

Eine Querschnittsstudie zur selbstberichteten Chemikalienempfindlichkeit im Zusammenhang mit Genvarianten Fremdstoff metabolisierender Enzyme

Eckart Schnakenberg, Karl-Rainer Fabig, Martin Stanulla, Nils Strobl, Michael Lustig, Nathalie Fabig, Werner Schloot

Zusammenfassung

Hintergrund

N-Acetyltransferasen (NAT) und Glutathion S-Transferasen sind am Stoffwechsel ubiquitär vorkommender Chemikalien beteiligt. Mit Hilfe der wichtigen biochemischen Prozesse der Acetylierung und Glutathion-Konjugation werden Fremdstoffe, wie karzinogene heterozyklische und aromatische Amine, durch diese Enzyme deaktiviert. Die Gene dieser Enzyme weisen individuell unterschiedliche Varianten (sog. Polymorphismen) auf, die Einfluss auf den Metabolismus von Chemikalien haben. Da die Polymorphismen für den Stoffwechsel von Chemikalien von wichtiger Bedeutung sind, haben wir die vorliegende Studie konzipiert. In dieser Studie wurden Betroffene, die über eine erhöhte Chemikalienempfindlichkeit berichten, im Zusammenhang mit Nicht-Betroffenen und dem Vorliegen genetischer Varianten in den Fremdstoff-abbauenden Enzymen NAT2, GSTM1, GSTT1 und GSTP1 verglichen.

Methode

Von 800 Probanden, die einen Fragebogen mit zehn Punkten im Hinblick ihrer Chemikalienempfindlichkeit beantworteten, stimmten 521 nicht miteinander verwandte Probanden der Teilnahme an der Studie zu. Nachfolgend wurden die Polymorphismen der NAT2, GSTM1, GSTT1 und GSTP1 Gene analysiert.

Ergebnisse

Die Studien Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der NAT2, GSTM1 und GSTT1 Varianten zwischen Probanden mit und ohne selbstberichteter Chemikalienempfindlichkeit. Probanden mit selbstberichteter Chemikalienempfindlichkeit waren signifikant häufiger NAT2 Langsamacetylierer (OR=1.81, 95% CI=1.27-2.59, p=0.001). Die Gene GSTM1 und GSTT1 waren signifikant häufiger homozygot deletiert bei Betroffenen, die über eine erhöhte Chemikalienempfindlichkeit berichteten verglichen mit Nicht-Betroffenen (GSTM1: OR=2.08, 95% CI=1.46-2.96, p=0.0001; GSTT1: OR=2.80, 95% CI=1.65-4.75, p=0.0001). Für die GSTP1 Genvarianten wurden in Verbindung mit den GSTM1, GSTT1 und NAT2 Genen zusätzliche Effekte beobachtet.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studien Population zeigen, dass Langsamacetylierer und/oder Träger einer homozygoten GSTM1 und/oder GSTT1 Deletion häufiger über eine Chemikalienüberempfindlichkeit berichten.

A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes

Abstract

Background:

N-acetyltransferases (NAT) and glutathione S-transferases (GST) are involved in the metabolism of several ubiquitous chemical substances leading to the activation and detoxification of carcinogenic heterocyclic and aromatic amines. Since polymorphisms within these genes are described to influence the metabolism of ubiquitous chemicals, we conducted the present study to determine if individuals with self-reported chemical-related sensitivity differed from controls without self-reported chemical-related sensitivity with regard to the distribution of genotype frequencies of *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphisms.

Methods:

Out of 800 subjects who answered a questionnaire of ten items with regard to their severity of chemical sensitivity 521 unrelated individuals agreed to participate in the study. Subsequently, genetic variants of the *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* genes were analyzed.

Results:

The results show significant differences between individuals with and without self-reported chemical-related sensitivity with regard to the distribution of *NAT2*, *GSTM1*, and *GSTT1* gene variants. Cases with self-reported chemical-related sensitivity were significantly more frequently *NAT2* slow acetylators (controlled OR = 1.81, 95% CI = 1.27–2.59, $P = 0.001$). *GSTM1* and *GSTT1* genes were significantly more often homozygously deleted in those individuals reporting sensitivity to chemicals compared to controls (*GSTM1*: controlled OR 2.08, 95% CI = 1.46–2.96, $P = 0.0001$; *GSTT1*: controlled OR = 2.80, 95% CI = 1.65–4.75, $P = 0.0001$). Effects for *GSTP1* gene variants were observed in conjunction with *GSTM1*, *GSTT1* and *NAT2* gene.

Conclusion:

The results from our study population show that individuals being slow acetylators and/or harbouring a homozygous *GSTM1* and/or *GSTT1* deletion reported chemical-related hypersensitivity more frequently.

(Originalpublikation: A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes.

Environmental Health 2007, 6: 6, erhältlich unter

<http://www.ehjournal.net/content/pdf/1476-069X-6-6.pdf>; autorisierte Übersetzung mit freundlicher Genehmigung: E. Schnakenberg)

Danksagung: Diese Arbeit wurde Karl-Rainer Fabig gewidmet, der am 28. Mai 2005 plötzlich verstarb.

umwelt medizin gesellschaft 2008; 21(4): 286-294

Autoren: Karl-Rainer Fabig, Nathalie Fabig, Hamburg; Prof. Dr. med. Martin Stanulla, M.Sc., Hannover; Nils Strobl, Michael Lustig, Werner Schloot, Bremen;
Korrespondenzautor: Dr. rer. nat. Eckart Schnakenberg, Institut für Pharmakogenetik und Genetische Disposition, Ostpassage 7, 30853 Langenhagen, Tel.: 0511/ 20 30 448, Fax: 0511/ 20 30 447, es@ipgd.org, www.ipgd.org.