonar A549 resistentes al tratamiento con paclitaxel, se observó mayor expresión de CYP1B1 y del receptor de hidrocarburos arilo (AhR), probablemente al periodo de exposición al paclitaxel. Sin embargo, la inhibición de CYP1B1 por [(E)-2,3',4,5'-tetrametoxistilbeno], incrementó la sensibilidad de las células al tratamiento con paclitaxel, así como la inhibición de la actividad y la expresión de glicoproteína P y la inactivación de las vías AKT/ERK que contribuyeron a la proliferación celular, la migración y la resistencia a los fármacos (20).

## Familia 2

*Subfamilia CYP2A.* Incluye seis miembros (2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F) y 15 genes/pseudogenes, incluidas las isoformas de CYP 2A6, 2A7 y 2A13 (2-4). En el tejido pulmonar, se observaron niveles de moderados a bajos de ARNm de las isoformas

2A6, 2A7 y 2A13. CYP2A6 es la principal isoforma responsable de la bioactivación de tegafur y letrozol. La isoforma CYP2A13 metaboliza la cumarina y la nicotina, además activa 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) un pro-carcinógeno presente en el humo de cigarrillo (21).

*Subfamilia CYP2B.* Incluye dos genes/pseudogenes (2B6, 2B7P) (2-4). CYP2B6 participa en el metabolismo de artemisinina, la ketamina, el propofol, el bupropión, la nevirapina y el efavirenz, así como los pro-fármacos como la ciclofosfamida, la ifosfamida, el tiotepa, la procarbazona y el tamoxifeno (22).

*Subfamilia CYP2C.* Incluye ocho genes/pseudogenes (2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2C23P, 2C58P, 2C59P, 2C60P) que son responsables del metabolismo de aproximadamente el 20% de los fármacos clínicos (2-4). La isoforma CYP2C8 es responsable del metabolismo de osimertinib (18), paclitaxel (23), everolimus (24), alectinib (25), brigatinib (26), dabrafenib (26, 27), gefitinib, lorlatinib (27-29), selpercatinib (29-31) y tepotinib (31, 32). El SNP rs1057910 en CYP2C9 se asoció con una disminución del TTF y de la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con NSCLC que recibieron tratamiento con osimertinib (19).

*Subfamilia CYP2D.* Incluye tres genes/pseudogenes (2D6, 2D7, 2D8P) (2-4). CYP2D6 participa en el metabolismo del 20-25% de todos los fármacos utilizados clínicamente, especialmente en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y cardiovasculares. La expresión de ARNm y la proteína de CYP2D6 fue menor en el pulmón que en el hígado (33). CYP2D6 metaboliza erlotinib (34), gefitinib (34), tepotinib (35) y capmatinib (36). La disminución de la expresión de CYP2D6 en muestras de tejido de pacientes con NSCLC, afecta a un conjunto de genes implicados en la TEM, la señalización oncogénica y las vías inflamatorias; además mayor expresión de genes inmunomoduladores, la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), la carga mutacional relativamente alta e infiltración de linfocitos. Finalmente, se encontró que las alteraciones de la metilación del ADN se correlacionaron con

la expresión de ARNm y el número de copias de CYP2D6 (37).

*Subfamilia CYP2E.* Involucra únicamente al gen CYP2E1 (2-4). Los tejidos pulmonares normales mostraron niveles moderados de ARNm de CYP2E1, mientras que en tejido tumoral pulmonar mostraron niveles bajos (38). CYP2E1 metaboliza compuestos de bajo peso molecular, como etanol, acetona y solventes orgánicos, como halotano y paracetamol (39) y el fármaco tepotinib (31, 32).

