

Cytochrome P450과 암

이화여자대학교 의과대학 생화학교실

홍 영 숙

= Abstract =

Cytochrome P450 and Cancer

Young Sook Hong

Department of Biochemistry, College of Medicine, Ewha Womans University

The cytochrome P450 (P450) are a large group of constitutive and inducible heme-containing enzymes, which have a central role in the oxidative metabolism of a diverse range of xenobiotics. The majority of chemical carcinogens require metabolic activation before they interact with cellular macromolecules and can cause cancer initiation. The xenobiotic-metabolizing machinery contains two main types of enzymes : the phase I P450 mediating oxidative metabolism, and phase II containing enzymes. Activity of some enzymes implicated in the metabolism of carcinogens presents a great variability between individuals due to the existence of a polymorphism in gene coding for P450. Individual P450s, especially CYP1B1, are overexpressed in different types of tumors. The increased expressions of P450s in tumors is highly significant and is important for understanding tumor development and progression. The tumor-specific expression of P450s provides the basis for the development of novel diagnostic and therapeutic strategies.

KEY WORDS : Cytochrome P450 · Cancer · Polymorphism.

서 론

Cytochrome P450(P450)은 다유전자 가족으로, 구성 성분으로 갖고 있거나 유도되어지며 보조군으로 헴을 갖는 산화효소로, 여러 종류의 생체 이물질(xenobiotics) 대사에 중요한 역할을 한다¹⁻³⁾. 이 효소는 포유류의 가장 큰 유전자 가족 중 하나이고 환원시켰을 때 CO와 복합체를 이루어 450nm에서 특징적인 단백질 흡수가 최고치에 달하기 때문에 pigment(P)450이란 이름이 붙여졌다. P450의 첫 번째 역할은 다양한 종류의 환경 화학물들의 해독작용이다. 외부 병원체로부터 신체를 보호하

는 면역시스템과 같이 P450계는 분자량이 작은 외부화합물로부터 신체를 보호하는 매우 중요한 역할을 한다. 기능적으로 P450은 마이크로솜 내 산화과정 효소로서 말단 산화효소로 작용한다. P450은 보조인자로 NADPH를 사용하여 생리적 온도에서 여러 종류의 기질에 산소가 입체특이적으로 결합하는 것을 촉매 한다(Fig. 1). 또한 P450은 매우 강력한 촉매제로 산화반응에서 P450이 없으면 매우 높은 온도가 필요하며 비특이적으로 반응하게 된다. P450의 대사 작용 결과 기질의 비활성화가 일어나는 데, 어떤 경우에는 P450 대사 결과 반응성이 강한 중간산물로 활성화시켜 만성 또는 급성으로 세포내 독성을 유발시킨다²⁾. P450은 중앙 발생과 진행에

있어 중심역할을 하고 대부분의 발암물질을 활성화 시키거나 비활성화 시켜 종양개시와 촉진에 관여한다²⁴⁾. 더 나아가 P450은 정상 조직이나 종양세포에서 항암 약물들을 대사시키므로 이런 항암 약물들이 작용하는 만성 중량의 반응에도 영향을 준다⁵⁾.

P450의 분류

1991년 이후 P450s를 CYPs라 명명하였고⁶⁾, CYP 다음

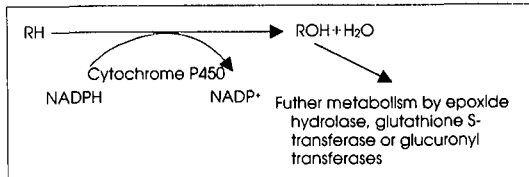


Fig. 1. Representative reaction catalysed by P450. RH represents a broad range of classes of chemical compounds. The P450-catalysed reaction results in the stereospecific incorporation of oxygen into the substrate : the hydroxylated metabolite can then be further metabolized by a range of enzymes including epoxide hydrolase, glutathione-S-transferases or glucuronyl transferases. The outcome of the P450-catalysed reaction is usually deactivation, but in some cases activation of the substrate to a reactive intermediate can occur.

에 아라비아 숫자로 가족(family)을 표시하였다(즉 CYP21처럼 표시함). 이 숫자는 효소의 기능과 관련이 있거나(CYP21은 steroid 21-hydroxylase로 작용함) 또는 임의로 택하기도 한다. 이들은 전문화된 P450 database가 만들어져서 online으로 이용할 수 있다. Table 1에서 보는 바와 같이 P450은 가족, 소가족(subfamily), 개체형으로 나누는 데 핵산과 아미노산 서열의 상동성(homology)을 기초로 하여 P450s은 비슷한 서열을 가지며, 겹치는 부분이 최대 40%는 되어야 P450의 가족이 된다. 가족을 좀 더 세분하여 소가족으로 분류하는 데, 서열의 유사성이 55%이고, 그 표시는 CYP1A, CYP1B, CYP3A, CYP3B처럼 한 가족 안에서 순차적으로 소가족을 나타낸다. 각각의 구성원은 아라비아 숫자로 표시하며(즉 CYP3A4, CYP3A7), 새로운 P450의 서열이 3% 이상 차이가 있어야 한다. 포유동물에는 크게 2종류의 P450이 있다. 이들 중 큰 군(CYP1, CYP2, CYP3, CYP4)은 생체이물질의 대사과정에 관여하고 또 다른 군(CYP11, CYP17, CYP19, CYP21)은 내분비샘에서 구성성분으로 발견되며 스테로이드 합성에 관여한다. 최근에 관상동맥 이완에 있어서 CYP2C8에 대한 생리적 역할이 확인되었고, 또한 P450에 대한 역할이 상피성장인자 수용

Table 1. The classification, nomenclature, and representative substrates of xenobiotic-metabolizing forms of human P450s. The P450s are divided into families, sub-families, and individual forms based on nucleic acid homology. The substrates that are listed are all potential carcinogens or anti-cancer drugs(? indicates that there are no known carcinogenic substrates)

P450 family	P450 sub-family	Individual P450	Substrates
CYP1	CYP1A	CYP1A1	Polycyclic aromatic hydrocarbons
		CYP1A2	Heterocyclic amines, flutamide
CYP2	CYP1B	CYP1B1	Polycyclic aromatic hydrocarbons, heterocyclic amines, oestradiol
		CYP2A	CYP2A6
	CYP2A7		?
	CYP2A13		?
	CYP2B	CYP2B6	Aflatoxin, cyclophosphamide
	CYP2C	CYP2C8	Benzopyrene, paclitaxel
		CYP2C9	paclitaxel
		CYP2C18	?
		CYP2C19	?
	CYP2D	CYP2D6	Methylnitroaminopyridyl butanone (NNK)
	CYP2E	CYP2E1	Nitrosamines, ethanol, benzene
CYP2F	CYP2F1	?	
CYP2J	CYP2J2	?	
CYP3	CYP3A	CYP3A4	Aflatoxin, polycyclic aromatic hydrocarbons, ifosphamide
		CYP3A5	Paclitaxel, etoposide, vinca alkaloids, tamoxifen
		CYP3A7	

체의 신호전달경로에서 밝혀졌다⁷⁾. 위의 두 경우로 P450의 역할은 생리적으로 활성화된 arachidonic acid 대사 산물을 생산하는 것이다.

