

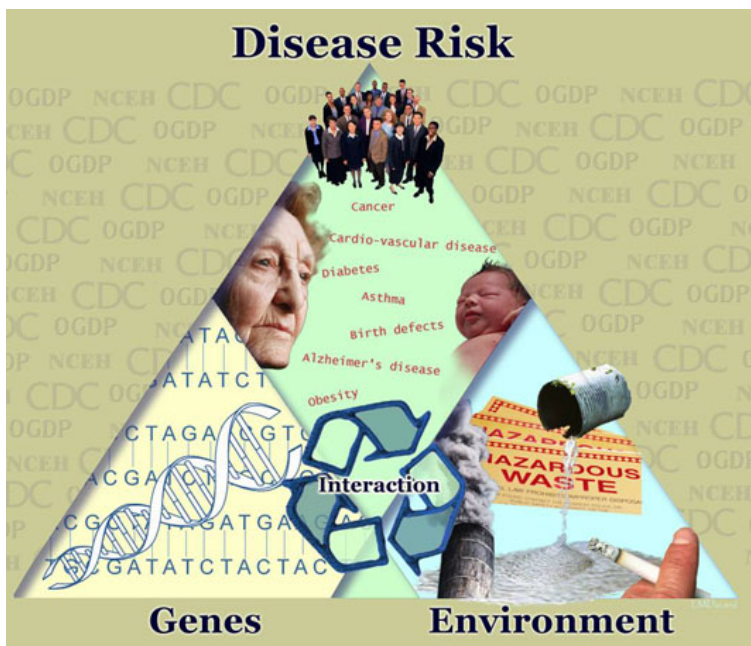
Toxicogenomische toepassingen in biomonitoringsstudies

Het onderzoek binnen strategische doelstelling vier, workpackage Toxicogenomische toepassingen in biomonitoringstudies wordt geënt op twee verwante onderzoeksrichtingen: toxicogenomics en toxicogenetics. Vertrekkend vanuit de toxicologie die staat voor de studie van de schadelijke effecten als gevolg van de blootstelling aan lichaamsvreemde stoffen, houden toxicogenomische toepassingen betrekking op de impact van schadelijke stoffen op het genetisch materiaal van de mens.

Auteur: Joost Van Delft (Universiteit Maastricht)

Download dit artikel (in pdf)

Bezoek de website van het Steunpunt Milieu en Gezondheid



Genexpressie biomarker voor effect

De mens wordt via zijn leefmilieu continu blootgesteld aan vele verschillende lichaamsvreemde stoffen, waarvan sommigen bij te hoge dosis kunnen leiden tot ongewenste effecten op de gezondheid van de betreffende persoon. Om ten tijde van de blootstelling te kunnen bepalen of een blootstelling leidt tot een effect in het lichaam zonder dat er al sprake is van een gezondheidseffect, zijn er vele verschillende biologische monitoringsmethoden ontwikkeld. Met deze methoden wordt dan een vroeg biologische effect, ofwel de inwendige effectieve dosis, geanalyseerd, zoals in geval van kankerverwekkende stoffen beschadigingen of veranderingen in DNA. Voorbeelden hiervan zijn de komeetest en de microkernen-test uit Luik III. Nadelen van dit soort methodes zijn dat voor elk gezondheidseffect weer een andere biologische monitoringsmethode moet worden toegepast (de mens wordt normaliter aan een complexe combinatie van stoffen blootgesteld die vele effecten kunnen veroorzaken), en de relatieve ongevoeligheid (de blootstelling moet vrij hoog zijn om een effect te kunnen meten). Er valt dus een grote winst te behalen door nieuwe methoden te ontwikkelen die breder toepasbaar en gevoeliger zijn. Dit is een van de twee doelstellingen van dit luik.

Ieder organisme, dus ook de mens, is het product van zijn genen in combinatie met zijn leefomgeving. Genen coderen voor eiwitten, die de basis zijn voor elk proces dat in een organisme plaatsvindt. De activiteit van genen, en daarmee van eiwitten, wordt strikt gereguleerd en is continu onhevig aan veranderingen. De respons van cellen of een organisme op de blootstelling aan een vreemde stof, is frequent het gevolg van veranderde genactiviteiten.

Een bekend voorbeeld is dioxine, dat in de cel bindt aan de Ah-receptor waardoor dit complex de activiteit van vele genen drastisch verhoogt, hetgeen uiteindelijk leidt tot een kanker. Het analyseren van veranderde genactiviteiten zou in theorie dus gebruikt kunnen worden als biomarker in biologische monitoring studies.

Recent zijn methoden beschikbaar gekomen, die het mogelijk maken om de activiteit van honderden genen tegelijkertijd te analyseren. Deze genomische methoden werden toegepast om nieuwe biomarkers - gebaseerd op metingen van de genactiviteit in witte bloedcellen - t.b.v. biomonitoring in Luik III te ontwikkelen, te valideren en uiteindelijk toe te passen. Om enerzijds de complexiteit niet te verhogen en anderzijds omdat in Luik III bij biomonitoring van oudere personen carcinogene risico's ook een belangrijk eindpunt is, werd de aandacht gericht op kankerverwekkende stoffen, waarbij sigarettenrook en belangrijke verbindingen daaruit als model werden gebruikt. Na een ontwikkelingsfase met cellen die in de reageerbuis werden blootgesteld, werd een eerste monitoringstudie uitgevoerd met rokers versus niet-rokers. De meest veelbelovende genen werden vervolgens geselecteerd voor toepassing in een grootschalige monitoringstudie van Luik III uit het Steunpunt. De analyses hiervan laten zien dat grote verschillen in genactiviteit bestaan tussen de verschillende regio's in Vlaanderen.