### Familia 3.

La familia CYP3 incluye una única subfamilia 3A que comprende ocho genes/pseudogenes (3A4, 3A5, 3A7, 3A43, 3A51P, 3A52P, 3A54P, 3A137P) (2-4). CYP3A se expresa en el pulmón humano, particularmente en células epiteliales bronquiales y alveolares, glándulas bronquiales y macrófagos alveolares. CYP3A5 se expresa principalmente en los pulmones (40). La inducción de CYP3A5 por glucocorticoides en el pulmón puede desempeñar un papel fisiológico en el mantenimiento de la homeostasis de las hormonas esteroideas (41). Además, CYP3A5 contribuye a la activación de NNK y B[a]P en el pulmón (42). La familia CYP3A metaboliza los fármacos ceritinib (43), crizotinib (44), dacomitinib (45), docetaxel (46), entrectinib (47), mobocertinib (48), vinorelbina (49) y lurbinectedina (50). En muestras de adenocarcinoma sin tratamiento previo, utilizando un método cuantitativo de alto rendimiento basado en la reacción en cadena de la polimerasa, se observó un mayor número de copias de CYP2C8 y CYP3A4 que prevalecen en pacientes que no respondieron al tratamiento con paclitaxel (51).

### Implicaciones de la expresión de CYP en cáncer de pulmón

Las enzimas de CYP muestran patrones de expresión específicos según el tipo de célula y el tejido. En pacientes con AD (511 pacientes), se encontró que el grupo con baja expresión de CYP4B1 tuvo una supervivencia general y una supervivencia libre de recaída más bajas que el grupo con alta expresión (52). La baja expresión de CYP27A1 se asoció con un pronóstico desfavorable de los pacientes con

AD (535 pacientes) en comparación con individuos sanos (59 normales), además se identificó una correlación positiva entre la expresión de CYP27A1 con los niveles de infiltración de células inmunes (53). La inhibición de la expresión de CYP27C1 en líneas celulares de cáncer de pulmón humano (A549, H1975) incrementó la proliferación celular, la formación de colonias y la migración.

Además, también se detectó una transducción aberrante de la señal IGF-1R/Akt/p53 en células de cáncer de pulmón humano por inhibición de CYP27C1, mostrando una mayor tolerancia al tratamiento farmacológico con vinorelbina, picropodofilina, pacritinib y SKLB610 (54). La disminución de la expresión de CYP2S1 en células de cáncer de pulmón A549 resultó en una disminución de la proliferación, invasión y migración celular. En tejidos de AD (52 pacientes) con expresión elevada de CYP2S1 se observó un tiempo de supervivencia más corto, sugiriendo que CYP2S1 ejerce una función supresora de cáncer de pulmón y ser un marcador de pronóstico desfavorable para la supervivencia (55).

### Regulación genética de CYP y su asociación con la susceptibilidad a cáncer de pulmón.

El contenido de algunos compuestos químicos que se encuentran en el humo del cigarrillo tiene el potencial de causar cáncer de pulmón. Sin embargo, no todos los fumadores desarrollan la enfermedad, lo que refleja la importancia de las interacciones entre la susceptibilidad y la exposición ambiental en la tumorigénesis, siendo la contaminación del aire uno de los principales factores que tiene un impacto grave en la salud, aumentando el riesgo y la incidencia de enfermedades pulmonares como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer. En células epiteliales de pulmón normales, BEAS-2B y en células de cáncer de pulmón (HCC-827, NCI-H358, NCI-H292, A549), expuestas a material particulado PM<sub>10</sub> (ERM-polvo fino CZ120) durante siete días, incrementó la expresión de 4 genes (*CYP1A1*, *CYP1B1*, *LINC01816* y *BPIFA2*) de los cuales, las isoformas de *CYP1A1* y *CYP1B1* se relacionaron con la incidencia de cáncer de pulmón

probablemente porque participan en el metabolismo de HAP (56).