정상조직에서 P450의 분포

간은 P450이 발현되는 주된 조직이다. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4는 모두 간을 구성하는 성분으로 존재한다. CYP3A4는 정상적으로 사람의 간에 존재하는 주된 P450으로 전체 간 P450의 30%를 차지한다. P450은 간세포에서 발견되는 데 특히 CYP3A4⁸⁾와 CYP1A2⁹⁾는 중추성세포 간세포에 띠 형태로 분포하고 있다. CYP2C는 소포를 통해서 간세포에 일정하게 분포하고 있다¹⁰⁾.

P450의 특별한 형태는 독성물질에 노출되는 소장, 신장, 폐와 같은 간의 조직에서 특히 많은 양이 발견된다¹¹⁾¹²⁾. P450의 특유의 형태는 많은 다른 종류의 조직과 세포 속에서 발견된다. 태아 조직에서 특유한 형의 P450이 발현되는 것은 태아 발달에 따른 조절인 것이다. 이런 태아의 P450은 성인조직과 비교해 보면, 특정 조직과 세포 특이성 발현을 나타내는 것이다¹³⁾.

P450에 의한 발암물질의 대사

P450은 polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH), heterocyclic amine, nitrosamine, 아조 물감, 알킬화 약물을 포함한 여러 화합물 중 다양한 발암물질을 대사 시킨다²⁾⁴⁾. P450에 의한 발암물질의 대사에 관한 많은 연구

가 이루어져 있으며 in vitro에서 특정 발암물질에 관여하는 각각 P450의 대사 능력에 관한 문헌이 많이 축적되어 있다. 발암물질 대사에 관여하는 주요 P450은 CYP1A1, CYP2A6, CYP2E1 그리고 CYP3A4/5이다²⁾. 많은 다른 종류의 P450도 in vitro에서 특정 발암물질을 특정 조건에서 대사시키는 능력이 있다. 그러나 in vivo에서 P450에 의한 발암물질의 대사는 여러 요소가 관여하는 통합방식으로 이루어지는 것으로 생각된다. 이런 요소에는 발암물질에 노출, 특정 조직과 세포에 있는 P450의 상대적 농도, 또는 epoxide hydrolase, glutathione-S-transferase (GST)와 같은 가수분해 효소에 의한 P450 대사의 산화적 산물(흔히 해독작용 이라 함)에 대한 영향 등이 포함된다.

CYP1A1 가족은 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1의 세 유전자를 가지고 있으며 PAHs와 dioxin에 의해 유도된다. PAHs는 산화반응을 촉매하는 CYP1A1의 기질도 된다. 생체이물질에 의한 유전자 조절의 모범이 되는 예는 PAHs와 dioxin에 의한 CYP1A1 유전자가 유도되는 것이다¹⁴⁾. CYP1A1의 중요한 기능은 phase I 약물 대사 효소로서 첫 번째 단계로 소수성인 PAHs를 산화시켜 제거하는 것이다. 그러나 CYP1A1 활성도가 높으면 독성을 유도한다는 보고도 있으며 benzo[a]pyrene (BP)의 대사과정에 의해 잘 설명되어 있다¹⁵⁾. 담배연기와 비배류한 고기 속에 들어 있는 BP은 CYP1A1에 의해 지속적인 산화과정을 거쳐 diol-epoxide-BP로 궁극적인 발암물질이 된다(Fig. 2). 이 물질 뿐만 아니라 다른 중간 대사산물들은 GST와 UDP-glucuronosyltransferase (UGT)와 같은 phase II 효소에 의해 친수성 물

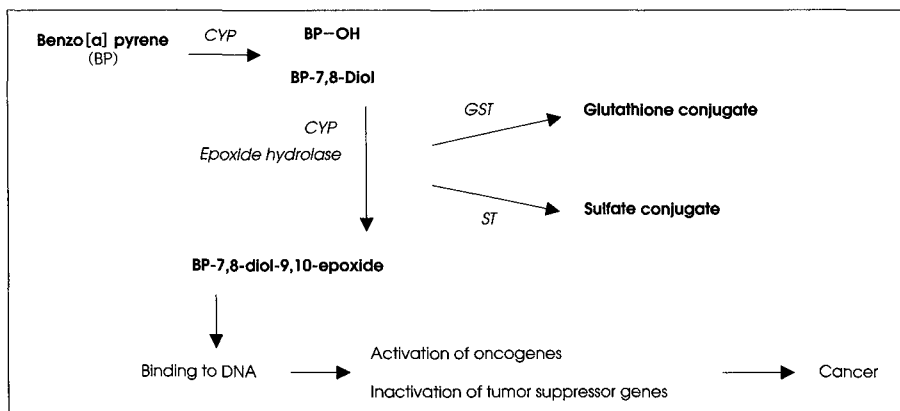


Fig. 2. Gene-exposure interaction in cancer susceptibility to environmental cancer. The ubiquitous procarcinogen benz[a]pyrene is used as an example. CYP, polymorphic genes encoding various CYP enzyme forms ; GST, genes encoding glutathione S-transferases ; ST, genes encoding sulfotransferases.

질로 되어 쉽게 배설되므로 해독이 된다. 그러므로 CYP1A1과 phase II 효소 활성 사이의 비율이 BP 대사로 생성되는 독성 중간 대사산물들의 축적을 피하는 경계가 된다.

CYP1A1, CYP2B1, CYP2B6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A5 단백질이 사람의 폐 조직에서 발현되고 또한 다른 CYP도 발현된다. 생체이물질을 대사시키는 CYP 효소는 각각의 CYP형이 폐조직 위치에 따라 분포 양상은 다르지만 대부분 기관지, 기관지 상피, Clara 세포, type II pneumocyte, 폐포 거대 파지(alveolar macrophage)에서 발현된다¹⁶⁾. P450 효소들은 주로 간에 있으며, 또한 각각의 효소들은 여러 조직에서 발현된다¹⁷⁾¹⁸⁾. 특히 관심을 갖는 것은 유방암, 폐암, 식도암, 난소암, 연골조직암과 같은 고형암에서 P450의 발현이다¹⁷⁾¹⁹⁻²⁴⁾. CYP1B1은 여러 악성암 속에 존재하는 CYP1의 주요한 형태로 확인되었다. 또한 McFadyen 등²⁰⁾은 이 효소가 전이성 질환에서 높은 농도로 발현된다고 하였다. 이것은 mRNA와 단백질이 많다는 것을 의미한다²⁵⁾²⁶⁾. 반면에 CYP1B1 mRNA는 여러 정상 조직에서도 발현되나 단백질은 검출되지 않았다. 종양의 약물 치료는 일반적으로 전이성 질환에 초점이 맞추어져 있지만, 일차 암과 전이성 질환에서 P450의 중요성과 관련성에 대해 이해하는 것이 매우 중요하다.

