

SPP Politique Scientifique

Journée d'étude

30 octobre 2003

ITUH - Bruxelles

Enjeux de la susceptibilité génétique en milieu professionnel

**Applications du génotypage pour une meilleure interprétation de
l'exposition professionnelle**

Dominique LISON
Unité de Toxicologie Industrielle - UCL

Applications du génotypage pour une meilleure interprétation de l'exposition professionnelle

D. Lison

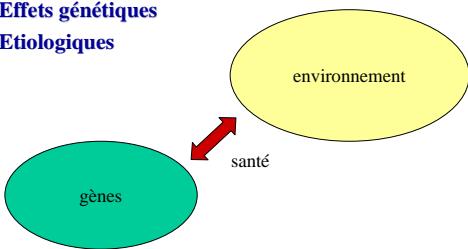
unité de Toxicologie industrielle et de Médecine du Travail
Université catholique de Louvain

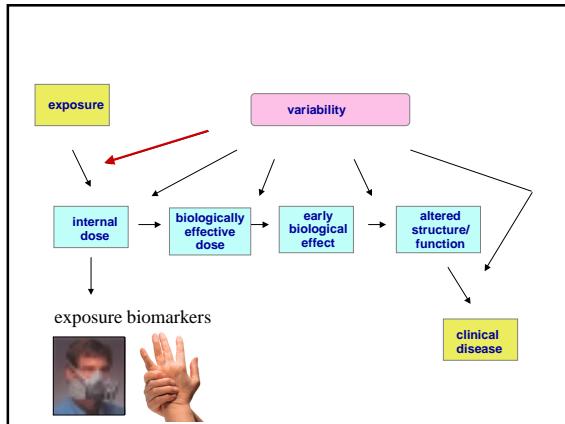
Tests génétiques

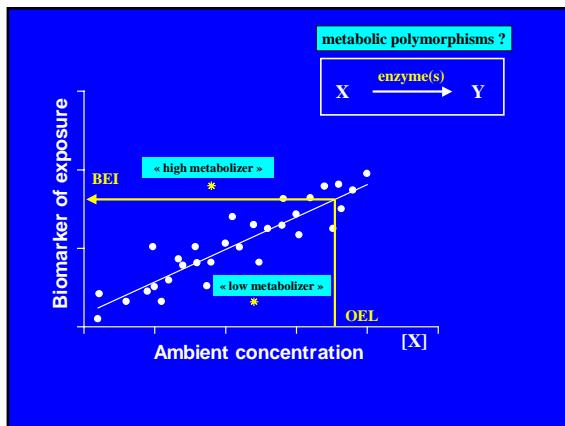
- "Prévisionnel" de maladie
 - monogénique : p.ex. chorée Huntington (*gène-environnement*)
 - complexe : p.ex. diabète (*environnement-gènes*)
- Polymorphisme - variabilité, susceptibilité
 - p.ex. NAT2 et amines aromatiques
- Effets génétiques
 - p.ex. aberrations chromosomiques
- Etiologiques
 - p.ex. amiante et cancer

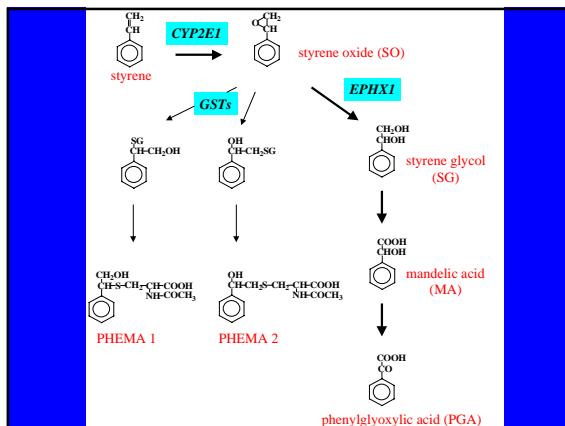
Tests génétiques

- "Prévisionnel" de maladie
- Polymorphisme - variabilité, susceptibilité
- Effets génétiques
- Etiologiques