Se ha demostrado que un aumento de sustancias químicas cancerígenas en el ambiente provoca cambios genéticos. El tratamiento con (B[a]P) en células de cáncer de pulmón 16HBE-T, así como en tejidos de cáncer de pulmón y exosomas séricos de pacientes con cáncer de pulmón, se identificó la sobreexpresión de ARN circular, circ0087385, promueve el daño del ADN durante las primeras etapas de la carcinogénesis química. Además, se incrementa la expresión de CYP1A1, metaboliza el B[a]P a BPDE, contrariamente, la inhibición de circ0087385 o CYP1A1 disminuye los niveles de BPDE y aductos de BPDE-ADN (57). Una gran cantidad de genes contienen SNP que incrementan la susceptibilidad al riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Los datos del Consorcio Internacional de Cáncer de Pulmón (29,266 casos) y el Biobanco del Reino Unido (2,155 casos) mostraron que la variante genética rs56113850 C>T ubicada en el intrón 4 de *CYP2A6* se asocia significativamente con una disminución del riesgo de cáncer de pulmón entre fumadores (OR = 0,88). La intensidad del tabaquismo representa el 82,3% del efecto de la actividad del *CYP2A6* sobre el riesgo de cáncer de pulmón (58).

La genotipificación de 5 SNP en *CYP2B6* en una población China con 507 casos se identificó que el rs2099361, el alelo G en rs4803418 y el alelo T en rs4803420 se asociaron con una mayor susceptibilidad al cáncer de pulmón (59). Los polimorfismos de *CYP3A4* como rs4646440 se relacionaron con un mayor riesgo de cáncer de pulmón (OR= 2,64), mientras que rs4646437 desempeña un papel protector (OR=0,48) y rs35564277 se consideró como un factor protector en no fumadores (OR= 0,50) (60). En otro estudio que incluyó a 510 pacientes con NSCLC, se genotipificaron SNP de los genes *CYP4F2* y *CYP3A5*, donde se identificó que los loci rs3093105 y rs3093106 del gen *CYP4F2* se asociaron con un menor riesgo de cáncer de pulmón (OR= 0,64). Asimismo, locus rs10242455 del gen *CYP3A5* (OR= 0,71) se asoció con un riesgo reducido de cáncer de pulmón de células escamosas

(61). La genotipificación de los polimorfismos del gen *CYP24A1* de 550 pacientes en locus rs6022999 se asoció con el riesgo de cáncer de pulmón. El análisis de los haplotipos GTAT y ATGC, se relacionó con un menor riesgo y rs6068816 no presentó asociación con el riesgo de cáncer de pulmón, considerando que rs6022999 puede ser un biomarcador genético de la susceptibilidad al cáncer pulmonar en la población China (62). En otro estudio con 237 casos de NSCLC, las variantes de *CYP2A6* (OR= 4.2) mostraron un riesgo significativo de NSCLC y la expresión de *CYP2A6* en fumadores aumentó el riesgo de 4,2 a 5,6 veces (63).

### Relevancia de otras subfamilias CYP en la progresión del cáncer de pulmón

Se ha demostrado que la expresión de algunas isoformas de CYP incrementan la quimiorresistencia como se ha descrito, sin embargo, también hay otras subfamilias que pueden estar involucradas en este proceso, como *CYP4F* (4F3, 4F11, 4F12, 4F22) involucrada en el metabolismo de los ácidos grasos, ácido araquidónico, leucotrieno B4 y las prostaglandinas (41,64). Las isoformas *CYP2J2* y *CYP2U1* que participan en el metabolismo del ácido araquidónico (65), las isoformas *CYP 5A1* y *8A1* participan en la vía de la ciclooxigenasa y la isoforma *CYP24A1* que convierte D3-1,25-dihidroxitamina a sus derivados 24-hidroxil (66). Sin embargo, aún se desconoce su papel en el metabolismo de fármacos antineoplásicos, por lo que se necesitan de investigaciones futuras.