최근 Dhaini 등²⁴⁾은 형광 정량 면역세포화학(fluorescent-based quantitative immunocytochemistry) 방법으로 전이의 잠재력이 있는 골육종에서 CYP3A4/5가 높은 농도로 발현되었다고 보고하였다. 이 효소는 골육종에서 전이 추정에 대한 표지자로 주목을 받고 있다. CYP3A4/5는 골육종 치료에 사용되는 약물을 포함한 여러 항암제의 대사에 관여한다. 이런 까닭에 이 효소는 화학요법에 대한 골육종의 내성에 있어서 중요한 역할을 한다.

또한 real-time RT-PCR과 면역탁본(immunoblotting) 방법에 의해 vitamin 1- α hydroxylase CYP27B1 mRNA와 단백질의 발현이 정상 대장 세포와 비교해서, 대장암에서 증가됨이 보고 되었다²⁷⁾. 대장암은 일반적으로 항암제에 내성을 가지며 그 결과 이 암을 가지고 있는 사람의 5년간 생존률이 상대적으로 낮다. 대장암에서 CYP27B1 mRNA와 단백질의 발현이 증가하는 것이 이 암을 치료하는 데 있어 중요한 목표로 주목을 받고 있다. 암 세포에서 P450이 존재하는 것은 암의 진행에 대한 다형질 발현 반응의 일부분이다. 즉 P450 효소는 항암약물

인 2-methoxyestradiol을 비활성화 시키거나, 암을 진행시키는 약물인 4-hydroxyestradiol을 활성화시킴으로써 암세포에서의 역할을 제공하는 것이다²⁸⁾²⁹⁾.

인체 암에서 P450의 발현

대부분의 발암화합물들은 그 자체로는 생물학적 영향을 나타내지 않으나 대사 활성화로 세포내 거대분자들과 상호 작용하여 대사활성화를 하게 된다. 많은 화합물들이 P-450과 같은 산화효소(phase I) 의해 활성화 되면 전자 친화성 물질로 전환된다. phase II 효소인 GST, UGT, N-acetyltransferase(NAT)는 비활성화 효소로 작용한다. 전형적인 발암전구물질인 BP의 활성화, 비활성화 과정에 관여하는 중요 유전자들이 Fig. 2에 있다. P450 발현은 사람의 암 특히 유방암, 대장암, 그리고 폐암에서 많은 연구가 되어 있다. 몇몇 연구자들은 P450의 각각의 형태가 존재하는 것을 발견했지만, 한편 종양에서 P450을 검출하지 못한 연구자들도 있다. P450에 대한 연구는 효소 활동도 측정, 면역탁본법과 면역조직화학법에 의한 면역 반응성 단백질 확인, RT-PCR이나 in situ hybridization에 의한 mRNA 확인 같은 여러 방법으로 연구를 진행하고 있다.

1. 유방암

유방암은 여성의 사망과 관련된 가장 흔한 암으로 한국 여성암 중 2번째로 많은 암이다³⁰⁾. 유방암의 발생 원인이 완전히 밝혀지지는 않았지만, 환경, 유전, 영양, 호르몬 등이 관여한다고 알려져 있다. 그 중 가장 중요한 위험인자는 에스트로겐에 노출되는 시간이다³¹⁾. 콜레스테롤에서 에스트로젠 합성에는 많은 효소가 관여하고³²⁾ 이 단백질을 암호화하는 유전자들의 다형성이 유방암 위험도를 증가시키는 인자가 된다. Lee 등³³⁾은 CYP19 유전자형과 유주가 유방암 발달에 중요한 역할을 하며 이 인자들이 한국 여성의 유방암 위험도를 높이는 데 상승 작용을 한다고 보고하였다. 초기의 연구에서 CYP1B1 단백질이 유방암 조직에서 발현되고 정상 유방조직에서는 발현되지 않는 것으로 보고 되었다³⁴⁾. 그 후 CYP1B1 단백질이 암 표지자로 제시되었고, 여러 연구에서 정상 유방조직, 유방암 조직, 배양한 유방 세포에서 mRNA와 단백질 수준에서 CYP1B1이 확인된 만큼 발현되었다³⁵⁾³⁶⁾. Murray 등³⁶⁾과 McFadyen 등²⁶⁾은 면역조직화

학적 분석방법으로 CYP1B1 단백질이 유방암 조직에서는 검출되었지만 같은 환자의 정상 유방 조직에서는 검출할 수 없었으므로 CYP1B1을 암조직의 표지자로 쓸 수 있다는 것을 제시하였다. 그러나 또 다른 연구자들은 각각 다른 사람에서 얻은 종양이나 정상 조직에서 CYP1B1 mRNA가 발현 된다고 보고하였다³⁷⁾. 또한 유방 조직의 일차 세포 배양에서도 CYP1B1 mRNA와 단백질이 발현되었다³⁵⁾. 모든 조직 표본에서 CYP1B1 mRNA가 검출되는 것은 유방 조직에 mRNA가 구성성분으로 존재한다는 것을 말해준다.

많은 유방암 환자에서 효소의 기질로 BP를 사용하여 Aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) 활성도가 측정되었다³⁸⁾. AHH 활성도는 개인간의 차이가 현저하였고 이런 결과가 각 개인간의 차이인지 실험적 요인인지, 예를 들면, 종양 세포질의 다양성 때문인지는 분명치 않다. 정상 유방 조직에서는 AHH 활성도를 관찰할 수 없었다. Pyykko 등³⁹⁾은 153개의 초기 유방암 조직에서 AHH 활성도를 측정하였으며, AHH 활성도를 유방암 예후인자로 사용할 수 있음을 제시 하였다. 그 이유로 질환이 없을 경우와 전체 생존률 둘 다 가능성이 낮을 때는 AHH 활성도가 높기 때문이다. 유방암 조직에서 P450의 여러 형태가 면역 조직화학적 방법으로 확인 되었다. 유방암의 40%에서 CYP1A1을 확인하였고 22%에서는 CYP3A를 확인하였다⁴⁰⁾⁴¹⁾. 정상 조직에서는 면역반응법으로 CYP1A와 CYP3A를 확인할 수가 없었다. CYP2C는 면역탁본법으로 유방 정상 조직과 암 조직에서 비슷한 농도로 확인되었고⁴²⁾, CYP2C mRNA는 RT-PCR로 확인되었다⁴³⁾. 그러나 Albin 등⁴⁴⁾은 Forrester 등⁴²⁾보다 예민도가 낮은 방법을 사용하였지만, 면역탁본법으로 정상조직과 암 조직 모두에서 P450(CYP1A, CYP2B, CYP2C, CYP2E1, CYP3A)을 발견하지 못했다. 최근 Huang 등⁴³⁾은 RT-PCR로 CYP1B1 mRNA, 면역조직화학적 방법과 면역탁본법 둘 다 사용하여 CYP1B1 단백질을 확인하였다. 반대로 CYP1B1 단백질은 정상 유방 조직에서는 확인할 수 없었다. CYP1B1와 관련이 있는 monooxygenase 활성도를 나타내는 17β -estradiol의 4-hydroxylation은 유방암에서 현저히 증가하였다⁴⁵⁾.