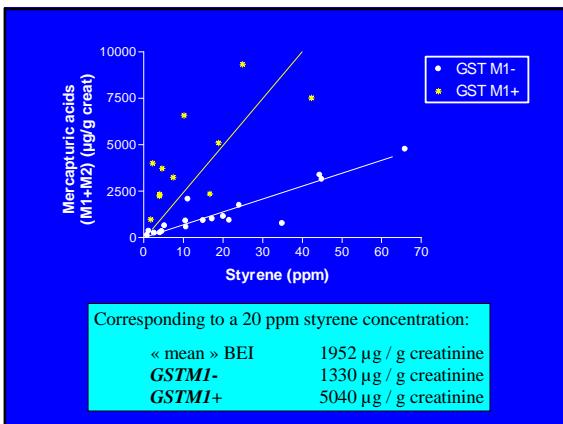
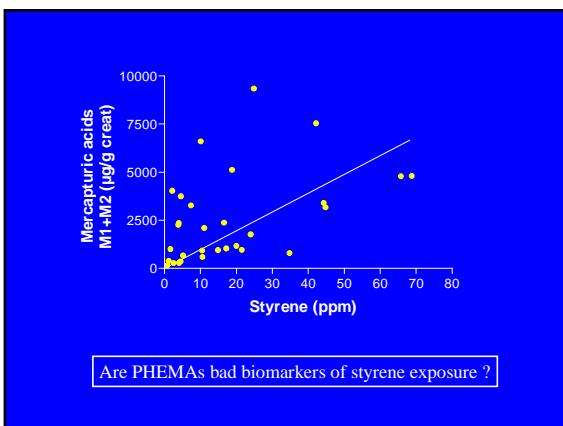
Experimental protocol: styrene study

study population: 30 workers from a fibreglass-reinforced plastics factory

investigated substance: styrene

measurements:

	ambient air: styrene (diffusive badges)
urine:	mandelic acid (MA) phenylglyoxylic acid (PGA) PHEMAs (M1 and M2) creatinine
genotyping:	<i>CYP2E1*5A, CYP2E1*6 and CYP2E1*1B</i> <i>EPHX1</i> (exons 3 and 4) <i>GSTM1</i> and <i>GSTT1</i>



Dependent variables	Independent variables		Partial r ²	Slope	p value*
II MA+ PGA pathway	BMI <i>CYP2E1*IB</i> <i>Arg¹³⁹</i> age	22 Kg.m ⁻² heterozygous <i>His^{139/His¹³⁹}</i> 25 year-old	0.30 0.17 0.12 0.08	negative positive positive positive	0.002 0.007 0.009 0.023
				model r ² : 0.67	intercept: 1.79
I2 Mercapturic acids pathway	<i>GSTM1</i> <i>GSTM1*His¹³⁹</i> <i>CYP2E1*IB</i>		0.58 0.03 0.06	positive positive positive	0.0001 0.020 0.021
				model r ² : 0.72	intercept: 1.82

* partial r² p value

concept of « individualized biomonitoring »

For TLV-20 ppm:
718 mg/g creatinine
>420 mg/g creatinine

Experimental protocol: volunteer study

26 students exposed to 50 mg/m³ of styrene (11.6 ppm) for 8 hours

Measurements:

- blood: before exposure; styrene (+ ethanol)
- urine: MA and PGA
- PHEMAs (4 different forms!)



genotyping:
CYP2E1 (alleles *5A, *6, *IB)
GST (*GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1*)
EPHX1 (exons 3 and 4)

Dependent variables	Independent variables	Partial r ²	Slope	p value*
MA	<i>CYP2E1</i> mRNA	0.22	positive	0.016
		model r ² : 0.22		
Total PHEMAs	<i>GSTM1*CYP2E1</i> mRNA	0.77	positive	0.0001
		model r ² : 0.77		
[R,R]-M1	<i>GSTM1*CYP2E1</i> mRNA Tobacco consumption <i>His¹³⁹</i> BMI	0.82 0.03 0.03 0.02	positive negative positive negative	0.0001 0.0490 0.0396 0.0480
		model r ² : 0.90		

best candidate biomarker of styrene exposure