### CONCLUSIONES

La expresión y la presencia de polimorfismos de algunas isoformas de las enzimas de CYP en el cáncer de pulmón fue asociada con quimiorresistencia debido al metabolismo de los fármacos antineoplásicos, afectando así la eficacia de la terapia. Durante las últimas dos décadas, se ha propuesto determinar la expresión de las enzimas CYP para mejorar la quimioterapia. La presencia de enzimas CYP en tejidos de cáncer de pulmón ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos inhibidores o inductores de estas enzimas, con la administración



simultánea de fármacos antineoplásicos, incrementando una mejor respuesta al tratamiento. Sin embargo, a pesar del progreso actual, es necesario el cumplimiento de los siguientes enfoques futuros: (1) más estudios para demostrar que la expresión de CYP en el sitio de origen del cáncer o en el tejido adyacente es fundamental para la eficacia terapéutica, (2) la identificación de variantes de expresión genética de CYP en población mexicana nos permitiría establecer el esquema terapéutico personalizado, (3) determinar la participación de los factores de transcripción nucleares como el receptor constitutivo de androstanos, el receptor de pregnano X o el receptor de retinoide X que regulan la expresión de CYP y (4) evaluar la farmacocinética y la farmacodinámica de antineoplásicos de nueva generación.

## FINANCIACIÓN

Los autores agradecen al financiamiento del Proyecto de Ciencia Frontera 2019 (CF-MG-20191024195736984-840342) y a Estancias Posdoctorales por México 2022 (1), Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, CONAHCYT.

## CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

JVC y MPSV concibieron y diseñaron este manuscrito. JVC y MPSV recopilaron y analizaron los datos y revisaron el manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Gonçalves AC, Richiandone E, Jorge J, Polónia B, Xavier CPR, et al. Impact of cancer metabolism on therapy resistance - clinical implications. *Drug Resist Updat*. 2021 Dec; 59: 100797-824. doi: 10.1016/j.drup.2021.100797.
2. Alzahrani AM, Rajendran P. The Multifarious Link between Cytochrome P450s and Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jan 3;2020:3028387. doi: 10.1155/2020/3028387.
3. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov; 22(23): 12808-24. doi: 10.3390/ijms222312808.
4. Guengerich FP. Inhibition of cytochrome P450 enzymes by drugs-molecular basis and practical applications. *Biomol Ther (Seoul)*. 2022 Jan; 30(1):1-18. doi: 10.4062/biomolther.2021.102.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71(3): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
6. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol*. 2023 Mar 7;30(3):3160-75. doi: 10.3390/curroncol30030239.
7. Susa ST, Hussain A, Preuss CV. Drug metabolism. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442023/>.
8. Phang-Lyn S, Llerena VA. Biochemistry, Biotransformation. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544353/>.
9. Dong L, Zhuang X. Insights into Inhalation Drug Disposition: The Roles of Pulmonary Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25;25(9):4671. doi: 10.3390/ijms25094671.
10. Nwabufu CK, Hoque MT, Yip L, Khara M, Mubareka S, Pollanen MS, et al. SARS-CoV-2 infection dysregulates the expression of clinically relevant drug metabolizing enzymes in Vero E6 cells and membrane transporters in human lung tissues. *Front Pharmacol*. 2023 Apr; 14: 1124693-709. doi: 10.3389/fphar.2023.1124693.
11. Robinson JF, Hamilton EG, Lam J, Chen H, Woodruff TJ. Differences in cytochrome p450 enzyme expression and activity in fetal and adult tissues. *Placenta*. 2020 Oct; 100: 35-44. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.009.
12. Evangelista EA, Cho CW, Aliwarga T, Totah RA. Expression and function of eicosanoid-producing cytochrome P450 enzymes in solid tumors. *Front Pharmacol*. 2020 Jun; 11:828-43. doi: 10.3389/fphar.2020.00828.
13. Smith JN, Gaither KA, Pande P. Competitive metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): an assessment using in vitro metabolism and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul; 19(14): 8266-80. doi: 10.3390/ijerph19148266.
14. Gu Q, Chen F, Chen N, Wang J, Li Z, Deng X. Effect of EGCG on bronchial epithelial cell premalignant lesions induced by cigarette smoke and on its CYP1A1 expression. *Int J Mol Med*. 2021 Dec; 48(6): 220-35. doi: 10.3892/ijmm.2021.5053.
15. Mikstacka R, Dutkiewicz Z. New perspectives of CYP1B1 inhibitors in the light of molecular studies. *Processes*. 2021 May; 9(5): 817-37. <https://doi.org/10.3390/pr9050817>.



