Bioactivación enzimática de hidrocarburos aromáticos policíclicos: una vía clave hacia la carcinogénesis mediada por Citocromo P450

*Alexa Dahé Ortíz Del Collado, Francisco Hernández-Luis**

RESUMEN

En esta comunicación se presenta una revisión sobre la participación de algunas de las enzimas de la familia del Citocromo P450 (CYP450) en la biotransformación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos cuyas consecuencias impactan el comportamiento de estos compuestos como agentes progenotóxicos y carcinogénicos

INTRODUCCIÓN

La exposición ambiental a compuestos potencialmente carcinogénicos representa un riesgo constante para la salud humana. Entre ellos, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) destacan por su ubicuidad y por requerir una activación metabólica para ejercer su efecto tóxico. Esta transformación, conocida como bioactivación, convierte a estos compuestos inactivos en metabolitos altamente reactivos capaces de interactuar con el ácido desoxirribonucleico (ADN). Esto desencadena procesos genotóxicos que, si no son reparados de forma eficaz, pueden dar paso a mutaciones estables en el genoma celular, promoviendo el inicio y la progresión del proceso carcinogénico.

La comprensión de este fenómeno requiere abordar los temas de la bioactivación y genotoxicidad provocada por compuestos químicos. Estos comportamientos no sólo facilitan la explicación del potencial mutagénico de diversas sustancias, sino que permiten también identificar los elementos que determinan su peligrosidad.

La genotoxicidad se refiere a la habilidad de agentes químicos, físicos y biológicos, para dañar la información genética de las células, no sólo al ADN *per se*, sino a todos aquellos componentes celulares que se encuentran relacionados con la funcionalidad y comportamiento de los cromosomas, como las estructuras del huso mitótico, así como a proteínas que intervienen en procesos de reparación o condensación del ADN. (Dural et al, 2020) El material genético está expuesto a daño constante no sólo por factores intrínsecos del metabolismo intracelular, sino a la exposición a sustancias genotóxicas y pro-genotóxicas. Estas últimas provocan daño tras el proceso de su activación metabólica. Las reacciones de bioactivación son en su mayoría mediadas por la familia de enzimas agrupadas bajo la denominación de citocromo P450 (CYP450). Estan conformadas por un grupo de hemoproteínas que juegan un papel crucial en la biotransformación de xenobióticos en el organismo participando principalmente en reacciones de oxidación. Diversos informes indican que en humanos cerca del 80% del metabolismo oxidante, y aproximadamente el 50% de la eliminación de compuestos externos al organismo (xenobióticos), está relacionada a una o más enzimas del CYP450. (Wu et al, 2024). Esta participación lo posiciona como un sistema enzimático clave para el estudio de la biotransformación de xenobióticos; entre ellos, los compuestos carcinogénicos. Uno de los grupos de xenobióticos pro-genotóxicos son los HAPs. Su importancia radica en su alta prevalencia en el ambiente (producto de la combustión incompleta de materia orgánica) y las diversas rutas de exposición humana a estas sustancias. La acumulación del daño genético provocado por la exposición repetida a estos compuestos y sus productos metabólicos, junto con fallas en los sistemas de reparación del ADN, pueden favorecer eventos claves como la activación de protooncogenes, la inactivación de genes supresores de tumores y la evasión de mecanismos de control celular; lo que constituye una vía directa hacia la carcinogénesis. (Pérez-Morales López *et al.*, 2016) Por lo que, mediante la revisión sistemática de artículos científicos, este trabajo pretende analizar el papel del CYP450 en la bioactivación de HAPs como parte importante de esta área del conocimiento en la Toxicología química.

Se plantea como hipótesis que la expresión y actividad diferencial de las enzimas de la familia CYP450, junto con la frecuencia y tipo de exposición a compuestos genotóxicos, determinan la magnitud del riesgo de efectos tóxicos y el desarrollo de enfermedades relacionadas.

El objetivo de esta revisón es presentar los conocimientos publicados en artículos de revistas indizadas que muestran los avances en la comprension del papel de los HAPs como agentes carcinogénicos y la problemática actual que manifiesta su biotransformación por el CYP450.