유방의 암발생 과정에는 에스트로젠 수용체의 존재 여부, 독성물질에 노출, 또는 유전적 인자들이 관여한다. 유전적 독성물질은 내인적 또는 외부물질이 될 수 있다. 유방상피에서 생성되는 에스트로젠 카테콜은 대표적 유전

독성물질로 자연에 있는 에스트로젠, 에스트로젠 수용체, 에스트리올에 의해 만들어진다. 유방 상피에서 에스트로젠 카테콜의 생성은 CYP1A1, CYP1B1와 같은 monooxygenase의 활성에 달려 있다⁴⁶⁾.

2. 대장암

대장암은 가장 흔한 악성 종양 중 하나이지만 대장암에서 각각형의 P450이 존재하는 지에 대한 연구는 그리 많지 않다. Mekhail-Ishak 등은 대장암에서 P450이 관련된 2개의 monooxygenase를 확인 하였다⁴⁷⁾. 이 monooxygenase는 aminopyrine demethylase와 ethoxyresorufin deethylase로 정상 대장보다 대장암의 경우 이 효소들의 활성도가 현저히 낮았다. Massad 등⁴⁸⁾은 대장암에서 CYP3A4가 적은 양 있고 다른 P450은 존재하지 않는다고 하였다. Murray 등은 면역조직화학적 방법으로 대장암에서 CYP1A, CYP1B1, CYP3A가 과발현 되는 것을 보고하였다³⁹⁾⁴⁹⁾. 그러나 정상 대장에서는 CYP1A, CYP1B1는 확인할 수 없었고, 정상 대장의 15%만이 CYP3A4가 상피세포에 존재하는 것을 확인할 수 있었다. 환경과 특히 식이인자가 대장암 진행에 많은 영향을 주는 요소이지만 대장암 발생과정 중에 P450의 발현에 대한 연구는 거의 주목을 받지 못하고 있다. Murray는 선종에서 CYP1A, CYP3A가 존재하는 것을 확인하였지만⁴⁹⁾, 대장암이 진행 되는 동안에 P450이 발현되는 것과 대장암 발생과 진행에 있어 각각의 P450의 역할이 무엇인지 확인 하는 연구가 필요하다.

3. 폐 암

역학 연구에서 모든 암의 90% 이상이 환경요인과 관련이 있으며 그 중에서 특히 담배연기와 섭취하는 식이가 주요 요인이다⁵⁰⁾. 담배가 폐암의 가장 중요 원인 물질이기 때문에 폐암에서 각각의 P450 발현에 대한 연구는 많이 있다. 정상과 105명의 폐암 환자의 마이크로솜에서 AHH 활성도 측정이 이루어 졌는데, 많은 수의 종양에서 AHH 활성이 정상보다도 증가함을 확인하였으나 분석하려고 한 조직의 조직병리학적 형태에 따른 언급은 없었다⁵¹⁾

폐 조직은 PAHs, BP 그리고 DNA adduct를 만드는 여러 종류의 N-nitrosoamines과 같은 발암 전구물질을 활성화 시킨다⁵²⁾. 최근 BP의 최후의 발암성 대사물질인 diol-epoxide-BP가 사람의 기관지 상피세포에서 종양 억제 유전자인 p53 변이를 유도하여 폐암을 유발하는 것으로 알려졌다⁵³⁾. BP를 활성화 시키는 CYP효소 중 CYP1

과 CYP3A 가족이 관여하고 이런 CYP는 사람 폐조직의 여러 종류의 세포에서 발현 된다⁵⁴⁾. 담배에 의해 유도되는 폐암의 주요 목표인 기관지 상피세포에서는 CYP1A1과 CYP1B1이 발현되고⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 이 CYP 형태는 담배 연기에 의해 유도된다. 부가하여, 기도 상피세포에는 CYP3A5 mRNA와 단백질이 있다¹¹⁾. 그러므로 사람의 폐는 발암물질과 다른 독성물질을 활성화시키므로, 폐에서 CYP를 활성화 시키는 인자들은 폐암과 화학물질로 유도된 폐질환의 위험도에도 영향을 미친다. 여러 화합물에 의한 CYP1A1과 CYP3A4의 유도는 많이 연구되었으나¹¹⁾⁵⁵⁾ 사람 폐 조직에서 효소의 유도 연구는 많지 않다. 그러나 CYP1A1과 CYP1B1 유도가 담배 연기 때문이라는 것이 알려져 있으나, 폐의 CYP3A의 중요 형태인 CYP3A5가 간에서는 유도되지 않았다⁵⁷⁾.

CYP1A1 mRNA는 폐암에서 northern hybridization으로 확인하였고⁵⁸⁾ (각각 조직병리학적 확인은 없었지만), 재미있게도 CYP1A1이 발현된 표본 중 1/2에서 10kb의 mRNA가 확인되었다. 이 mRNA는 정상 CYP1A1 mRNA (2.8kb)의 정상 크기보다 더 크다. 그러나 다른 연구에서 종양 특유의 CYP1A1 mRNA를 아직 추적하지 못했다. 비소세포암에서 CYP1A1이 존재하는 것이 면역탁본법으로 확인되었지만 이 연구에서 CYP2B, CYP2C8, CYP2E1, CYP3A4/5가 확인되지 않았다⁵⁹⁾. 그러나 Kivisto 등은 RT-PCR과 면역조직학적 방법으로 비소세포성 폐암에서 CYP3A5가 존재하나 CYP3A4 mRNA는 어떤 폐암 조직에서도 존재하지 않는다고 보고하였다⁶⁰⁾. 또한 면

역조직학 방법으로 CYP3A5가 암세포 속에 존재한다는 것을 발견하였다. Czerwinski 등⁶¹⁾은 RNase 보호 정량법으로 비소세포성 폐암에서 CYP2B7, CYP4B1과 P450 reductase가 존재하고 있음을 확인하였으나 정상과 비교하여 감소되었다. 그러나 P450 발현 데이터를 설명할 때 비교 유전자로 β -actin의 적절한 사용과 종양의 세포 충실성에 대한 설명은 없었다.