16. Liao D, Liu Z, Zhang Y, Liu N, Yao D, Cao L, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and transporters contribute to the individual variations of erlotinib steady state trough concentration, treatment outcomes, and adverse reactions in epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer patients. *Front Pharmacol*. 2020 May; 11: 664-75. doi: 10.3389/fphar.2020.00664.
17. Liu L, Wang Q, Xie C, Xi N, Guo Z, Li M, et al. Drug interaction of nintedanib and gefitinib involving CYP1A1 and efflux transporters in non-small cell lung cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr; 87(4): 2098-110. doi: 10.1111/bcp.14621.
18. Kolesar J, Peh S, Thomas L, Baburaj G, Mukherjee N, Kantamneni R, et al. Integration of liquid biopsy and pharmacogenomics for precision therapy of EGFR mutant and resistant lung cancers. *Mol Cancer*. 2022 Feb; 21(1): 61-83. doi: 10.1186/s12943-022-01534-8.
19. Majam T, Sukasem C, Reungwetwattana T, Chansriwong P, Atasilp C, Trachu N, et al. CYP450 and drug efflux transporters polymorphism influence clinical outcomes of Thai osimertinib-treated non-small cell lung cancer patients. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 6;14:1222435. doi: 10.3389/fphar.2023.1222435.
20. Lin H, Hu B, He X, Mao J, Wang Y, Wang J, et al. Overcoming Taxol-resistance in A549 cells: A comprehensive strategy of targeting P-gp transporter, AKT/ERK pathways, and cytochrome P450 enzyme CYP1B1 by 4-hydroxyemodin. *Biochem Pharmacol*. 2020 Jan;171:113733. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113733.
21. Vrzal R. Genetic and enzymatic characteristics of CYP2A13 in relation to lung damage. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov; 22(22): 12306-21. doi: 10.3390/ijms22212306.
22. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmüller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 functional variability in drug metabolism and exposure across populations-implication for drug safety, dosing, and individualized therapy. *Front Genet*. 2021 Jul; 12: 692234-55. doi: 10.3389/fgene.2021.692234.
23. Hofman J, Vagiannis D, Chen S, Guo L. Roles of CYP3A4, CYP3A5 and CYP2C8 drug-metabolizing enzymes in cellular cytostatic resistance. *Chem Biol Interact*. 2021 May; 340: 109448-59. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109448.
24. Fatunde OA, Brown SA. The role of CYP450 drug metabolism in precision cardio-oncology. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan; 21(2): 604-30. doi: 10.3390/ijms21020604.
25. Liu YN, Chen J, Wang J, Li Q, Hu GX, Cai JP, et al. Effects of drug-drug interactions and CYP3A4 variants on alectinib metabolism. *Arch Toxicol*. 2023 Aug; 97(8): 2133-42. doi: 10.1007/s00204-023-03524-1