2. METODOLOGÍA

2.1 Estrategia de búsqueda para la identificación y selección de estudios

2.1.1 Criterios de selección

Se consideraron artículos publicados hasta el año 2024, sin restringir un periodo específico de búsqueda, aunque la literatura utilizada abarca publicaciones desde el 2004. Se dio preferencia a estudios escritos en inglés por su predominancia en la divulgación científica actual, sin excluir trabajos en español que resultaron pertinentes para los objetivos del presente trabajo. En el caso de artículos de revistas científicas, se procuró que el factor de impacto fuera igual o superior a 1.0. Para cada artículo identificado, se revisó el título, el resumen (abstract) y, cuando fue posible, el texto completo.

*Facultad de Química, UNAM
franher@unam.mx

Criterios de inclusión:

Estudios que evalúan el papel de las enzimas de la superfamilia CYP450 en la bioactivación de hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Estudios que vinculan dicha bioactivación con procesos iniciadores de daño a biomoléculas o células asociado a la carcinogénesis.

Estudios que evalúan el efecto genotóxico y pro-genotóxico de la biotransformación de compuestos aromáticos policíclicos mediante las enzimas CYP.

Criterios de exclusión:

Estudios que evalúan el efecto de la superfamilia de enzimas CYP en la biotransformación de xenobióticos no genotóxicos.

Artículos sin respaldo de revisión por pares.

Artículos publicados en revistas indizadas con factor de impacto menor a 1.0.

Una vez que los artículos de relevancia fueron seleccionados, se extrajo la información que fue sometida a un *cross-check* o verificación cruzada.

2.1.2 Bases de datos consultadas

Los artículos fueron buscados y seleccionados mediante el uso de las bases de datos PubMed y ScienceDirect (Elsevier); así como el uso de Google Scholar para obtener publicaciones con información actualizada y de relevancia en el estudio.

2.1.3 Palabras claves

La metodología de búsqueda en las bases de datos previamente mencionadas, así como en Google Scholar, se hizo mediante el uso de las siguientes palabras claves:

Bioactivation, biotransformation, carcinogenesis, CYP o CYP450 o Cytochrome P450, genotoxicity o genetic toxicity, pro-genotoxicity, polycyclic aromatic hydrocarbons o PAHs; así como una combinación de ellas para encontrar artículos de relevancia para el presente estudio.

3. RESULTADOS

En esta sección se presentan los hallazgos más relevantes sobre la bioactivación de HAPs por el CYP450.

3.1 Identificación de compuestos pro-genotóxicos y su relevancia en la salud pública

Los HAPs representan a uno de los grupos de compuestos más estudiados por su potencial pro-genotóxico. Son compuestos aromáticos con dos o más anillos de benceno fusionados en diversas configuraciones estructurales, y que no presentan sustituyentes. (Lawal, 2027) Los HAPs se forman principalmente en procesos de combustión incompleta o pirólisis de materia orgánica; por lo que la exposición a éstos es posible por actividades industriales, emisiones vehiculares, cocción de alimentos, o consumo de tabaco. Además, se consideran como contaminantes ambientales ubicuos, por lo que es muy difícil evitar la exposición a éstos. Las vías de ingreso al organismo más importantes son la inhalación, el contacto dérmico y la ingestión. (Mallah *et al.*, 2022; Patel *et al.*, 2020; Sen y Field, 2013)

Son considerados como carcinógenos debido a que los metabolitos derivados de su biotransformación provocan daños genotóxicos con la consecuente acción mutagénica y carcinogénica. (Vázquez-Gómez *et al.*, 2016) Los HAPs comprenden la clase más grande de agentes mutagénicos y carcinógenos confirmados. Por esta razón, figuran en la lista de contaminantes importantes de la Unión Europea (UE) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA). Entre éstos, 16 son considerados prioritarios puesto que se dispone de más información disponible y, sobre todo, hay posibilidad de que las personas estén expuestas a ellos (**Figura 1**). (Ifegwu y Anyakora, 2015)

Entre los tipos de cáncer a los que se han asociado distintos HAPs se encuentran cáncer gástrico, pulmón, colorrectal, vejiga, piel y leucemia. (Ifegwu y Anyakora, 2015)