4. 간 암

설치류 간종양 진행과정에서 P450 발현은 많은 연구가 있으나 인체 종양에서의 연구는 많지 않다. 이들 중에는 간에 있는 이차 종양으로 연구를 하였는데 간으로 전이가 일어난 종양이 있는 일차 간종양과의 비교는 부적절 하였다. 면역탁본법으로 옆에 붙어 있는 조직과 비교해서 간암에서는 CYP3A와 CYP2C가 감소함이 밝혀졌다. 그러나 이 분석은 괴사와 괴사가 아니고, 종양도 아닌 간과의 사이를 구별하지는 못했다⁶²⁾. CYP3A는 면역조직학 방법으로 간암에 있는 것이 확인되었으나 CYP3A를 발현시키는 종양의 수는 연구 결과마다 현저히 달랐다. Murray 등⁶³⁾과 Fritz 등⁶⁴⁾은 간암의 경우 각각 42% (13/41)와 14% (2/14)의 CYP3A의 면역 반응성을 나타냈고, 후자는 연구 대상의 69%가 면역반응성이 있다고 보고한 바 있다.

P450 다형성과 암 위험도

많은 종류의 P450 유전자(CYP1A1, CYP2D6, CYP-

Table 2. Functional importance of polymorphism in human P450s involved xenobiotic metabolism

Enzyme	Substrates	Frequency	Functional effects	Clinical effects
CYP1A1	Carcinogens	Relatively high	Unproven	No
CYP1A2	Drugs, carcinogens	High	Polymorphic induction	Yes
CYP1B1	Carcinogens, estrogens	Rare null alleles	At least seven haplotypes with similar activity	Yes, glaucoma
CYP2A6	Nicotine, drugs, carcinogens	Frequent missense mutations High in orientals Less frequent in caucasians	Important for nicotine metabolism	Yes
CYP2B6	Drugs,	Relatively high	Reduced drug metabolism	Yes
CYP2C8	Some drugs,	High	Taxol metabolism	(Yes)
CYP2C9	Drugs,	Relatively low	Very significant	Yes
CYP2C19	Drugs	High	Very significant	Yes
CYP2D6	Drugs		Very significant	Yes
CYP2E1	Carcinogens, solvents, some drugs	High	Not shown	No
CYP3A4	Drugs, carcinogens	Low	Some variants have functional effects	(Yes)
CYP3A5	Drugs,	High	Significant	(Yes)

Table 3. Selected human xenobiotic-metabolizing CYP isoforms and examples of human tissues and procarcinogens activated by them

Feature	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A6	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Genetic polymorphism	Yes*	Not yet known	Not yet known	Yes	Yes	Not yet known
Tissue of expression	Liver, lung, urinary bladder, placenta etc	Liver	Liver	Liver, lung, intestine, kidney, brain	Liver, intestine, lung, leukocytes	Liver, Gastrointestinal tract
CYP-activated carcinogenic or procarcinogenic compounds substrates (from ambient air, tobacco smoke, dietary sources, work environment)	BP, other PAH	Aromatic amines, nitrosamines, tobacco-specific nitrosamines (NNK)	Mycotoxins (AFB1), Aromatic amines, nitrosamines, tobacco-specific nitrosamines (NNK)	Tobacco-specific nitrosamines (NNK)	Tobacco-specific nitrosamines (NNK, NNN), styrene, vinyl chloride, benzene, butadiene	Mycotoxins (AFB1, AFG1), BP, hormones, 1-nitropyrene

* : Yes indicates that genetic polymorphisms have been found for the respective gene. Abbreviations AFB1, aflatoxin B1 ; AFG1, aflatoxin G1 ; NNK, 4-(methylnitrosamine)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNN, N-nitrosornornicotine

2E1)들은 다형성을 가지고 있다(Table 2). 이 다형성이 P450의 양과 기능적 활동도에 영향을 미친다. 여러 종류의 발암물질들은 다형성 P450에 의해 대사되기 때문에 암 위험도와 P450 다형성의 관계에 대한 연구들이 많이 있다⁶⁵⁾⁶⁶⁾. Phase I 과 II 효소를 암호화하는 많은 유전자들이 확인되었고 클론되었다⁶⁷⁾. 그리하여 대립인자 변이체, 또는 유전적 결함으로 인한 다양성이 관찰되었다. 사람의 CYP1에서 CYP3의 중요 형태와 CYP에 의해 활성화되는 전구 발암물질과 발암물질들은 Table 3에 있다.

흡연자들의 폐암에 대한 감수성을 변경시키는 인자로서 이런 다형성 유전자들에 대한 관심이 높아져 있다. 유전적으로 활성화시키는 용량이 크거나, 담배 속에 있는 발암물질을 비활성화시키는 능력이 낮은 흡연자들이 담배와 관련된 암에 걸릴 확률이 높다고 가정하는 것은 주목할 만하다. CYP isoenzyme들은 여러 종류의 생체 이물질의 산화를 촉매하는 phase I 효소이다. CYP1A1은 BP이나 dimethylbenzanthracene(DMBA)과 같은 PAHs를 대사 활성화시키는 효소로, 흡연에 의해 효소의 활성이 증가한다. 코카사스인과 아시아인 사이에는 두개의 유전적 다형성이 존재한다. 그 중 하나는 CYP1A1 유전자의 3'-noncoding 영역에 있는 Msp I 인식부위에 의해 생기는 것이며, 다른 하나는 이 유전자의 exon 7에 있는 헴이 결합하는 부위에서 염기 하나가 치환되어 일어나는 Ile-Val 다형성이다. CYP1A1의 대립인자 변이는 아시아인보다 코카사스인이 더 낫다. 데이터에 따르면 아시아

인들이 폐암과 Msp I 변이유전자형 사이에 밀접한 관계가 있다고 보고 되었다⁶⁸⁾. 부가하여 Msp I 변이와 관련된 암 발생 위험도는 흡연 정도에 따라 달라지는데, 약한 흡연자들은 2배 이상 높고 심한 흡연자들은 10배에 가깝게 높다. 여러 연구에서 코카사스인에서는 밀접한 관계가 없음을 보여주었다⁶⁸⁾⁶⁹⁾. CYP1A2는 aromatic amine, heterocyclic amine, nitroaromatic 화합물, 진균독소, 에스테론과 같은 화합물의 대사 활성화에 관여한다.

CYP2A6는 니코틴과 같은 담배 연기 성분과 전구 발암물질을 포함하여 임상적 또는 독성학적으로 관심이 있는 여러 화합물의 산화에 관여한다. CYP2A6 유전자의 두개의 변이 대립유전자가 밝혀졌고, 이 변이된 대립유전자의 동종접합성(homozygosity)은 대사화된 표현형으로 간주한다. CYP2A6의 다형성은 최근에 발견되었고 변이 CYP2A6 대립유전자와 폐암 사이의 연관성에 대한 연구는 한정되어 있다⁶⁸⁾.