26. Tugnait M, Gupta N, Hanley MJ, Sonnichsen D, Kerstein D, Dorer DJ, et al. Effects of strong CYP2C8 or CYP3A inhibition and CYP3A induction on the pharmacokinetics of brigatinib, an oral anaplastic lymphoma kinase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020 Feb; 9(2): 214-23. doi: 10.1002/cpdd.723.
27. Nebot N, Won CS, Moreno V, Muñoz-Couselo E, Lee DY, Gasal E, et al. Evaluation of the effects of repeat-dose dabrafenib on the single-dose pharmacokinetics of rosuvastatin (OATP1B1/1B3 substrate) and midazolam (CYP3A4 substrate). *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Sep; 10(9): 1054-63. doi: 10.1002/cpdd.937.
28. Chen J, O'Gorman MT, James LP, Klammer KJ, Mugundu G, Pithavala YK. Pharmacokinetics of lorlatinib after single and multiple dosing in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase I/II study. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Oct; 60(10): 1313-24. doi: 10.1007/s40262-021-01015-z.
29. Stypinski D, Fostvedt L, Lam JL, Vaz A, Johnson TR, Boerma JS, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of lorlatinib (PF-06463922) and evaluation of the impact of radiolabel position and other factors on comparability of data across 2 ADME studies. *J Clin Pharmacol*. 2020 Sep; 60(9): 1254-67. doi: 10.1002/jcph.1621.
30. Højer Wang L, Wehland M, Wise PM, Infanger M, Grimm D, Kreissl MC. Cabozantinib, vandetanib, pralsetinib and selipercatinib as treatment for progressed medullary thyroid cancer with a main focus on hypertension as adverse effect. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan; 24(3): 2312-29. <https://doi.org/10.3390/ijms24032312>.
31. Markham A. Selpercatinib: First approval. *Drugs*. 2020 Jul; 80(11): 1119-24. doi: 10.1007/s40265-020-01343-7.
32. Abdelhameed AS, Attwa MW, Kadi AA. Identification of iminium intermediates generation in the metabolism of tepotinib using LC-MS/MS: in silico and practical approaches to bioactivation pathway elucidation. *Molecules*. 2020 Oct; 25(21): 5004-20. <https://doi.org/10.3390/molecules25215004>.
33. Collins JM, Lester H, Shabnaz S, Wang D. A frequent CYP2D6 variant promotes skipping of exon 3 and reduces CYP2D6 protein expression in human liver samples. *Front Pharmacol*. 2023 Jul; 14: 1186540-52. doi: 10.3389/fphar.2023.1186540.
34. Luong TT, McAnulty MJ, Evers DL, Reinhardt BJ, Weina PJ. Pre-clinical drug-drug interaction (DDI) of gefitinib or erlotinib with cytochrome P450 (CYP) inhibiting drugs, fluoxetine and/or losartan. *Curr Res Toxicol*. 2021 Jun; 2: 217-24. doi: 10.1016/j.crtol.2021.05.006.
35. Vagiannis D, Budagaga Y, Morell A, Zhang Y, Novotná E, Skarka A, et al. Tepotinib inhibits several drug efflux transporters and biotransformation enzymes: the role in drug-drug interactions and targeting cytostatic resistance in vitro and ex vivo. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov; 22(21): 11936-53. doi: 10.3390/ijms222111936.