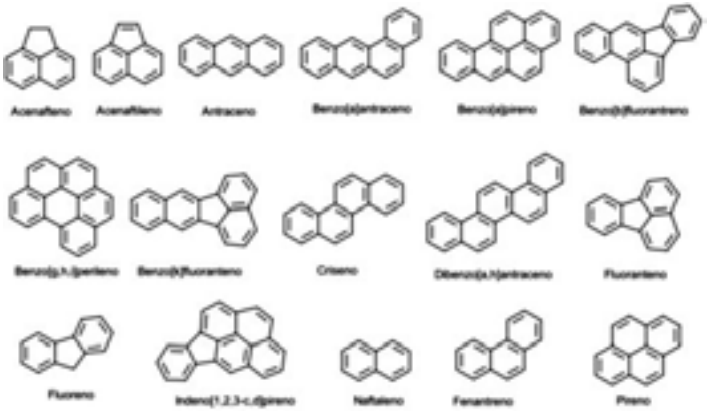

Figura 1. Estructura química de los 16 hidrocarburos aromáticos policíclicos prioritarios

3.2 Bioactivación metabólica mediada por CYP450

A diferencia de los carcinógenos directos, que reaccionan y dañan el ADN, los HAPs necesitan ser primero activados por enzimas de la familia del CYP450. Otras enzimas, pertenecientes a la Fase II del metabolismo, pueden tener una menor participación en la bioactivación, como son la glucuronosiltransferasa (UGT), la *N*-acetiltransferasa (NAT), la sulfotransferasas (ST) y la metiltransferasas (MT). Su participación importante es catalizar reacciones de desactivación del potencial genotóxico de los HARs.

3.2.1 El CYP450

CYP450 es el término colectivo que designa una familia de hemoproteínas que catalizan la biotransformación de sustratos liposolubles de estructuras diversas, tanto endógenos como xenobióticos. Estas enzimas se ubican en el retículo endoplasmico y participan en la denominada Fase I (funcionalización) de la biotransformación de xenobióticos. Modifican a los sustratos principalmente por reacciones de oxidación; y con menor frecuencia, reacciones de reducción y peroxidación. Trabajan conjuntamente con las enzimas de Fase II (que transfieren porciones estructurales a los sustratos) y las proteínas transportadoras de la Fase III (trasladan al metabolito polar hacia la parte extracelular) en la eliminación de xenobióticos. (Baader y Meyer, 2007; Leclerc *et al.*, 2010; Guengerich y Munro, 2013)

Hasta el 2023, se habian descubierto más de 12000 genes *CYP* en los seres vivos, que abarcan desde bacterias, arqueas y virus hasta plantas superiores y animales. Basándose en la similitud de las secuencias y en las relaciones filogenéticas, se considera que los CYP que comparten >40% y 55% de identidad de su secuencia de aminoácidos pertenecen a la misma familia y subfamilia, respectivamente. (Liu *et al.*, 2023)

3.2.2 Conversión a metabolitos reactivos

Si bien la mayoría de las reacciones del CYP450 provocan la generación de grupos polares para incrementar la solubilidad acuosa de los xenobióticos y por ende facilitar su excreción del cuerpo, también involucran la activación metabólica de progenotóxicos. Por ejemplo, si la oxidación de xenobióticos por CYP450, deriva en la formación de intermediarios electrófilos reactivos capaces de reaccionar con el ADN, provoca la formación de aductos potencialmente mutagénicos. (Reed *et al.*, 2018)

Aunque los HAPs presentan una estructura policíclica planar que les permite intercalarse en el ADN, este comportamiento no genera daño directo a la macromolécula. Sin embargo, cuando son biotransformados por CYP450 sufren una conversión a diol-epóxidos altamente reactivos que se unen covalentemente al ADN, causando alteración genotóxica (ej. en genes como TP53). (Vázquez-Gómez *et al.*, 2016)

A nivel general, se ha identificado que las subfamilias de las CYP450 de mayor importancia en la biotransformación de HAPs a sus metabolitos reactivos son las CYP1A1 y CYP1B1. (Shimada y Fujii-Kuriyama, 2004)

3.2.3 Mecanismo de activación de HAPs carcinogénicos

De manera general, los HAPs son compuestos lipofílicos, por lo tanto, atraviesan las membranas celulares con facilidad y arriban al citoplama donde en el retículo endoplásmico se encuentran con la familia CYP450. Durante su transformación, pueden seguir tres rutas principales:

a) la vía de CYP1A1/1B1 y la via CYP450/ epóxido hidrolasa (CYP450/EH),

b) la vía CYP450 peroxidasa,

c) la vía de las aldoceto reductasas (AKR).