CYP2D6는 다양한 치료 약물의 대사에 관여하며 이 효소의 활성의 변화는 임상적으로 매우 중요하다. CYP-2D6는 또한 담배 연기 속에 있는 nitrosamine의 활성화에 관여하고 니코틴의 대사에 관여한다.

CYP2E1은 N-nitrosoamines, 벤젠, 스티렌, 사염화탄소, 에틸렌 글리콜, 에탄올과 같은 용매 발암물질의 활성화와 대사 작용에 여러 역할을 한다. CYP2E1 유전자의 두개의 중요한 다형성이 확인되었다. 즉 전사 조절 부위에 있는 Rsa I/Pst I 다형성 부위와 intron 6에 있

는 Dra I 다형성이다. 여러 연구에 의하면 변이 대립유전자는 아시아인에 있어서 효소 활성이 증가하고 코카스인에서는 활성이 낮아진다고 보고 되었다⁶⁸⁾.

CYP19 유전자는 테스토스테론과 안드로스틴다이온에서 에스트로젠이 생성되는 반응을 촉매하는 aromatase를 암호화 한다⁷⁰⁾⁷¹⁾. CYP19 유전자의 다형성에 관한 연구가 보고 되었는데 그 중의 하나는 exon7에서 C가 T로 변이되어 264번 아미노산이 Arg에서 Cys로 바뀌는 것으로 아시아인에게 매우 흔하고 유방암을 일으키는 위험률이 높은 변형인자로 여겨진다⁷²⁾. CYP1B1은 에스트로젠의 카테콜 대사산물인 4-hydro-xyestradiol의 생성에 관여 한다⁷³⁾. CYP1B1 유전자의 exon 3에 있는 C가 G로 변이되어 432번 아미노산이 Leu에서 Val으로 바뀌게 된다. 이 Leu/Leu 유전자형은 아시아인에서는 유방암 발병률을 높여주는 것으로 보고 되었다⁷³⁾. 그러나 이와 다른 결과도 있다⁷⁴⁾. 한국인에게 있어서 음주가 CYP19 Arg264 Cys 다형성에 영향을 주어 유방암 위험률이 달라질 수 있으나, CYP1B1 Leu432 Val 다형성에는 그 역할을 못한다는 보고도 있다³³⁾.

각각의 P450 다형성을 확인하는 첫 번째 방법은 높은 암발생 위험도를 가진 유전자 표지자를 확인해 내는 것이다. 그러나 현재까지의 연구는 만족스럽지 못하다. 각각의 P450 다형성과 특정 암에 관한 많은 연구에서 암발생 위험도가 상대적으로 높다는 것이 밝혀졌다. 이런 위험도는 다형성과 특히 GST μ 와 같은 가수분해 효소를 관련지을 때 증가하며, 이것은 편평세포폐암 연구에서 CYP1A1 다형성과 GST μ 를 결합시켰을 때 위험도가 증가하는 것이 잘 설명되어 있다⁷⁵⁾. 각각의 암 유형에서 다양한 P450 다형성을 체계적으로 분석하는 방법이 DNA microarray 법으로 연구되고 있지만 적절한 역할적, 병리적 조절이 가능한 특정화된 집단을 탐색하여 연구하는 것이 필요하다.

요 약

Cytochrome (P450)은 구성성분으로 커다란 군을 이루며 헴을 갖고 유도될 수 있는 효소이다. 이 효소는 다양한 생체이물질의 산화적 대사과정에서 중요한 역할을 한다. P450 효소의 기질들도 많은 것이 발암물질이고 그 외 다른 기질은 항암 약물들이다. 그러므로 P450들은 중앙 생물학에서 다양한 잠재력을 가지면서 중요한 역할을

한다. 여러 가지의 P450 유전자는 다형성을 가지며, 특정 조직에서 암으로 발전될 위험도를 증가시키는 것과 관련이 있다. 각각의 P450들은, 특히 CYP1B1은 서로 다른 형의 종양에서 과발현 되고 있다. 종양에서 P450들의 발현 증가는 고도의 유의성을 가지며 종양으로의 발전과 진행과정을 이해하는 데 중요한 것이다. 종양에 따른 특이적 P450의 발현은 새로운 종양의 진단과 치료 전략으로 발전하는 데 기초가 되는 것이다.

중심 단어 : Cytochrome (P450) · 암 · 다형성.

References

- 1) Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al : *P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics* 1996 ; 6 : 1-42
- 2) Gonzalez FJ, Gelboin HV : *Role of human cytochrome P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. Drug Metab Rev* 1994 ; 26 : 165-183
- 3) Wrighton SA, Stevens JC : *The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. Crit Rev toxicol* 1992 ; 22 : 1-21
- 4) Windmill KF, McKinnon RA, Zhu X, Gaedigk A, Grant DM, McManus ME : *The role of xenobiotics metabolizing enzymes in arylamine toxicology and carcinogenesis : functional and localization studies. Mutat Res* 1997 ; 376 : 153-160
- 5) Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M : *The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents : implications for drug interactions. Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 40 : 523-530
- 6) Nebert DW, Nelson DR : *P450 gene nomenclature based on evolution. Methods Enzymol* 1991 ; 206 : 3-11
- 7) Chen JK, Wang DW, Falck JR, Capdevila J, Harris AR : *Transfection of an active cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase indicates that 14,15-epoxyeicosa trienoic acid functions as an intracellular second messenger in response to epidermal growth factor. J Biol Chem* 1999 ; 274 : 4764-4769
- 8) Murray GI, Barnes TS, Sewell HF, Ewen SW, Melvin WT, Burke MD : *The immunocytochemical localization and distribution of cytochrome P-450 in normal human hepatic and extrahepatic tissues with a monoclonal antibody to human cytochrome P-450. Br J Clin Phar-*