36. Chen X, Isambert N, López-López R, Giovannini M, Pognan N, Kapoor S, et al. Effect of capmatinib on the pharmacokinetics of substrates of CYP3A (midazolam) and CYP1A2 (caffeine) in patients with MET-dysregulated solid tumours. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Mar; 89(3): 1046-55. doi: 10.1111/bcp.15544.
37. Luo R, Ge C, Xiao X, Song J, Miao S, Tang Y, et al. Identification of genetic variations associated with drug resistance in non-small cell lung cancer patients undergoing systemic treatment. *Brief Bioinform*. 2021 Nov 5;22(6):bbab187. doi: 10.1093/bib/bbab187.
38. Jia L, Gao F, Hu G, Fang Y, Tang L, Wen Q, et al. A novel cytochrome P450 2E1 inhibitor Q11 is effective on lung cancer via regulation of the inflammatory microenvironment. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Dec; 10(35): e2303975-88. doi: 10.1002/adv.202303975.
39. Harjumäki R, Pridgeon CS, Ingelman-Sundberg M. CYP2E1 in alcoholic and non-alcoholic liver injury. Roles of ROS, reactive intermediates and lipid overload. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul; 22(15): 8221-41. doi: 10.3390/ijms22158221.
40. Klyushova LS, Perepechaeva ML, Grishanova AY. The role of CYP3A in health and disease. *Biomedicines*. 2022 Oct; 10(11): 2686-738. doi: 10.3390/biomedicines10112686.
41. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Feb; 6(1): 94-124. doi: 10.1038/s41392-020-00443-w.
42. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism-a brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot*. 2021 Jun; 11(3): 94-114. doi: 10.3390/jox11030007.
43. Hurtado FK, de Braud F, De Castro Carpeño J, de Miguel Luken MJ, Wang D, Scott J, et al. Effect of ceritinib on the pharmacokinetics of coadministered CYP3A and 2C9 substrates: a phase I, multicenter, drug-drug interaction study in patients with ALK+ advanced tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021 Apr; 87(4): 475-86. doi: 10.1007/s00280-020-04180-3.
44. Bland AR, Shrestha N, Rosengren RJ, Ashton JC. Does crizotinib auto-inhibit CYP3A in vivo. *Pharmacology*. 2020 May; 105(11-12): 715-18. doi: 10.1159/000506996.
45. Piscitelli J, Chen J, LaBadie RR, Salageanu J, Chung CH, Tan W. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of dacomitinib. *Clin Drug Investig*. 2022 Mar; 42(3): 221-35. doi: 10.1007/s40261-022-01125-x.
46. van der Heijden LT, Ribbers CA, Vermunt MAC, Pluim D, Acda M, Tibben M, et al. Is higher docetaxel clearance in prostate cancer patients explained by higher CYP3A? An in vivo phenotyping study with midazolam. *J Clin Pharmacol*. 2024 Feb; 64(2): 155-63. doi: 10.1002/jcph.2362.
47. Meneses-Lorente G, Bentley D, Guerini E, Kowalski K, Chow-Maneval E, Yu L, et al. Characterization of the pharmacokinetics of entrectinib and its active M5 metabolite in healthy volunteers and patients with solid tumors. *Invest New Drugs*. 2021 Jun; 39(3): 803-11. doi: 10.1007/s10637-020-01047-5.
48. Gupta N, Largajolli A, Witjes H, Diderichsen PM, Zhang S, Hanley MJ, et al. Mobocertinib dose rationale in patients with metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertions: exposure-response analyses of a pivotal phase I/II study. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Aug; 112(2): 327-34. doi: 10.1002/cpt.2622.
49. Dhyani P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri DC, et al. Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell Int*. 2022 Jun; 22(1): 206-26. doi: 10.1186/s12935-022-02624-9.
50. Moreno I, Hernández T, Calvo E, Fudio S, Kahatt C, Fernández C, et al. Impact of a moderate CYP3A4 inducer (Bosentan) on lurbinectedin pharmacokinetics and safety in patients with advanced solid tumors: an open-label, two-way, crossover, phase Ib drug-drug interaction study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jan; 17(2): 182-97. doi: 10.3390/ph17020182.
51. Incze E, Mangó K, Fekete F, Kiss ÁF, Póti Á, Harkó T, et al. Potential association of cytochrome P450 copy number alteration in tumour with chemotherapy resistance in lung adenocarcinoma patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug; 24(17): 13380-96. doi: 10.3390/ijms241713380.
52. Liu X, Jia Y, Shi C, Kong D, Wu Y, Zhang T, et al. CYP4B1 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2021 Feb 16;16(2):e0247020. doi: 10.1371/journal.pone.0247020.
53. Yin Y, He M, Huang Y, Xie X. Transcriptomic analysis identifies CYP27A1 as a diagnostic marker for the prognosis and immunity in lung adenocarcinoma. *BMC Immunol*. 2023 Oct 10;24(1):37. doi: 10.1186/s12865-023-00572-1.
54. Mo HY, Wei QY, Zhong QH, Zhao XY, Guo D, Han J, et al. Cytochrome P450 27C1 Level Dictates Lung Cancer Tumorigenicity and Sensitivity towards Multiple Anticancer Agents and Its Potential Interplay with the IGF-1R/Akt/p53 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 16;23(14):7853. doi: 10.3390/ijms23147853.
55. Guo H, Zeng B, Wang L, Ge C, Zuo X, Li Y, et al. Knockdown CYP2S1 inhibits lung cancer cells proliferation and migration. *Cancer Biomark*. 2021;32(4):531-9. doi: 10.3233/CBM-210189.

56. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):733-44. doi: 10.1038/nrc1190.
57. Holme JA, Vondráček J, Machala M, Lagadic-Gossmann D, Vogel CFA, Le Ferrec E, et al. Lung cancer associated with combustion particles and fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) - The roles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Biochem Pharmacol*. 2023 Oct;216:115801. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115801.
58. Kang D, Jung IB, Lee SY, Park SJ, Kwon SJ, Park DH, et al. Particulate matter less than 10µm (PM<sub>10</sub>) activates cancer related genes in lung epithelial cells. *Inhal Toxicol*. 2020 Nov-Dec;32(13-14):487-93. doi: 10.1080/08958378.2020.1850936.
59. Zhang N, Qiu M, Yao S, Zhou H, Zhang H, Jia Y, et al. Circ0087385 promotes DNA damage in benzo(a)pyrene-induced lung cancer development by upregulating CYP1A1. *Toxicol Sci*. 2024 Mar 26;198(2):221-32. doi: 10.1093/toxsci/kfae017.
60. Du M, Xin J, Zheng R, Yuan Q, Wang Z, Liu H, et al. CYP2A6 Activity and Cigarette Consumption Interact in Smoking-Related Lung Cancer Susceptibility. *Cancer Res*. 2024 Feb 15;84(4):616-25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0900.
61. Ma X, Zang X, Yang L, Zhou W, Li Y, Wei J, et al. Genetic polymorphisms in CYP2B6 may be associated with lung cancer risk in the Chinese Han population. *Expert Rev Respir Med*. 2023 Dec;17(12):1297-305. doi: 10.1080/17476348.2024.2302199.
62. Jia Z, Zhou W, Zhang G, Fu J, Li D, Ren L. CYP3A4 genetic variants are associated with susceptibility of non-small cell lung cancer in a Shaanxi Han population. *Genomics*. 2020 Sep;112(5):3465-72. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.05.023.
63. He R, Li M, Li A, Dang W, Yang T, Li J, et al. CYP4F2 and CYP3A5 gene polymorphisms and lung cancer in Chinese Han population. *Clin Exp Med*. 2020 Aug;20(3):461-8. doi: 10.1007/s10238-020-00631-6.
64. Xiong Q, Jiao Y, Yang P, Liao Y, Gu X, Hu F, et al. The association study between CYP24A1 gene polymorphisms and risk of liver, lung and gastric cancer in a Chinese population. *Pathol Res Pract*. 2020 Dec;216(12):153237. doi: 10.1016/j.prp.2020.153237.
65. Ni KD, Liu JY. The functions of cytochrome P450 ω-hydroxylases and the associated eicosanoids in inflammation-related diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Sep; 12: 716801-15. doi: 10.3389/fphar.2021.716801.
66. Wang Z, Yong Chan EC. Inhibition of cytochrome P450 2J2-mediated metabolism of rivaroxaban and arachidonic acid by ibrutinib and osimertinib. *Drug Metab Dispos*. 2022 Oct; 50(10): 1332-41. doi: 10.1124/dmd.122.000928.