La porción estructural de los HAPs conocida como zona bahía, compuesta por tres anillos de fenilo distribuidos de forma no lineal (**Figura 2**), marca su susceptibilidad principalmente a la biotransformación por la vía CYP450/EH. (Moorthy *et al.*, 2015)

Los HAPs suelen ser biotransformados a fenoles, catecoles y quinonas, lo que resulta en la formación de diolepóxidos u *o*-quinonas que pueden reaccionar con el ADN para producir aductos. (Shimada y Fujii-Kuriyama, 2004; Moorthy *et al.*, 2015) Por ejemplo, las quinonas reaccionan con el N-7 de la guanina y el N-3 de la adenina en el ADN. Esta formación de aductos del ADN puede causar desajustes en la replicación del mismo, así como alteraciones en la metilación y/o la unión del promotor, lo que conduce a una mutación, y en última instancia, a la tumorigénesis. Asimismo, los metabolitos pueden promover un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés: Reactive Oxidant Species), que pueden dañar el ADN, lípidos o proteínas, y también participar en el inicio de la carcinogénesis. (Moorthy *et al.*, 2015)

Figura 2. Activación del Benzo[a]pireno por medio de CYP450 y su impacto genotóxico.

3.3 Evidencia de genotoxicidad inducida por metabolitos activados

Entre los estudios realizados para la evaluación del efecto genotóxico de la biotransformación de HAPs por el CYP450 destacan el uso de ratones "knockout" en el que uno o varios genes han sido escindidos; como en los modelos Cyp1a1(−/−), Cyp1a1(+/−), Cyp1b1(−/−). Administrando Benzo[a]pireno (BaP), en los ratones Cyp1a1/1b1(−/−) se encontró una menor cantidad de aductos ADN-BaP, en comparación con los ratones de tipo silvestre. Sin embargo, en el modelo Cyp1a1(−/−) la formación de aductos fue 4 veces mayor que en los ratones de tipo silvestre. Lo anterior sugiere que CYP1A1 es en realidad menos importante para la bioactivación genotóxica de los HAPs o participa de manera más preponderante en su bioactivación para su eliminación.

Otro de los aspectos a tomar en cuenta es que los HAPs son ligandos del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR, por sus siglas en inglés: Aryl hydrocarbon Receptor), el cual al activarse provoca la producción de enzimas metabolizadoras, incluidas CYP1A1 y CYP1B1 (Holme J.A. et al, 2022). Por ello, en un experimento se administró BaP a ratones "knockout" *Ahr(-/-)* y Ahr(+/−) y *Ahr(+/+)*, este último como control de comparación. En estos estudios, a pesar de la ausencia del AhR en los ratones *Ahr(-/-)* y Ahr(+/−), se encontraron aductos de ADN-BaP. Los autores del trabajo atribuyeron este hallazgo a otras enzimas del CYP450 (p.ej. CYP2C) o a enzimas no CYP450 (p. ej. PTGS-2), reguladas por mecanismos independientes al AhR, y que adicionalmente contribuyen a la bioactivación genotóxica del BaP. (Reed *et al.*, 2018)

Un estudio reciente llevado a cabo por Šimečková *et al.*, demostró que ciertos HAPs, especialmente los ligandos al AhR, presentan un perfil genotóxico característico vinculado con su bioactivación por enzimas del sistema CYP450. Los investigadores utilizaron células hepáticas humanas diferenciadas tipo HepaRG para evaluar, mediante ensayos de expresión génica por qRT-PCR, los efectos de varios HAPs sobre genes claves relacionados con el metabolismo

y daño celular. (Šimečková *et al.*, 2022) Entre los compuestos evaluados incluyeron benzo[a]antraceno (BaA), criseno (Chry), benzo[a]pireno (BaP) y benzo[k]fluoranteno (BkF). Se observó una fuerte inducción de CYP1A1, un biomarcador clásico de la activación del AhR, lo que confirmó su participación en la biotransformación de estos compuestos. Esta bioactivación se asoció con la inducción de genes tempranos de respuesta al estrés y marcadores de genotoxicidad, como ATF3, GDF15 y CDKN1A (p21). Lo anterior sugiere que el metabolismo mediado por AhR-CYP1A1 podría ser un evento central en la toxicidad celular inducida por estos HAPs. (Šimečková *et al.*, 2022)

El estudio también comparó estos efectos con los de HAPs de bajo peso molecular (Fluoreno y Pireno), los cuales mostraron una actividad significativamente menor y no indujeron marcadores de estrés celular o genotoxicidad en las células HepaRG.