- macol* 1988 ; 25 :465-475
- 9) Murray GI, Foster CO, Barnes TS, Weaver RJ, Synder CP, Ewen SW : *Cytochrome P4501A expression in adult and fetal human liver. Carcinogenesis* 1992 ; 13 : 165-169
 - 10) Yokose T, Doy M, Taniguchi T, Shimada T, Kakiki M, Horie T, et al : *Immunohistochemical study of cytochrome P450 2C and 3A in human non-neoplastic and neoplastic tissues. Virchows Archiv* 1999 ; 434 :401-411
 - 11) Anttila S, Hukkane J, Hakkola J, Stjernvall T, Beaune P, Edwards RJ, et al : *Expression and localization of CYP3A4 and CYP 3A5 in human lung. Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 ; 16 :242-249
 - 12) Sempoux C, Starkel P, Stevens M, Van Den Berge V, Horsmans Y : *Cytochrome P450 3A proteins are expressed in B lymphocytes but not in T lymphocytes. Pharmacogenesis* 1999 ; 9 : 263-265
 - 13) Juchaqu MR, Boutelet-Bochan H, Huang Y : *Cytochrome P450- dependent biotransformation of xenobiotics in human and rodent embryonic tissues. Drug Metab Rev* 1998 ; 30 :541-568
 - 14) Whitlock JP : *Induction of cytochrome P4501A1. Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999 ; 39 :103-125
 - 15) Brooks RA, Gooderham NJ, Edwards RJ, Boobis, AR, Winton DJ : *The mutagenicity of benzo [a]pyrene in mouse small intestine. Carcinogenesis* 1999 ; 20 : 109-114
 - 16) Hukkanen J, Pelkonen O, Hakkola J, Raunio H : *Expression and regulation of xenobiotic metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes in human lung. Crit Rev Toxicol* 2002 ; 32 :391-411
 - 17) Murray GI, McFadyen MC, Mitchell RT, Cheung YL, Kerr AC, Melvin WT : *Cytochrome P450 CYP3A in human renal cell cancer. Br J Cancer* 1999 ; 79 : 1836-1842
 - 18) Hashizume T, Imaoka S, Mise M, Terauchi Y, Fujii T, Miyazaki H, et al : *Involvement of CYP2J2 and CYP2F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 300 :298-304
 - 19) Murray GI : *The role of cytochrome P450 in tumor development and progression and its potential in therapy. J Pathol* 2000 ; 192 :419-426
 - 20) McFadyen MC, Cruickshank ME, Miller ID, McLeod HL, Melvin WT, Haites NE, et al : *Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer. Br J Cancer* 2001 ; 85 :242-246
 - 21) Bareis P, Bises G, Bischof MG, Cross HS, Peterlik M : *25-Hydroxyvitamin D metabolism in human colon cancer cells during tumor progression. Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 285 :1012-1017
 - 22) Giibson P, Gill JH, Khan PA, Seargent JM, Martin SW, Batman PA, et al : *Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) is overexpressed in human colon adenocarcinomas relative to normal colon : implications for drug development. Mol Cancer Ther* 2003 ; 2 : 527-534
 - 23) Godoy W, Albano RM, Moraes EG, Pinho PR, Nunes RA, Saito EH, et al : *CYP2A6/2A7 and CYP2E1 expression in human esophageal mucosa : regional and inter-individual variation in expression and relevance to nitrosamine metabolism. Carcinogenesis* 2002 ; 23 : 611-616
 - 24) Dhaini HR, Thomas DG, Giordano TJ, Johnson TD, Biermann JS, Leu K, et al : *Cytochrome P450 CYP3A4/5 expression as a biomarker outcome in osteosarcoma. J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2481-2485
 - 25) Murray GI, Melvin WT, Greenlee WF, Melvin WT : *Regulation function and tissue specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001 ; 41 :297-316
 - 26) McFadyen MC, Breeman S, Payne S, Stirk C, Miller ID, Melvin WT, et al : *Immunohistochemical localization of cytochrome P450 CYP1B1 in breast cancer with monoclonal antibodies specific for CYP1B1. J Histochem Cytochem* 1999 ; 47 :1457-1464
 - 27) Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, et al : *25-Hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. Lancet* 2002 ; 357 :1673-1674
 - 28) Lakhani NJ, Sarker MA, Venitz J, Figg WD : *2-Methoxyestradiol, a promising anticancer agent. Pharmacotherapy* 2003 ; 23 :165-172
 - 29) Dawling S, Roodi N, Parl FF : *Methoxyestrogens exert feedback inhibition on cytochrome P450 1A1 and 1B1. Cancer Res* 2003 ; 63 :3127-3132
 - 30) Yoo KY, Park SK, Sung JH, Kang DH, Kim YC, Kang HS, et al : *High risk groups for female breast cancer in Korea. J Korean Cancer Assoc* 1998 ; 30 :435-439
 - 31) Yager JD : *Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. J Natl Cancer Inst Monogr* 2000 ; 27 :67-73
 - 32) Thompson PA, Ambrosone C : *Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr* 2000 ; 27 :125-134
 - 33) Lee KM, Abel J, Ko Y, Harth V, Park WY, Seo JS, et