Genetisch variaties als een biomarker voor gevoeligheid

Het is bekend dat mensen verschillend kunnen reageren op een gelijkwaardige blootstelling aan schadelijke stoffen. Zo zal de een bijvoorbeeld op jonge leeftijd longkanker krijgen ten gevolge van sigarettenrook terwijl een ander redelijk gezond leeft en door kan roken tot aan een hoge leeftijd. Bij de effectiviteit van medicijnen wordt soms dezelfde extreme variatie waargenomen: de ene patiënt reageert goed op een geneesmiddel, terwijl hetzelfde geneesmiddel bij een andere patiënt helemaal geen effect heeft. Genetische verschillen mensen liggen vaak ten grondslag aan dit verschil in gevoeligheid op stoffen van buitenaf. In de menselijke populatie komt bijna elk gen in meerdere varianten voor. Hierdoor bestaan ook varianten in de door de genen gecodeerde eiwitten, die vervolgens de werking van dat eiwit kunnen beïnvloeden. Om de schadelijke effecten van lichaamsvreemde stoffen op de mens beter te kunnen begrijpen, is het daarom noodzakelijk dat bij de monitoringstudies van Luik III ook de varianten in relevante genen van de proefpersonen worden geanalyseerd. Waar in het verleden maar een paar varianten in een enkel gen werden bestudeerd, is het nu noodzakelijk vanwege de sterk toegenomen kennis op dit terrein – o.a. omdat het humane genoom nu bekend is – veel meer varianten in meerdere genen tegelijkertijd te onderzoeken. Hiervoor zijn echter wel nieuwe methoden nodig met een veel grotere capaciteit dan de huidige klassieke technieken. Het opzetten en toepassen van zulke methoden was de andere doelstelling van dit luik.

Voor vele varianten is het waarschijnlijk, maar nog niet onderzocht, dat ze de gezondheidseffecten veroorzaakt door schadelijke stoffen uit het milieu beïnvloeden. Om deze vele varianten tegelijkertijd te kunnen bestuderen zijn de nieuwste genomische methodieken toegepast, waardoor de capaciteit van de analyses fors toe kan nemen. Deze werden ontwikkeld voor varianten uit relevante genen, zoals genen die betrokken zijn bij het metabolisme van

lichaamsvreemde stoffen of bij het ontstaan van kanker. Hierna volgde een valideringsfase, en vervolgens wordt de methode toegepast in de monitoringstudies van Luik III uit het Steunpunt. Aangezien nog niet alle andere biomarkers zijn gemeten, zijn op dit moment slechts voorlopige conclusie mogelijk, waarbij de nadruk lag op het identificeren van genetische varianten die blootstelling-effect relaties beïnvloeden. Een voorbeeld zijn de varianten in GSTT1, welke het effect van cadmium op een DNA-beschadiging kunnen beïnvloeden, hierbij zijn dus meer en minder gevoelige populaties te identificeren.

De uit dit luik voortkomende nieuwe biomarkers voor effect en voor genetische gevoeligheid waren niet alleen van belang voor de in Luik III van dit Steunpunt uitgevoerde biomonitoringsstudies naar de gezondheidseffecten van stoffen uit het milieu. Ze kunnen natuurlijk ook toepasbaar zijn in toekomstige studies, zoals bijvoorbeeld een follow-up van de studie om informatie te vergaren over lange termijn effecten en om te analyseren wat de effecten zijn van eventuele preventieve maatregelen die uit dit Steunpunt zullen voortvloeien teneinde de belasting van de bevolking aan schadelijke stoffen te verminderen. Als zodanig kunnen ze sterk beleidsondersteunend zijn. Het combineren van biomarkers voor effect met die voor genetische gevoeligheid, maakt het in principe mogelijk om een betere inschatting te maken van risico's ten aanzien van een milieubelasting voor de individuele mens en om extra gevoelige personen en groepen te identificeren. Alhoewel dit Luik zich met name richt op kanker als gezondheidseffect, zijn de biomarkers universeel toepasbaar, en daardoor relevant voor het ondersteunen van een breed milieu- en gezondheidsbeleid.

* Deze nieuwsbrief is een gemeenschappelijk initiatief van vier verschillende actoren: de Gezondheidsinspectie van de Vlaamse Gemeenschap, het Steunpunt Milieu & Gezondheid, Cel Milieu en Gezondheid van de Administratie Milieu-, Natuur-, Land en Waterbeheer en de medisch milieukundigen verbonden aan de LOGO's. Samen maken zij deel uit van het Vlaams Medisch Milieukundig Netwerk. Bij de verschillende bijdragen aan de nieuwsbrief wordt duidelijk aangegeven worden wat de achtergrond van een auteur is. De informatie in dit artikel valt onder de verantwoordelijkheid van de auteur. Behalve voor verkoop of commerciële doeleinden staat het iedereen vrij artikels of informatie van deze nieuwsbrief of website over te nemen, bijvoorbeeld in uw eigen nieuwsbrief of krant, samen te vatten of vertalen of voorwaarde dat u deze nieuwsbrief als bron vermeldt. We zouden het op prijs stellen om een kopie van uw publicatie te ontvangen op de coördinatiecel van het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Voor adresgegevens (raadpleeg de contactpagina).

[^ top](#)