Por otro lado, un estudio reciente informó sobre la captura de HAPs (88.21 µg) por microplásticos de desechos electrónicos. El lixiviado proveniente de estos microplásticos fue aproximadamente 1000 veces más tóxico que el BaP. Estos HAPs pueden ingresar al organismo humano a través del consumo de agua potable, sales y diversos mariscos que han estado en contacto con microplásticos por lo que presentan un alto potencial de causar cáncer. La Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) informó que los estudios epidemiológicos mostraron un aumento de los casos de cáncer de pulmón debido a la inhalación de HAPs. Los HAPs como benz[a]antraceno, BaP, benzo[b] fluoranteno, criseno y dibenz[a,h]antraceno se consideran sustancias potencialmente cancerígenas para los humanos. (Kumar *et al.*, 2022)

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La relación entre la bioactivación enzimática de los HAPs y el desarrollo de cáncer constituye un paradigma fascinante en toxicología química. Gracias a los estudios realizados acerca de HAPs específicos, se demostró que su genotoxicidad no reside en su estructura química *per se*, sino que es dependiente de su transformación metabólica; de manera que sus metabolitos electrofílicos puedan formar enlaces covalentes con el ADN. Aquí, la especificidad enzimática juega un papel determinante: mientras CYP1B1 funge consistentemente como bioactivador, CYP1A1 muestra una función dual. Esta aparente contradicción se aclara al considerar que el equilibro entre los efectos de activación y desintoxicación depende del contexto fisiológico, la especificidad enzimática y la capacidad de inducción de las enzimas en los tejidos dianas, como pulmón, hígado y piel.

Los estudios en modelos de ratones "*knockout*" indicaron que, si CYP1A1 se encuentra ausente, la carga de aductos de HAPs con el ADN se cuadruplica, lo que sugiere que su papel protector supera al de bioactivador de HAPs en condiciones normales. Por otro lado, el hallazgo más revelador es que incluso en ausencia del sistema regulador de estas enzimas, como el AhR, se presenta actividad genotóxica. Esto complica el panorama de riesgo al revelar la participación de vías metabólicas alternativas independientes del AhR, posiblemente a través de otras enzimas de la familia del CYP450 o sistemas enzimáticos alternos, cuyo papel sea predominantemente de bioactivacion de HAPs.

Además, la activación simultánea de la enzima CYP1A1 y de ciertos indicadores de daño en el ADN, como p21 y ATF3, confirman de forma clara cómo la exposición a compuestos cuya transformacion metabólica afectan al ADN, inician procesos que conducen al cáncer y otras respuestas celulares al daño genotóxico.

Asimismo, el contexto ambiental implica nuevos paradigmas toxicológicos que agravan el panorama debido a la crisis global de contaminación por microplásticos. Al fungir eficazmente como vectores de HAPs, han creado una exposición silenciosa pero constante que ha redefinido las vías tradicionales de contacto, transportando silenciosamente carcinógenos hasta nuestros alimentos, agua e incluso el aire que respiramos. Todo ello representa un riesgo significativo para la salud pública debido a su persistencia ambiental y diversas rutas para su exposición. Resulta imperativo la imposición de nuevos marcos regulatorios que contemplen el riesgo acumulativo de los HAPs transportados por microplásticos, con el fin de desarrollar estrategias más efectivas de prevención frente a esta amenaza invisible que podría alterar nuestro buen estado de salud.

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta revisión demuestran que la actividad genotóxica de los HAPs se encuentra intrínsecamente relacionada con su biotransformación mediante la superfamilia de enzimas CYP450, mayoritariamente por las CYP1A y CYP1B, mediante diversos mecanismos de acción genotóxica. La exposición constante a HAPs, agentes mutagénicos y carcinógenos confirmados, hace necesario que estudios, in vitro e in vivo, correlacionen su actividad con las CYP450, sean desarrollados para entender de mejor forma sus mecanismos de genotoxicidad y, en consecuencia, establecer protocolos de prevención y control de riesgo.