- al : *Genetic polymorphism of cytochrome P450 19 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk in Korean women. Br J Cancer* 2003 ; 88 : 675-678
- 34) Eltom SE, Larsen MC, Jefcoate CR : *Expression of CYP1B1 but not CYP1A1 by primary cultured human mammary stromal fibroblasts constitutively and in response to dioxin exposure : role of the Ah receptor. Carcinogenesis* 1998 ; 19 : 1437-1444
- 35) Spink DC, Spink BC, Cao JQ, DePasquale JA, Pentecost BT, Fasco MJ, et al : *Differential expression of CYP1A1 and CYP1B1 in human breast epithelial cell and breast tumor cells. Carcinogenesis* 1998 ; 19 : 292-298
- 36) Murray GI, Taylor MC, McFayden MC, Mckay JA, Greenlee WF, Burke MD, et al : *Tumor specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. Cancer Res* 1997 ; 57 : 3026-3031
- 37) Hellmold H, Rylander T, Magnusson M, Reihner E, Warner M, Gustafsson JA : *Characterization of cytochrome P450 enzymes in human breast tissue from reduction mammoplasties. J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 886-895
- 38) Mason ME, Okey AB : *Aryl hydrocarbon hydroxylase activity in mouse, rat, and human mammary tumors. Cancer Res* 1981 ; 41 : 2778-2782
- 39) Pyykko K, Tumala R, Aalto L, Perkiö T : *Is aryl hydrocarbon hydroxylase activity a new prognostic indicator for breast cancer? Br J Cancer* 1991 ; 63 : 596-600
- 40) Murray GI, Foster CO, Barnes TS, Weaver RJ, Ewen SW, Melvin WT, et al : *Expression of cytochrome P4501A in breast cancer. Br J Cancer* 1991 ; 63 : 1021-1023
- 41) Murray GI, Weaver RJ, Paterson PJ, Ewen SW, Melvin WT, Burke MD : *Expression of xenobiotics metabolizing enzymes in breast cancer. J Pathol* 1993 ; 169 : 347-353
- 42) Forrester LM, Hayes JD, Millis R, Barnes D, Harris AL, Schlager JJ, et al : *Expression of glutathione S-transferases and cytochrome P450 in normal and tumor breast tissue. Carcinogenesis* 1990 ; 11 : 2163-2170
- 43) Huang Z, Fasco MJ, Figue HL, Keyomarsi K, Kaminsky LS : *Expression of cytochrome P450 in human breast tissue and tumors. Drug Metab Dispos* 1996 ; 24 : 899-905
- 44) Albin N, Massaad L, Toussint C, Mathieu MC, Morizet J, Parise O, et al : *Main drug-metabolizing enzyme systems in human breast tumors and peritumoral tissues. Cancer Res* 1993 ; 53 : 3541-3546
- 45) Liehr JG, Ricci MJ : *4-Hydroxylation of oestrogens as markers of human mammary tumors. Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 3294-3296
- 46) Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Gierthy JF, Hayes CL, Li Y, et al : *Induction of cytochrome P4501B1 and catechol estrogen metabolism in ACHN human renal adenocarcinoma cells. J Steroid Biochem Mol Biol* 1997 ; 62 : 223-232
- 47) Mekhail-Ishak K, Hudson N, Ming-Sound T, Batist G : *Implication for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. Cancer Res* 1989 ; 49 : 4866-4869
- 48) Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al : *Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. Cancer Res* 1992 ; 52 : 6567-6575
- 49) Mckay JA, Murray GI, Weaver RJ, Ewen SW, Melvin WT, Burke MD : *Xenobiotics metabolizing enzyme expression in colonic neoplasia. Gut* 1993 ; 34 : 1234-1239
- 50) IARC : *Cancer ; Causes, Occurrences and Control. Tomatis L (Ed) Lyon, IARC Scientific Publication, 1990, 100*
- 51) Sabadie N, Richter-Reichhelm HB, Saracci R, Mohr U, Bartsch H : *Inter-individual differences on oxidative benz[a]pyrene metabolism by normal and tumorous surgical lung specimens from 105 lung cancer patients. In J Cancer* 1981 ; 27 : 417-425
- 52) Autrup H : *Carcinogen metabolism in cultured human tissues and cells. Carcinogenesis* 1990 ; 11 : 707-712
- 53) Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP : *Preferential formation of benz[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. Science* 274 : 430-432
- 54) Guengerich FP : *Bioactivation and detoxification of toxic and carcinogenic chemicals. Drug Metab Dispos* 1993 ; 21 : 1-6
- 55) Willey JC, Coy EL, Frampton MW, Torres A, Apostolakis MJ, Hoehn G, et al : *Quantitative RT-PCR measurement of cytochromes P4501A1, 1B1, and 2B7, microsomal epoxide hydrolase and NADPH oxidoreductase expression in lung cells of smokers and nonsmokers. Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 ; 17 : 114-124
- 56) Mace K, Bowman ED, Vautravers P, Shields PG, Harris CC, Pfeifer AM : *Characterization of xenobiotic-metabolizing enzyme expression in human bronchial mucosa and peripheral lung tissues. Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 914-920
- 57) Schuetz EG, Schuetz JD, Strom SC, Thompson MT,

- Fisher RA, Molowa DT, et al : *Regulation of human liver cytochrome P450 in family 3A in primary and continuous culture of human hepatocytes. Hepatology* 1993 ; 18 : 1254-1262
- 58) McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, McMahon NA, Yu SJ, Hubbard WC, et al : *Expression of CYP1A1 gene in patient with lung cancer ; evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation in primary pulmonary carcinomas. J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 1333-1339
- 59) Toussaint C, Albin N, Massaad L, Grunenwald D, Parise O Jr, Morizet J, et al : *Main Drug- and carcinogen - metabolizing enzyme systems in human non-small cell lung cancer and peritumoral tissues. Cancer Res* 1993 ; 53 : 4604-4612
- 60) Kivisto KT, Griese EU, Fritz P, Linder A, Hakkola J, Raunio H, et al : *Expression of cytochrome P450 3A enzymes in human lung : a combined RT-PCR and immunohistochemical analysis of normal tissue and lung tumors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996 ; 353 : 207-212
- 61) Czerwinski M, McLemore TL, Gelboin HV, Gonzalez FJ : *Quantification of CYP2B7, CYP4B1, and CYPOR messenger RNAs in normal human lung and lung tumors. Cancer Res* 1994 ; 54 : 1085-1091
- 62) el Mouelhi M, Didolkar MS, Elias EG, Guengerich FP, Kauffman FC : *Hepatic drug metabolizing enzymes in primary and secondary tumors of human liver. Cancer Res* 1987 ; 47 : 460-466
- 63) Murray GI, Paterson PJ, Weaver RJ, Ewen SW, Melvin WT, Burke MD : *The expression of cytochrome P450, epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in hepatocellular carcinoma. Cancer* 1993 ; 71 : 36-53
- 64) Fritz P, Behrle E, Beaune M, Kroemer HK : *Differential expression drug metabolizing enzymes in primary and secondary liver neoplasm : immunohistochemical characterization of cytochrome P4503A and glutathione S-transferase. Histochemistry* 1993 ; 99 : 443-451
- 65) Nebert DW, Ingelmanns-Sundberg M, Daly AK : *Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. Drug Metab Rev* 1999 ; 31 : 467-487
- 66) d'Errico A, Taioli E, Chen X, Vineis P : *Genetic polymorphism and the risk of cancer : a review of the literature. Biomarkers* 1996 ; 1 : 149-173
- 67) Nelson DR, Kamatiki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, et al : *The P450 super-family : update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. DNA Cell Biol* 1993 ; 12 : 1-51
- 68) Vineis P, Malats N : *Strategic issues in the design and interpretation of studies on metabolic polymorphisms and cancer. IARC Scientific Publications* 1999 ; 148 : 51-61
- 69) Bouchaedy C, Wikman H, Benhamous S, Hirvonen A, Dayer P, Husafvel-Pursiainen K : *CYP1A1 genetic polymorphism, tobacco smoking and lung cancer risk in a French caucasian populations. Biomarkers* 1997 ; 2 : 131-134
- 70) Healey CS, Dunning AM, Durocher F, Teare D, Pharoah PD, Luben RN, et al : *Polymorphism in the human aromatase cytochrome P450 gene (CYP19) and breast cancer risk. Carcinogenesis* 2000 ; 21 : 189-193
- 71) Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, Egawa C, Noguchi S : *Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese woman. Int J Cancer* 2000 ; 89 : 325-328
- 72) Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR : *17 β -Estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P4501B1. Proc Natl Acad Sci* 1996 ; 93 : 9776-9781
- 73) Zheng W, Xie DW, Jin F, Cheng JR, Dai Q, Wen WQ, et al : *Genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000 ; 9 : 147-150
- 74) Watanabe J, Shimada T, Gillam EMJ, Ikuta T, Suemasu K, Higashi Y, et al : *Association of CYP1B1 genetic polymorphism with incidence to breast and lung cancer. Pharmacogenetics* 2000 ; 10 : 25-33
- 75) Le Marchand L, Sivaraman L, Pierce L, Seifried A, Lum A, Wikens LR, et al : *Association of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphism with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. Cancer Res* 1998 ; 58 : 4858-4863