
***XRCC1, GSTM1 EN EPHX1* POLYMORFISMEN ZIJN PREDICTIEF VOOR
MICRONUCLEUSFREQUENTIES IN MENSELIJKE POPULATIES :**

resultaten van een 'pooled analysis' van de gegevens van het Human MicroNucleus project.

Synthese

M. Kirsch-Volders¹, A. Tremp¹

in samenwerking met S. Bonassi², M. Roelants³, N. Holland⁴, W. P. Chang⁵, E. Zeiger⁶, P. Aka¹, L. Godderis⁷, H. Ishikawa⁸, B. Laffon⁹, P. Leopardi¹⁰, L. Lucero¹¹, R. Mateuca¹, L. Migliore¹², H. Norppa¹³, M. Pitarque¹¹, J. P. Teixeira¹⁴ and M. Fenech¹⁵

¹ Laboratorium voor Cellulaire Genetica, Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, B-1050
Brussel, Belgium

² Department of Environmental Epidemiology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro,
Genoa, Italy

³ Laboratorium voor Antropogenetica, Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, B-1050
Brussel, Belgium

⁴ School of Public Health, University of California, Berkeley, CA 94720-7360, USA

⁵ Institute of Environmental Health Sciences, National Yang Ming University Medical
School, Taipei, Taiwan, ROC

⁶ Errol Zeiger Consulting, Chapel Hill, NC, USA

⁷ Laboratorium voor Arbeidshygiëne en -Toxicologie, Katholieke Universiteit Leuven,
Kapucijnenvoer 35/6, 3000 Leuven, Belgium

⁸ Department of Public Health and Preventive Medicine, Mie University School of
Medicine, Edobashi 2-174, Tsu 514-8507, Japan

⁹ Dpto. Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias, Universidade da Coruña,
Campus A Zapateira s/n, 15071 La Coruña, Spain

¹⁰ Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, I-00161, Rome, Italy

¹¹ Grup de Mutagènesi, Departament de Genètica I de Microbiologia, Facultat de Ciències,
Edifici Cn, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain

¹² Dipartimento di Scienze dell'Uomo e dell' Ambiente e del Territorio, Università di Pisa,
Via San Giuseppe 22, 65100 Pisa, Italy

¹³ Laboratory of Molecular and Cellular Toxicology, department of Industrial Hygiene and
Toxicology, Finnish Institute of Occupational Health, Topeliuksenkatu 41 aA, FIN-00250
Helsinki, Finland

¹⁴ National Institute of Health, Environmental Health and Toxicology Department, Largo 1
de de Dezembro, 4000 Porto, Portugal

¹⁵ CSIRO Health Sciences and Nutrition, Gouger Street, P.O. Box 10041, Adelaide, SA
5000, Australia

Het doel van deze studie was om een ‘pooled’ analyse uit te voeren om de predictiviteit te bestuderen van genetische polymorfismen betrokken in metabolisme (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *EPHX1*, *CYP2E1*) en DNA repair (*hOGG1*, *XRCC1*, *XRCC3*) voor de spontane background frequenties aan micronucleï (MN) en voor MN *in vivo* geïnduceerd door beroepsblootstelling aan mutagenen. Deze data zou een wetenschappelijke basis vormen voor de interpretatie van MN op individueel niveau gegrond op genetische informatie. Deze informatie zal ook nuttig zijn voor donorselectie in *in vitro* genotoxiciteitsassays, om te verzekeren dat gevoelige genotypes in de test bestudeerd worden, en voor een betere opvolging van arbeiders blootgesteld aan mutagenen, die door hun genetische opmaak een hoger risico lopen op genoomschade.

We hebben data verzameld van 861 individu's (655 mannen en 206 vrouwen), tot onzer beschikking gesteld door 7 laboratoria. We analyseerden alle data met Poisson regressie op het verband tussen genetische polymorfismen en MN frequenties bekomen met de cytokinesis-block micronucleustest in menselijke lymfocyten.

We toonden aan dat de polymorfismen voor *EPHX1*¹¹³, *EPHX1*¹³⁹, *GSTM1* en *XRCC1*³⁹⁹ een significante invloed hebben op MN frequenties in binucleaire lymfocyten. In controle individu's was de aanwezigheid van een variant allel voor *EPHX1* (*His* op codon 113 of *Arg* op codon 139) geassocieerd met verhoogde MN frequenties. In de blootgestelde populatie vonden we dat *GSTM1 null* individu's lagere MN waarden hadden dan *GSTM1 wild type* individu's. Individu's met het *Arg/Gln XRCC1*³⁹⁹ genotype hadden hogere MN frequenties dan *wild type Arg/Arg* individu's. Deze observaties werden bevestigd in de totale bevolking.

Deze genetische polymorfismen kunnen dus aangeraden worden als nuttige informatie voor het begrijpen van onverwacht hoge MN frequenties op individueel niveau, na blootstelling aan mutagenen waarvan te verwachten is dat hun impact afhankelijk zal zijn van deze enzymen.