5.1 Limitaciones del trabajo realizado

Esta revisión explora la relación del CYP450 con la bioactivación de HAPs; sin embargo, esta no ha sido elucidada del todo. La razón es que se encontraron resultados inconsistentes en la bibliografía consultada, que provocan complicaciones para establecer generalizaciones sobre la participación del CYP450 como transformador de los HAPs de agentes progenotóxicos a compuestos carcinógenos.

5.2 Nuevas líneas de investigación

Como prevención de los posibles efectos adversos de los HAPs, destaca como área de interés el desarrollo de mejores tecnicas analiticas para su detección y cuantificación en matrices ambientales complejas, ya que un mejor monitoreo de áreas contaminadas permitiría evaluar y prever la exposición humana a estos pro-genotóxicos.

En este sentido, se plantea la necesidad del desarrollo de modelos *in vitro* más representativos que simulen condiciones fisiológicas, respuesta e interacciones moleculares del cuerpo humano ante la exposición de HAPs; integrando a su vez parámetros farmacocinéticos más realistas (particularmente exposiciones crónicas a bajas dosis) y la variabilidad interindividual derivada de polimorfismos genéticos, con el fin de aproximarse a escenarios más reales y complejos para entender de mejor forma sus mecanismos de genotoxicidad.

Agradecimientos

Al Programa de Servicio Social "Elaboración de materiales de divulgación digitalizados para poner al alcance de la comunidad universitaria la información relacionada con las problemáticas de salud que incluyen la carcinogénesis química, la quimioterapia o la quimioprevención" (clave SS-2025-12/157-3976) por ser el espacio institucional que dio lugar a la presente revisión. A la Biblioteca digital UNAM por proporcionar los artículos revisados en formato de texto completo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Baader, M.; Meyer, U. A. Cytochrome P450 (CYP) Monooxygenase Superfamily. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*; Elsevier, 2007; pp 1–4. https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60511-2. (accessed Apr 22, 2025)
2. Dural, E.; Shah, U.-K.; Pritchard, D.; Chapman, K. E.; Doak, S. H.; Jenkins, G. J. S. The Effect of Chronic Dosing and P53 Status on the Genotoxicity of Pro-Oxidant Chemicals *in Vitro*. *Mutagenesis* **2020**, *35* (6), 479–489. https://doi.org/10.1093/mutage/geaa024. (accessed Apr 22, 2025)
3. Guengerich, F. P.; Munro, A. W. Unusual Cytochrome P450 Enzymes and Reactions. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288* (24), 17065–17073. https://doi.org/10.1074/jbc.R113.462275. (accessed Apr 22, 2025)
4. Ifegwu, O. C.; Anyakora, C. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. In *Advances in Clinical Chemistry*; Elsevier, 2015; Vol. 72, pp 277–304. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.08.001. (accessed Apr 22, 2025)
5. Jørn A. Holme J.A.; Jan Vondr´aˇ cek; Miroslav Machala; Dominique Lagadic-Gossmann; Christoph F.A. Vogel; Eric Le Ferrec; Lydie Sparfel; Johan Øvrevik. Lung cancer associated with combustion particles and fine particulate matter (PM2.5) - The roles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Biochem. Pharmacol.* **2023**, 216, 11580. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115801(accessed May 21, 2025)
6. Kumar, R.; Manna, C.; Padha, S.; Verma, A.; Sharma, P.; Dhar, A.; Ghosh, A.; Bhattacharya, P. Micro(Nano)Plastics Pollution and Human Health: How Plastics Can Induce Carcinogenesis to Humans? *Chemosphere* **2022**, *298*, 134267. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134267.
7. Lawal, A. T. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. A Review. *Cogent Environ. Sci.* **2017**, *3* (1), 1339841. https://doi.org/10.1080/23311843.2017.1339841. (accessed Apr 22, 2025)
