

---

***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.

**Synthèse**

M. Kirsch-Volders<sup>1</sup>, A. Tremp<sup>1</sup>

in samenwerking met S. Bonassi<sup>2</sup>, M. Roelants<sup>3</sup>, N. Holland<sup>4</sup>, W. P. Chang<sup>5</sup>, E. Zeiger<sup>6</sup>, P. Aka<sup>1</sup>, L. Godderis<sup>7</sup>, H. Ishikawa<sup>8</sup>, B. Laffon<sup>9</sup>, P. Leopardi<sup>10</sup>, L. Lucero<sup>11</sup>, R. Mateuca<sup>1</sup>, L. Migliore<sup>12</sup>, H. Norppa<sup>13</sup>, M. Pitarque<sup>11</sup>, J. P. Teixeira<sup>14</sup> and M. Fenech<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Laboratorium voor Cellulaire Genetica, Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, B-1050  
Brussel, Belgium

<sup>2</sup> Department of Environmental Epidemiology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro,  
Genoa, Italy

<sup>3</sup> Laboratorium voor Antropogenetica, Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, B-1050  
Brussel, Belgium

<sup>4</sup> School of Public Health, University of California, Berkeley, CA 94720-7360, USA

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

<sup>6</sup> Errol Zeiger Consulting, Chapel Hill, NC, USA

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

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

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

<sup>10</sup> Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, I-00161, Rome, Italy

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

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

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

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

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

Le but de cette étude était d'effectuer une analyse groupée ('pooled analysis') afin d'établir l'effet prédictif de polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *EPHX1*, *CYP2E1*) et la réparation de l'ADN (*hOGG1*, *XRCC1*, *XRCC3*) pour ce qui concerne la fréquence spontanée de micronoyaux (MN) dans la population globale et pour les MN causés *in vivo* par des agents mutagènes propres à l'activité professionnelle. Ces résultats devraient donner une base scientifique à l'interprétation des variations individuelles de MN s'appuyant sur l'information génétique. Cette information sera également utile dans la sélection de donneurs pour des tests de génotoxicité *in vitro* en vue de s'assurer que les génotypes à risque sont inclus dans le test et que l'on suive de plus près les travailleurs qui, exposés à des agents mutagènes, présentent un risque accru de dommage au génome en raison de leur patrimoine génétique.

Nous avons réuni des données afférentes à 861 personnes (655 hommes et 206 femmes) en provenance de 7 laboratoires. Les rapports entre les polymorphismes génétiques et les fréquences de MN obtenus par le *ex vivo/in vitro* cytokinesis-block micronucleus test dans des lymphocytes humains ont été analysés par la méthode de 'Poisson regression'. Nous avons montré que les polymorphismes de *EPHX1*<sup>113</sup>, *EPHX1*<sup>139</sup>, *GSTM1* et *XRCC1*<sup>399</sup> ont une influence significative sur les fréquences de MN dans les lymphocytes binucléés. Chez les individus du groupe contrôle, on constate que la présence d'une allèle variante de *EPHX1* (*His* au codon 113 ou *Arg* au codon 139) augmente la fréquence de MN. Chez les individus exposés, on a observé que les individus de type *GSTM1 null* avaient des valeurs de MN plus faibles que chez les individus de type *GSTM1 wild type*. Les individus porteurs du génotype *Arg/Gln XRCC1*<sup>399</sup> avaient des fréquences de MN plus élevées que les individus de type *Arg/Arg wild type*. Ces observations furent confirmées dans la population globale.

De ce fait, ces polymorphismes génétiques peuvent être conseillés en tant que source d'information utile à la compréhension de fréquences individuelles de MN particulièrement élevées à la suite d'une exposition à des agents mutagènes dont on s'attend à ce que leur impact soit influencé par ces enzymes.