8. Leclerc, J.; Tournel, G.; Courcot-Ngoubo Ngangue, E.; Pottier, N.; Lafitte, J.-J.; Jaillard, S.; Mensier, E.; Lhermitte, M.; Broly, F.; Lo-Guidice, J.-M. Profiling Gene Expression of Whole Cytochrome P450 Superfamily in Human Bronchial and Peripheral Lung Tissues: Differential Expression in Non-Small Cell Lung Cancers. *Biochimie* **2010**, *92* (3), 292–306. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.12.007. (accessed Apr 22, 2025)
9. Liu, C.; Li, J.; Qi, X.; Wang, L.; Sun, D.; Zhang, J.; Zhang, K.; Li, J.; Li, Y.; Wen, H. Cytochrome P450 Superfamily in Spotted Sea Bass: Genome-Wide Identification and Expression Profiles under Trichlorfon and Environmental Stresses. *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics* **2023**, *46*, 101078. https://doi.org/10.1016/j.cbd.2023.101078.
10. Mallah, M. A.; Changxing, L.; Mallah, M. A.; Noreen, S.; Liu, Y.; Saeed, M.; Xi, H.; Ahmed, B.; Feng, F.; Mirjat, A. A.; Wang, W.; Jabar, A.; Naveed, M.; Li, J.-H.; Zhang, Q. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon and Its Effects on Human Health:An Overeview. *Chemosphere* **2022**, *296*, 133948. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133948. (accessed Apr 22, 2025)
11. Moorthy, B.; Chu, C.; Carlin, D. J. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: From Metabolism to Lung Cancer. *Toxicol. Sci.* **2015**, *145* (1), 5–15. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv040. (accessed Apr 23, 2025)
12. Patel, A. B.; Shaikh, S.; Jain, K. R.; Desai, C.; Madamwar, D. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Sources, Toxicity, and Remediation Approaches. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 562813. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.562813. (accessed Apr 22, 2025)
13. Pérez-Morales López, G.; Morales Gómez, P.; Haza Duaso, A. I. Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs) (I):Toxicidad, Exposición de La Población y Alimentos Implicados. *Rev. Complut. Cienc. Vet.* **2016**, *10* (1), 1–15. https://doi.org/10.5209/rev_RCCV.2016.v10.n1.51869. (accessed Apr 22, 2025)
14. Reed, L.; Arlt, V. M.; Phillips, D. H. The Role of Cytochrome P450 Enzymes in Carcinogen Activation and Detoxication: An in Vivo–in Vitro Paradox. *Carcinogenesis* **2018**, *39* (7), 851–859. https://doi.org/10.1093/carcin/bgy058. (accessed Apr 23, 2025)
15. Sen, S.; Field, J. M. Genotoxicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites. In *Advances in Molecular Toxicology*; Elsevier, **2013**; Vol. 7, pp 83–127. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62645-5.00003-1. (accessed Apr 22, 2025)
16. Shimada, T.; Fujii-Kuriyama, Y. Metabolic Activation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons to Carcinogens by Cytochromes P450 1A1 and1B1. *Cancer Sci.* **2004**, *95* (1), 1–6. https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03162.x. (accessed Apr 23, 2025)
17. Šimečková, P.; Pěnčíková, K.; Kováč, O.; Slavík, J.; Pařenicová, M.; Vondráček, J.; Machala, M. In Vitro Profiling of Toxic Effects of Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Nuclear Receptor Signaling, Disruption of Endogenous Metabolism and Induction of Cellular Stress. *Sci. Total Environ.* **2022**, *815*, 151967. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151967. (accessed Apr 23, 2025)
18. Vázquez-Gómez, G.; Rubio-Lightbourn, J.; Espinosa-Aguirre, J. J. Mecanismos de acción del receptor de hidrocarburos de arilos en el metabolismo del benzo[a]pireno y el desarrollo de tumores. *TIP* **2016**, *19* (1), 54–67. https://doi.org/10.1016/j.recqb.2016.02.006. (accessed Apr 22, 2025)
19. Wu, L.; Luo, H.; Xu, J.; Yu, L.; Xiong, J.; Liu, Y.; Huang, X.; Zou, X. Vital Role of CYP450 in the Biodegradation of Antidiabetic Drugs in the Aerobic Activated Sludge System and the Mechanisms. *J. Hazard. Mater.* **2024**, *469*, 134056. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134056. (accessed Apr 22, 2025)